

На правах рукописи

**Лушина Олеся Викторовна**

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С  
ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ОРГАНОВ  
ДЫХАНИЯ**

3.1.26. Фтизиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Павлова Мария Васильевна**

**Официальные оппоненты:**

**Демихова Ольга Владимировна** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», советник директора

**Мишин Владимир Юрьевич** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий кафедрой

**Ведущая организация:** федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «04» октября 2022 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.065.01, созданного на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4, тел. (812) 775-75-55)

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте [www.spbniif.ru](http://www.spbniif.ru) ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России и в научной библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д.2/4, тел. (812) 775-75-55)

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук,  
профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Несмотря на снижение заболеваемости и смертности, туберкулез остается актуальной международной и национальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения, в глобальном отчете о туберкулезе за 2020 год в мире заболели туберкулезом 9,9 млн человек.

В Российской Федерации отмечается тенденция к стабилизации эпидемических показателей по туберкулезу: с 2010 г. заболеваемость снизилась на 46,6%, смертность - на 67,8%. Показатель заболеваемости в 2020 г. составил 32,4, смертности - 4,7 на 100 тыс. населения (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2020).

Помимо этого, до 2016 года обращала на себя внимание стремительно нарастающая частота множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ), имея некоторую стабилизацию к 2019 году (Борисов С.Е., 2014, Нечаева О.Б., 2020). Впервые, в 2017 году, лидеры G20 признали туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью МБТ растущей угрозой общественному здравоохранению и экономическому росту, показатели успешного лечения которого не превышают 59%.

Терапия лекарственно-устойчивого туберкулеза несет в себе ряд проблем во всем мире. Эффективность лечения данных пациентов низкая, и в целом в Российской Федерации показатели эффективности не превышают 35,7% (ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2020), несмотря на внедрение бедаквила (Bdq), тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлората (Tpp), линезолида (Lzd) в клиническую практику за последние годы (Яблонский П.К., 2016; Чернохаева И.В., 2017; Нечаева О.Б., 2020; Pradipta I.S., 2018; Tiberi S., 2019).

Число больных с рецидивом туберкулеза органов дыхания, как и предыдущие показатели, продолжает снижаться, однако, цифры до сих пор достаточно высокие. В литературе представлены работы по рецидивам туберкулеза (Вязкова Н.Н., 2008; Рукосуева О.В., 2010; Андрианова А.Ю., 2012), но в основном они касаются туберкулеза легких с лекарственной чувствительностью МБТ.

В настоящее время публикации по эффективности терапии туберкулеза, в т.ч. лекарственно-устойчивых форм, представлены, в основном, ближайшими результатами, однако публикаций по отдаленным результатам лечения и рискам возникновения рецидивов у больных с туберкулезом органов дыхания с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ недостаточно.

В связи с этим изучение результатов отдаленного лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, и факторов, влияющих на результаты терапии, остается актуальной научной задачей, чему и посвящено данное исследование.

**Степень разработанности темы.** В литературе имеются достаточно публикаций по эффективности применения препаратов тиюреидоиминотетилпиридиния перхлорат, бедаквилин и линезолид, однако, материалы в основном касаются интенсивной фазы лечения (Яблонский П.К., 2016; Чернохаева И.В., 2017; Борисов С.Е., 2017; Виноградова Т.И., 2019; Павлова М.В., 2020; Филиппов А.В., 2020). Данных по эффективности лечения после окончания основного курса химиотерапии и рецидивам в литературе недостаточно, при этом литература по рецидивам в основном касается лекарственно-чувствительного туберкулеза. Предпринятое исследование позволит получить новые данные о рецидивах у пациентов, переведенных в третью группу диспансерного наблюдения.

**Цель исследования:** Улучшить эффективность лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ путем разработки прогностических критериев развития рецидивов и алгоритма их предупреждения.

**Задачи исследования:**

1. Оценить результаты основного курса лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания.
2. Изучить отдалённые результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания, в том числе после хирургических методов лечения.
3. На основании многофакторного анализа выявить факторы риска неблагоприятных исходов основного курса химиотерапии и развития рецидивов туберкулеза и разработать алгоритм мероприятий по их предупреждению.

**Научная новизна исследования.** Обоснована и подтверждена результатами клинического исследования возможность повышения эффективности ближайших и отдаленных результатов лечения туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий у пациентов, получающих тиюреидоиминотетилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, по сравнению с химиотерапией без включения данных препаратов.

Впервые доказано, что рецидивы туберкулеза достоверно реже возникали у пациентов, получавших препараты тиюреидоиминотетилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид и хирургические методы лечения.

Впервые установлены факторы риска возникновения рецидивов туберкулеза: позднее выявление туберкулеза, сохранение остаточных полостей в конце ОКЛ, сопутствующая ВИЧ-инфекция, нахождение в учреждениях закрытого типа – местах лишения свободы (МЛС), использование химиотерапевтического лечения без включения препаратов тиюреидоиминотетилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Для повышения эффективности основного курса терапии пациентам с впервые выявленным туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ показано назначение препаратов бедаквилин, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, линезолид.

Установлены факторы неблагоприятного прогноза основного курса лечения впервые выявленных больных лекарственно-устойчивым туберкулезом органов дыхания. Прогностические критерии, способствующие развитию рецидива, и разработанный алгоритм позволят улучшить результаты лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Исследованные факторы риска с помощью статистического анализа имеют наибольшую значимость в оценке состояния пациента и прогнозировании успеха лечения.

**Методология и методы исследования.** При проведении исследования были использованы стандартные подходы к методологии: обоснование актуальности темы, дизайн исследования, цели и задачи выбранной темы. Первые две поставленные задачи исследования были выполнены в рамках сравнительного исследования, третья задача выполнена в качестве многофакторной модели рисков.

В когортном ретроспективном исследовании анализировалась медицинская документация всех впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания, доказанной МЛУ и ШЛУ МБТ, за 2013-2019 годы среди постоянного населения Петроградского и Приморского районов города Санкт-Петербурга.

Все пациенты в зависимости от законченного курса химиотерапии разделены на 2 группы: I группа (основная; ОГ) - 40 пациентов, получавших не менее пяти противотуберкулезных препаратов с учетом сохраненной к ним лекарственной чувствительности микобактерий, в том числе бедаквилин, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, либо линезолид; II группа (сравнения; ГС) – 79 пациентов, получавших минимум 5 противотуберкулезных препаратов, назначенных по спектру лекарственной устойчивости без включения препаратов нового поколения.

Для исследования эффективности режимов химиотерапии мультирезистентного туберкулеза органов дыхания использовалась персонифицированная база данных, созданная в приложении Microsoft Office Excel. Статистическая обработка материала проводилась с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics Subscription (разработчик - IBM Corporation, США).

Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России от 19.12.2018 (протокол №8).

