

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии» Минздрава России

На правах рукописи

Лушина Олеся Викторовна

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

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Павлова Мария Васильевна

Санкт-Петербург – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Характеристика клинического течения туберкулеза с МЛУ И ШЛУ МБТ...11	11
1.2 Противотуберкулезные препараты нового поколения.....18	18
1.3 Схемы и принципы лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя.....21	21
1.4 Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза.....25	25
1.5 Отдаленные результаты лечения.....29	29
1.6 Рецидивы туберкулезной инфекции, причины возникновения.....31	31
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Общая характеристика пациентов.....35	35
2.2 Методы исследования.....41	41
2.2.1 Анамнез заболевания пациентов.....41	41
2.2.2 Методы этиологической диагностики	41
2.2.3 Методы лучевой диагностики.....42	42
2.2.4 Методы лечения.....43	43
2.2.5 Методы статистической обработки.....44	44
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА.....	46
3.1 Результаты лечения туберкулёза легких в интенсивной фазе лечения.....50	50
3.1.1 Результаты лечения туберкулёза легких в интенсивной фазе у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.....52	52
3.1.2 Результаты лечения туберкулёза легких в интенсивной фазе у пациентов с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий.....53	53
3.2 Ближайшие результаты лечения.....54	54
3.3 Отдаленные результаты лечения.....56	56
Глава 4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ.....	58

4.1 Изучение факторов, непосредственно влияющих на возникновение рецидивов.....	59
4.2 Прогностические критерии неблагоприятных исходов лечения и развития рецидивов туберкулеза.....	65
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	72
ВЫВОДЫ.....	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	79
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Несмотря на снижение заболеваемости и смертности, туберкулез остается актуальной международной и национальной проблемой. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в глобальном отчете о туберкулезе за 2020 год в мире заболели туберкулезом 9,9 млн человек. За период с 2013 по 2017 год на 17% (1,8 млн человек) увеличилась когорта впервые выявленных больных [143].

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 [42].

Помимо этого, до 2016 года обращала на себя внимание стремительно нарастающая частота множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), имея некоторую стабилизацию к 2019 г. [7, 47]. Впервые, в 2017 году, лидеры G20 признали туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью МБТ (МЛУ-ТБ) растущей угрозой общественному здравоохранению и экономическому росту, показатели успешного лечения которого не превышают 59%. Диагноз МЛУ-ТБ может иметь разрушительные последствия для пострадавших [143].

Лекарственная устойчивость МБТ нередко способствует развитию прогрессирующих и хронических форм туберкулёза, что является немаловажной проблемой для фтизиатрии. Этому способствует и рост коморбидности среди пациентов с туберкулезом. У больных туберкулезом возрастает количество сопутствующей патологии, как, например, сахарного диабета (СД). По данным Международной диабетической федерации, количество людей с диабетом ежегодно становится все больше. Так, например, в 2015 году в мире насчитывалось 415 млн. больных СД, в 2019 году было уже 463 млн взрослых (20-79 лет), страдающих этим заболеванием, при этом к 2045 году прогнозируется,

что эта цифра вырастет до 700 млн. больных диабетом [145]. Пациенты с СД составляют группу риска по заболеванию туберкулезным процессом. Излечение таких больных - более сложная задача [77].

На эффективность лечения туберкулеза влияет отсутствие достаточного числа новых противотуберкулезных препаратов, а также высокое число нежелательных побочных реакций [42, 73]. В Узбекистане «Медицинским центром фтизиатрии и пульмонологии МЗ» были изучены ближайшие и отдаленные результаты лечения у 789 больных мультирезистентным туберкулезом легких; нежелательные явления при приеме противотуберкулезной терапии встречались у 31,0% пациентов.

Терапия мультирезистентного 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% [42], несмотря на внедрение бедаквилина, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, линезолида в клиническую практику за последние годы [23, 42, 73, 156, 168].

Число больных с рецидивом туберкулеза органов дыхания, как и предыдущие показатели, продолжает снижаться, однако, цифры до сих пор достаточно высокие: с 2015 по 2019 гг. число больных снизилось с 9,8 до 8,3 на 100 тыс. населения. В литературе представлены работы по рецидивам туберкулеза, но в основном они касаются туберкулеза легких с лекарственной чувствительностью МБТ (ЛЧ МБТ) [2, 14, 57].

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 тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин и линезолид, однако, материалы в основном касаются интенсивной фазы лечения [8, 23, 73]. 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

тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид, по сравнению с химиотерапией без включения данных препаратов.

Впервые доказано, что рецидивы туберкулеза достоверно реже возникали у пациентов, получавших препараты тиоуреидоиминометилпиридиния 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 (МЛС), использование химиотерапевтического лечения без включения препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния 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.

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).

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 тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид по сравнению с пролеченными без включения этих препаратов.
2. Рецидивы заболевания достоверно реже возникали у пациентов, получавших тиюреидоиминометилпиридиния 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 тиюреидоиминометилпиридиния 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Характеристика клинического течения туберкулеза с МЛУ И ШЛУ МБТ

Согласно отчету ВОЗ, в 2020 году в мире был зарегистрирован туберкулез у 9,9 млн человек, из них более 787 тысяч человек имели вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), в сравнении с 2019 годом произошло снижение показателей, но связано это с пандемией коронавирусной инфекции и сопутствующими ей ограничениями – пациенты не имели возможности качественно обследоваться и получить медицинскую помощь [181]. В последние 5 лет количество впервые выявленных больных увеличилось на 1,8 млн человек. Каждый час в Европейском регионе туберкулез выявляется у 30 человек [173].

В мире эпидемическая ситуация по туберкулезу поддерживается миграционными потоками, ростом числа ВИЧ-положительных больных, а также увеличением доли пациентов с МЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП) [42, 142]. Кроме того, увеличивается распространение ВИЧ-ассоциированного мультирезистентного туберкулеза, что является взаимоотягчающими факторами неблагоприятного течения заболевания.

Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации в последние годы значительно снизилась, при этом заболеваемость туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя – с минимальной тенденцией к снижению [42]. При этом в 2019 году глобальная заболеваемость специфическим процессом уменьшилась до 127 случаев на сто тысяч населения, а смертность от этого заболевания снизилась до 1,3 миллионов (в сравнении с 1995 г. показатели смертности снизились более чем на 40%) [182].

ТБ долгое время входит в десятку основных причин смертности во всем мире и является третьей по значимости причиной смерти среди женщин в Российской Федерации в возрасте 25–34 лет [58, 181, 182].

Туберкулез занимает первое место среди причин смерти одного инфекционного агента [181].

Туберкулез - серьезное бремя для общественного здравоохранения, несмотря на имеющееся лечение и наличие противотуберкулезных препаратов, которые разрабатываются, начиная с 1943 года, когда был изобретен стрептомицин.

Однако, после 2010 г. стал отмечаться резкий рост заболеваемости мультирезистентным туберкулезом, что, вероятнее всего, связано с развитием лабораторно-диагностической и молекулярно-генетической службы по всему миру.

В 2019 году по всему миру зарегистрировано 0,5 миллиона новых случаев МЛУ-ТБ, сохраняется высокий уровень смертности от данного заболевания с тенденцией к росту - более 160 тыс. человек погибли [181]. Более половины всех лекарственно-устойчивых форм туберкулеза зарегистрировано в трёх странах – Российской Федерации, Индии, Китае.

Лечение туберкулеза с МЛУ-ТБ является общемировой проблемой [142]. Новые противотуберкулезные препараты, используемые в клинической практике в последние годы - перхлорон, линезолид, бедаквилин, деламамид – улучшили показатели эффективности терапии мультирезистентного туберкулеза, однако недостаточно. В 2020 году ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ опубликовали данные: абациллирование пациентов с МЛУ МБТ, по когортам отмечался среди зарегистрированных в 2012 г. – 19,9%; в 2018 г. – 31,1%; в 2019 г. – 35,7% случаев [42]. При этом ВОЗ рекомендует добиться показателя эффективности не менее 75% [18]. В связи с такими низкими показателями эффективности, поиск новых эффективных противотуберкулезных средств жизненно важен для сдерживания глобального бремени туберкулеза.

Проблема туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ в настоящее время является особо приоритетной и требует концентрации усилий всей национальной системы здравоохранения, возможно - модернизации противотуберкулезной службы с учетом специфики оказания медицинской помощи таким больным, внедрения

современных инновационных подходов к диагностике и лечению туберкулеза с различной лекарственной устойчивостью возбудителя, развития высокотехнологической специализированной медицинской помощи больным туберкулезом.

Актуальность использования препаратов перхлорон, линезолид, бедаквилин в лечении мультирезистентного туберкулёза безусловна [115, 117].

Туберкулез - типичный представитель гранулематозных болезней. По современным представлениям, гранулема (туберкулезный бугорок) представляет собой компактное скопление эпителиоидных клеток и макрофагов, в котором находятся также другие клеточные элементы воспалительного инфильтрата [55].

Типичные туберкулезные гранулемы имеют высокоорганизованную структуру, состоящую из центрального некроза, вокруг некроза наблюдается скопление эпителиоидных клеток (похожи на эпителиальные, но происходят из макрофагов), снаружи гранулемы – лимфоциты, между лимфоцитами и эпителиоидными клетками – гигантские многоядерные клетки Пирогова-Лангханса.

Казеозный некроз - гистологически характерный патологический признак туберкулезного поражения, занимающий центральное место в «жизненном цикле» туберкулезной инфекции у человека. Образуясь, жидкий некроз попадает в дыхательные пути заболевшего и с выдыхаемым аэрозолем передается контактными лицам, инфицируя их [114].

В зависимости от доступных методов исследования в регионах мира различаются способы подтверждения диагноза туберкулеза. В Европе доказанным считается случай, вызванный *M. tuberculosis complex*, подтвержденный культурально [147]. Во многих частях мира, где культивирование микобактерий невозможно, для регистрации случаев туберкулеза достаточно положительной микроскопии мазков, окрашенных по Цилю–Нильсену [163].

Несмотря на разные подходы к определению «случая туберкулеза» (ВОЗ, Центры по контролю за заболеваниями (CDC) в США, Департамент

здравоохранения Австралии), микробиологическое культуральное исследование до сих пор является золотым стандартом диагностики туберкулеза [116].

Примерно четверть (1,7 млрд человек) населения мира инфицированы *M. Tuberculosis* [181]. У большинства людей симптомы болезни не развиваются [121, 172].

Заболевание туберкулезом может протекать в легкой форме или бессимптомно, как правило, так протекает первичный туберкулез. Активный туберкулез, повторно возникший у ранее переболевших пациентов, или инфицированных с прошлых лет, относят к вторичным формам. Заболевание может быть вызвано реактивацией первичной инфекции или экзогенной реинфекцией (суперинфекцией). Основные симптоматические проявления характерны именно для вторичного заболевания туберкулезом и характеризуются значительным повреждением тканей организма [159].

Более чем у 80% больных туберкулезом имеются поражения легких. Основные симптомы, с которыми сталкиваются пациенты - продуктивный кашель, с кровохарканьем или без него, субфебрильная лихорадка, ночная потливость, у пациентов наблюдается потеря веса.

Туберкулезный процесс имеет тенденцию к быстрой генерализации, часто протекая с тяжелыми деструктивными изменениями, морфологически отмечаются экссудативно-продуктивное воспаление с поражением лимфатической и сосудистой ткани. У пациентов нередки случаи выраженного иммунодефицита с казеозным поражением бронхов всех генераций.

Основной причиной более тяжелого течения туберкулеза у пациентов, в сравнении с лекарственно-чувствительными формами заболевания, является наличие лекарственной устойчивости возбудителя – множественной или широкой [63]. Туберкулезный процесс у данных пациентов характеризуется более распространенными специфическими изменениями в легочной ткани с увеличением объемов деструкции. Так же в анамнезе у пациентов часто есть несколько курсов неэффективного лечения [13].

Лекарственная устойчивость возбудителя - уменьшение его чувствительности до такой степени, что данный штамм способен размножаться при воздействии на него препарата критической или более высокой концентрации [41]. Развивая лекарственную устойчивость, микроорганизм приспосабливается к внешним факторам среды, проявляя одно из основных своих биологических свойств [8, 37, 52, 132].

В настоящее время отмечен высокий уровень как первичной, так и приобретенной (вторичной) лекарственной устойчивости к препаратам, используемым во фтизиатрии. С учетом негативных показателей досрочного прекращения терапии туберкулеза у пациентов, эмпирический подход к назначению специфического лечения (без сведений резистогаммы) комбинацией противотуберкулезных препаратов является высоким фактором риска амплификации лекарственной устойчивости, формируя, тем самым, ШЛУ МБТ [36].

К сожалению, не все больные ТОД с бактериовыделением обследуются на чувствительность возбудителя к противотуберкулезным препаратам, что подтверждается практическими наблюдениями [5, 26, 30, 46, 64, 125, 149].

Тем не менее, феномен лекарственной устойчивости МБТ имеет важнейшее клиническое значение. Среди медицинских факторов, явившихся причиной эпидемии туберкулеза в России в конце XX века, являются лекарственно-устойчивые виды микобактерий и распространение ВИЧ-инфекции.

Лекарственная устойчивость является биологическим свойством МБТ, имеющим связь с количественными изменениями популяции микобактерий. Систематическое применение полихимиотерапии изменяет количественную популяцию чувствительных и лекарственно-устойчивых микобактерий туберкулеза в пользу последних [12, 40, 113, 127].

Возникая, спонтанные генетические мутации приводят к распространению мутантных лекарственно-устойчивых штаммов МБТ, возникших путем естественного отбора [15, 16, 69, 108]. Выработав устойчивость к одному противотуберкулезному препарату в популяции микобактерий имеется тенденция

к расширению и приобретению резистентности к другим препаратам. При продолжающемся бактериовыделении у пациентов с МЛУ МБТ, происходит распространение устойчивой флоры в популяции, вследствие чего происходит заражение пациентов с впервые выявленным туберкулезом данным видом «первичной» лекарственной устойчивости [46, 64, 107].

Для МЛУ-ТБ характерно наличие резистентности к изониазиду (H) и рифампицину (R) - наиболее эффективным препаратам в лечении чувствительного туберкулеза. Однако спектр резистентности МБТ за многие годы применения стандартных противотуберкулезных препаратов значительно изменился: количество пациентов с полирезистентностью МБТ снижается, при этом устойчивость микобактерий только к H и R практически не встречается: в 70% случаев отмечается устойчивость с пипразинамидом и этамбутолом, а у 30-40% пациентов отмечается резистентность и к другим препаратам резерва.

В клинической практике, как уже упоминалось, неадекватное лечение туберкулеза практически всегда приводит к развитию лекарственной устойчивости. По мнению Пасечникова А. и Рич М.Л., именно несоблюдение больным режима лечения является основной причиной приобретённой лекарственной устойчивости [56].

Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза - крайне сложный, длительный и дорогой процесс, находящийся в центре внимания клиницистов и ученых всего мира на протяжении последних десятилетий. Огромную роль в изучении и решении проблемы лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза имела расшифровка генома МБТ исследователями Cole и Barrell в Институте Пастера, Франция, в конце 1998 г. [122, 130].

В геномной трансформации *M. tuberculosis* выявлены две характерные особенности: полиморфные мультигенные семейства и инерционные элементы. Для более глубокого познания иммунных реакций к туберкулезу ученые углубляются в геномные изменения и антигенные вариации. В организме хозяина существуют гены, производящие продукты белка и делающие возможным внутриклеточное персистирование микроба [17].

Большое количество мутаций генов МБТ переводит обменные процессы микроорганизма на дублирующий путь, что является основой феномена лекарственной резистентности. Гены резистентности бактерий по происхождению делятся на хромосомные и плазмидные. Принимая во внимание внутриклеточное расположение *M. tuberculosis*, особое строение микобактериальной оболочки, горизонтальный транспорт генов лекарственной устойчивости затруднен, и в первую очередь преобладают мутационные изменения хромосомных генов.

Неадекватное лечение и монотерапия туберкулеза приводят к хромосомным мутациям в генах МБТ, способствуя тем самым развитию лекарственной устойчивости [21, 28, 113].

В данный момент к некоторым противотуберкулезным препаратам найдены гены, кодирующие белки, приводящие к резистентности МБТ. В этих генах определены участки с наибольшим количеством мутаций, которые и связаны с резистентностью к основным противотуберкулезным средствам [137].

Эти данные позволили совершенствовать диагностику туберкулеза и развивать молекулярно-генетические методы исследования. В настоящее время для этиологической диагностики туберкулезного процесса активно пользуются ПЦР-диагностикой с полимеразной цепной реакцией в основе. ПЦР в режиме реального времени, биочиповая, картриджная, стриповая технологии позволяют определять резистентность МБТ к препаратам различных групп [8, 61, 9, 68].

Развитие лабораторной диагностики и использование молекулярно-генетических методов исследования во фтизиатрии позволяют как можно скорее назначить пациентам адекватное лечение, повышая его эффективность на 35-38%, что в свою очередь сокращает общие сроки лечения пациентов. Это стало возможным за счет ускоренного выявления резистентности, так как молекулярно-генетические методы позволяют получить результат менее чем за 2 дня, вместо культуральных методов, с помощью которых данных об устойчивости приходилось ожидать до 3 месяцев [77, 83, 120].

В Российской Федерации более половины изученных штаммов МБТ принадлежат к Beijing-кластеру, характерной особенностью которого является то,

что в подавляющем большинстве (80% штамма) штаммов выявляется множественная лекарственная устойчивость и высокая способность персистирования в макрофагах [128, 131, 152].

1.2 Противотуберкулезные препараты нового поколения

Огромная роль в улучшении эффективности лечения у лиц с МЛУ и ШЛУ-ТБ отводится использованию новых противотуберкулезных препаратов [171].

Согласно данным научно-исследовательского Центра Тафтса по изучению и разработке лекарств, стоимость разработки лекарства (со стадии изобретения до поставок лекарства в аптеки) составляет примерно \$2,7 млрд. [118]. В связи с этим фармацевтические компании и многие исследователи сосредоточили свои усилия на совершенствовании существующих методов лечения – с точки зрения сокращения периода лечения, снижения частоты введения препаратов и связанной с этим токсичности.

Для ускорения прогресса всему мировому медицинскому сообществу, в том числе и России необходимо продолжать вводить инновации, применять новые подходы и обеспечивать все возможное для того, чтобы глобальные стратегии и планы по туберкулезу имели достижимые цели.

При разработке противотуберкулезных препаратов создаются модификации ранее известных средств, многие из них уже внедрены в клиническую практику. При модификации существующих ПТП стремятся к улучшению фармакокинетики, снижению токсичности и усилению активности, что повышает приверженность пациентов к лечению [71, 48].

В качестве примеров модификаций других антибактериальных соединений можно привести оксазолидиноны и нитроимидазолы.

Оксазолидиноны имеют широкий спектр противомикробной активности, а один из препаратов этого класса, линезолид, официально не являясь ПТП, используется для лечения МЛУ туберкулеза. Особенности фармакокинетики этого препарата - отличная биодоступность при пероральном приеме и хорошее распределение в жидкости эпителиальной выстилке легких - позволяют

надеяться, что оксазолидиноны проникают в труднодоступные толстостенные полости легких [140]. Линезолид, имея антимикобактериальную деятельность, все чаще используется у больных с лекарственной устойчивостью туберкулеза [139, 160].

Включение линезолида в индивидуализированные режимы химиотерапии позволяет достичь у больных мультирезистентным туберкулезом высоких результатов лечения относительно прекращения бактериовыделения по окончании интенсивной фазы [8, 45, 92]. Схема применения линезолида в течение интенсивной фазы химиотерапии позволяет достичь удовлетворительной переносимости препарата с достаточно низкой частотой побочных реакций у больных.

Клофазимин является жирорастворимым производным риминофеназинов, синтезированным в 1950-х годах для лечения туберкулеза. Исследуя активность клофазимина на модели туберкулеза мышей, ученый Винсент Барри, возглавлявший команду по исследованию данного препарата, показал его бактериостатическое действие, превосходящее изониазид. Однако в дальнейшем исследований для применения этого препарата у больных туберкулезом не проводилось, и с 1962 года клофазимин зарегистрирован как противолепрозный лекарственный препарат, использующийся и в настоящее время.

В связи с увеличением заболеваемости мультирезистентным туберкулезом во всем мире, в последние годы вновь разработаны и проведены ряд исследований, свидетельствующих об эффективности и показателях безопасности клофазимина [177]. ВОЗ на протяжении нескольких лет включает клофазимин в качестве противотуберкулезного препарата второго ряда, стимулируя дополнительные исследования производных риминофеназинов, однако в Российской Федерации данный препарат не зарегистрирован [98].

В 2012 году в России за последние четыре десятилетия зарегистрирован оригинальный препарат 4-тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлозон), оказавшийся эффективным и безопасным для терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза [38, 70, 109].

Согласно данным исследований мультирезистентного туберкулеза, при использовании в интенсивной фазе терапии препарата перхлорон в течение 6 месяцев, эффективность лечения была на 22% выше в сравнении с группой пациентов, не получавших этот препарат. Побочные реакции при приеме химиотерапии в обеих исследуемых группах регистрировались с одинаковой частотой. В связи с этим использование в терапии мультирезистентного туберкулеза легких тиюреидоиминометилпиридиния перхлората сокращает сроки бактериовыделения и способствует закрытию полостей деструкции [70].

В 2012-2013 гг. мир увидел два абсолютно новых препарата, используемых во фтизиатрии: деламанид и бедаквилин [92, 94, 115, 167].

