

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 616-002.5:579.873.21:615.281.873.21]-08

**АЛЮШИН**  
**Сергей Николаевич**

**ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ  
И ИСХОДА ТУБЕРКУЛЕЗА С МНОЖЕСТВЕННОЙ  
И ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ  
И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.16 – фтизиатрия

Минск 2023

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»

**Научный руководитель:** **Скрягина Елена Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»

**Официальные оппоненты:** **Тапальский Дмитрий Викторович**, доктор медицинских наук, профессор, директор государственного научного учреждения «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси»

**Лаптева Елена Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пульмонологии и фтизиатрии с курсом аллергологии, иммунологии и профпатологии Института повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Витебский государственный медицинский университет»

Защита состоится 15 февраля 2024 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, проспект Дзержинского, 83, e-mail: uchsovnet@bsmu.by, тел. 8 (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ января 2024 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.18.04,  
кандидат медицинских наук, доцент



А.П. Музыченко

## ВВЕДЕНИЕ

Республика Беларусь входит в число 18 стран с высоким бременем туберкулеза (ТБ) в Европе и 27 стран с высоким уровнем рифампицин-устойчивого туберкулеза (РУ-ТБ) в мире. Принятые государственные комплексные меры по борьбе с туберкулезом позволили перевести его в ранг контролируемой управляемой инфекции с целью решения главной задачи – ликвидации этой болезни в будущем [Гуревич Г.Л., 2017]. Тем не менее, современная эпидемиологическая ситуация по заболеваемости туберкулезом во всем мире характеризуется распространением возбудителя туберкулеза с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), что снижает эффективность лечения и повышает смертность от этой инфекции [Jeffrey L. Apfelbaum et al., 2020]. Возможности применения химиотерапии при ШЛУ-ТБ ограничены, а результаты лечения крайне неудовлетворительны [Jeffrey L. Apfelbaum et al., 2020]. Лечение имеет благоприятный исход (излечение либо лечение завершено) только в 43,7% случаях [Jacobson K.R. et al., 2010]. Пятилетняя выживаемость пациентов с ШЛУ-ТБ составляет менее 20% [Dheda K. et al., 2016]. Современные рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предлагают введение инъекционных средств, таких как имипенем/циластатин из числа перепрофилированных препаратов, направленных против штаммов МБТ на длительное время лечения МЛУ- и ШЛУ-ТБ. Исходя из этого, пациентам с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ легких требуются ежедневные многократные пункции и катетеризации периферических вен, сопряжённые с раздражением сосудистой стенки, ее склерозированием, флебитами, флеботромбозами, некрозом тканей при случайной экстравазации лекарственных средств и, как следствие, снижением качества жизни пациента [Viffi R. et al., 1998].

Имплантируемая венозная порт-система (ИВПС) позволяет избежать ежедневных внутривенных инъекций через периферические вены в течение нескольких месяцев, более того, ИВПС позволяет улучшить активный мониторинг безопасности лечения и купирование нежелательных явлений, обеспечивая пациенту постоянный надежный центральный венозный доступ. Однако работ о роли и безопасности применения ИВПС в лечении пациентов с МЛУ и ШЛУ формой туберкулеза легких недостаточно [Разаков О.Р. и др., 2018]. Все вышеизложенное определяет необходимость более углубленного изучения причин возникновения критических состояний и разработки критериев необходимости и методов интенсивной терапии, в том числе с использованием порт-систем, в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью с целью разработки комплекса эффективных мер (лечебных, профилактических, социальных) в борьбе с данной тяжелой патологией.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с научными программами (проектами), темами**

Диссертационная работа выполнена в рамках мероприятия 20 «Разработать и внедрить новые схемы лечения пациентов с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью» (№ ГР 20170455) и мероприятия 17 «Разработать и внедрить алгоритм диагностики заболеваний органов дыхания с использованием малоинвазивных видеоассистированных оперативных вмешательств» (№ ГР 20164224) Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы, подпрограммы 4 «Туберкулез», утвержденной Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 14 марта 2016 г. № 200 «Об утверждении Государственной программы «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016–2020 годы».

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью путем выявления ключевых факторов риска развития критических состояний у пациентов и летальных исходов и оптимизации методов интенсивной терапии.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить риски возникновения состояний, требующих интенсивной терапии, у пациентов с туберкулезом (ТБ), в том числе инфицированных вирусом гепатита В и С (ВГВ/С) и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).
2. Определить риски возникновения летальных исходов в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации у пациентов с ТБ.
3. Адаптировать и внедрить методику имплантируемых венозных порт-систем для лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым туберкулезом с широко лекарственно-устойчивым туберкулезом.
4. Оценить эффективность комплексной химиотерапии пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, в том числе в сочетании с вирусными инфекциями (ВГВ/С, ВИЧ), с использованием имплантируемых венозных порт-систем.

**Объект исследования:** пациенты с ТБ, поступившие на стационарное лечение в клинику ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», в том числе:

- а) пациенты с ТБ, поступившие в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» по причине развития критического состояния;
- б) пациенты с МЛУ/ШЛУ-ТБ, получавшие лечение режимами с новыми и перепрофилированными противотуберкулезными лекарственными средствами, которым были имплантированы порт-системы.

**Предмет исследования:** частота и факторы риска развития критических состояний и летальных исходов у пациентов с ТБ;

эффективность и безопасность лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ с применением имплантируемых порт-систем.

### **Научная новизна**

Впервые установлены факторы риска развития критических состояний, требующих интенсивной терапии в условиях ОИТР у пациентов с ТБ.

Впервые определена частота и выявлены факторы риска развития летальных исходов у пациентов с ТБ.

Впервые разработаны показания к выполнению имплантации венозных порт-систем центрального доступа у пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, усовершенствована и внедрена в практику методика имплантируемых венозных порт-систем центрального доступа в комплексном лечении МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

Впервые установлено, что при использовании тотально имплантируемой венозной порт-системы отмечается высокая эффективность комплексной химиотерапии пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, в том числе в сочетании с вирусными инфекциями (ВГВ/С, ВИЧ).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Для осуществления дифференцированного подхода к лечению пациентов с ТБ необходимо оценивать ранее не учитываемые факторы риска развития критических состояний и летальных исходов: профиль лекарственной устойчивости МБТ, использование традиционных схем противотуберкулезной терапии, наличие двустороннего поражения легких и деструктивных форм туберкулеза, внелегочную локализацию туберкулезного процесса, наличие коморбидной патологии – сахарного диабета, хронической обструктивной болезни легких, хронического панкреатита, хронических заболеваний почек, хронического алкоголизма, наличие ко-инфекции ВИЧ-ТБ с количеством CD<sub>4</sub> менее 200 клеток/мкл.

2. Адаптированная и внедренная в практику методика имплантируемых венозных порт-систем центрального доступа в комплексном лечении МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ демонстрирует высокий уровень приемлемости (у 98,3% пациентов с ЛУ-ТБ порт-системы были удалены по завершении лечения) и хорошую приверженность пациентов с ЛУ-ТБ назначенному лечению (потеря для дальнейшего наблюдения в основной группе 1,7%, в контрольной группе – 9,2%, ОШ 0,36 (95% ДИ 0,13–1,01), p=0,0513).

3. Комплексная химиотерапия пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ новыми и перепрофилированными противотуберкулезными лекарственными средствами с использованием тотально ИПВС повышает качество и эффективность лечения (удельный вес пациентов с конверсией мокроты после 6 месяцев химиотерапии 98,8% в основной и 68,1% в контрольной группе, ОР 1,319 (95% ДИ 0,013–1,750), p=0,037; длительность периода бактериовыделения

Me 31 (27-156) дня в основной и Me 64 (28-178) дня в контрольной группе,  $p=0,035$ ; успешное излечение 97,1% пациентов основной и 60,8% пациентов контрольной группы, ОШ 1,40 (95% ДИ 1,05–1,88),  $p=0,0235$ ).

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Совместно с научным руководителем определены тема, цель и задачи, выбраны методы исследования, осуществлено планирование работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. Автором самостоятельно изучена отечественная и зарубежная литература по теме научно-исследовательской работы; проведен патентно-информационный поиск; отбор материалов для исследования и формирование групп, осуществлена оценка результатов инструментальных и бактериологических методов исследования; анализ медицинских карт стационарных пациентов. Созданы базы данных пациентов, проведена статистическая обработка полученных результатов. Соискателем лично получены и проанализированы научные результаты, что отражено в публикациях (вклад соискателя до 75%). По материалам диссертационного исследования разработана инструкция по применению «Метод определения показаний к выполнению имплантации венозных порт-систем».

#### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследования и основные положения диссертации были доложены и обсуждены на международной научно-практической конференции «Новые подходы к диагностике и лечению туберкулеза» (Минск, 2017); республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 2020).

Результаты исследования внедрены в работу ГУ «РНЦ пульмонологии и фтизиатрии» и противотуберкулезных учреждений республики (7 актов внедрения).

#### **Опубликованность результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано: 3 статьи, соответствующие требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий (1,04 авторских листа), 3 статьи в сборниках трудов научных конференций (0,8 авторских листа). Соискатель является соавтором инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь (0,18 авторских листа) и учебно-методического пособия (2,76 авторских листа).

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав

собственных исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Работа изложена на 97 страницах, содержит 18 таблиц (13 страниц) и 18 рисунков (4 страницы), 206 использованных источников (18 страниц), включая 8 работ автора.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материалы, методы и дизайн исследования

*Материалы исследования.* Для решения задач было проведено исследование пациентов с ТБ, находившихся на лечении в клинике ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» с 2015 по 2019 гг.

*Критерии включения в исследование.* Пациенты с туберкулезом, подтвержденным микроскопически, культурально и/или с использованием молекулярно-генетических методов; пациенты, госпитализированные в ОИТР в связи с развитием критических состояний; пациенты с МЛУ/ШЛУ-ТБ, получавшие комбинированную противотуберкулезную терапию новыми и перепрофилированными лекарственными средствами.

*Критерии исключения.* Из исследования исключались пациенты, поступавшие в ОИТР в связи с плановыми оперативными вмешательствами; пациенты с имеющимися противопоказаниями к имплантации венозной порт-системы.

*Методы исследования:* анамнестический; клинический; инструментальный; лабораторный; статистический.

Всем пациентам в условиях стационара проводилось клиничко-лабораторное обследование: общий анализ крови, мочи, биохимические исследования крови, бактериоскопическое, культуральное исследование мокроты на микобактерии туберкулеза с определением лекарственной чувствительности (на жидких и твердых питательных средах) и исследование мокроты ускоренными молекулярно-генетическими методами (GeneXpertMTBRif, HAIN-test и др.)

Инструментальные методы включали рентгенологическое, бронхологическое и ультразвуковое исследования, исследование функций печени и почек, сердечно-сосудистой и дыхательной систем и ЖКТ.

Рентгенографию органов грудной клетки выполняли 1 раз в 2 месяца. Рентгенограммы грудной клетки оценивали по бальной системе, разработанной Ralph A. et al., 2010 для рентгенологического мониторинга пациентов с туберкулезом легких. В соответствии с методикой регистрировали патологические изменения на рентгенограмме: консолидация легочной ткани (очаговая, инфильтративная), узелковые и милиарные изменения, распад легочной ткани и каверны, фиброз, плевральный выпот; далее общий

рентгенологический балл (R-балл) рассчитывали по формуле: R-балл = % легочных полей, вовлеченных в патологический процесс, +40 (если есть распад или каверна). Оценку рентгенограмм по бальной системе выполняли в начале лечения и далее после 6 месяцев лечения. Рассчитывали изменение баллов как в абсолютном, так и в относительном (%) значениях.

*Дизайн исследования.* Дизайн исследования определялся намеченной целью и обеспечивал решение поставленных задач. Структура работы представлена двумя блоками исследований.

I. В первом блоке проведено рандомизированное проспективное исследование, в которое вошли пациенты, поступившие на стационарное лечение в клинику ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в период 2016-2019 гг.

1. В исследование факторов риска развития критических состояний у пациентов с ТБ включено 1675 пациентов, наблюдавшихся в клинике ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2017-2019 гг., 154 из них было переведено в ОИТР.

2. В исследование факторов риска смерти у пациентов с ТБ вошло 230 пациентов, поступивших в ОИТР ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2016-2019 гг., 67 из них умерло.

II. Во втором блоке проведено рандомизированное проспективное исследование, в которое вошли пациенты с МЛУ/ШЛУ-ТБ, получавшие стационарное лечение в клинике ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в период 2015-2019 гг.

1. В исследование профиля эффективности и безопасности использования totally implantable port-system центрального венозного доступа включены 172 пациента с МЛУ/ШЛУ-ТБ, которым в клинике ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2015-2019 гг. было имплантировано 174 порт-системы (в результате развившихся осложнений пришлось внепланово удалить 2 порт-системы, которые в последующем были успешно повторно имплантированы).

Методика имплантации венозной порт-системы была адаптирована для пациентов с ТБ.

2. Для сравнения эффективности лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ с использованием порт-систем и без набрана контрольная группа из 589 пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, получающих комбинированную противотуберкулезную терапию, сопоставимая с основной группой по полу, возрасту, клинико-рентгенологическим характеристикам и профилю устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам.

*Статистическая обработка результатов.* Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ



Excel пакета Microsoft Office и программы Statistica 12.5 (<https://en.freedownloadmanager.org/Windows-PC/STATISTICA.html>).

Для описания когорты, для характеристики профиля эффективности и профиля безопасности нового метода введения противотуберкулезных лекарственных средств использовались группы переменных.

Характеристика профиля эффективности нового метода введения противотуберкулезных лекарственных средств включала демографические данные и медицинские показатели (статус бактериовыделения, тип устойчивости МБТ, тип случая, дата начала лечения и пр.). Оценка зависимости сроков абациллирования от длительности лечения выполнена по Каплан–Мейеру.

Отношение шансов (ОШ) использовалось для измерения того, насколько сильно событие связано с воздействием. Чтобы ответить, являются ли эти результаты значимыми, был рассчитан 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для оценки различий между двумя независимыми выборками использовался U-тест Манна–Уитни. Для сравнения двух зависимых выборок между собой использовался T-критерий Вилкоксона.

## **Результаты исследования**

### **Факторы риска развития критических состояний у пациентов с туберкулезом**

Во время проведения противотуберкулезной химиотерапии в связи с развившимися жизнеугрожающими состояниями в отделение интенсивной терапии и реанимации ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» было переведено 154/1675 (9,3%) от всех госпитализированных в клинику пациентов с туберкулезом.

Из них 115 (74,7%) составляли мужчины. Медиана возраста составила 42 (20-64). Ранее лечились от туберкулеза 86 пациентов (55,8%), поступивших в ОИТР.

При анализе структуры критических состояний выявлено, что чаще всего причинами перевода пациентов с туберкулезом в ОИТР явились: дыхательная недостаточность, нуждающаяся в респираторной поддержке у 53 (34,4%) пациентов; острая сердечная недостаточность, требующая гемодинамической поддержки, – у 35 (22,7%); аритмии, сопровождающиеся гемодинамической нестабильностью, – у 21 (13,6%); легочная эмболия, сопровождающаяся гемодинамической нестабильностью, – 12 (7,8%); нарушение мозгового кровообращения с нарушением дыхания, сознания – у 6 (3,9%); острое повреждение почек – у 5 (3,2%); септический шок – у 4 (2,6%); острый период крупноочагового инфаркта миокарда – у 4 (2,6%); повторные судороги или эпилептический статус – у 4 (2,6%); острая

печеночная недостаточность – у 3 (1,9%); тяжелые водно-электролитные нарушения – у 2 (1,3%); необходимость в наличии индивидуального поста – 2 (1,3%); тяжелый панкреатит – у 1 (0,6%); легочное кровотечение – 1 (0,6%); желудочно-кишечное кровотечение, сопровождающееся гемодинамической нестабильностью, – 1 (0,6%). У одного пациента могли сочетаться два и более критических синдрома, чаще всего сочетались острая дыхательная недостаточность и септический шок, что отмечено у 18 (11,7%) пациентов.

Туберкулез легких был выявлен у 133/1591 (8,4%) пациентов, внелегочный туберкулез – у 21/84 (25,0%). Было установлено, что внелегочная локализация ТБ процесса является статистически значимым фактором риска развития критического состояния (ОШ 2,72 (95% ДИ 1,64–4,51),  $p=0,0001$ ). При этом при туберкулезном поражении центральной нервной системы (менингит/энцефалит) вероятность интенсивной терапии и госпитализации в ОИТР была почти в 6,5 раз выше, чем при внелегочном процессе другой локализации (ОШ 17,53 (95% ДИ 6,2–48,94),  $p<0,0001$ ).

