

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Бурмистрова Ирина Александровна

**Эффективность химиотерапии у больных туберкулёзом лёгких, вызванным
изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя**

3.1.26. Фтизиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Васильева Ирина Анатольевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Эпидемиология туберкулёза в России и в мире	12
1.2. История формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза.....	14
1.3. Изониазид – один из основных препаратов для лечения туберкулёза	23
1.4. Заключение.....	28
ГЛАВА 2. МЕТОДИКА РАБОТЫ И ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ.....	30
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СПЕКТРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА У БОЛЬНЫХ С ИЗОНИАЗИД-РЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ.....	40
3.1. Характеристика групп исследования.....	40
3.2. Результаты лечения больных с впервые выявленным и ранее леченым изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких	49
3.3. Нарастание лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза у больных изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких.....	53
3.4. Влияние лекарственной устойчивости на результаты лечения. Факторы риска развития множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза.....	63
3.5. Заключение по Главе 3	65
ГЛАВА 4. РЕЦИДИВЫ У БОЛЬНЫХ С ИЗОНИАЗИД-РЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ	68
4.1. Характеристика больных с рецидивом, возникшим после излечения изониазид-резистентного туберкулёза лёгких	68

4.2. Нарастание лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза у больных с рецидивом, возникшим после излечения изониазид-резистентного туберкулёза лёгких	74
4.3. Факторы риска развития рецидива у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких	81
4.4. Заключение по Главе 4.....	83
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИЗОНИАЗИД-РЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗНЫХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ.....	86
5.1. Характеристика групп исследования.....	86
5.2. Эффективность химиотерапии по прекращению бактериовыделения и заживлению деструктивных изменений в лёгочной ткани	93
5.3. Заключение по Главе 5	105
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ВЫВОДЫ	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	121
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время туберкулёз остается значимой проблемой общественного здравоохранения в Российской Федерации. Несмотря на то, что за последнее десятилетие заболеваемость туберкулёзом в РФ снизилась на 54,3% и составила в 2022 году 31,1 на 100 тыс. населения, а смертность от туберкулёза уменьшилась на 68,5% и составила 3,8 на 100 тыс. населения [29, 54], эффективность лечения среди впервые выявленных больных и больных с рецидивами составляет в Российской Федерации лишь 62% [50]. Вместе с тем, для элиминации туберкулёза необходим уровень эффективности лечения не менее 85% [11]. Основными препятствиями для повышения эффективности лечения являются лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза (МБТ) и проведение этиотропного лечения без ее учета, неадекватная химиотерапия и незавершенное лечение [12, 35]. Неадекватная и/или незавершённая химиотерапия в свою очередь приводят к селекции устойчивых штаммов возбудителя и формированию резистентного туберкулёза. За последние 10 лет доля впервые выявленных больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ возросла с 22,8% до 31,5% [39, 46]. Отмечается также высокая распространенность лекарственной устойчивости к изониазиду при сохраненной чувствительности к рифампицину, что получило в литературе название изониазид-резистентный туберкулёз (ИР-ТБ). Этот вид лекарственной устойчивости не только повышает риск формирования МЛУ-ТБ, но и является фактором неблагоприятного отдалённого результата лечения туберкулёза [13, 98].

Информации об особенностях течения и эффективности лечения изониазид-резистентного туберкулёза в опубликованных источниках содержится недостаточно. Не изучены спектры лекарственной устойчивости МБТ, ассоциированные с устойчивостью к изониазиду, и их влияние на результаты лечения. Следует отметить, что применяемые до настоящего времени схемы

лечения изониазид-резистентного туберкулёза включают инъекционный препарат, который по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) относится к препаратам группы С и не рекомендуется к широкому применению ввиду серьезных побочных реакций. Кроме этого, применение инъекционных препаратов проводится в стационаре, что повышает риск отрывов от лечения и финансовые затраты системы здравоохранения. Это обуславливает необходимость разработки безинъекционного режима химиотерапии больных с изониазид-резистентным туберкулёзом.

Решение указанных вопросов является актуальным, поскольку открывает новые подходы к пониманию риска формирования дополнительной устойчивости МБТ и к разработке новой стратегии лечения больных с изониазид-резистентным туберкулёзом.

Степень разработанности темы исследования

В условиях роста частоты лекарственно-устойчивого туберкулёза возникает необходимость изучения особенностей его течения и факторов, влияющих на эффективность лечения.

В последние годы особое внимание уделяется терапии ИР-ТБ, появление которого не только повышает риск амплификации лекарственной устойчивости МБТ, но и является фактором неблагоприятного результата лечения.

Несмотря на то, что ВОЗ регулярно включает лечение ИР-ТБ в свои рекомендации, доказательств необходимости использования предложенных ею схем лечения недостаточно, в научной литературе продолжают дискуссии о включении тех или иных лекарств в режимы лечения, а также об использовании безинъекционных способов введения лекарств. Практически не освещены вопросы лекарственной устойчивости МБТ к другим препаратам основного и резервного рядов при ИР-ТБ органов дыхания.

Цели и задачи исследования

Цель: Оптимизация лечения больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду при сохраненной чувствительности к рифампицину на основе оценки эффективности краткосрочного безинъекционного 4-компонентного режима химиотерапии.

Задачи:

1. Изучить спектр устойчивости возбудителя к препаратам основного и резервного ряда у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом.
2. Оценить влияние препаратов, входящих в схемы химиотерапии, на эффективность лечения больных с изониазид-резистентным туберкулёзом.
3. Изучить частоту рецидивов у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом в течение двух лет после окончания курса химиотерапии.
4. Изучить частоту нарастания лекарственной устойчивости возбудителя у пациентов при рецидиве после излечения изониазид-резистентного туберкулёза и определить предикторы риска развития рецидива.
5. Провести сравнительный анализ эффективности лечения у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом при применении различных схем химиотерапии.

Научная новизна

Впервые изучен спектр устойчивости возбудителя к препаратам основного и резервного ряда у больных туберкулёзом с резистентностью к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину.

Впервые изучена частота и риск амплификации лекарственной устойчивости микобактерий при различных схемах химиотерапии у больных с ИР-ТБ органов дыхания.

Впервые определены предикторы риска развития рецидивов у больных с ИР-ТБ органов дыхания.

Впервые клинически обосновано применение краткосрочной 4-компонентной безинъекционной схемы лечения (рифампицин + этамбутол + пиразинамид + левофлоксацин) у больных с ИР-ТБ органов дыхания.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты позволили создать научно-обоснованный подход к выбору химиотерапии туберкулёза лёгких с подтвержденной устойчивостью к изониазиду и чувствительностью к рифампицину путём доказанной клинической эффективности.

Полученные результаты позволили выявить новые факторы формирования множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза.

Основные результаты исследования могут быть основой дальнейшего совершенствования химиотерапии изониазид-резистентного туберкулёза при воздействии дополнительных медицинских и социальных факторов с учетом отдаленных результатов лечения этой категории больных.

Разработанные безинъекционные схемы химиотерапии ИР-ТБ позволили сократить сроки химиотерапии и повысить её эффективность за счет снижения частоты отрыва больных от лечения.

Методология и методы исследования

Для оптимизации лечения больных с ИР-ТБ органов дыхания проведено ретроспективное наблюдательное когортное исследование.

Предметом исследования в диссертации явилось изучение спектра лекарственной устойчивости возбудителя к препаратам основного и резервного рядов у больных с ИР-ТБ, его влияние на эффективность лечения, изучение частоты и факторов риска развития рецидивов, а также определение частоты нарастания лекарственной устойчивости микобактерий у пациентов данной когорты.

Объектом исследования явились больные туберкулёзом органов дыхания, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя, по данным культурального метода исследования, зарегистрированные для лечения в 2015 году в 18 субъектах Российской Федерации.

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области фтизиатрии, включая монографии, статьи, рекомендации ВОЗ, рекомендации Российского общества фтизиатров, а также комплексный анализ и системный подход в изучении темы диссертации. В ходе исследования применялись методы статистического и сравнительного анализа, табличные приемы визуализации данных. В исследовании использован метод когортного анализа и «случай-контроль».

По итогам проведенного исследования были предложены выводы и практические рекомендации, систематизированные и изложенные в данной работе.

Положения, выносимые на защиту

1. Наличие у больных ИР-ТБ лёгких лекарственной устойчивости к фторхинолонам и аминогликозидам является фактором риска неблагоприятного результата лечения.
2. Факторами риска развития туберкулёза с МЛУ возбудителя являются назначение химиотерапии по режиму лекарственно-чувствительного туберкулёза пациентам с неустановленной лекарственной устойчивостью возбудителя, наличие устойчивости возбудителя к комбинации препаратов «изониазид + фторхинолон + аминогликозид».
3. Развитие рецидива у больных ИР-ТБ лёгких чаще наблюдается: при наличии лекарственной устойчивости МБТ к комбинации «изониазид + аминогликозид + фторхинолон»; при использовании эмпирически составленной схемы химиотерапии (отсутствие данных ТЛЧ); при сопутствующих хронических

заболеваниях органов и систем; при наличии неблагоприятных социальных факторов.

4. Результаты лечения краткосрочным 4-компонентным безинъекционным и 5-компонентным стандартным инъекционным режимами химиотерапии были сопоставимы. При этом 4-компонентный безинъекционный режим позволил сократить срок лечения на 3 месяца.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.26. Фтизиатрия, а именно пунктам 6 и 8 направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа соответствует принципам и стандартам доказательной медицины. О достоверности полученных результатов свидетельствует аргументированный выбор цели и постановка задач исследования, репрезентативность выборки пациентов, применение методов статистической обработки полученных данных.

Тема диссертационной работы утверждена решением Ученого совета ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (протокол № 19 от 30 октября 2021) и выполнялась в соответствии с планом научной работы ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в рамках текущей научной тематики учреждения №АААА-А18-118072390022-7 «Совершенствование химиотерапии больных туберкулёзом органов дыхания с полирезистентностью микобактерий».

Материалы проведенного исследования доложены и обсуждены на: Международном конгрессе 29th ERS International Congress (Madrid, Spain, 2019); Ученых советах ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (Москва, 2020, 2021); X юбилейной всероссийской научно-практической конференции молодых ученых

«Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты» (Новосибирск, 2022); XII съезде фтизиатров России (Грозный, 2023).

Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании Апробационной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 3 октября 2023 года).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, использованы в клинических рекомендациях «Туберкулез у взрослых» 2022 года по вопросу лечения изониазид-резистентного туберкулёза, размещенных на сайте Министерства Здравоохранения РФ и рекомендованы к применению на всей территории РФ.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность терапевтических отделений ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России и в практическую деятельность ГБУЗ «Кузбасский клинический фтизиопульмонологический медицинский центр им. И.Ф. Копыловой». Основные положения включены в программы ординатуры и дополнительного профессионального образования врачей по специальности «Фтизиатрия», материалы исследования используются при проведении практических занятий и лекций обучающимся.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно определены основные направления исследования, сформулированы его цели и задачи, выполнен обзор отечественной и зарубежной литературы, разработана программа исследования (85%). Осуществлен сбор материала, формирование базы данных, анализ, обобщение и интерпретация

полученных результатов научного исследования. Сформулированы основные положения, выносимые на защиту, и научная новизна. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном выполнении всех этапов научного исследования. Автор непосредственно подготавливала материалы для научных публикаций и участия в научно-практических конференциях.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ в журналах, входящих в международную индексируемую базу данных Scopus, из них 4 – научные статьи и 1 статья – материалы Всероссийской конференции с международным участием.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение), заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложения. Список литературы включает 132 работы, из которых 60 принадлежат отечественным, а 72 – иностранным авторам. Работа содержит 31 таблицу и иллюстрирована 32 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология туберкулёза в России и в мире

Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу в России с конца XX века и до настоящего времени продолжает оставаться напряжённой. Рост эпидемиологических показателей по туберкулёзу в Российской Федерации достиг пика в 90-х годах прошлого века [41, 57]. За последние годы ситуация по туберкулёзу в нашей стране значительно улучшилась, но показатели заболеваемости, распространённости и смертности при туберкулёзе остаются на высоком уровне [2, 9, 16, 57]. Согласно оценкам ВОЗ, в 2021 г. общее число заболевших туберкулёзом в мире составило 10,6 млн человек, что на 4,5% больше, чем в 2020 г., впервые после многолетнего медленного снижения. В мировом масштабе в 2020 г. показатель успеха лечения от туберкулёза схемами первой линии составил 86% [84].

В 2021 г. в России тенденция снижения показателя заболеваемости туберкулёзом сохраняется: 41,2 на 100 тыс. населения в 2019 г., 32,4 на 100 тыс. населения в 2020 г., 31,1 на 100 тыс. населения в 2021 г. Состояло на учете на конец года больных туберкулёзом органов дыхания в 2019 г. 126 737 человек, в 2020 г. – 102 785 человек, в 2021 г. – 91 914 человек [40, 41].

В целом по России клиническое излечение впервые выявленных больных туберкулёзом органов дыхания в 2020 г. достигнуто лишь в 53,7% случаев, умерли от туберкулёза – 4,3% [40].

Эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу тесно связана с социальными факторами и вредными привычками у людей. У больных с низкой социальной ответственностью наиболее часто имеются вредные привычки и недостаточная приверженность к лечению [3, 4, 10, 27, 46]. Это способствует формированию хронического течения туберкулёза на фоне проводимой химиотерапии [58, 111]. Особо неблагоприятно сказывается на исходах лечения и является одной из самых

серьезных проблем фтизиатрии туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) [43, 51, 112].

По данным Global TB Report WHO, в 2021 г. в мире было зарегистрировано 450 000 случаев туберкулёза с МЛУ МБТ и 191 000 смертей от него. Наибольшая доля глобального бремени приходится на три страны: Индию (27%), Китай (14%) и Российскую Федерацию (8%). Доля случаев заболевания туберкулёзом с МЛУ или устойчивостью МБТ к рифампицину во всем мире составила 3,6% среди новых случаев и 18% среди ранее леченых случаев туберкулёза. Характерной чертой является высокая смертность: согласно оценке ВОЗ, риск больного туберкулёзом с МЛУ МБТ умереть от туберкулёза составляет не менее 40%. Во всем мире в 2019 г. показатель успеха лечения туберкулёза с МЛУ МБТ составил 60% [84], что существенно ниже целевого показателя глобального плана «Остановить туберкулёз» (75%) [43, 120].

В 2020 г. в России отмечено снижение заболеваемости туберкулёзом с МЛУ среди вставших на учет пациентов: 5,4 на 100 тыс. населения в 2019 г. и 4,3 на 100 тыс. населения в 2020 г. [29, 40, 41].

Исходы случаев лечения по I, II, III режимам химиотерапии, зарегистрированных в 2021 г., были в целом по России следующими: эффективный курс – 53,5%, неэффективный курс – 12,3%, умерли от туберкулёза – 4,0%, умерли от других причин – 8,5%, прервали курс лечения – 14,3%, выбыли – 6,5%, продолжают лечение – 0,9%. Размер когорты – 4 260 человек [32, 33].

Исходы случаев лечения по IV, V режимам химиотерапии, зарегистрированных в 2020 г., были в целом по России следующими: эффективный курс – 54,1%, неэффективный курс – 12,2%, умерли от туберкулёза – 4,8%, умерли от других причин – 12,3%, прервали курс лечения – 12,6%, выбыли – 3,3%, продолжают лечение – 0,7%. Размер когорты – 27 833 человек [29, 32, 33].

Максимальное выявление и охват эффективным лечением этих больных – одно из основных направлений борьбы с туберкулёзом в настоящее время и в ближайшей перспективе [43]. При этом недостаточное внимание уделяется улучшению лечения пациентов с туберкулёзом, имеющим другие виды

лекарственной устойчивости. Среди них туберкулёз, вызванный штаммами возбудителя с чувствительностью к рифампицину и устойчивостью к изониазиду. Авторы считают, что такой тип лекарственной устойчивости возбудителя требует специального подхода к лечению, при этом необходимо знать полный спектр устойчивости к препаратам основного и резервного ряда [28, 49].

С целью существенного повышения эффективности лечения больных туберкулёзом, согласно проекту ВОЗ «End TB» [120], планируется разработать и внедрить во всемирном масштабе новые противотуберкулёзные препараты и режимы лечения. Однако, по мнению специалистов ВОЗ, невозможным является достижение целей стратегии этой организации по ликвидации туберкулёза без борьбы с резистентностью МБТ к антимикробным препаратам [126].

Диагностика лекарственной устойчивости МБТ у каждого больного туберкулёзом позволяет подбирать оптимальную схему противотуберкулёзных препаратов, обеспечивающих высокую эффективность лечения, а также оценивать эпидемическую ситуацию по туберкулёзу с ЛУ МБТ в масштабах отдельных регионов и в мире.

1.2. История формирования лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза

В 1994 г. ВОЗ и «Международный союз борьбы с туберкулёзом и болезнями лёгких» (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease – IUATLD, «The Union») разработали глобальную инициативу по эпидемиологическому надзору за ЛУ МБТ [128]. Сопровождая всю историю туберкулёза, ЛУ МБТ многократно усилилась при использовании противотуберкулёзных препаратов (ПТП) [23]. После применения первых ПТП медицинское сообщество констатировало факт развития к ним устойчивости МБТ. Первые системные данные о распространённости первичной ЛУ к стрептомицину и изониазиду были получены уже в 50-е годы XX в. в результате эпидемиологических исследований, которые провели страны с высоким (9,4% в Японии и Индии) и низким (0,6–2,8% в США и

Великобритании) уровнем ЛУ МБТ к этим двум препаратам, устойчивость к стрептомицину регистрировалась несколько чаще, чем к изониазиду [52].

В 80-х годах XX в. появились работы, обосновывающие необходимость полихимиотерапии и создание стратегий, предотвращающих развитие ЛУ МБТ. Так, основываясь на частоте спонтанных мутаций в генах МБТ, влекущих развитие ЛУ, Т. Shimaо в 1987 г. доказал, что вероятность возникновения случаев туберкулёза с ЛУ может быть практически нулевой, если для лечения используется комбинация из трех эффективных препаратов [116]. Установлена частота спонтанных мутаций в генах МБТ, ведущих к устойчивости. Она составляла: для этамбутола – 10^{-4} , для пиразинамида – 10^{-4} , для изониазида – 10^{-6} , для стрептомицина – 10^{-7} , для рифампицина – 10^{-8} . Применение комбинаций из трех ПТП позволило снизить её путём суммирования эффекта до 10^{-18} или 10^{-20} [116]. Тогда же Британским советом медицинских исследований и другими организациями оптимизированы режимы лечения туберкулёза, состоящие из различных сочетаний ПТП. Для больных лёгочным туберкулёзом наиболее коротким, лучше всего переносимым и самым эффективным режимом (с излечением до 97% больных) стала комбинация препаратов (изониазид, рифампицин, стрептомицин и пиразинамид), принимаемая в течение 2 мес. с последующим назначением изониазида и рифампицина на 4 мес. [110].

В конце 90-х годов XX в. отечественные и зарубежные учёные рекомендовали вышеуказанную комбинацию, ставшую стандартной, с возможной заменой стрептомицина на этамбутол в начальной (интенсивной) фазе лечения до получения лабораторных результатов о чувствительности МБТ к препаратам [56, 122]. Благодаря предпринятым ВОЗ мерам организационного характера стал возможен анализ частоты встречаемости ЛУ МБТ в мире, который показал, что в 1996–1999 гг. резистентность МБТ к изониазиду составляла в среднем 10,7% [62]. В 2014 г. она зафиксирована на уровне 9,5% случаев [74], в 2018 г. у впервые выявленных больных составила 7,2% (95%-ный ДИ 6,2–8,2%), у ранее леченых – 11,6% (95%-ный ДИ 9,9–13,3) [82, 101]. В исследовании, проведённом в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России в рамках государственного задания

№ 056-00012-18-00, частота ЛУ МБТ к изониазиду (при чувствительности к рифампицину) у больных туберкулёзом с бактериовыделением, зарегистрированных для лечения в 2015 г., в Российской Федерации составила 10% (впервые выявленные) и 7,6% (ранее леченые).

Исследование, проведенное в 2000 г. на нескольких экспериментальных территориях Российской Федерации, показало, что частота встречаемости первичной ЛУ МБТ к разным ПТП колеблется в пределах 26,29–26,85% случаев, при этом в 8,05–12,04% случаев штаммы МБТ имели монорезистентность. Частота вторичной ЛУ МБТ на этих территориях была значительно выше (68,23–71,26%) с преобладанием полирезистентных штаммов [1].

В Амурской области с 1993 по 2003 г. показатели ЛУ МБТ к стрептомицину и изониазиду не превышали 33,9 и 28,1% соответственно. Показатели ЛУ к рифампицину и рифампицину + изониазиду в этот период регистрировались на уровне 13,9 и 10,8% соответственно. С 1997 по 2003 г. в этой области произошло двукратное увеличение частоты первичной ЛУ МБТ к этамбутолу [24]. В Иркутской области с 2008 по 2010 г. у больных наблюдалась тенденция к утяжелению структуры ЛУ МБТ: значительное снижение доли монорезистентных штаммов (у впервые выявленных пациентов – в 1,5 раза, у ранее леченых – почти в 2 раза); увеличение доли штаммов с полирезистентностью и с множественной лекарственной устойчивостью (у впервые выявленных пациентов – в 1,2 раза, у ранее леченых – в 1,4 раза) [7].

В Красноярском краевом противотуберкулёзном диспансере изучено изменение первичной ЛУ МБТ у больных с инфильтративным туберкулёзом лёгких за 9-летний период (2003–2011 гг.): частота первичной ЛУ возросла в 1,4 раза, МЛУ – в 3 раза, в том числе в сочетании последней с устойчивостью к резервным препаратам [21].

В 2007–2012 гг. в провинции Хэйлуцзян в Китае обследовано 1 427 пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, у которых устойчивость МБТ к препаратам первого ряда в виде моно- и полирезистентности встречалась в 57%, а МЛУ – в 22,8% случаев [102].

В 2009 г. многоцентровое исследование случай-контроль в странах Балтии (Латвии, Литве, Эстонии) показало, что МЛУ МБТ в 49,7% случаев имела устойчивость по крайней мере к одному ПТП второго ряда, а в 13,1% это была лекарственная устойчивость еще к фторхинолонам и инъекционным препаратам [113].

В 2010–2011 гг. многоцентровое исследование в 23 центрах 16 стран Европы обнаружило в 52,4% случаев первичную МЛУ МБТ. В начале лечения протестированные штаммы МБТ имели устойчивость к пипразинамиду в 59,7%, к инъекционным препаратам – в 26,6%, к фторхинолонам – в 17,6%, к другим ПТП – в 6,8% случаев [99].

В 2012–2014 гг. в Саудовской Аравии зарегистрирована монорезистентность МБТ к изониазиду в 1,8% случаев, к рифампицину – в 1,4%, к стрептомицину – в 1,9%, к этамбутолу – в 1,1% и к пипразинамиду – в 2,1%, первичная МЛУ МБТ выявлена в 4% случаев [65].

В 1994 г. ВОЗ и «Международный союз борьбы с туберкулезом и болезнями легких» (IUATLD, «The Union») разработали глобальную инициативу по эпидемиологическому надзору за ЛУ МБТ [128]. В 1997–2011 гг. периодически, один раз в 1–3 года, ВОЗ совместно с «The Union» выпускала отчеты по начатому в 1994 г. глобальному проекту «Лекарственная устойчивость к противотуберкулёзным препаратам в мире» («Anti-TB Drug Resistance in the World»). С 2012 г. сведения об оценке и регистрации случаев туберкулёза с МЛУ и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ в странах мира, а также данные об охвате таких больных лечением и его результатах стали ежегодно публиковать в глобальных отчетах ВОЗ. Общее число МЛУ и рифампицин-резистентного туберкулёза в 2018 г. составило 484 000 случаев [82]. Многострановой анализ устойчивости к левофлоксацину у пациентов с МЛУ ТБ показал ее наличие в 20,8% случаев (95%-ный ДИ 16,3–25,8%) [82].

В 2017 г. были опубликованы данные ретроспективного исследования Пекинского Национального клинического центра за период с 2011 по 2015 г., свидетельствующие об увеличении доли ШЛУ МБТ с 6,3 до 9,1%. В этих случаях

использовались комбинации препаратов с включением линезолида, что позволяло достигать благоприятного результата лечения чаще, чем у пациентов, не получавших его (OR= 27,00; 95%-ный ДИ 2,50–291,19; p = 0,003) [93, 106].

Отмеченное повсеместно увеличение числа случаев туберкулёза, вызванного ЛУ МБТ, обусловлено многими факторами, в их числе доступность химиотерапии, появление статистических форм регистрации ЛУ МБТ, организация мониторинга ЛУ МБТ, улучшение диагностики с появлением новых сведений о генетических мутациях и новых лабораторных возможностях. Современные методы исследования МБТ не только определяют ген, где произошли мутации, но и устанавливают локус [63]. Например, секвенирование целого генома С4 МБТ обнаружило замену аденина (A) гуанином (G) в области перекрытия между генами *tlyA* и *ppnK*, что обусловило развитие ЛУ к капреомицину, то есть найден новый механизм, участвующий в формировании резистентности МБТ [67]. Внедрение масс-спектрометрии позволило найти новые биомаркеры ЛУ, МЛУ и полирезистентности [121]. Ранее известные механизмы развития ЛУ у возбудителей инфекционных заболеваний (разложение или инактивация антимикробного препарата ферментами (например, β-лактамазой), генные мутации) дополнились факторами резистентности. Среди последних отмечались интеграция чужеродной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), её рекомбинация с гомологичными генами МБТ с образованием комплекса из двух частично комплементарных цепей нуклеиновых кислот и/или перенос экстрахромосомной кольцевой ДНК – R-плазмиды, содержащей фактор переноса устойчивости (resistance transfer factor – RTF) и r-детерминанту (детерминанту устойчивости), из одной бактериальной клетки в другую [53].

ЛУ формируется путём селекции возникающих изменений или за счёт адаптации МБТ к изменяющимся в процессе её жизнедеятельности условиям [1]. D.A. Mitchinson et al. в 1998 г. показали, что селекция способствовала отбору и преимущественному выживанию тех МБТ, в генах которых имелись мутации, ассоциированные с устойчивостью к антибактериальным агентам [95]. В основе адаптации микроорганизмов к неблагоприятным воздействиям лежит спонтанный

мутагенез, происходящий в каждой бактериальной клетке. Если резистентность к одному препарату может возникать в результате одной или нескольких спонтанных мутаций в независимых генах МБТ, контролирующих различные функции возбудителя, то формирование МЛУ в результате таких мутаций практически невозможно, так как нет единого гена, её кодирующего, а мутации, приводящие к устойчивости МБТ к различным ПТП (в том числе одновременно к изониазиду и рифампицину), генетически не связаны между собой [86].

Несмотря на простую химическую структуру, механизм действия изониазида очень сложен и включает несколько различных концепций, часть которых определяется нарушением синтеза миколовой кислоты (*inhA*). Мутация в гене *katG* МБТ, ответственном за активацию пролекарства изониазида каталазой-пероксидазой, является основной причиной развития резистентности к изониазиду [6], за которой следуют мутации *oxyR*, *ahpC*, *kasA*, *ndh*, *iniABC*, *fadE*, *furA*, *Rv1592c* и *Rv1772*. Недавно обнаружена ассоциация генов *Rv1634*, *Rv0194*, *Rv3239c*, ответственных за выброс изониазида из клетки (трансмембранный лекарственный насос) и провоцирующих развитие резистентности к этому препарату. Этот феномен возможен и при нарушении синтеза белков (malonyl CoA-acyl carrier protein transacylase и пропионил-КоА-карбоксилаза бета-цепь) соответствующих генов *fabD* и *accD* [77]. Мутации в гене *furA* приводят к нарушению детоксикации пероксида и метаболизма железа МБТ, аналогично мутациям в генах *ahpC*, *katG1* и *katG2* [121], а мутации в гене *ideR* – к нарушению транскрипции МБТ [77], что обуславливает ЛУ к изониазиду.

Резистентность к аминогликозидам (стрептомицину и канамицину) развивается при снижении проницаемости клеточной оболочки за счет мутаций в генах *rpsL* и *rrs*, вызывающих повреждения рибосомального белка 16SpPHK [98]. Мутации в области 1400 *rrs*, *tlyA* и *eis*-промоторе обуславливают устойчивость к инъекционным ПТП (second-line injectable drug – SLID) – капреомицину и канамицину [66]. Механизм устойчивости к капреомицину ассоциирован с мутацией в гене *tlyA*, который кодирует 2'-О-метилтрансферазу,

модифицирующую нуклеотид 1409 в спирали 44 16S рРНК (рибонуклеиновая кислота) и нуклеотид С1920 в спирали 69 23S рРНК [66].

Резистентность к этамбутолу формируется при появлении мутации в гене *embAB*, ответственном за синтез арабиногалактанов (арабинозил-трансфераза) [6].

Пиразинамид оказывает свое антимикобактериальное действие, нарушая энергетику мембран, процесс трансляции, подкисление цитоплазмы и, возможно, синтез коэнзима А, который необходим для выживания МБТ [108]. Резистентность к нему развивается при наличии мутации в гене *pscA*, блокирующем фермент пиразинамидазу и нарушающем превращение пиразинамида в активный компонент – пиразиновую кислоту [107]. При секвенировании гена *pscA* обнаружены три мутации (Asp12Ala, Pro54Leu и His57Pro), отсутствующие у чувствительного к пиразинамиду штамма МБТ [118].

Устойчивость к рифампицину кодируется в единственном гене *rpoB*, при мутации в котором ингибируется активность РНК-полимеразы, нарушается синтез РНК МБТ [6]. Применение современных технологий позволило расшифровать мутации Н451D/У в гене *rpoB* и предложить новый механизм формирования ЛУ к рифампицину на атомном уровне [123].

Развитие устойчивости к этионамиду обусловлено нарушением синтеза миколитических кислот (енол-АСР-редуктаза) и изменением соотношения НАД/НАДФ в клетке МБТ (НАДФ-дегидрогеназа), закодированные в *inhA*- и *ndh*-генах [110].

Резистентность к циклосерину формируется при нарушении синтеза клеточной стенки D-аланин рацемазой вследствие мутации в гене *alrA*, а к офлоксацину и другим фторхинолонам – за счет репликации ДНК и транскрипции РНК (ДНК-топоизомераза, ДНК-гираза) в результате мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* [76, 97, 100]. При секвенировании транскриптома и метилома для изучения потенциальных биологических характеристик устойчивости к левофлоксацину у МБТ Н37Rv идентифицировали дифференциально экспрессируемые гены и дифференциально метилированные гены [105]. В этой публикации авторы показали, что гены *pgi*, *fadE4*, *php*, *cup132*, *pscA*, *rpmB1*, *pfkB*, *acg* и *ctpF*, особенно

cup132, *pckA* и *pfkB*, экспрессировали пониженную мРНК и повышенную метилированную активность, определяющую резистентность к изучаемому препарату [105]. Устойчивость МБТ к парааминосалициловой кислоте определяется мутациями в гене *thyA* (тимидилат синтаза) [131].

