

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.24-002.5

Эльгали А.И., Асеев А.В., Рясенский Д.С., Гришкина Н.А.

## ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской академии» Минздрава России, 170100, г. Тверь, Россия

В 2018 г. внесены ключевые изменения в рекомендуемое лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, обозначен приоритет пероральных препаратов над инъекционными. Впервые в истории была предложена новая полностью пероральная 20-месячная схема лечения. Режим рекомендует бетадаквиллин и линезолид вместе с левофлоксацином/моксифлоксацином, циклосерином/клофазимином. Эта схема лечения отличается от принятого в России стандартного 4 режима химиотерапии МЛУ-ТБ. До недавнего времени бетадаквиллин и линезолид были относительно недоступны в условиях противотуберкулезных диспансеров. Пациентов, которые нуждались в таком лечении, направляли в специализированные Федеральные противотуберкулезные учреждения. Целью исследования явилось изучение отдаленных результатов лечения больных лекарственно-резистентным туберкулезом легких при неэффективности предшествующей терапии в противотуберкулезном диспансере и направлении в специализированное Федеральное противотуберкулезное учреждение. Обследованы 143 человек обоего пола в возрастной группе от 20 до 60 лет, получавшие лечение в Тверском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в 2010–2014 гг. В процессе повышения приверженности к лечению использовали индивидуальную беседу, организацию общения с другими больными, получившими эффективное противотуберкулезное лечение, просмотр обучающего видеофильма «Туберкулез: вопросы и ответы», изучение материалов брошюры «Школа пациента. Брошюра для пациентов, страдающих от туберкулеза», разработанных Благотворительной организацией «Партнеры во имя здоровья». При проведении мероприятий по повышению приверженности к лечению среди больных туберкулезом легких положительный результат получен у 143 человек, эти больные согласились на возможное хирургическое вмешательство в Федеральном противотуберкулезном учреждении. Непосредственно после хирургического этапа лечения достигнуто закрытие полостей распада и/или абациллирование у 132 (92,3%) человек. В послеоперационном периоде продолжали противотуберкулезную терапию, в соответствии с лекарственной устойчивостью возбудителя, дисциплинированность больных в приеме противотуберкулезных препаратов значительно повысилась.

Ключевые слова: туберкулез; результаты лечения; лекарственная устойчивость; противотуберкулезная химиотерапия; приверженность к лечению; копинг механизм.

Для цитирования: Эльгали А.И., Асеев А.В., Рясенский Д.С., Гришкина Н.А. Отдаленные результаты лечения у больных лекарственно-резистентным туберкулезом легких при неэффективности предшествующей терапии. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019; 24(2): 88-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-88-91>.

Elgali A.I., Aseev A.V., Riasenskii D.S., Grishkina N.A.

LONG-TERM OUTCOMES OF TREATMENT IN PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS AND NON-EFFICIENCY OF PREVIOUS THERAPY

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tver State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 170100, Tver, Russia

In 2018 key changes were made to the recommended treatment for multi-drug resistant tuberculosis, the priority of oral medications over injectables was indicated. For the first time in history, a new, completely oral 20-month treatment regimen was proposed. The regimen recommends bedaquiline and linezolid together with levofloxacin / moxifloxacin, cycloserine / clofazimine. This treatment regimen differs from the standard 4 MDR-TB chemotherapy regimens adopted in Russia. Until recently, bedaquiline and linezolid were relatively unobtainable in the conditions of tuberculosis dispensaries, patients who needed such treatment were referred to specialized Federal tuberculosis facilities. The aim of the study was to study the long-term results of treatment of patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis in cases of the ineffectiveness of previous therapy in an antituberculosis dispensary and referral to a specialized Federal tuberculosis institution. In 2010-2014, 143 people of both sexes in the age group from 20 to 60 years old were treated in the Tver Regional Clinical Antituberculosis Dispensary. Individual conversations, organizing communication with other patients who received effective anti-tuberculosis treatment, watching the training video "Tuberculosis: Questions and Answers", studying the materials of the brochure "School of the Patient. A brochure for patients suffering from tuberculosis" developed by the charitable organization "Partners in the name of health" was used in the process of increasing adherence to treatment. When carrying out measures to increase adherence to treatment among patients with pulmonary tuberculosis, a positive result was obtained in 143 people. These patients agreed to possible surgical intervention in the Federal Tuberculosis Institution. Immediately after the surgical stage of treatment, cavity closure and/or abacillation were achieved in 132 (92.3%) people. In the postoperative period anti-tuberculosis therapy was continued in accordance with the drug-resistant pathogen, the discipline of patients in receiving anti-tuberculosis drugs increased significantly.