Деламанид (delamanid), производное нитро-дигидро-имидазо-оксазола, производится компанией Otsuka Pharmaceutical, получил разрешение к продаже в ноябре 2013г по рекомендации Европейского медицинского агентства (ЕМА). В настоящее время продолжается фаза III исследований данного лекарственного средства. Результаты клинических исследований деламанида свидетельствуют о статистически значимом увеличении негативации мокроты. Пациентам был назначен Деламанид в дозировке 100 мг два раза в день в сочетании с подобранной полихимиотерапией, спустя два месяца лечения негативация мокроты отмечалась в 45,4%. В контрольной группе пациентов, получавших базовую схему лечения и плацебо, негативация мазка была у 29,6%. Рекомендуется использовать деламанид к применению у пациентов с широкой лекарственной устойчивостью [115, 117, 138].

Недостаточно публикаций о безопасности и эффективности использования деламанида более 6 месяцев лечения, в том числе в педиатрической практике, что обуславливает ограниченность его применения, и в настоящее время чаще используется все же бедаквилин [161].

Бедаквилин – новый противотуберкулезный препарат из группы диарилхинолинов, разрешенный к применению в России [32, 66, 19, 151, 147, 165, 91, 88, 97]. Благодаря высоким результатам эффективности и безопасности

бедаквилина, было рекомендовано включение данного препарата в схему химиотерапии мультирезистентного туберкулеза [7, 101, 136].

Во II и III фазы клинических испытаний данного препарата пришли к выводу, что использование бедаквилина у пациентов с доказанной МЛУ МБТ в режиме не менее 5-компонентной полиохимиотерапии приводит к более быстрому абациллированию пациентов в сравнении с приемом плацебо – в среднем, конверсия культуры мокроты произошла через 83 дня при использовании бедаквилина в схеме лечения, в сравнении со 125 днями при приеме плацебо. При этом увеличилась частота негативации мокроты к 24 и 120 неделям лечения (79% против 58%, и 62% против 44%, соответственно) [101, 110].

На сегодняшний день продолжаются клинические исследования разных фаз других противотуберкулезных препаратов: производных этамбутола (SQ109 – этилендиамин) и пиролла, новых оксазолидинонов (PNU-100480 – сутезолид, AZD5847) [99].

Изученные данные свидетельствуют о необходимости и обязательстве и далее создавать, разрабатывать и изучать новые лекарственные препараты в ответ на продолжающуюся потребность в лечении и для оказания действительной помощи больным туберкулезом с мультирезистентными формами заболевания.

1.3 Схемы и принципы лечения туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

До начала XX века не существовало туберкулостатических препаратов. В терапии заболевших использовалось общеукрепляющее лечение, включавшее покой, свежий воздух, высококалорийное усиленное питание, санаторное лечение. Эти общеукрепляющие мероприятия приводили к улучшению состояния больных и повышали вероятность развития спонтанного выздоровления, однако отдаленные результаты были катастрофическими: две трети выписанных из

санатория пациентов погибали от заболевания в течение пяти-шести лет после выписки [36].

Частично результаты лечения были улучшены за счет внедрения в практику фтизиохирургических методов лечения - искусственного пневмоторакса и торакопластики, приводивших к коллапсу легочных сегментов, пораженных специфическим процессом [59, 70].

Настоящий фурор в лечении туберкулеза произошел при внедрении в клиническую практику стрептомицина и парааминосалициловой кислоты (PAS), используемых с 1940-х годов. Комбинация данными препаратами была крайне эффективна в лечении и предупреждала развитие резистентности МБТ [35].

Следующее мощное развитие фтизиатрии произошло в 50-60-е годы XX века, при внедрении изониазида (H), пиразинамида (Z), циклосерина (Cs), этионамида (Eto), канамицина (K), капреомицина (Cm), рифампицина (R), этамбутола (E). Антибиотики, активные при лечении туберкулеза были синтезированы в конце 1980-х годов [36, 39, 82, 111, 133, 96, 100].

Следовательно, при лечении пациентов, страдающих туберкулезом, до сих пор используются препараты, применявшиеся 60-70 лет назад [50, 51].

При синтезировании каждого нового противотуберкулезного средства спустя время к нему обнаруживалась резистентность микобактерий. С 1940-х годов данными лекарственными средствами были пролечены миллионы больных, что повлияло на возникновение генетических мутаций, ответственных за резистентность. Организм новых больных туберкулезом, зарегистрированных на сегодняшний день, уже совсем по-другому метаболизирует ПТП, за счет генетических мутаций, появившихся спустя поколения [79, 80, 103].

В 1950-х годах были разработаны подходы к лечению туберкулеза, предрасполагающие к абсолютному следованию пациентами режимов терапии, что снижало частоту лекарственной устойчивости. Учитывая все вышесказанное, комбинация ранее созданных ПТП недостаточно эффективна и является одним из ведущих факторов развития мультирезистентности МБТ [46, 49, 53].

Одновременно с этим, назначение схемы терапии без данных о лекарственной чувствительности или устойчивости микобактерий приводит к накоплению резервуара неизлечимой инфекции [23, 29, 84].

За последние годы классификация противотуберкулезных препаратов претерпела существенные изменения.

В 2003 году был выпущен Приказ МЗ РФ №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в РФ», в котором было деление на основные (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин) и резервные (протионамид (этионамид), канамицин, амикацин, капреомицин, циклосерин, рифабутин, PAS, фторхинолоны противотуберкулезные препараты).

В Приказе МЗ РФ от 29.12.2014г №951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» для проведения химиотерапии применялась уже другая классификация. Лекарственные препараты подразделялись уже на 3 ряда. К 1 ряду (препаратам выбора для лечения туберкулеза с лекарственной чувствительностью микобактерий) относились - изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин. К препаратам 2 ряда, резервным (препараты выбора для лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий) относились - канамицин, амикацин, капреомицин, фторхинолоны, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, бедаквилин. К лекарственным препаратам 3 ряда (рекомендованным для лечения туберкулеза с ШЛУ МБТ) относились: линезолид, меропенем, имипенем+циластатин, амоксициллин+клавулановая кислота).

В 2018 году ВОЗ выпустило оперативное информирование, в котором предлагалась классификация препаратов по группам (А, В, С). К группе А относятся линезолид, бедаквилин, левофлоксацин или моксифлоксацин. К группе В – клоfazимин, циклосерин или теризидон. К группе С – этамбутол, деламанид, пиразинамид, имипенем-циластатин или меропенем, амикацин или стрептомицин, этионамид или протионамид, PAS [42].

На данный момент в РФ, согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у взрослых» от 2022 года, средства, используемые в лечении туберкулеза, делятся на основные (для лечения заболевания с отсутствием резистентных МБТ) и резервные (для лечения туберкулеза с мультирезистентностью) [32].

Всего в терапии специфического процесса используется 5 режимов химиотерапии, назначаемых относительно полученных данных резистограммы у каждого пациента индивидуально: I/III – при лекарственной чувствительности, II - при монорезистентности к H или полирезистентности, IV - при МЛУ с лекарственной чувствительностью к фторхинолонам, V режим - при мультирезистентном туберкулезе, с доказанной устойчивостью к фторхинолонам.

Стандартным IV режимом химиотерапии лечат мультирезистентный туберкулез, с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам, при неизвестной ЛЧ к другим ПТП, в том числе больных с риском МЛУ-ТБ [143, 178, 158, 146, 156, 155, 170, 134, 88].

Индивидуализированный IV режим химиотерапии используется у мультирезистентных пациентов с установленной чувствительностью к фторхинолонам на основании ЛЧ к другим противотуберкулезным препаратам [179, 154, 90].

Пациентам с риском ШЛУ МБТ, а также с установленной ЛУ возбудителя к R и фторхинолонам, при неизвестной ЛЧ к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, назначается V стандартный режим химиотерапии [170, 88, 90, 166, 150, 126].

Химиотерапия, как и ранее, проводится в 2 фазы: интенсивную (не менее 8 месяцев) и продолжения (не менее 12 месяцев) [143, 155, 170, 134, 169, 164].

При составлении режима лечения рекомендуется назначение бедаквилина и линезолида, тиюреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза для улучшения эффективности терапии [140, 139, 160, 88, 169, 93, 89, 129, 159, 174].

В интенсивной фазе IV режима рекомендовано минимальное назначение четырех эффективных лекарственных препаратов [146, 176], в интенсивной фазе V режима – минимально назначаются пять эффективных препаратов [168, 124].

В фазе продолжения IV и V режимов назначается полихимиотерапия - не менее трех эффективных ПТП [27, 135, 144, 175].

1.4 Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза

В 1948 году Дж. Крофтоном и Д. Митчинсоном был описан феномен «падения и подъема» бактериальной неоднородной популяции возбудителя. Сутью феномена является то, что в самом начале лечения противотуберкулезными препаратами уменьшается количество лекарственно-чувствительных микобактерий. Это подтверждается в течение 2-3 месяцев от начала лечения положительной клинико-рентгенологической и бактериологической динамикой. В дальнейшем нарастает количество лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий, имеющих биологическое преимущество, что приводит к прогрессированию туберкулеза и нарастанию спектра резистентности микобактерий [112]. Именно этим феноменом обусловлена высокая эффективность стандартных режимов химиотерапии спустя три месяца от начала терапии мультирезистентного туберкулеза. Этим же объясняется и то, что мультирезистентность микобактерий - одна из основных причин рецидивов туберкулеза без бактериовыделения у пациентов, получивших краткосрочный курс химиотерапии в течение 6-8 месяцев [10].

Показатели эффективности терапии туберкулеза зависят от многих факторов, прежде всего от своевременного выявления, адекватности лечения и его непрерывности.

Доказано, что при увеличении количества полученных доз противотуберкулезной терапии улучшаются показатели клинического излечения, а также значимо снижаются показатели летальности от туберкулеза. У больных, прервавших лечение МЛУ-ТБ и принявших от 300 до 720 доз препаратов, эффективность лечения все равно оказалась высокой - 79,5% [65]. Среди

пациентов, получивших лечение МЛУ-ТБ более 10 мес. и прервавших курс, в 10,2% случаев зарегистрирован повторный курс химиотерапии [141].

В Санкт-Петербурге в 2020 году доля рецидивов туберкулеза органов дыхания с бактериовыделением и МЛУ МБТ составила 54,7% (в 2019 – 40,7%) [74].

На отрицательные показатели лечения мультирезистентного туберкулеза влияет множество факторов, среди них: асоциальный образ жизни, наличие тяжелой сопутствующей патологии, осложнений туберкулеза в виде дыхательной недостаточности и легочных кровотечений, массивное бактериовыделение, резистентность МБТ к пяти и более препаратам [5]. Также эффективность химиотерапии снижается при наличии тяжелых побочных реакций.

Лечение мультирезистентного туберкулеза легких происходит дорогостоящими препаратами, которые назначаются на длительный срок и нередко вызывают значительный спектр нежелательных реакций. В лечении используются не менее 4 эффективных препаратов, необходим длительный период их приема - не менее 20 месяцев [143, 155, 170, 134, 169, 164].

Длительный одновременный прием нескольких противотуберкулезных препаратов достаточно тяжело переносится пациентами, зачастую осложняясь побочными реакциями, что ухудшает конечные показатели лечения, особенно у лиц с мультирезистентным туберкулезом легких [6, 3, 72, 75, 85].

Важной составляющей лечения является сохранение хорошей переносимости противотуберкулезной терапии, что достигается применением патогенетических средств в течение всего периода лечения. Важнейшая роль в лечении больных отводится устранению побочных реакций.

Несмотря на снижение показателей заболеваемости и смертности в целом по России, тем не менее, отмечается стабильно высокий показатель пациентов с мультирезистентным туберкулезом. Ежегодно в Санкт-Петербурге увеличивается доля первичных пациентов с множественной лекарственной устойчивостью, выделяющих МБТ: в 2009 году - 13,0%; в 2018 - 29,3%, в 2019 – 32,9%, в 2020 – 32,4, соответственно [74].

Нарастание спектра резистентности МБТ доказанно приводит к снижению показателей эффективности лечения [87]. Для назначения адекватного лечения туберкулеза следует опираться на индивидуальный спектр лекарственной устойчивости микобактерий [78].

Успех лечения МЛУ-туберкулеза, обеспечивающий высокие показатели прекращения бактериовыделения (97,7%) и закрытие деструктивных изменений в легких (82,7%), зависит от определения лекарственной устойчивости МБТ на ранних этапах, своевременного назначения индивидуализированной терапии с учетом лекарственной чувствительности возбудителя [102, 142].

МЛУ возбудителя - особо значимый фактор, отрицательно влияющий на эффективность терапии [64, 22, 31, 54, 41, 108]. Показатели лечения данных пациентов значительно хуже в сравнении с больными с сохраненной чувствительностью возбудителя; также при МЛУ-ТБ имеет место высокая инвалидизация больных [76].

В Российской Федерации с 2011 года проводится мониторинг результатов химиотерапии по IV и V режимам. Размеры когорт в изучаемой группе и исходы случаев лечения туберкулёза по IV, V режимам химиотерапии в гражданском здравоохранении представлены на рисунках 1, 2 [45].

За период с 2011 по 2016 год (рисунок 1) в 1,5 раза улучшились показатели эффективности лечения. В 2017 году, в сравнении с 2016, доля случаев эффективного лечения туберкулёза по IV, V РХТ увеличилась с 54,7% до 56,1%; $p < 0,01$. Это стало возможным за счёт снижения количеств отрывов от лечения и летальности от туберкулёза. Основной проблемой, приводящей к неблагоприятным исходам заболевания, является отрыв от лечения, или прерывание курса химиотерапии. В последние 2 года отмечается рост доли прервавших лечение с 8,4% среди зарегистрированных в 2015 г. до 9,3% среди зарегистрированных в 2017 году; $p < 0,01$. Вместе с тем, при анализе этих показателей необходимо учитывать гетерогенность включаемых в анализ групп.

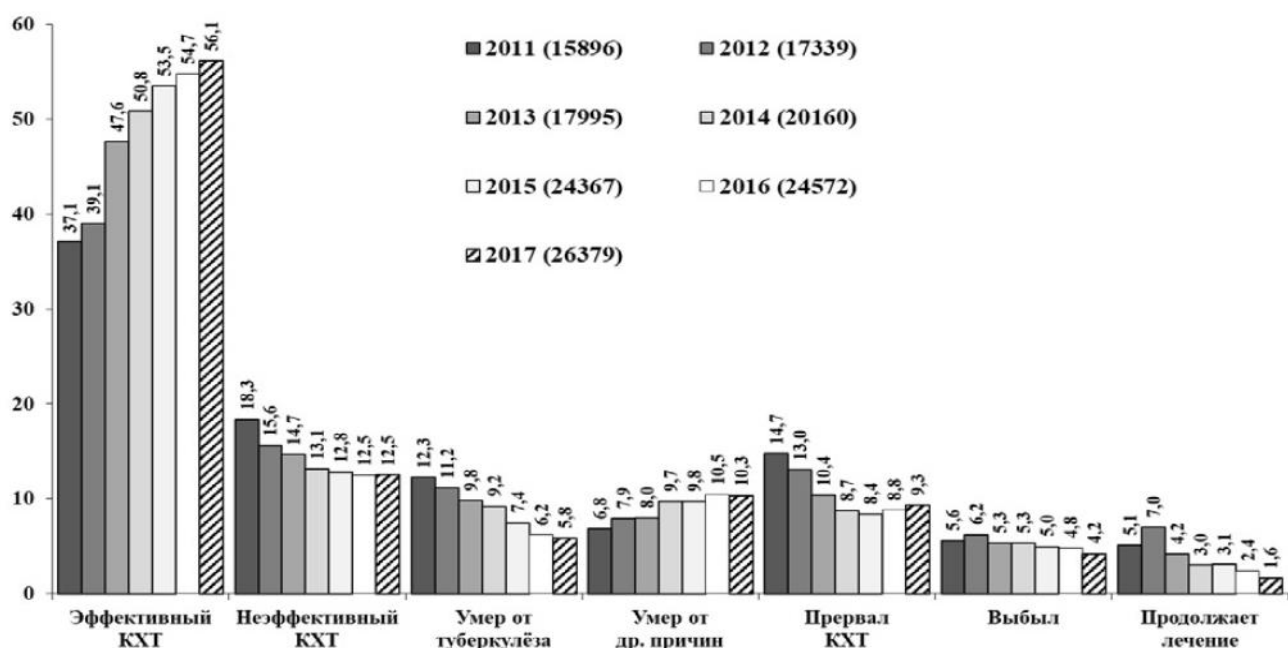


Рисунок 1 – Исходы случаев лечения туберкулеза по IV, V РХТ в гражданском здравоохранении. В скобках указан размер когорты с 2011 по 2017 гг.

За 5 лет, с 2013 по 2017 гг. (рисунок 2), в структуре случаев лечения туберкулеза по IV, V РХТ в 2 раза увеличилась доля впервые выявленных случаев (с 14,2% в 2013 году до 28,1% в 2017 году), а также рецидивов (соответственно, с 6,5% до 11,0%), за счет снижения доли пациентов после неэффективного курса химиотерапии (ПНКХТ) (соответственно, с 50,5% до 42,7%) и прочих случаев повторного лечения (соответственно, с 19,0% до 8,7%).

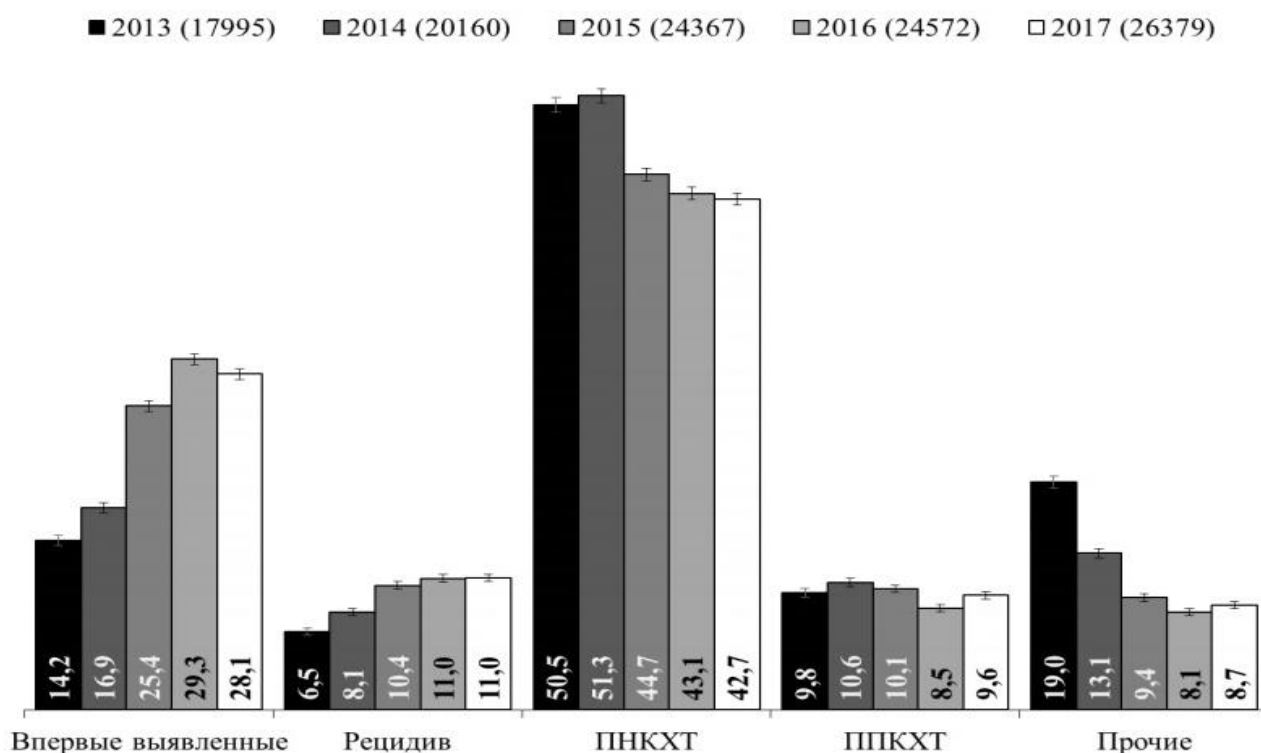


Рисунок 2 – Структура случаев лечения туберкулеза по IV, V РХТ в гражданском здравоохранении. В скобках указан размер когорты за период с 2013-2017 гг.

Основными причинами неэффективного курса лечения у больных с МЛУ МБТ являются отрывы от лечения (досрочное прекращение) [71, 62].

Несмотря на то, что мировому медицинскому сообществу еще многое предстоит сделать для улучшения показателей по туберкулезу, стоит упомянуть, что эффективность химиотерапии больных МЛУ/ШЛУ ТБ в регионах РФ соответствует эффективности лечения больных во всем мире.

1.5 Отдаленные результаты лечения

На данный момент недостаточно публикаций по отдаленным результатам лечения пациентов с доказанной множественной и широкой устойчивостью возбудителя, особенно это касается случаев лечения с использованием препаратов нового поколения.

Эффективность лечения МЛУ/ШЛУ туберкулеза оценивается по прекращению бактериовыделения (абациллированию) и закрытию полостей

распада. При этом оценка ведется только в интенсивную фазу лечения, практически не учитываются результаты полного курса химиотерапии и тем более отдаленные результаты лечения.