В настоящее время описаны механизмы резистентности к новым ПТП и перепрофилированным антимикробным препаратам. Резистентность к линезолиду обусловлена нарушением синтеза 23S rRNA (рРНК) метилтрансферазы TsnR [79], к деламамиду – возникновением мутаций 81Ser и 81Asp в соответствующих генах *serS* и *aspS* [75], к карбапенемам – в гене *parA* [124], к бедаквилину – в генах *atpE*, *mmpR* (Rv0678), *pepQ* [64, 79]. Феномен перекрестной ЛУ связан с одинаковым механизмом антибактериальной активности препаратов. В наибольшей степени это характерно для фторхинолонов и аминогликозидов. Резистентность к фторхинолонам обусловлена преимущественно мутациями в генах *gyrA* и *gyrB* [61, 100]. В исследовании I. Mokrousov et al. (2008) показано, что мутации в *gyrB* встречались несколько реже, чем в *gyrA* [97]. Причем устойчивость к фторхинолонам при наличии мутации в *gyrB* коррелировала с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) для левофлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина [76], что обуславливало выбор препаратов этой группы при формировании режимов химиотерапии туберкулёза.

Одновременное использование генетических и фенотипических методов определения ЛУ МБТ в редких случаях выявляет несоответствие их результатов. По данным R. Mindru et al. (2014), такое несоответствие имели 5% пациентов, тестируемых на наличие ЛУ к изониазиду и рифампицину [72]. Наличие ЛУ, определяемой фенотипическими методами при отсутствии подтверждения таковой методом MTBDRplus, означает, что в генах МБТ есть другие мутации, не обнаруживаемые указанными тест-системами. Например, мутация MUT3 в области *rpoB* при ЛУ к рифампицину регистрируется в 52% случаев, имеющих расхождение результата, а MUT1 и MUT2A – в 12,5 и 15% соответственно. При ЛУ МБТ к изониазиду расхождения встречались при наличии мутации MUT1 в генах *katG* (95%) и *inhA* (30%) [72]. При определении фенотипическими методами ЛУ МБТ к

этамбутолу оказалось, что 30% этих штаммов не имели мутации в гене *embB*, определяемой при помощи MTBRsl [72]. В исследовании I. Mokrousov et al. (2008) показано, что 4 из 48 резистентных к офлоксацину штаммов МБТ, выявленных фенотипическими методами, не имели мутаций в генах *gyrA* и *gyrB* [97]. В другой работе описана мутация Asn-533→Thr в *gyrB*, при которой чувствительность к офлоксацину была сохранена, но обнаруживалась ЛУ к моксифлоксацину и гатифлоксацину [80]. Недавно идентифицированные мутации R485H, S486F, A506G, A547V, G551R и G559A в *gyrB* у резистентных штаммов МБТ, выявленных фенотипически, не участвовали в формировании ЛУ к фторхинолонам, а резистентность могла быть обусловлена мутацией ДНК-гиразы. Поэтому исключать эту группу препаратов из режимов химиотерапии больных туберкулёзом только на основании наличия мутаций в *gyrB* не следует [76]. Расхождением между данными о ЛУ к SLID, полученной генетическими и фенотипическими методами, объяснялось: наличием МИК близкой к критической концентрации (8,15% случаев), редко встречающейся гетерорезистентностью, не выявленной путём секвенирования генов (8,15% случаев) и другими механизмами устойчивости, которые в настоящее время не охарактеризованы (до 7,13%) [98]. Появление мутаций, приводящих к лекарственно-устойчивому туберкулёзу, связано с неправильным лечением лекарственно-чувствительного туберкулёза [103].

Резистентные к лекарственным препаратам штаммы микроорганизмов, в том числе МБТ, наилучшим образом приспособляются к условиям окружающей среды и противостоят воздействию не только лекарственных препаратов [8], но и дезинфицирующих средств [17]. Этот факт способствует их распространению в окружающей среде и человеческой популяции. Быстрое выявление ЛУ МБТ у пациентов доступными способами из любого диагностического материала и своевременное назначение комбинации препаратов для скорейшего прекращения бактериовыделения предотвращают распространение резистентных штаммов возбудителя в популяции [103].

1.3. Изониазид – один из основных препаратов для лечения туберкулёза

Изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) был впервые синтезирован в 1912 году. Однако его противотуберкулёзная активность была обнаружена значительно позже – лишь в 1952 году, на пути к синтезу амитиозона (тиоацетазона), который разрабатывался чтобы улучшить туберкулостатическую активность сульфатиазола [81, 90]. Тогда было обнаружено, что изониазид значительно превосходит все другие противотуберкулёзные соединения, испытанные *in vitro* и на животных, включая производные никотиновой кислоты и гидразина [69, 94]. Также было установлено, что изониазид проявляет селективность в отношении микобактерий, устойчивых к стрептомицину, ПАСКу и амитиозону, вызывает изменения в биохимическом составе *M. tuberculosis*, снижая её активность [104]. В 1953 г. Н. Роре показал, что активности изониазида может противодействовать добавление пиридоксина (предшественника ко-фактора пиридоксальфосфата, необходимого для многих реакций декарбоксилирования и трансаминирования), α -кетокислот, α -кетоглутарата и пирувата [104].

Изучение механизмов действия изониазида проводилось на изолятах МБТ, устойчивых к изониазиду, которые были выделены *in vitro* и *in vivo* либо после лечения экспериментально инфицированных животных, либо из мокроты больных туберкулёзом. Работа G. Middlebrook (1954) показала, что большая часть устойчивости МБТ к изониазиду сопровождалась дефектами активности каталазы [94]. Впоследствии D. Saroja и K.P. Gopinathan (1973) показали, что чувствительность МБТ к изониазиду может быть восстановлена при переносе генетического локуса от чувствительного к изониазиду штамма *Mycobacterium smegmatis* с помощью кодирования каталазоподобной активности [115]. Работа Y. Zhang et al. (2005) позже расширила эти результаты с открытием *katG*-кодируемой каталазы-пероксидазы, которая, как было обнаружено, содержит точечные мутации и делеции в клинических изолятах МБТ, устойчивых к изониазиду, и, как было показано, достаточна для восстановления чувствительности к изониазиду у устойчивых штаммов [132]. Последующие

биохимические исследования показали, что *katG* активирует изониазид путём превращения в ряд химически активных промежуточных соединений, включая изоникотиноильный радикал [89, 129]. Биохимически также было показано, что изониазид является мощным ингибитором *katG* [91].

Используя аналогичный подход, W.R. Jacobs et al. (1995) выделили и генетически охарактеризовали ген под названием *inhA*, который показал более 40% идентичности белкам, участвующим в биосинтезе жирных кислот в *Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium* [73]. Биохимические исследования показали, что *inhA* представляет собой NADH-зависимую (ацильный белок-переносчик) редуктазу системы синтазы жирных кислот II типа (FASII), участвующую в биосинтезе миколевой кислоты. Более того, эти исследования показали, что изониазид может ингибировать активность *inhA* в бесклеточных лизатах, но это ингибирование было снижено в *inhA* мутантных штаммах [73, 92].

Таким образом, текущая рабочая модель механизма изониазида предполагает, что изониазид является пролекарством, активируемым каталазо-пероксидазой *katG*, которое приводит к образованию разнообразного набора производных изониазида радикалов и аддуктов, некоторые из которых способны убивать *M. tuberculosis* путём мощного ингибирования его способности синтезировать миколевые кислоты.

С 1952 года изониазид является принципиальным компонентом всех противотуберкулёзных режимов у пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулёзом [48]. Его особенно ценят за эффективность в лечении туберкулёза, за предотвращение развития лекарственной устойчивости у МБТ, низкую токсичность и стоимость [5, 114].

Если устойчивость к рифампицину маркирует МЛУ-ТБ и предполагает использование резервных препаратов, то туберкулёз с моноустойчивостью возбудителя к изониазиду не является критичным и успешно излечивается стандартной комбинацией химиопрепаратов первого ряда [13, 130]. По данным ряда авторов, процент неудач лечения случаев туберкулёза, устойчивых только к изониазиду или стрептомицину составляет 0–2%, рецидивы наблюдаются в 11%

[47, 71, 96]. Процент излечения больных со штаммами МБТ, устойчивыми только к одному противотуберкулёзному препарату (кроме рифампицина), незначительно ниже, чем у больных с полностью чувствительными штаммами МБТ [95]. В Перу было излечено 90% случаев туберкулёза с чувствительными штаммами и 87% – с устойчивыми к одному препарату (не рифампицину). В Корее эти цифры составили, соответственно, 85% и 80% [117]. Вместе с тем, устойчивость, ассоциированная с изониазидом в сочетании с другими противотуберкулёзными препаратами (кроме рифампицина), значительно снижает эффективность химиотерапии и повышает риск формирования МЛУ-ТБ [31].

Изониазид является пролекарством. Молекула препарата активируется внутри микробной клетки под действием фермента каталазы-пероксидазы (ген *katG*). Мутации в гене *katG* приводят к снижению активности фермента примерно на 50%. Также ферменты, участвующие в метаболизме миколоевой кислоты (основной компонент клеточной стенки МБТ), являются мишенями для активированного изониазида: ацетилированный белок-носитель (ген *acrM*), синтетаза (ген *kasA*) и редуктаза (ген *inhA*) белка-носителя. Мутации, возникшие в этих генах, вызывают устойчивость, связанную с гиперпродукцией мишеней. Уровень устойчивости при этом ниже, чем при мутации в гене *katG* [109].

Метаболизм изониазида не поддается индуцированию и основным метаболическим путём, определяющим скорость выведения изониазида из организма, является ацетилирование. Ацетилирование изониазида наследуется простым менделевским способом, причем индивидуумы являются либо медленными гетерозиготными, либо быстрыми гомозиготными ацетиляторами. Доля медленных ацетиляторов среди японцев и эскимосов составляет около 10%, среди китайцев – около 20%, среди европеоидов, афроамериканцев и южноиндийцев – около 60%. Результаты нескольких клинических исследований, проведенных в Индии, Восточной Африке, Гонконге, Сингапуре, Чехословакии и Великобритании, показали, что статус ацетилятора изониазида у больных туберкулёзом, получавших схемы лечения, содержащие изониазид, не имеет прогностического значения при ежедневном назначении препарата. Однако это

может иметь значение при применении профилактических схем химиотерапии один или два раза в неделю, поскольку быстрые ацетиляторы оказывают значительно худшее действие, чем медленные ацетиляторы, во всех схемах лечения [78].

Исходная устойчивость МБТ к изониазиду у взрослых, больных туберкулёзом лёгких, является одним из факторов риска неблагоприятных отдаленных результатов лечения и формирования приобретенной МЛУ возбудителя [31, 36]. В работе Ю.М. Маркелова (2011) одной из причин формирования МЛУ-ТБ является прерывание курсового лечения, вследствие чего развивается амплификация лекарственной устойчивости МБТ. Приобретённая МЛУ МБТ наблюдалась автором у 35,2% больных. По мнению исследователя, формированию МЛУ-ТБ предшествовало широкое распространение устойчивости МБТ к изониазиду в сочетании с устойчивостью к другим противотуберкулёзным препаратам. Наиболее часто амплификация наблюдалась на фоне устойчивости МБТ к изониазиду в сочетании со стрептомицином или сочетание устойчивости к изониазиду + стрептомицину + этамбутолу. Автор отмечает рост за период 1999–2008 гг. ЛУ МБТ к таким сочетаниям среди впервые выявленных больных с 8,4% до 16,2%, а среди контингентов – с 20,2% до 61,9% [25].

По данным А.В. Захарова (2019) при изначальной устойчивости к изониазиду у 48 больных из 89 (53,9%) в течение 6–8 месяцев развился МЛУ туберкулёз, при этом чаще наблюдались сочетания устойчивости МБТ к изониазиду + стрептомицину + этамбутолу (43,8%) и к изониазиду + стрептомицину + этамбутолу + канамицину (35,4%) [13].

Во избежание столь нежелательных последствий, согласно рекомендациям ВОЗ (2018 г.) и Российским клиническим рекомендациям (2020 г.), для лечения больных с изониазид-резистентным туберкулёзом используют специальный режим химиотерапии (II РХТ) [20, 127]. Однако оптимальное количество препаратов и продолжительность терапии неясны. В рекомендациях ВОЗ от 2016 и 2020 гг. по лечению ИР-ТБ рекомендовано использовать 4-компонентную безинъекционную схему (рифампицин, этамбутол, пипразинамид и левофлоксацин) в течение 6

месяцев [83, 125]. В случае дополнительной устойчивости (например, к фторхинолонам или пипразинамиду) следует применять индивидуальные схемы лечения, включающие препараты второго ряда. В РФ Приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулёза органов дыхания» введен II режим лечения для ИР-ТБ: 3 месяца фаза интенсивной терапии, включающая применение пяти препаратов: рифампицин, этамбутол, пипразинамид, левофлоксацин и амикацин/канамицин; и 6 месяцев фаза продолжения без инъекционного препарата [38, 59]. Выпущенные в 2020 г. Клинические рекомендации «Туберкулёз у взрослых» устанавливают длительность лечения по II режиму не менее 6 месяцев, но предусматривают продление приема препаратов в случаях сохранения бактериовыделения (подтвержденного микроскопически и/или культурально) после приема 90 доз, отсутствия рентгенологической динамики после приема 90 доз и при распространенном деструктивном процессе. В схему лечения рекомендуется включать 4 препарата: рифампицин, этамбутол, пипразинамид и левофлоксацин [20]. Различия длительности лечения сроком 9 месяцев в приказе № 951 и 6 месяцев в последних клинических рекомендациях, а также разные рекомендации по количеству препаратов с противотуберкулёзным действием в схеме вызывают сомнения у специалистов по эффективности более короткого режима терапии [59].

Актуальность лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду обусловлена еще и тем, что изониазид широко используется в профилактических целях. В обновленном сводном руководстве по программному ведению случаев латентной туберкулёзной инфекции (ЛТИ) (2018) определены приоритетные группы риска, в которых необходимо проводить тестирование, мониторинг и превентивное лечение ЛТИ для предупреждения развития заболевания (сильная рекомендация для всех стран):

- лица, живущие с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (дети и взрослые);

- младенцы и дети в возрасте до 5 лет из контактов с больными лёгочным туберкулёзом, подтвержденным бактериологическими методами;
- пациенты, которые начали лечение ингибиторами фактора некроза опухоли, находятся на диализе или готовятся к трансплантации органов.

Многие страны следуют рекомендациям ВОЗ, применяя 6-месячный или более режим изониазида в целях профилактики туберкулёза у ВИЧ-положительных лиц, после исключения у них активного туберкулёзного процесса [45, 87, 88]. В России рекомендации по химиопрофилактике ТБ впервые были разработаны в 1960-е годы, согласно которым предлагалось эмпирическое назначение 6-месячного курса изониазида детям и взрослым с высоким риском заболевания туберкулёзом [55]. В последующем эти рекомендации были обновлены в 1988 году, и назначение изониазида лицам из групп высокого риска, включая пациентов с иммунодефицитным состоянием, без выделения ВИЧ-позитивных, было внедрено во всех территориальных противотуберкулёзных учреждениях СССР [15]. В 2006 г. были выпущены первые методические рекомендации, которые эмпирически, без доказательной базы, предлагали 3-месячный курс комбинации изониазида и пипразинамида для химиопрофилактики туберкулёза среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, имеющих поздние стадии ВИЧ-инфекции [26, 30]. Наряду с упомянутым режимом, также применялась монотерапия изониазидом, в соответствии с рекомендациями ВОЗ [22].

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЛТИ у детей в РФ [18], регламентируется включение в схему лечения ЛТИ двух противотуберкулёзных препаратов: изониазида в сочетании с рифампицином (HR) или пипразинамидом/этамбутолом (HZ/HE) в течение 3–6 месяцев.

1.4. Заключение

Лечение туберкулёза является актуальной мировой проблемой. Несмотря на стабилизацию основных эпидемиологических показателей за два десятилетия XXI века, туберкулёз сохраняет высокую актуальность в Российской Федерации.

Главной проблемой остается преодоление лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза. Устойчивость МБТ к рифампицину, как к маркеру МЛУ-МБТ, подробно освещена в литературе, разработаны подходы к выбору комбинации химиопрепаратов в лечении больных МЛУ туберкулёзом лёгких, постоянно ведутся клинические исследования.

Другой распространённой формой лекарственно-устойчивого туберкулёза является изониазид-резистентный туберкулёз. Несмотря на то, что ВОЗ постоянно включает лечение ИР-ТБ в свои последние рекомендации, тем самым подчеркивая важность и необходимость усилий по этой разновидности лекарственно-устойчивого туберкулёза, доказательств необходимости использования предложенных ею схем лечения недостаточно. В научной литературе продолжают дискуссии о включении тех или иных лекарств в режимы лечения данной категории больных, а также об использовании безинъекционных схем лечения. Практически не освещены вопросы лекарственной устойчивости МБТ к другим препаратам основного и резервного рядов у пациентов с ИР-ТБ. В мировой и отечественной литературе мы не встретили работ по изучению рецидивов у больных, излеченных от ИР-ТБ.

ГЛАВА 2. МЕТОДИКА РАБОТЫ И ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ

В исследование включено 1860 больных туберкулёзом лёгких с устойчивостью МБТ к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам, зарегистрированных для лечения в 2015 году в 18 субъектах Российской Федерации (Таблица 1) [34].

Таблица 1 – Число больных из субъектов РФ, включенных в исследование

№ п/п	Регион	Число больных
1	Астраханская область	127
2	Брянская область	80
3	Волгоградская область	100
4	Воронежская область	83
5	Краснодарский край	277
6	Курская область	30
7	Кемеровская область	46
8	Московская область	136
9	Нижегородская область	117
10	Оренбургская область	124
11	Пензенская область	32
12	Ростовская область	216
13	Ставропольский край	149
14	Тульская область	41
15	Тюменская область	26
16	Удмуртская республика	155
17	Челябинская область	103
18	Чувашская Республика	18
	Всего:	1860

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования проведено ретроспективное наблюдательное когортное исследование с использованием вторичных данных. В исследование включены взрослые, больные туберкулёзом лёгких (1220 – впервые выявленные и 640 – ранее получавшие лечение) из гражданского сектора восемнадцати субъектов Российской Федерации. Обязательным условием включения субъектов РФ в исследование было достижение ими следующих критериев: не менее 50% зарегистрированных

больных с положительным результатом посева диагностического материала на наличие МБТ, охват определением лекарственной чувствительности возбудителя – не менее 95% зарегистрированных больных с положительным результатом посева мокроты, доля совпадений результатов определения лекарственной чувствительности к рифампицину и изониазиду по данным Федеральной системы внешней оценки качества – не менее 95%. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

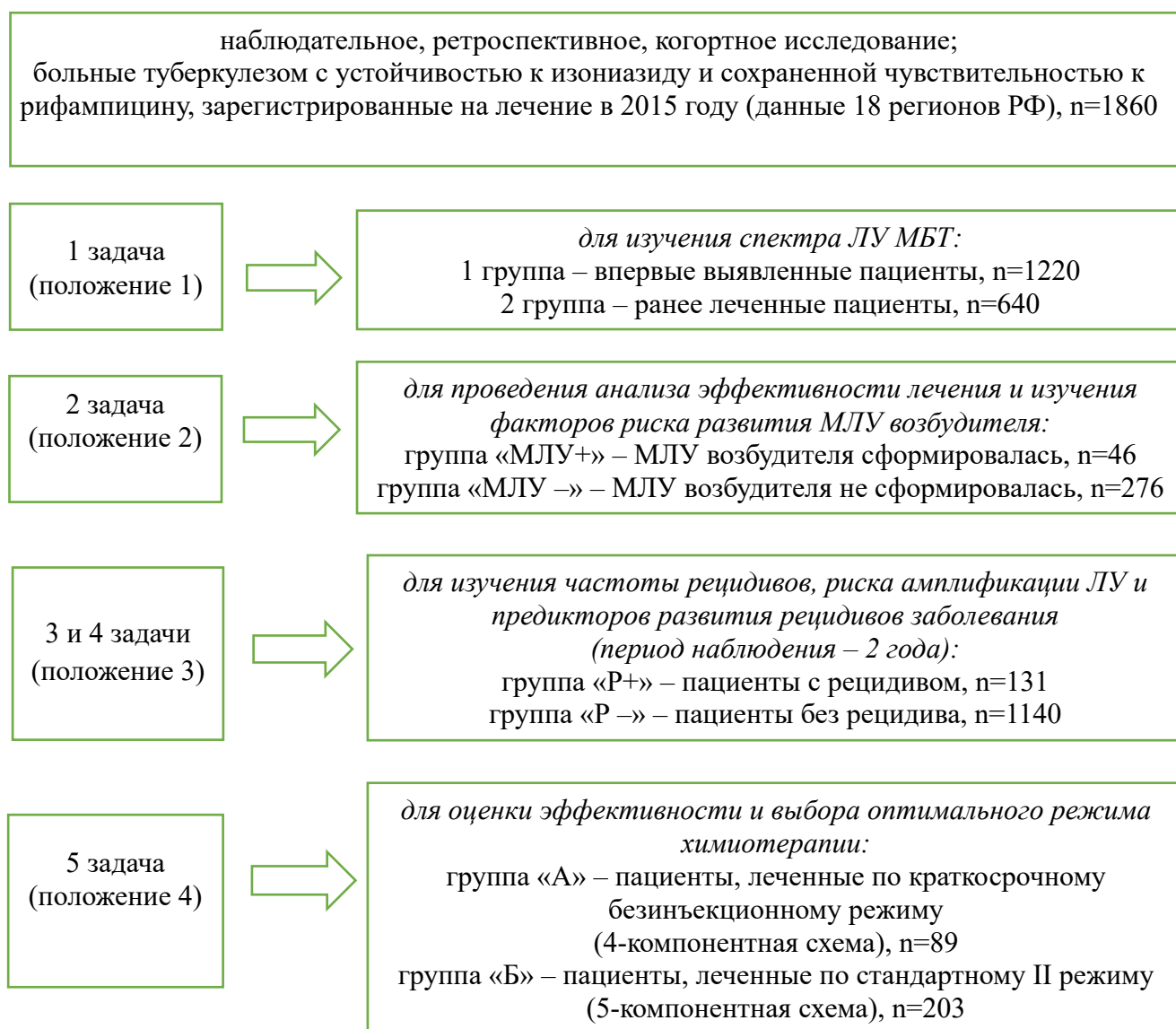


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Материалом для исследования явились результаты обследования и лечения больных. Сбор сведений осуществлялся по учетным формам №01-ТБ/у, №03-ТБ/у, №081/у. Информация вносилась в специально разработанную в Microsoft Excel 2003 базу данных. Потеря данных составила 2,3% в связи с неполной информацией о проводимой химиотерапии.

Для решения первой поставленной задачи исследуемые пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности течения туберкулёза лёгких: 1-я группа – 1220 пациентов с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, 2-я группа – 640 пациентов с ранее леченым туберкулёзом лёгких.

Согласно приказу N 50 от 13 февраля 2004 г. «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулёза» [37] впервые выявленными больными туберкулёзом (или новые случаи) считались те больные, которые никогда не лечились противотуберкулёзными препаратами или лечились менее месяца.

Группу ранее леченых больных составили следующие категории пациентов:

- рецидив;
- после перерыва;
- после 1-го неэффективного курса;
- после повторного неэффективного курса;
- переведен из другой категории, другие (ранее леченые с неясным результатом).

К «рецидивам» относили больных, ранее прошедших эффективный курс химиотерапии, у которых вновь появились признаки активного туберкулёза: получены положительные результаты микроскопии или посева мокроты и/или четкие клиничко-рентгенологические признаки туберкулёза – 176 из 640 (27,5%) пациентов. К категории «после перерыва» относили пациентов, возобновлявших интенсивную фазу химиотерапии после перерыва в лечении 2 месяца и более – 138 из 640 (21,6%) пациентов. Категория «после 1-го неэффективного курса лечения» включала пациентов, у которых предшествующий курс лечения оказался неэффективным (сохранилось или появилось бактериовыделение, определяемое

любым методом на 5 месяце или в более поздние сроки лечения, либо неэффективность курса подтверждена клинико-рентгенологически) – 146 из 640 (22,8%) пациентов. Категория «после повторного неэффективного курса лечения» включила 23 из 640 (3,6%) пациентов. Категория больных «переведенные (для продолжения лечения)», к которым относились больные, прибывшие из другой административной территории или из другого ведомства (другого регистра), где ими был начат курс химиотерапии, зарегистрированные для продолжения лечения, и на которых имелась соответствующая информация, включала 24 из 640 (3,8%) пациентов. Категория больных «прочие», к которым относились любые другие больные, которые не соответствовали приведенным выше категориям и в отношении которых было принято решение о проведении курса химиотерапии, включала 133 из 640 (20,8%) пациентов.

Среди больных, включенных в исследование, преобладали мужчины – 1415 (76,1%) из 1860 человек.

В структуре клинических форм туберкулёза у 1860 больных, включенных в исследование, преобладал инфильтративный туберкулёз – у 1052 (56,6%) больных, диссеминированный, фиброзно-кавернозный и очаговый туберкулёз наблюдались у 513 (27,6%), 112 (6,0%) и 67 (3,6%) соответственно. Остальные клинические формы встречались значительно реже: туберкулёма – у 54 больных (2,9%), казеозная пневмония – у 35 больных (1,9%), цирротический туберкулёз – у 9 (0,5%), кавернозный туберкулёз – у 5 (0,3%), милиарный туберкулёз – у 4 (0,2%), туберкулёзный плеврит – у 3 (0,2%), туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов – у 2 (0,1%), туберкулёз трахеи и бронхов – у 1 (0,1%).

Большинство пациентов (53,8%) имели, кроме туберкулёза, различные хронические заболевания, причем у пациента могло быть до трех патологий. Наиболее часто среди 1860 пациентов встречались следующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь лёгких – у 37,8% (703) пациентов, заболевания органов зрения – у 26,7% (496) пациентов, заболевания сердечно-сосудистой системы – у 22,2% (412) пациентов, заболевания желудочно-кишечного тракта – у 15,3% (284) пациентов, сахарный диабет – у 8,0% (148) пациентов. ВИЧ-инфекция

была зарегистрирована у 12,9 % пациентов (240 из 1860), вирусные гепатиты – у 7,6% пациентов (141 из 1860), хронический алкоголизм был отмечен у 4,1% (76 из 1860).

В соответствии с поставленной целью в исследование входили больные туберкулёзом, выделявшие МБТ с устойчивостью к изониазиду и чувствительностью к рифампицину независимо от устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам. Данное условие достигалось любым из методов определения лекарственной устойчивости МБТ: молекулярно-генетическим, культуральным, либо обоими методами одновременно. Диагностическим материалом служила мокрота, которую собирали под контролем медицинского персонала в стерильные одноразовые пластиковые контейнеры. Исследование мокроты включало: люминесцентную микроскопию, посев на плотные и жидкие питательные среды с определением лекарственной чувствительности, методы молекулярно-генетической идентификации МБТ с определением генетических маркеров лекарственной устойчивости возбудителя.

Молекулярно-генетическое исследование диагностического материала проводили с помощью тест-систем: «ТБ-БИОЧИП», «GenoType MTBDRplus», «Синтол». В настоящее время известны гены МБТ, мутации в которых изменяют чувствительность/устойчивость к определенным лекарственным препаратам, что является основой применения молекулярно-генетических исследований, в т. ч. ДНК-стриповой технологии. Так, резистентность к изониазиду и рифампицину преимущественно определялась мутациями в генах *katG*, *inhA* и *rpoB* соответственно.

Молекулярно-генетическое исследование проведено в образцах мокроты, собранных от 582 больных, включённых в исследование.

Посевы мокроты проводили на жидкие питательные среды автоматизированной системы ВАСТЕС 960 MGIT с определением лекарственной чувствительности на противотуберкулёзные препараты первого ряда; на плотные питательные среды Левенштейна – Йенсена с пересевом на среду для определения лекарственной чувствительности МБТ методом абсолютных концентраций [47].

Оценка бактериовыделения проводилась по люминесцентной микроскопии и методу посева. Культура возбудителя считалась чувствительной к критическим концентрациям химиопрепаратов, если в пробирке выросло менее 20 колоний при обильном росте в контрольной пробирке.

Критическими концентрациями считались:

- стрептомицин – 10 мкг/мл;
- изониазид – 1 мкг/мл и 10 мкг/мл;
- рифампицин – 40 мкг/мл;
- канамицин – 30 мкг/мл;
- этионамид/протионамид – 30 мкг/мл;
- этамбутол – 2 мкг/мл;
- циклосерин – 30 мкг/мл;
- офлоксацин – 4 мкг/мл;
- капреомицин – 30 мкг/мл.

Учитывали следующие градации массивности бактериовыделения по методу посева: скудное – рост от 1 до 20 колониеобразующих единиц (КОЕ), умеренное – рост от 21 до 100 КОЕ, обильное – рост более 100 КОЕ. Данные люминесцентной микроскопии оценивали по следующим показателям: скудное – 10–99 кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в 100 полях зрения, умеренное – 1–10 КУМ в 1 поле зрения, обильное – более 10 КУМ в 1 поле зрения.

Рентгенологическое обследование больных показало, что распространённость процесса в лёгких была различной. Одностороннее поражение лёгочной ткани зарегистрировано у 917 из 1860 пациентов (49,3%), двустороннее поражение – у 943 из 1860 больных (50,7%). Ограниченное поражение лёгочной ткани в пределах 1–2 сегментов было отмечено у 664 больных (35,7%). Однако чаще у больных, включенных в исследование, наблюдались поражения в пределах 1–2 долей – у 727 пациентов (39,1%). Более распространенные процессы – поражение более 3-х долей зарегистрировано у 469 больных (25,2%).

Деструктивные процессы в лёгочной ткани были отмечены у 1253 пациентов (67,4%). Размеры каверн, оцениваемые по наибольшему диаметру, а при

множественных кавернах по диаметру наибольшей каверны также были различными. Наиболее часто у больных определялись каверны размером до 2 см – у 681 пациента (54,3%). Деструктивные изменения размерами 2–4 см определялись у 420 больных (33,5%). Реже встречались полости размером более 4 см – у 152 больных (12,1%).

Критериями эффективности лечения являлись показатели прекращения бактериовыделения и заживления деструкций и полостных образований лёгочной ткани.

Оценка эффективности лечения по отдаленным результатам проводилась через 2 года от завершения лечения. «Эффективным» лечение (благоприятный отдаленный результат) считалось, если больной был переведен в III группу диспансерного учета или снят с диспансерного учета, при этом имелось стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, а туберкулёзный процесс был расценен как неактивный по клинико-рентгенологическим данным. Лечение считалось «неэффективным» (неблагоприятный отдалённый результат), если у больного сохранялись или возобновились признаки активного туберкулёзного процесса в течение изучаемого периода.