Key words: tuberculosis; outcomes of treatment; drug resistance; tuberculosis chemotherapy; treatment adherence; coping mechanism.

Для корреспонденции: Рясенский Дмитрий Сергеевич, канд. мед. наук, доцент каф. фтизиатрии; e-mail: meddim3@mail.ru

**For citation:** Elgali A.I., Aseev A.V., Riasenskii D.S., Grishkina N.A. Long-term outcomes of treatment in patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis and non-efficiency of previous therapy. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2019; 24(2): 88-91.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-2-88-91>.

**For correspondence:** *Ryasenskiy Dmitriy Sergeevich* Ph.D. (Medicine), Associate Professor of the Department of Phthiology; e-mail: meddim3@mail.ru

**Conflict of interests.** The authors declare the absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 06.06.2018

Accepted 15.07.2019

## Введение

Мировые лидеры на беспрецедентном заседании высокого уровня Генеральной Ассамблеи ООН по туберкулезу в сентябре 2018 г. единогласно приняли политическую декларацию, в которой они обязались выявить и лечить 30 миллионов человек [2].

Устойчивость к лекарственным препаратам является проблемой для глобального контроля над туберкулезом. При лекарственно-чувствительном туберкулезе летальность составляет 6%, в то время, как при лекарственно-резистентном туберкулезе достигает 57%, скорректированное соотношение шансов смерти в этой группе очень велико – 95% [3].

Этиотропная терапия туберкулеза базируется на использовании химиотерапевтических препаратов, оказывающих токсические эффекты на различные системы и органы больных туберкулезом [1]. В 2018 г. внесены ключевые изменения в рекомендуемое лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, обозначен приоритет пероральных препаратов над инъекционными. Впервые в истории была предложена новая полностью пероральная 20-месячная схема лечения. Режим рекомендует бедаквилин и линезолид вместе с Левифлоксацином/моксифлоксацином, циклосерином/клофазимином [4]. Эта схема лечения отличается от принятого в России стандартного режима химиотерапии МЛУ-ТБ. До недавнего времени бедаквилин и линезолид были относительно недоступны в условиях противотуберкулезных диспансеров. Пациентов, которые нуждались в таком лечении, направляли в специализированные Федеральные противотуберкулезные учреждения.

**Цель исследования** – изучение отдаленных результатов лечения больных лекарственно-резистентным туберкулезом легких при неэффективности предшествующей терапии в противотуберкулезном диспансере и направлении в специализированное Федеральное противотуберкулезное учреждение.

## Материалы и методы

Обследованы 143 человека обоего пола в возрастной группе от 20 до 60 лет, получавшие лечение

в Тверском областном клиническом противотуберкулезном диспансере в 2010–2014 гг. Основным критерием отбора была неэффективная терапия в течение не менее 6 мес в условиях противотуберкулезного диспансера (сохранение полостей распада, бацилловыделения, отсутствие значимой клинко-рентгенологической динамики). Давность заболевания, от момента взятия на учет в противотуберкулезном учреждении была от 6 мес до 24 лет (в среднем 3,9 года). Неэффективность предшествующей противотуберкулезной терапии стали у этих больных основой для снижения приверженности к лечению, неверию в возможность излечения, бессистемности и нерегулярности приема противотуберкулезных препаратов.

Бацилловыделение в мокроте было у 109 (76,2%) человек, из них МЛУ была констатирована у 74 (51,7%), ШЛУ – у 19 (13,3%), у 16 (11,2%) пациентов была устойчивость к 2 – 3 препаратам, но не к изониазиду и рифампицину одновременно. Суммарно у большинства больных (93 человека – 65,0%) до операции была выявлена множественная и экстремальная лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам. У 34 больных не было бацилловыделения (что не исключало наличия лекарственной устойчивости ввиду прогрессирования заболевания на фоне терапии препаратами 1 ряда, в последующем лекарственная чувствительность была определена при бактериологическом исследовании операционного материала).

Эпизоды кровохарканья отмечали 24 (16,8%) пациента. Сопутствующий сахарный диабет был у 89 (62,2%) человек, а черепно-мозговая травма в анамнезе – у 48 (33,6%) пациентов.