### Дизайн исследования

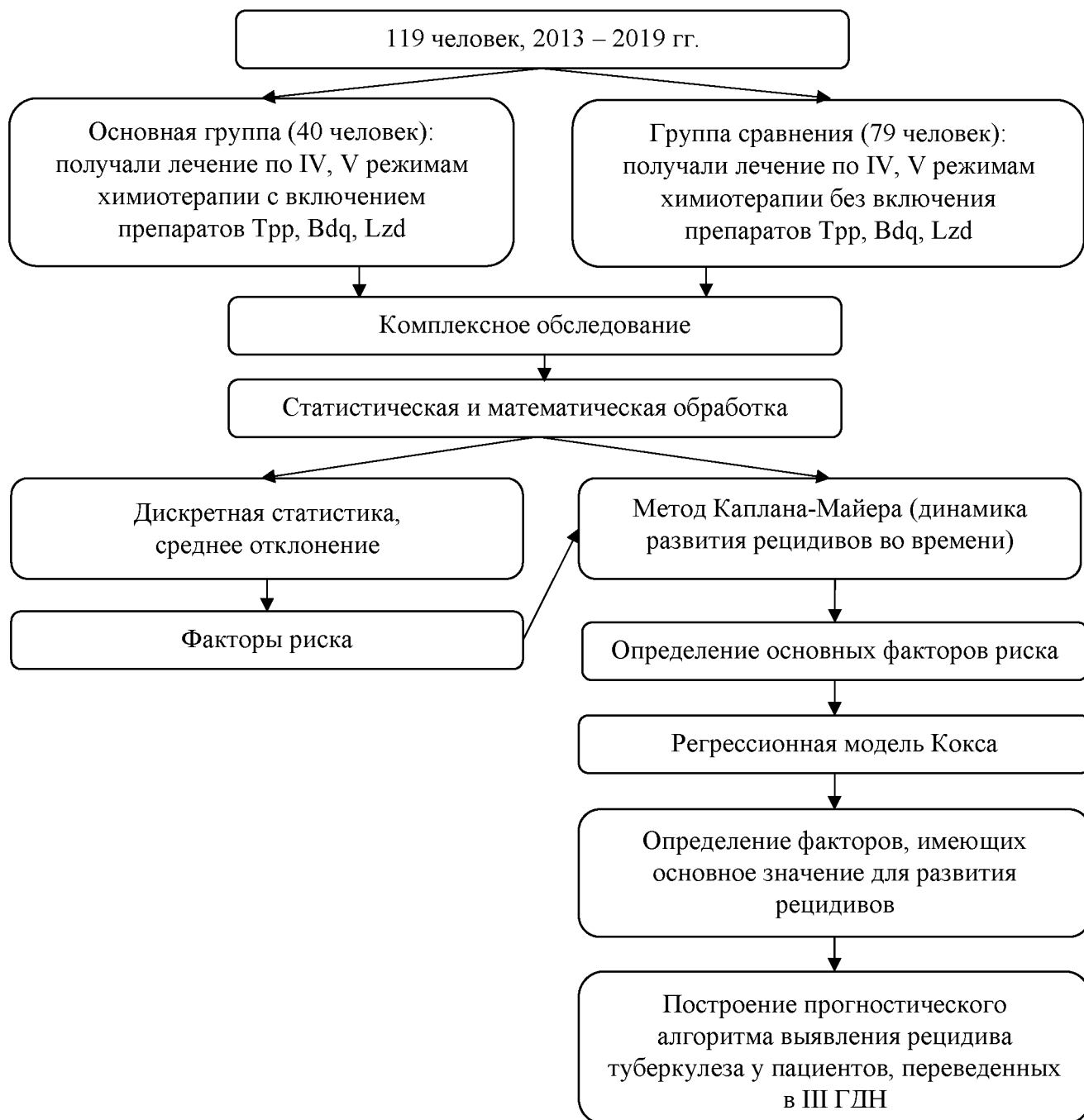


Рисунок 1 – Дизайн исследования

#### Положения, выносимые на защиту:

1. Ближайшие и отдаленные результаты лечения пациентов туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада достоверно выше при использовании препаратов тиоуреидоиминопиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид по сравнению с пролеченными без включения этих препаратов.

2. Рецидивы заболевания достоверно реже возникали у пациентов, получавших тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид и хирургические методы лечения.

3. Наиболее значимыми факторами риска возникновения рецидивов туберкулеза являются: деструктивные формы туберкулеза, использование режимов лечения без включения противотуберкулезных препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, позднее выявление заболевания, лица мужского пола, сопутствующая патология (ВИЧ-инфекция), нахождение в учреждениях закрытого типа (МЛС).

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные результаты исследования используются в лечебной работе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер №3», включены в лекционные курсы учебного отдела ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на X конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2021), Конференции молодых ученых (Москва - Санкт-Петербург, 2021), межрайонных научно-практических конференциях (Санкт-Петербург, 2019, 2020).

Результаты диссертационного исследования отражены в 13 публикациях, в том числе 5 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Минобрнауки России для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней кандидатов/докторов наук.

**Личный вклад автора.** Автором диссертации проведен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы, определены цель и задачи работы, самостоятельно разработан дизайн исследования, осуществлен анализ медицинской документации и рентгенологического архива 119 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором самостоятельно.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация представлена на 103 страницах, включает: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы исследования, список сокращений и условных обозначений, а также список

литературы, состоящий из 182 источников, из которых 82 отечественных авторов и 100 - зарубежных. Диссертация содержит 10 таблиц и 23 рисунка.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** обоснована актуальность темы развития рецидивов у больных туберкулезом с МЛУ И ШЛУ МБТ, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** представлен обзор литературы по проблеме лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза и данные литературы по возникновению рецидивов.

**Во второй главе** представлен материал и методы исследования, а также дана характеристика основной и контрольной групп. Для решения поставленных задач настоящего исследования изучались данные медицинских карт и рентгенологического архива 119 впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких, пролеченных в противотуберкулезных стационарах г. Санкт-Петербурга и амбулаторно в Санкт-Петербургском государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер №3» (СПб ГБУЗ «МПППТД №3») за 2013-2019 гг. Критерии включения больных: пациенты старше 18 лет, с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания при доказанной множественной или широкой лекарственной устойчивости возбудителя. Анализировались и оценивались клинические, бактериологические и рентгенологические данные.

Анализ медицинских карт выявил 75 мужчин (63,0%) и 44 женщины (37,0%) в возрасте от 18 до 79 лет, с доказанной молекулярно-генетическими и культуральными методами исследования МЛУ и ШЛУ МБТ.

При профилактических осмотрах выявлено более половины больных - 50,4%, при обращении по жалобам - 48,7%, по контакту с больным туберкулезом выявлен один пациент - 0,8%.

В структуре клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез легких - 75 человек (63,0%), диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 20 (16,8%), кавернозный и фиброзно-кавернозный туберкулез легких у 24 (20,2%). Деструкция в легких диагностирована у 88 (73,9%) (рисунок 2).



## Клинические формы туберкулеза органов дыхания



Рисунок 2 - Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания

Различные проявления туберкулезной интоксикации (субфебрильная температура тела, усиленное потоотделение, симптомы общей слабости и повышенной утомляемости, снижение аппетита, похудание, смешанный кашель, лабильность вегетативной нервной системы и эмоциональной сферы) выявлены у 70 (58,8%) пациентов. Как правило, у данных пациентов туберкулез выявлялся при обращении к врачам по жалобам. У четырех (3,4%) пациентов при поступлении наблюдалось легочное кровотечение IA степени.

Изменения в лабораторных анализах крови (лейкоцитоз до  $10 \cdot 10^9$ , ускорение СОЭ до 24-30 мм/час) установлены у 26 (21,8%) пациентов.

Основная и контрольная группы сопоставимы между собой (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика групп пациентов по основным параметрам

Параметры	I группа (основная), (n = 40)	II группа (сравнения), (n = 79)
Медиана возраста пациентов и межквартильный интервал	39,5 (31,5; 50,5)	35,0 (31,0; 43,5)
Инфильтративный туберкулез легких	24 (60,0%)	51 (64,5%)
Фиброзно-кавернозный, кавернозный туберкулез легких	9 (22,5%)	15 (19,0%)
Диссеминированный туберкулез легких	7 (17,5%)	13 (16,5%)
Сопутствующая патология	33 (82,5%)	57 (72,2%)

Три четверти исследуемых также имели сопутствующую патологию – 90 человек (75,6%) (рисунок 3). Наиболее часто из сопутствующих заболеваний установлен хронический вирусный гепатит В и С – 41 (34,4%), положительный ВИЧ-статус выявлен у 36 (30,3%). Гастродуоденальная патология (язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрит) встречались у 33 человек (27,7%), поражения ЛОР-органов и зрения - у 25 человек

(21,0%), заболевания сердечно-сосудистой системы - у 19 пациентов (16,0%), эндокринная патология (сахарный диабет и болезни щитовидной железы) – у 13 человек (10,9%). 8 человек (6,7%) состояли на учете в психоневрологическом, наркологическом диспансерах.