Для решения *второй задачи* было проведено сравнение двух групп, сформированных из 322 больных, имевших повторные результаты тестов на лекарственную чувствительность (ТЛЧ) в течение первых трех месяцев лечения: у 46 (14,3%) больных туберкулёзом лёгких сформировалась МЛУ МБТ, а у 276 (85,7%) больных туберкулёзом МЛУ МБТ не сформировалась.

Для решения *третьей и четвертой задач* из всех исследуемых больных с изониазид-резистентным туберкулёзом были отобраны те пациенты, которые успешно завершили полный курс химиотерапии (благоприятный отдаленный результат) – 1271 пациент. Среди этих больных преобладали мужчины – 943 (74,2%), женщин было 328 (25,8%).

При анализе социальной структуры пациентов преобладали лица нетрудоспособного возраста – 604 (47,5%) из 1271 человека, работающие

составили 512 (40,3%) из 1271 человека, лица пенсионного возраста – 127 (10,0%) из 1271, учащиеся – 28 (2,2%) человек.

Большинство пациентов было выявлено при профилактических осмотрах (активное выявление) – 760 (59,8%) пациентов, при обращении с жалобами (пассивное выявление) зарегистрировано у 511 (40,2%) пациентов.

Эти пациенты были распределены в две группы в зависимости от развития рецидива в последующие два года наблюдения. Группу «Р+» составил 131 пациент, успешно излеченный, но имевший рецидив в последующие два года после перевода в III группу диспансерного наблюдения (ГДН). Группу «Р-» составили 1140 пациентов, успешно излеченные и не имевшие рецидива в последующие два года после перевода в III ГДН.

Для решения пятой задачи были отобраны пациенты в зависимости от назначенных препаратов и длительности лечения. Обязательным условием включения пациентов с изониазид-устойчивым туберкулёзом являлось наличие чувствительности к рифампицину, этамбутолу, пипразинамиду, группам аминогликозидов и фторхинолонов. Всего было отобрано 292 пациента с изониазид-резистентным туберкулёзом, которые были разделены на две группы в зависимости от количества препаратов, входящих в схему лечения и сроков лечения.

Из 292 больных было 226 (77,4%) мужчин и 66 (22,6%) женщин.

При анализе длительности туберкулёзного анамнеза было установлено, что преобладающее большинство больных ранее не получали противотуберкулёзные препараты более одного месяца, т. е. в соответствии с принятыми ВОЗ дефинициями были впервые выявленными больными. Их число составило 219 (75,0%) человек. 73 (25,0%) больных имели длительный туберкулёзный анамнез, то есть ранее получали лечение по поводу туберкулёза более одного месяца.

В структуре клинических форм больных, включенных в исследование, преобладали инфильтративный туберкулёз – у 181 больного (62,0%) и диссеминированный туберкулёз – у 70 больных (24,0%). Фиброзно-кавернозный туберкулёз регистрировался у 9 пациентов (3,1%). Остальные клинические формы

встречались у ограниченного числа лиц и составили в общей сложности 32 больных (10,9%).

Среди пациентов, включенных в исследование, преобладали распространенные деструктивные процессы. Ограниченное поражение лёгочной ткани в пределах 1–2 сегментов было отмечено у 119 больных (40,8%), в пределах 1–2 долей – у 128 пациентов (43,8%). Реже у больных, включенных в исследование, наблюдались более распространённые процессы в лёгких (3 доли и более) – у 45 больных (15,4%).

Всего наличие полостей зафиксировано у 213 пациентов (72,9%). Наиболее часто у больных определялись каверны размером до 2 см – у 170 пациентов (58,2%). Деструктивные изменения размером 2–4 см – у 74 пациентов (25,3%). Реже встречались полости размерами более 4 см – у 48 больных (16,5%).

Группу «А» составили 89 пациентов, которые в силу различных причин получали лечение по «неполному» II режиму химиотерапии по схеме: рифампицин, пиразинамид, этамбутол и левофлоксацин (4-компонентная безинъекционная схема) и прервавших лечение на сроке не ранее 6 месяцев. Критериями невключения в данную группу был нерегулярный прием противотуберкулёзных препаратов более одного месяца до момента регистрации прерванного курса химиотерапии.

В группу «Б» вошли 203 пациента, получающие стандартный II режим химиотерапии по схеме: рифампицин, пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин и амикацин/канамицин (5-компонентная стандартная схема), получавших лечение в течение 9 месяцев в соответствии с действующими на тот момент клиническими рекомендациями [19]. При устойчивости к изониазиду назначают режим из 5 препаратов: рифампицин, пиразинамид, этамбутол, фторхинолон, аминогликозид (канамицин или амикацин)/или полипептид (капреомицин). Длительность лечения при устойчивости к изониазиду составляет не менее 9 месяцев (аминогликозид или полипептид назначается на 3 месяца интенсивной фазы лечения).

Определение факторов, влияющих на результат, было проведено с помощью вычисления отношения шансов и расчета границ 95% доверительного интервала

(ДИ). Межгрупповые различия определяли по критерию соответствия (χ^2), достоверность результатов исследования определялась как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p , доверительные интервалы).

Определение факторов, влияющих на результат, было проведено с помощью вычисления отношения шансов по формуле [54]:

$$OR = A \times D / B \times C,$$

где значения A , B , C , D были определены при сведении данных в таблицу 2x2 (Таблица 2).

Таблица 2 – Четырехпольная таблица 2x2, используемая при определении отношения шансов

	Исход есть	Исхода нет	Всего
Фактор риска есть	A	B	A + B
Фактор риска отсутствует	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	A + B + C + D

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ СПЕКТРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЁЗА У БОЛЬНЫХ С ИЗОНИАЗИД-РЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ И ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

3.1. Характеристика групп исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование 1860 больных туберкулёзом органов дыхания (ТОД) с резистентностью МБТ к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину.

В зависимости от длительности течения ИР-ТБ органов дыхания пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – 1220 пациентов с впервые выявленным ТОД, 2-я группа – 640 больных с ранее леченым ТОД (Рисунок 2).

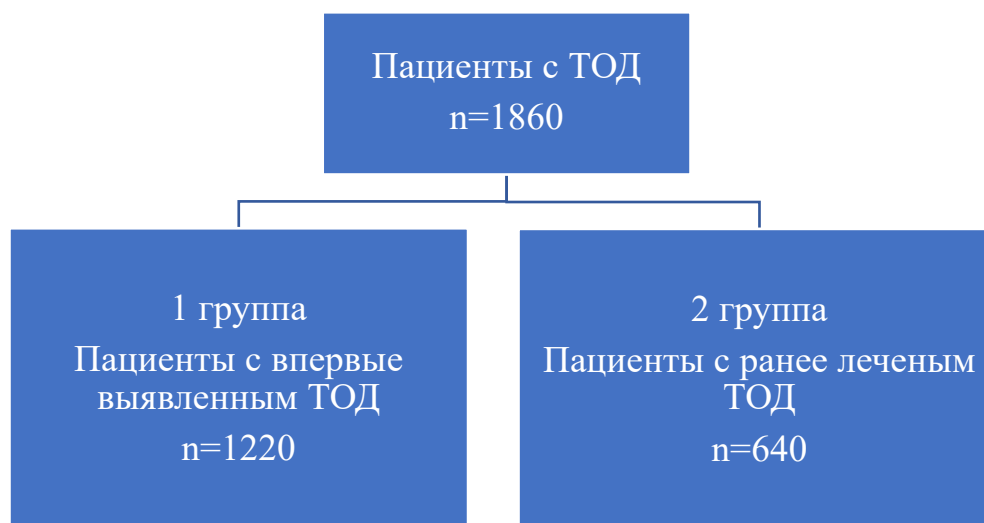


Рисунок 2 – Схема распределения больных по группам

Проведен анализ полового состава в обеих группах. Установлено статистически значимое превалирование мужчин по сравнению с женщинами как в 1-й, так и во 2-й группах – 898 (73,6%) и 322 (26,4%) ($p < 0,05$); 517 (80,8%) и 123 (19,2%) соответственно ($p < 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных по полу в 1-й и 2-й группах исследования

Пол		1 группа n=1220	2 группа n=640	p
Мужской n= 1415	абс.	898	517	<0,05
	%	73,6	80,8	
Женский n= 445	абс.	322	123	<0,05
	%	26,4	19,2	

Доля мужчин среди ранее леченых пациентов была значимо выше, чем среди впервые выявленных – 517 (80,8%) и 898 (73,6%) соответственно ($p<0,05$). Среди женщин отмечается противоположная ситуация – статистически значимое превалирование впервые выявленных пациентов по сравнению с ранее лечеными – 322 (26,4%) и 123 (19,2%) соответственно ($p<0,05$) (Рисунок 3).

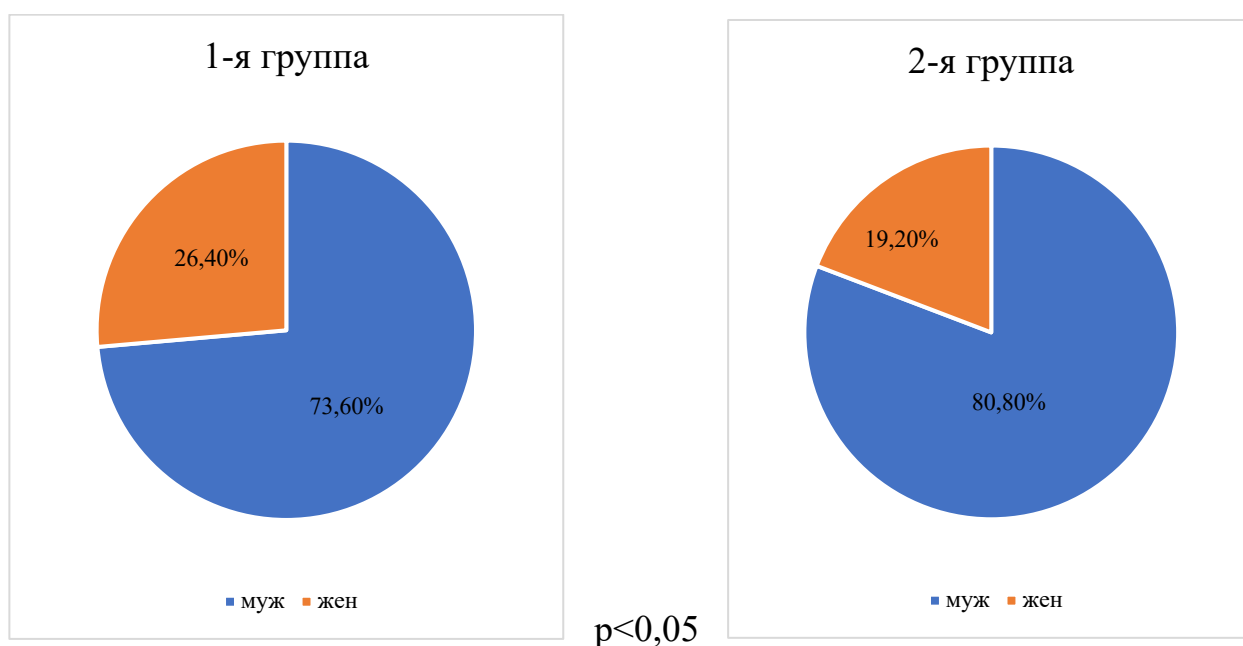


Рисунок 3 – Распределение по полу больных 1-й и 2-й группы

Анализ возрастного состава пациентов показал в обеих группах превалирование возрастной категории 30–39 лет и 40–49 лет – 545 (29%) и 487 (26%), без статистически значимой разницы. Пациенты в возрасте 50–59 лет и 60 лет и старше составили 373 (20%) и 191 (11%), без статистически значимой разницы. Замечено статистически значимое превалирование возрастной категории

18–29 лет в 1-й группе по сравнению со 2-й группой – 206 (16,9%) и 58 (9,1%) ($p < 0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Распределение больных по возрасту в 1-й и 2-й группах

Возрастная категория		1 группа n=1220	2 группа n=640	p
18–29 лет n=264 (14%)	абс.	206	58	<0,05
	%	16,9	9,1	
30–39 лет n=545 (29%)	абс.	357	188	>0,05
	%	29,3	29,4	
40–49 лет n=487 (26%)	абс.	302	185	>0,05
	%	24,8	28,9	
50–59 лет n=373 (20%)	абс.	234	139	>0,05
	%	19,2	21,7	
60 лет и старше n=191 (11%)	абс.	121	70	>0,05
	%	9,8	10,9	

Изучение структуры клинических форм туберкулёза у больных обеих групп установило статистически значимое превалирование инфильтративной – 726 (59,5%) и 326 (50,9%) ($p < 0,05$) – и очаговой форм – 51 (4,2%) и 16 (2,5%) ($p < 0,05$) – в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. Аналогичную тенденцию, но без статистически значимой разницы наблюдали при сравнении частоты диссеминированной формы и казеозной пневмонии среди пациентов 1-й и 2-й групп – 343 (28,1%) и 170 (26,6%); 25 (2,0%) и 10 (1,6%) соответственно.

Напротив, фиброзно-кавернозную форму статистически значимо чаще регистрировали во 2-й группе в отличие от 1-й группы – 79 (12,4%) и 33 (2,6%) ($p < 0,05$).

В единичных случаях в обеих группах регистрировали цирротическую – 1 (0,1%) и 11 (1,7%) ($p < 0,05$), кавернозную формы – 2 (0,2%) и 3 (0,5%) и экссудативный плеврит – 2 (0,2%) и 1 (0,2%) соответственно.

Также среди пациентов 1-й группы редко отмечали милиарную форму – 4 (0,3%), туберкулёз внутригрудных лимфоузлов – 2 (0,2%) и туберкулёз трахеи и бронхов – 1 (0,1%) (Таблица 5).

Таблица 5 – Клинические формы туберкулёза в 1-й и 2-й группах

Клинические формы		1 группа n=1220	2 группа n=640	p
Инфильтративная n= 1052	абс.	726	326	<0,05
	%	59,5	50,9	
	95%ДИ	56,74–62,25	47,07–54,8	
Диссеминированная n=513	абс.	343	170	>0,05
	%	28,1	26,6	
	95%ДИ	25,63–30,67	23,21–30,05	
Очаговая n=67	абс.	51	16	<0,05
	%	4,2	2,5	
	95%ДИ	3,13–5,37	1,43–3,85	
Фиброзно-кавернозная n=112	абс.	33	79	<0,05
	%	2,6	12,4	
	95%ДИ	1,87–3,69	9,91–15	
Казеозная пневмония n=35	абс.	25	10	>0,05
	%	2,0	1,6	
	95%ДИ	1,33–2,92	0,75–2,67	
Милиарная n=4	абс.	4	0	<0,05
	%	0,3	0	
	95%ДИ	0,09–0,73	0	
Туберкулёма n=54	абс.	30	24	>0,05
	%	2,5	3,6	
	95%ДИ	1,67–3,4	2,42–5,36	
Цирротическая n=12	абс.	1	11	<0,05
	%	0,1	1,7	
	95%ДИ	0–0,32	0,86–2,87	
Кавернозная n=5	абс.	2	3	>0,05
	%	0,2	0,5	
	95%ДИ	0,02–0,47	0,09–1,15	
Внутригрудных лимфоузлов n=2	абс.	2	0	<0,05
	%	0,2	0	
	95%ДИ	0,02–0,47	0	
Плеврит n=3	абс.	2	1	>0,05
	%	0,2	0,2	
	95%ДИ	0,02–0,47	0–0,61	
Трахеи и бронхов n=1	абс.	1	0	<0,05
	%	0,1	0	
	95%ДИ	0–0,32	0	

Таким образом, больные с ранее леченым туберкулёзом органов дыхания, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя, характеризуются более тяжелым клиническим течением в сравнении с больными с впервые выявленным ТОД (Рисунок 4).

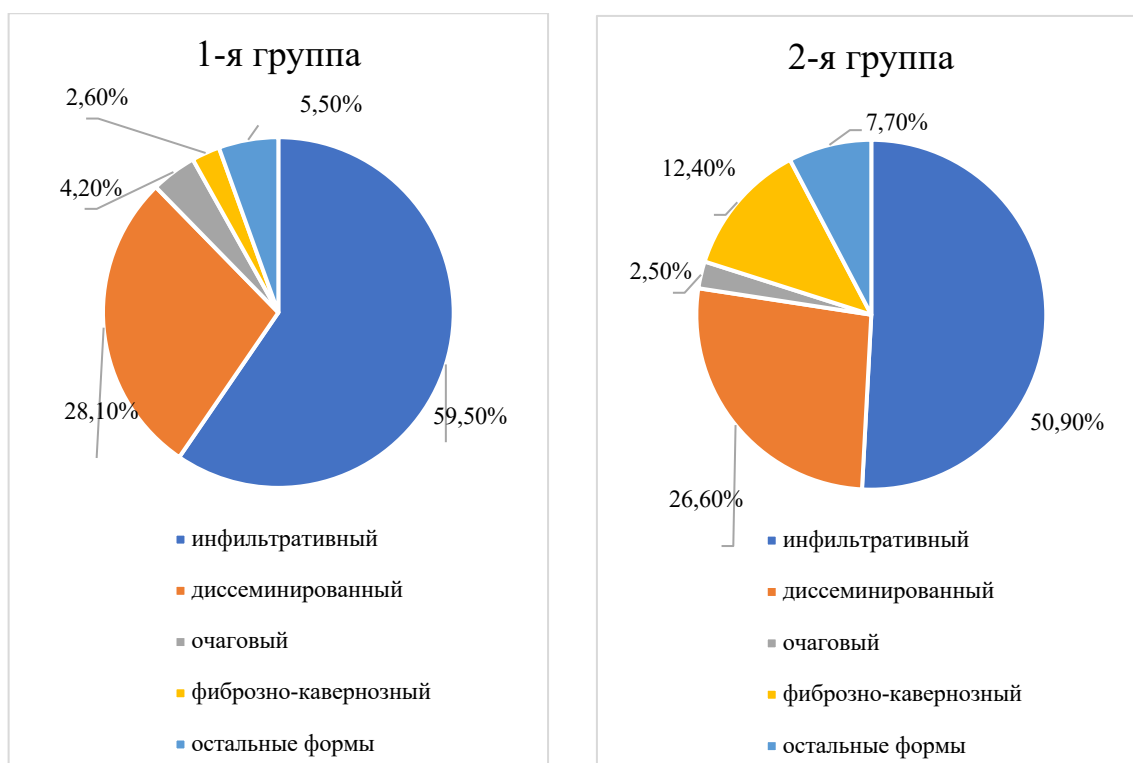


Рисунок 4 – Распределение больных 1-й и 2-й групп по клиническим формам туберкулёза

Установлена высокая частота бактериовыделения в обеих группах – 88,2% (1641/1860) как у пациентов 1-й группы – 87,6% (1069/1220), так и среди пациентов 2-й группы – 89,4% (572/640). Бактериовыделение обнаружено методами микроскопии и посева у 45,9% (491/1069) больных 1-й группы и у 51,7% (296/572) 2-й группы ($p < 0,05$). При этом обнаружение МБТ только культуральным методом в 1-й и 2-й группах составило 52,3% (559/1069) и 45,5% (260/572) соответственно ($p < 0,05$). Выявление КУМ только методом люминесцентной микроскопии отмечали лишь у 1,8 % (19/1069) больных 1-й группы и у 2,8% (16/572) 2-й группы ($p > 0,05$) (Таблица 6).

Таким образом, доля бактериовыделителей была несколько выше у больных 2-й группы и составляла 89,4% (572/640) пациентов, тогда как у больных 1-й группы – 87,6% (1069 /1220), но без статистически значимой разницы. У остальных пациентов данные об устойчивости к изониазиду и чувствительности к рифампицину были подтверждены только лишь методами ПЦР-диагностики (полмеразная цепная реакция).

Таблица 6 – Микробиологические методы определения бактериовыделения у больных 1-й и 2-й групп

Методы выявления МБТ и КУМ с помощью:		1 группа n=1069	2 группа n=572	p
Микроскопии и посева n=787	Абс	491	296	<0,05
	%	45,9	51,7	
	95%ДИ	42,95–48,92	47,65–55,83	
Только посева n=819	абс.	559	260	<0,05
	%	52,3	45,5	
	95%ДИ	49,3–55,28	41,39–49,55	
Только микроскопии n=35	абс.	19	16	>0,05
	%	1,8	2,8	
	95%ДИ	1,07–2,66	1,61–4,31	

Для изучения спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) возбудителя к препаратам основного и резервного рядов оценивались результаты только тех пациентов, у которых был положительный посев на плотные питательные среды и которые имели данные тестов лекарственной чувствительности (ЛЧ): 1050 пациентов 1-й группы и 556 пациентов 2-й группы.

По результатам культурального метода исследования у больных обеих групп была определена частота дополнительной резистентности МБТ к противотуберкулёзным препаратам основного и резервного ряда: изониазиду, этамбутолу, протионамиду, канамицину/амикацину и офлоксацину.

Устойчивость к изониазиду (при возможной устойчивости к стрептомицину) выявлена у 65,0% (682 из 1050) больных 1-й группы и у 64,8% (360 из 556) пациентов 2-й группы.

Устойчивость МБТ определена: к комбинации «изониазид + этамбутол» у 12,3% (129 из 1050) больных 1-й группы и у 13,1% (73 из 556) 2-й группы; к комбинации «изониазид + протионамид» у 6,9% (72 из 1050) и у 3,8% (21 из 556) соответственно; к комбинации «изониазид + канамицин» у 2,0% (21 из 1050) больных 1-й группы и у 1,6% (9 из 556) пациентов 2-й группы; к комбинации «изониазид + офлоксацин» у 1,6% (17 из 1050) больных 1-й группы и у 2,2% (12 из 556) пациентов 2-й группы; к комбинации препаратов «изониазид + этамбутол + протионамид» у 2,4% (25 из 1050) больных 1-й группы и у 3,1% (17 из 556) пациентов 2-й группы; к комбинации препаратов «изониазид + этамбутол +

канамицин» у 1,0% (10 из 1050) больных 1-й группы и у 0,9% (5 из 556) пациентов 2-й группы. В единичных случаях у больных обеих групп выявляли устойчивость к комбинациям препаратов «изониазид + этамбутол + офлоксацин»; «изониазид + канамицин + протионамид»; «изониазид + офлоксацин + протионамид»; «изониазид + канамицин + офлоксацин» (Таблица 7).

Таблица 7 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных 1-й и 2-й групп

№	Резистентность МБТ к противотуберкулёзным препаратам		Всего	1 группа n=1050	2 группа n=556	p
1	H (S)	абс.	1042	682	360	>0,05
		%	64,9%	65,0%	64,8%	
2	H E (S)	абс.	202	129	73	>0,05
		%	12,6%	12,3%	13,1%	
3	H Pto (S)	абс.	93	72	21	<0,05
		%	5,8%	6,9%	3,8%	
4	H Km (S)	абс.	30	21	9	>0,05
		%	1,9%	2,0%	1,6%	
5	H Ofx (S)	абс.	29	17	12	>0,05
		%	1,8%	1,6%	2,2%	
6	H E Pto (S)	абс.	42	25	17	>0,05
		%	2,6%	2,4%	3,1%	
7	H E Km (S)	абс.	15	10	5	>0,05
		%	0,9%	1,0%	0,9%	
8	H E Ofx (S)	абс.	13	8	5	>0,05
		%	0,8%	0,8%	0,9%	
9	H Km Pto (S)	абс.	22	14	8	>0,05
		%	1,4%	1,3%	1,4%	
10	H Ofx Pto (S)	абс.	20	14	6	>0,05
		%	1,3%	1,3%	1,1%	
11	H Km Ofx (S)	абс.	22	14	8	>0,05
		%	1,4%	1,3%	1,4%	
12	H Km Ofx Pto (S)	абс.	19	13	6	>0,05
		%	1,2%	1,2%	1,1%	
13	H E Km Ofx (S)	абс.	13	5	8	>0,05
		%	0,8%	0,5%	1,4%	
14	H E Pto Km Ofx (S)	абс.	11	7	4	>0,05
		%	0,7%	0,7%	0,7%	

Таким образом, среди всех пациентов с ИР-ТБ, включая впервые выявленных и ранее леченых, отмечали устойчивость только к изониазиду (при возможной устойчивости к стрептомицину) – у 64,9% (1042/1606). Полирезистентность к комбинациям с другими препаратами регистрировали достоверно реже:

«изониазид + этамбутол» – в 12,6% (202/1606) случаев ($p < 0,05$); «изониазид + протионамид» – в 5,8% (93/1606) случаев ($p < 0,05$); «изониазид + этамбутол + протионамид + канамицин + офлоксацин» – 0,7% (11/1606) ($p < 0,05$); «изониазид + этамбутол + канамицин + офлоксацин» – 0,8% (13/1606) ($p < 0,05$); «изониазид + этамбутол + офлоксацин» – 0,8% (13/1606), ($p < 0,05$).

Среди пациентов исследуемых групп, имевших результаты ТЛЧ перед началом основного курса химиотерапии, была изучена лекарственная чувствительность МБТ к препаратам резервного ряда: аминогликозидам – у 1153 из 1606 (71,8%) и фторхинолонам – у 1120 из 1606 (69,7%). При этом из 1120 у 876 (78,2%) имел место впервые выявленный туберкулёз органов дыхания, а у 244 (21,8%) – ранее леченый ТОД. В зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ у них, пациентов распределяли следующим образом:

1. одновременная устойчивость к фторхинолонам и аминогликозидам («Fq+ Ag+»)
2. устойчивость к фторхинолонам и чувствительность к аминогликозидам («Fq + Ag -»)
3. чувствительность к фторхинолонам и устойчивость к аминогликозидам («Fq - Ag+»)
4. одновременная чувствительность к фторхинолонам и аминогликозидам («Fq - Ag -»).

При этом не исключали наличие резистентности МБТ к другим препаратам.

Из общего количества пациентов лекарственная устойчивость МБТ к фторхинолонам и аминогликозидам была выявлена у 65 (5,8%) больных; при этом у 39 (4,5%) в 1-й группе и у 26 (10,7%) во 2-й группе.

Лекарственная устойчивость МБТ к фторхинолонам и чувствительность к аминогликозидам обнаружена у 79 (7,1%) больных, из них у 52 (5,9%) больных 1-й группы и у 27 (11,1%) 2-й группы.

Лекарственная чувствительность возбудителя ТОД к фторхинолонам и устойчивость к аминогликозидам выявлена у 84 (7,5%) больных, из них у 51 (5,8%) больных 1-й группы и у 33 (13,5%) больных 2-й группы.

Лекарственная чувствительность МБТ к фторхинолонам и аминогликозидам с одновременной устойчивостью к изониазиду, чувствительностью к рифампицину и возможной устойчивостью к другим противотуберкулёзным препаратам была выявлена у 892 (79,6%) больных, из них у 734 (83,8%) больных 1-й группы и у 158 (64,8%) больных 2-й группы (Таблица 8).

Таблица 8 – Сочетание лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам и аминогликозидам у пациентов 1-й и 2-й групп

Лекарственная устойчивости МБТ		1 группа n=876	2 группа n=244	p
«Fq + Ag+» n=65	абс.	39	26	<0,05
	%	4,5	10,7	
	95%ДИ	3,19–5,92	7,1–14,83	
«Fq + Ag -» n=79	абс.	52	27	<0,05
	%	5,9	11,1	
	95%ДИ	4,47–7,6	7,45–15,3	
«Fq – Ag+» n=84	абс.	51	33	<0,05
	%	5,8	13,5	
	95%ДИ	4,37–7,47	9,53–18,09	
«Fq – Ag -» n=892	абс.	734	158	<0,05
	%	83,8	64,8	
	95%ДИ	81,28–86,15	58,66–70,62	

Примечание: «+» – наличие ЛУ к препарату; «-» – отсутствие ЛУ к препарату

Среди пациентов 1-й группы по сравнению с таковыми из 2-й группы преобладало сочетание препаратов «Fq– Ag–» – у 734 (83,8%) и у 158 (64,8%) соответственно ($p < 0,05$). Напротив, у больных 2-й группы в отличие от таковых из 1-й группы преобладало сочетание препаратов «Fq + Ag+» – у 26 (10,7 %) и у 39 (4,5%) соответственно ($p < 0,05$).

Замечена зависимость частоты устойчивости МБТ к любому из препаратов группы аминогликозидов или фторхинолонов от длительности течения и лечения ТОД. Одновременная устойчивость МБТ к вышеуказанным препаратам статистически значимо чаще регистрировалась у ранее леченых пациентов – 142 (35,3%) в отличие от больных с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания – 86 (16,2%) ($p < 0,05$) (Рисунок 5).

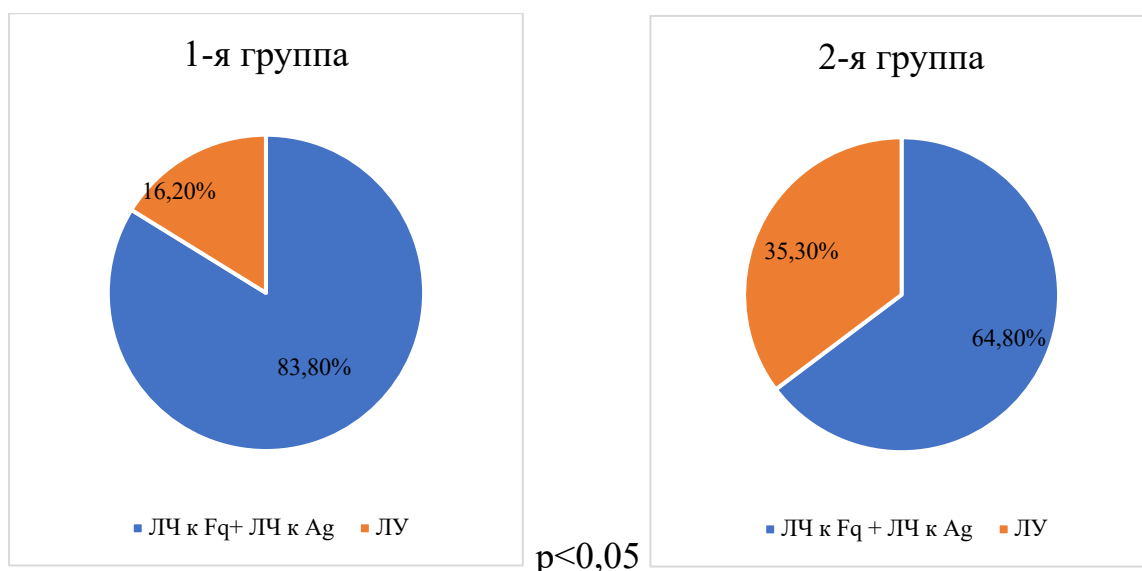


Рисунок 5 – Частота устойчивости МБТ к аминогликозидам и фторхинолонам у больных 1-й и 2-й групп

3.2. Результаты лечения больных с впервые выявленным и ранее леченым изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких

В ходе исследования проанализированы результаты лечения больных с ИР-ТБ, получавших различные схемы противотуберкулёзной терапии, в зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ. Эффективность проведенного лечения оценена у больных с впервые выявленным туберкулёзом в 1-й группе (n=876) и у больных с ранее леченым туберкулёзом во 2-й группе (n=244) в течение 2-х лет от начала противотуберкулёзной терапии. Также эффективность химиотерапии была изучена в четырех ранее сформированных подгруппах в зависимости от вида лекарственной устойчивости к фторхинолонам и аминогликозидам.