В 2017 году в Кыргызстане показатели эффективности терапии 789 больных МЛУ-туберкулезом, получавших стандартные режимы лечения (без включения новых ПТП) в среднем 22 месяца [6]. Негативация мокроты к концу лечения у больных МЛУ ТБ наблюдалась в 51,2% (405 больных). Закрытие полостей деструкции к концу основного курса химиотерапии отмечено в 34,1% (138 больных). Таким образом, при соблюдении длительных сроков лечения стандартными режимами химиотерапии, эффективность лечения была довольно низкой, а также отмечалась высокая летальность.

По данным «Научно-практического центра «Фтизиатрия» г. Якутска за 2015 год [34], были проанализированы исходы химиотерапии 193 больных МЛУ ТБ спустя 24 мес. лечения: эффективным курс химиотерапии признан у 74,6% (144 чел), из них стойко абациллировано лишь 25,7% (37), клинически излечены 74,3% (107), в том числе с применением хирургических методов – 40,2% (58), неэффективный исход с хронизацией процесса зафиксирован у 8,8% (17 человек), выбыло 4,2% (8 человек), умерли от туберкулеза 5,7% (11 человек), умерли от других причин – 3,1% (6 больных), отрыв от лечения – 3,6% (7 человек).

В Санкт-Петербурге у 187 заболевших туберкулезом с ШЛУ МБТ изучались отдаленные результаты после оперативного лечения [25]. Суммарная частота послеоперационных рецидивов составила 10,6%. Установлено отрицательное влияние остаточных очагов на развитие послеоперационных рецидивов. У пациентов с массивным бактериовыделением частота рецидивов достигала 22,5%, при его отсутствии – 5,3%. Был изучен объем оперативного вмешательства и влияние его на встречаемость рецидивов: минимальный уровень рецидивов был после сегментарных и атипичных резекций (4,5%), после лоб- и билобэктомий – 6,1%, максимальный уровень рецидивов встречался после пневмонэктомий (14,3%) и полисегментарных резекций легкого (19,3%). Было установлено, что наличие сопутствующей патологии, а также случаи неадекватной

предоперационной химиотерапии оказывали отрицательное влияние на отдаленные результаты после оперативного лечения.

Для улучшения статистических показателей отдаленных результатов лечения мультирезистентного туберкулеза необходимо комплексное проведение мероприятий по ранней диагностике туберкулеза, массовому обследованию пациентов на бактериовыделение и определение резистограммы МБТ, назначению полихимиотерапии с учетом клинических рекомендаций (применяя новые ПТП), своевременное назначение обоснованного хирургического лечения, а также снижение отрывов от лечения.

1.6 Рецидивы туберкулезной инфекции, причины возникновения

Проблема развития рецидивов туберкулеза по сей день актуальна. Ежегодно, большую часть контингентов противотуберкулезных диспансеров составляют пациенты с рецидивами ранее излеченного туберкулеза, а также пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза [24].

По мнению коллег из Таджикистана, основными факторами возникновения рецидивов являются: обширные, чаще двусторонние формы ранее перенесённого туберкулёза, наличие больших посттуберкулёзных остаточных изменений в лёгких, отсутствие своевременно проведенных курсов противорецидивной терапии, а также наличие контакта с бацилловыделителями (суперинфекция), в том числе МЛУ ТБ; а также наличие отрицательных социально-бытовых факторов и сопутствующих неспецифических заболеваний (сахарного диабета, ХНЗЛ, ВИЧ-инфекции) [20].

Однако ряд зарубежных авторов придерживается мнения, что развитие рецидивов в большей степени связано с наличием множественной лекарственной устойчивости МБТ к существующим химиотерапевтическим средствам, а также с увеличением количества ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, в меньшей степени – с распространенностью заболевания и массивностью бактериовыделения в момент первичного случая заболевания [119, 153].

По литературным данным за 2019 год установлено, что более чем в половине случаев (58,8%) рецидивы туберкулеза происходят в течение первого года после завершения основного курса лечения. Следовательно, в течение 12 месяцев после перевода в III группу диспансерного наблюдения («клиническое излечение») требуется особое внимание к состоянию организма больного как от фтизиатра, так и от самого пациента [1].

Все вышесказанное не оставляет сомнений, что необходимо продолжать изучение причин возникновения рецидивов туберкулеза, а также разрабатывать предупредительные меры по их развитию, что создаст условия для улучшения эпидситуации по данному заболеванию и приведет к снижению финансовых затрат на лечение больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 СПб ГБУЗ «МППТД №3» за 2013-2019 гг.

В работе анализировались и оценивались клинические, бактериологические и рентгенологические данные у пациентов с туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Исследование было одобрено 19.12.2018г Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России (протокол №8).

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.

Дизайн проводимого исследования представлен на рисунке 3.

Дизайн исследования

Рисунок 3 – Дизайн исследования

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.

2.1 Общая характеристика больных

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.

В таблице 1 пациенты распределены по возрасту и полу.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту и половому признаку

Возраст	Женщины	Мужчины	Всего
18-25	4 (3,4%)	5 (4,2%)	9 (7,6%)
26-45	28 (23,5%)	51 (42,9%)	79 (66,4%)
46-65	8 (6,7%)	17 (14,3%)	25 (21,0%)
65 и старше	4 (3,3%)	2 (1,7%)	6 (5,0%)
Итого	44 (37,0%)	75 (63,0%)	119 (100,0%)

В распределении больных по возрасту как среди женщин, так и у мужчин: от 18 до 25 лет – 9 человек (7,6%); 26-45 лет – 79 человек (66,4%), 46-65 лет – 25 человек (21,0%), у 6 человек (5,0%) туберкулез был выявлен в пожилом возрасте (старше 65 лет). В основном когорта пациентов представлена людьми трудоспособного возраста.

В таблице 2 представлены результаты по методам выявления туберкулеза у пациентов.

Таблица 2 – Методы выявления туберкулеза органов дыхания у пациентов

Проф. осмотр (ФЛГ)	При обращении (жалобы)	Контакт с туб. больным
60 (50,4%)	58 (48,7%)	1 (0,8%)

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%.

Структура клинических форм туберкулеза легких у пациентов представлена на рисунке 4.

Клинические формы туберкулеза органов дыхания



Рисунок 4 – Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания

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%).

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 IА 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.

Три четверти исследуемых также имели сопутствующую патологию – 90 человек (75,6%) (рисунок 5). Наиболее часто из сопутствующих заболеваний установлен хронический вирусный гепатит В и С – 41 (34,4%), положительный ВИЧ-статус выявлен у 36 (30,3%). Гастроудоденальная 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.

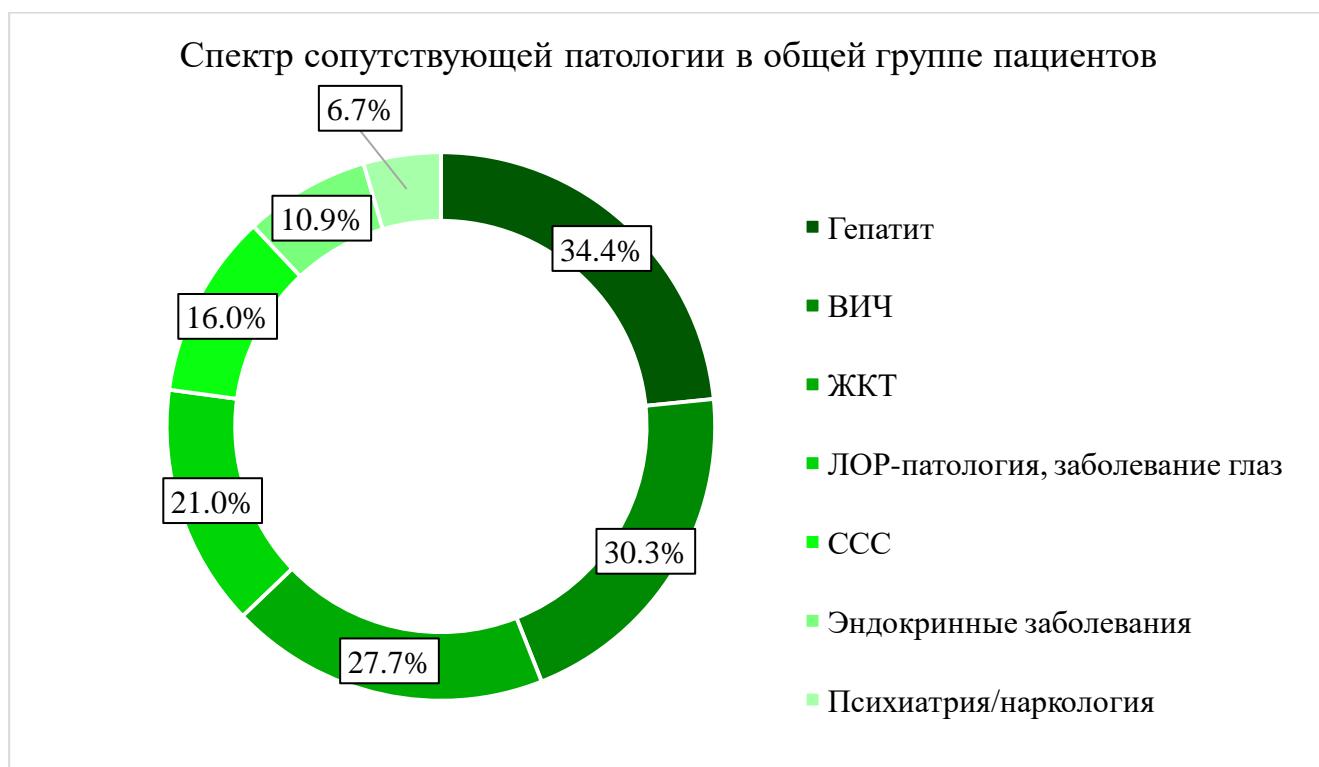


Рисунок 5 – Спектр сопутствующей патологии у пациентов общей группы (n=119)

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.

Анализ рентгенологических синдромов у пациентов в общей группе представлен в таблице 3. По распространенности поражения преобладали односторонние процессы у 72 человек (60,5%), двусторонние установлены у 47 (39,5%), соответственно.

Таблица 3 – Рентгенологические синдромы в общей группе

Изменения в легочной ткани		Количество пациентов
По распространенности	Односторонние	72 (60,5%)
	Двусторонние	47 (39,5%)
По размерам	Очаговые	20 (16,8%)
	Инфильтративные	99 (83,2%)
По наличию деструктивных изменений	С деструкцией	88 (73,9%)
	Без деструкции	31 (26,1%)

Преимущественно встречались инфильтративные изменения в легких - у 99 человек (83,2%). В таких случаях ведущим рентгенологическим 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).

Отдельно стоит отметить то, что у 26 пациентов (21,8%) были выявлены деструктивные изменения в легких, однако, их заболевание протекало без жалоб (бессимптомно, либо малосимптомно), что, в свою очередь, говорит о позднем выявлении заболевания и склонности к прогрессированию специфического процесса у такой категории больных.

При выполнении фибробронхоскопии у 86 пациентов (72,2%) установлено поражение бронхов: активный туберкулез бронхов у 10 (8,4%) человек, деформация их и рубцовые поражения наблюдались в четверти случаев - у 30

(25,2%) пациентов, эндобронхит (гнойный или катаральный) - в 76 (63,8%) случаях.

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 (ПТП).

Спектр резистентности МБТ к ПТП представлен на рисунке 6.

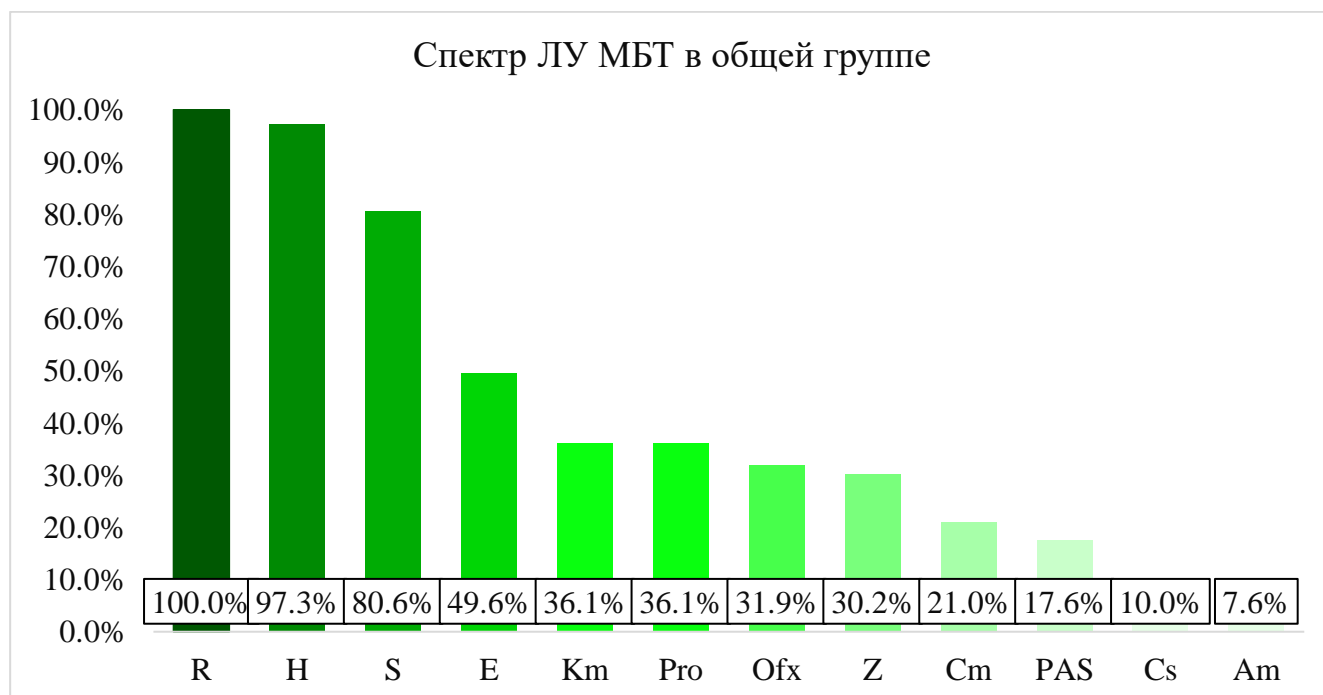


Рисунок 6 – Спектр лекарственной устойчивости микобактерий у пациентов общей группы (n=119): R – рифампицин, H – изониазид, S – стрептомицин, E – этамбутол, Km – канамицин, Pro – протионамид, Ofx – офлоксацин, Z – пипразинамид, Cm – капреомицин, PAS - ПАСК, Cs – циклосерин, Am - амикацин

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 пипразинамиду - 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%).

Почти половина пациентов (48 человек - 40,3%) получали противотуберкулезную химиотерапию до перерегистрации на IV или V режим: в течение 1-2 месяцев – 17 человек (14,2%), в течение 3-6 месяцев - 31 человек (26,0%).

Формирование режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ и ШЛУ МБТ проводилось согласно нормативным документам, принятым в РФ в 2013-2019 гг., а также с учетом данных о резистентности микобактерий [43, 68, 66, 33, 67, 106].

Все 119 больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ получили основной курс химиотерапии, назначенный персонифицированно.

Режимы лечения назначались на стационарном этапе с учетом факта ЛУ, сопутствующей патологии, удовлетворительной переносимости и комплаенса пациентов к лечению. Включение препаратов бедаквилин, линезолид, тиюреидоиминометилпиридиния 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 ПТП с применением аминогликозида/полипептида и фторхинолонов последней генерации, Z, Cs, E, Pto, PAS, Amx, Clr, Mp – в 66,4% (79) случаев, а также бедаквилина (Bdq), тиюреидоиминометилпиридиния перхлората (Trp), либо линезолида (Lzd) – в 33,6% (40) случаев. Далее пациенты получали терапию до 18 месяцев основного курса лечения не менее четырьмя препаратами.

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

2.2 Методы исследования

Эффективность оценки состояния больных проводилась с учетом анализа клинических симптомов, бактериологических и фибробронхоскопических данных, результатов рентгенологических методов исследования при выявлении заболевания, в процессе терапии и в конце основного курса лечения.

2.2.1 Анамнез заболевания пациентов

В амбулаторных картах пациентов, их историях болезни и в выписных эпикризах изучались анамнестические данные. Оценивались сопутствующая патология и выраженность интоксикационных симптомов. Особое внимание в историях болезни уделялось динамике симптомов интоксикации и локальных проявлений заболевания.

2.2.2 Методы этиологической диагностики

У всех больных проводился поиск МБТ бактериологическими, культуральными и молекулярно-генетическими методами исследований мокроты; изучался спектр лекарственной устойчивости выделенной культуры.

Для выполнения люминесцентной микроскопии в бактериологических лабораториях г. Санкт-Петербурга использовались флюорохромные красители. В СПб ГБУЗ «МППТД №3» для выполнения люминесцентной микроскопии использовались готовые реагенты Аурамин/Родамин.

Посевы на питательных средах (плотных - Левенштейна-Йенсена, Финн-П, и жидких - ВАСТЕС MGIT 960) выполнялись в соответствии с Приказом №109 (Инструкция №11) и «Руководством к работе на автоматизированной системе для детекции роста и определения чувствительности микобактерий к противотуберкулезным препаратам ВАСТЕС™MGIT™ 960».

Бактериологические методы обследования применялись 1 раз в месяц.

Выполнение резистентности микобактерий к противотуберкулезным препаратам осуществлялось непрямым методом абсолютных концентраций на плотной яичной питательной среде Левенштейна-Йенсена и в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960 (модифицированным методом пропорций в жидкой среде Middlebrook 7H9).

Молекулярно-генетические методы исследования также применялись для поиска туберкулезных микобактерий; в качестве диагностического материала использовали мокроту и смыв при ФБС.

Использовалась ПЦР в режиме «реального времени» (Real-Time PCR), в результате последовательно удваивался специфический фрагмент ДНК МБТ и геометрически увеличивалось число этих копий, за счет этого можно было получить более 100 млрд. копий всего в течении нескольких часов.

Так же использовалась картриджная технология Gene-Expert в автоматизированной системе ПЦР-РВ.

Определение множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в диагностических материалах выполнялось ускоренными методами с помощью отечественной тест-системы «ТБ-Биочип» (Россия), ПЦР – технологии (ПЦР в режиме реального времени) с использованием картриджной системы Gene-Expert (США).

2.2.3 Методы лучевой диагностики

Пациентам выполнялись обзорные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях, линейная томография, дополнительно применялась мультисрезовая спиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки. Рентгенологическое исследование выполнялось при поступлении, на 4 и 8 месяце лечения, после завершения основного курса терапии. Полученные из истории болезни результаты оценивались по следующим показателям: характеру изменений; односторонние или двусторонние изменения, по количеству

изменений (единичные или множественные); по наличию и количеству деструкций, изменению их размеров.

2.2.4 Методы лечения

Всем 119 впервые выявленным пациентам была назначена этиотропная терапия, назначенная с учетом данных резистентности МБТ. Лечение было составлено согласно рекомендациям и нормативным документам Российской Федерации, принятых в 2013-2019 гг. [41, 68, 66, 33, 67, 106].

Терапия состояла из двух фаз лечения: интенсивной и продолжения. Во время интенсивной фазы лечения назначалось минимум пять ПТП, к которым МБТ сохранили чувствительность. В фазу продолжения лечения назначалось не менее четырех препаратов.

Включались препараты 1-го (пиразинамид (Z), этамбутол (E)) и 2-го рядов (инъекционные аминогликозиды канамицин (Km) и амикацин (Am) и полипептид (капреомицин - Cm), фторхинолоны последних поколений (левофлоксацин (Lfx), офлоксацин (Ofx), моксифлоксацин (Mfx)), протионамид (Pto), этионамид (Eto), циклосерин (Cs)/теризидон (Trd), аминосалициловая кислота (PAS), меропенем (Mp), амоксициллин/клавуланат (Amx), кларитромицин (Clr). Также назначались препараты нового поколения - тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид.

Дозировка тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Trp) определялась в зависимости от массы тела (менее 50 кг – 600 мг/сутки; с массой тела 50-80 кг – 800 мг/сутки). При отсутствии побочных эффектов и хорошей переносимости данный препарат назначался в количестве 180 доз.

Длительность лечения препаратом бедаквилин (Сиртуро), согласно инструкции по применению, составляет 5,5 месяцев (24 недели). В течение первых двух недель препарат назначался в дозировке 400 мг 1 раз в сутки, затем по 200 мг 3 раза в неделю в последующие 22 недели.

Суточная дозировка препарата Линезолид (при ежедневном приеме) составляла 600 мг.

Эффективность лечения пациентов с мультирезистентным туберкулезом органов дыхания оценивалась по клиническому состоянию больного (уменьшению симптомов интоксикации), прекращению бактериовыделения, закрытию полостей деструкции.

2.2.5 Методы статистической обработки

Проводилось когортное ретроспективное исследование, выборка определена кластерным методом. Обработка материала проводилась с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics Subscription (разработчик - IBM Corporation, США).

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 χ^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), применение которого возможно в когортных исследованиях. Благодаря возможности расчета 95% доверительного интервала (ДИ) можно делать выводы не только о различиях шансов в сравниваемых группах, но и о статистической значимости этих различий.

Оценка временного периода до рецидива у пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера, позволяющего оценивать выживаемость с учетом того, что пациенты могут выбывать в ходе эксперимента или иметь разные сроки наблюдения. Данный метод разрабатывался для оценки кумулятивной выживаемости в цензурированных выборках, в дальнейшем стал широко использоваться в биомедицинских исследованиях для выявления различий во временном интервале какого-либо события (обострение, рецидив, время до зачатия и т.д.) в цензурированных выборках, в том числе для определения достоверных различий наступления данного феномена в разных группах [60, 157].