Рисунок 3 - Спектр сопутствующей патологии у пациентов общей группы (n=119)

Туберкулез органов дыхания подтвержден обнаружением ДНК МБТ и/или МБТ в молекулярно-генетических и бактериологических анализах мокроты или смывах с бронхов, а также оценивались рентгенологические проявления: наличие очаговых, инфильтративных изменений в легких с деструкцией или без нее. По распространенности поражения преобладали односторонние процессы у 72 человек (60,5%), двусторонние установлены у 47 (39,5%), соответственно. Преимущественно встречались инфильтративные изменения в легких - у 99 человек (83,2%). В таких случаях ведущим скialogическим признаком было затенение в виде инфильтратов различных размеров, формы и интенсивности. Очаговая диссеминация в легких установлена у 20 (16,8%) человек, чаще определялись двусторонние изменения. У большинства больных – у 88 человек (73,9%), зарегистрирована деструкция легочной ткани, у некоторых из них были сформированы множественные (2 и более) полости распада (каверны).

Практически у половины пациентов, включенных в исследование, бактериовыделение подтверждено методом бактериоскопии – у 57 человек (47,9%). У 114 человек (95,8%) МЛУ доказана культуральными методами. Молекулярно-генетическими методами выявлены мутации и определена устойчивость МБТ к рифампицину (R) у 5 человек (4,2%), что также является маркером МЛУ. Таким образом, у всех исследуемых пациентов была доказана множественная лекарственная устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам (рисунок 4).

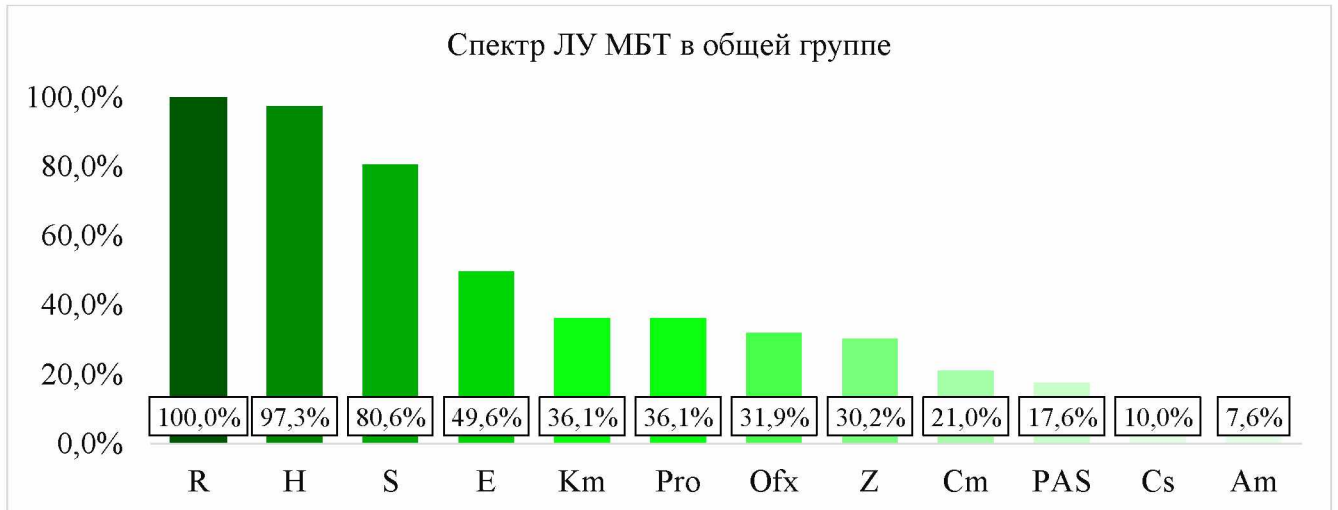


Рисунок 4 - Спектр лекарственной устойчивости микобактерий у пациентов общей группы (n=119): R – рифампицин, H – изониазид, S – стрептомицин, E – этамбутол, Km – канамицин, Pro – протионамид, Ofx – офлоксацин, Z – пиазинамид, Cm – капреомицин, PAS - ПАСК, Cs – циклосерин, Am - амикацин

У всех пациентов, включенных в исследование, установлена ЛУ к рифампицину (100,0%). К изониазиду устойчивость определена у 97,3% больных, к стрептомицину - у 80,6%, к этамбутолу - у 49,6%, канамицину и протионамиду - по 36,1%, к офлоксацину - у 31,9%, к пиазинамиду - у 30,2%, капреомицину - у 21,0%, к ПАСК - у 17,6%. Устойчивость к циклосерину и амикацину встречалась в единичных случаях (10,0% и 7,6%, соответственно). МЛУ, сочетанная с устойчивостью к аминогликозидам имела место у 58 человек (48,7%), с устойчивостью к офлоксацину - у 38 пациентов (31,9%).

Широкая лекарственная устойчивость микобактерий зарегистрирована у 28 человек (23,5%).

Формирование режимов химиотерапии проводилось согласно рекомендациям по лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ и ШЛУ МБТ, принятых в РФ в 2013-2019 гг.

Режимы лечения назначались на стационарном этапе с учетом факта ЛУ, сопутствующей патологии, удовлетворительной переносимости и комплаенса пациентов к лечению. Включение препаратов бедаквилин, линезолид, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат проводилось в эмпирическом режиме, так как исследование лекарственной устойчивости к данным препаратам не проводилось.

У всех пациентов интенсивная фаза химиотерапии включала не менее пяти противотуберкулезных препаратов с применением аминогликозида/полипептида и фторхинолонов последней генерации, пиазинамида, циклосерина, этамбутола, протионамида, ПАСК, амоксициллина/клавуланата, кларитромицина, меропенема/имипенема – в 66,4% (79) случаев, а также бедаквилаина, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, либо линезолида –

в 33,6% (40) случаев. Далее пациенты получали терапию до 18 месяцев основного курса лечения не менее четырьмя препаратами.

Пациенты основной группы получали следующую комбинацию изучаемых противотуберкулезных препаратов (рисунок 5).

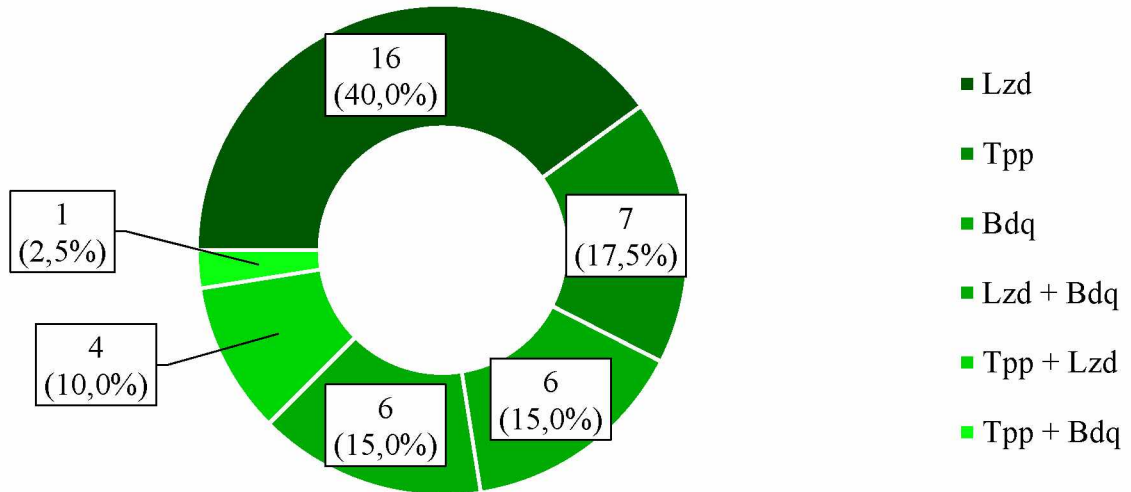


Рисунок 5 – Препараты, назначенные в основной группе

Использовалась описательная статистика и проверка количественных показателей на нормальность распределения.

Номинальные переменные исследовались в качестве разведочного анализа с помощью построения частотных таблиц и исследований с помощью критериев  $\chi^2$ . Результат  $p \leq 0,05$  считался статистически достоверным (значимым). Сравнение частоты наступления события в двух группах происходило с помощью показателя отношения шансов (OR; odds ratio). Оценка временного периода до рецидива (безрецидивная выживаемость) у пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Данный метод разрабатывался как метод оценки кумулятивной выживаемости в цензурированных выборках, в том числе для определения достоверных различий наступления данного феномена в разных группах. График оценки функции безрецидивного течения представляет из себя убывающую ступенчатую линию: на оси ординат отражена вероятность наступления события, на оси абсцисс – время.