«Эффективным» лечение (благоприятный результат) считалось, если больной был переведен в III группу диспансерного учета или снят с диспансерного учета, при этом имелось стойкое прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом посева, а туберкулёзный процесс был расценен как неактивный по клинико-рентгенологическим данным. Лечение считалось «неэффективным» (неблагоприятный результат), если у больного сохранялись или

возобновились признаки активного туберкулёзного процесса в течение изучаемого периода.

Эффективность проведенной противотуберкулёзной терапии была различной и зависела от спектра лекарственной устойчивости МБТ к другим группам препаратов.

При сочетании резистентности МБТ к изониазиду, фторхинолонам и аминогликозидам благоприятные результаты химиотерапии отмечали у 24 (61,5%) пациентов 1-й группы и у 12 (46,2%) больных 2-й группы ($p>0,05$).

При сочетании резистентности МБТ к изониазиду, фторхинолонам и сохраненной чувствительности к аминогликозидам благоприятные результаты лечения наблюдали у 42 (80,8%) пациентов 1-й группы и у 18 (66,7%) пациентов 2-й группы ($p>0,05$).

При сочетании резистентности МБТ к изониазиду, аминогликозидам и сохраненной чувствительности к фторхинолонам благоприятные результаты лечения регистрировали у 41 (80,4%) пациента 1-й группы и у 22 (66,7%) больных 2-й группы ($p>0,05$).

При сочетании резистентности МБТ к изониазиду и сохранённой чувствительности к фторхинолонам и аминогликозидам благоприятные результаты лечения отмечали у 664 (90,5%) пациентов 1-й группы и у 112 (70,9%) больных 2-й группы ($p<0,05$) (Таблица 9).

Таким образом, у подавляющего большинства больных ИР-ТБ в обеих группах были достигнуты благоприятные результаты лечения – 935 (83,5%). Наиболее высокую эффективность противотуберкулёзной терапии регистрировали у больных с впервые выявленным туберкулёзом из 1-й группы – 771 (88,0%) в отличие от пациентов с ранее леченым туберкулёзом органов дыхания из 2-й группы – 164 (67,2%).

При нарастании спектра лекарственной устойчивости возбудителя доля больных, имеющих благоприятные результаты лечения, статистически значимо уменьшалась.

Таблица 9 – Результаты лечения больных ИР-ТБ в 1-й и 2-й группах в зависимости от дополнительного спектра ЛУ МБТ (%)

Группы больных	Благоприятные результаты	«Fq+ Ag+»		«Fq+ Ag-»		«Fq – Ag+»		«Fq– Ag-»	
		Всего	Благоприятные результаты	Всего	Благоприятные результаты	Всего	Благоприятные результаты	Всего	Благоприятные результаты
1 группа n=876	771 (88,0%)	39	24 (61,5%)	52	42 (80,8%)	51	41 (80,4%)	734	664 (90,5%)
	85,78–90,08 95% ДИ		45,96–75,99 95% ДИ		69,06–90,22 95% ДИ		68,49–90,01 95% ДИ		88,23–92,48 95% ДИ
$p_{1,2}$	$p<0,05$	$p>0,05$ ($p=0,333$)		$p>0,05$ ($p=0,265$)		$p>0,05$ ($p=0,246$)		$p<0,05$	
2 группа n=244	164 (67,2%)	26	12 (46,2%)	27	18 (66,7%)	33	22 (66,7%)	158	112 (70,9%)
	61,2–72,95 95% ДИ		27,74–65,13 95% ДИ		48,13–82,86 95% ДИ		49,93–81,48 95% ДИ		63,58–77,69 95% ДИ
Всего n=1120	935 (83,5%)	65	36 (55,4%)	79	60 (76,0%)	84	63 (75,0%)	892	776 (87,0%)
	81,25–85,6 95% ДИ		43,26–67,19 95% ДИ		65,97–84,67 95% ДИ		65,24–83,62 95% ДИ		84,71–89,12 95% ДИ

Также определено влияние исходной лекарственной устойчивости МБТ на результаты лечения среди больных туберкулёзом органов дыхания, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя при сохранённой чувствительности к рифампицину, независимо от длительности течения специфического процесса (Таблица 10).

Таблица 10 – Влияние исходной лекарственной устойчивости МБТ на результаты лечения больных

Исходная ЛУ МБТ	Число больных	Благоприятные результаты	Неблагоприятные результаты	ОШ	95%ДИ	p
Чувствительность к Fq+Ag						
есть	892	776	116	2,90	2,06-4,09	<0,05
нет	228	159	69			
Устойчивость к Fq или к Ag						
есть	163	123	40	0,54	0,37-0,82	<0,05
нет	957	812	145			
Устойчивость к Fq+Ag						
есть	65	36	29	0,21	0,13-0,36	<0,05
нет	1055	899	156			

Установлено, что у пациентов с ИР-ТБ при сохранённой чувствительности МБТ к препаратам групп аминогликозидов и фторхинолонов регистрировали наиболее высокую частоту благоприятных результатов лечения в обеих группах – у 776 (87,0%) больных. При этом чувствительность МБТ к аминогликозидам и фторхинолонам у пациентов 1-й и 2-й групп ассоциировали с благоприятными результатами лечения (ОШ=2,90; 95% ДИ 2,06–4,09; $p<0,05$).

У пациентов с ИР-ТБ при одновременной устойчивости МБТ к препаратам групп аминогликозидов или фторхинолонов благоприятные результаты регистрировали у 159 (69,7%) пациентов. Неблагоприятные результаты лечения статистически достоверно чаще наблюдали у пациентов 2-й группы по сравнению с таковыми из 1-й группы – у 69 (30,3%) и у 116 (13,0%) ($p<0,05$).

Оценка шансов неблагоприятных результатов лечения у пациентов с ИР-ТБ показала взаимосвязь с:

1. лекарственной резистентностью МБТ к препаратам групп либо аминогликозидов, либо фторхинолонов (ОШ=0,54; 95% ДИ 0,37–0,82; $p<0,05$)

2. исходной устойчивостью МБТ к препаратам обеих этих групп (ОШ=0,21; 95% ДИ 0,13–0,36; $p<0,05$).

Подобную взаимосвязь наблюдали у 40 (24,5%) и у 29 (44,6%) больных с устойчивостью МБТ к препаратам групп аминогликозидов или фторхинолонов против 145 (15,2%) и 156 (14,8%) пациентов с устойчивостью возбудителя к препаратам других групп ($p<0,05$). Благоприятные результаты лечения в этих случаях наблюдали у 123 (75,5%) и у 36 (55,4%) больных туберкулёзом, тогда как при остальных результатах ТЛЧ этот показатель составил 812 (85%) и 899 (85%) соответственно.

3.3. Нарастание лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза у больных изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких

В ходе исследования изучено нарастание спектра лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину, а также к препаратам групп аминогликозидов и фторхинолонов у больных ИР-ТБ. Из 1606 больных ИР-ТБ у 322 (20,1%) человек в процессе мониторинга химиотерапии выполняли тесты лекарственной чувствительности МБТ во время лечения. При этом у 174 пациентов имел место впервые выявленный туберкулёз органов дыхания (1-я группа), и у 148 больных регистрировали ранее леченый туберкулёз (2-я группа). Данные ТЛЧ МБТ проанализированы до начала противотуберкулёзной терапии и при последнем положительном анализе.

Проведенный анализ показал, что у пациентов обеих групп регистрировались случаи нарастания лекарственной устойчивости МБТ. Нарастание лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину (формирование МЛУ) наблюдали у 46 (14,3%) больных туберкулёзом, вызванным изониазид-резистентными штаммами возбудителя (Рисунок 6).

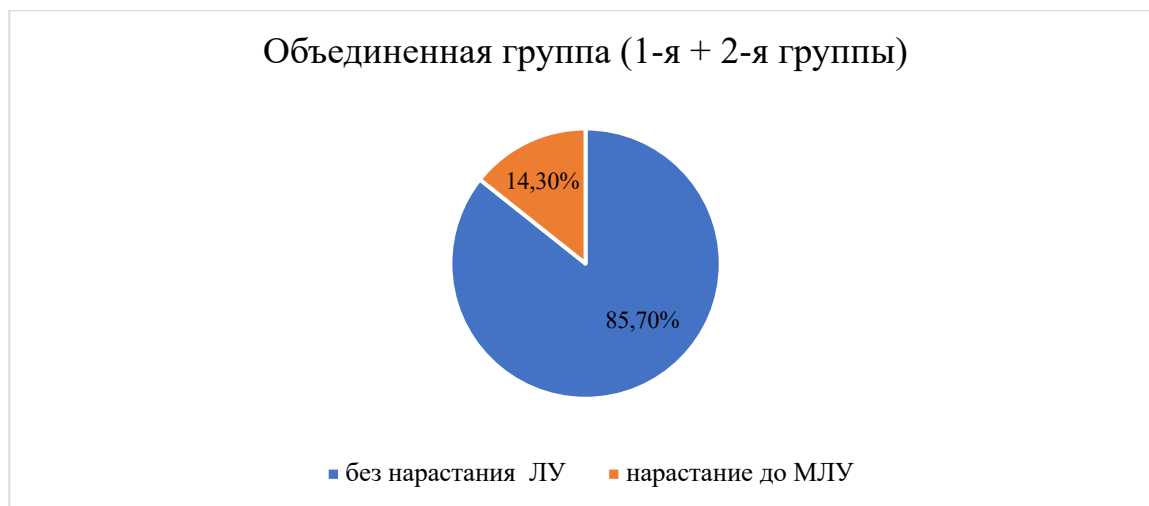


Рисунок 6 – Частота нарастания лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину в 1-й и 2-й группах

Формирование МЛУ МБТ наблюдали с одинаковой частотой как у больных 1-й, так и 2-й групп – 23 (13,2%) и 23 (15,5%) (Таблица 11).

Таблица 11 – Формирование лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину у пациентов 1-й и 2-й групп

Результаты повторного ТЛЧ		1 группа n=174	2 группа n=148	p
«ЛУ –»	абс.	151	125	>0,05
	%	86,8%	84,5%	
	95% ДИ	81,36–91,39	78,2–89,82	
Формирование МЛУ МБТ	абс.	23	23	>0,05
	%	13,2%	15,5%	
	95% ДИ	8,61–18,64	10,18–21,8	

Примечание: «-» – отсутствие ЛУ к препарату

У 194 больных ИР-ТБ органов дыхания были выполнены повторные ТЛЧ к аминогликозидам (у 126 пациентов из 1-й группы и у 68 – из 2-й группы). Нарастание лекарственной устойчивости МБТ фиксировали при появлении устойчивости к аминогликозидам, независимо от резистентности к другим противотуберкулёзным препаратам. Формирование ЛУ МБТ к аминогликозидам наблюдали у 9 (7,1%) пациентов 1-й группы и у 13 (19,1%) больных 2-й группы (Таблица 12).

Таблица 12 – Частота развития лекарственной устойчивости МБТ к аминогликозидам у пациентов 1-й и 2-й групп

Результаты повторного ТЛЧ МБТ к аминогликозидам		1 группа n=126	2 группа n=68	p
«ЛУ –»	абс.	117	55	<0,05
	%	92,9%	80,9%	
	95% ДИ	87,73–96,68	70,76–89,27	
«ЛУ +»	абс.	9	13	<0,05
	%	7,1%	19,1%	
	95% ДИ	3,32–12,27	10,73–29,24	

Примечание: «+» – наличие ЛУ к препарату; «-» – отсутствие ЛУ к препарату

Установлено, что развитие лекарственной устойчивости к аминогликозидам статистически значимо чаще происходит у пациентов с ранее леченым туберкулёзом по сравнению с впервые выявленными больными – 9 (7,1%) и 13 (19,1%) ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов с ИР-ТБ органов дыхания появление лекарственной устойчивости возбудителя к аминогликозидам наблюдали в 11,3% (22) случаев ($p < 0,05$) (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Частота нарастания лекарственной устойчивости МБТ к аминогликозидам у пациентов 1-й и 2-й групп

У 188 пациентов были выполнены повторные ТЛЧ к фторхинолонам (у 125 из 1-й группы и у 63 – из 2-й группы). Нарастание лекарственной устойчивости

МБТ фиксировали при появлении устойчивости к фторхинолонам независимо от резистентности к другим противотуберкулёзным препаратам. Формирование ЛУ МБТ к фторхинолонам наблюдали у 5 (4,0%) пациентов 1-й группы и у 12 (19,1%) пациентов 2-й группы (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота развития лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам у пациентов 1-й и 2-й групп

Результаты повторного ТЛЧ МБТ к фторхинолонам		1 группа n=125	2 группа n=63	p
«ЛУ -»	абс.	120	51	<0,05
	%	96,0%	80,9%	
	95% ДИ	91,88–98,71	70,42–89,61	
«ЛУ +»	абс.	5	12	<0,05
	%	4,0%	19,1%	
	95% ДИ	1,29–8,12	10,39–29,58	

Примечание: «+» – наличие ЛУ к препарату; «-» – отсутствие ЛУ к препарату

Установлено, что развитие лекарственной устойчивости к фторхинолонам статистически значимо чаще происходит у ранее леченых пациентов по сравнению с впервые выявленными – у 12 (19,1%) и у 5 (4,0%) соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, у пациентов с ИР-ТБ органов дыхания появление лекарственной устойчивости возбудителя к фторхинолонам наблюдали в 9% (17 больных) случаев ($p < 0,05$) (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Частота нарастания лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам у пациентов 1-й и 2-й групп

Проведена оценка шансов (ОШ) развития неблагоприятных результатов в объединенной группе (вне зависимости от длительности заболевания) (Таблица 14):

- у 46 больных с амплификацией ЛУ МБТ к рифампицину в сравнении с больными без таковой;
- у 22 больных с амплификацией ЛУ МБТ к аминогликозидам в сравнении с больными без таковой;
- у 17 больных с амплификацией ЛУ МБТ к фторхинолонам в сравнении с больными без таковой.

Таблица 14 – Влияние нарастания спектра лекарственной устойчивости МБТ на результат лечения

Нарастание ЛУ МБТ	Число больных	Благоприятный результат	Неблагоприятный результат	ОШ	95% ДИ	p
Нарастание до МЛУ						
есть	46	24	22	0,38	0,20–0,73	<0,05
нет	276	204	72			
Нарастание к Ag						
есть	22	10	12	0,16	0,07–0,43	<0,05
нет	172	143	29			
Нарастание к Fq						
есть	17	10	7	0,27	0,10–0,80	<0,05
нет	171	143	28			

Благоприятные результаты лечения наблюдали у 204 (73,9%) больных без нарастания лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину и у 24 (52,2%) пациентов с развитием МЛУ МБТ. Шанс получения благоприятного результата лечения у пациентов с развитием МЛУ МБТ уменьшался (ОШ = 0,38; 95% ДИ 0,20–0,73; $p < 0,05$).

Снижение эффективности лечения наблюдалось и при развитии дополнительной устойчивости к аминогликозидам с 143/172 (83,1%) до 10/22 (45,5%), а при развитии дополнительной устойчивости к фторхинолонам – с 143/171 (83,6%) до 7/17 (41,2%).

Таким образом, у больных ИР-ТБ формирование лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину, аминогликозидам и фторхинолонам было

ассоциировано с неблагоприятными результатами лечения (ОШ = 0,38; 95% ДИ 0,20–0,73; $p < 0,05$), (ОШ = 0,16; 95% ДИ 0,07–0,43; $p < 0,05$), (ОШ = 0,27; 95% ДИ 0,10–0,80; $p < 0,05$) соответственно.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение пациентки с первичной устойчивостью возбудителя к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину на старте эмпирической терапии препаратами основного ряда с последующей амплификацией лекарственной устойчивости МБТ.

Клиническое наблюдение №1

Больная К. 1977 г.р. (41 год) в феврале 2017 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на быструю утомляемость, слабость, сухой кашель, снижение массы тела, субфебрильную температуру тела в вечернее время. В амбулаторных условиях было выполнено флюорографическое исследование органов грудной клетки, заподозрен туберкулёз лёгких, после чего пациентка направлена в противотуберкулёзный диспансер (ПТД) по месту жительства. При обследовании в ПТД в мокроте методом люминесцентной микроскопии выявлены кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) 1+. По результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) в верхней доле левого лёгкого выявлены фокусы консолидации лёгочной ткани с наличием деструкции до 0,3 см в диаметре (Рисунок 9).

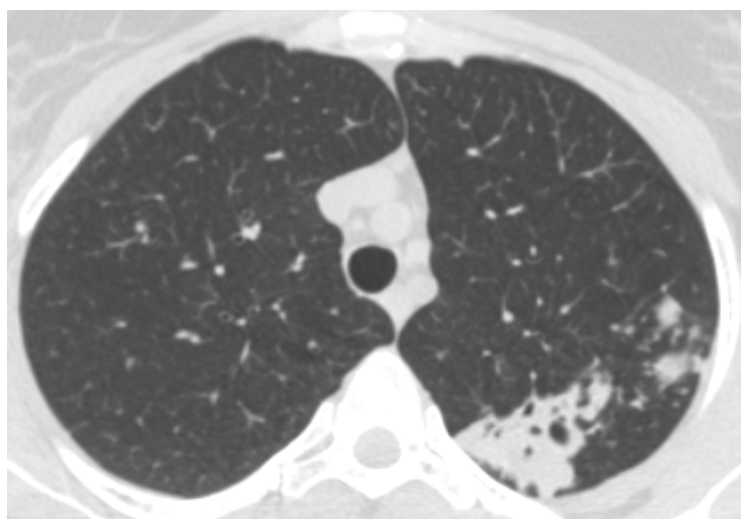


Рисунок 9 – Компьютерная томограмма ОГК пациентки К. (16.02.2017 г.)

Пациентка госпитализирована в профильный стационар с диагнозом: Инфильтративный туберкулёз верхней доли левого лёгкого в фазе распада, МБТ (+). Начато лечение по I режиму химиотерапии: изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол в дозах, соответствующих массе тела пациентки. Переносимость химиотерапии (ХТ) была удовлетворительной. После интенсивной фазы ХТ (60 доз), отмечена положительная клиническая динамика в виде исчезновения жалоб и симптомов интоксикации; абациллирования мокроты; положительной рентгено-томографической динамики в виде частичного рассасывания инфильтрации в верхней доле левого лёгкого. Пациентка переведена на фазу продолжения ХТ с использованием двух препаратов: изониазида и рифампицина (60 доз). Результаты лекарственной чувствительности МБТ (посев на плотные питательные среды методом абсолютных концентраций, период ожидания результатов – 120 дней) выявили устойчивость МБТ к стрептомицину и изониазиду; чувствительность была сохранена к рифампицину, этамбутолу, этионамиду, канамицину, офлоксацину, аминосалициловой кислоте, циклосерину.

Пациентка была переведена на II режим ХТ: рифампицин 0,45 г/сут, пиразинамид 1,5 г/сут, протионамид 0,5 г/сут, левофлоксацин 0,75 г/сут, канамицин 1,0 г/сут. На прием протионамида отмечали развитие нежелательных явлений в виде тошноты, горечи во рту, снижения аппетита, в связи с чем препарат заменили на этамбутол в дозе 1,2 г/сутки. В процессе лечения ежемесячно проводили микробиологическое исследование мокроты и один раз в три месяца выполняли рентгено-томографическое исследование органов грудной клетки. Через 6 месяцев лечения по II режиму ХТ пациентка отметила ухудшение самочувствия в виде появления симптомов интоксикации. По данным КТ ОГК выявлено нарастание инфильтрации и увеличение полости распада в верхней доле левого лёгкого (Рисунок 10).

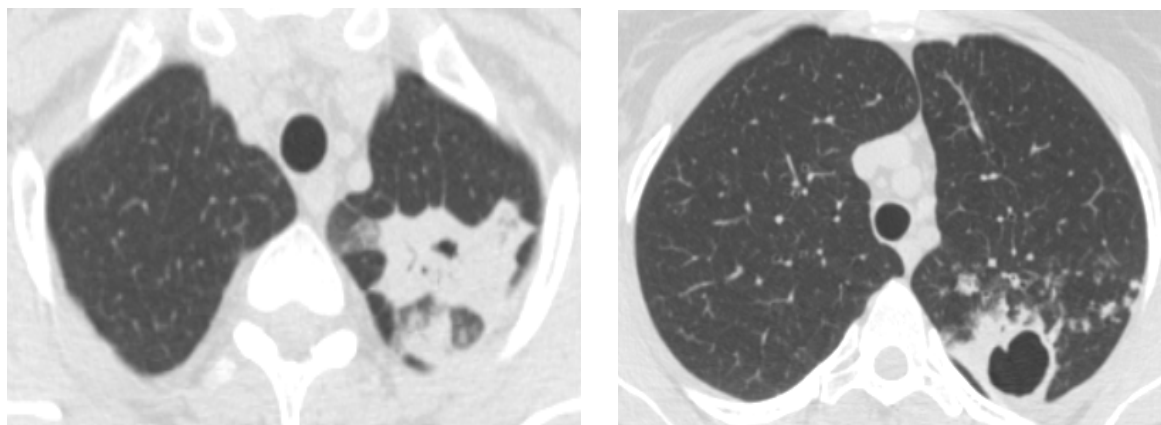


Рисунок 10 – Компьютерная томограмма ОГК пациентки К. (23.11.2017 г.)

В связи с отрицательной клинико-рентгенологической динамикой процесса курс лечения по II режиму ХТ признан неэффективным. Пациентка переведена на IV режим ХТ. В декабре 2017 г. (через 10 месяцев от начала лечения) при микробиологическом исследовании мокроты выявлены МБТ с лекарственной устойчивостью к стрептомицину, изониазиду, рифампицину, этамбутолу, пипразинамиду, этионамиду, канамицину, капреомицину, офлоксацину. Назначено лечение по IV индивидуальному режиму ХТ: левофлоксацин – 1,0 г/сут, капреомицин – 1,0 г/сут, циклосерин – 0,5 г/сут, аминосалициловая кислота – 8,0 г/сут, бедаквилин; капреомицин – 1,0/сут. В июне 2018 г. (через 17 месяцев от начала лечения и 7 месяцев после назначения IV индивидуально режима) отмечали отрицательную динамику в виде появления новых участков деструкции в левом лёгком и увеличения количества очагов в левом и правом лёгких (Рисунок 11).

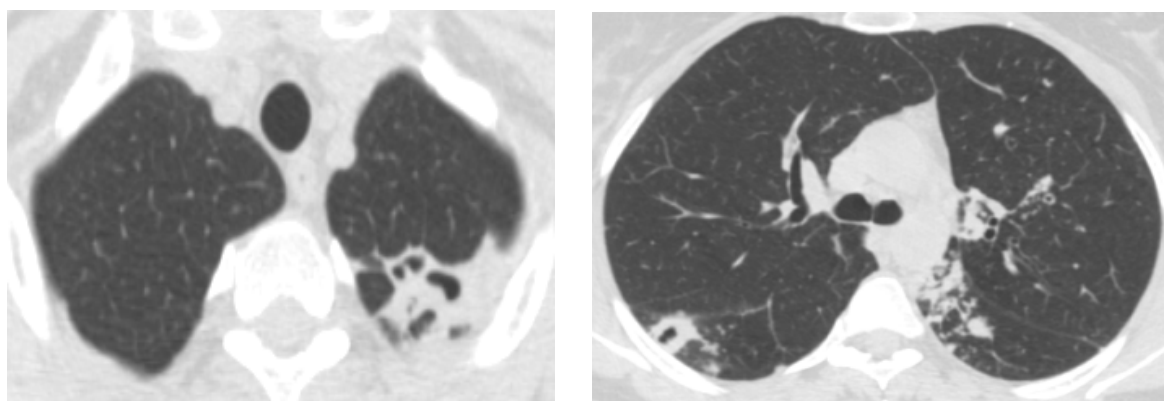


Рисунок 11 – Компьютерная томография ОГК пациентки К. (26.06.2018 г.)

Пациентке было проведено лечение в терапевтическом отделении ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ с 25.07.2018 по 19.11.2018 г. При поступлении общее состояние удовлетворительное, жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, сухой приступообразный кашель в течение дня. При осмотре кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледно-розовой окраски, умеренной влажности, тургор кожи сохранён. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные при пальпации. Аускультативно: дыхание везикулярное, с жестким оттенком, разнокалиберные влажные хрипы в проекции верхних долей лёгких. ЧДД – 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 86 в мин. АД – 120/80 мм рт. ст. Живот поддается глубокой пальпации, мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный. Рост 180 см, масса тела – 71 кг, индекс массы тела 21,9. В стационаре проведено комплексное обследование. В клиническом анализе крови: эритроциты – $5,19 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $7,1 \times 10^9/л$, СОЭ – 30 мм/ч. При люминесцентной микроскопии мокроты КУМ не обнаружены, при молекулярно-генетическом исследовании – ДНК МБТ не обнаружены.

По данным КТ ОГК от 26.06.2018 г: в обоих лёгких определяются множественные сливные очаги и фокусы с участками деструкций разного размера. При проведении бронхоскопии патологии трахеобронхиального дерева не выявлено.

По данным комплексного обследования установлен диагноз: Диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+). ШЛУ МБТ (S H R E Z Eto Km Cm Ofx).

Начато лечение по V режиму химиотерапии: линезолид 0,6 г/сут., бедаквилин по схеме, моксифлоксацин 0,4 г/сут., циклосерин 0,75 г/сут., аминосалициловая кислота 8,0 г/сут., тиепенем 2,0 г/сут., амоксициллин + клавулановая кислота 875 + 125 г по 2 раза в сутки.

Через 2 месяца ХТ по V режиму и 20 месяцев от начала лечения при рентгено-томографическом исследовании отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров полостей распада и частичного рассасывания инфильтрации

в обоих лёгких. В верхней доле левого лёгкого – сформированные каверны с тонкими стенками до 2 см в диаметре. Учитывая наличие ШЛУ МБТ, распространённый двусторонний диссеминированный процесс, сохранение каверн в лёгких, решено применить клапанную бронхоблокацию. При фибробронхоскопии установлен эндобронхиальный клапан (ЭК) № 10 в устье верхнезонального бронха левого лёгкого.

На КТ ОГК от 11.03.2019 года (через 8 месяцев лечения по V режиму ХТ из них в сочетании с ЭК – 6 месяцев) – в верхней доле левого лёгкого обнаружено формирование фиброателектаза сегментов С-1,2,3 и закрытие всех полостей распада (Рисунок 12).

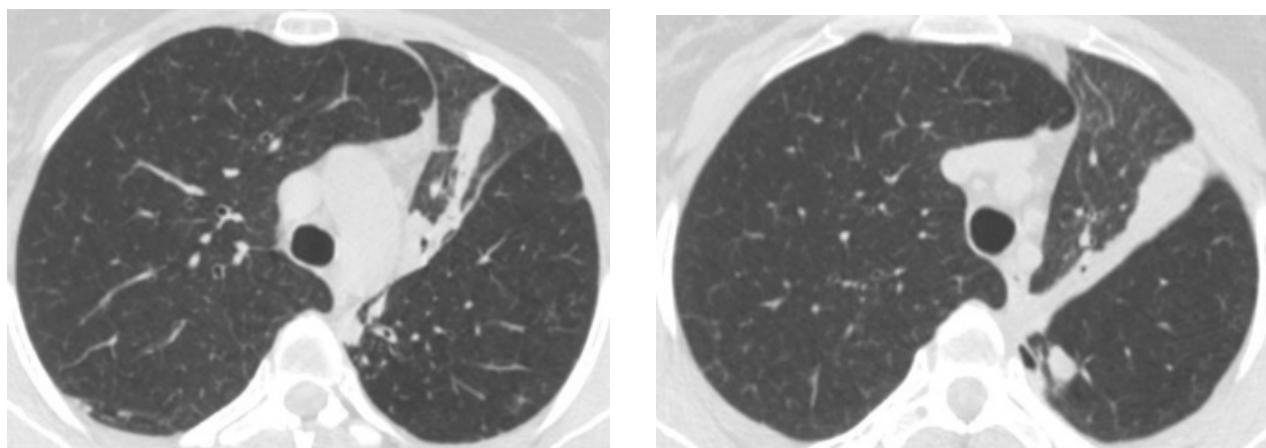


Рисунок 12 – Компьютерная томография ОГК пациентки К. (11.03.2019 г.)

18.04.2019 года при фибробронхоскопии пациентке проведено удаление ЭК из устья верхнезонального бронха левого лёгкого; хрящевой каркас не деформирован, просвет бронха полностью сохранен. Выписана с диагнозом: Диссеминированный туберкулёз лёгких в фазе рассасывания и рубцевания. МБТ (-). ШЛУ МБТ (S H R E Z Eto Km Cm Ofx). Рекомендовано продолжить лечение по месту жительства [62].

Данный клинический пример демонстрирует формирование ШЛУ МБТ на фоне неадекватной химиотерапии туберкулёза комбинацией препаратов основного и резервного ряда у пациентки с первичной устойчивостью к изониазиду. Основными причинами прогрессирования туберкулёза и формирования ШЛУ МБТ

на фоне лечения являются: назначение стартовой эмпирической комбинации препаратов основного ряда в период ожидания ТЛЧ и неадекватная коррекция химиотерапии при прогрессировании заболевания.

3.4. Влияние лекарственной устойчивости на результаты лечения. Факторы риска развития множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза

Для определения медицинских факторов риска развития МЛУ МБТ было проведено исследование «случай – контроль» 46 больных туберкулёзом органов дыхания с МЛУ МБТ и 276 больных ТОД, имевших повторные результаты ТЛЧ в течение первых трех месяцев лечения. Исследовали влияние следующих медицинских факторов риска развития МЛУ МБТ у больных ТОД, вызванным изониазид-резистентными штаммами и их взаимосвязь с формированием МЛУ:

1. первичная чувствительность МБТ к противотуберкулёзным препаратам (кроме изониазида) (МЛУ МБТ сформировалась у 25 больных из 171 – 14,6%);
2. первичная устойчивость МБТ к двум препаратам основного ряда: изониазид + этамбутол (МЛУ МБТ сформировалась у 3 больных из 21 – 14,3%);
3. первичная устойчивость МБТ к комбинации препаратов изониазид + аминогликозид (МЛУ МБТ сформировалась у 2 больных из 8 – 25,0%);
4. первичная устойчивость МБТ к комбинации препаратов изониазид + фторхинолон (МЛУ МБТ при данном факторе не сформировалась);
5. первичная устойчивость МБТ к комбинации изониазид + аминогликозид + фторхинолон (МЛУ МБТ сформировалась у 5 больных из 11 – 45,5%);
6. назначение стартовой комбинации препаратов основного ряда в период ожидания ТЛЧ (МЛУ МБТ сформировалась у 20 из 94 – 21,3%);
7. распространённость туберкулёзного поражения 3 и более долей (МЛУ МБТ сформировалась у 24 из 117 – 20,5%);
8. распространённость туберкулёзного поражения в пределах 1–2 долей (МЛУ МБТ сформировалась у 22 из 205 – 10,7%);

9. наличие распада лёгочной ткани (МЛУ МБТ сформировалась у 36 из 256 – 14,1%) (Таблица 15).