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 переменных (предикторов) на этот риск. Риск рассматривается как функция, зависящая от времени.

В основе метода лежит то, что все изучаемые переменные независимы, линейно влияют на риск наступления события, а также что риски наступления события для любых двух объектов в любой отрезок времени пропорциональны.

Глава 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА

Проводилась оценка эффективности режимов химиотерапии, в том числе с включением препаратов нового поколения, у 119 впервые выявленных больных туберкулезом легких, зарегистрированных для лечения в СПб ГБУЗ «Межрайонном Петроградско-Приморском противотуберкулезном диспансере №3» г. Санкт-Петербурга за период 2013-2019 гг.

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.

Основная и контрольная группы сопоставимы между собой (таблица 4).

Таблица 4 – 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%)

На рисунках 7 и 8 видно, что в основной группе возраст составил 39,5 (31,5; 50,5) лет, в группе сравнения – 35,0 (31,0; 43,5). Статистически значимых различий не выявлено ($p=0,123$).

Возраст пациентов в ОГ представлен на рисунке 7.

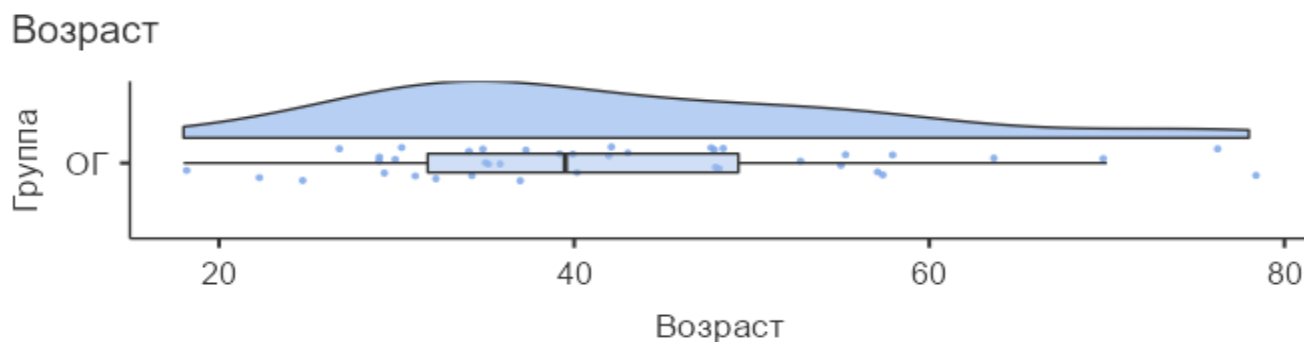


Рисунок 7 – График возраста пациентов в основной группе

Возраст пациентов в группе сравнения представлен на рисунке 8.

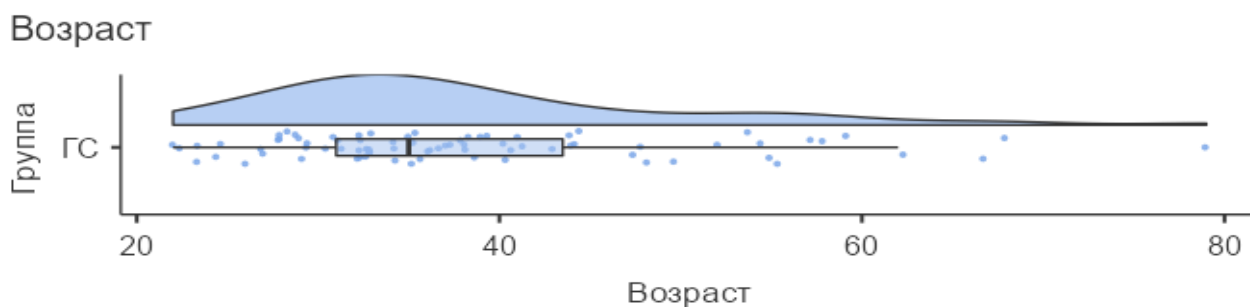


Рисунок 8 – График возраста пациентов в группе сравнения

В таблице 5 отражены показатели ЛУ МБТ внутри обеих изучаемых групп.

Таблица 5 – Характеристика обеих изучаемых групп по показателям ЛУ МБТ

Параметры	I группа (основная), (n = 40)	II группа (сравнения), (n = 79)	p	OR (95% ДИ)
МЛУ МБТ	23 (57,5%)	68 (86,1%)	0,001	0,219 [0,090-0,535]
ШЛУ МБТ	17 (42,5%)	11 (13,9%)		

Разброс в обеих группах по спектру резистентности МБТ (МЛУ и ШЛУ) отражен на гистограмме (рисунок 9). Выявлены статистически значимые различия

($p=0,001$) $OR=0,219$ 95% ДИ [0,090-0,535]. Мы сравнили основные параметры (абациллирование и закрытие полостей деструкции) у пациентов с МЛУ и ШЛУ

МБТ в каждой изучаемой группе.

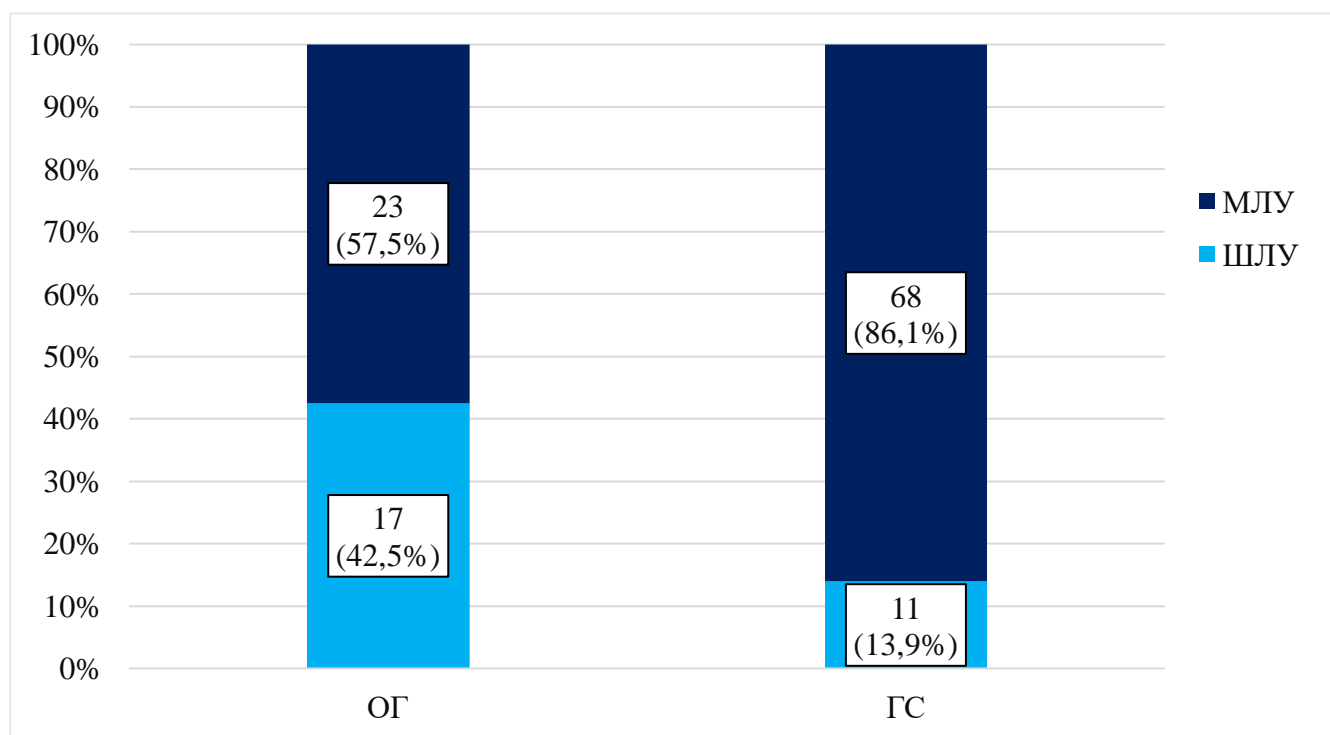


Рисунок 9 – Диаграмма принадлежности пациентов к группам МЛУ/ШЛУ

Пациенты основной группы получали следующую комбинацию изучаемых противотуберкулезных препаратов (рисунок 10):

Препараты нового поколения

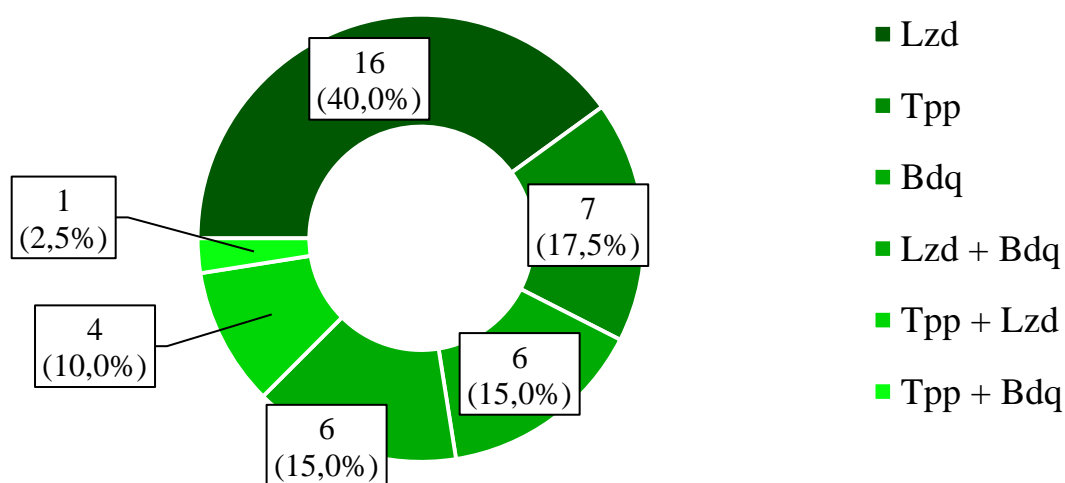


Рисунок 10 – Комбинация препаратов нового поколения, назначенных в основной группе

В комплексной полихимиотерапии 29 пациентам (72,5%) назначен только один препарат нового поколения - тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, либо линезолид; оставшимся 11 пациентам (27,5%) основной группы была назначена комбинация из двух упомянутых препаратов.

Были изучены результаты лечения у пациентов, которые принимали один, либо два препарата нового поколения.

По критерию абациллирования (таблица 6) между группами, получающими один, либо два препарата нового поколения спустя 4 и 8 месяцев лечения интенсивной фазы, а также к окончанию основного курса терапии, не выявлены статистически значимые различия ($p > 0,05$).

Таблица 6 – Результаты лечения по критерию абациллирования

Период	Прием одного из препаратов нового поколения		p
	Тpp, Bdq, Lzd (n=29)	Тpp+Bdq, Тpp+Lzd, Bdq+Lzd (n=11)	
МБТ (+) при поступлении	29 (100,0%)	11 (100,0%)	1,000
Спустя 4 месяца интенсивной фазы (абациллировано)	16 (55,2%)	3 (27,3%)	0,163
Спустя 8 месяца интенсивной фазы (абациллировано)	27 (93,1%)	10 (90,9%)	0,999
К окончанию ОКЛ (абациллировано)	26 (89,7%)	9 (81,8%)	0,603

Оценивая динамику лечения по закрытию полостей распада к четвертому, восьмому месяцам лечения, а также к окончанию курса терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких статистически значимых различий получено не было (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты лечения по критерию закрытия полостей распада

Период	Прием одного из препаратов нового поколения		p
	Тpp, Bdq, Lzd (n=29)	Тpp+Bdq, Тpp+Lzd, Bdq+Lzd (n=11)	
Распад при выявлении	27 (93,1%)	11 (100,0%)	1,000
Закрытие полостей распада спустя 4 месяца интенсивной фазы	8 (26,9%)	1 (9,1%)	0,237
Закрытие полостей распада спустя 8 месяцев интенсивной фазы	24 (88,9%)	8 (72,7%)	0,329
Закрытие полостей распада к окончанию ОКЛ	26 (96,3%)	9 (81,8%)	0,196

3.1 Результаты лечения туберкулёза легких в интенсивной фазе

В обеих группах проанализирована эффективность химиотерапии через 4 и 8 месяцев лечения.

У всех пациентов было доказано бактериовыделение (рисунок 11). 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]) (рисунок 11). 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 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]).

На рисунке 11 показана динамика доли пациентов с бактериовыделением и сохранением деструкции в интенсивной фазе лечения.

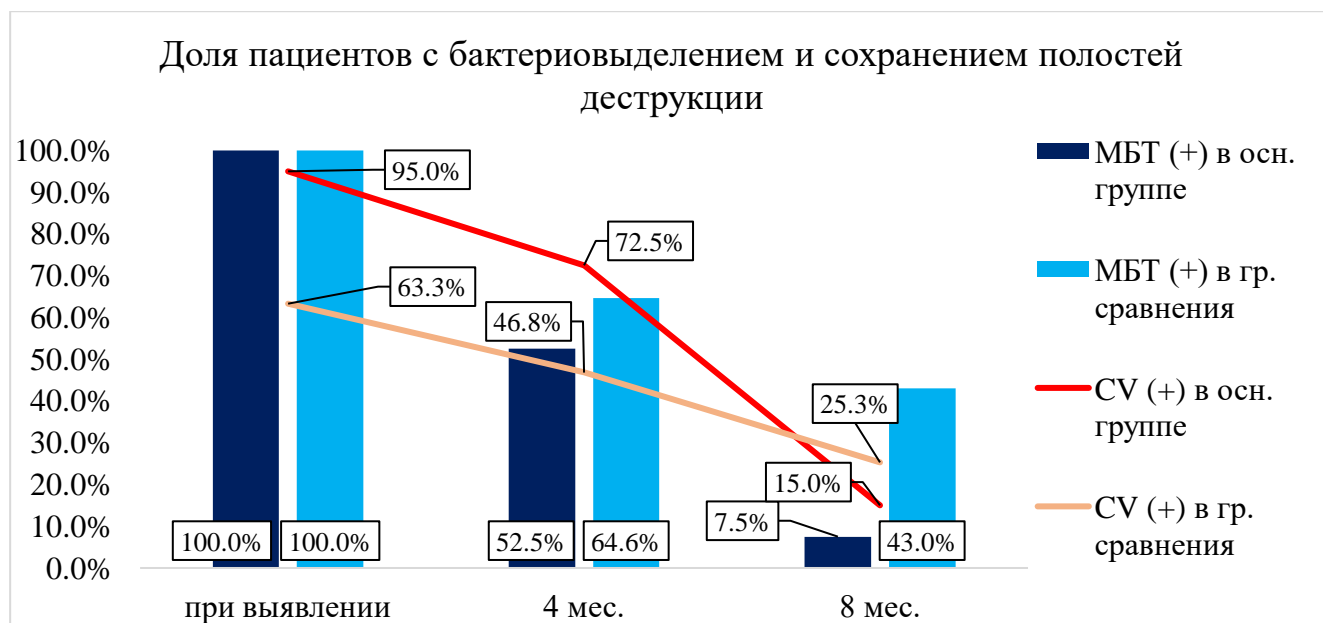


Рисунок 11 – Динамика эффективности интенсивного лечения по основным критериям в I и II группе (%)

Хирургическое лечение было проведено 20 пациентам (16,8%) в общей группе (таблица 8): 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%).

Таблица 8 – Виды хирургических операций, примененных в общей группе

Виды хирургических операций		Количество пациентов	
Атипичные резекции		6 (5,0%)	
Анатомические резекции	Сегментэктомия	3 (2,5%)	11 (9,2%):
	Лобэктомия	3 (2,5%)	
	Билобэктомия	2 (1,7%)	
	Пневмонэктомия	3 (2,5%)	
Торакопластика		3 (2,5%)	

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

3.1.1 Результаты лечения туберкулёза легких в интенсивной фазе у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий

В основной группе пациентов МЛУ МБТ была зарегистрирована у 23 (57,5%) человек, в группе сравнения – у 68 (86,1%). Проанализирована эффективность химиотерапии у данной подгруппы пациентов (МЛУ-ТБ) спустя 4 и 8 месяцев лечения.

Спустя 4 месяца лечения в основной группе у пациентов с МЛУ-ТБ абациллирование отмечается у 13 (56,5%) пациентов, и у 24 (35,3%) в группе сравнения, между группами нет статистически значимых различий ($p=0,077$; $OR=2,383$; 95% ДИ [0,910-6,242]). К восьми месяцам негативация мокроты у пациентов с МЛУ-ТБ в основной группе наблюдалась у 21 человека (91,3%), в группе сравнения у 40 (58,8%), выявлены статистически значимые различия ($p=0,01$; $OR=7,350$; 95% ДИ [1,594-33,900]).

У пациентов с МЛУ МБТ в основной группе статистически чаще встречалось позднее выявление заболевания: деструктивные изменения в лёгких определялись у 21 (91,3%) пациента, при этом в группе сравнения у 42 (61,8%)

человек ($p=0,006$; $OR=6,500$; 95% ДИ [1,407-30,037]). Закрытие деструкции в легких к концу 4 месяца интенсивной фазы в основной группе наблюдаются у 6 (28,6%) пациентов, в группе сравнения у 10 (23,8%), группы между собой статистически значимо не различаются ($p=0,682$; $OR=1,280$; 95% ДИ [0,392-4,180]). В конце интенсивной фазы лечения закрытие деструкции в основной группе отмечено у 19 (90,5%) пациентов, в группе сравнения – у 28 (66,7%), группы статистически значимо различаются ($p=0,05$; $OR=4,750$; 95% ДИ [0,966-23,340]).

Из представленных данных следует, что применение препаратов нового поколения у пациентов с МЛУ МБТ имеет лучшие показатели лечения по критериям абациллирования и закрытию полостей деструкции.

3.1.2 Результаты лечения туберкулёза легких в интенсивной фазе у пациентов с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий

В обеих группах у пациентов с ШЛУ МБТ также была проанализирована эффективность химиотерапии после 4 и 8 месяцев лечения. В основной группе ШЛУ МБТ доказана у 17 (42,5%) человек, в группе сравнения у 11 (13,9%).

В середине интенсивной фазы лечения (на 4 месяце) в основной группе абациллирование отмечается у 6 (35,3%) пациентов, против 4 (36,4%) в группе сравнения, между группами статистически значимых различий нет ($p=0,954$; $OR=0,955$; 95% ДИ [0,196-4,638]). В конце интенсивной фазы лечения негитивация мокроты в основной группе наблюдалась у 16 человек (94,1%), при этом в группе сравнения абациллированы были 5 (45,5%) человек, выявлены статистически значимые различия ($p=0,01$; $OR=19,200$; 95% ДИ [1,844-199,945]).

Рентгенологически в ОГ деструкция определялась абсолютно у всех пациентов с ШЛУ МБТ – 17 человек (100,0%), в группе сравнения у 8 (72,7%) пациентов, имеются статистически значимые различия ($p=0,05$; $OR=0,727$; 95% ДИ [0,506-1,044]), что говорит о позднем выявлении заболевания. Закрытие деструкции в легких к концу 4 месяца интенсивной фазы в основной группе наблюдаются у 3 (17,6%) пациентов, в группе сравнения у 1 (12,5%), группы

между собой статистически значимо не различаются ($p=0,744$; $OR=1,500$; 95% ДИ [0,131-17,180]). В конце интенсивной фазы лечения закрытие деструкции в основной группе отмечено у 13 (76,5%) пациентов, в группе сравнения – у 2 (25,0%), группы статистически значимо различаются ($p=0,022$; $OR=9,750$; 95% ДИ [1,382-68,784]).

Представленные данные показывают, что у пациентов с ШЛУ МБТ, получающих в интенсивной фазе лечения препараты нового поколения, эффективность лечения достоверно выше по критериям абацеллирования и закрытию полостей деструкции.

3.2 Ближайшие результаты лечения

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 12; в группе сравнения на рисунке 13.