Отдаленные результаты лечения, определение прогностических критериев развития рецидивов туберкулеза проводился с помощью многофакторного анализа - регрессии Кокса, который прогнозирует риск наступления события для рассматриваемого объекта и оценку влияния заранее определенных независимых факторов на него (hazard ratio). Риск рассматривается как функция, зависящая от времени. Согласно базовым настройкам программы IBM SPSS Statistics Subscription, в процессе построения регрессионной модели Кокса

используется пошаговый метод: добавление того или иного фактора происходит, если статистическая значимость изменения меньше 0,05; исключение - при статистической значимости больше 0,1.

**В третьей главе** представлены результаты ближайших и отдаленных результатов.

Оценивая эффективность применения исследуемых препаратов, всем пациентам, включенным в исследование, проводились контрольные обследования на 4, 8 месяцах лечения и по окончании ОКЛ.

У всех пациентов было доказано бактериовыделение. Спустя 4 месяца лечения в основной группе абациллирование отмечалось у 19 (47,5%) пациентов против у 28 (46,7%) в группе сравнения ( $p=0,205$ ,  $OR=1,648$ , 95% ДИ [0,760-3,570]). К восьми месяцам негативация мокроты в основной группе наблюдалась у 37 человек (92,5%), в группе сравнения у 45 (57,0%), выявлены статистически значимые различия ( $p=0,001$ ,  $OR=9,318$ , 95% ДИ [2,648-32,788]).

По результатам рентгенологического исследования выявлены статистически значимые различия: в основной группе деструкции определялись у 38 (95,0%) пациентов против 50 (63,3%) в группе сравнения ( $p=0,001$ ,  $OR=11,020$ , 95% ДИ [2,474-49,078]). Закрытие деструкции в легких к концу 4 месяца интенсивной фазы в основной группе наблюдаются у 9 (23,7%) пациентов, в группе сравнения у 13 (26,0%) ( $p=0,803$ ,  $OR=0,883$ , 95% ДИ [0,331-2,351]). В конце интенсивной фазы лечения (рисунок 6) закрытие деструкции статистически значимо отмечено в основной группе у 32 (84,2%) пациентов, в группе сравнения – у 30 (60,0%) ( $p=0,01$ ,  $OR=3,555$ , 95% ДИ [1,257-10,053]).

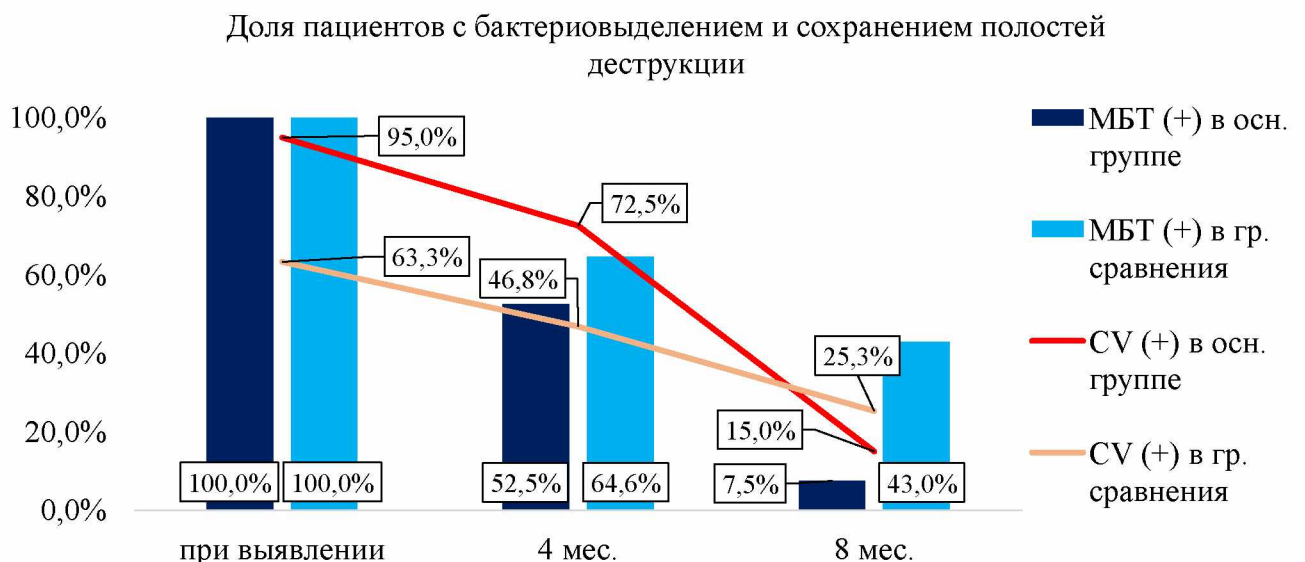


Рисунок 6 - Динамика эффективности лечения в интенсивной фазе по основным критериям в I и II группе (%)

Хирургическое лечение было проведено 20 пациентам (16,8%) в общей группе: у 7 человек (17,5%) в основной группе, у 13 человек (16,4%) - в группе сравнения, статистически значимых

различий не выявлено ( $p=0,886$ ,  $OR=1,077$ , 95% ДИ [0,392-2,955]). Из них в интенсивную фазу лечения оперированы 15 человек (75,0%), в фазу продолжения лечения – 5 человек (25,0%). Хирургическое лечение позволило добиться достижения клинического излечения и перевода в III ГДУ у 17 человек (18,9%): в ОГ - у 6 человек (15,0%), в ГС - у 11 человек (13,9%).

Таким образом, у пациентов, получающих в интенсивной фазе лечения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквиллин, линезолид, эффективность лечения достоверно выше по критериям абациллирования и закрытию полостей деструкций.

Проанализированы исходы туберкулеза органов дыхания после окончания основного курса химиотерапии 119 пациентов: в основной группе – 40 человек, в группе сравнения - 79 человек.

Эффективным курс лечения был признан у 90 (75,6%) человек: в основной группе у 35 человек (87,5%), в группе сравнения - у 55 человек (69,6%), имеются статистически значимые различия ( $p=0,037$ ,  $OR=3,054$ , 95% ДИ [1,066-8,751]). Все эти пациенты были переведены в III группу диспансерного учета (ГДУ) с диагнозом «клиническое излечение».

Не закончили ОКЛ 29 человек (24,4%) по следующим причинам: сохранение полостей распада и бактериовыделения, отрывом от лечения, смерть пациента во время ОКЛ - в основной группе 5 человек (12,5%), в группе сравнения 24 больных (30,4%), выявлены статистически значимые различия ( $p=0,037$ ,  $OR=0,327$ , 95% ДИ [0,114-0,938]).

Прервали курс химиотерапии 6 человек (5,0%): в основной группе - 2 человека (5,0%), в группе сравнения «отрыв» случился у 4 пациентов (5,1%), статистически значимых различий нет ( $p=0,988$ ,  $OR=0,987$ , 95% ДИ [0,173-5,632]).

Выбывших из-под наблюдения в связи со сменой места жительства к окончанию основного курса лечения в обеих изучаемых группах не было.

За время активного наблюдения у пациентов основной группы смертей от прогрессирования специфического процесса и от других причин не было. В контрольной группе за время активного диспансерного наблюдения от прогрессирования туберкулезного процесса зарегистрирована смерть у 5 человек (6,3%), статистически значимых различий нет ( $p=0,230$ ,  $OR=0,167$ , 95% ДИ [0,009-3,101]). От других причин в ГС наступила смерть у 4 (5,1%) пациентов, также нет статистически значимых различий ( $p=0,102$ ,  $OR=0,091$ , 95% ДИ [0,005-1,616]).