Таблица 15 – Факторы риска развития МЛУ МБТ у пациентов с изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя

Факторы	Туберкулёз с МЛУ МБТ сформировался	Туберкулёз с МЛУ МБТ не сформировался	ОШ	95% ДИ	P
Первичная чувствительность МБТ к ПТП (кроме изониазида)					
Есть	25	146	1,06	0,57–1,98	p>0,05
Нет	21	130			
Первичная устойчивость к двум ПТП основного ряда (H+E)					
Есть	3	18	1	0,28–3,54	p>0,05
Нет	43	258			
Первичная устойчивость к аминогликозидам (H+Ag)					
Есть	2	6	2,04	0,40–3,04	p>0,05
Нет	44	270			
Первичная устойчивость к фторхинолонам (H+Fq)					
Есть	0	11	-	-	-
Нет	46	165			
Первичная устойчивость к аминогликозидам и фторхинолонам (H+Ag+Fq)					
Есть	5	6	3,86	1,12–4,01	p<0,05
Нет	41	190			
Стартовая комбинация по I режиму химиотерапии					
Есть	20	74	2,09	1,11–3,99	p<0,05
Нет	26	202			
Распространённость туберкулёзного поражения (3 доли и более)					
Есть	24	93	2,14	1,14–4,03	p<0,05
Нет	22	183			
Распространённость туберкулёзного поражения (в пределах 1–2 долей)					
Есть	22	183	0,46	0,25–0,87	p<0,05
Нет	24	93			
Наличие распада лёгочной ткани					
Есть	36	220	0,91	0,43–1,96	p>0,05
Нет	10	56			

Установлено статистически значимое влияние трех факторов риска развития МЛУ МБТ у больных ТОД, вызванным изониазид-резистентными штаммами:

1. первичная лекарственная устойчивость МБТ к комбинации препаратов «изониазид + аминогликозид + фторхинолон» (ОШ=3,86; 95% ДИ 1,12–6,88; p<0,05);

2. назначение стартовой комбинации препаратов основного ряда (I режим химиотерапии) в период ожидания результата ТЛЧ (ОШ=2,09; 95% ДИ 1,11–3,99; $p<0,05$);
3. распространенный деструктивный процесс в лёгких (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,14–4,03; $p<0,05$).

3.5. Заключение по Главе 3

В ходе работы обследовано 1860 больных туберкулёзом органов дыхания, вызванным изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя, из которых были сформированы две группы:

- 1-я группа – 1220 больных с впервые выявленным туберкулёзом;
- 2-я группа – 640 больных с ранее леченым туберкулёзом.

Проведенный анализ показал поло-возрастной состав в 1-й и 2-й группах с преобладанием мужчин – 898 (73,6%) и 517 (80,8%) ($p<0,05$), возрастной группы 30–39 лет – 357 (29,3%) и 188 (29,4%) соответственно. Среди больных с впервые выявленным туберкулёзом по сравнению с ранее лечеными больными статистически значимо чаще регистрировали лиц возрастной группы 17–29 лет – 206 (16,9%) и 58 (9,1%) соответственно ($p<0,05$).

В структуре клинических форм туберкулёза органов дыхания, вызванного изониазид-резистентными штаммами возбудителя, в 1-й и 2-й группах преобладали инфильтративная – 726 (59,5%) и 326 (50,9%) – и диссеминированная – 343 (28,1%) и 170 (26,6%) – формы соответственно. Фиброзно-кавернозную форму статистически значимо чаще выявляли у больных с ранее леченым туберкулёзом в отличие от пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания – 76 (12,4%) и 33 (2,6%) ($p<0,05$) соответственно.

Отмечена высокая частота бактериовыделения в 1-й и 2-й группах – 1069 (87,6%) и 572 (89,4%), установленная с помощью микробиологических методов исследования (люминесцентной микроскопии и посева) – 491 (45,9%) и 296 (51,7%) ($p<0,05$). При этом у подавляющего большинства пациентов обеих групп выявляли

устойчивость МБТ к изониазиду (при возможной устойчивости к стрептомицину) – 682 (65,0%) и 360 (64,8%). Реже определяли устойчивость МБТ к комбинациям «изониазид + этамбутол» – 129 (12,3%) и 73 (13,1%) – и «изониазид + протионамид» – 72 (6,9%) и 21 (3,8%). Устойчивость возбудителя ТОД к комбинациям «изониазид + канамицин», «изониазид + офлоксацин», «изониазид + этамбутол + протионамид», «изониазид + этамбутол + канамицин», «изониазид + этамбутол + офлоксацин», «изониазид + канамицин + протионамид», «изониазид + офлоксацин + протионамид», «изониазид + канамицин + офлоксацин» выявляли в единичных случаях.

До начала химиотерапии у подавляющего большинства больных 1-й и 2-й групп наблюдали сохраненную чувствительность МБТ к аминогликозидам и фторхинолонам – 734 (83,8%) и 158 (64,8%) ($p < 0,05$). Напротив, ЛУ МБТ к аминогликозидам и фторхинолонам отмечали редко и, в основном, у пациентов с ранее леченым туберкулёзом по сравнению с больными с впервые выявленным туберкулёзом лёгких – 26 (10,7 %) и 39 (4,5%) ($p < 0,05$).

Проведенный анализ результатов лечения туберкулёза органов дыхания показал благоприятные результаты противотуберкулёзной терапии у подавляющего большинства пациентов обеих групп – 935 (83,4%). При этом у больных с впервые выявленным туберкулёзом благоприятные результаты лечения отмечали достоверно чаще по сравнению с ранее лечеными пациентами – 771 (88,0%) и 164 (67,2%) ($p < 0,05$).

В качестве негативного фактора, статистически значимо влияющего на эффективность химиотерапии, определяли исходную устойчивость МБТ к фторхинолонам и аминогликозидам, независимо от длительности течения туберкулёза органов дыхания (ОШ=0,21; 95% ДИ 0,13–0,36; $p < 0,05$).

Среди пациентов 1-й и 2-й групп в процессе лечения регистрировали формирование резистентности МБТ к рифампицину с одинаковой частотой – 23 (13,2%) и 23 (15,5%), без статистически значимой разницы.

Наращение лекарственной устойчивости к аминогликозидам отмечали достоверно чаще у пациентов с ранее леченым туберкулёзом по сравнению с

больными с впервые выявленным туберкулёзом – 13 (19,1%) против 9 (7,1%) ($p < 0,05$).

Аналогичную тенденцию наблюдали при развитии лекарственной устойчивости к фторхинолонам: статистически значимо чаще у больных с ранее леченым туберкулёзом – 12 (19,1%) – в отличие от таковых с впервые выявленным туберкулёзом – 5 (4,0%) ($p < 0,05$).

Наиболее значимыми медицинскими факторами, способствующими амплификации лекарственной устойчивости до МЛУ, являются: первичная лекарственная устойчивость МБТ к комбинации препаратов «изониазид + аминогликозид + фторхинолон» (ОШ=3,86; 95% ДИ 1,12–6,88; $p < 0,05$); назначение стартовой комбинации препаратов основного ряда (I режим химиотерапии) до получения результата ТЛЧ (ОШ=2,09; 95% ДИ 1,11–3,99; $p < 0,05$) и распространённый деструктивный процесс в лёгких (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,14–4,03; $p < 0,05$).

Полученные результаты показали, что для предотвращения развития множественной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулёзом органов дыхания, вызванным изониазид-резистентными штаммами возбудителя, необходимо:

1. использование качественных быстрых методов определения ЛУ МБТ к другим противотуберкулёзным препаратам основного и резервного ряда;
2. дифференцированный подход к выбору адекватной схемы химиотерапии туберкулёза органов дыхания на основании данных ТЛЧ;
3. исключение стартового эмпирического режима химиотерапии с использованием комбинации препаратов основного ряда.

ГЛАВА 4. РЕЦИДИВЫ У БОЛЬНЫХ С ИЗОНИАЗИД-РЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

4.1. Характеристика больных с рецидивом, возникшим после излечения изониазид-резистентного туберкулёза лёгких

Из 1860 больных с ИР-ТБ, начавших лечение в 2015 году в противотуберкулёзных стационарах 18 регионов РФ, успешно завершили полный курс химиотерапии 1271 пациент (68,3±1,08%).

Эти пациенты были распределены в две группы: группа «Р+» – 131 пациент с ИР-ТБ, успешно излеченные, но имевшие рецидив в последующие два года после перевода в III группу диспансерного наблюдения (ГДН); группа «Р-» – 1140 пациентов с ИР-ТБ, успешно излеченные и не имевшие рецидива в последующие два года после перевода в III ГДН. Так как в группе «Р+» пациенты имели два дебюта заболевания, то у них различали первый эпизод заболевания (ПЭЗ) – когда изониазид-резистентный туберкулёз был выявлен впервые, и момент выявления рецидива заболевания (ВРЗ) [42] (Рисунок 13).

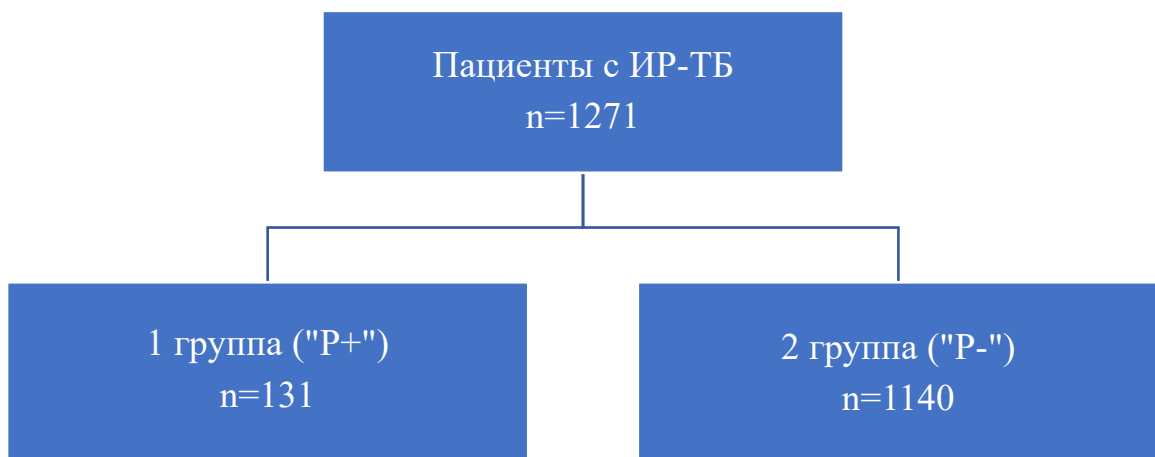


Рисунок 13 – Схема распределения больных по группам

Из 1271 больных ИР-ТБ, успешно завершивших лечение, у 131 (10,31%; ДИ 8,75–12,10%) был зарегистрирован рецидив туберкулёза (группа «Р+») в

последующие два года, а у 1140 (ДИ 87, 90–91,25%) пациентов рецидива не было (группа «P–») [42].

В процессе исследования изучены поло-возрастной состав, социальные факторы, пути выявления туберкулёза лёгких, клинические особенности течения у пациентов со случаями рецидивов туберкулёза в сравнении с пациентами, у которых рецидивов не наблюдалось.

Из 131 больного с рецидивами туберкулёза, находившихся под наблюдением, мужчин было 100/131 (76,3%), женщин – 31/100 (23,7%), а в группе P «-» – мужчин – 843/1140 (73,9%), женщин – 297/1140 (26,1%), $p \geq 0,05$, то есть статистически значимых различий по гендерному составу между группами не выявлено (Рисунок 14).

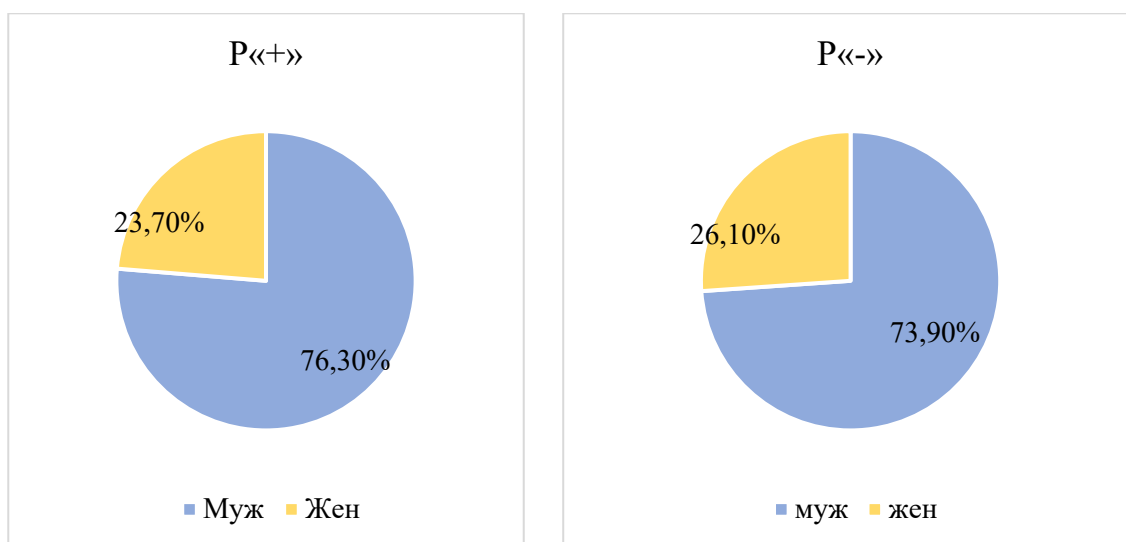


Рисунок 14 – Распределение больных по полу

Анализ возрастного состава (Рисунок 15) показал, что наибольшей по численности оказалась возрастная группа 35–44 года, как у больных группы «P+» – 29,8%, так и в группе «P–» – 28,9% ($p > 0,05$). Минимальное число пациентов в группе «P+» имело возраст 18–24 года – 3,8%, а в группе «P–» – 65 лет и старше – 4,9%. Однако количество пациентов в возрасте 25–34 лет статистически значимо чаще наблюдается в группе «P–» – 25,4%, по сравнению с группой «P+» – 17,6% ($p < 0,05$), тогда как в группе P«+» статистически значимо чаще – 23,7% встречается

возраст 55–64 года, чем в группе «P–» – 13,9% ($p < 0,05$). Следовательно, в группе «P+» значимо чаще встречаются пациенты старшего возраста (55–64 лет) и реже пациенты (25–34 лет), $p < 0,05$.

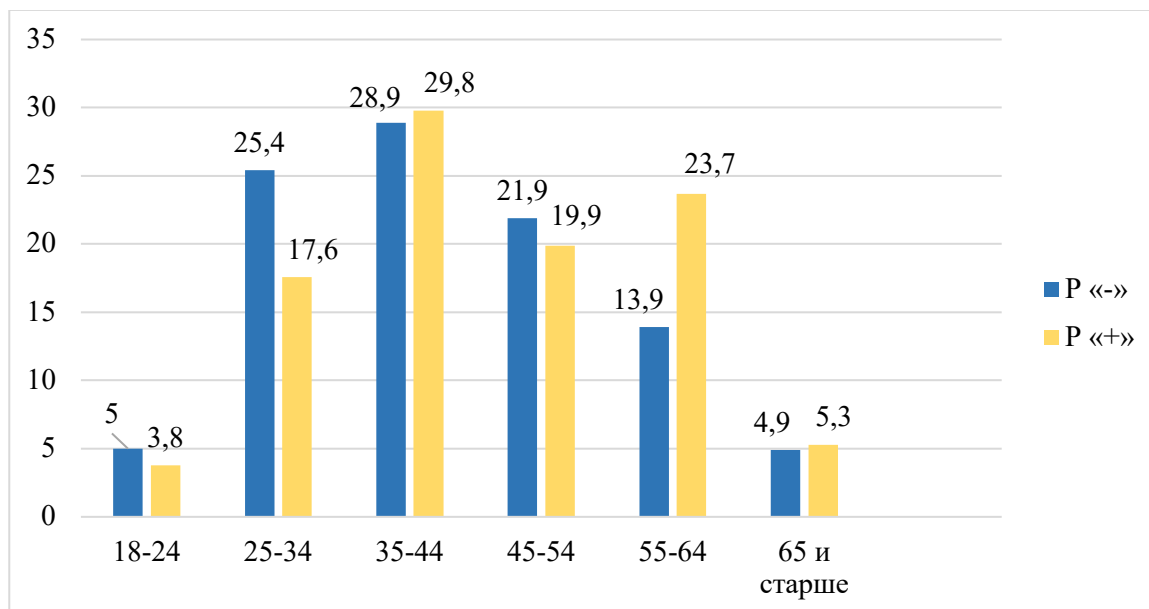


Рисунок 15 – Распределение пациентов с ИР-ТБ по группам по возрастам

Анализ социальной структуры больных, включенных в исследование, представлен в Таблице 16.

Таблица 16 – Социальная структура пациентов с ИР-ТБ по группам

Социальный статус	Число больных				P χ^2
	«P+» n=131		«P-» n=1140		
	абс	%	абс	%	
Работающие	36	27,5	476	41,7	<0,05
Неработающие трудоспособного возраста	82	62,6	522	45,8	<0,05
Учащиеся	1	0,8	27	2,4	$\geq 0,05$
Лица пенсионного возраста	12	9,2	115	10,1	$\geq 0,05$

Доля неработающих лиц трудоспособного возраста была статистически значимо выше в группе «P+» по сравнению с группой «P–» – 82/131 (62,6%) и 522/1140 (45,8%) ($p < 0,05$), [ОШ=1,98; 95% ДИ 1,36–2,88]. Так как группа «неработающих трудоспособного возраста» у мужчин формируется в основном из

лиц, ведущих асоциальный образ жизни, то, вероятно, именно это стало фактором, положительно влияющим на формирование рецидива туберкулёза.

Проведен анализ путей выявления туберкулёза лёгких: при профилактических осмотрах или при обращении с жалобами респираторного характера (Таблица 17).

Таблица 17 – Пути выявления пациентов с ИР-ТБ по группам

Группы пациентов	всего		Из них выявлено			
			При проф осмотрах		При обращении с жалобами	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
«Р+»	131	100	84	64,1	47	35,9
«Р-»	1140	100	676	59,3	464	40,7
p			p>0,05		p>0,05	

Таким образом показано, что большинство пациентов как с рецидивами туберкулёза, так и без рецидивов выявлены при профилактических осмотрах – 84/131 (64,1%) и 464/1140 (59,3%) соответственно, при обращении с жалобами было 47/131 (35,9%) пациентов против 464/1140 (40,7%), достоверных различий в сравниваемых группах не отмечалось ($p>0,05$).

Хроническую сопутствующую патологию имели 80/131 (61,1%) при рецидивах туберкулёза лёгких, тогда как у пациентов без рецидивов она встречалась в 555/1140 (48,7%) ($p<0,05$). В структуре регистрировали следующие хронические заболевания: органов дыхания, кровообращения, пищеварения, эндокринной системы, а также хронический алкоголизм, вирусные гепатиты, иммунодефицитные состояния, включая ВИЧ-инфекцию. В качестве факторов риска исследовали ВИЧ-инфекцию, сахарный диабет и хронический алкоголизм.

В группе «Р+» ВИЧ-инфекция наблюдалась у 20/131 (15,3%) пациентов, а в группе «Р-» – у 166/1140 (14,7%), $p>0,05$. Сахарный диабет в группе «Р+» был у 16/131 (12,2%) пациентов, в группе «Р-» – у 39/1140 (3,4%), ($p<0,05$) ОШ= 3,93; 95% ДИ [2,13–7,26%]. Хронический алкоголизм в группе «Р+» был у 8/131 (6,1%)

пациентов, в группе «Р-» – у 32/1140 (2,8%), $p < 0,05$; ОШ=2,25; 95% ДИ [1,02–5,01]. Согласно представленным данным, ВИЧ-инфекция одинаково часто встречалась в группах. Сахарный диабет и хронический алкоголизм статистически значимо преобладали в группе «Р+» и увеличивали шансы возникновения рецидива. При этом не было случаев сочетания алкоголизма и сахарного диабета, то есть их влияние независимо [42].

Вместе с тем, изучена структура клинических форм туберкулёза лёгких среди больных с рецидивами при первом эпизоде заболевания и в группе сравнения у пациентов без рецидивов, статистически значимой разницы по их частоте в группах при выявлении туберкулёза зарегистрировано не было (Таблица 18).

Таблица 18 – Распределение больных с изониазид-резистентным туберкулёзом по группам по клиническим формам туберкулёза

Клинические формы	Число пациентов			
	«Р+» n=131		«Р-» n=1140	
	абс	%	абс	%
Инфильтративная	73	55,7	682	59,8
Диссеминированная	40	30,5	319	28,0
Очаговая	4	3,1	48	4,2
Фиброзно-кавернозная	7	5,4	35	3,1
Туберкулёма	5	3,8	27	2,4
Казеозная пневмония	2	1,5	29	2,5

Из материалов представленной таблицы следует, что в структуре клинических форм в обеих группах преобладали инфильтративная и диссеминированная формы. У пациентов с рецидивами туберкулёза доля таких форм составила 113/131 (86,3%), тогда как остальные формы зарегистрированы у 26/131 (19,8%), ($p < 0,05$). У пациентов без рецидивов доля больных с инфильтративной и диссеминированной формами составила 1001/1140 (87,8%), тогда как остальные формы наблюдались у 139/1140 (12,2%), ($p < 0,05$). Это связано с общей тенденцией в клинической структуре туберкулёза в настоящее время.

Среди больных группы «Р+» (при ПЭЗ) доля бактериовыделителей (по методу посева) составляла 117/131 (89,3%) и была незначимо выше, чем среди «Р-» – 997/1140 (85,7%), ($p>0,05$).

Доля пациентов с распадом лёгочной ткани (101/131 (77,1%)) в группе «Р+» (ПЭЗ) значимо выше, чем в группе «Р-» 714/1140 (62,6%), $p<0,05$, и повышает частоту рецидивов [ОШ=2,01; 95% ДИ 1,31–3,07] (Таблица 19).

Таблица 19 – Распределение больных с изониазид-резистентным туберкулёзом по группам по наличию деструкции лёгочной ткани

	Группа «Р+» n=131	Группа «Р-» n=1140	p
Наличие деструкции	101	714	<0,05
	77,1%	62,6%	
Отсутствие деструкции	30	426	<0,05
	22,9%	37,4%	

Таким образом, рецидивы туберкулёза лёгких обнаруживались чаще у мужчин и в более старшем возрасте (55–64 года) в отличие от больных без рецидивов (25–34 года) ($p<0,05$). Большинство пациентов с рецидивами выявлено при профилактических осмотрах (64,1%), как и без рецидивов (59,3%). Установлено, что в структуре клинических форм в обеих группах достоверно чаще наблюдались инфильтративная и диссеминированная формы: 113/131 (86,3%) у больных с рецидивами и 1001/1140 (87,8%), у больных без рецидивов. Также пациенты с рецидивами туберкулёза отличались от больных без рецидивов большей долей распада лёгочной ткани (77,1% против 62,6%) ($p<0,05$). Уровень больных с хронической сопутствующей патологией (61,1% против 51,3%) при рецидивах туберкулёза был выше ($p<0,05$), как и доля неработающих лиц трудоспособного возраста (62,6% против 53,6%) при рецидивах была также достоверно выше ($p<0,05$).

4.2. Нарастание лекарственной устойчивости микобактерий туберкулёза у больных с рецидивом, возникшим после излечения изониазид-резистентного туберкулёза лёгких

Для выявления нарастания лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза лёгких обязательным являлось уточнение характера течения исходного заболевания при первом эпизоде и в момент развития рецидива.

Анализ структуры клинических форм туберкулёза при первом эпизоде ИР-ТБ и при развитии рецидива представлен в Таблице 20.

Таблица 20 – Клинические формы туберкулёза органов дыхания в группе «Р+» при ПЭЗ и ВРЗ

Клиническая форма туберкулёза	Число пациентов, группа «Р+»			
	ПЭЗ		ВРЗ	
	абс.	%	абс.	%
Инфильтративный	73	55,7	71	54,1
Диссеминированный	40	30,5	34	26,0
Фиброзно-кавернозный	7*	5,3	15*	11,5
Туберкулёма	5	3,8	4	3,1
Очаговый	4	3,1	7	5,3
Казеозная пневмония	2	1,5	0	0
Всего	131	100	131	100

Примечание: * – $p < 0,05$ различие между группами статистически значимо, метод χ^2 Пирсона

Из таблицы следует, что в структуре клинических форм при ПЭЗ и ВРЗ преобладали инфильтративный – 73 (55,7%) пациента и 71 (54,1%), соответственно; диссеминированный туберкулёз лёгких – 40 (30,5%) пациентов и 34 (26,0%) соответственно. Фиброзно-кавернозный туберкулёз лёгких достоверно чаще регистрировался у пациентов при ВРЗ (15 пациентов – 11,5%) в отличие от ПЭЗ (7 пациентов – 5,4%), $p < 0,05$.

При детальном изучении клинических форм установлено, что из 73 пациентов с инфильтративным туберкулёзом при ПЭЗ у 3 (4,1%) пациентов при ВРЗ выявлена более тяжёлая фиброзно-кавернозная форма. Из 40 пациентов с диссеминированным туберкулёзом при ПЭЗ также у 3 (7,5%) пациентов при ВРЗ

выявлена более тяжёлая фиброзно-кавернозная форма. Из 7 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулёзом при ПЭЗ у всех 7 (100%) больных при ВРЗ зарегистрирована та же форма. Из 2 пациентов с казеозной пневмонией при ПЭЗ у обоих при ВРЗ зарегистрирован фиброзно-кавернозный туберкулёз. Таким образом, продемонстрировано, что при рецидиве заболевания у 41/131 (31,3%) пациента развилась другая клиническая форма туберкулёза, чем при ПЭЗ, и у 12/41 (29,3%) или 12/131 (9,2%) она была более тяжёлой (если условно принять, что инфильтративная и диссеминированная формы примерно одинаковы по тяжести течения) [42] (Таблица 21).

Таблица 21 – Изменение клинических форм туберкулёза лёгких у пациентов группы «Р+» при ВРЗ

Клиническая форма при первом эпизоде ИР-ТБ	Клиническая форма при рецидиве		
	Форма	абс	%
Инфильтративная n=73	Та же – инфильтративная	56	76,7
	Другая:	17	11,0
	Диссеминированная	8	11,0
	Очаговая	4	5,5
	фиброзно-кавернозная	3	4,1
	Туберкулёма	2	2,7
Диссеминированная n=40	Та же – диссеминированная	24	60,0
	Другая:	16	40,
	Инфильтративная	11	27,5
	Очаговая	2	5,1
	фиброзно-кавернозная	3	7,7
Туберкулёма n=5	Та же – туберкулёма	2	40,0
	Другая:	3	60,0
	Инфильтративная	3	60,0
Очаговая n=4	Та же – очаговая	1	25,0
	Другая:	3	75,0
	Инфильтративная	1	25,0
	Диссеминированная	2	50,0
Фиброзно-кавернозная n=7	Та же – фиброзно-кавернозная	7	100,0
	Другая:	0	0
Казеозная пневмония n=2	Та же – казеозная пневмония	0	0
	Другая:	2	100,0
	Фиброзно-кавернозная	2	100,0

Был проведен тщательный анализ медицинской документации у 7 пациентов с фиброзно-кавернозным туберкулёзом в группе «Р+». Установлено, что при ПЭЗ по завершении полного курса химиотерапии у всех 7 пациентов было достигнуто

прекращение бактериовыделения (по методу посева мокроты на плотные питательные среды), однако у всех сохранялись полостные образования в лёгких. Учитывая это, необходимо тщательное дифференцирование прогрессирования и рецидива туберкулёза.

Доля пациентов с деструкцией лёгочной ткани при первом эпизоде ИР-ТБ, включая пациентов с фиброзно-кавернозной формой туберкулёза, зарегистрирована в 63,4% (83 пациента), тогда как среди пациентов с рецидивами туберкулёза – 77,1% (101 пациент), ($p < 0,05$) (Рисунок 16).

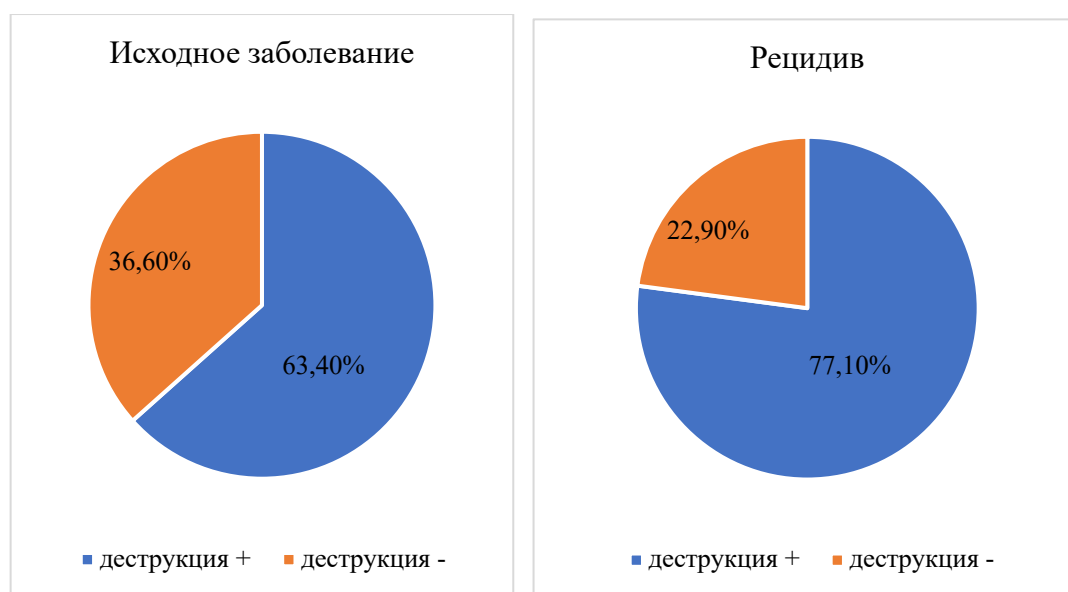


Рисунок 16 – Доля пациентов с деструкцией лёгочной ткани

Таким образом, установлен частый переход в другую клиническую форму, утяжеление предшествующих форм и достоверно чаще встречающийся распад лёгочной ткани у больных с развившимися рецидивами туберкулёза в сравнении с первым эпизодом заболевания изониазид-резистентным туберкулёзом.