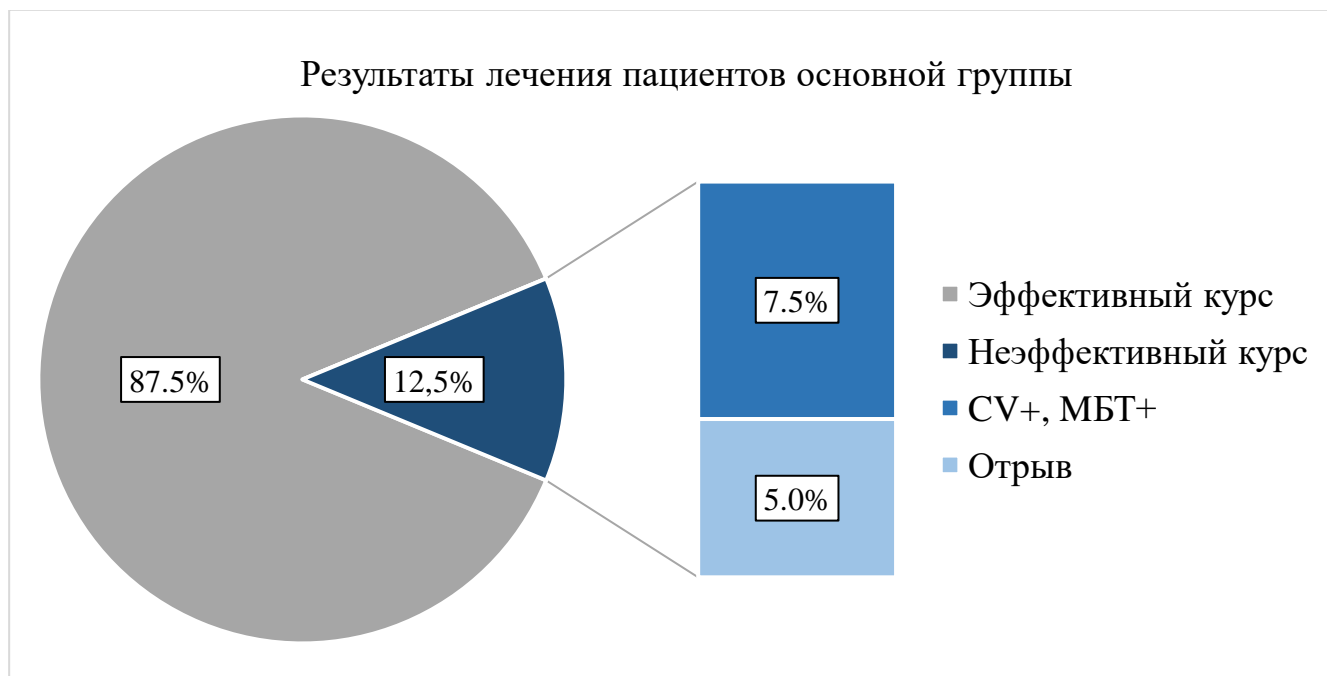


Рисунок 12 – Результаты лечения пациентов основной группы (n=40)

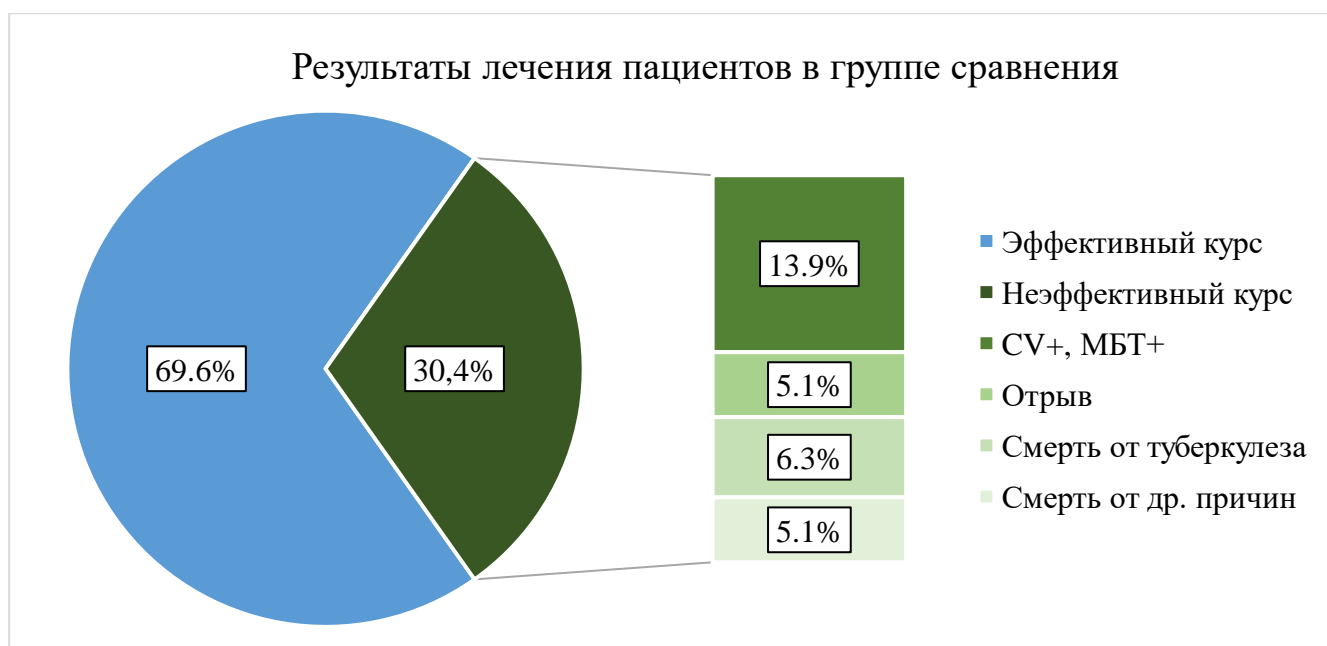


Рисунок 13 – Результаты лечения пациентов в группе сравнения (n=79)

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

3.3 Отдаленные результаты лечения

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 тиоуреидоиминометилпиридиния 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 МЛУ и ШЛУ туберкулезом органов дыхания показал, что в группе пациентов, получивших препараты тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат, линезолид, бедаквилин значительно реже развиваются рецидивы в сравнении с теми пациентами, у которых в режиме химиотерапии данные препараты не использовались.

Глава 4.

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ

Проведен анализ причин развития рецидивов туберкулеза. Проанализированы медицинские карты 27-ми пациентов, у которых был установлен рецидив специфического процесса в легких.

При использовании метода Каплана-Майера и регрессии Кокса рецидивы обобщены в понятие «феномен». Было исследовано влияние различных факторов на появление феномена.

В анализ включены следующие факторы:

- спектр лекарственной устойчивости МБТ (МЛУ/ШЛУ МБТ),
- отрыв пациентов от наблюдения и лечения,
- использование препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния 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),
- возраст,
- назначение химиотерапии по I или III режимам, до назначения IV, либо V режима.

4.1 Изучение факторов риска, непосредственно влияющих на возникновение рецидивов

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

Установлено, что назначение противотуберкулезных препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния 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 14 наглядно показан график безрецидивной выживаемости в обеих наблюдаемых группах: у больных, получавших тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин, линезолид рецидив болезни регистрировали в более поздние сроки в сравнении с пациентами, у которых в режимах лечения не использовали эти препараты.

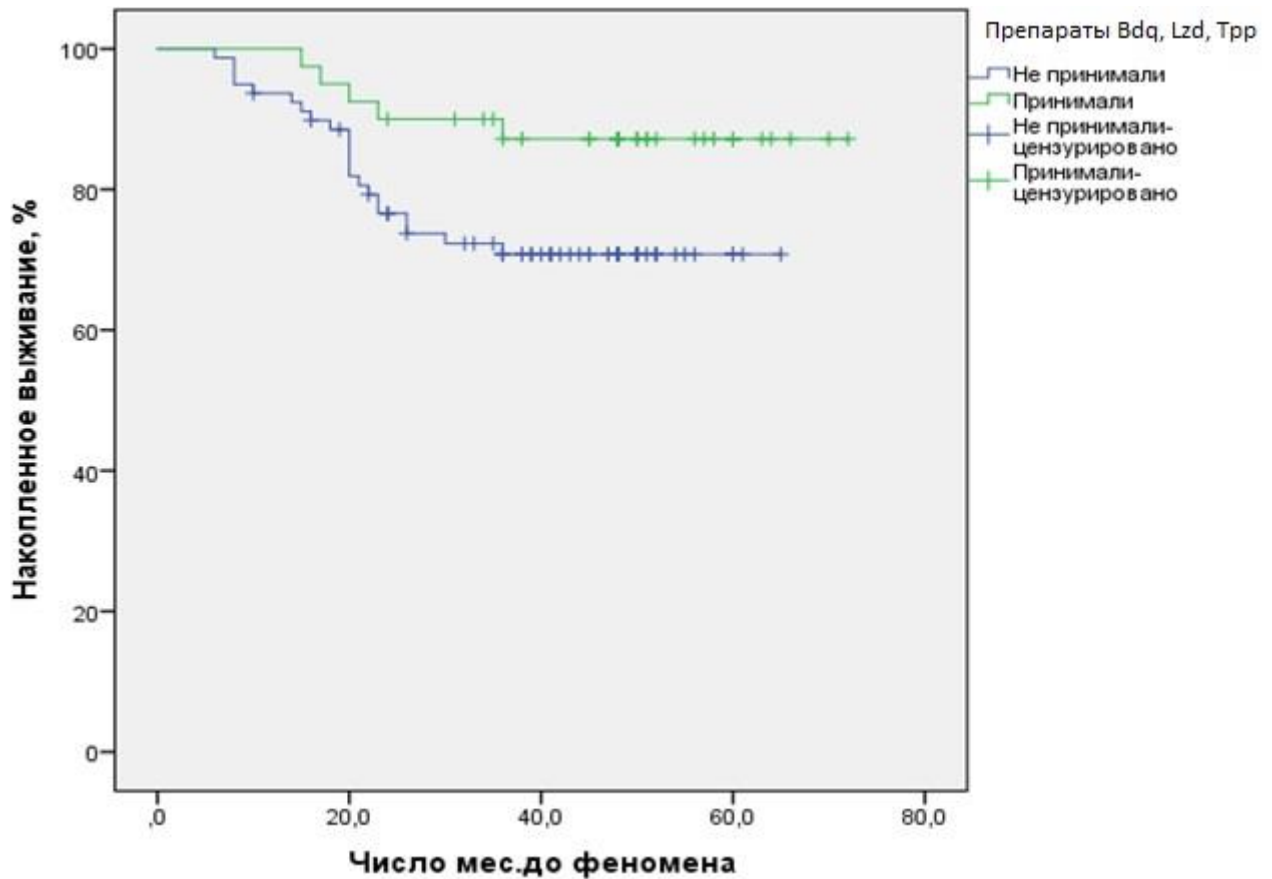


Рисунок 14 – График безрецидивной выживаемости у пациентов, получающих препараты тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, линезолид, бедаквилин, и не получающих

При изучении влияния гендерных характеристик пациентов на развитие рецидивов было установлено, что рецидивы возникали у мужчин на более ранних сроках болезни (рисунок 15). 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 ($p=0,025$).

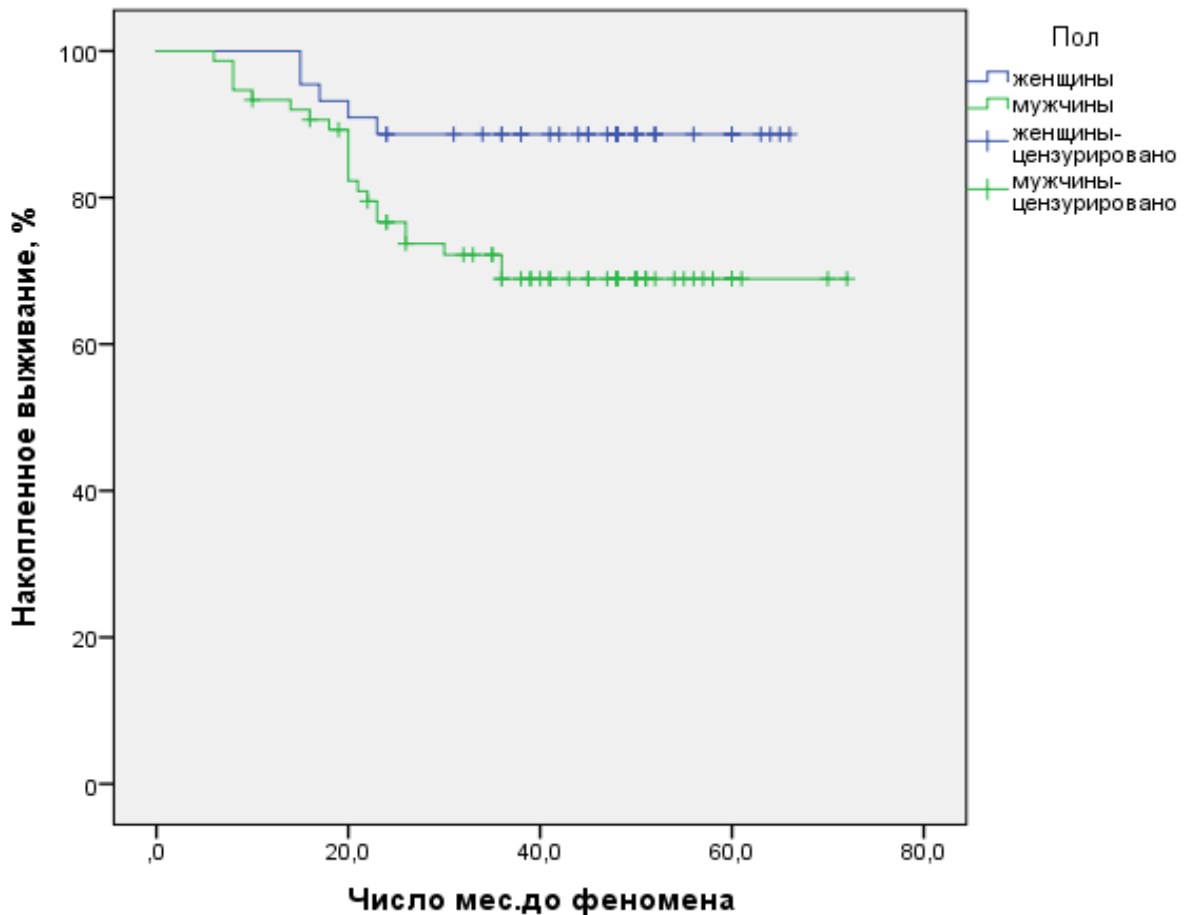


Рисунок 15 – График безрецидивной выживаемости у женщин и мужчин

При позднем выявлении туберкулеза у пациентов (по жалобам) чаще и на ранних сроках возникают неудачи лечения (рисунок 16). 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 ($p=0,011$).

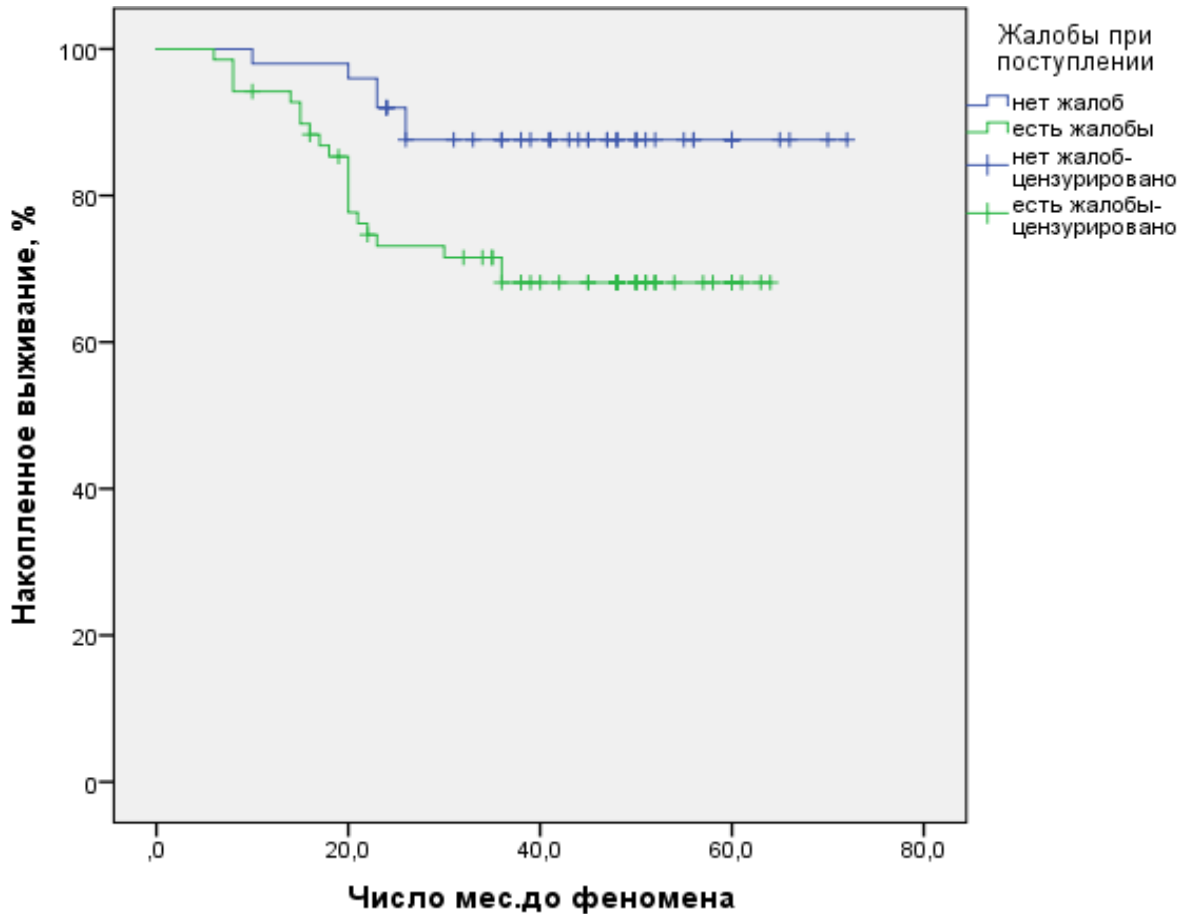


Рисунок 16 – График безрецидивной выживаемости у пациентов, имеющих жалобы при поступлении и без них

Наличие сопутствующей патологии у пациентов, например - ВИЧ-инфекции, снижает эффективность лечения и чаще приводит к неблагоприятному исходу болезни ($p=0,001$) (рисунок 17). 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].

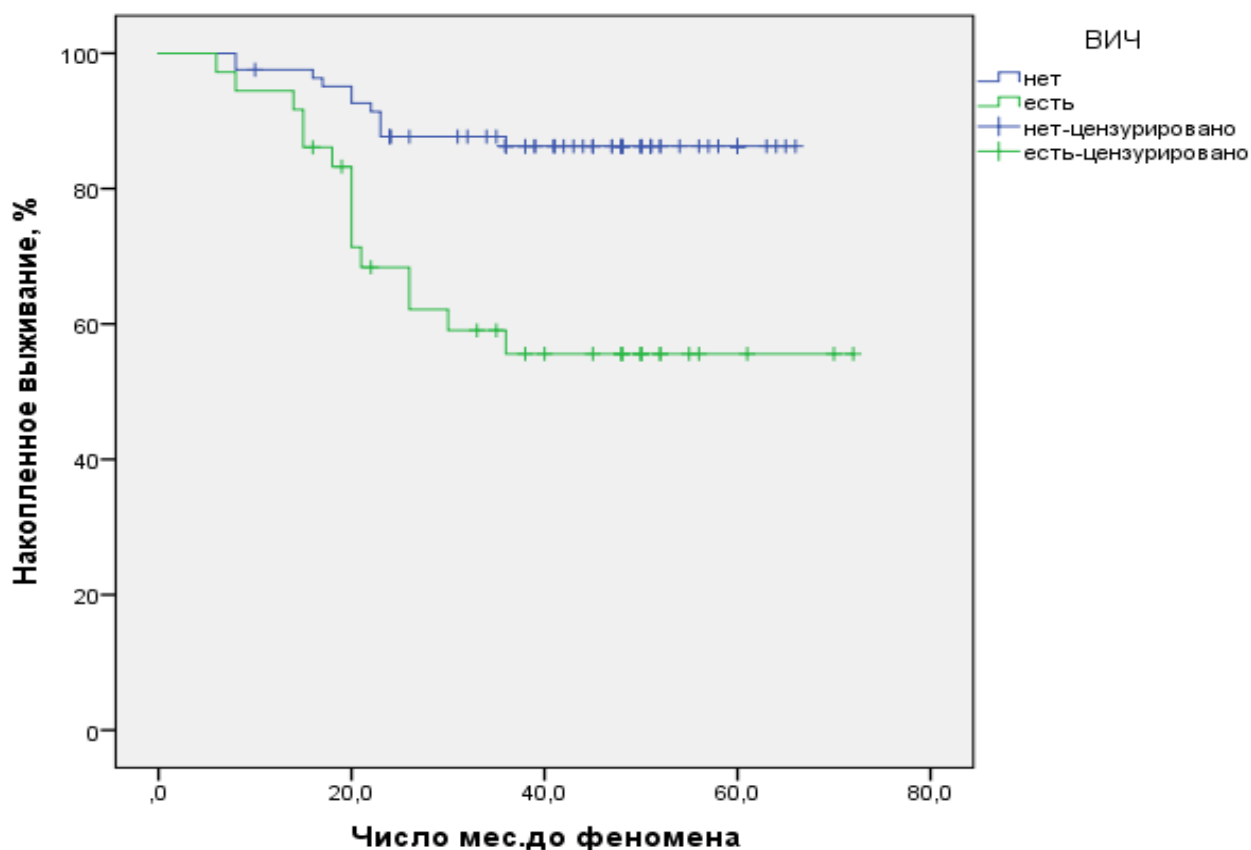


Рисунок 17 - График безрецидивной выживаемости у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без неё

Пребывание в учреждениях закрытого типа (МЛС) предрасполагало к развитию рецидива на значимо ранних сроках болезни ($p < 0,001$) (рисунок 18). 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].