Оставшимся 14 пациентам (11,8%), у которых сохранялись полости распада и продолжалось бактериовыделение проведена перерегистрация режима химиотерапии и назначен новый курс лечения: в ОГ интенсивная фаза возобновлена 3 больным (7,5%), в ГС – 11 пациентам (13,9%), статистически значимых различий нет ( $p=0,311$ ,  $OR=0,501$ , 95% ДИ [0,131-1,910]).

Результаты лечения основной группы пациентов представлены на рисунке 7; в группе сравнения на рисунке 8.

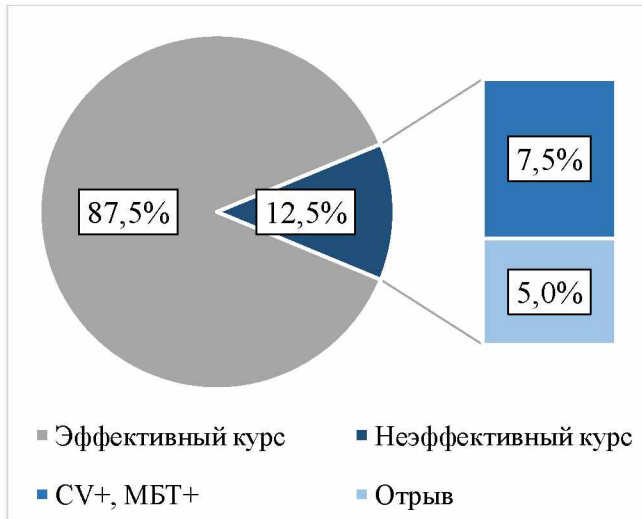


Рисунок 7 - Результаты лечения пациентов основной группы (n=40)

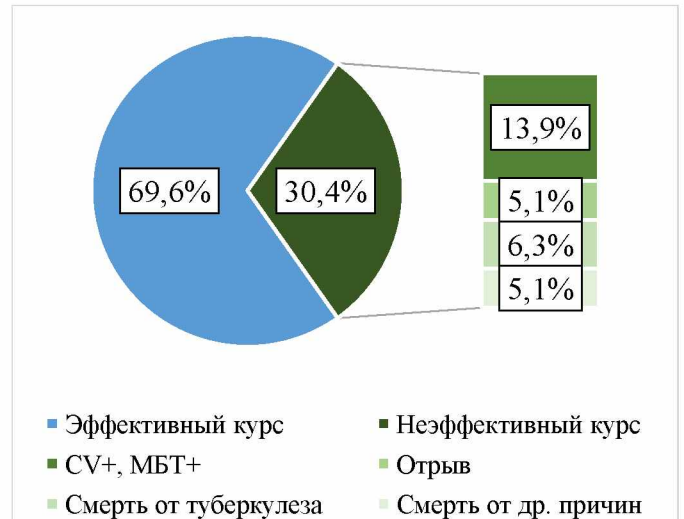


Рисунок 8 - Результаты лечения пациентов в группе сравнения (n=79)

Таким образом, у пациентов, получающих препараты тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, достоверно чаще курс лечения признан эффективным за счет стойкого прекращения бактериовыделения и регресса рентгенологических изменений. Доказано, что назначение препаратов тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат, линезолид, бедаквилин достоверно улучшают показатели основного курса химиотерапии.

У 27 пациентов (30,0%), переведенных и наблюдающихся в III группе диспансерного учета в течении трёх лет, произошел рецидив специфического процесса в легких: в группе пациентов, получивших препараты тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат, линезолид, бедаквилин у 5 больных (14,3%), в группе сравнения – у 22 больных (40,0%), между группами получены статистически значимые различия ( $p=0,012$ ,  $OR=0,250$ , 95% ДИ [0,084-0,743]).

Среди оперированных пациентов рецидив случился у 5 человек, все эти пациенты были из группы сравнения (38,5%), в основной группе у оперированных больных рецидивов не зарегистрировано ( $p=0,145$ ,  $OR=9,706$ , 95% ДИ [0,456-206,402]). Объемы хирургических вмешательств были разнообразными: атипичная резекция, лоб/билобэктомия, пневмонэктомия, торакопластика.

У пациентов, снятых с учета по сроку контроля, отдаленных рецидивов не зарегистрировано.

Таким образом, анализ отдаленных результатов лечения больных МЛЮ и ШЛЮ туберкулезом органов дыхания показал, что в группе пациентов, получивших препараты тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат, линезолид, бедаквилин значительно реже развиваются рецидивы в сравнении с теми пациентами, у которых в режиме химиотерапии данные препараты не использовались.

**В четвертой главе** представлен анализ рецидивов у пациентов из III группы диспансерного наблюдения.

Проанализированы медицинские карты 27-ми пациентов, у которых был установлен рецидив специфического процесса в легких.

При использовании метода Каплана-Майера показана динамика развития рецидивов в зависимости от анализируемых факторов риска.

В анализ включены следующие факторы риска: спектр лекарственной устойчивости МБТ (МЛУ/ШЛУ МБТ); отрыв пациентов от наблюдения и лечения; использование препаратов тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, либо режимов химиотерапии без их включения; оперативное лечение; наличие деструктивных изменений при выявлении пациента и тонкостенных полостей на фоне длительного абациллирования в конце ОКЛ; позднее выявление (по жалобам); наличие ВИЧ-инфекции; нахождение в учреждениях закрытого типа (МЛС); пол пациента (м – мужской, ж – женский) и возраст; назначение химиотерапии по I или III режимам, до назначения IV, либо V режима.

Установлено, что назначение противотуберкулезных препаратов тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлората, линезолида, бедаквилина в составе комплексной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания повышает эффективность лечения и препятствуют возникновению рецидивов: Log Rank (Mantel-Cox) ( $p=0,047$ ); Breslow (Generalized Wilcoxon) ( $p=0,044$ ); Tarone-Ware ( $p=0,045$ ). Средний срок возникновения рецидивов у всех пациентов составил  $59,7 \pm 2,1$  месяцев, OR=59,654, 95% ДИ [55,537-63,771], у пациентов, принимающих вышеперечисленные препараты –  $65,7 \pm 2,7$ , OR=65,663, 95% ДИ [60,429-70,896], а у не принимающих –  $51,6 \pm 2,5$ , OR=51,547, 95% ДИ [46,744-56,349]. На рисунке 9 наглядно показан график безрецидивной выживаемости в обеих наблюдаемых группах: у больных, получавших тиоуреидоиминотетилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид рецидив болезни регистрировали в более поздние сроки в сравнении с пациентами, у которых в режимах лечения не использовали эти препараты.

При изучении влияния гендерных характеристик пациентов на развитие рецидивов было установлено, что рецидивы возникали у мужчин на более ранних сроках болезни (рисунок 10). Средний срок возникновения рецидивов у женщин –  $60,5 \pm 2,3$  месяцев, OR=60,545, 95% ДИ [56,034-65,057], у мужчин составил  $55,9 \pm 2,9$  месяцев, OR=55,855, 95% ДИ [50,168-61,542]. Выявлены статистически значимые различия: Log Rank (Mantel-Cox) ( $p=0,022$ ); Breslow (Generalized Wilcoxon) ( $p=0,029$ ); Tarone-Ware ( $p=0,025$ ).