Для оценки нарастания спектра лекарственной устойчивости возбудителя были проанализированы в динамике результаты ТЛЧ у больных при первом эпизоде ИР-ТБ и при развитии рецидива туберкулёза лёгких. Нарастание спектра лекарственной устойчивости было изучено к: изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, протионамиду и двум группам препаратов:

аминогликозидам и фторхинолонам. Сведения о выявленной устойчивости МБТ у пациентов с рецидивами ТОД представлены в Таблице 22.

Таблица 22 – Частота лекарственной устойчивости МБТ к различным ПТП при ВРЗ

ПТП	Число пациентов с известными данными ЛЧ культуры МБТ	Пациенты с выявленной ЛУ культуры МБТ		
		абс.	%	95% ДИ
H	117	117	100,0	99,18–99,18
R	117	44	37,6	29,08–46,54
E	114	48	42,1	33,23–51,25
S	111	65	58,6	49,3–67,52
Eto	71	33	46,5	35,08–58,07
Ag	74	15	20,3	11,96–30,12
Fq	71	11	15,5	8,08–24,76

В группе «Р+» на момент ПЭЗ лекарственная устойчивость МБТ к изониазиду и лекарственная чувствительность к рифампицину была известна для всех пациентов (100%), по остальным препаратам имелись лишь частичные сведения. Наиболее часто регистрировались культуры МБТ, устойчивые к стрептомицину в 58,6% (65/111) случаев, устойчивость к этамбутолу наблюдалась в 42,1% (48/114) случаев, устойчивость к этионамиду – в 46,5% (33/71) случаев. Устойчивость к группе аминогликозидов отмечалась в 20,3% (15/74) случаев, а к группе фторхинолонов – в 15,5% (11/71) случаев. При ВРЗ из 131 пациента группы «Р+» бактериовыделение было зафиксировано только у 117 (89,3%). У 44/117 (37,6%; 95% ДИ [29,08–46,54]) уже наблюдалась устойчивость МБТ к рифампицину, то есть формирование МЛУ МБТ произошло до выявления рецидива.

Расчет доли того или иного варианта лекарственной устойчивости проводили исходя из того, что за целое принимали совокупность 117 пациентов с определенной чувствительностью МБТ. Результаты исследований лекарственной чувствительности были следующие: ведущее место в структуре ЛУ МБТ при рецидивах туберкулёза, так же как и при исходном заболевании занимала полирезистентность – у 65 пациентов (55,6%; 95% ДИ 52,58–58,62) и у 101 пациентов (86,3%; 95% ДИ 79,54–91,92) соответственно, монорезистентность отмечалась у небольшого числа пациентов – 8 (6,8%; 95% ДИ 3–12,09) при

рецидивах туберкулёза и у 16 (13,7%; 95% ДИ 8,08–20,46) при исходном заболевании. МЛУ МБТ регистрировалась только при развитии рецидивов туберкулёза лёгких – у 44 пациентов (37,6%; 95%ДИ 29,08–46,54) (Таблица 23).

Таблица 23 – Спектр лекарственной устойчивости микобактерий

Всего с ЛУ			Характер ЛУ МБТ		
			Моно-резистентность	Поли-резистентность	МЛУ
При первом эпизоде ИР-ТБ	абс	117	16	101	-
	%	100	13,7	86,3	-
	95% ДИ		8,08–20,46	79,54–91,92	-
При рецидиве туберкулёза	абс	117	8	65	44
	%	100	6,8	55,6	37,6
	95% ДИ		3–12,09	52,58–58,62	29,08–46,54

Более детальное изучение частоты дополнительной резистентности возбудителя к различным противотуберкулёзным препаратам первого и второго ряда при первом выявлении устойчивости к изониазиду и при развитии рецидива туберкулёза органов дыхания представлено в Таблице 24. Устойчивость МБТ была изучена к: изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу, протионамиду, аминогликозидам и фторхинолонам в различных комбинациях.

Из таблицы следует, что наиболее часто у больных обеих групп регистрируется ЛУ к комбинации «изониазид + стрептомицин» – 28,2% при первом выявлении и 19,7% при развитии рецидива. Достаточно часто наблюдается ЛУ к комбинации «изониазид + этамбутол» у 10,3% и у 7,7% соответственно и к комбинации «изониазид + этамбутол + протионамид» – 7,7% и 6,0%. При развитии рецидивов отмечено появление ЛУ возбудителя к рифампицину. В Таблице 24 представлены различные комбинации препаратов в сочетании с устойчивостью к изониазиду и рифампицину.

Таблица 24 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ у больных при первом эпизоде изониазид-резистентного туберкулёза и у пациентов с рецидивом

№ п/п	Перечень ПТП	ПЭЗ		ВРЗ	
		n=117	%	n=117	%
1	H	16	13,7	8	6,8
2	H S	33	28,2	23	19,7
3	H E (S)	12	10,3	9	7,7
4	H Eto (S)	18	15,4	13	11,1
5	H Ag (S)	4	3,4	2	1,7
6	H Fq (S)	8	6,8	3	2,6
7	H E Eto (S)	9	7,7	7	6,0
8	H E Ag (S)	2	1,7	0	0
9	H E Fq (S)	2	1,7	0	0
10	H Ag Fq (S)	4	3,4	1	0,9
11	H E Eto Fq (S)	1	0,9	1	0
12	H E Eto Ag (S)	2	1,7	3	2,6
13	H E Ag Fq (S)	2	1,7	1	0
14	H E Eto Ag Fq (S)	4	3,4	2	1,7
15	H R	-	-	7	6,0
16	H R S	-	-	3	2,6
17	H R E (S)	-	-	6	5,1
18	H R Eto (S)	-	-	7	6,0
19	H R Ag (S)	-	-	1	0,9
20	H R Fq (S)	-	-	1	0,9
21	H R E Ag (S)	-	-	0	0
22	H R E Fq (S)	-	-	0	0
23	H R E Eto (S)	-	-	9	7,7
24	H R Ag Fq (S)	-	-	2	1,7
25	H R E Ag Fq (S)	-	-	1	0,9
26	H R Eto Ag Fq (S)	-	-	0	0
27	H R E Eto Ag (S)	-	-	2	1,7
28	H R E Eto Fq (S)	-	-	3	2,6
29	H R E Eto Ag Fq (S)	-	-	2	1,7

Далее было изучено нарастание лекарственной устойчивости у больных с рецидивами туберкулёза лёгких. В процессе анализа сравнивались данные тестов лекарственной чувствительности МБТ у больных с впервые диагностированной полирезистентностью и у больных с рецидивами туберкулёза (Таблица 25).

Нарастание ЛУ к рифампицину выявлено в 37,6%. Нарастание ЛУ к этамбутолу было изучено у 102 больных, которые имели чувствительность при первом выявлении изониазид-резистентного туберкулёза, частота амплификации составила 35,3% (36 пациентов). Нарастание ЛУ к стрептомицину было изучено у 39 больных, имеющих чувствительность при первом выявлении ИР-ТБ, частота

амплификации составила 35,9% (14 пациентов). Частота амплификации к протионамиду составила 30,1% (25 пациентов). К аминогликозидам чувствительность при первом выявлении ИР-ТБ была у 65 больных, а при развитии рецидива выявлена еще у 12 пациентов, частота амплификации составила 18,5%. Нарастание ЛУ к фторхинолонам было изучено у 57 больных, частота амплификации 15,8% (9 пациентов).

Таблица 25 – Амплификация лекарственной устойчивости у больных с рецидивами

Препарат	Кол-во больных с ЛЧ при первом выявлении изониазид-резистентного туберкулёза	На момент выявления рецидива n=117			
		ЛЧ		ЛУ	
		абс.	%	абс	%
Рифампицин	117	73	62,4	44	37,6
Этамбутол	102	66	64,7	36	35,3
Стрептомицин	39	25	64,1	14	35,9
Протионамид	83	58	69,9	25	30,1
Аминогликозиды	65	53	81,5	12	18,5
Фторхинолоны	57	48	84,2	9	15,8

Таким образом, рецидивы у больных с изониазид-устойчивыми штаммами отмечаются у 10,31% случаев. Чаще всего выявляется ЛУ к изониазиду в сочетании с ЛУ к стрептомицину, этамбутолу и протионамиду как у больных при первом выявлении ИР-ТБ, так и при развитии рецидивов. При развитии рецидивов у больных с ИР-ТБ отмечается появление множественной лекарственной устойчивости 37,6% (95% ДИ 29,08–46,54). Амплификация ЛУ при выявлении рецидивов ТОД у больных с изониазид-устойчивыми штаммами в нашем исследовании представлена следующим образом: к рифампицину – 37,6%, к аминогликозидам – 18,5%, к фторхинолонам – 15,8%.

4.3. Факторы риска развития рецидива у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких

Для определения факторов риска развития рецидивов заболевания было проведено аналитическое исследование «случай-контроль» у 131 больного с развившимся рецидивом туберкулёза лёгких за 2-летний период и остальных 1140 больных туберкулёзом, вызванного изониазид-устойчивыми штаммами, не имевшими рецидивов в последующие 2 года наблюдения. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Индивидуальный риск рецидивов туберкулёза лёгких также определялся показателем отношения шансов (представлен в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ); при ОШ более 1,0 шансы возрастают, при ОШ менее 1,0 – убывают).

Исследовалось влияние следующих факторов риска и их взаимосвязь с развитием рецидива:

1. устойчивость МБТ только к изониазиду (рецидив сформировался у 39 больных из 593 – 6,6%);
2. лекарственная устойчивость МБТ к комбинации «изониазид + аминогликозид + фторхинолон» при выявлении (рецидив сформировался у 19 больных из 45 – 42,2%);
3. назначение стартовой комбинации препаратов основного ряда в период ожидания ТЛЧ (рецидив сформировался у 27 из 501 – 5,4%);
4. наличие бактериовыделения (рецидив сформировался у 117 из 1114 – 10,5%);
5. распространенность туберкулёзного поражения 3 и более долей (рецидив сформировался у 37 из 320 – 11,6%);
6. наличие распада лёгочной ткани (рецидив сформировался у 83 из 797 – 10,4%);
7. наличие хронических сопутствующих заболеваний других органов и систем (рецидив сформировался у 72 из 595 – 12,1%);
8. наличие хронического алкоголизма (рецидив сформировался у 8 из 40 – 20,0%);

9. отсутствие постоянного места работу у лиц трудоспособного возраста (рецидив сформировался у 82 из 604 – 13,6%) (Таблица 26).

Таблица 26 – Факторы риска развития рецидива туберкулёза лёгких

Факторы	Рецидив сформировался	Рецидив не сформировался	ОШ	95% ДИ	P
Устойчивость только к изониазиду					
есть	39	554	0,44	0,30–0,66	p<0,05
нет	92	586			
Лекарственная устойчивость к Ag и Fq (H+Ag+Fq) при выявлении					
есть	19	26	7,26	3,90–13,55	p<0,05
нет	112	1114			
Стартовая комбинация по I РХТ (в период ожидания ТЛЧ)					
есть	27	474	0,36	0,24–0,57	p<0,05
нет	104	666			
Наличие бактериовыделения					
есть	117	997	1,19	0,67–2,14	p>0,05
нет	14	143			
Распространенность туберкулёзного процесса (3 доли и более)					
есть	37	283	1,19	0,80–1,78	p>0,05
нет	94	857			
Наличие распада лёгочной ткани					
есть	83	714	1,03	0,71–1,50	p>0,05
нет	48	426			
Хронические сопутствующие заболевания других органов и систем					
есть	72	523	1,43	1,00–2,07	p<0,05
нет	59	617			
Хронический алкоголизм					
есть	8	32	2,25	1,02–5,00	p<0,05
нет	123	1108			
ВИЧ-инфекция					
есть	20	166	1,05	0,64–1,75	p>0,05
нет	111	974			
Сахарный диабет					
есть	16	39	3,92	2,13–7,25	p<0,05
нет	115	1101			
Отсутствие постоянного места работы у лиц трудоспособного возраста					
есть	82	522	1,98	1,36–2,88	p<0,05
нет	49	618			

Из Таблицы 26 следует, что вероятность развития рецидивов туберкулёза лёгких существенно повышают лекарственная устойчивость МБТ любого спектра при исходном заболевании туберкулёзом, стартовая комбинация противотуберкулёзных препаратов основного ряда в период ожидания ТЛЧ,

хронические сопутствующие заболевания других органов и систем и отсутствие работы у лиц трудоспособного возраста.

Установлено, что распространённость туберкулёзного процесса, наличие бактериовыделения и деструкции лёгочной ткани при первом эпизоде ИР-ТБ не влияли на возможность развития рецидивов лёгких в дальнейшем. В связи с этим, вышеуказанные факторы не были отнесены к факторам риска развития рецидивов лёгких у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом.

4.4. Заключение по Главе 4

В течение двух лет наблюдения после успешного завершения курса химиотерапии и перевода в 3 группу диспансерного наблюдения у пациентов с ИР-ТБ было зарегистрировано 10,31% (131/1271) рецидива туберкулёза лёгких. Рецидивы обнаруживались чаще у мужчин, чем у женщин: 76,3% (100/131) против 23,7% (31/131). При анализе возрастного состава выявлено, что рецидивы возникают в более старшем возрасте (55–64 года) в отличие от впервые выявленного заболевания (25–34 года) ($p < 0,05$). Большинство пациентов с рецидивами выявлено при профилактических осмотрах (64,1%), как и с впервые диагностированным туберкулёзом (59,3%), ($p > 0,05$).

Установлено, что в структуре клинических форм в обеих группах достоверно чаще наблюдались инфильтративная и диссеминированная формы: 80,1% (105/131) у больных с рецидивами и 87,5% (998/1140) у больных с впервые выявленным туберкулёзом, ($p < 0,05$). Однако среди клинических форм при рецидивах достоверно чаще наблюдалась фиброзно-кавернозная форма туберкулёза 7,6% против 2,8% при первом выявлении ИР-ТБ ($p < 0,05$). Отмечена высокая частота деструкции лёгочной ткани: рецидивы туберкулёза лёгких отличались от впервые выявленного туберкулёза большей долей распада лёгочной ткани (77,1% против 62,6%) ($p < 0,05$). Уровень больных с хронической сопутствующей патологией (61,1% против 51,3%) при рецидивах туберкулёза был выше ($p < 0,05$), как и доля

неработающих лиц трудоспособного возраста (62,6% против 53,6%) при рецидивах была также достоверно выше ($p < 0,05$).

Для выявления нарастания лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза лёгких обязательным являлось уточнение характера течения исходного заболевания туберкулёза до развития рецидива. В структуре клинических форм при первом выявлении ИР-ТБ так же, как и у больных с развившимися рецидивами, преобладали инфильтративный (55,7%) и диссеминированный (29,7%) туберкулёз лёгких, на все остальные формы приходилось 14,6% ($p < 0,05$). Однако у больных с развившимися рецидивами туберкулёза в сравнении с исходным заболеванием до развития рецидива отмечался частый переход в другую клиническую форму, утяжеление предшествующих клинических форм и достоверно чаще регистрирующийся распад лёгочной ткани 77,1% против 63,4% соответственно ($p < 0,05$).

Бактериовыделение при первом выявлении ИР-ТБ было установлено в 92,4% случаев. Среди больных с рецидивами туберкулёза доля бактериовыделителей составила 89,3%. Для оценки нарастания спектра лекарственной устойчивости возбудителя были проанализированы в динамике результаты ТЛЧ у больных при впервые выявленной устойчивости к изониазиду и при развитии рецидива туберкулёза лёгких. Наиболее часто у больных обеих групп регистрируется лекарственная устойчивость к комбинации «изониазид + стрептомицин» – 28,2% при первом выявлении и 19,7% при развитии рецидива. Достаточно часто наблюдается ЛУ к комбинации «изониазид + этионамид» у 16,0% и 11,1% соответственно, к комбинации «изониазид + этамбутол» у 10,7% и 7,7% соответственно и к комбинации «изониазид + этамбутол + этионамид» – 6,9% и 6,0%. При развитии рецидивов отмечено появление ЛУ возбудителя к рифампицину. МЛУ МБТ регистрировалась в 37,6% (95% ДИ 29,08–46,54). Амплификация ЛУ при выявлении рецидивов ТОД у больных с изониазид-устойчивыми штаммами в нашем исследовании представлена следующим образом: к рифампицину – 37,6%, к аминогликозидам – 18,5%, к фторхинолонам – 15,8%.

При изучении факторов риска, способствовавших развитию рецидивов заболевания, было установлено, что к ним относятся: наличие лекарственной устойчивости МБТ как только к изониазиду при выявлении ИР-ТБ (ОШ=0,44; 95% ДИ 0,30–0,66; $p<0,05$), так и устойчивость МБТ к комбинации «изониазид + аминогликозид + фторхинолон» (ОШ=7,26; 95% ДИ 3,90–13,55; $p<0,05$), эмпирическое применение комбинации противотуберкулёзных препаратов основного ряда в период ожидания результата ТЛЧ (ОШ=0,36; 95% ДИ 0,24–0,57; $p<0,05$), наличие хронических сопутствующих заболеваний других органов и систем (ОШ=1,43; 95% ДИ 1,00–2,07; $p<0,05$), наличие хронического алкоголизма (ОШ=2,25; 95% ДИ 1,02–5,00; $p<0,05$) и отсутствие работы у лиц трудоспособного возраста (ОШ=1,98; 95% ДИ 1,36–2,88; $p<0,05$).

Также установлено, что распространенность туберкулёзного процесса, наличие бактериовыделения и деструкции лёгочной ткани при первом выявлении ИР-ТБ не влияли на возможность развития рецидивов туберкулёза в дальнейшем. Поэтому вышеуказанные факторы не были отнесены к факторам риска развития рецидивов туберкулёза лёгких.

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИЗОНИАЗИД-РЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗНЫХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ

5.1. Характеристика групп исследования

Для оценки эффективности и выбора оптимального режима химиотерапии был проведён анализ эффективности химиотерапии в зависимости от количества назначенных препаратов и длительности лечения [60]. Обязательным условием включения пациентов с изониазид-устойчивым туберкулёзом являлось наличие чувствительности к рифампицину, этамбутолу, пиразинамиду, группам аминогликозидов и фторхинолонов. Из 1860 больных туберкулёзом лёгких, вызванных изониазид-устойчивыми штаммами, было отобрано 292 пациента, которые были разделены на две группы. Группу «А» составили 89 пациентов, которые в силу различных причин получали лечение по «неполному» II режиму химиотерапии с включением таких препаратов, как рифампицин, пиразинамид, этамбутол и левофлоксацин (4-компонентная безинъекционная схема) и прервавших лечение на сроке 5,5–6,5 месяцев. Критериями невключения в данную группу был нерегулярный прием противотуберкулёзных препаратов более одного месяца до момента регистрации прерванного курса химиотерапии. Группу «Б» составили 203 пациента, получающие стандартный II режим химиотерапии с включением таких препаратов, как рифампицин, пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин и амикацин/канамицин (5-компонентная стандартная схема), получавших лечение в течение 9 месяцев в соответствии с действующими на тот момент клиническими рекомендациями (Рисунок 17).

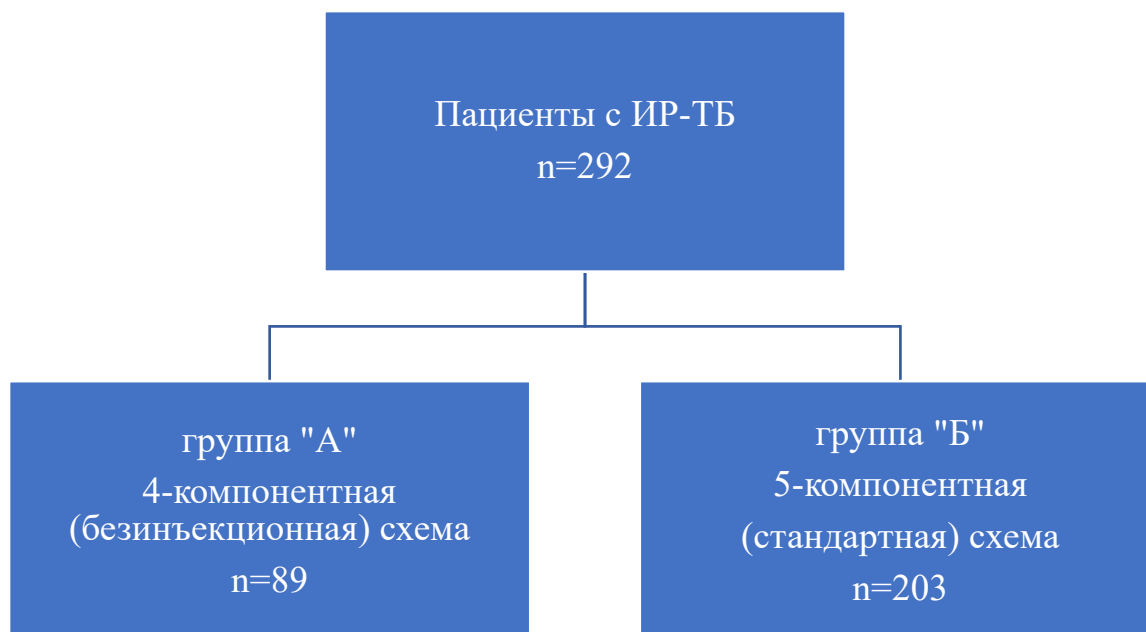


Рисунок 17 – Схема распределения больных по группам

Эффективность химиотерапии у пациентов группы «А» оценивалась на сроке получения 180 ± 20 доз противотуберкулёзных препаратов (6 месяцев лечения), у пациентов группы «Б» оценивалась через 270 доз приема противотуберкулёзных препаратов (9 месяцев лечения): 90 доз (3 месяца) – интенсивная фаза с включением в схему лечения инъекционного препарата и 180 доз (6 месяцев) – фаза продолжения без инъекционного препарата) по частоте и срокам прекращения бактериовыделения по культуральным методам, а также динамике инволюции деструктивных изменений лёгочной ткани по рентгенологическим методам исследования.

Проведен анализ полового состава. Установлено, что в обеих группах больных, включённых в исследование, преобладали мужчины: в группе «А» – 74 из 89 (83,1%) пациента, в группе «Б» – 152 из 203 (74,9%), ($p > 0,05$). Женщины в группе «А» составили 15 из 89 (16,9%), а в группе «Б» – 51 из 203 (25,1%) (Рисунок 18).

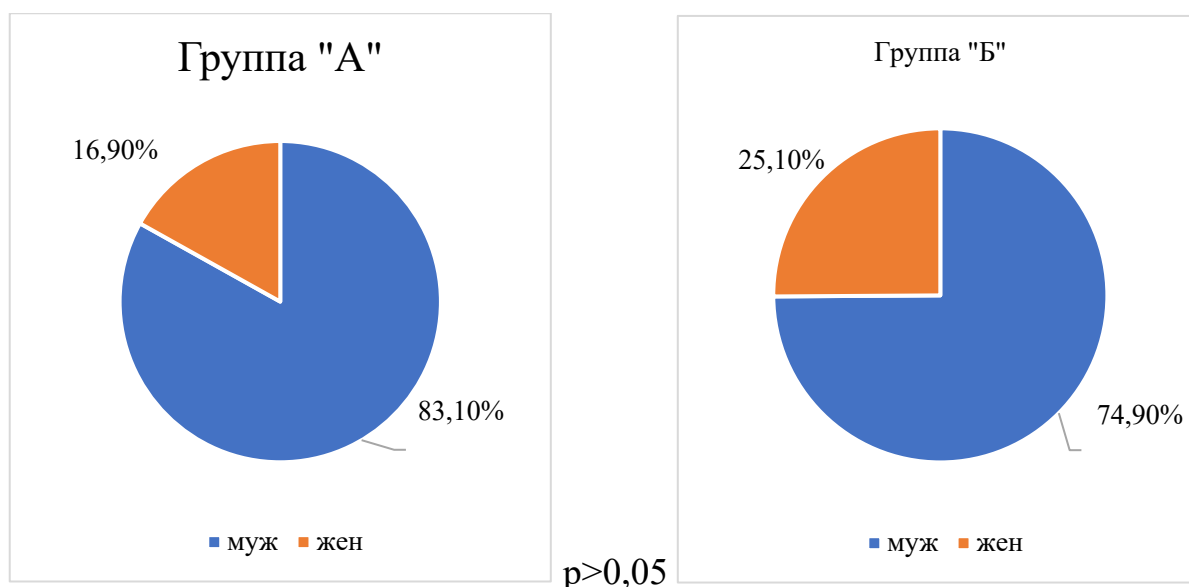


Рисунок 18 – Распределение больных по полу

Анализ возрастного состава пациентов показал в обеих группах преобладание больных в возрастном диапазоне 30–39 лет: в группе «А» – 26 (29,2%) пациентов, в группе «Б» – 62 (30,5%), ($p > 0,05$), несколько реже регистрировались пациенты возрастной категории 40–49 лет: в группе «А» – 24 (27,0%) пациента, в группе «Б» – 45 (22,2%), ($p > 0,05$). Пациенты возрастной группы 50–59 лет составили 17 (19,1%) и 38 (18,7%) соответственно, без статистически достоверной значимости. Пациенты возрастной группы 60 лет и старше составили 12 (13,5%) и 16 (7,9%) соответственно, $p > 0,05$. Замечено статистически значимое преобладание лиц возрастной категории 18–29 лет в группе «Б» по сравнению с группой «А» – 42 (20,7%) и 10 (11,2%), ($p < 0,05$) (Таблица 27).

В обеих группах преобладал инфильтративный туберкулёз: в группе «А» – 56 (62,9%) пациентов, в группе «Б» – 136 (67,0%), ($p > 0,05$); диссеминированный туберкулёз регистрировали в группе «А» у 18 (20,2%) пациентов, в группе «Б» – у 39 (19,2%), ($p > 0,05$), фиброзно-кавернозный туберкулёз наблюдался у 3 (3,4%) пациентов группы «А» и у 6 (3,0%) пациентов группы «Б», ($p > 0,05$) (Рисунок 19).

Таблица 27 – Распределение больных по возрасту в группах исследования

Возраст		Группа «А» n=89	Группа «Б» n=203	p
18–29 лет n=52 (18%)	абс.	10	42	p<0,05
	%	11,2	20,7	
	95% ДИ	5,56–18,58	15,41–26,52	
30–39 лет n=88 (30%)	абс.	26	62	p>0,05
	%	29,2	30,5	
	95% ДИ	20,28–39,04	24,41–37,04	
40–49 лет n=69 (24%)	абс.	24	45	p>0,05
	%	27,0	22,2	
	95% ДИ	18,31–36,62	16,73–28,31	
50–59 лет n=55 (19%)	абс.	17	38	p>0,05
	%	19,1	18,7	
	95% ДИ	11,66–27,87	13,67–24,36	
60 лет и старше n=28 (9%)	абс.	12	16	p>0,05
	%	13,5	7,9	
	95% ДИ	7,22–21,31	4,58–11,97	

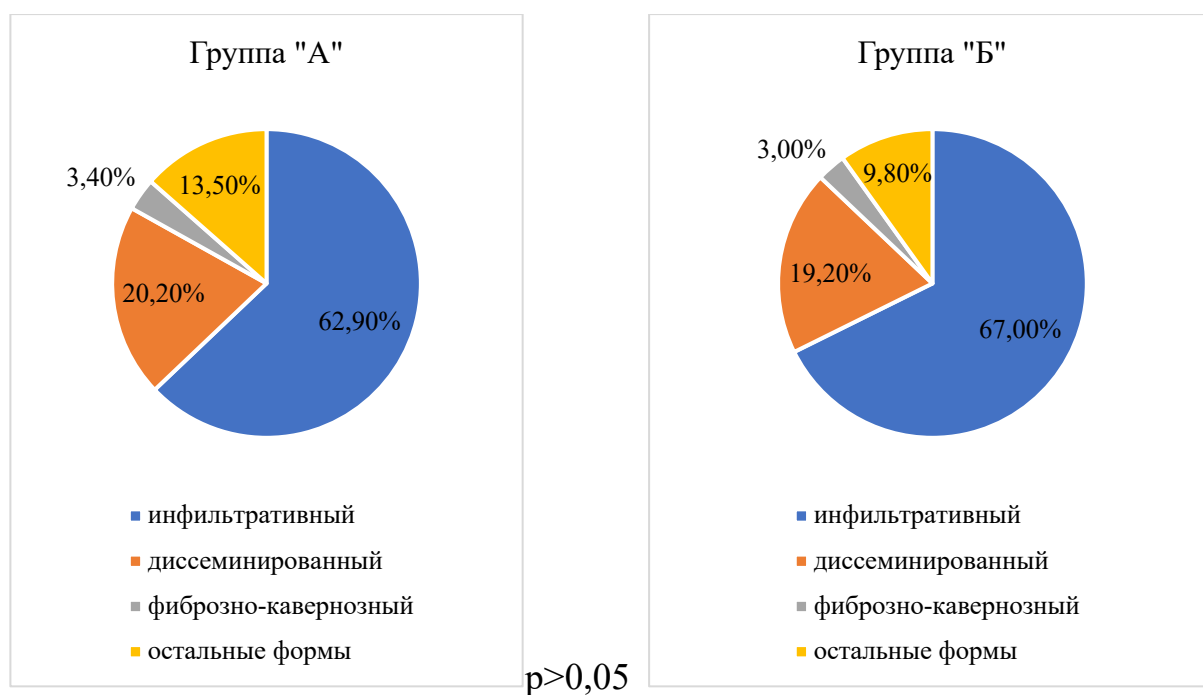


Рисунок 19 – Распределение больных по клиническим формам туберкулёза

Все пациенты были бактериовыделителями по методу посева.

При рентгенологическом исследовании процесс в лёгочной ткани в пределах одного-двух сегментов отмечен у 39 из 89 (43,8 %) больных группы «А» и у 80 из 203 (39,4%) больных группы «Б», p>0,05.

Локализация процесса в пределах одной-двух долей лёгкого среди больных группы «А» наблюдалась у 38 из 89 (42,7%), среди больных группы «Б» – у 90 из 203 (44,3%), $p>0,05$. Поражение лёгочной ткани, занимающее более трех долей, выявлено у 12 из 89 (13,5%) больных группы «А» и у 33 из 203 (16,3%) больных группы «Б», $p>0,05$.

Деструктивные процессы в лёгочной ткани наблюдались у 67 из 89 (75,3%) пациентов группы «А» и у 146 из 203 (71,9%) пациентов группы «Б», $p>0,05$. Размеры деструкций различались. Наиболее часто определялись деструкции размером до 2 см – у 39 (58,2%) пациентов группы «А» и у 100 (68,5%) пациентов группы «Б», $p>0,05$, реже регистрировались деструкции размером 2–4 см – у 19 (28,4%) больных группы «А» и 34 (23,3%) больных группы «Б», $p>0,05$, полости размером более 4 см были у 9 (13,4%) больных группы «А» и 12 (8,2%) больных группы «Б», $p>0,05$ (Таблица 28).