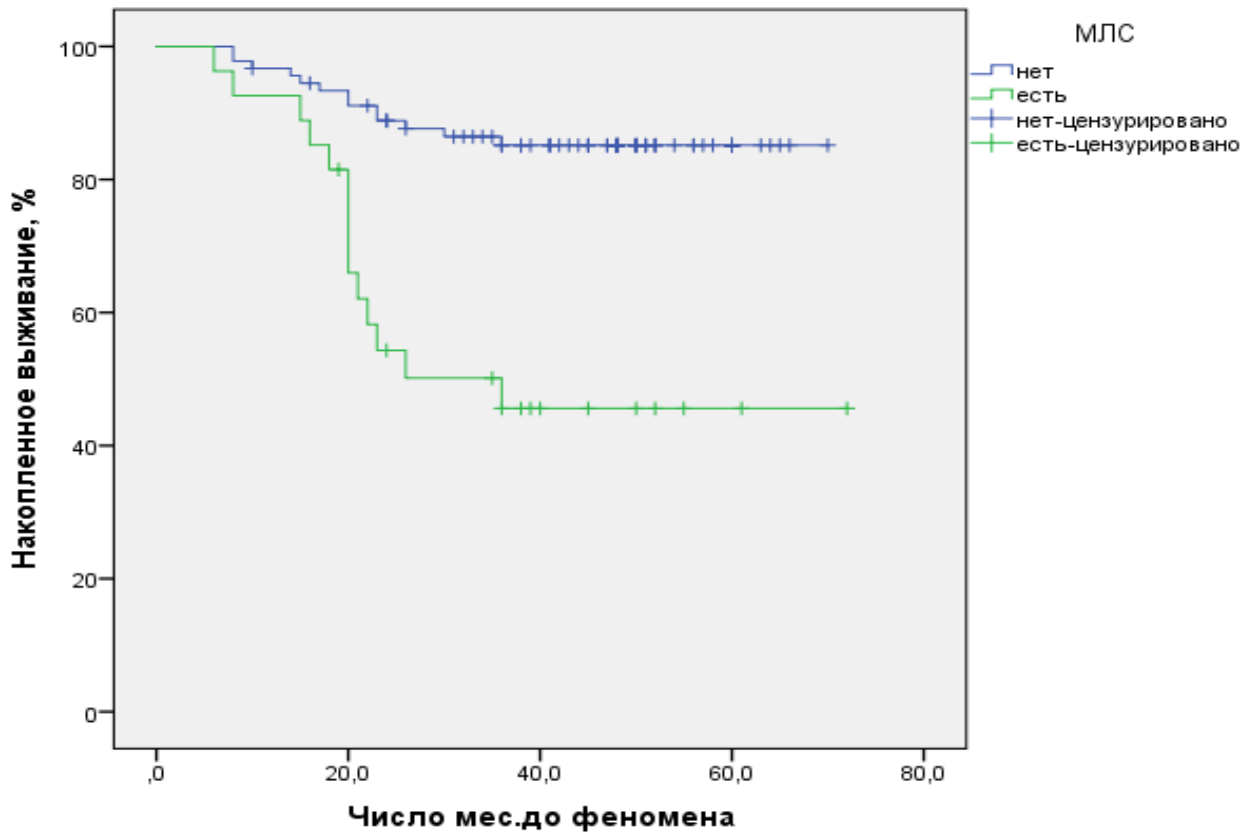


Рисунок 18 – График безрецидивной выживаемости у пациентов (МЛС)

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 19).

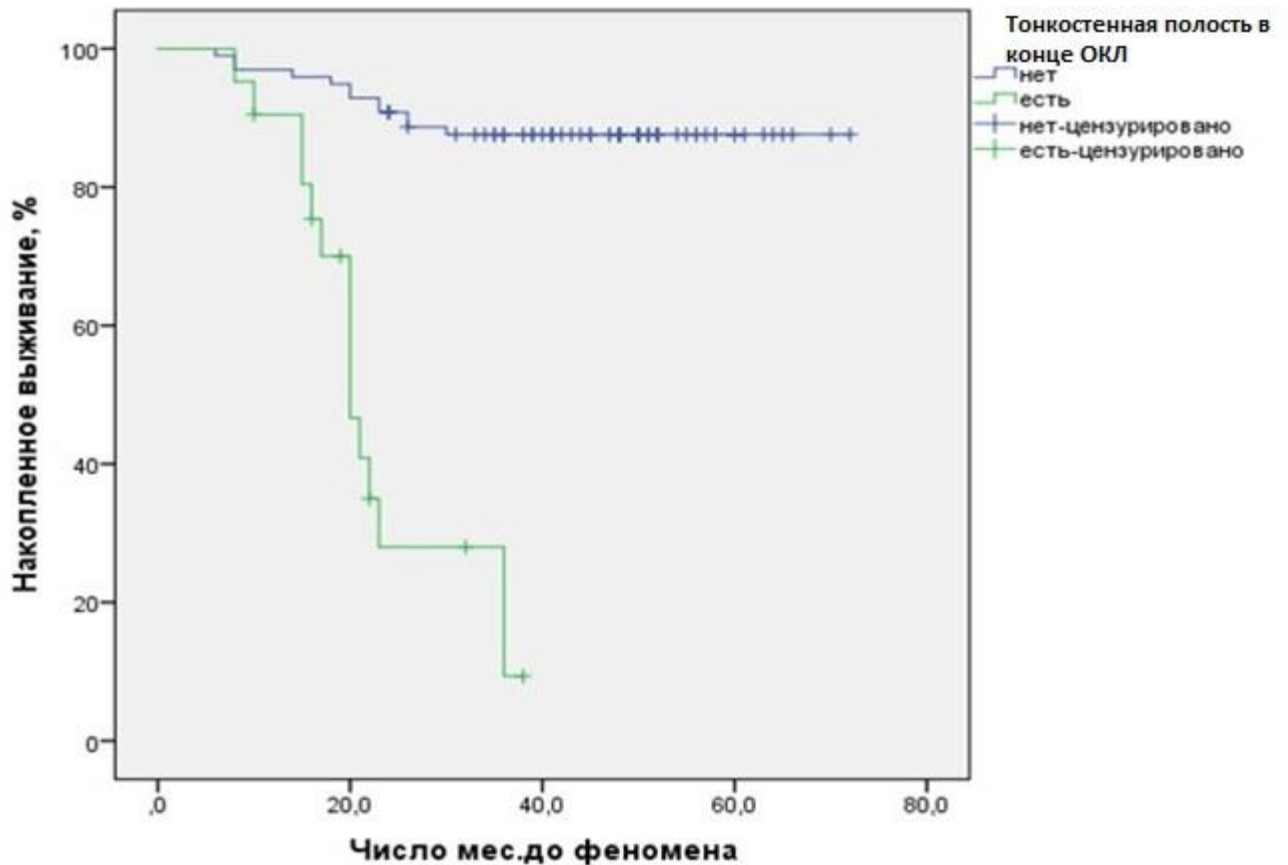


Рисунок 19 – График безрецидивной выживаемости у пациентов с тонкостенной полостью в конце ОКЛ и без неё

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 ($p > 0,05$).

4.2 Прогностические критерии неблагоприятных исходов лечения и развития рецидивов туберкулеза

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 9 и рисунке 20 наглядно.

Таблица 9 – 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 Трр/Bdq/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

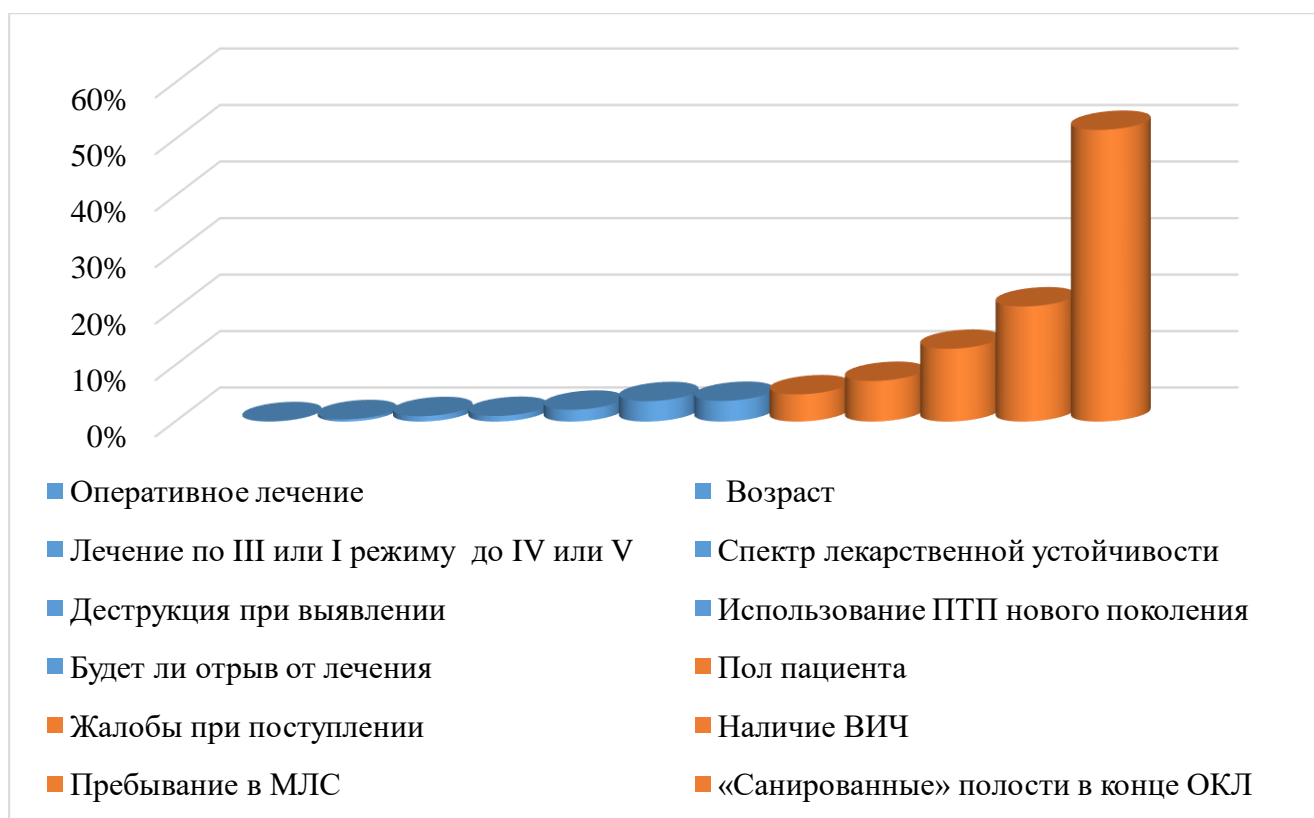


Рисунок 20 – Значение изучаемых факторов риска

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 10).

Таблица 10 – 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 ^a	209,287	51,639	<0,001	30,686	<0,001	30,686	<0,001
2 ^b	202,605	60,424	<0,001	6,682	<0,010	37,368	<0,001

а. Переменные, введенные на шаге номер 1: Тонкостенные полости в конце ОКЛ: есть-1 нет-0
б. 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 21 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.

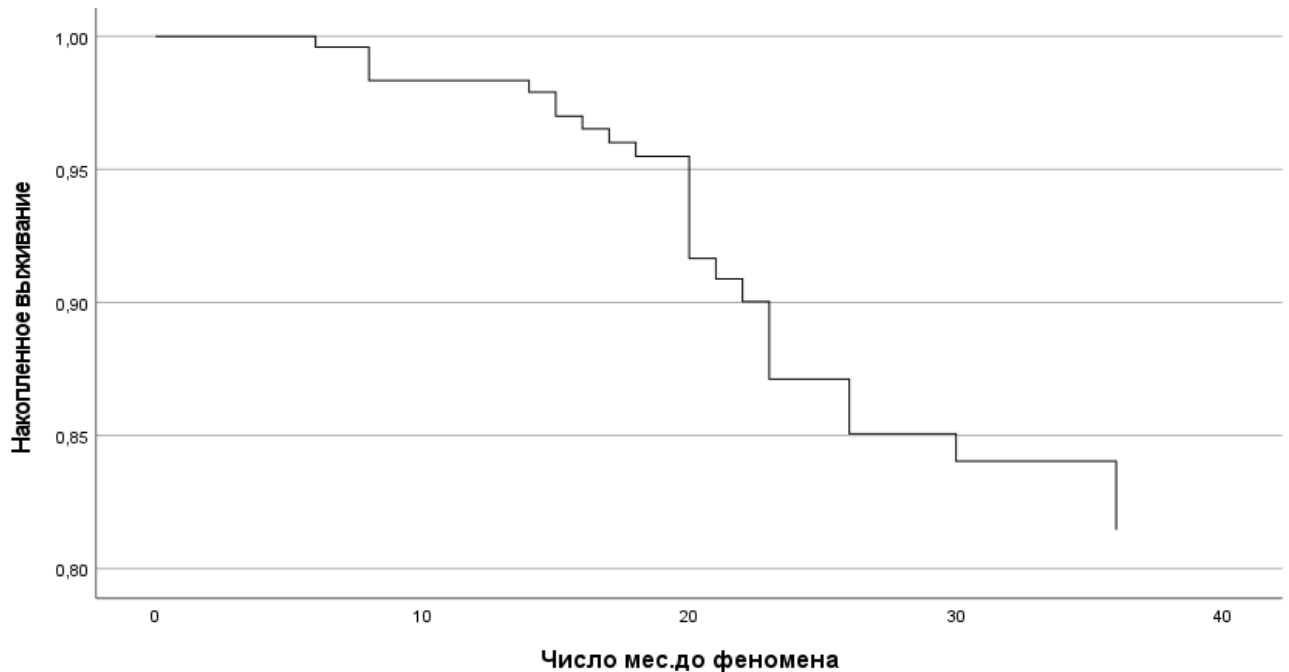


Рисунок 21 – Функция безрецидивной выживаемости по всем факторам

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 22).

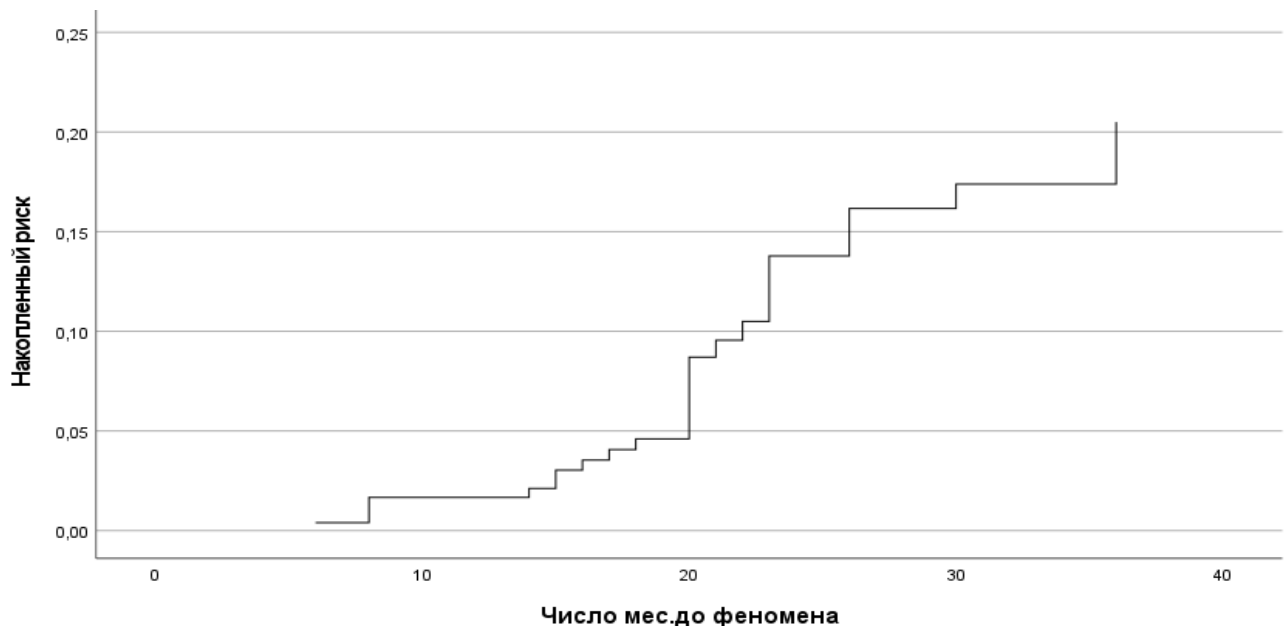


Рисунок 22 - Функция риска рецидивов по всем изучаемым факторам

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.

Таким образом, полученные данные позволяют соблюдать тактику выявления рецидива туберкулеза у пациентов, переведенных в III ГДН, согласно алгоритму, отраженному на рисунке 23.

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

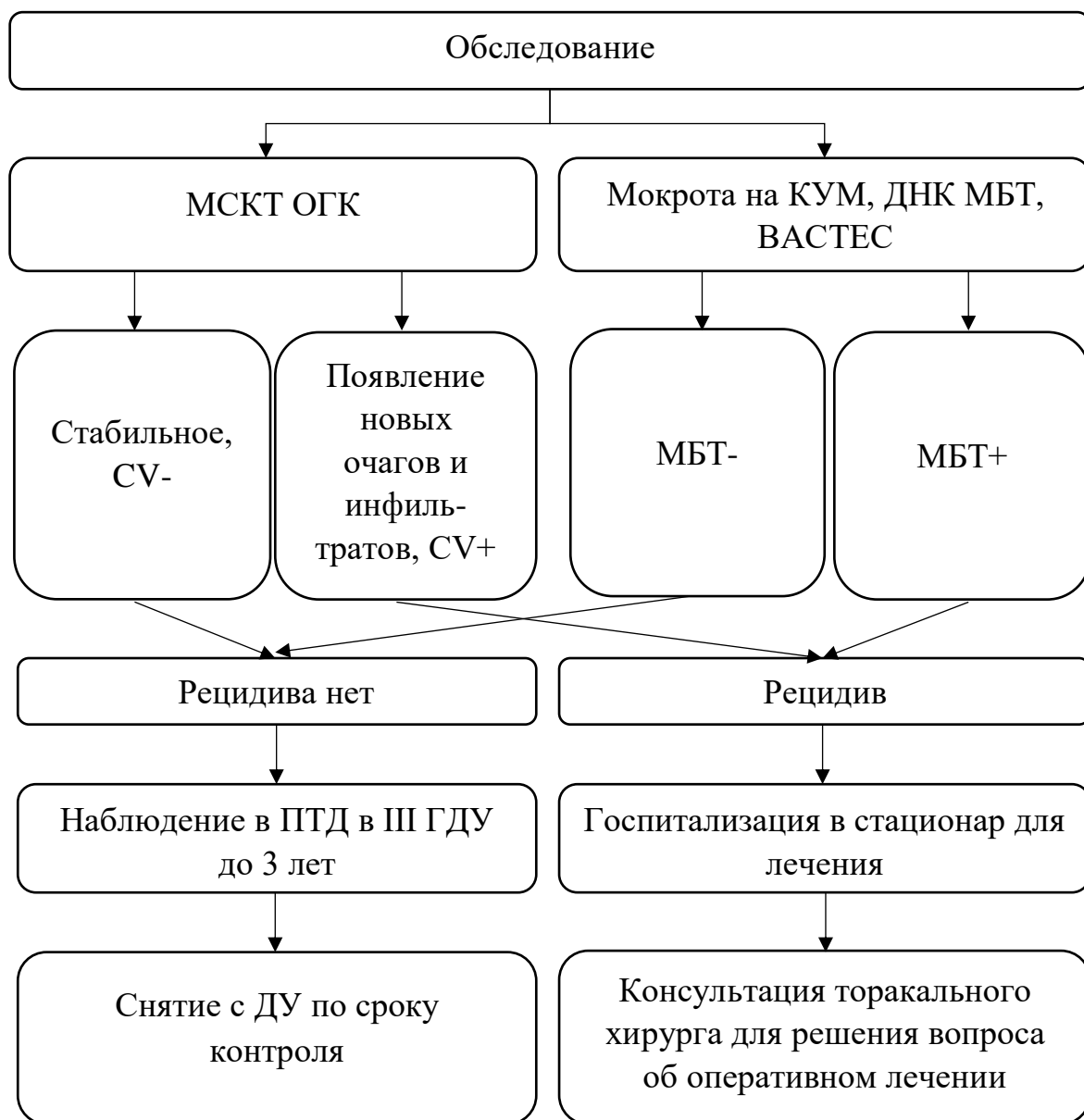


Рисунок 23 – Алгоритм выявления рецидива туберкулеза у пациентов, переведенных в III ГДН

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации в последние годы значительно снизилась, тем не менее, заболеваемость туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя - без тенденции к снижению. По данным ВОЗ в 2020 году 9,9 миллионов человек в мире заболели туберкулезом. Количество впервые выявленных больных за последние 5 лет во всем мире впервые имеет тенденцию к снижению, что связано с негативным влиянием пандемии коронавирусной инфекции и ограничением доступа пациентов к диагностике и лечению туберкулеза, что так же увеличило смертность от данного заболевания.

Распространение мультирезистентного туберкулеза, наличие пандемии ВИЧ-инфекции являются причинами неблагоприятной ситуации по туберкулезу во всем мире, в том числе низкой эффективности терапии. Особую сложность в назначении терапии вызывает туберкулез с ШЛУ МБТ.

Схемы терапии ШЛУ-ТБ очень дорогостоящие, препараты назначаются на длительное время и имеют большой спектр нежелательных реакций. Препараты тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, бедаквилин и линезолид в последние годы используются в лечении заболевания с МЛУ и ШЛУ МБТ. Несмотря на все предпринятые меры по ликвидации лекарственно-устойчивого туберкулеза, эффективность лечения остается недостаточной и не превышает 76%.

В настоящее время публикации по эффективности лекарственно-устойчивых форм туберкулеза представлены, в основном, ближайшими результатами, при этом публикаций по отдаленным результатам лечения и рискам возникновения рецидивов у больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ недостаточно. В связи с этим данное исследование было посвящено изучению отдаленных результатов лечения больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ и ШЛУ МБТ и установлению факторов, влияющих на результаты терапии.