Двустороннее поражение легких зафиксировано у 88/133 (66,2%) пациентов, одностороннее – у 45/133 (33,8%). При двусторонней локализации туберкулезного процесса риск развития критического состояния был почти в полтора раза выше, чем при одностороннем процессе (ОШ 1,42 (95% ДИ 1,07–1,88),  $p=0,0151$ ). Наличие деструктивных форм туберкулеза у 18 (13,5%) пациентов также явилось статистически значимым фактором риска развития критических состояний (ОШ 3,79 (95% ДИ 2,16–6,60),  $p=0,0001$ ).

При определении профиля лекарственной чувствительности у 114 (74,0%) пациентов был выявлен лекарственно-устойчивый туберкулез, в том числе МЛУ-ТБ отмечался у 82 (71,9%) пациентов; преШЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным противотуберкулезным лекарственным средствам – у 7 (6,1%); преШЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам – у 4 (3,5%) и ШЛУ-ТБ – у 21 (18,4%) пациента. Было установлено, что необходимость в интенсивной терапии и госпитализации в ОИТР в процессе лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза возникает более чем в 2 раза чаще, чем при лекарственно-чувствительном ТБ (ОШ 2,84 (95% ДИ 1,95–4,12),  $p<0,0001$ ), а критические состояния при ШЛУ-ТБ развиваются в 1,7 раза чаще, чем при других формах ЛУ-ТБ.

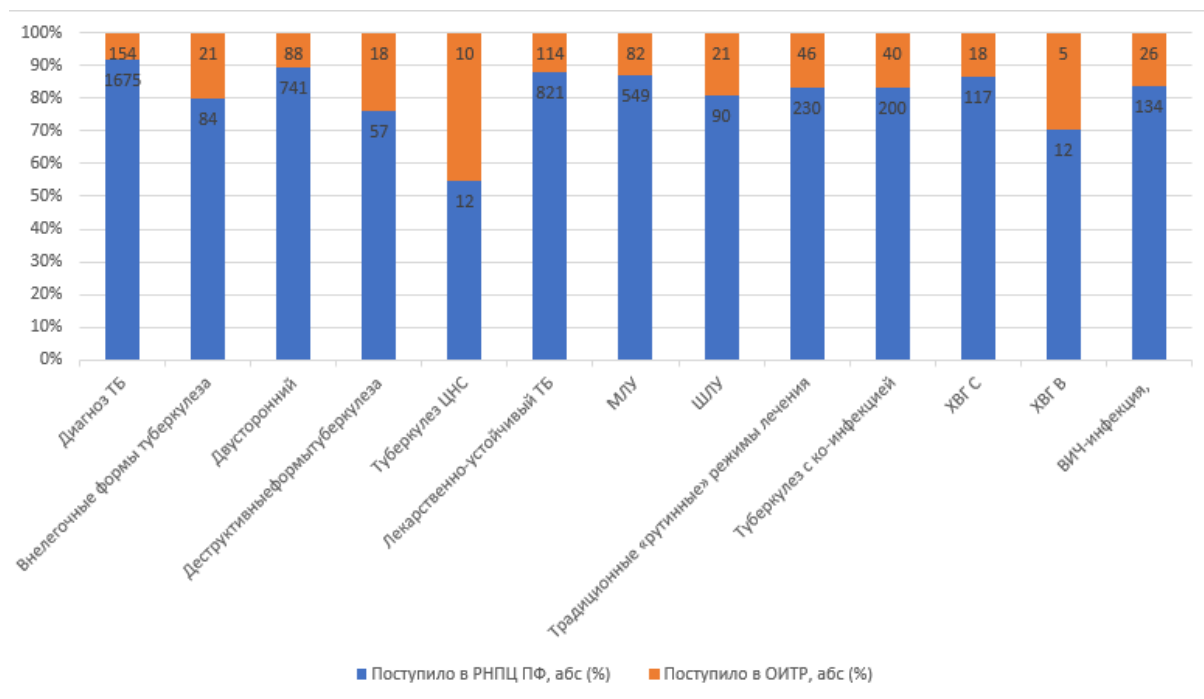
Находились на лечении новыми и перепрофилированными ПТЛС (бедаквилин, деламамид, линезолид, клофазимин) 68 (59,6%) пациентов. При этом у пациентов, получавших традиционные режимы лечения, критические состояния развивались в полтора раза чаще (ОШ 1,59 (95% ДИ 1,04–2,45),  $p=0,0315$ ).

У 26 (16,9%) пациентов с ТБ была ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С имел место у 18 (11,7%) пациентов, а хронический

вирусный гепатит В – у 5 (3,2%) человек. У пациентов с ВИЧ-ТБ наблюдались следующие показатели уровня Т-лимфоцитов (CD4): количество клеток CD4>200 кл/мкл – у 4 (15,4%) пациентов; количество клеток CD4<200 кл/мкл – у 21 (80,8%) пациента, у одного (3,8%) пациента количество клеток CD4 было неизвестно. В процессе лечения туберкулеза критические состояния у ВИЧ-позитивных пациентов возникали в два с половиной раза чаще по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами с туберкулезом (ОШ 2,42 (95% ДИ 1,55–3,78),  $p=0,0001$ ). Причем низкое количество CD4 клеток (менее 200 кл/мкл) у пациентов с ВИЧ-ТБ увеличивало этот шанс еще в 2 раза по сравнению с пациентами с уровнем CD4 более 200 кл/мкл. Взаимосвязи с развитием критического состояния и различными режимами АРТ, а также с наличием хронического гепатита С или В, установлено не было.

В данной когорте были выявлены следующие сопутствующие заболевания и вредные привычки: сахарный диабет – у 31 (20,1%) пациентов (ОШ 1,55 (95% ДИ 1,03–2,34),  $p=0,0356$ ); хроническая обструктивная болезнь легких – у 30 (19,5%) (ОШ 1,50 (95% ДИ 0,99–2,26),  $p=0,0542$ ); хроническая ишемическая болезнь сердца – у 29 (18,8%) (ОШ 1,28 (95% ДИ 0,84–1,93),  $p=0,2383$ ); артериальная гипертензия – у 30 (19,5%) (ОШ 1,14 (95% ДИ 0,76–1,72),  $p=0,5061$ ); хронический панкреатит – у 8 (5,2%) (ОШ 2,00 (95% ДИ 0,93–4,26),  $p=0,0743$ ); хронические заболевания почек – у 5 (3,2%) (ОШ 2,33 (95% ДИ 0,89–6,10),  $p=0,0845$ ); злокачественные опухоли, лимфомы, лейкоз – у 3 (1,9%) (ОШ 2,07 (95% ДИ 0,61–7,02),  $p=0,2447$ ); хронический алкоголизм – у 35 (22,7%) (ОШ 1,51 (95% ДИ 1,03–2,22),  $p=0,0361$ ); курение – у 65 (42,2%) (ОШ 0,78 (95% ДИ 0,60–1,03),  $p=0,0892$ ). У пациентов, страдающих одновременно сахарным диабетом и туберкулезом, достоверно критические состояния развиваются в 1,5 раза чаще по сравнению с другими пациентами с туберкулезом. Также выявлена взаимосвязь с развитием критического состояния у пациентов с туберкулезом и такими сопутствующими заболеваниями и вредными привычками как хроническая обструктивная болезнь легких, хронический панкреатит, хронические заболевания почек, хронический алкоголизм (рисунок 1).

Определена потребность в проведении различных методов жизнеобеспечения. Чаще всего проводилась респираторная поддержка – у 95/154 (61,7%) пациентов с туберкулезом, вазопрессорную поддержку проводили 59 (38,3%) пациентам, а заместительную почечную терапию – 7 (4,5%) пациентам с туберкулезом.



**Рисунок 1 – Статистически значимые факторы вероятности перевода в ОИТР пациентов с туберкулезом**

### **Факторы риска смерти пациентов с туберкулезом в отделении интенсивной терапии и реанимации**

Во время проведения интенсивной терапии в связи с развившимися критическими состояниями в отделении интенсивной терапии и реанимации ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» за период 2016-2019 гг. умерло 67 (29,1%) от всех переведенных в ОИТР пациентов с туберкулезом.

Изучен возрастно-половой состав умерших в ОИТР – 50 (74,6%) лиц мужского и 17 (25,4%) лиц женского пола. Медиана возраста составила 41 (24-55) для поступивших и 46 (20-64) для умерших в ОИТР.