По характеру туберкулезного процесса преобладали деструктивные формы: у 83 (58,0%) человек был фиброзно-кавернозный туберкулез легких, у 17 (11,9%) – кавернозный, у 43 (30,1%) – туберкуломы в фазе распада. По характеру течения процесса прогрессирование на момент направления было констатировано у 104 (72,7%) человек. У 106 человек на момент направления в Федеральное противотуберкулезное учреждение была определена 2-я группа инвалидности в связи с заболеванием «туберкулез».

Ввиду наличия лекарственной резистентности, неэффективности проводимой терапии больные были направлены в УКБ ФП Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (2010 – 2014 гг.) для консультации о тактике дальнейшего лечения. Было рекомендовано хирургическое лечение в условиях УКБ ФП Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с коррекцией режима химиотерапии туберкулеза.

### Результаты

В процессе повышения приверженности к лечению использовали индивидуальную беседу, организацию общения с другими больными, получившими эффективное противотуберкулезное лечение, просмотр обучающего видеofilmа «Туберкулез: вопросы и ответы», изучение материалов брошюры «Школа пациента. Брошюра для пациентов, страдающих от туберкулеза», разработанных Благотворительной организацией «Партнеры во имя здоровья». Целью этих мероприятий было снятие эмоционального напряжения, тревоги, неопределенности, повышение коммуникативных навыков и получение от других больных туберкулезом образцов адаптивных механизмов совладания. Первый этап повышения приверженности включал просмотр в больничной палате обучающего видеofilmа «Туберкулез: вопросы и ответы». Фильм делили на три части, так как одномоментный просмотр всего фильма для пациентов, которые получают противотуберкулезные препараты, особенно изониазид, оказался затруднителен. После этого проводили беседу, во время которой больные могли задать возникшие у них вопросы, обсудить те или иные проблемы, связанные с заболеванием туберкулез и его лечением. Для последующего самостоятельного ознакомления больным рекомендовали материалы брошюры «Школа пациента. Брошюра для пациентов, страдающих от туберкулеза». Как просмотр видеofilmа, так и ознакомление с брошюрой проводили с использованием ноутбука, что сами больные оценили, как более удобную форму работы. В последующем мы демонстрировали пациентам, которые ранее были в подобной ситуации и уже получили эффективную противотуберкулезную терапию и предоставляли возможность взаимного общения. Такие встречи проводили 1 раз в неделю для того, чтобы обеспечить больным возможность обдумать полученную информацию, сформулировать новые вопросы.

Всем больным проведено хирургическое лечение в УКБ ФП Первого МГМУ им. Сеченова, объем которого соответствовал характеру и распространенности основного процесса. При этом пульмонэктомии (или операции доудаления легкого после предшествующих резекций) выполнены у 32 (22,4%) человек, корригирующие торакопластики – у 66 (46,2%), лечебные торакопластики –

у 17 (11,9%), комбинированные резекции – у 29 (20,3%), лобэктомии – у 34 (23,8%), атипичные резекции – у 24 (16,8%). У части больных операции были двусторонними или последовательными этапными.

Операционный материал был подвергнут не только патогистологическому, но и бактериологическому исследованию. При этом из 34 больных, у которых до операции не был определен спектр лекарственной устойчивости возбудителя ввиду отсутствия бактериовыделения в мокроте, у 29 (85,3%) были получены положительные результаты посева и/или ПЦР-диагностики. Из них у 25 больных была констатирована МЛУ возбудителя, у 4 больных определена сохраненная чувствительность к препаратам первого ряда. Таким образом, суммарно МЛУ/ШЛУ возбудителя была определена в мокроте/операционном материале у 118 человек (82,5%). Непосредственно после хирургического этапа лечения достигнуто закрытие полостей распада и/или абациллирование у 132 (92,3%) человек. В послеоперационном периоде продолжали противотуберкулезную терапию, в соответствии с лекарственной устойчивостью возбудителя, как правило, по индивидуальному (IV или V) режиму.

Однако часть больных остались недисциплинированными в проведении послеоперационной химиотерапии, у них не удалось сформировать адаптивные стратегии копинг-поведения и повысить приверженность к лечению. Через 1 год после операции у 7 человек выявлены рецидивы болезни. Таким образом, непосредственная эффективность формирования приверженности к лечению, формирования адаптивных стратегий копинг-поведения и эффективная терапия через 1 год отмечена у 125 человек (87,4%).