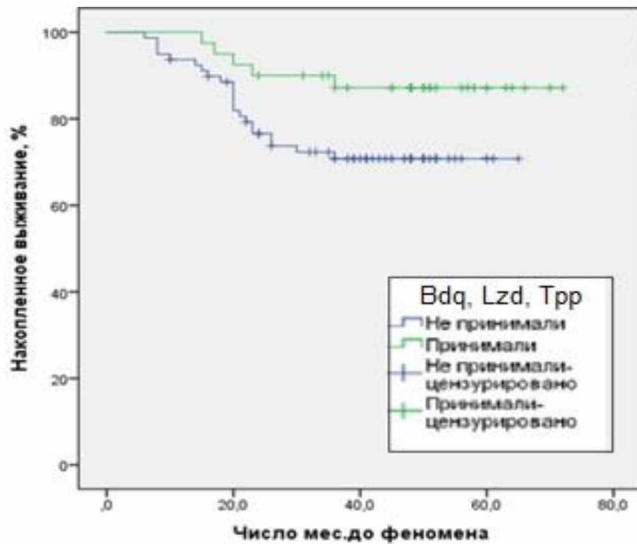


Рисунок 9 – График безрецидивной выживаемости у пациентов в группах наблюдения

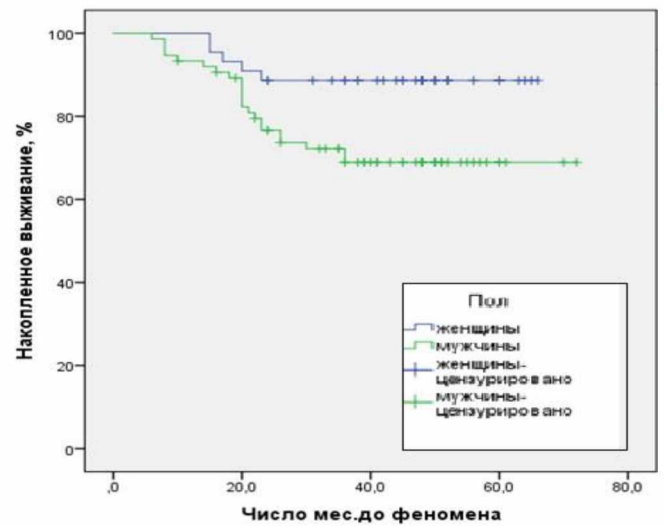


Рисунок 10 - График безрецидивной выживаемости у женщин и мужчин

При позднем выявлении туберкулеза у пациентов (по жалобам) чаще и на ранних сроках возникают неудачи лечения (рисунок 11). У пациентов с жалобами при поступлении средний срок возникновения рецидивов составил  $49,7 \pm 2,6$  месяцев,  $OR=49,680$ , 95% ДИ [44,524-54,837], а у пациентов без жалоб –  $65,8 \pm 2,4$  месяцев,  $OR=65,745$ , 95% ДИ [61,033-70,457]. Зависимость риска возникновения рецидивов статистически значимо различается: Log Rank (Mantel-Cox) ( $p=0,013$ ); Breslow (Generalized Wilcoxon) ( $p=0,010$ ); Tarone-Ware ( $p=0,011$ ).

Наличие сопутствующей патологии у пациентов, например - ВИЧ-инфекции, снижает эффективность лечения и чаще приводит к неблагоприятному исходу болезни ( $p=0,001$ ) (рисунок 12). При этом все ВИЧ-инфицированные пациенты, включенные в исследование, получали комбинированную антиретровирусную терапию, назначенную в противотуберкулезном стационаре или СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». Средний срок развития рецидивов у ВИЧ-инфицированных составил  $49,0 \pm 4,5$  месяцев,  $OR=48,946$ , 95% ДИ [40,078-57,815], у остальных пациентов –  $59,1 \pm 1,9$  месяцев,  $OR=59,068$ , 95% ДИ [55,402-62,733].

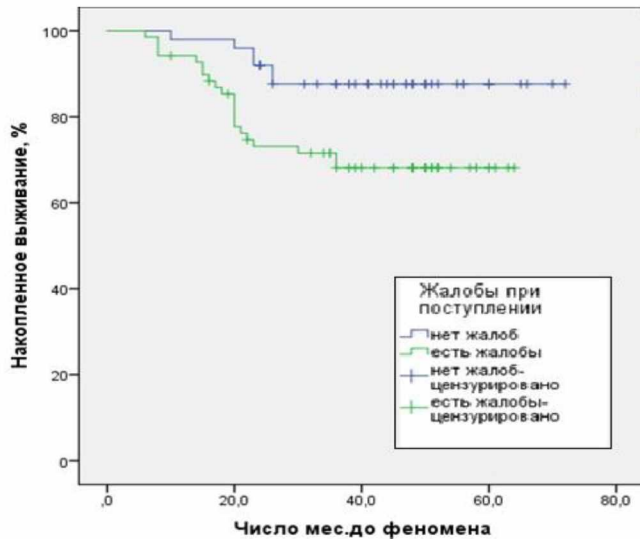


Рисунок 11 - График безрецидивной выживаемости у пациентов с жалобами и без них

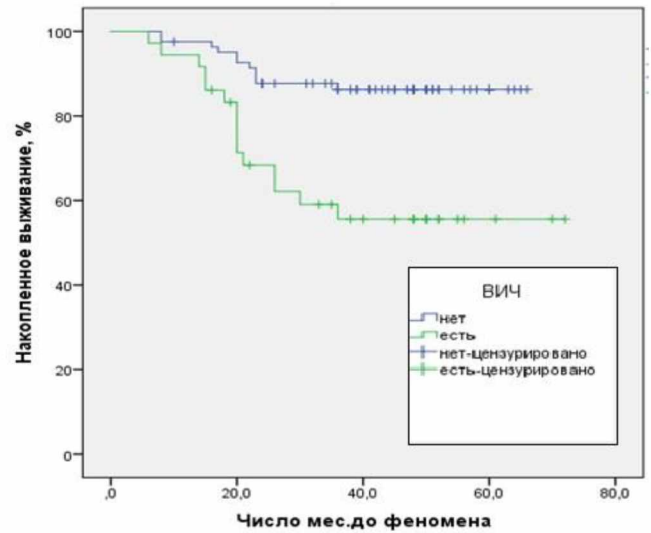


Рисунок 12 - График безрецидивной выживаемости у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без неё

Пребывание в учреждениях закрытого типа (МЛС) предрасполагало к развитию рецидива на значимо ранних сроках болезни ( $p < 0,001$ ) (рисунок 13). У пациентов с наличием МЛС средний срок возникновения рецидивов составил  $43,6 \pm 5,3$  месяцев,  $OR = 43,546$ , 95% ДИ [33,253-53,840], у пациентов без МЛС –  $62,6 \pm 1,9$ ,  $OR = 62,597$ , 95% ДИ [58,838-66,356].

На основании результатов проведенных исследований, к числу статистически значимого фактора риска, влияющего на ранние возникновения рецидивов, мы отнесли сохранение тонкостенных полостей на конец ОКЛ. Средний срок наступления рецидивов у пациентов с остаточными тонкостенными полостями равен  $23,1 \pm 2,2$  месяцам,  $OR = 23,140$ , 95% ДИ [18,897-27,382], у пациентов без них –  $65,4 \pm 1,8$  месяцев,  $OR = 65,379$ , 95% ДИ [61,838-68,920]. Наличие тонкостенных полостей в легких к окончанию основного курса лечения оказывает отрицательное влияние на ранний рецидив болезни ( $p < 0,001$ ) (рисунок 14).

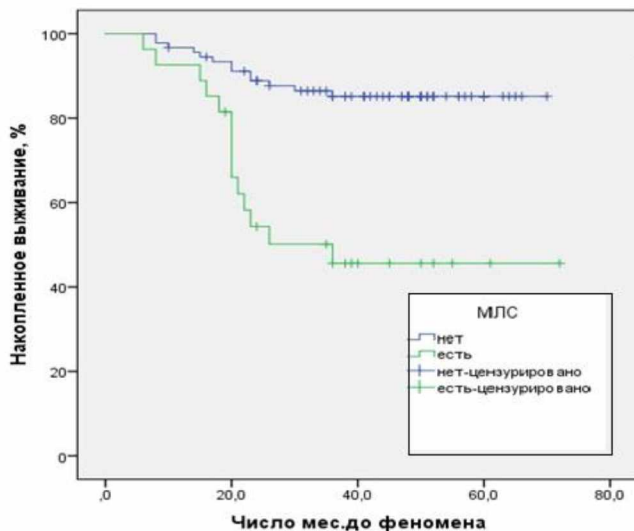


Рисунок 13 - График безрецидивной выживаемости у пациентов (МЛС)