С впервые выявленным ТБ среди умерших было 33 (49,3%) пациента, 34 (50,7%) умерших пациента имели ТБ в анамнезе (зарегистрированы как ранее леченные случаи). В отношении типа случая ТБ (новый или ранее леченный) не выявлено статистической значимости влияния типа случая на смертельный исход – ОШ 1,23 (95% ДИ 0,71–1,81),  $p=0,06102$ .

В отношении локализации ТБ процесса зафиксирована легочная локализация у 52 (77,6%) пациентов и внелегочная – у 15 (22,4%) умерших пациентов. Внелегочная локализация ТБ процесса является статистически значимым фактором влияния на смертельный исход (ОШ 3,63 (95% ДИ 1,59–8,25),  $p=0,0021$ ).

При легочной локализации ТБ процесса двустороннее поражение зафиксировано у 41 (78,8%) умершего пациента, одностороннее – у 11 (21,2%) умерших пациентов. Наличие двустороннего ТБ процесса в легких не является статистически значимым фактором – ОШ 1,28 (95% ДИ 0,70–2,32),

$p=0,4134$ . Наличие деструктивного процесса является статистически значимым фактором – зафиксирован у 16 (30,8%) умерших (ОШ 4,80 (95% ДИ 2,04–11,24),  $p=0,0003$ ).

Среди пациентов с ТБ с внелегочным поражением статистически достоверно на смертельный исход влияет наличие туберкулеза ЦНС – зарегистрирован у 16 (59,3%) госпитализированных и 10 (66,7%) умерших пациентов (ОШ 2,75 (95% ДИ 1,11–6,79),  $p=0,0284$ ).

РУ-ТБ зафиксирован у 60 (90%) умерших пациентов, лекарственно-чувствительный ТБ – у 7 (10%). Статистически достоверным фактором влияния на смертельный исход является наличие рифампицин-устойчивого туберкулеза (РУ-ТБ) – ОШ 2,69 (95% ДИ 1,16–6,24),  $p=0,0207$ ).

Лекарственно-чувствительный ТБ зафиксирован у 7 (10,5%), лекарственно-устойчивый (ЛУ) ТБ – у 60 (89,6%) умерших пациентов. Статистически достоверным фактором влияния на смертельный исход является наличие ЛУ-ТБ – ОШ 3,57 (95% ДИ 1,52–8,38),  $p=0,0034$ ).

Среди пациентов с ЛУ-ТБ наблюдались следующие модели лекарственной устойчивости: МЛУ – у 10 (16,7%) умерших пациентов; пре-ШЛУ с дополнительной устойчивостью к инъекционным агентам (амикацину, канамицину, капреомицину) – у 10 (16,7%) умерших пациентов; пре-ШЛУ с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам (офлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину) – у 10 (16,7%) умерших пациентов; ШЛУ – у 30 (50,0%) умерших пациентов. Наличие широкой лекарственной устойчивости является статистически достоверным фактором риска смертельного исхода – ОШ 4,33 (95% ДИ 1,93–9,74),  $p=0,0004$ ).

Из пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом режимы с новыми противотуберкулезными лекарственными средствами и перепрофилированными, включая модифицированный краткосрочный режим лечения, получали 101/175 (57,7%) госпитализированных и 18/60 (30,0%) умерших пациентов. Назначение традиционного режима лечения имело место у 74/175 (42,3%) госпитализированных пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом и 42/60 (70,0%) умерших и также являлось статистически значимым фактором влияния на смертельный исход – ОШ 6,05 (95% ДИ 3,04–12,02),  $p<0,0001$ .

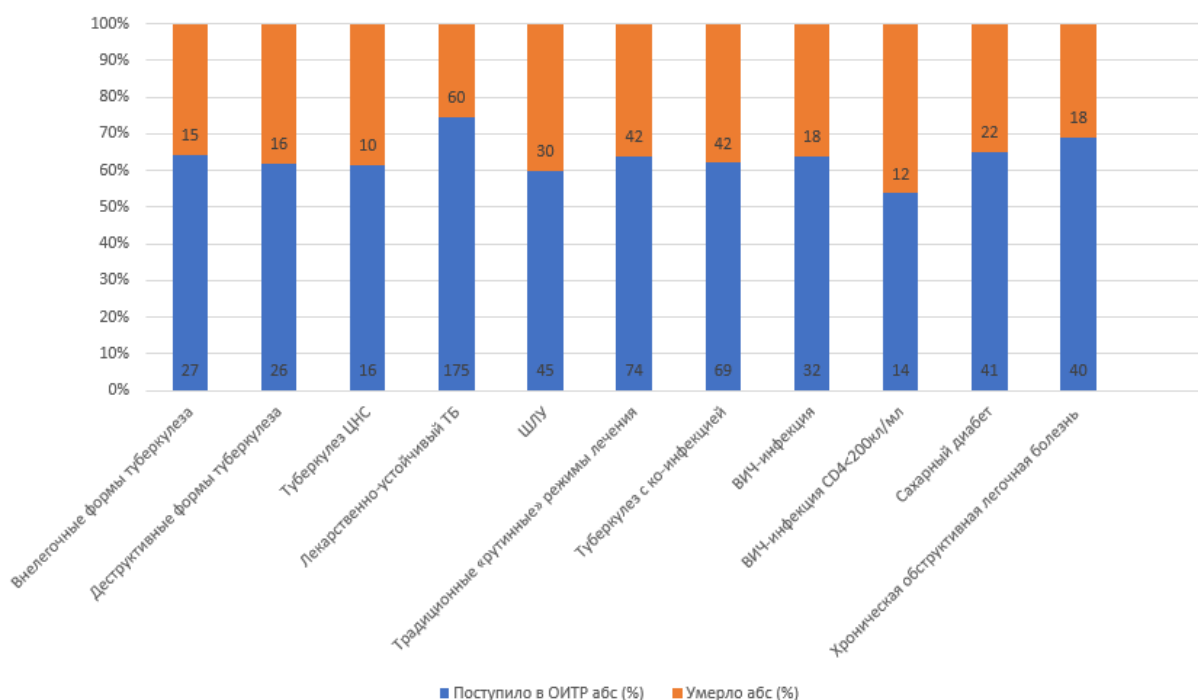
ТБ без ко-инфекции зафиксирован у 25 (37,3%) умерших пациентов. В исследуемой когорте у пациентов зафиксированы следующие случаи ко-инфекции: хронический вирусный гепатит С – у 10 (15,0%) умерших пациентов; хронический вирусный гепатит В – у 1 (1,5%) умершего пациента; ВИЧ-инфекция – у 18 (26,9%) умерших пациентов. При наличии описанных ко-инфекций статистически достоверным фактором влияния на

смертельный исход является наличие ВИЧ-инфекции – ОШ 22,4 (95% ДИ 7,97–62,98),  $p < 0,0001$ .

У пациентов с ВИЧ-ко-инфекцией наблюдались следующие показатели уровня Т-лимфоцитов CD4 в крови: количество клеток CD4 < 200 кл/мкл у 12 (66,7%) умерших пациентов, количество клеток CD4 > 200 кл/мкл у 5 (27,8%) умерших пациентов; и у 1 (5,6%) умершего пациента количество клеток CD4 неизвестно. Количество клеток CD4 менее 200 кл/мкл у ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ является статистически достоверным фактором влияния на смертельный исход – ОШ 13,2 (95% ДИ 2,11–82,5),  $p = 0,0058$ .

Антиретровирусную терапию получали 17 (94,4%) умерших пациентов, не получали – 1 (5,6%). Из получавших АРТ у 16 (88,9%) пациентов в схему был включен эфаверенц/невирапин, у 1 (5,6%) умершего пациента – долутегравир. Наличие или отсутствие антиретровирусной терапии (ОШ 5,00 (95% ДИ 0,26–93,96),  $p = 0,2822$ ), а также ее схема (ОШ 6,8 (95% ДИ 0,66–69,6),  $p = 0,1063$ ) не являлись статистически значимыми факторами.