Таблица 28 – Размеры деструкции у больных исследуемых групп

Размеры деструкции		Группа «А» n=89	Группа «Б» n=203	Р
До 2 см	абс.	39	100	>0,05
	%	58,2	68,5	
	95% ДИ	46,28–69,67	60,75–75,75	
2–4 см	абс.	19	34	>0,05
	%	28,4	23,3	
	95% ДИ	18,29–39,67	16,81–30,46	
Более 4 см	абс.	9	12	>0,05
	%	13,4	8,2	
	95% ДИ	6,39–22,56	4,33–13,2	

В зависимости от сроков выявления туберкулёза лёгких, вызванного изониазид-устойчивыми штаммами возбудителя, в обеих группах преобладали пациенты с впервые выявленным туберкулёзом: в группе «А» – 54 (60,7%) пациента, в группе «Б» – 141 (69,5%), тогда как больных с ранее леченым туберкулёзом в группе «А» отмечалось 35 (39,3%) пациентов, в группе «Б» – 62 (30,5%) пациента, ($p>0,05$) (Рисунок 20).

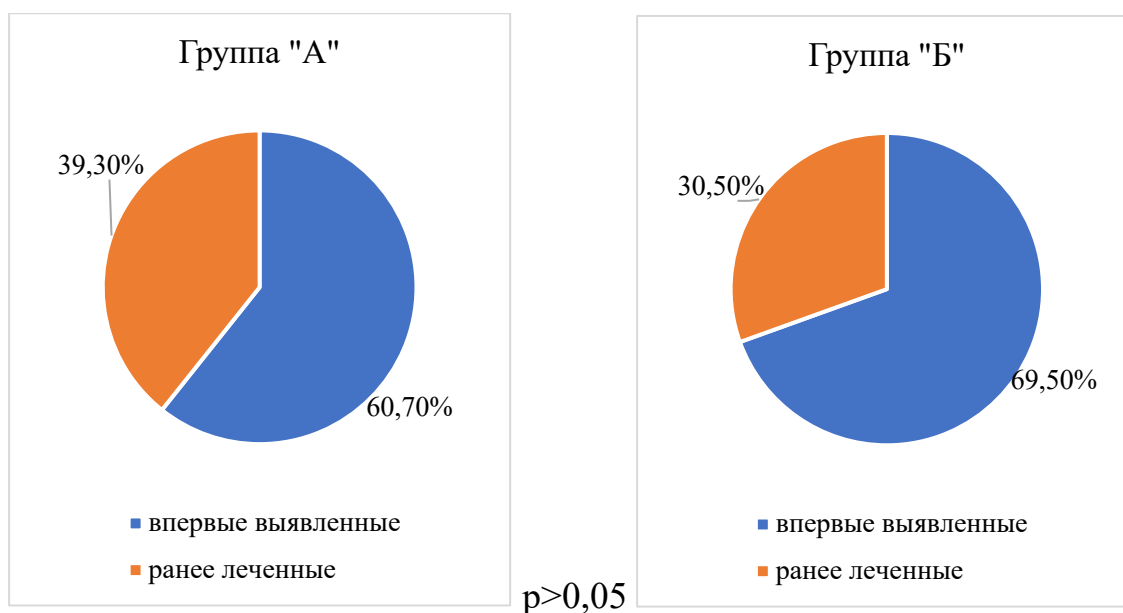


Рисунок 20 – Распределение больных в зависимости от сроков выявления туберкулёза лёгких

На фоне неэффективной химиотерапии происходит нарастание морфофункциональных изменений в лёгочной ткани, в связи с чем у больных разных регистрационных групп отмечаются различные клинико-рентгенологические параметры, определяющие прогноз заболевания. В связи с этим группы «А» и «Б» были разделены на две подгруппы в зависимости от сроков выявления туберкулёза лёгких: подгруппы «А-1» и «Б-1» составили впервые выявленные пациенты, подгруппы «А-2» и «Б-2» – ранее леченые.

В обеих подгруппах среди впервые выявленных пациентов преобладал инфильтративный туберкулёз: в подгруппе «А-1» – 34 (63,0%) пациента, в подгруппе «Б-1» – 103 (73,1%), ($p > 0,05$); диссеминированный туберкулёз регистрировался в подгруппе «А-1» у 10 (18,5%) пациентов, в подгруппе «Б-1» – у 17 (12,1%), ($p > 0,05$), фиброзно-кавернозный туберкулёз наблюдался у 3 (5,5%) пациентов подгруппы «А-1» и у 4 (2,8%) пациентов подгруппы «Б-1», ($p > 0,05$) (Рисунок 21).

В обеих подгруппах среди ранее леченых пациентов, также как и среди впервые выявленных пациентов, преобладал инфильтративный туберкулёз: в подгруппе «А-2» – 22 (62,9%) пациента, в подгруппе «Б-2» – 33 (53,2%), ($p > 0,05$); диссеминированный туберкулёз зарегистрировали в подгруппе «А-2» у 8 (22,9%)

пациентов, в подгруппе «Б-2» – у 22 (35,5%), ($p>0,05$), фиброзно-кавернозный туберкулёз наблюдался только у 2 (3,2%) пациентов подгруппы «Б-2», ($p>0,05$) (Рисунок 22).

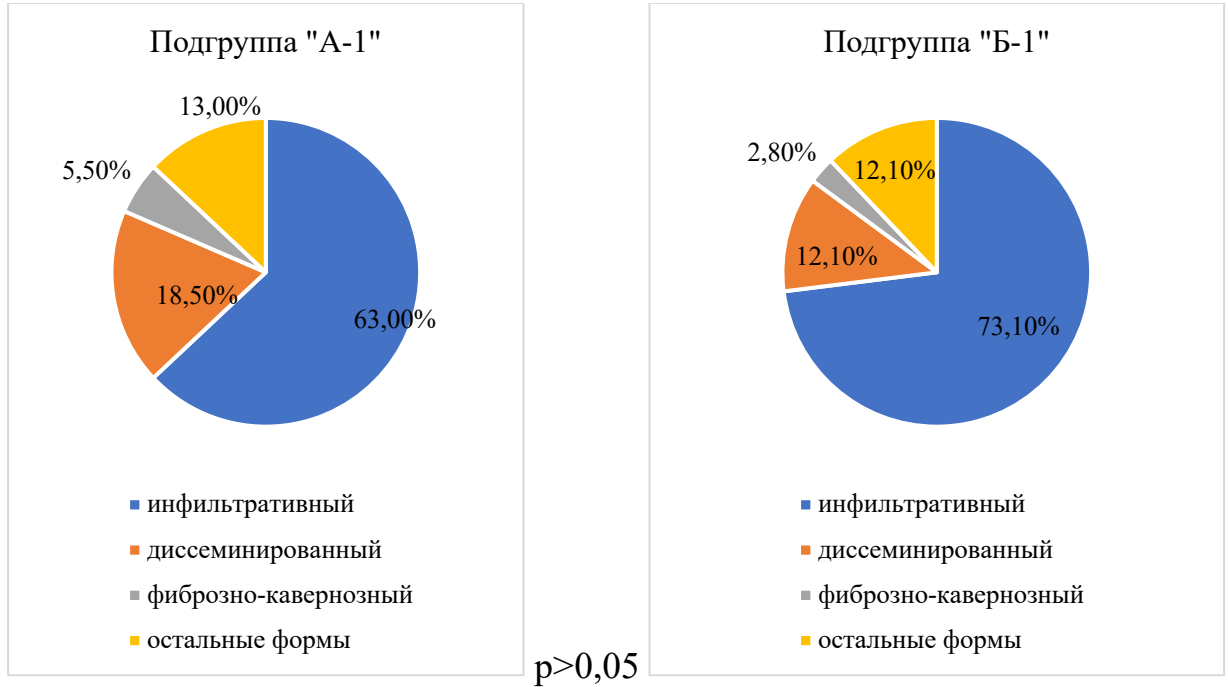


Рисунок 21 – Распределение впервые выявленных больных по клиническим формам туберкулёза

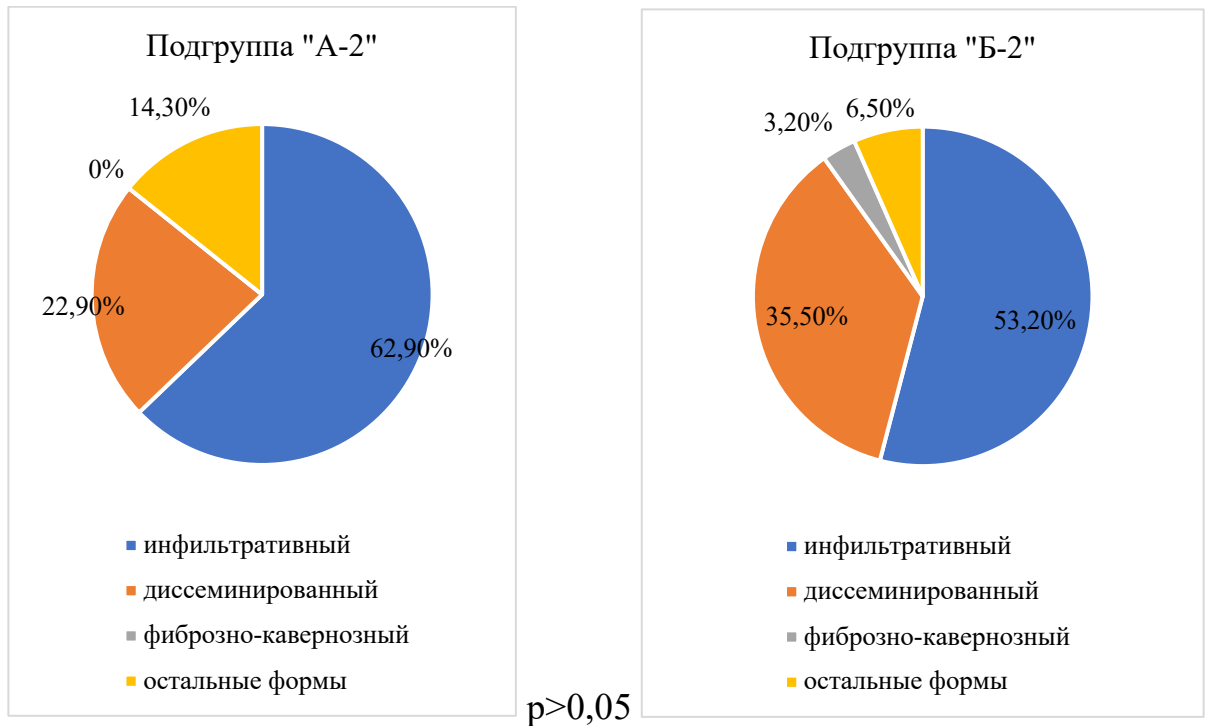


Рисунок 22 – Распределение ранее леченых больных по клиническим формам туберкулёза

Таким образом, в наблюдаемых группах пациенты были идентичны по половым, возрастным и клиническим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность химиотерапии в зависимости от примененных режимов лечения.

5.2. Эффективность химиотерапии по прекращению бактериовыделения и заживлению деструктивных изменений в лёгочной ткани

Исследование мокроты позволяет оценить воздействие химиопрепаратов на бактериальную популяцию. В связи с этим для оценки эффективности лечения нами проведен анализ частоты и сроков прекращения бактериовыделения по данным культурального метода в разных регистрационных группах (Рисунок 23 и Рисунок 24).

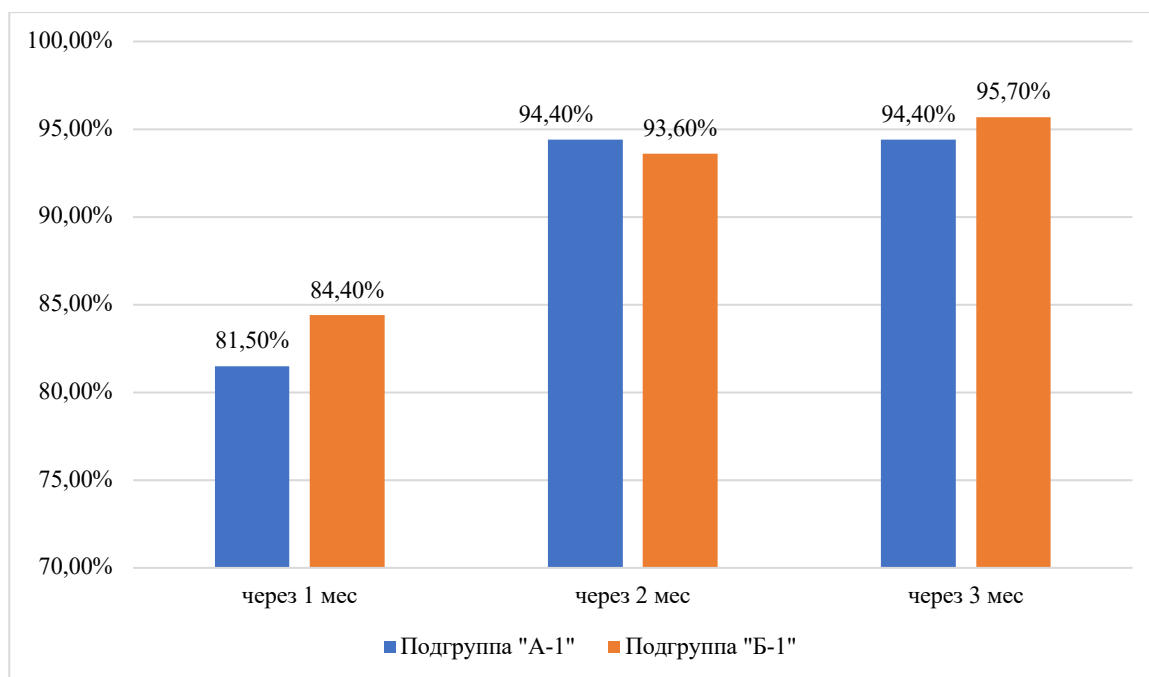


Рисунок 23 – Прекращение бактериовыделения (метод посева) у впервые выявленных больных ($p > 0,05$)

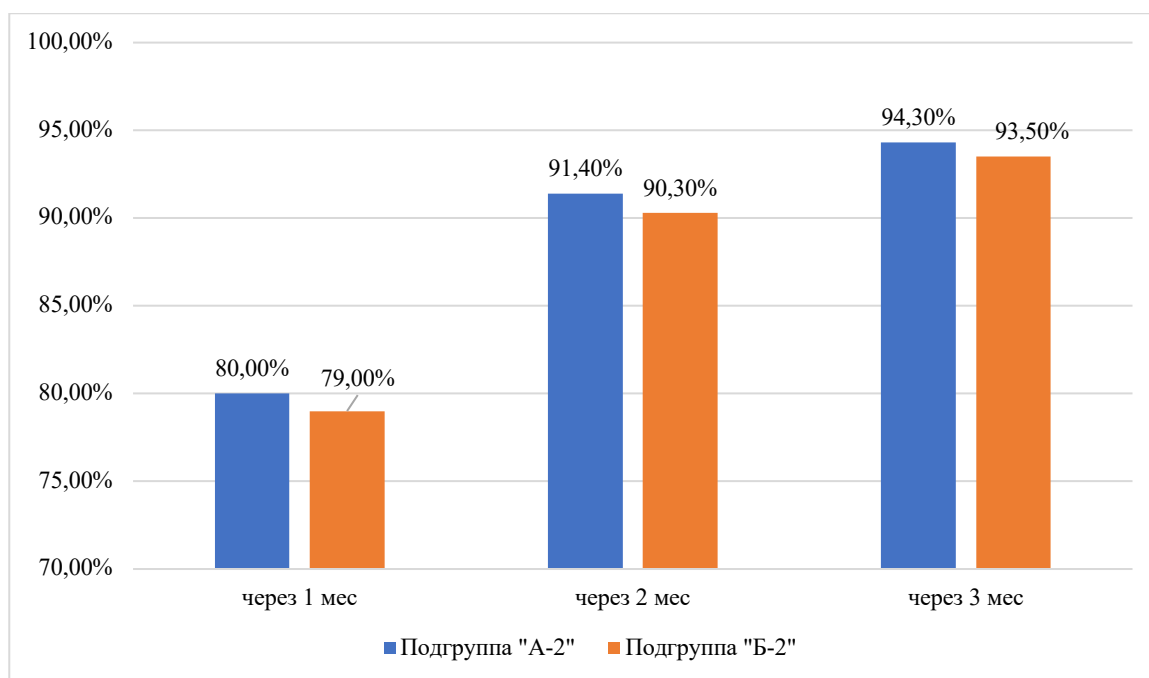


Рисунок 24 – Прекращение бактериовыделения (метод посева) у ранее леченых больных ($p>0,05$)

Представленные на Рисунках 23 и 24 данные свидетельствуют о том, что к окончанию интенсивной фазы химиотерапии, то есть через 3 месяца лечения, прекращение бактериовыделения наступило у 51 из 54 пациентов – в 94,4% среди впервые выявленных больных подгруппы «А-1» и у 135 из 141 пациента – в 95,7% среди впервые выявленных больных подгруппы «Б-1», $p>0,05$; у ранее леченых больных прекращение бактериовыделения зарегистрировано у 33 из 35 пациентов – в 94,3% среди ранее леченых больных подгруппы «А-2» и у 58 из 62 – в 93,5% среди ранее леченых больных подгруппы «Б-2», статистической разницы показателей разных групп не наблюдалось.

Также была показана эффективность химиотерапии в группах 4-компонентной и 5-компонентной схем лечения в целом, вне зависимости от регистрационных групп (Таблица 29).

Таблица 29 – Частота и сроки прекращения бактериовыделения в группах по данным культурального метода

Срок прекращения бактериовыделения (мес.)		Группа «А» n=89	Группа «Б» n=203	P_{χ^2}
Через 1 месяц	абс.	72	168	>0,05
	%	80,9	82,8	
	95% ДИ	72,13–88,34	77,27–87,63	
Через 2 месяца	абс.	83	188	>0,05
	%	93,3	92,6	
	95% ДИ	87,16–97,5	88,62–95,8	
Через 3 месяца	абс.	84	193	>0,05
	%	94,4	95,1	
	95% ДИ	88,89–98,18	91,68–97,62	
МБТ (+) через 3 месяца лечения	абс.	5	10	>0,05
	%	5,6	4,9	
	95% ДИ	1,82–11,32	2,38–8,32	

По данным Таблицы 29 видно, на всех временных этапах частота прекращения бактериовыделения в группах не имела статистически значимых различий. К концу интенсивной фазы (3 месяца от начала лечения) 84/89 (94,4%) пациентов группы «А» и 193/203 (95,1%) группы «Б» были абациллированы. По этим данным ясно, что введение в схему инъекционного препарата при 5-компонентной схеме не оказывает влияния на темпы и частоту прекращения бактериовыделения.

У всех пациентов обеих групп в процессе лечения наблюдалась положительная рентгенологическая динамика: уменьшение инфильтрации и размеров полостей распада. У пациентов из группы «А» полости распада регистрировались у 75,3% (67 из 89), а у пациентов из группы «Б» – 71,9% (146 из 203). В ходе исследования была проведена оценка эффективности лечения по закрытию полостей распада в разных регистрационных группах (Рисунок 25 и Рисунок 26).

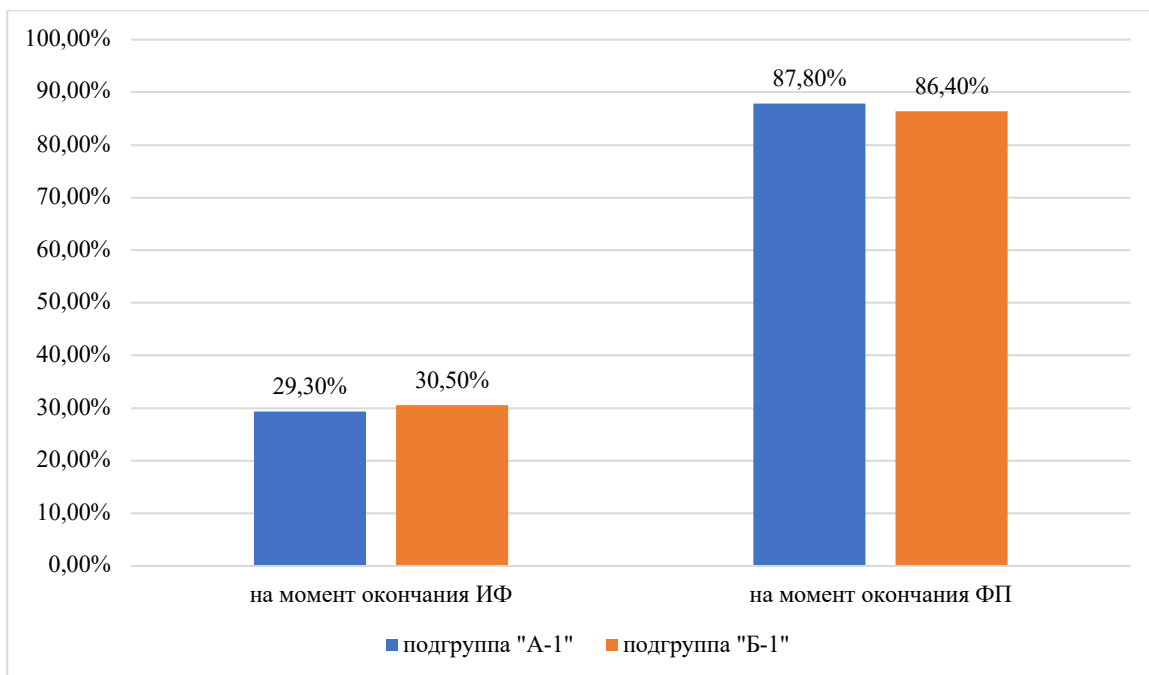


Рисунок 25 – Закрытие полостей распада у впервые выявленных больных ($p>0,05$)

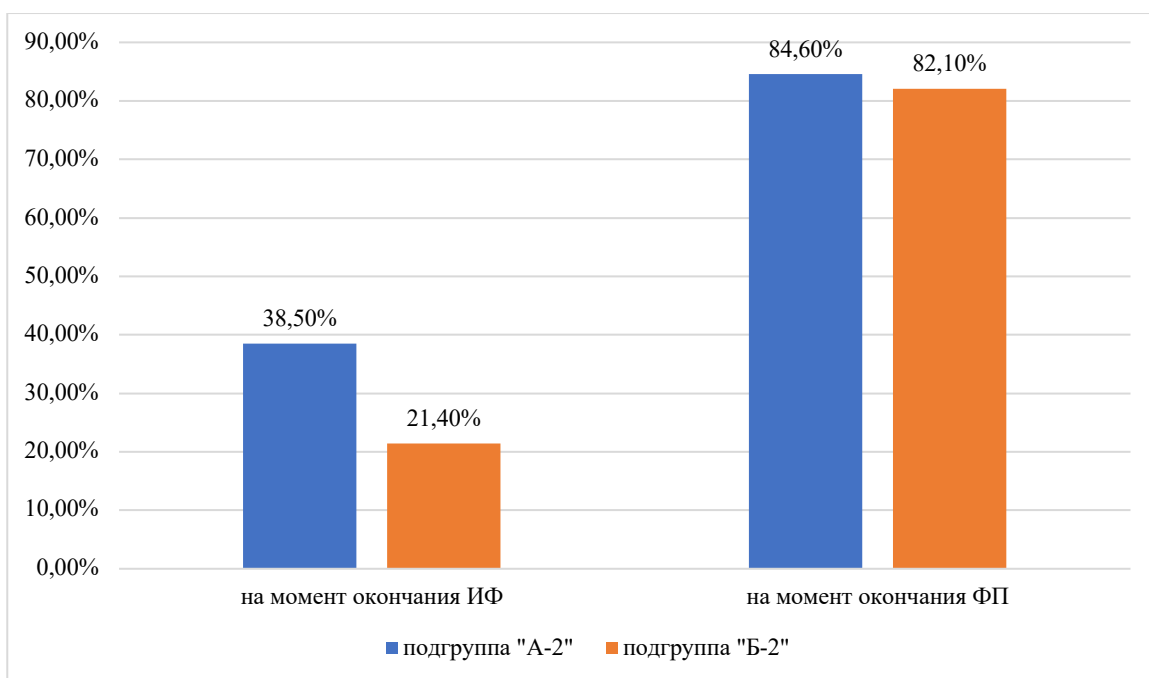


Рисунок 26 – Закрытие полостей распада у ранее леченых больных ($p>0,05$)

Представленные на Рисунках 25 и 26 данные свидетельствуют о том, что к окончанию интенсивной фазы химиотерапии закрытие полостей распада зарегистрировано у 12 из 41 пациента – в 29,3% среди впервые выявленных больных подгруппы «А-1» и у 36 из 118 пациентов – в 30,5% среди впервые выявленных больных подгруппы «Б-1», $p>0,05$; у ранее леченых больных закрытие

полостей распада отмечено у 10 из 26 пациентов – в 38,5% среди ранее леченых больных подгруппы «А-2» и у 6 из 28 пациентов – в 21,4% среди ранее леченых больных подгруппы «Б-2», статистической разницы показателей разных групп не наблюдалось. На момент окончания фазы продолжения закрытие полостей распада зарегистрировано у 36 из 41 пациента – в 87,8% среди впервые выявленных больных подгруппы «А-1» и у 102 из 118 пациентов – в 86,4% среди впервые выявленных больных подгруппы «Б-1», $p>0,05$; у ранее леченых больных закрытие полостей распада отмечено у 22 из 26 пациентов – в 84,6% среди ранее леченых больных подгруппы «А-2» и у 23 из 28 пациентов – в 82,1% среди ранее леченых больных подгруппы «Б-2».

Также была показана эффективность химиотерапии в группах 4-компонентной и 5-компонентной схем лечения в целом, вне зависимости от регистрационных групп (Таблица 30).

Таблица 30 – Частота заживления деструктивных изменений у больных исследуемых групп

Сроки закрытия полостей распада (мес.)		Группа «А» n=67	Группа «Б» n=146	P_{χ^2}
На момент окончания интенсивной фазы (3 месяца)	абс.	22	42	>0,05
	%	32,8%	28,8%	
	95% ДИ	22,19–44,46	21,74–36,36	
На момент окончания лечения	абс.	58	128	>0,05
	%	86,6%	87,7%	
	95% ДИ	77,44–93,61	81,87–92,49	
Деструкция (+) после окончания лечения	абс.	9	21	>0,05
	%	13,4%	14,4%	
	95% ДИ	6,39–22,56	9,18–20,52	

Примечание: * в группе «А» – 180 ± 20 доз, в группе «Б» – 270 доз

По данным Таблицы 30 видно, что к концу интенсивной фазы лечения у 22 (32,8%) пациентов группы «А» и 42 (28,8%) пациентов группы «Б» зарегистрировано закрытие полостей распада ($p>0,05$). К концу фазы продолжения лечения у 58 из 67 (86,6%) больных группы «А» и у 128 из 146 (87,7%) пациентов группы «Б» полости распада не определялись ($p>0,05$). Статистическую

взаимосвязь между сроками закрытия полостей распада и включением аминогликозидов в схему лечения выявить не удалось.

Нами проанализированы результаты лечения ИР-ТБ двумя схемами лечения, отличающимися по длительности курса химиотерапии. Было выявлено, что эффективный курс зарегистрирован у 88,8% пациентов группы «А» при 6-месячной безинъекционной схеме и 88,2% группы «Б» при 9-месячной пятикомпонентной схеме, что не составило достоверного статистически значимого различия ($p > 0,05$).

Результаты лечения ИР-ТБ в разных по количеству препаратов и по длительности лечения схемах по исходам «неэффективный курс», «смерть от туберкулёза» и «смерть от других причин» не имели статистически значимой разницы.

Результаты лечения пациентов групп «А» и «Б» представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Результаты лечения больных обеих групп

Исход курса химиотерапии	Группа «А» n=89		Группа «Б» n=203		P χ^2
	абс.	%	абс.	%	
Эффективный курс	79	88,8	179	88,2	>0,05
Неэффективный курс	6	6,7	14	6,9	>0,05
Умер от туберкулёза	0	0	1	0,5	>0,05
Умер от других причин	2	2,3	6	3,0	>0,05
Выбыл	2	2,3	3	1,5	>0,05

Были оценены рецидивы туберкулёза в течение последующих двух лет после перевода в III группу диспансерного наблюдения. Установлено, что у эффективно леченых пациентов группы «А» было зарегистрировано 4 из 79 (5,1 %) пациента с рецидивами (при этом умерло 2 пациента от разных причин, исключая туберкулёз, и 2 пациента выбыло из-под наблюдения). У эффективно леченых пациентов группы «Б» рецидивы зарегистрированы у 18 из 179 (10,1%) (при этом умерло 6 пациентов от разных причин, исключая туберкулёз, и 3 пациента выбыло из-под наблюдения), $p > 0,05$.

Таким образом, при анализе результатов химиотерапии не было выявлено статистической взаимосвязи между эффективным курсом лечения и включением в

схему химиотерапии препаратов группы аминогликозидов в комплексном лечении с другими противотуберкулёзными препаратами ($p > 0,05$) [60].

Для иллюстрации эффективности 4-компонентной безинъекционной укороченной схемы лечения приводим следующие клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение №2

Больная В. 2003 г.р. (19 лет) в августе 2022 г. обратилась в поликлинику по месту жительства с жалобами на слабость, похудание, кашель с серозной мокротой. В амбулаторных условиях было выполнено флюорографическое исследование органов грудной клетки, заподозрен туберкулёз лёгких, после чего пациентка направлена в противотуберкулёзный диспансер по месту жительства. При обследовании в ПТД реакция на пробу с АТР – папула 17 мм, в мокроте методом люминесцентной микроскопии выявлены КУМ 3+, обнаружена ДНК МБТ, определена лекарственная устойчивость к изониазиду и лекарственная чувствительность к рифампицину и фторхинолонам методом ПЦР-РВ. По результатам КТ ОГК в нижней доле правого лёгкого выявлены фокусы консолидации лёгочной ткани с наличием деструкции до 17 мм в диаметре и очагами обсеменения (Рисунок 27).

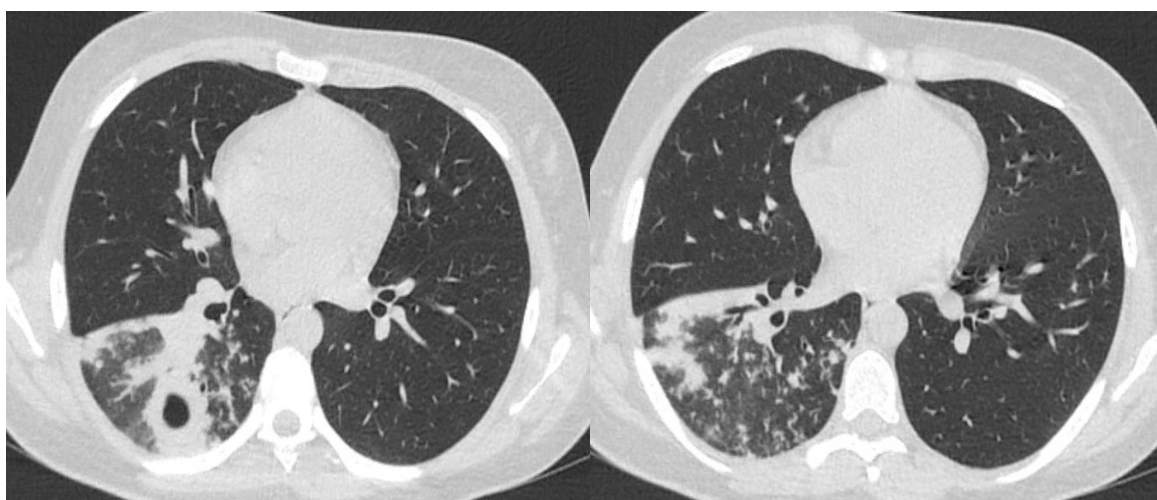


Рисунок 27 – Компьютерная томограмма ОГК пациентки В. при выявлении

Данные объективного обследования: рост – 164 см, вес – 54 кг. Общее состояние удовлетворительное, правильного телосложения, пониженного питания.