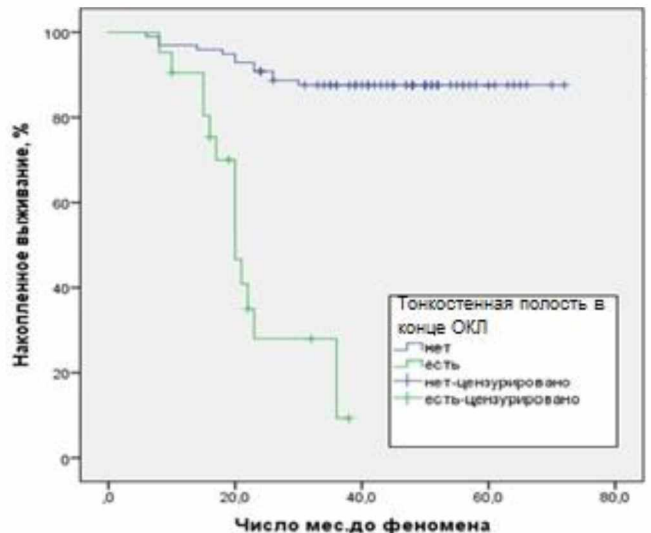


Рисунок 14 - График безрецидивной выживаемости у пациентов с тонкостенной полостью в конце ОКЛ и без неё

Не выявлено влияния на сроки наступления рецидивов заболевания таких факторов, как возраста пациента, спектра лекарственной устойчивости МБТ, наличия деструктивных изменений на момент выявления заболевания, приема противотуберкулезных препаратов до назначения лечения с учетом спектра резистентности выделенных МБТ, отрыва от обследования и лечения, применявшегося оперативного лечения ( $p > 0,05$ ). Непосредственное влияние каждого из факторов риска на наступление рецидива туберкулеза исследовалось с помощью регрессионной модели Кокса, оценивающей шансы более раннего наступления события у пациентов в зависимости от наличия изучаемого фактора с помощью показателя отношения рисков. Показатель отношения рисков отражает вероятность наступления исхода у пациентов исследуемой группы по отношению к пациентам контрольной группы для любого момента времени. Преимущество регрессионной модели Кокса – возможность включения в исследование всех интересующих пациентов, невзирая на цензурирование (частичную неполноту данных), поскольку данная модель допускает, что пациенты выбывают случайным образом и с одинаковой вероятностью как в изучаемой, так и в контрольной группе. Изучаемые факторы риска и их значимость отражены в таблице 2.

Таблица 2 - Статистическая значимость и значение изучаемых факторов риска (первый шаг построения многофакторной модели с пошаговым исключением)

Факторы риска	Значение	Значимость (p)
МЛУ-1, ШЛУ-0	0,989	0,320
Отрыв-1, нет-0	3,663	0,056
Назначались Тpp/Vdq/Lzd-1, без их включения-0	3,615	0,057
Оперативное лечение-1 нет-0	0,063	0,801
Жалобы при поступлении есть-1 нет-0	7,206	0,007
Наличие ВИЧ: есть-1 нет-0	12,899	<0,001
Пребывание в МЛС: да-1 нет-0	20,409	<0,001
Пол пациента: ж-1 м-2	4,820	0,028
Возраст	0,424	0,515
Получал ли лечение по III или I режиму до IV или V? да-1 нет-0	0,960	0,327
Деструкция при выявлении: есть-1 нет-0	2,094	0,148
Тонкостенные полости в конце ОКЛ: есть-1 нет-0	51,639	<0,001

Таким образом, достоверно значимыми факторами риска, влияющими на возникновение рецидива лекарственно-устойчивого туберкулеза, оказались: наличие симптоматики при выявлении, мужской пол, ВИЧ-инфицированность, пребывание в закрытых учреждениях (МЛС), а также сохранение тонкостенных полостей в легких к концу ОКЛ.

Дальнейшее построение модели многофакторной регрессии Кокса прямым пошаговым методом включения (условным LR) показало, что наибольшую значимость имеют два критерия: пребывание в МЛС и сохранение тонкостенных полостей в легких к концу ОКЛ (таблица 3).

Таблица 3 - Прямой пошаговый метод включения (условный LR)

Шаг	-2 Log- правдоподобие	Общая (оценка)		Изменение от предыдущего шага		Изменение от предыдущего блока	
		Chi-квадрат	Значимость (p)	Chi-квадрат	Значимость (p)	Chi-квадрат	Значимость (p)
1 <sup>a</sup>	209,287	51,639	<0,001	30,686	<0,001	30,686	<0,001
2 <sup>b</sup>	202,605	60,424	<0,001	6,682	<0,010	37,368	<0,001
a. Переменные, введенные на шаге номер 1: Тонкостенные полости в конце ОКЛ: есть-1 нет-0							
b. Переменные, введенные на шаге номер 2: Пребывание в МЛС: да-1 нет-0							

		Стандартная ошибка	Значимость (p)	Отношение шансов
Шаг 1	Тонкостенные полости в конце ОКЛ: есть-1 нет-0	0,410	<0,001	11,028
Шаг 2	Пребывание в МЛС: да-1 нет-0	0,422	0,009	2,994
	Тонкостенные полости в конце ОКЛ: есть-1 нет-0	0,435	<0,001	8,055

Отдельно были изучены функции выживания и риска. Для оценки выживания изучаются закономерности появления ожидаемого события (летального исхода, выздоровления, рецидива) у представителей наблюдаемой выборки во времени; в нашем исследовании изучалась возможность наступления рецидива. Функция выживания - это накопленная доля пациентов, у которых нет рецидива к началу соответствующего временного интервала. Чем больше месяцев прошло до феномена (рецидива), тем ниже значение накопленного безрецидивного выживания.

На рисунке 15 видно, что при изучении всех факторов риска, включенных в анализ, к 20-му и 22-му месяцу лечения резко падает уровень накопленного выживания, т.е. падает уровень безрецидивного течения. Следующие «критичные» падения наблюдаются примерно к 26-му и 36-му месяцам наблюдения.

Функция риска – понятие, противоположное функции выживания – выводит накопленный риск в линейном масштабе. На графике функции выживания и риска зеркальны друг другу. Таким образом, чем больше месяцев прошло до феномена (рецидива), тем выше значение накопленного безрецидивного риска. Следовательно, при изучении всех факторов риска, включенных в исследование, уровень накопленного риска резко возрастает к 20-му, 22-му, 26-му и 36-му месяцам лечения (рисунок 16).

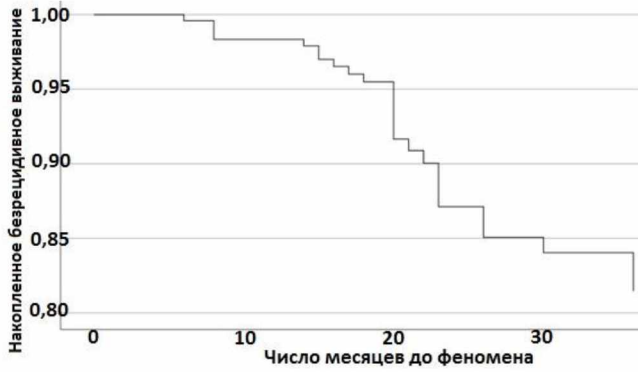


Рисунок 15 - Функция безрецидивной выживаемости по всем факторам

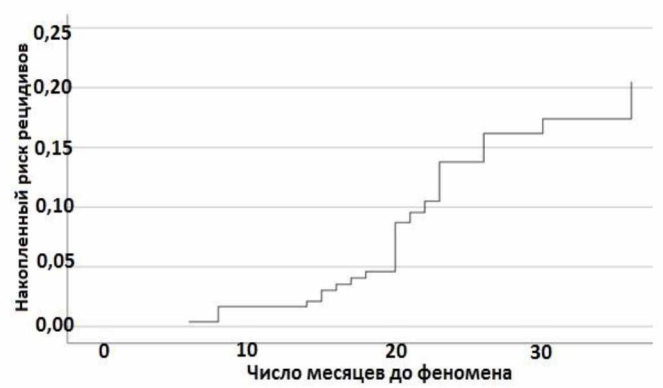


Рисунок 16 - Функция риска рецидивов по всем факторам

Суммируя данные многофакторной модели Кокса и анализа выживаемости Каплана-Майера, можно выделить факторы риска, принимающие участие в генезе возникновения рецидива. Типичный портрет пациента с рецидивом лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания: ВИЧ-инфицированный мужчина, с сохраняющимися тонкостенными полостями в легких на момент окончания ОКЛ, ранее пребывавший в пенитенциарных учреждениях, имеющий симптомы интоксикации при выявлении заболевания. Риск рецидива туберкулеза органов дыхания многократно возрастает к двадцатому месяцу лечения.