Помимо описанных выше ко-инфекций, у пациентов исследуемой когорты были зафиксированы следующие сопутствующие заболевания и состояния: сахарный диабет – у 22 (32,8%) умерших пациентов (ОШ 3,70 (95% ДИ 1,84–7,45),  $p = 0,0002$ ); хроническая обструктивная болезнь легких – у 18 (26,9%) умерших (ОШ 2,35 (95% ДИ 1,16–4,75),  $p = 0,0169$ ); хроническая ишемическая болезнь сердца – у 22 (32,8%) умерших (ОШ 1,60 (95% ДИ 0,86–3,0),  $p = 0,1368$ ); артериальная гипертензия – у 27 (40,3%) умерших (ОШ 1,28 (95% ДИ 0,71–2,31),  $p = 0,3944$ ); хронический панкреатит – у 3 (4,5%) умерших (ОШ 1,04 (95% ДИ 0,27–4,16),  $p = 0,9507$ ); хронические заболевания почек – у 2 (3,0%) умерших (ОШ 1,22 (95% ДИ 0,21–6,84),  $p = 0,8187$ ); злокачественные опухоли, лимфомы, лейкоз – у 1 (1,5%) умершего (ОШ 1,14 (95% ДИ 0,10–12,83),  $p = 0,9132$ ); хронический алкоголизм – у 15 (22,4%) умерших (ОШ 1,27 (95% ДИ 0,63–2,56),  $p = 0,4897$ ); потребление инъекционных наркотических средств – у 5 (7,5%) умерших (ОШ 1,11 (95% ДИ 0,37–3,33),  $p = 0,8467$ ); курение – у 45 (67,2%) умерших (ОШ 0,92 (95% ДИ 0,60–1,42),  $p = 0,7206$ ). Из перечисленных выше сопутствующих заболеваний и состояний статистически достоверным фактором, влияющим на смертельный исход, являлось только наличие сахарного диабета (ОШ 3,70 (95% ДИ 1,84–7,45),  $p = 0,0002$ ) и хронической обструктивной болезни легких (ОШ 2,35 (95% ДИ 1,16–4,75),  $p = 0,0169$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Статистически значимые факторы летального исхода пациентов с туберкулезом, переведенных в ОИТР**

### **Лечение пациентов с множественно и широко лекарственно-устойчивым туберкулезом с применением имплантируемых венозных порт-систем**

Проанализированы медицинские карты стационарных пациентов МЛУ/ШЛУ-ТБ, получавших новые и перепрофилированные противотуберкулезные лекарственные средства с использованием ИВПС в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» за период с 2015 по 2019 гг.

Основная группа была сформирована из 172 пациентов, имеющих легочную локализацию туберкулезной инфекции с подтвержденной множественной или широкой лекарственной устойчивостью.

Контрольная группа составила 589 пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, получающих комбинированную противотуберкулезную терапию без использования ИВПС.

Сформированные выборки были сопоставимы по полу, возрасту и клинико-рентгенологическим характеристикам и отражали особенности структуры популяции пациентов, имеющих туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Более половины пациентов в основной и контрольной группах имели возраст от 31 до 50 лет. Средний возраст пациентов обеих групп составил  $37 \pm 11,8$  лет. Отмечалось существенное превышение количества пациентов мужского пола по сравнению с пациентами женского пола, пациенты мужского пола составили 66,9% выборки.

Большая часть пациентов основной группы (119 пациентов; 69,2%) имела туберкулез легких с широкой лекарственной устойчивостью в фазе распада.

У пациентов обеих групп наблюдалась сопутствующая патология, зачастую сочетанная множественная, которая включала сахарный диабет, сердечно-сосудистую патологию, заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания почек, патологию центральной нервной системы, психиатрические заболевания, алкогольную зависимость, нарушения слуха.

У 27 (15,7%) пациентов с ТБ, которым была имплантирована порт-система, также отмечалась ко-инфекция ВИЧ-ТБ. У 13 (7,6%) пациентов с ВИЧ-ТБ был обнаружен вирусный гепатит С. Среди пациентов с ВИЧ-ТБ 16 (9,3%) человек были потребителями инъекционных наркотиков. У всех этих пациентов не было осложнений или событий, потребовавших преждевременного удаления порт-системы. Все порт-системы были удалены по завершению лечения.

Пациенты с ЛУ-ТБ из обеих групп получали комбинированную противотуберкулезную терапию новыми и перепрофилированными противотуберкулезными лекарственными средствами. Схема лечения пациентов определялась в соответствии с индивидуальными результатами ТЛЧ согласно «Клиническому руководству по диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 601 от 30.05.2017, и рекомендациям ВОЗ для пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Имплантируемые венозные порт-системы использовались в случаях (один или несколько):

- 1) при назначении консилиумом по мультирезистентному туберкулезу схем лечения с имипенемом, инъекционными препаратами;
- 2) при длительности лечения вышеуказанными схемами более 8 месяцев;
- 3) при низкой приверженности пациента к лечению;
- 4) при наличии сопутствующей патологии, требующей инфузионной терапии длительностью более 8 месяцев;
- 5) при отсутствии возможности катетеризации периферических вен.

Для характеристики профиля эффективности использования порт-систем у пациентов, получающих новые противотуберкулезные лекарственные средства, проанализированы результаты лечения (промежуточные и/или окончательные) и сроки абациллирования в анализируемой когорте пациентов.

В процессе комбинированной противотуберкулезной терапии с использованием порт-систем у 7 (4,1%) пациентов основной группы наблюдались осложнения, связанные с имплантацией. В 5 (2,9%) случаях



в связи с развитием осложнений имплантации потребовалось внеплановое удаление венозных порт-систем. У 3 (1,7%) пациентов были удалены порт-системы из-за развития инфекции подкожного туннеля и ассоциированного с порт-системой тромбоза вен. Эти пациенты были исключены из основной группы и продолжили противотуберкулезную терапию без использования имплантируемой венозной порт-системы. В 2 (1,2%) случаях удаления порт-системы из-за окклюзии просвета после проведенной терапии порт-системы были повторно имплантированы.

Остальные пациенты с имплантированной венозной порт-системой успешно получали длительную инфузионную противотуберкулезную химиотерапию без серьезных осложнений. У этих пациентов имплантация венозной порт-системы продемонстрировала высокий уровень приверженности к лечению. Предпочтение имплантируемой венозной порт-системе, в отличие от периферических венозных катетеров, было отдано ввиду отсутствия необходимости ежедневного, постоянного и многократного обеспечения сосудистого доступа.

У пациентов, получающих новые противотуберкулезные лекарственные средства, с использованием порт-систем и без, проанализированы промежуточные и окончательные результаты лечения, включающие сроки абациллирования и рентгенологическую динамику в анализируемой когорте пациентов.

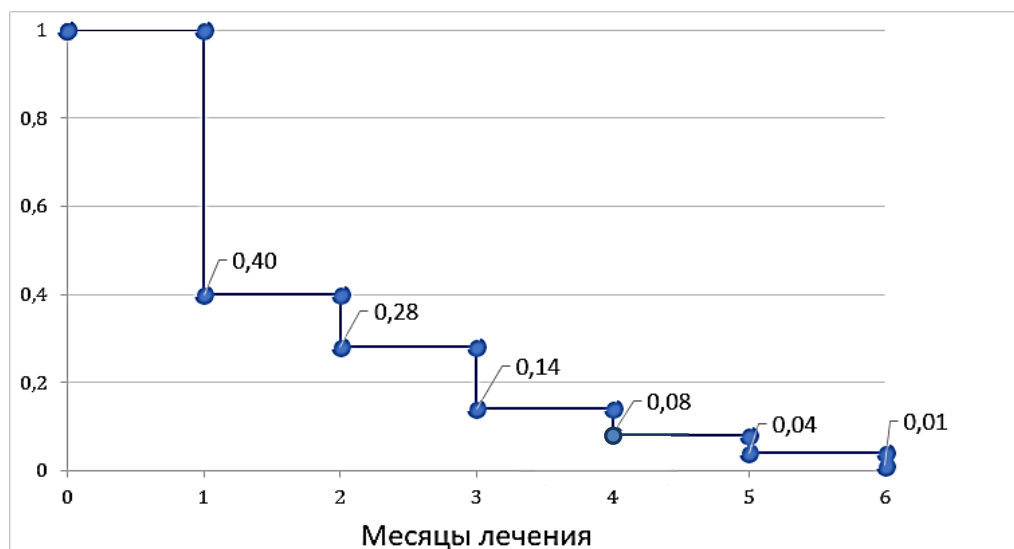
Для характеристики профиля эффективности использования новых и перепрофилированных ПТЛС с применением имплантируемых венозных порт-систем и без применяли данные абациллирования пациентов по результатам микроскопических и микробиологических исследований мокроты на МБТ.

У пациентов основной группы (n=169), оставшихся на комбинированном режиме лечения с использованием имплантируемых венозных порт-систем, абациллирование мокроты в культуре на первом месяце лечения отмечалось у 101 (59,8%) пациента, на втором месяце – у 122 (72,2%) пациентов, на третьем месяце 145 (85,8%) пациентов по данным микробиологического исследований имели конверсию мокроты.