Отдаленные результаты оценивались на 1 сентября 2019 г, т. е. не менее, чем через 5 лет после проведения хирургического этапа лечения. Оказалось, что 121 человек (84,6%) к этому времени были переведены в 3 группы диспансерного наблюдения или сняты с диспансерного учета в связи с выздоровлением. Продолжали лечение 12 (8,4%) человек, из них у 7 были проведены этапные резекции единственного легкого. Умерли вследствие прогрессирования туберкулезного процесса 10 пациентов (7,0%). На 1.09.19 продолжали оставаться инвалидами 2 группы 5 человек, остальные (ранее признанные инвалидами 2 группы) в соответствии с решением МСЭК признаны трудоспособными. Наряду с трудовой реабилитацией отмечена репродуктивная реабилитация больных. У 7 бывших больных (среди них 5 женщин, 2 мужчин) отмечено рождение детей, у женщин во время беременности были проведены ВКК об отсутствии активного туберкулезного процесса и противопоказаниях к со-

хранению беременности, проведение противотуберкулезной химиотерапии не потребовалось ни в одном случае. Можно утверждать, что среди ранее неэффективно леченных больных туберкулезом легких с преобладанием МЛУ/ШЛУ возбудителя в результате комплексного лечения, обязательным элементом которого было хирургическое лечение, достигнуто не только сохранение жизни больных, но и трудовая реабилитация в виде снятия группы инвалидности, репродуктивная реабилитация в форме возможности деторождения.

### Выводы

При проведении ряда мероприятий по повышению приверженности к лечению среди больных туберкулезом легких положительный результат получен у 143 человек, эти больные согласились на возможное хирургическое вмешательство в Федеральном противотуберкулезном учреждении. Непосредственно после хирургического этапа лечения достигнуто закрытие полостей распада и/или абациллирование у 132 (92,3%) человек. В послеоперационном периоде продолжали противотуберкулезную терапию, в соответствии с лекарственной устойчивостью возбудителя, дисциплинированность больных в приеме противотуберкулезных препаратов значительно повысилась. Часть больных в этой группе остались недисциплинированными в проведении послеоперационной химиотерапии. Через 1 год после операции у 7 человек выявлены рецидивы болезни. Суммарно через 5 лет после хирургического вмешательства, среди ранее неэффективно леченных больных туберкулезом легких в результате системы мероприятий формирования приверженности к лечению и научения адаптивным стратегиям копинг-поведения удалось добиться излечения от туберкулеза у 121 человека (84,6%), большинство пациентов, ранее признанные инвалидами 2 группы, в соответствии с решением МСЭК признаны трудоспособными, у 7 бывших больных отмечено рождение детей. Таким образом, у больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких хирургическое вмешательство является важным элементом как диагностики (определение лекарственной устойчивости возбудителя, что важно для последующей эффективной химиотерапии), так и лечения, позволяет

добиться излечения от туберкулеза более 84% пациентов, осуществить их медицинскую, трудовую, репродуктивную реабилитацию.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

### ЛИТЕРАТУРА

1. Рясенский Д.С., Гришкина Н.А., Асеев А.В. Влияние туберкулезной инфекции и противотуберкулезной химиотерапии на липидный состав плазмы крови. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23(5): 220-4.
2. Eskild P.J., Farah M.J., Giuseppe I, Alimuddin Z. Latent tuberculosis infection: diagnostic tests and when to treat. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 231-3.
3. Kathrin Z, Marie B, Prof L.F., Sonia B, Peter M.K., Joachim G, et al. Drug susceptibility testing and mortality in patients treated for tuberculosis in high-burden countries: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 298-9.
4. Timothy D.H., Isobella H, Marc L, Alimuddin Z Revolutionary new treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 233-2.

### REFERENCES

1. Riasenskii D.S., Grihkina N.A., Aseev A.V. Impact of tuberculosis and antituberculous chemotherapy on lipid composition of the blood plasma. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni*. 2018; 23(5): 220-4. (in Russian)
2. Eskild P.J., Farah M.J., Giuseppe I, Alimuddin Z. Latent tuberculosis infection: diagnostic tests and when to treat. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: 231-3.
3. Kathrin Z, Marie B, Prof L.F., Sonia B, Peter M.K., Joachim G, et al. Drug susceptibility testing and mortality in patients treated for tuberculosis in high-burden countries: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: 298-9.
4. Timothy D.H., Isobella H, Marc L, Alimuddin Z Revolutionary new treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: 233-2.

Поступила 06.06.2019

Принята в печать 15.07.2019

### Сведения об авторах:

**Эльгали Ахмед Ибрагимович**, аспирант каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России; **Асеев Александр Владимирович**, доктор мед. наук, зав. каф. фтизиатрии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России; **Гришкина Наталья Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент, каф. инфекционных болезней с курсом эпидемиологии ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинский университет» Минздрава России.