Полученные данные позволяют соблюдать тактику выявления рецидива туберкулеза у пациентов, переведенных в III группу диспансерного наблюдения (ГДН), согласно алгоритму, отраженному на рисунке 17.

#### Алгоритм выявления рецидива туберкулеза у пациентов, переведенных в III ГДН

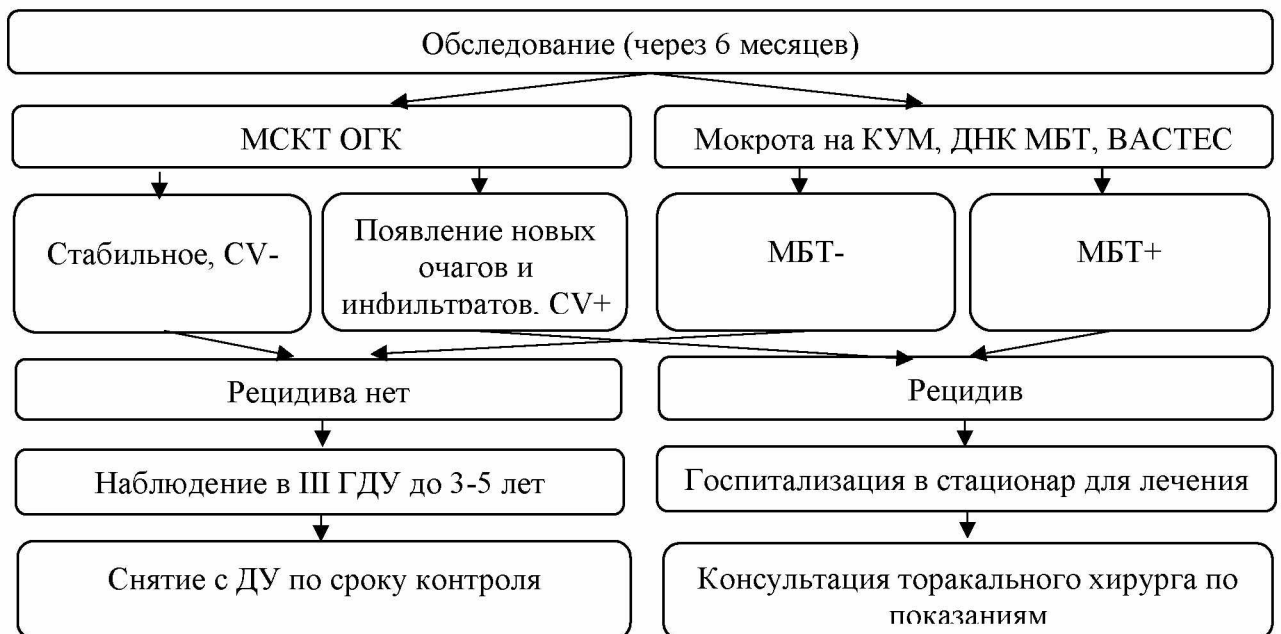


Рисунок 17 - Алгоритм выявления рецидива туберкулеза у пациентов, переведенных в III ГДН

## **ВЫВОДЫ**

1. Эффективность интенсивной фазы и основного курса химиотерапии значимо выше у пациентов, получивших химиотерапию с включением препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, в сравнении с группой контроля.
2. Хирургические методы лечения повышают эффективность терапии, позволяя добиться клинического излечения, и предупреждают возникновение рецидивов.
3. Рецидивы туберкулеза органов дыхания значимо реже возникали у пациентов, получавших препараты тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, по сравнению с группой контроля.
4. Выявлены наиболее значимые факторы риска, определяющие эффективность химиотерапии и влияющие на отдаленные результаты лечения туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для повышения эффективности терапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий, в том числе пациентам с факторами риска рецидивов, необходимо включение препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, бедаквилина, линезолида в режим химиотерапии.
2. Сохранение полостей распада в легких к концу основного курса лечения – значимый предиктор рецидива туберкулеза.
3. Наличие остаточных полостей при длительном отсутствии бактериовыделения в обязательном порядке требует консультации торакального хирурга на предмет целесообразности оперативного вмешательства.
4. Тактика выявления рецидива туберкулеза у пациентов, переведенных в III группу диспансерного наблюдения, должна соответствовать представленному алгоритму.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Необходимо использовать препараты тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид у пациентов с МЛУ и ШЛУ МБТ. Особое внимание обратить на пациентов с МЛУ и ШЛУ МБТ из групп риска по возникновению рецидивов. Важным и перспективным направлением является изучение эффективности комбинированной терапии: консервативного и хирургических методов лечения у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, в том числе у пациентов с сопутствующей патологией.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях из Перечня рецензируемых научных изданиях ВАК Министерства науки и образования РФ

1. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких с использованием препаратов третьего ряда / М.В. Павлова, Н.В. Сапожникова, **О.В. Лушина** [и др.] // Медицинский альянс. - 2017. - №3. - С. 45-51.
2. Ближайшие и отдаленные результаты эффективного лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (клиническое наблюдение) / **О.В. Лушина**, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова [и др.] // Медицинский альянс. - 2019. - №4. - С. 46-53.
3. Успешное лечение туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий у пациентки с онкологической патологией / **О.В. Лушина**, М.В. Павлова, Л.И. Арчакова [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2020. - № 3. – С. 63-67.
4. Нежелательные явления при лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий / Е.С. Ершова, А.Л. Турик, **О.В. Лушина** [и др.] // Медицинский альянс. - 2020. — № 4. – С. 16-24.
5. Эффективность основного курса химиотерапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя / **О.В. Лушина**, М.В. Павлова, И.В. Чернохаева [и др.] // Медицинский альянс. - 2021. — № 2. – С. 22-28.

### Работы, опубликованные в других изданиях:

1. **Лушина, О.В.** Эффективность лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием в химиотерапии меропенема / **О.В. Лушина** // Вестник ЦНИИТ: материалы конференции молодых ученых ФГБНУ «ЦНИИТ», 24 марта 2017 г., Москва. – 2017. - №1 (1). - С. 54-56.
2. **Лушина, О.В.** Результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / **О.В. Лушина** // Вестник ЦНИИТ: материалы конференции молодых ученых ФГБНУ «ЦНИИТ», 21-22 марта 2019 г., Москва. – 2019. – Специальный выпуск №1. – С. 121-123.
3. **Лушина, О.В.** Результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / **О.В. Лушина** // Боткинские чтения: всероссийский терапевтический конгресс с международным участием, 23-24 апреля 2019: сб. тезисов. - Санкт-Петербург, 2019. – С. 153-154.
4. **Лушина, О.В.** Результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / **Лушина О.В.** // Медицинский альянс: тезисы докладов VIII конгресса Национальной ассоциации фтизиатров 25–27 ноября 2019 г., Санкт-Петербург. – 2019. – Электронное приложение к журналу «МедАльянс» № 3/2019. – С. 180-181.
5. Эффективность лечения гепатотоксических реакций у больных туберкулезом легких / М.В. Павлова, Т.И. Виноградова, **О.В. Лушина** [и др.] // Медицинский альянс. - 2021. — № S1. – С. 45-46.
6. Отдаленные результаты лечения больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ / **О.В. Лушина**, М.В. Павлова, А.И. Анисимова [и др.] // Медицинский альянс. - 2021. — № S4. – С. 75-76.
7. **Лушина, О.В.** Результаты лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / **О.В. Лушина**, М.В. Павлова // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2021. - №1. – С. 71.
8. **Лушина, О.В.** Ближайшие результаты лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов / **О.В. Лушина** // Вестник ЦНИИТ: материалы конференции молодых ученых ФГБНУ «ЦНИИТ», 24-26 марта 2021г., Москва. – 2021. - Специальный выпуск № 1. – СС. 172-173.