В основной группе пациентов, получающих комбинированную противотуберкулезную терапию с использованием имплантируемых венозных порт-систем, удельный вес пациентов с конверсией мокроты после 6 месяцев химиотерапии был достоверно выше по сравнению с контрольной группой – 98,8% и 68,1% соответственно, относительный риск (ОР) 1,319 (95% ДИ 0,013–1,750),  $p=0,037$ . Длительность периода бактериовыделения среди пациентов с конверсией мокроты в культуре была значительно короче у пациентов, получающих комбинированную противотуберкулезную

терапию с использованием порт-систем, по сравнению с контрольной группой и составила Me 31 (27-156) и 64 (28-178) дня соответственно,  $p=0,035$ .

Оценка динамики конверсии мокроты у пациентов с ЛУ-ТБ при назначении комбинированной терапии противотуберкулезными лекарственными средствами с применением имплантируемых венозных порт-систем по Каплан–Мейеру приведена на рисунке 3.



**Рисунок 3 – Конверсия мокроты при бактериологическом исследовании у пациентов с ЛУ-ТБ по Каплан-Мейеру**

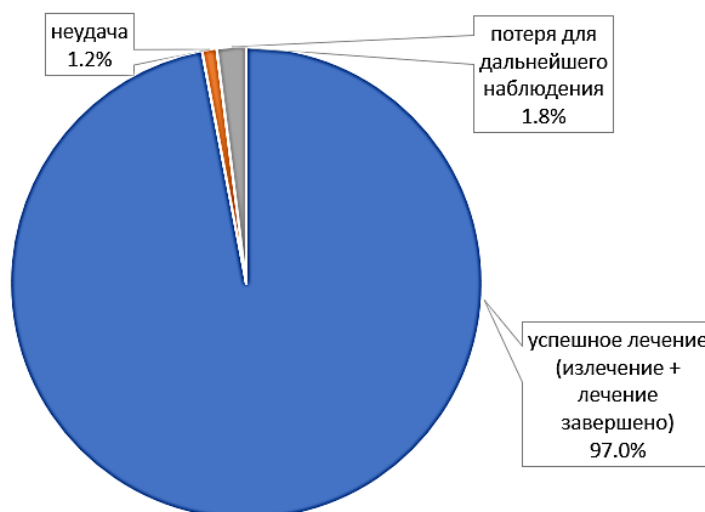
У 5 пациентов из основной группы (2,9%) не было достигнуто абацилирование по истечении шести месяцев лечения, все пациенты (один пациент с ШЛУ-ТБ и один пациент с МЛУ-ТБ с устойчивостью к ФХ) ранее получали лечение второй линией противотуберкулезной терапии.

У 2 (1,2%) пациентов из 169 оставшихся в основной группе по истечении шести месяцев лечения не было достигнуто абацилирования, оба пациента получали ранее лечение второй линией противотуберкулезных препаратов.

В обеих группах пациентов в процессе химиотерапии через 6 месяцев лечения были отмечены положительные изменения рентгенологической картины. Динамика рентгенологической картины оценивалась по балльной системе. Результаты наблюдения показали, что R-балл достоверно снижался как у пациентов основной группы, получающих комбинированную химиотерапию с использованием имплантируемых венозных порт-систем, Me 50 (20; 65) и 15 (5; 50),  $p<0,001$ , так и у пациентов, получавших только комбинированную противотуберкулезную терапию без порт-систем – Me 60 (10; 65) и 20 (10; 55),  $p=0,013$ . В группе пациентов, получающих комбинированную противотуберкулезную терапию с использованием имплантируемых венозных порт-систем, по сравнению с контролем, доля пациентов с положительной рентгенологической динамикой за 6-месячный период химиотерапии была выше – 76,9% и 58,1% соответственно,  $p=0,128$ . Также у пациентов,

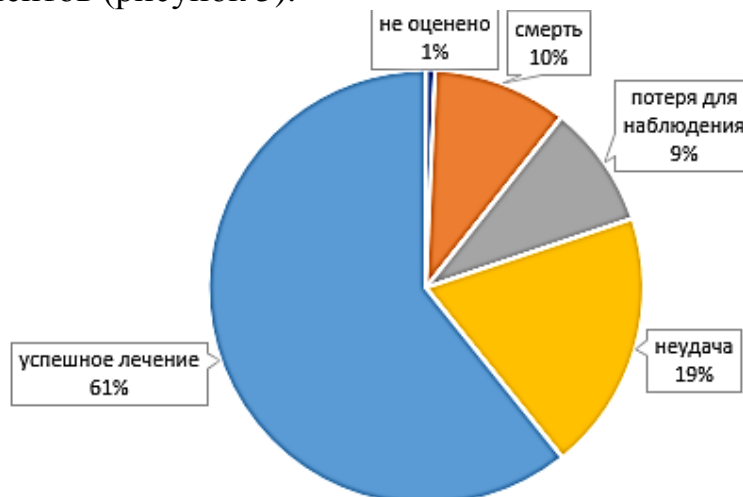
получающих комбинированную противотуберкулезную терапию с использованием порт-систем, была выше степень улучшения рентгенограмм, оцениваемая по снижению рентгенологического балла – Me 35 (5; 45) и 40 (10; 45),  $p=0,821$ . Указанные различия, тем не менее, были недостоверны.

167 из 172 (97,1%) пациентов основной группы завершили лечение с результатом «успешное лечение (излечение + лечение завершено)». У 2 (1,2%) пациентов отмечалась «неудача» лечения и 3 (1,7%) пациента были потеряны для дальнейшего наблюдения (рисунок 4).



**Рисунок 4 - Результаты лечения пациентов с ЛУ-ТБ с использованием порт-систем**

В контрольной группе пациентов ( $n=589$ ) с аналогичным профилем устойчивости МБТ к ПТЛС были получены следующие результаты лечения: успешное лечение – 358 (60,8%) пациентов: ОШ 1,40 (95% ДИ 1,05–1,88),  $p=0,0235$ ; неудача – 114 (19,4%) пациентов: ОШ 0,38 (95% ДИ 0,19–0,77),  $p=0,0074$ ; потеря для дальнейшего наблюдения – 54 (9,2%) пациента: ОШ 0,36 (95% ДИ 0,13–1,01),  $p=0,0513$ ; смерть – 59 (10,0%) пациентов: ОШ 0,41 (95% ДИ 0,16–1,04),  $p=0,0606$ ; не оценены результаты лечения у 4 (0,7%) пациентов (рисунок 5).



**Рисунок 5 - Результаты лечения пациентов с ЛУ-ТБ без использования порт-систем**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Факторами риска развития критических состояний у пациентов с ТБ, поступивших на стационарное лечение, являются:

– наличие лекарственной устойчивости МБТ (ОШ 2,84 (95% ДИ 1,95–4,12),  $p < 0,0001$ ), в том числе МЛУ-ТБ (ОШ 2,18 (95% ДИ 1,68–2,83),  $p = 0,0001$ ) и ШЛУ-ТБ (ОШ 1,72 (95% ДИ 1,09–2,71),  $p = 0,0200$ );

– применение традиционных режимов лечения (ОШ 1,73 (95% ДИ 1,16–2,60),  $p = 0,0073$ );

– двустороннее поражение легких (ОШ 1,42 (95% ДИ 1,07–1,88),  $p = 0,0151$ );

– деструктивные формы туберкулеза (ОШ 3,79 (95% ДИ 2,16–6,60),  $p = 0,0001$ );

– внелегочная локализация туберкулезного процесса (ОШ 2,72 (95% ДИ 1,64–4,51),  $p = 0,0001$ ), в том числе туберкулез ЦНС (ОШ 17,53 (95% ДИ 6,2–48,94),  $p < 0,0001$ );

– наличие ко-инфекции ВИЧ-ТБ (ОШ 2,42 (95% ДИ 1,55–3,78),  $p = 0,0001$ ) с количеством клеток CD4 менее 200 кл/мкл (ОШ 1,97 (95% ДИ 1,02–3,79),  $p = 0,0159$ );

– наличие коморбидной патологии: сахарного диабета (ОШ 1,55 (95% ДИ 1,03–2,34),  $p = 0,0356$ ), хронической обструктивной болезни легких (ОШ 1,55 (95% ДИ 1,03–2,34),  $p = 0,0356$ ), хронического панкреатита (ОШ 1,55 (95% ДИ 1,03–2,34),  $p = 0,0356$ ), хронических заболеваний почек (ОШ 1,55 (95% ДИ 1,03–2,34),  $p = 0,0356$ );

– наличие хронического алкоголизма (ОШ 1,55 (95% ДИ 1,03–2,34),  $p = 0,0356$ ) [3-А, 6-А].