Анализировалась эффективность терапии МЛУ и ШЛУ-ТБ у пациентов, пролеченных в противотуберкулезных стационарах г. Санкт-Петербурга и

амбулаторно в СПб ГБУЗ «МПППТД №3», изучались данные медицинских карт и рентгенологического архива 119 впервые выявленных больных: 75 мужчин (63,0%) и 44 женщины (37,0%) в возрасте 18-79 лет.

В работе проводился анализ и оценка клинических, бактериологических и рентгенологических данных у пациентов с туберкулезом органов дыхания с МЛУ и ШЛУ МБТ.

Туберкулез органов дыхания верифицировался путем обнаружения ДНК МБТ и/или МБТ в молекулярно-генетических и бактериологических анализах мокроты или смывах с бронхов. Рентгенологические изменения оценивались по следующим показателям: характеру изменений; односторонние или двусторонние изменения, по количеству изменений (единичные или множественные); по наличию и количеству деструкций, изменению их размеров.

Инфильтративный туберкулез легких диагностирован у обследуемых пациентов наиболее часто – у 75 человек (63,0%), диссеминированный туберкулез зарегистрирован у 20 (16,8%) и фиброзно-кавернозный туберкулез легких у 24 (20,2%). По распространенности поражения преобладали односторонние процессы у 72 человек (60,5%), двусторонние процессы наблюдались у 47 больных (39,5%). Деструкция в легких отмечена у подавляющего большинства пациентов – у 88 больных (73,9%).

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 (27,7%), поражения ЛОР-органов - у 25 (21,0%), заболевания сердечно-сосудистой системы - у 19 (16,0%), эндокринная патология (сахарный диабет и болезни щитовидной железы) – у 13 (10,9%). 8 человек (6,7%) состояли на учете в психо-неврологическом либо наркологическом диспансерах.

У 57 человек (47,9%), включенных в исследование, бактериовыделение подтверждено методом бактериоскопии. Культуральными методами в мокроте бактериовыделение установлено у 114 человек (95,8%). Молекулярно-

генетическими исследованиями выявлены мутации и определена устойчивость МБТ к рифампицину или к его сочетанию с изониазидом у оставшихся 5 человек (4,2%).

Таким образом, туберкулез легких с МЛУ МБТ был подтвержден у всех исследуемых пациентов: ЛУ к рифампицину установлена у 119 человек (100,0%), к изониазиду устойчивость определена у 97,3% больных, устойчивость к стрептомицину у 80,6%, к этамбутолу у 49,6%, канамицину и протионамиду - по 36,1%, к офлоксацину у 31,9%, пипразинамиду у 30,2%, капреомицину у 21,0%, к PAS у 17,6%. Устойчивость к циклосерину и амикацину встречалась наименее часто, в 10,0% и 7,6% случаев, соответственно. Следовательно, большее число изолятов имело МЛУ совместно с устойчивостью к аминогликозидам (амикацину, канамицину или капреомицину) – у 58 человек (48,7%), либо к фторхинолонам (офлоксацину) – у 38 человек (31,9%).

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

Всем пациентам было назначено лечение с учетом данных резистограммы МБТ. Основная группа пациентов - 40 человек (33,6%), получала не менее 5 противотуберкулезных препаратов с учетом ЛЧ МБТ, с включением в схему терапии препаратов бедаквилин (Bdq), тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат (Tpp), либо линезолид (Lzd).

Всем 79 пациентам (66,4%) группы сравнения в интенсивной фазе лечения назначалось не менее пяти препаратов, включая аминогликозид/полипептид и фторхинолонов последней генерации, а также в терапии использовались следующие лекарственные средства: Z, Cs/Trd, E, Pto, PAS, Amx, Clr, Mр.

Далее, по фазе продолжения, пациенты получали терапию до 24 месяцев не менее четырьмя препаратами. Основной курс лечения (ОКЛ) составил минимум 18 месяцев.

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

Анализ эффективности химиотерапии показал, что в основной группе к 4-му месяцу лечения абациллирование достигнуто у 19 человек (47,5%) против 28 (46,7%) в группе сравнения ($p=0,205$; $OR=1,648$; 95% ДИ [0,760-3,570]). К концу интенсивной фазы основного курса терапии абациллированы в основной группе 37 человек (92,5%), в группе сравнения 45 (57,0%) ($p=0,001$; $OR=9,318$; 95% ДИ [2,648-32,788]).

В основной группе полости деструкции в легких рентгенологически наблюдались у 38 человек (95,0%), в группе сравнения у 50 (63,3%) пациентов ($p=0,001$; $OR=11,020$; 95% ДИ [2,474-49,078]). Закрытие полостей распада в легких к концу 4 месяца интенсивной фазы в основной группе отмечено у 9 пациентов (23,7%), в группе сравнения у 13 человек (26,0%). К окончанию интенсивной фазы терапии закрытие деструкции в ОГ отмечено у 32 пациентов (84,2%), в группе сравнения – у 30 (60,0%) ($p=0,01$; $OR=3,555$; 95% ДИ [1,257-10,053]).

Анализируя эффективность терапии по окончанию основного курса лечения (ближайшие результаты) выяснилось, что эффективным курс лечения был признан у 90 (75,6%) человек: в основной группе у 35 человек (87,5%), в группе сравнения эффективный курс лечения зарегистрирован 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 клинически излечены и переведены в III ГДУ.

Не закончили ОКЛ 29 человек (24,4%) в связи с сохраняющимися полостями распада, продолжающимся бактериовыделением, отрывом от лечения, а также в связи со смертью 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]).

Не закончили курс химиотерапии, прервав его, 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]).

Изучая смертность во время ОКЛ, выяснилось, что у пациентов основной группы смертей от прогрессирования специфического процесса и от других причин не было. В контрольной группе за время активного диспансерного наблюдения в 1 ГДУ 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 в I ГДУ наступила смерть у 4 (5,1%) пациентов, также нет статистически значимых различий ($p=0,102$; $OR=0,091$; 95% ДИ [0,005-1,616]).

У 14 пациентов (11,8%) сохранялись полости деструкции и бактериовыделение, в связи с чем им была 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]).

Таким образом, было доказано, что назначение препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, линезолид, бедаквилин достоверно улучшают эффективность основного курса химиотерапии.

У 27 пациентов (30,0%) с доказанной ранее МЛУ и ШЛУ МБТ, наблюдавшихся в III ГДУ сроком до трёх лет, случился рецидив специфического процесса в легких. В группе пациентов, получивших препараты тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, линезолид, бедаквилин значительно реже случились рецидивы - у 5 больных (14,3%), против 22 больных (40,0%) в группе пациентов, у которых в режиме химиотерапии данные препараты не использовались ($p=0,012$; $OR=0,250$; 95% ДИ [0,084-0,743]). У пациентов, снятых с учета по сроку контроля, отдаленных рецидивов зарегистрировано не было.

При использовании метода Каплана-Майера и регрессии Кокса был проведен анализ неблагоприятных исходов лечения, в том числе причин развития рецидива туберкулеза. При анализе медицинских карт 27-ми пациентов, у которых произошел рецидив туберкулеза в легких были установлены факторы риска, принимающие участие в генезе возникновения рецидива. Доказано, что позднее выявление заболевания по жалобам, наличие сопутствующей патологии у

пациентов (ВИЧ-инфекции), мужской пол, пребывание в пенитенциарных учреждениях, сохранение тонкостенных полостей в легких способствуют наступлению рецидива туберкулеза.

Проведенное исследование демонстрирует важность включения препаратов тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората, бедаквилина, линезолида в режимы химиотерапии, определены значимые факторы риска развития рецидива туберкулеза, а также установлена категория пациентов, которым целесообразно длительное наблюдение в противотуберкулезных учреждениях.

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 тиюреидоиминометилпиридиния 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 комбинированного лечения: консервативного и хирургических методов у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, в том числе у пациентов с сопутствующей патологией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГДУ – группа диспансерного учета

ГС – группа сравнения (II группа)

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛУ – лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза

МБТ – микобактерии туберкулеза, *Mycobacterium tuberculosis*

МГМ – молекулярно-генетические методы

МЛС – места лишения свободы

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МЛУ МБТ – микобактерии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью

МЛУ-ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОГ – основная группа (I группа)

ОКЛ – основной курс лечения

ПДРФ - полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

ПНКХТ – случай заболевания после неэффективного курса химиотерапии

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РХТ – режим химиотерапии

СД – сахарный диабет

СПб ГБУЗ «МПППТД №3» - Санкт-Петербургское Государственное Бюджетное Учреждение здравоохранения «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер №3»

ТБ – туберкулез

ТОД – туберкулез органов дыхания

ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт Фтизиопульмонологии» Минздрава России

ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России

ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких

ХТ - химиотерапия

ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость

ШЛУ МБТ – микобактерии туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью

Am – амикацин

Amx - амоксициллин/клавуланат

Bdq - бедаквилин

Clr - кларитромицин

Cm - капреомицин

Cs - циклосерин

E - этамбутол

Eto – этионамид

H - изониазид

Km - канамицин

Lfx – левофлоксацин

Lzd - линезолид

Mfx - моксифлоксацин

Mr - меропенем

Ofx – офлоксацин

OR – odds ratio (отношения шансов)

PAS – пара-аминосалициловая кислота (ПАСК)

Pto – протионамид

R - рифампицин

S – стрептомицин

Trp - тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлорон)

Trd - теризидон

Z – пиразинамид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеенко, С.Н. Ранние рецидивы туберкулеза легких – эпидемиологические и экономические проблемы [Электронный ресурс]/ С.Н. Алексеенко, Н.Н. Дробот // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28739>
2. Андрианова, А.А. Рецидивы туберкулеза органов дыхания у лиц с остаточными посттуберкулезными изменениями, снятых с учета противотуберкулезных учреждений: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 - фтизиатрия / Андрианова Анна Юрьевна. - Москва, 2012. – 25 с.
3. Баласанянц, Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии / Г.С. Баласанянц //Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 8. - С. 48-53.
4. Батыршина, Я.Р. Результаты лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и эффективность резекционной хирургии у пациентов с факторами риска неблагоприятных исходов / Я. Р. Батыршина, В. А. Краснов, Т. И. Петренко // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, №5. – С.28-34.
5. Батыршина, Я.Р. Факторы, ассоциированные с прерываниями курса полихимиотерапии у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Я.Р. Батыршина, Т.И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 26-27.
6. Ближайшие и отдаленные результаты лечения множественно-устойчивого туберкулеза легких / Д.З. Мухтаров, Ш.М. Саидова, Л.Н. Каландарова [и др.] // Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. – 2017. - №8. – С. 30-32
7. Борисов, С.Е. Бедаквилин – новый противотуберкулезный препарат / С.Е. Борисов, Д.А. Иванова // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2014. - №1-2. - С.44-51.
8. Борисов, С.Е. Линезолид в интенсивной фазе химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной

устойчивостью микобактерий / С.Е. Борисов, Т.Н. Иванушкина, Н.В. Литвинова, Ю.Ю. Гармаш // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №6. – С. 34-41.

9. Буракова, М.В. Совершенствование химиотерапии у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом с использованием ускоренного метода определения рифампицин-резистентности «ХPERT MTB/RIF» / М.В. Буракова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. –№ 9. – С. 13-14.

10. Валиев, Р.Ш. Рецидивы после лечения легочного туберкулеза без бактериовыделения в зависимости от вариантов химиотерапии / Р.Ш. Валиев, Н.Р. Валиев, И.Я. Иксанов, Н.Р. Закирова // Туб. и болезни легких. – 2015. – Т. 93, №5. – С. 55-56.

11. Виноградова, Т.И. Совершенствование этиотропной терапии туберкулеза (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Виноградова Т.И. – СПб., 1994. – 39 с.

12. Вишневский, Б.И. Вирулентность *Mycobacterium tuberculosis* / Б.И. Вишневский, О.А. Маничева, П.К. Яблонский // Инфекция и иммунитет. - 2014. - Т.4, №4. - С. 319-330.

13. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, О.В. Ловачева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, №10. – С. 9-16.

14. Вязкова, Н.Н. Значение динамического диспансерного наблюдения для предупреждения развития рецидива туберкулеза органов дыхания из III группы диспансерного учета: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 – фтизиатрия / Вязкова Наталья Николаевна. - Москва, 2008. – 34 с.

15. Генетическая характеристика и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в Иркутской области / Е.Ю. Зоркальцева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 42-45.

16. Гетерогенность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в контексте фармакокинетики противотуберкулезных препаратов как основа

персонифицированного лечения / С.А. Попов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 4. – С. 18-23.

17. Гидрогелевый биочип для молекулярно-генетического профилирования возбудителей туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / Е.В. Кулагина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 84-85.

18. Глобальная стратегия и цели по профилактике, уходу и контролю туберкулеза после 2015 года. – ВОЗ, 2013.

19. Государственный реестр лекарственных средств. Препарат Сиртуро (Sirturo®) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=%d0%9b%d0%9f-002281&MnnR=&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>.

20. Джумаев, Р.Р. К вопросу о причинах развития рецидивов туберкулеза легких / Р.Р. Джумаев, О.И. Бобоходжаев, У.Ю. Сироджидинова // Вестник Авиценны. – 2015. – Т.65, №4. – С.119-125.

21. Динамика лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза в условиях снижения смертности / А.Ю. Черников [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 171-172.

22. Догорова, О.Е. Эффективность лимфотропного введения противотуберкулезных препаратов в химиотерапии туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью / О.Е. Догорова, М.К. Винокурова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. – № 6. - С. 51-52.

23. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон» / П.К. Яблонский [и др.] // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2016. - Т.18, №1. - С. 42-48.

24. Дробот, Н.Н. Характеристика причин, индуцирующих развитие рецидивов легких / Н.Н. Дробот, Н.П. Шевченко, В.В. Шаполовский // Журнал инфекционной патологии. – 2013. – Т. 20, №1-4. – С.142-143.

25. Елькин А.В. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / А.В. Елькин, Т.С. Басек, М.К. Калеченков, И.В. Львов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – (7). – С. 39-40.
26. Жукова, Е.Н. Морфологические особенности поражения респираторной системы при лекарственно-устойчивом туберкулезе с учетом длительности процесса и типа резистентности / Е.Н. Жукова, И.Ю. Макаров // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2015. - № 55. - С. 68-72.
27. Использование укороченных схем лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Архангельской, Мурманской, Белгородской областях / А.О. Марьяндышев, А.И. Кулижская, Е.С. Химова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2019. - 97(7). – С. 5-10.
28. Капков, Л.П. Почему больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя становится больше? / Л.П. Капков // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 11. – С. 11-17.
29. Карчевская, А. Новые противотуберкулёзные препараты и терапии / А. Карчевская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. - Т. 11, № 6. – С. 20-23.
30. Ким, Т.М. Лекарственная устойчивость у микобактерий туберкулеза / Т.М. Ким, А.К. Артыкбаева // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2016. - №1. - С. 33-35.
31. Клиническая эффективность лечения туберкулеза легких при множественной лекарственной устойчивости возбудителя / Л.Е. Паролина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 138-139.
32. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» [Электронный ресурс]. – М., 2022. – Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2
33. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых: клинические рекомендации Национальной ассоциации фтизиатров. – Санкт-Петербург, 2013. – 46 с.

34. Кондаков, С.Н. Медико-социальная характеристика и исход химиотерапии впервые выявленного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / С.Н. Кондаков, М.К. Винокурова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – Т. 93, №7. – С.73-74.
35. Лечение туберкулеза: Опыт прошлого, современное состояние и перспективы / И.А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №5. – С.31-38.
36. Маркелов, Ю.М. Роль амплификации лекарственной устойчивости в формировании приобретённой множественной лекарственной устойчивости / Ю.М. Маркелов, А.О. Марьяндышев // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 7. – С. 22-27.
37. Маркелов, Ю.М. Спектр лекарственной устойчивости возбудителя у разных категорий больных туберкулёзом лёгких с множественной лекарственной устойчивостью (по данным Республики Карелия 2008-2011 гг.) / Ю.М. Маркелов, М.С. Драчева, И.А. Дородная // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 11. – С. 41-46.
38. Методические рекомендации по применению противотуберкулезного препарата Перхлзон в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания / П.К. Яблонский [и др.] // Мед. альянс. – 2013. - №2. - С.69-81.
39. Мордык, А.В. Препараты янтарной кислоты в комплексном лечении больных туберкулезом / А.В. Мордык, О.Г. Иванова, Л.А. Нагибина // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т.91, №6. - С. 61-65.
40. Мякишева, Т.В. Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя у лиц молодого возраста: автореф. ... дис. д-ра мед. наук: 14.01.16 – фтизиатрия / Мякишева Татьяна Владимировна. - Москва, 2013. – 48 с.
41. Национальное руководство по программному менеджменту лекарственно-устойчивого туберкулеза в Республике Узбекистан / М.Н. Тилляшайхов [и др.] – Ташкент, 2014. – 108 с.

42. Нечаева, О.Б. Основные показатели по туберкулезу за 2019 год / Нечаева О.Б. – Москва: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ, 2020. – 30 с.
43. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 109. – Москва, 2003. - 163 с.
44. Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ). – ВОЗ, 2018. – 9 с.
45. Опыт применения линезолида в комплексном лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / И.А. Васильева, А.Г. Самойлова, В.Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. - №3. – С. 17-20.
46. Опыт применения препаратов третьего ряда в условиях клинической практики/ Д.Л. Айзиков [и др.] // Туберкулез социально значимые заболевания. – 2016. – № 5. – С. 7-13.
47. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / С.А. Стерликов, О.Б. Нечаева, В.Б. Галкин [и др.] / под ред. С.А. Стерликова. – Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – 92 с.
48. Перельман, М.И. Фтизиатрия: национальное руководство / М.И. Перельман. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512с.
49. Перспективы использования новых соединений класса семикарбазонов с целью создания лекарственных препаратов, обладающих противотуберкулезной активностью / Г.Н. Можокина [и др.] // Рос. медицинский журнал. - 2014. - №3. - С. 49-52.
50. Прозоров, А.А. Микобактерии туберкулезного комплекса: геномика, молекулярная эпидемиология, пути эволюции / А.А. Прозоров, В.Н. Даниленко // Успехи современной биологии. – 2011. – Т.131, №3. – С.227-243.
51. Прозоров, А.А. Мутанты Tuberculosis с множественной лекарственной устойчивостью: история появления, генетические и молекулярные механизмы

устойчивости, возникающие проблемы / А.А. Прозоров, М.В. Зайчикова, В.Н. Даниленко // Генетика. – 2011. – Т.47, №12. – С. 1-16.

52. Прозоров, А.А. Факторы вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*: генетический контроль, новые концепции / Прозоров А.А., Федорова И.А., Беккер О.Б. // Генетика. – 2014. – Т.50, №8. – С.885.

53. Результаты палеопатологических исследований патоморфоза туберкулеза – достаточно ли изучена лекарственная устойчивость возбудителя сравнительно с патогенезом заболевания / В.И. Коломиец [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 82.

54. Результаты химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Рос. Федерации / В.В. Тестов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 4. – С. 9-13.

55. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Член-корр. РАМН, проф. Ю.Н. Левашева, проф. Ю.М. Репина. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПБ, 2006. – 68 с.

56. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / под ред. А. Пасечникова, М.Рич – «Партнеры во имя здоровья», США, 2003. – 173 с.

57. Рукоусева, О.В. Причины рецидивов у больных туберкулезом легких в Ивановской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 - фтизиатрия / Рукоусева Ольга Валерьевна. - Москва, 2010. – 26 с.

58. Сабгайда, Т.П. Смертность женщин в Российской Федерации [Электронный ресурс] / Т.П. Сабгайда, Т. К. Ростовская // Социальная экология. Экология человека. – 2020. –11. – Режим доступа: 10.33396/1728-0869-2020-11-46-52.

59. Сабиров, Ш.Ю. Хирургическое лечение туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / Ш.Ю. Сабиров, Ш.А. Рахманов // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 6. – С. 128-129.

60. Слинин, А.С. Анализ выживаемости и вероятности возникновения отдельных событий у пациентов с острым лейкозом / А.С. Слинин, О.И.Быданов,

А.И. Карачунский // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2016. – Т. 15, №3. – С. 34-39.

61. Сравнительный анализ результатов определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к рифампицину и изониазиду различными методами исследования / Т.Г. Смирнова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 171-172.

62. Стерликов, С. А. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, зарегистрированных в 2010 г. / С. А. Стерликов, В. В. Тестов // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 92, №3. – С. 12-17.

63. Стрельцова, Е.Н. Туберкулез, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / Е.Н. Стрельцова, Л.Г. Тарасова, М.Х. Сайфулин, Н.С. Аверенкова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – Т. 93, №5. – С. 176-177.

64. Структура лекарственной устойчивости и генотипы клинических изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезным спондилитом и туберкулезом органов дыхания / Н.С. Соловьева [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2015. – Т. 17, №2. – С. 133-134.

65. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью / О.В. Филинюк [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 1. – С. 20-26.

66. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. - Москва; Тверь: Триада, 2014. —14 с.

67. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью. - РОФ. – Москва, 2015. – 35 с.

68. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. - Москва: ООО Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015. – 240 с.

69. Ханин, А.Л. Формирование лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза во время курса противотуберкулезной химиотерапии. Медицинские

аспекты предотвращения эпидемии лекарственно-устойчивого туберкулеза / А.Л. Ханин, С.А. Долгих, И.Б. Викторова // Вестник современной клинической медицины. – 2014. - Т.7, №2. - С. 61-65.