2. Факторами риска смерти пациентов с ТБ, переведенных в ОИТР, являются:

– лекарственно-устойчивый туберкулез (ОШ 3,57 (95% ДИ 1,52–8,38),  $p = 0,0034$ ), в том числе ШЛУ-ТБ (ОШ 4,3333 (95% ДИ 1,9270–9,7444),  $p = 0,0004$ );

– деструктивные формы туберкулеза (ОШ 4,80 (95% ДИ 2,04–11,24),  $p = 0,0003$ );

– внелегочная локализация туберкулезного процесса (ОШ 3,63 (95% ДИ 1,59–8,25),  $p = 0,0021$ ), в том числе туберкулез ЦНС (ОШ 2,75 (95% ДИ 1,11–6,79),  $p = 0,0284$ );

– применение традиционного режима лечения (ОШ 6,05 (95% ДИ 3,04–12,02),  $p < 0,0001$ );

– наличие ко-инфекции ВИЧ-ТБ (ОШ 22,4 (95% ДИ 7,97–62,98),  $p < 0,0001$ ) с количеством клеток CD4 менее 200 кл/мкл (ОШ 13,2 (95% ДИ 2,11–82,5),  $p = 0,0058$ );

– наличие сопутствующих заболеваний: сахарный диабет (ОШ 3,70 (95% ДИ 1,84–7,45),  $p = 0,0002$ ); хроническая обструктивная болезнь легких (ОШ 2,35 (95% ДИ 1,16–4,75),  $p = 0,0169$ ) [2–А].

3. Использование тотально имплантируемых порт-систем центрального венозного доступа у пациентов с ЛУ-ТБ демонстрирует:

– высокий профиль безопасности (в процессе комбинированной противотуберкулезной терапии с использованием порт-систем у 7 (4,1%) пациентов основной группы наблюдались осложнения, связанные с имплантацией, 5 (2,9%) из которых потребовали удаления венозных порт-систем, в 2 (1,2%) случаях удаленные порт-системы были реимплантированы);

– высокий уровень приемлемости, т. е. отсутствие осложнений или событий, потребовавших преждевременного удаления порт-системы (у 169 (98,3%) пациентов с ЛУ-ТБ порт-системы были удалены по завершению лечения), в том числе у пациентов из асоциальных групп (у 27 (15,7%) пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ТБ; из них у 16 (9,3%) пациентов, являющихся ПИН, порт-системы были удалены по завершению лечения);

– хорошую приверженность пациентов с ЛУ-ТБ назначенному лечению, в том числе пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ТБ и пациентов, употребляющих наркотики (потеря для дальнейшего наблюдения в основной группе составила 3 (1,7%) пациента, в контрольной группе – 54 (9,2%) пациента; ОШ 0,36 (95% ДИ 0,13–1,01),  $p = 0,0513$ );

– достоверно более высокие результаты лечения пациентов, у которых использовали порт-систему (167 (97,1%) пациентов основной группы завершили лечение с результатом «успешное лечение (излечение + лечение завершено)» по сравнению с контрольной группой, где этот показатель составил 358 (60,8%) пациентов) [1–А, 4–А, 5–А, 7–А, 8–А].

4. У пациентов, получающих комбинированную противотуберкулезную терапию с использованием порт-систем, отмечается более высокая эффективность лечения (удельный вес пациентов с конверсией мокроты после 6 месяцев химиотерапии в группе пациентов, получающих комбинированную противотуберкулезную терапию с использованием порт-систем, по сравнению с контрольной группой – 98,8% и 68,1% соответственно, ОР 1,319 (95% ДИ 0,013–1,750),  $p = 0,037$ ; длительность периода бактериовыделения у пациентов, получающих комбинированную противотуберкулезную терапию с использованием порт-систем, по сравнению с контрольной группой – Me 31 (27-156) и 64 (28-178) дня соответственно,  $p = 0,035$ ; R-балл – Me 55 (10; 65) и 10 (5; 55),  $p < 0,001$ ;

удельный вес пациентов с положительной рентггендинамикой за 6-месячный период лечения по сравнению с контролем – 76,9% и 58,1%,  $p=0,128$ ; степень улучшения рентгенограмм, оцениваемая по снижению рентгенологического балла, – Me 35 (5; 45) и 40 (10; 45),  $p=0,821$  [1–А, 4–А, 5–А, 7–А, 8–А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Диссертационное исследование позволило выявить ряд важных закономерностей и разработать практические рекомендации для врачей-фтизиатров, врачей-анестезиологов-реаниматологов, а также врачей других специальностей:

1. Установлены факторы риска развития критических состояний и факторы риска смерти у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, что позволяет оптимизировать подходы к мониторингу пациентов во время лечения для своевременного определения необходимости госпитализации в ОИТР и оптимизации интенсивной терапии.

2. Показано, что имплантируемая венозная порт-система может быть успешно использована у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом для введения противотуберкулезных лекарственных средств, назначаемых внутривенно длительно.

3. На основании материалов диссертации разработана инструкция по применению «Метод определения показаний к выполнению имплантации венозных порт-систем» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 18.12.2020, регистрационный номер 143-1220) [7–А].

4. Положительный эффект (экономия) за счет сокращения средств на содержание 1 пациента в стационаре обусловлен более эффективным лечением при химиотерапии с применением порт-систем (абациллирование в основной группе за 6 месяцев, в контрольной группе – за 9 месяцев) и сокращением сроков госпитализации в среднем на 3 месяца, составляет 14813,89 руб. (162,79 руб. (средняя стоимость койко-дня 1 пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом в специализированном стационаре) × 91 день) на 1 пациента с ЛУ-ТБ.

Экономия на оплате больничных листов по временной нетрудоспособности за счет сокращения времени нахождения в стационаре пациента с лекарственно-устойчивым туберкулезом при комплексной химиотерапии с использованием венозных порт-систем составляет 4800,00 руб. (1600,00 руб. (средняя заработная плата по республике) × 3 месяца) на 1 пациента с ЛУ-ТБ.

Суммарный экономический эффект от сокращения времени лечения пациента за счет использования имплантируемых порт-систем составляет 19613,89 руб. на 1 пациента с ЛУ-ТБ.

## **СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**

### **Статьи в рецензируемых научных журналах**

1-А. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза с использованием имплантируемых порт-систем центрального венозного доступа / С.Н. Алюшин, Д.И. Горенок, А.Е. Скрягин, Е.М. Скрягина, М.И. Дюсьмикеева, Н.В. Яцкевич, Д.Г. Печинский, Т.Н. Глинская // Рецепт. – 2020. – Том 23, № 5. – С. 695-700.

2-А. Факторы риска смерти пациентов с туберкулезом в отделении интенсивной терапии и реанимации / С.Н. Алюшин, Е.М. Скрягина, М.И. Дюсьмикеева, Д.А. Климук, А.Е. Скрягин, В.В. Солодовникова // Здравоохранение. – 2021. – № 5 (890). – С. 11-15.

3-А. Факторы риска развития критических состояний, требующих госпитализации в отделение интенсивной терапии и реанимации, у пациентов с туберкулезом / С.Н. Алюшин, Е.М. Скрягина, М.И. Дюсьмикеева, В.В. Солодовникова, А.Е. Скрягин // Медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 44-48.

### **Статьи в сборниках материалов конференций и съездов**

4-А. Эпидемиология туберкулеза и совершенствование методов интенсивной терапии пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (аналитический обзор) / С.Н. Алюшин, Е.М. Скрягина, Л.В. Лицкевич, Н.Н. Маковский // Проблемы диагностики и лечения рифампицин-устойчивого туберкулеза на современном этапе: материалы междунар. науч.-практ. конф. «Новые подходы к диагностике и лечению туберкулеза», г. Минск, 11-12 декабря 2017 г. – Минск, 2017. – С. 204-210.

5-А. Порт-системы центрального венозного доступа в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза / С.Н. Алюшин, Д.И. Горенок, А.Е. Скрягин, Е.М. Скрягина, Д.Г. Печинский, Т.Н. Глинская // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета, Гомель, 12-13 ноября 2020 г. – Гомель, 2020. – С. 3-5.

6-А. Факторы риска развития критического состояния у пациентов с туберкулезом / С.Н. Алюшин, А.Е. Скрягин, Е.М. Скрягина, Д.Г. Печинский, Н.А. Емельянова // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. статей Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета, Гомель, 12-13 ноября 2020 г. – Гомель, 2020. – С. 5-7.