70. Хирургия деструктивного лекарственно-устойчивого туберкулеза легких / С.Н. Скорняков [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 3. – С. 15-21.

71. Хоменко, А.Г. Диагностика и лечение туберкулеза органов дыхания / А.Г. Хоменко // Тер. Арх. – 1995. - №3. – С. 16-20.

72. Частота и характер лекарственных осложнений от химиопрепаратов у больных с лекарственно устойчивым туберкулезом легких / Ф.К. Машпулатова [и др.] // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы III Международной научной конференции. – Москва, 2016. - С. 50-53.

73. Чернохаева, И.В. Эффективность применения тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в лечении туберкулеза со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.16 - фтизиатрия / Чернохаева Ирина Владиславовна. – Санкт-Петербург, 2017. – 24 с.

74. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Санкт-Петербурге в 2020 году [Электронный ресурс] / А.М. Пантелеев, В.Б. Галкин, Н.В. Горбанова [и др.] // Информационный бюллетень. – Санкт-Петербург, 2021. – Режим доступа: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2021/07/informaczionnyj-byulleten-epidsituacziya-po-tb-v-spb-v-2020-godu.pdf>

75. Эффективность и безопасность линезолида в комплексном лечении больных мультирезистентным туберкулезом и туберкулезом с расширенной резистентностью / Н.И. Кибизова [и др.] // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2013. – № 4. – С. 39-45.

76. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий: IX съезд фтизиатров России / И.А. Васильева, Т.Р. Багдасарян, А.Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 81.

77. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с различными типами сахарного диабета/ О.Г. Комиссарова [и др.] // Вестник Российского гос. мед. университета. – 2015. – №3. – С. 33-37.
78. Эффективность лечения больных туберкулезом: проблемы и пути решения / С.А. Стерликов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №6. – С. 146-147.
79. Эффективность лечения и диспансерного наблюдения, впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью / М.К. Винокурова [и др.] // Фундам. исслед. – 2013. – № 7, Ч. 2. – С. 286-290.
80. Эффективные пути решения проблемы туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Беларусь / Е.М. Скрягина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 18-24.
81. Яблонский, П. К. Российская фтизиатрия сегодня - выбор пути развития / П.К. Яблонский // Медицинский альянс. – 2013. – №3. – С. 5-24.
82. Ягафарова, Р.К. Эффективность применения капреомицина в комплексном лечении больных хроническим туберкулезом легких / Р.К. Ягафарова, А.В. Хайретдинов, С.Н. Ковалевич // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №7. - С. 163-164.
83. A field evaluation of the Hardy TB MODS Kit™ for the rapid phenotypic diagnosis of tuberculosis and multi-drug resistant tuberculosis / L. Martin [et al.] // PLoS One. - 2014. - Vol. 9, № 9. - P. e107258.
84. A new paradigm for multidrug-resistant tuberculosis? / L.B. Reichman [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. - 2014. - Vol. 18, № 8. - P. 884.
85. A prospective, observational study of adverse reactions to drug regimen for multi-drug resistant pulmonary tuberculosis in central India / R. Hire [et al.] // Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis. -2014. -Vol. 6, № 1. - P. e2014061.
86. Accelerated approval NDA 204384 [Электронный ресурс]. – 9 p. – Режим доступа:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/204384Orig1s000ltr.pdf

87. Acquired Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis and Poor Outcomes among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis / R.R. Kempker [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* - 2015. - Vol. 21, № 6. - P. 992-1001.
88. Akçakir, Y. Correlates of treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a systematic review and meta-analysis: MSc thesis / Y. Akçakir // Monreal. - 2010.
89. Bastos, ML. An updated systematic review and metaanalysis for treatment of multidrug-resistant tuberculosis / ML. Bastos, Z. Lan, D. Menzies // *Eur Respir J.* - 2017. - 49(3).
90. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence / E. Pontali, G. Sotgiu, L. D'Ambrosio [et al.] // *Eur Respir J.* - 2016. - 47. - P.394-402.
91. Bedaquiline as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) therapy regimen: final results of a single-arm, phase II trial (C209) / A. Pym, A. Diacon, F. Conradie [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2013. - Vol. 17, Suppl. 2. - S.236.
92. Bedaquiline for multidrug-resistant tuberculosis // *Drug Ther. Bull.* - 2014. - Vol. 52, № 11. - P. 129-132.
93. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: Safety and efficacy in a Korean subpopulation [Электронный ресурс] / JH. Kim, OJ. Kwon, YS. Kim [et al.] // *Respir Investig.* - 2019. - Режим доступа: 10.1016/j.resinv.2019.08.004.
94. Blair, H.A. Delamanid: a review of its use in patients with multidrug-resistant tuberculosis / H.A. Blair, L.J. Scott // *Drugs.* - 2015. - Vol. 75, № 1. - P. 91-100.
95. Borisov, S. The individual-tailored treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis / S. Borisov, T. Ivanushkina, N. Litvinova // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2014. - Vol. 18. - N. 11, Suppl. 1. - 45p.
96. Bothamley, G.H. Fluoroquinolone Preventive Therapy after Exposure to Multidrug-Resistant Tuberculosis? Hopes and Fears / G.H. Bothamley // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 192, № 2. - P. 131-132.
97. Briefing package division of anti-infective products office of antimicrobial products CDER, FDA: Sirturo™ (bedaquiline 100 mg tablets) for the treatment of adults (≥ 18 years) as part of combination therapy of pulmonary multi-drug resistant

- tuberculosis (MDRTB) [Электронный ресурс]. – 2012. – 26 p. – Режим доступа: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204384s002lbl.pdf
98. Bvumbi, M.V. Activity of Riminophenazines against *Mycobacterium tuberculosis*: A Review of Studies that Might be Contenders for Use as Antituberculosis Agents / M.V. Bvumbi // *Chem. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 15, № 23. – P. 2207-2219.
99. Caminero, J.A. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / J.A. Caminero, G. Sotgiu, A. Zumla, G.B. Migliori // *Lancet Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10, N. 9. – P. 621-629.
100. Cavitory penetration of levofloxacin among patients with multidrug-resistant tuberculosis / R.R. Kempker [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2015. - Vol. 59, № 6. - P. 3149-3155.
101. Chan, B. A review of tuberculosis: Focus on bedaquiline / B. Chan, T.M. Khadem, J. Brown // *Am. J. Health Syst. Pharm.* - 2013. - Vol. 70, № 22. - P. 1984-1994.
102. Chang, K.C. Management of difficult multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: update 2012 / K.C. Chang, W.W. Yew // *Respirology.* - 2013. - Vol. 18, № 1. - P. 8-21.
103. Changes in treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis / N. Kwak [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2015. - Vol. 19, № 5. - P. 525-530.
104. Clinical and epidemiological profiles of individuals with drug-resistant tuberculosis / H.S.P. Pedro [et al.] // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* -2015. -Vol. 110, № 2. - P. 235-248.
105. Clinical and pharmacological hallmarks of rifapentine's use in diabetes patients with active and latent tuberculosis: do we know enough? / C. Zheng, X. Hu, L. Zhao [et al.] // *Dove Medical Press Limited.* – 2017. – 11. – P. 2957-2968.
106. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization, 2014. – 448 p.
107. Comparative efficacy and acceptability of five anti-tubercular drugs in treatment of multidrug resistant tuberculosis: a network meta-analysis / H. Wang [et al.] // *J. Clin. Bioinforma.* - 2015. - Vol. 5. – P. 5.

108. Comparing multidrug-resistant tuberculosis patient costs under molecular diagnostic algorithms in South Africa / E. du Toit [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2015. - Vol. 19, № 8. - P. 960-968.
109. Confirmation of preclinical studies data on tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozone) in clinic / M. Pavlova [et al.] // *Int. J. Current Research.* - 2015. - Vol. 7, №4. - P. 14501-14505.
110. Cost-effectiveness of adding bedaquiline to drug regimens for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the UK / L.J. Wolfson [et al.] // *PLoS 1.* - 2015. - Vol. 10, № 3. - P. e0120763.
111. Counting pyrazinamide in regimens for multidrug-resistant tuberculosis / M.F. Franke [et al.] // *Ann. Am Thorac. Soc.* - 2015. - Vol. 12, № 5. - P. 674-679.
112. Crofton, J. Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis / J. Crofton, D.A. Mitchison // *British Medical Journal.* - 1948. - № 2. – P. 1009-1015.
113. Cutaneous tuberculosis due to multidrug-resistant tubercle bacilli and difficulties in clinical diagnosis / V. Ramesh [et al.] // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* - 2015. - Vol. 81, № 4. - P. 380-384.
114. Dannenberg, AM. Roles of cytotoxic delayed-type hypersensitivity and macrophage-activating cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis / AM. Dannenberg // *Immunobiology.* – 1994. – 191. – P. 461–73
115. Delamanid (OPC-67683) for treatment of multi-drug-resistant tuberculosis / G. Sotgiu [et al.] // *Expert Rev. Anti-infect. Ther.* - 2015. - Vol. 13, № 3. - P. 305-315.
116. Diagnosis of tuberculosis in Africa / A. Harries, N. Hargreaves, J. Kemp [et al.] // *Lancet.* – 2000. – 355. – P. 2256.
117. Diel, R. Cost effectiveness of treating multi-drug resistant tuberculosis by adding Deltyba™ to background regimens in Germany / R. Diel, N. Hittel, T. Schaberg // *Respir. Med.* - 2015. - Vol. 109, № 5. - P. 632-641.
118. DiMasi, J.A. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. [Электронный ресурс] / J.A. DiMasi, H.G. Grabowski, R.W. Hansen. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>

119. Drug resistance pattern and outcome of treatment in recurrent episodes of tuberculosis / M. Marjani, P. Baghaei, P. Tabarsi [et al.] // *East Mediterr Health J.* – 2012. - 18(9). – P.957-961.
120. Drug-resistant tuberculosis in Eastern Europe: challenges and ways forward / C.D. Acosta [et al.] // *Public Health Action.* - 2014. - Vol. 4, Suppl. 2. - S3-S12.
121. Dye, C. Global epidemiology of tuberculosis / C. Dye // *Lancet.* – 2006. –367. – P.938–940.
122. Epidemiology and genetic diversity of multidrug-resistant tuberculosis in East Africa / B.R. Kidenya [et al.] // *Tuberculosis (Edinb).* - 2014. - Vol. 94, № 1. - P. 1-7.
123. Epidemiology and treatment outcome of MDR and pre-XDR TB in international migrants at two reference centers in the North of Italy: a cross-sectional study coordinated by Stop TB Italia Onlus / N. Riccardi, A. Pontarelli, R. Alagna [et al.] // *Public Health.* – 2020. – 180. – P. 17-21.
124. Factors affecting outcomes of individualised treatment for drug resistant tuberculosis in an endemic region / A. Saha, P.J. Vaidya, V.B. Chavhan [et al.] // *Indian J Tuberc.* – 2019. - 66(2). – P. 240-246.
125. Falzon, D. Drug-resistant tuberculosis: latest advances / D. Falzon, K. Weyer, M.C. Raviglione // *Lancet Respir. Med.* - 2013. - Vol. 1, № 1. - P. e9-e10.
126. Flor de Lima, B. Risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis: a review / B. Flor de Lima, M. Tavares // *Clin Respir J.* – 2014. - 8(1). – P. 11-23.
127. Gebhard, A. How Do the New Definitions for Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes Really Perform? / A. Gebhard, S. van den Hof, F. Cobelens // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2015. - Vol. 192, № 1. - P. 117.
128. Genetic diversity and molecular epidemiology of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Minas Gerais State, Brazil / N.G. Dantas [et al.] // *BMC Infect. Dis.* - 2015. - Vol. 15, № 1. - P. 306.
129. Global PETTS Investigators. Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes in Relation to Treatment and Initial Versus Acquired Second-Line Drug Resistance / Cegielski JP, Kurbatova E, van der Walt M [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2016. - 62(4). – P. 418-430.

130. Good quality locally procured drugs can be as effective as internationally quality assured drugs in treating multi-drug resistant tuberculosis / E. Qadeer [et al.] // PLoS One. - 2015. - Vol. 10, № 4. - P. e0126099.
131. Gopal, P. The new tuberculosis drug Perchlorone® shows cross-resistance with thiacetazone/ P. Gopal, D. Thomas// Int. J. of Antimicrobial Agents. - 2015. - Vol. 45. - 430–433.
132. Improving outcomes for multidrug-resistant tuberculosis: aggressive regimens prevent treatment failure and death / G.E. Velásquez [et al.] // Clin. Infect. Dis. - 2014. - Vol. 59, № 1. - P. 9-15.
133. Incidence and risk factors of major toxicity associated to first-line antituberculosis drugs for latent and active tuberculosis during a period of 10 years / A.T. Castro [et al.] // Rev. Port. Pneumol. (2006). - 2015. - Vol. 21, № 3. - P. 144-150.
134. Johnston, JC. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / JC. Johnston, NC. Shahidi, M. Sadatsafavi, JM. Fitzgerald // PLoS One. – 2009. - 4(9). - e6914.
135. Lee, SFK. New drugs to treat difficult tuberculous and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease / SFK. Lee, BE. Laughon, TD. McHugh, M. Lipman // Curr Opin Pulm Med. – 2019. - 25(3). – P. 271-280.
136. Leibert, E. New drugs to treat multidrug-resistant tuberculosis: the case for bedaquiline / E. Leibert, M. Danckers, W.N. Rom // Ther. Clin. Risk. Manag. - 2014. - Vol. 10. - P. 597-602.
137. Lessem, E. Russia: Drug-resistant TB can be contained / E. Lessem, S. Keshavjee // Nature. - 2014. - Vol. 506, № 7488. - P. 295.
138. Lewis, J.M. The role of delamanid in the treatment of drug-resistant tuberculosis / J.M. Lewis, D.J. Sloan // Ther. Clin. Risk Manag. - 2015. - Vol. 11. - P. 779-91.
139. Linezolid for XDR-TB-Final Study Outcome / M. Lee, SN. Cho, CE. 3rd Barry [et al.] // N Engl J Med. – 2015. - 373(3). – P. 290-291.
140. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: a systematic review, meta-analysis and Monte Carlo simulation / J. Millard, H. Pertinez, L. Bonnett [et al.] // J Antimicrob Chemother. – 2018. - 73(7). – P. 1755-1762.

141. Low rates of recurrence after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia / I.Y. Gelmanova [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2015. - Vol. 19, № 4. - P. 399-405.
142. Management of multidrug-resistant tuberculosis / F. Tritar [et al.] // *Rev. Pneumol. Clin.* - 2015. - Vol. 71, № 2-3. - P. 130-139.
143. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement / C. Lange, I. Abubakar, J.W. Alffenaar [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. - No 44 (1). – P. 23–63.
144. Moodley, R. STREAM Trial Team. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials / R. Moodley, TR. Godec // *Eur Respir Rev.* – 2016. - 25(139). – P. 29-35.
145. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [Электронный ресурс]/ P. Saeedi, P. Salpea, S. Karuranga [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2020. – 162. – 108086. - Режим доступа: 10.1016/j.diabres.2020.108086.
146. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients / S.D. Ahuja, D. Ashkin, M. Avendano [et al.] // *PLoS Med.* – 2012. – No 9 (8). - e1001300.
147. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline / A.H. Diacon, A. Pym, M.P. Grobusch [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, N. 8. – P. 723-732.
148. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. – London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK), 2011.
149. Prasad, R. Multidrug resistant tuberculosis: trends and control / R. Prasad, N. Gupta, M. Singh // *Indian J. Chest Dis. Allied Sci.* - 2014. - Vol. 56, № 4. - P. 237-246.
150. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study / T. Dalton, P. Cegielski, S. Akksilp [et al.] // *Lancet.* – 2012. – 380(9851). – P. 1406-1417.

151. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance / A.H. Diacon, P.R. Donald, A. Pym [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56, N. 6. – P. 3271-3276.
152. Rapid Molecular Detection of Multidrug-Resistant Tuberculosis by PCR-Nucleic Acid Lateral Flow Immunoassay / H. Kamphee [et al.] // *PLoS One.* - 2015. - Vol. 10, № 9. - P. e0137791.
153. Relapse more common than reinfection in recurrent tuberculosis 1-2 years post treatment in urban Uganda /H. Luzze, D.F. Johnson, K. Dickman [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2013. - 17(3). – P. 361-367.
154. Review of Moxifloxacin for the Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis / A. Naidoo, K. Naidoo, H. McIlleron [et al.] // *J Clin Pharmacol.* – 2017. - 57(11). – P. 1369-1386.
155. Rifampicin mono-resistant tuberculosis in France: a 2005–2010 retrospective cohort analysis / V. Meyssonier, Th. van Bu, N. Veziris [et al.] // *DVC Infect Dis.* – 2014. – N. 14. – P. 18-18.
156. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and metaanalysis / IS. Pradipta, LD. Forsman, J. Bruchfeld [et al.] // *J Infect.* – 2018. -77(6). – P. 469-478.
157. Risk factors that increase recurrence in borderline ovarian cancers / O. Birge, MS. Bakır, C. Karadag // *Am J Transl Res.* – 2021. - 13(7). – P. 8438-8449.
158. Seifert, M. Genetic mutations associated with isoniazid resistance in mycobacterium tuberculosis: A systematic review / M. Seifert, D. Catanzaro, A. Catanzaro, T. C. Rodwell // *PLoS One.* - 2015. - No10 (3). - e0119628.
159. Seung, KJ. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis / KJ. Seung, S. Keshavjee, ML. Rich // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2015. -5(9). - a017863.
160. Singh, B. Linezolid for drug-resistant pulmonary tuberculosis / B. Singh, D. Cocker, H. Ryan, DJ. Sloan // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – 3. - CD012836.

161. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients / C. Hewison, G. Ferlazzo, Z. Avaliani [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 10. – P. 1746-1748.
162. TB Alliance. Accelerating the pace. 2009 Annual Report. Global Alliance for TB Drug Development [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.tballiance.org/downloads/publications/TBA%20Annual%202009.pdf>
163. TB case definitions. Stop Tb alliance 2011 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.stoptb.org/wg/gli/assets/docu,emts/tbcasedefinitions_20110506.pdf
164. The Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Propensity score-based approaches to confounding by indication in individual patient data metaanalysis: non-standardized treatment for multidrug resistant tuberculosis / G.J. Fox, A. Benedetti, C.D. Mitnick [et al.] // *PLoS One.* – 2016. -11(3). - e0151724.
165. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis / A.H. Diacon, A.Pym, M.P. Grobusch [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360. – P. 2397-2405.
166. The global consortium for drugresistant tuberculosis diagnostics (GCDD): design of a multi-site, head-to-head study of three rapid tests to detect extensively drug-resistant tuberculosis / N. Hillery, E.J. Groessl, A. Trollip [et al.] // *Trials.* – 2014. –N. 15. – P. 434.
167. The use of bedaquiline in regimens to treat drug-resistant and drug-susceptible tuberculosis: a perspective from tuberculosis-affected communities / R. Mingote [et al.] // *Lancet.* - 2015. - Vol. 385. - P. 477–479.
168. Tiberi, S. Multidrug and Extensively Drug-resistant Tuberculosis: Epidemiology, Clinical Features, Management and Treatment / S. Tiberi, A. Zumla, G.B. Migliori // *Infect Dis Clin North Am.* – 2019. - 33(4). – P. 1063-1085.
169. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrugresistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis / N. Ahmad, S.D. Ahuja, O.W. Akkerman [et al.] // *Lancet.* – 2018. - 392(10150). – P. 821–834.

170. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis / EW. Orenstein, S. Basu, NS. Shah [et al.] // *Lancet Infect Dis.* – 2009. – 9. –P. 153-161.
171. Treatment outcomes from community-based drug resistant tuberculosis treatment programs: a systematic review and meta-analysis / P. Weiss, W. Chen, VJ. Cook, JC. Johnston [et al.]// *BMC Infect Dis.* - 2014. - Vol. 14. – P.333.
172. Tuberculosis / TR. Frieden, TR. Sterling, SS. Munsiff [et al.] // *Lancet.* – 2003. – 362. – P. 887–899.
173. Tuberculosis surveillance and monitoring report in Europe. - Tuberculosis surveillance in Europe, 2019.
174. Wells, W.A. Alignment of new tuberculosis drug regimens and drug susceptibility testing: a framework for action / W.A. Wells, C.C. Boehme, F.G.J. Cobelens // *Lancet Infect Dis.* – 2013. – N.13 (5). – P. 449–458.
175. WHO 2018 treatment guidelines for rifampicin-resistant tuberculosis: uncertainty, potential risks and the way forward / A. Van Deun, T. Decroo, S. Tahseen [et al.] // *Int J Antimicrob Agents.* – 2019. - pii: S0924- 8579(19)30277-8.
176. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. - Geneva: World Health Organization, 2019. – 99 p.
177. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. - Geneva: World Health Organization, 2020.
178. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / D. Falzon, E. Jaramillo, H.J. Schünemann [et al.] // *Eur Respir J.* – 2011. - No38 (3). – P. 516–528.
179. Winters, N. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment / N. Winters, G. Butler-Laporte, D. Menzies // *Eur Respir J.* – 2015. – N. 46 (5). – P. 1461–1470.
180. World Conf. On Lung Health of the Intern. Union against TB and Lung Dis.: Abstract Book, 2014. – S. 406.
181. Global tuberculosis report 2019. — Geneva: World Health Organization, 2019. — 297 p.

182. Global tuberculosis report 2021. — Geneva: World Health Organization, 2021.
— 57 p.