### **Инструкции по применению**

7-А. Метод определения показаний к выполнению имплантации венозных порт-систем: инструкция по применению № 143-1220: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.12.2020 / ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»; авт.-сост. С.Н. Алюшин, Д.И. Горенок, Е.М. Скрягина, М.И. Дюсьмикеева, Н.В. Яцкевич, Т.Н. Глинская, Д.Г. Печинский, А.Е. Скрягин. – Минск, 2020. – 3 с.

### **Учебно-методические пособия**

8-А. Применение венозных порт-систем у пациентов с туберкулезом: учебно-методическое пособие / Д.И. Горенок, С.Н. Алюшин, Е.М. Скрягина, М.И. Дюсьмикеева, Н.В. Яцкевич, Т.Н. Глинская, Д.Г. Печинский, А.Е. Скрягин. – Минск, 2020. – 45 с.



## РЭЗІЮМЭ

Алюшын Сяргей Мікалаевіч

### **Фактары рызыкі неспрыяльнага цячэння і зыходу туберкулёзу з множнай і шырокай лекавай устойлівасцю і ўдасканаленне метадаў інтэнсіўнай тэрапіі**

**Ключавыя словы:** туберкулёз, множная і шырокая лекавая ўстойлівасць туберкулёзу (МЛУ/ШЛУ-ТБ), новыя супрацьтуберкулёзныя лекавыя сродкі, лячэнне з выкарыстаннем імплантаваных порт-сістэм цэнтральнага вянознага доступу

**Мэта даследавання:** паляпшэнне вынікаў лячэння МЛУ/ШЛУ-ТБ шляхам выяўлення ключавых фактараў развіцця крытычных станаў пацыентаў і смяротных зыходаў, а таксама аптымізацыі метадаў інтэнсіўнай тэрапіі ў дадзенай катэгорыі пацыентаў.

**Метады даследавання:** клінічны, інструментальны, лабараторны, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** упершыню вызначаны фактары рызыкі развіцця крытычнага стану ў хворых на туберкулёз, якія паступілі на стацыянарнае лячэнне, і фактары рызыкі смерці пацыентаў з туберкулёзам, шпіталізаваных у аддзяленне інтэнсіўнай тэрапіі і рэанімацыі.

Выкарыстанне татальна імплантаванай порт-сістэмы цэнтральнага вянознага доступу дэманструе добры профіль бяспекі, добрую прыхільнасць да лячэння сярод пацыентаў з МЛУ/ШЛУ-ТБ, у тым ліку ў асацыяльных пацыентаў, дакладна лепшыя вынікі лячэння ў параўнанні з кантрольнай групай – 90 і 68% адпаведна, ОШ 1,328 (95% ДІ 0,014–1,741),  $p=0,039$ .

**Рэкамендацыі па выкарыстанні.** Вылучаны фактары рызыкі развіцця крытычных станаў і фактары рызыкі смерці ў пацыентаў з МЛУ/ШЛУ-ТБ, што дазваляе аптымізаваць метады інтэнсіўнай тэрапіі ў дадзенай катэгорыі пацыентаў і тым самым садзейнічаць паляпшэнню вынікаў лячэння і павелічэнню выжывальнасці пацыентаў.

Вызначаны паказанні для выкарыстання імплантаваных вянозных порт-сістэм у пацыентаў з МЛУ/ШЛУ-ТБ з мэтай увядзення супрацьтуберкулёзных лекавых сродкаў, якія не маюць пераральных форм выпуску і назначаюцца працягла (18-20 і больш месяцаў). Метад можа быць выкарыстаны ў комплексе медыцынскіх паслуг, накіраваных на лячэнне пацыентаў з туберкулёзам. Распрацавана інструкцыя па прымяненні «Метад вызначэння паказанняў да выканання імплантацыі вянозных порт-сістэм» (зацверджана Міністэрствам аховы здароўя Рэспублікі Беларусь 18.12.2020 г., рэгістрацыйны нумар 143-1220). Адаптавана і ўкаранёна ў практыку метадыка імплантаваных вянозных порт-сістэм цэнтральнага доступу ў комплексным лячэнні МЛУ/ШЛУ-ТБ.

**Галіна прымянення:** фтызіятрыя, анестэзіялогія-рэаніматалогія, інтэнсіўная тэрапія.

## РЕЗЮМЕ

Алюшин Сергей Николаевич

### **Факторы риска неблагоприятного течения и исхода туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью и совершенствование методов интенсивной терапии**

**Ключевые слова:** туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость туберкулеза (МЛУ/ШЛУ-ТБ), новые противотуберкулезные лекарственные средства, лечение с использованием имплантируемых порт-систем центрального венозного доступа

**Цель исследования:** улучшение результатов лечения МЛУ/ШЛУ-ТБ путем выявления ключевых факторов развития критических состояний пациентов и летальных исходов, а также оптимизации методов интенсивной терапии у данной категории пациентов.

**Методы исследования:** клинический, инструментальный, лабораторный, статистический.

**Полученные результаты и их новизна:** впервые определены факторы риска развития критического состояния у больных туберкулезом, поступивших на стационарное лечение, и факторы риска смерти пациентов с туберкулезом, госпитализированных в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Использование тотально имплантируемой порт-системы центрального венозного доступа демонстрирует хороший профиль безопасности, хорошую приверженность к лечению среди пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, в том числе у асоциальных пациентов, достоверно лучшие результаты лечения по сравнению с контрольной группой – 90 и 68% соответственно, ОШ 1,328 (95% ДИ 0,014–1,741),  $p=0,039$ .

**Рекомендации по использованию.** Выделены факторы риска развития критических состояний и факторы риска смерти у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ, что позволяет оптимизировать методы интенсивной терапии у данной категории пациентов и тем самым способствовать улучшению результатов лечения и увеличению выживаемости пациентов.

Определены показания для использования имплантируемых венозных порт-систем у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ с целью введения противотуберкулезных лекарственных средств, не имеющих пероральных форм выпуска и назначаемых длительно (18-20 и более месяцев). Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на лечение пациентов с туберкулезом. Разработана инструкция по применению «Метод определения показаний к выполнению имплантации венозных порт-систем» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 18.12.2020 г., регистрационный номер 143-1220). Адаптирована и внедрена в практику методика имплантируемых венозных порт-систем центрального доступа в комплексном лечении МЛУ/ШЛУ-ТБ.

**Область применения:** фтизиатрия, анестезиология-реаниматология, интенсивная терапия.

## SUMMARY

**Aliushyn Siarhei Nikolaevich**

### **Risk factors for adverse course and outcome of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis and improvement of intensive care methods**

**Key words:** tuberculosis, multi-drug and extensive drug resistance, new anti-tuberculosis drugs, treatment using implantable central venous access ports

**The aim of the study** was to improve the results of treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis by identifying key factors in the development of critical conditions of patients and deaths and optimizing intensive care methods in this category of patients.

**Research methods:** clinical, instrumental, laboratory, statistical.

**The results obtained and their novelty:** for the first time, risk factors for the development of a critical condition in patients with tuberculosis admitted for inpatient treatment, and risk factors for the death of patients with tuberculosis hospitalized in the intensive care unit and resuscitation, were determined.

The use of a totally implantable central venous access port system demonstrates a good safety profile, good adherence to treatment among patients with MDR/XDR-TB, including asocial patients, significantly better treatment results compared to the control group – 90 and 68%, respectively, OR 1.328 (95% CI 0.014–1.741),  $p=0.039$ .

**Recommendations for use.** Risk factors for the development of critical conditions and risk factors for death in patients with MDR/XDR-TB have been identified, which allows optimize intensive care methods in this category of patients and thereby improving treatment outcomes and increasing patient survival.

Indications for the use of implantable venous port systems in patients with multidrug-resistant tuberculosis for the purpose of administering anti-tuberculosis drugs that do not have oral forms of release and are prescribed for a long time (18-20 months or more) have been determined. The method can be used in a range of medical services aimed at treating patients with tuberculosis. The instructions for the industrialization “Method of designation of indications and exclusion of implantation of venting port systems” (approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on December 18, 2020, registration number 143-1220) have been distributed.

The technique of implantable central access venous port systems in the complex treatment of MDR/XDR-TB has been adapted and put into practice.

**Scope:** phthisiology, anesthesiology-resuscitation, intensive care.

Подписано в печать 12.01.24. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох office».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,51. Тираж 60 экз. Заказ 13.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.