Кожные покровы чистые, бледные, периферические лимфатические узлы не увеличены, периферических отеков нет. Видимые слизистые оболочки не изменены. Грудная клетка правильной формы. Обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. Перкуторно над лёгкими определяется лёгочной звук. При аускультации на фоне ослабленного везикулярного дыхания выслушивались влажные хрипы в нижних отделах правого лёгкого. Частота дыхательных движений 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 110/70 мм. рт. ст. ЧСС 84 в мин. Живот мягкий при пальпации, безболезненный во всех отделах. Печень не увеличена, селезёнка не пальпируется. Физиологические отправления в норме. В общем анализе крови: эритроциты – $4,6 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 124 г/л, лейкоциты – $5,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные – 2%, нейтрофилы – 70%, эозинофилы – 1%, базофилы – 0%, лимфоциты – 18%, моноциты – 8%, СОЭ – 30 мм/ч. Биохимические маркеры функции печени в пределах нормы. ФВД: умеренное снижение вентиляционной способности лёгких по обструктивному типу; ЭКГ – ритм синусовый. Вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС). ЧСС 84 удара в 1 минуту. Проведена консультация отоларинголога, выставлен диагноз хронической двусторонней нейросенсорной тугоухости, прием аминогликозидов противопоказан.

На основании полученных данных выставлен основной диагноз – Инфильтративный туберкулёз нижней доли правого лёгкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+). ЛУ к изониазиду. Хроническая двусторонняя нейросенсорная тугоухость.

Пациентка категорически отказалась находиться в условиях стационара. В связи с тем, что она проживала одна в однокомнатной квартире со всеми удобствами, пациентка переведена на амбулаторное видеоконтролируемое лечение. С учётом данных бактериограммы была назначена терапия по протоколу ведения изониазид-резистентного туберкулёза из четырех препаратов: рифампицин 0,6/сут, пиразинамид 1,5/сут, этамбутол 1,2/сут, левофлоксацин 0,75/сут. Аминогликозиды не использовались из-за наличия противопоказаний.

Переносимость лечения была удовлетворительная. На фоне химиотерапии отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика (Рисунок 28).

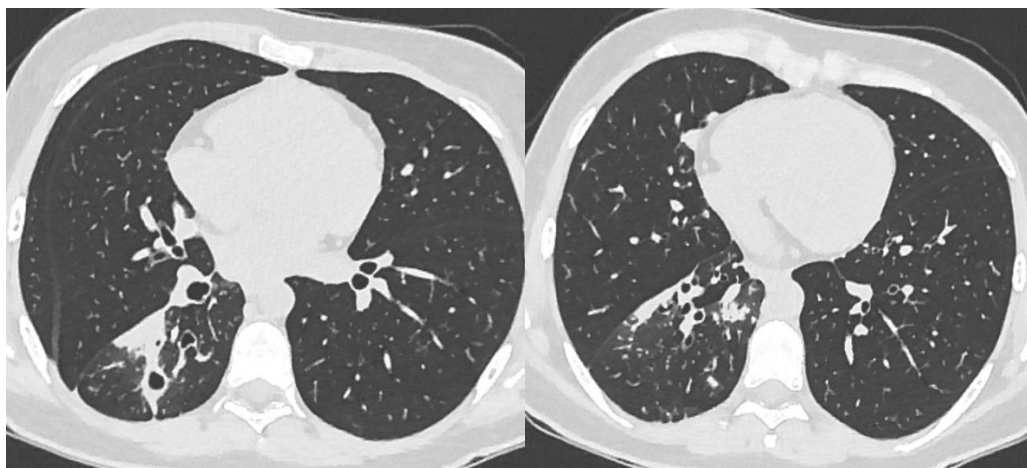


Рисунок 28 – Компьютерная томограмма ОГК пациентки В. через 3 месяца лечения

При контрольном исследовании мокроты бактериовыделение не обнаружено по методу микроскопии через 2 месяца лечения, а по методу посева – через 3 месяца.

При контрольном КТ ОГК через 6 месяцев от начала лечения отмечалась положительная рентгенологическая динамика в виде закрытия полости распада в нижней доле правого лёгкого, значительного уменьшения и частичного рассасывания инфильтративных изменений (Рисунок 29). Пациентка самостоятельно прервала лечение на сроке 6 месяцев.

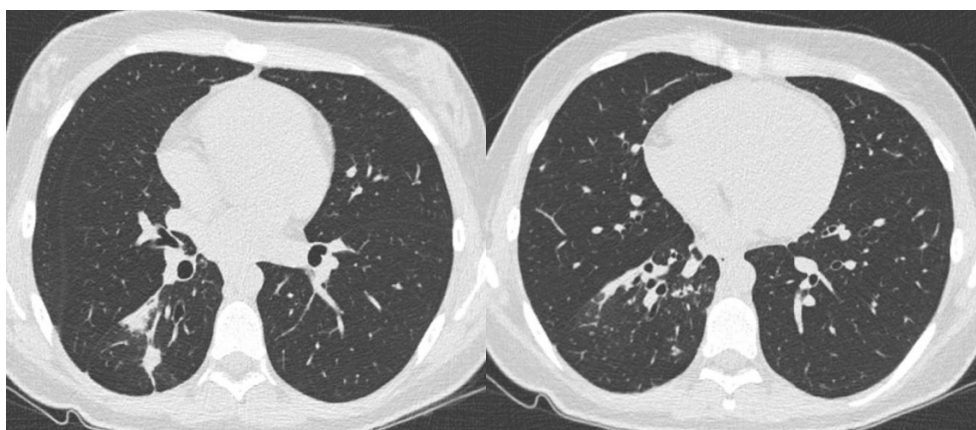


Рисунок 29 – Компьютерная томограмма ОГК пациентки В. через 6 месяцев лечения

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность излечения больного с изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких с прекращением бактериовыделения и закрытием полости распада через 6 месяцев лечения без использования в схеме лечения аминогликозидов.

Учитывая большой процент нежелательных реакций на препараты группы аминогликозидов, таких как ото-, нейро-, нефротоксичность (от 11,0% до 45,0% по данным разных авторов) [14, 118], парентеральный путь введения, то есть привязанность пациента к стационару, препараты данной группы не рекомендуются в схеме лечения пациентов с изониазид-резистентным туберкулёзом.

Клиническое наблюдение №3

Больная А. 1989 г.р. (32 года).

Из анамнеза известно, что был семейный контакт (отец и сестра болели лекарственно-чувствительным туберкулёзом лёгких), пациентке проводилась химиопрофилактика изониазидом.

В январе 2022 года появились жалобы на кашель, слабость, утомляемость, лечилась самостоятельно – без эффекта. Обратилась в поликлинику по месту жительства, при дообследовании на рентгенограмме органов грудной клетки выявлены изменения в лёгком. Самостоятельно обратилась в клинику ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, 24.04.2022 года госпитализирована в отделение терапии №2.

При поступлении в стационар жалобы на кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, одышку при физической нагрузке, слабость, недомогание, снижение аппетита. Кожные покровы сухие, чистые, периферические лимфатические узлы не пальпируются, аускультативно в лёгких дыхание жесткое, слева в подлопаточной области немногочисленные крепитации и небольшое количество влажных хрипов. Частота дыхания – 19 в мин., сердечные тоны приглушены, ритмичные, АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 80 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень по краю рёберной дуги, край ровный,

безболезненный. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Физиологические опавления без особенностей.

При микроскопическом исследовании мокроты от 21.04.2022 г. обнаружены КУМ (1+), методом ПЦР от 21.04.2022 г. обнаружена ДНК МБТ, выявлена ЛУ к изониазиду, ЛЧ – к рифампицину и фторхинолонам.

На КТ ОГК при поступлении в верхней доле левого лёгкого средне- и крупноочаговая диссеминация с тенденцией к слиянию (Рисунок 30).

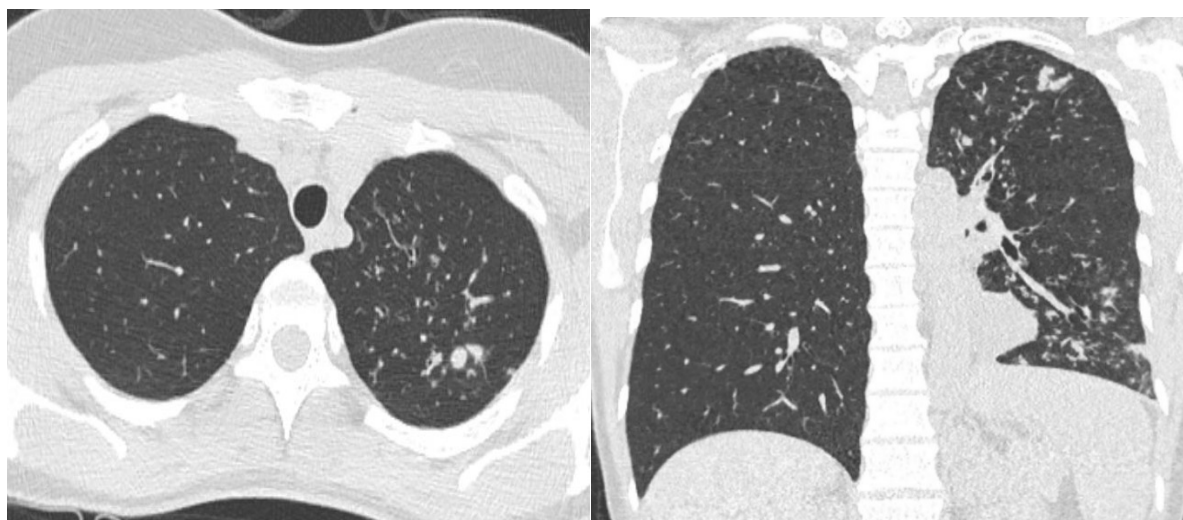


Рисунок 30 – Компьютерная томограмма ОГК пациентки А. при выявлении

В общем анализе крови: эритроциты – $4,75 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 112 г/л, лейкоциты – $6,3 \times 10^9$ /л, нейтрофилы – 61%, эозинофилы – 1%, лимфоциты – 28%, моноциты – 9%, СОЭ – 37 мм/ч. Биохимические показатели функции печени в пределах нормы. ЭКГ – синусовая тахикардия. ЧСС – 86 ударов в мин. Нормальное положение ЭОС. При бронхологическом исследовании установлен инфильтративно-язвенный туберкулёз нижнедолевого бронха слева.

На основании полученных данных выставлен основной диагноз: Инфильтративный туберкулёз левого лёгкого в фазе обсеменения, МБТ (+), Лекарственная устойчивость к изониазиду. Инфильтративно-язвенный туберкулёз нижнедолевого бронха левого лёгкого.

С учётом данных бактериограммы была назначена терапия по протоколу ведения изониазид-резистентного туберкулёза в объеме четырех препаратов:

рифампицин 0,6/сут, пиразинамид 1,5/сут, этамбутол 1,2/сут, левофлоксацин 0,75/сут. Переносимость лечения была удовлетворительная. На фоне химиотерапии отмечена положительная клинико-рентгенологическая динамика (Рисунок 31).

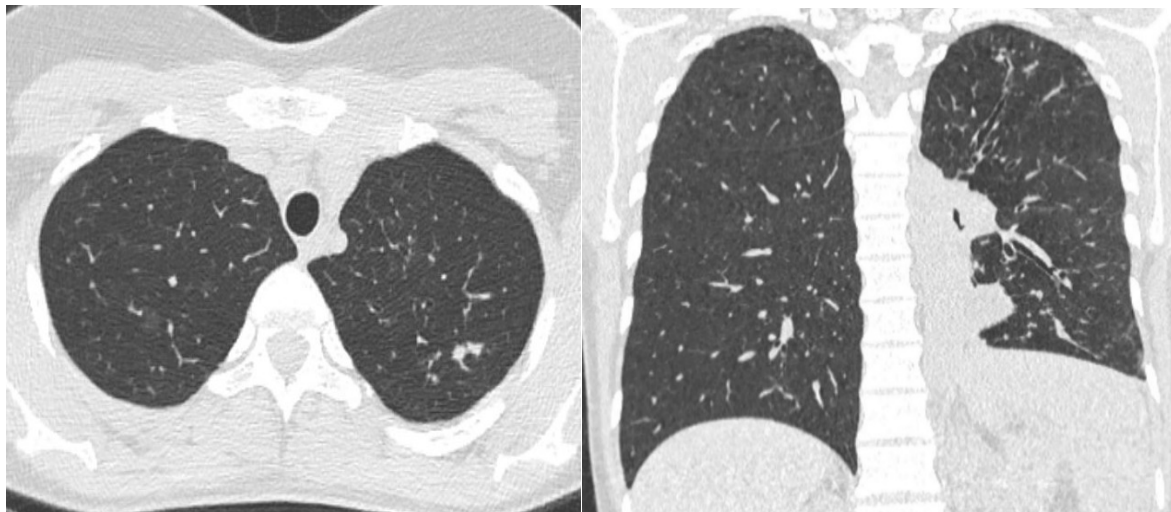


Рисунок 31 – Компьютерная томограмма ОГК пациентки А. через 3 месяца лечения

При контрольном исследовании мокроты методом микроскопии и методом посева на плотные питательные среды к окончанию 3 месяца интенсивной фазы лечения бактериовыделение прекратилось. При контрольном КТ ОГК через 3 месяца от начала лечения отмечается положительная рентгенологическая динамика в виде выраженного уменьшения количества и размеров очагов и фокусов в левом лёгком. Пациентка была выписана из клиники в диспансер по месту жительства через 3 месяца в удовлетворительном состоянии и продолжила лечение до 6 месяцев. Далее лечение прервала.

При контрольном исследовании на КТ ОГК через год после окончания лечения (сентябрь 2023 г.) наблюдается рентгенологическая картина в виде малых остаточных изменений после перенесенного туберкулёза (Рисунок 32).

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность излечения больного с изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких с прекращением бактериовыделения при применении краткосрочной четырехкомпонентной безинъекционной схемы.

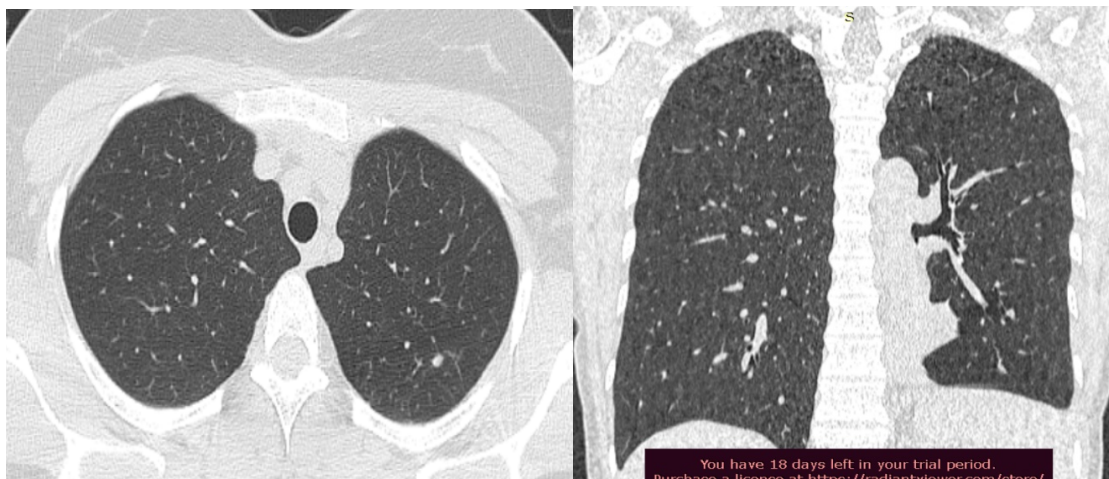


Рисунок 32 – Компьютерная томограмма ОГК пациентки А. через 12 месяцев после окончания лечения

По исходу «эффективное лечение» 6- и 9-месячные схемы лечения туберкулёза лёгких с устойчивостью к изониазиду и чувствительностью к рифампицину имеют одинаковую эффективность.

Сокращение сроков лечения позволило уменьшить количество противотуберкулёзных препаратов для лечения, а также сократило сроки лечения туберкулёза на 3 месяца. Уменьшение сроков лечения туберкулёза и количества противотуберкулёзных препаратов в схеме лечения должно способствовать сокращению количества нежелательных явлений на противотуберкулёзные препараты и увеличению приверженности пациентов к лечению.

5.3. Заключение по Главе 5

Проведен анализ эффективности лечения больных с ИР-ТБ в зависимости от применяемых схем химиотерапии. Для этого 292 больных с ИР-ТБ туберкулёзом были разделены на группы, согласно используемой лечебной схемы из 4 либо 5 противотуберкулёзных препаратов, составленной с учетом данных о лекарственной чувствительности МБТ и сроков лечения: 6-ти либо 9-ти месячный курс. Группы были сопоставимы между собой по возрастно-половому составу и характеристикам туберкулёзного процесса.

Эффективность химиотерапии у больных обеих групп не имела статистически значимого различия: эффективный курс зарегистрирован у пациентов группы «А» при 6-месячной безинъекционной схеме в 88,8%, у пациентов группы «Б» при 9-месячной пятикомпонентной схеме – в 88,2%.

При анализе рецидивов туберкулёза в течение последующих двух лет после перевода в III группу диспансерного наблюдения установлено: у эффективно леченых пациентов рецидивы зарегистрированы в группе «А» – в 5,1%, в группе «Б» – в 10,1%, $p > 0,05$.

Таким образом, проведенное исследование показало, что эффективность лечения (абациллирование мокроты и заживление деструктивных изменений в лёгких) 4-компонентной безинъекционной схемы аналогичны стандартной 5-компонентной схеме, при этом сроки лечения стали короче на 3 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История развития лекарственной устойчивости МБТ тесно связана с историей открытия и практического применения противотуберкулёзных химиотерапевтических средств. Химиотерапия заключается в применении лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ и уничтожающих их в организме больного. Как и у других микроорганизмов, у МБТ имеются механизмы, позволяющие приспосабливаться к различным условиям внешней среды, в т. ч. вырабатывать резистентность к воздействующим на них противотуберкулёзным препаратам [44].

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза в настоящее время является основным препятствием для проведения эффективной химиотерапии. Одной из задач фтизиатрической службы является предотвращение развития и дальнейшего распространения лекарственно устойчивых штаммов. Химиотерапия остаётся основным методом лечения туберкулёза. Однако неэффективная химиотерапия приводит к селекции устойчивых штаммов возбудителя и формированию резистентного туберкулёза. Устойчивость к изониазиду при сохранённой чувствительности к рифампицину не только повышает риск формирования МЛУ-ТБ, но и является важнейшим фактором неблагоприятного отдалённого результата лечения. Учитывая сохраняющуюся высокую актуальность применения в современных лечебных и профилактических режимах изониазида, представляет высокий научный и практический интерес изучение вопроса устойчивости к данному химиопрепарату. Актуальность исследования подчеркивает и то, что изониазид-резистентный туберкулёз можно успешно лечить несколькими режимами лечения, однако оптимальный режим химиотерапии и продолжительность терапии неясны. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения от 2016 и 2020 г. по лечению туберкулёза с устойчивостью к изониазиду рекомендовано использовать 4-компонентную безинъекционную схему применения рифампицина, этамбутола, пиразинамида и левофлоксацина в течение 6 месяцев [83, 125]. В случае дополнительной устойчивости (например, к

фторхинолонам или пипразинамиду) следует применять индивидуальные схемы лечения, включающие препараты второго ряда. В Российской Федерации Приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулёза органов дыхания» введен II режим лечения для изониазид-резистентного туберкулёза: 3 месяца фаза интенсивной терапии, включающая применение пяти препаратов: рифампицин, этамбутол, пипразинамид, левофлоксацин и амикацин/канамицин; и 6 месяцев фаза продолжения без инъекционного препарата [38]. Выпущенные в 2020 г. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», устанавливают длительность лечения по II режиму не менее 6 месяцев, но предусматривают продление приема препаратов в случаях сохранения бактериовыделения, подтверждённого микроскопическими и/или культуральными методами, после приема 90 доз, отсутствия рентгенологической динамики после приема 90 доз и при распространенном деструктивном процессе. В схему лечения рекомендуется включать 4 препарата: рифампицин, этамбутол, пипразинамид и левофлоксацин [20]. Различия длительности лечения сроком 9 месяцев в приказе № 951 и 6 месяцев в последних клинических рекомендациях, а также разные рекомендации по количеству противотуберкулёзных препаратов в схеме вызывают противоречивые мнения у специалистов об эффективности более короткого режима терапии [5, 59]. Вместе с тем, в литературе недостаточно освещен вопрос об особенностях течения и эффективности лечения туберкулёза с указанным спектром устойчивости МБТ как среди впервые выявленных больных, так и в группах ранее неэффективно леченых пациентов.

Исходя из вышеизложенного была сформулирована цель исследования – оптимизация лечения больных туберкулёзом лёгких с лекарственной устойчивостью возбудителя к изониазиду при сохранённой чувствительности к рифампицину на основе оценки эффективности краткосрочного безинъекционного 4-компонентного режима химиотерапии.

В задачи исследования входило: изучить спектр лекарственной устойчивости возбудителя к препаратам основного и резервного ряда у больных туберкулёзом с

изониазид-резистентным туберкулёзом; оценить влияние спектра лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам, входящим в схемы химиотерапии при лечении больных с изониазид-резистентным туберкулёзом на эффективность лечения; изучить частоту рецидивов заболевания туберкулёзом органов дыхания с изониазид-резистентным туберкулёзом в течение двух лет после окончания химиотерапии; изучить частоту нарастания лекарственной устойчивости микобактерий в группе больных с изониазид-резистентным туберкулёзом при рецидиве, определить предикторы риска развития рецидива; провести сравнительный анализ эффективности лечения у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом при применении различных схем химиотерапии.

Для решения поставленных задач проведено ретроспективное наблюдательное когортное исследование 1860 больных туберкулёзом органов дыхания с устойчивостью МБТ к изониазиду и сохранённой чувствительностью к рифампицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулёзным препаратам, зарегистрированных для лечения в 2015 году в 18 субъектах Российской Федерации.

Для изучения спектра лекарственной устойчивости возбудителя исследуемые пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности течения туберкулёза органов дыхания: 1-я группа – 1220 пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания, 2-я группа – 640 больных с ранее леченым туберкулёзом органов дыхания. В обеих группах преобладали мужчины – 898 (73,6%) в 1-й группе и 517 (80,8%) во 2-й группе, ($p < 0,05$), возрастной категории 30–39 лет – 357 (29,3%) и 188 (29,4%) соответственно. Однако среди больных с впервые выявленным ТОД по сравнению с ранее лечеными больными статистически значимо чаще регистрировали лиц возрастной группы 17–29 лет – 206 (16,9%) и 58 (9,1%) соответственно ($p < 0,05$).

В структуре клинических форм туберкулёза органов дыхания, вызванного изониазид-резистентными штаммами возбудителя в 1-й и 2-й группах преобладали инфильтративная – 726 (59,5%) и 326 (50,9%) и диссеминированная – 343 (28,1%) и 170 (26,6%) формы соответственно. Фиброзно-кавернозную форму ТОД

статистически значимо чаще выявляли у больных с ранее леченым ТОД в отличие от пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания – 76 (12,4%) и 33 (2,6%) ($p < 0,05$) соответственно.

Отмечена высокая частота бактериовыделения в 1-й и 2-й группах – 1069 (87,6%) и 572 (89,4%), установленная с помощью микробиологических методов исследования (люминесцентной микроскопии и посева) – 491 (45,9%) и 296 (51,7%) ($p < 0,05$). При этом у подавляющего большинства пациентов обеих групп выявляли устойчивость МБТ к изониазиду (при возможной устойчивости к стрептомицину) – 682 (65,0%) и 360 (64,8%). Реже определяли устойчивость МБТ к комбинациям «изониазид + этамбутол» – 129 (12,3%) и 73 (13,1%) и «изониазид + протионамид» – 72 (6,9%) и 21 (3,8%). Устойчивость возбудителя ТОД к комбинациям «изониазид + канамицин», «изониазид + офлоксацин», «изониазид + этамбутол + протионамид», «изониазид + этамбутол + канамицин», «изониазид + этамбутол + офлоксацин», «изониазид + канамицин + протионамид», «изониазид + офлоксацин + протионамид», «изониазид + канамицин + офлоксацин» выявляли в единичных случаях.

До начала химиотерапии у подавляющего большинства больных 1-й и 2-й групп наблюдали сохранённую чувствительность МБТ к аминогликозидам и фторхинолонам – 734 (83,8%) и 158 (64,8%), ($p < 0,05$). Напротив, ЛУ МБТ к аминогликозидам и фторхинолонам отмечали редко и в основном у пациентов с ранее леченым ТОД по сравнению с больными с впервые выявленным туберкулёзом лёгких – 26 (10,7 %) и 39 (4,5%) ($p < 0,05$).

Проведённый анализ отдаленных результатов лечения туберкулёза органов дыхания показал благоприятные результаты противотуберкулёзной терапии у подавляющего большинства пациентов обеих групп – 935 (83,4%). При этом у больных с впервые выявленным ТОД отдаленные благоприятные результаты лечения отмечали достоверно чаще по сравнению с ранее лечеными пациентами – 771 (88,0%) и 164 (67,2%) ($p < 0,05$).

В качестве негативного фактора, статистически значимо влияющего на эффективность химиотерапии, определяли исходную устойчивость МБТ к

фторхинолонам и аминогликозидам, независимо от длительности течения туберкулёза органов дыхания (ОШ=0,21; 95% ДИ 0,13–0,36; $p<0,05$).

Среди пациентов 1-й и 2-й групп в процессе лечения регистрировали формирование резистентности МБТ к рифампицину с одинаковой частотой – 23 (13,2%) и 23 (15,5%), без статистически значимой разницы.

Нарастание лекарственной устойчивости к аминогликозидам отмечали достоверно чаще у пациентов с ранее леченым ТОД по сравнению с больными с впервые выявленным ТОД – 13 (19,1%) против 9 (7,1%) ($p<0,05$).

Аналогичную тенденцию наблюдали при развитии лекарственной устойчивости к фторхинолонам – статистически значимо чаще у больных с ранее леченым ТОД – 12 (19,1%) в отличие от таковых с впервые выявленным ТОД – 5 (4,0%) ($p<0,05$).

Наиболее значимыми медицинскими факторами, способствующими амплификации лекарственной устойчивости до МЛУ, являются: первичная лекарственная устойчивость МБТ к комбинации препаратов «изониазид + аминогликозид + фторхинолон» (ОШ=3,86; 95% ДИ 1,12–6,88; $p<0,05$); назначение стартовой комбинации препаратов основного ряда (I режим химиотерапии) до получения результата ТЛЧ (ОШ=2,09; 95% ДИ 1,11–3,99; $p<0,05$) и распространённый деструктивный процесс в лёгких (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,14–4,03; $p<0,05$).

Полученные результаты показали, что для предотвращения развития множественной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулёзом органов дыхания, вызванным изониазид-резистентными штаммами возбудителя, необходимо: использование качественных быстрых методов определения ЛУ МБТ к другим противотуберкулёзным препаратам основного и резервного ряда; дифференцированный подход к выбору адекватной схемы химиотерапии туберкулёза на основании данных ТЛЧ; исключение стартового эмпирического режима химиотерапии с использованием комбинации препаратов основного ряда.

Для изучения частоты рецидивов из всех исследуемых больных с изониазид-устойчивым туберкулёзом были отобраны те пациенты, которые успешно

завершили полный курс химиотерапии (благоприятный отдаленный результат) – 1271 пациент. В течение двух лет наблюдения было зарегистрировано 10,31% (131/1271) рецидива туберкулёза лёгких. Рецидивы обнаруживались чаще у мужчин, чем у женщин: 76,3% (100/131) против 23,7% (31/131). При анализе возрастного состава выявлено, что рецидивы возникают в более старшем возрасте (55–64 года) в отличие от впервые выявленного заболевания (25–34 года) ($p < 0,05$). Большинство пациентов с рецидивами выявлено при профилактических осмотрах (64,1%), как и с впервые диагностированным туберкулёзом (59,3%), ($p > 0,05$).

Установлено, что в структуре клинических форм в обеих группах достоверно чаще наблюдались инфильтративная и диссеминированная формы: 80,1% (105/131) у больных с рецидивами и 87,5% (998/1140) у больных с впервые выявленным туберкулёзом, ($p < 0,05$). Однако среди клинических форм при рецидивах достоверно чаще наблюдалась фиброзно-кавернозная форма туберкулёза 7,6% против 2,8% при первом выявлении изониазид-резистентного туберкулёза ($p < 0,05$). Отмечена высокая частота деструкции лёгочной ткани: рецидивы туберкулёза отличались от впервые выявленного туберкулёза большей долей распада лёгочной ткани (77,1% против 62,6%) ($p < 0,05$). Уровень больных с хронической сопутствующей патологией (61,1% против 51,3%) при рецидивах туберкулёза был выше ($p < 0,05$), как и доля неработающих лиц трудоспособного возраста (62,6% против 53,6%) при рецидивах туберкулёза была также достоверно выше ($p < 0,05$).

Для выявления нарастания лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза лёгких обязательным являлось уточнение характера течения исходного заболевания туберкулёза до развития рецидива. В структуре клинических форм при первом выявлении изониазид-резистентного туберкулёза, так же, как и у больных с развившимися рецидивами преобладали инфильтративный (55,7%) и диссеминированный (29,7%) туберкулёз лёгких, на все остальные формы приходилось 14,6% ($p < 0,05$). Однако у больных с развившимися рецидивами туберкулёза в сравнении с исходным заболеванием до развития рецидива отмечался частый переход в другую клиническую форму, утяжеление

предшествующих клинических форм и достоверно чаще регистрирующийся распад лёгочной ткани 77,1% против 63,4% соответственно ($p < 0,05$).

Бактериовыделение при первом выявлении ИР-ТБ было установлено в 92,4% случаев. Среди больных с рецидивами туберкулёза доля бактериовыделителей составила 89,3%. Для оценки нарастания спектра лекарственной устойчивости возбудителя были проанализированы в динамике результаты ТЛЧ у больных при впервые выявленной устойчивости к изониазиду и при развитии рецидива туберкулёза лёгких. Наиболее часто у больных обеих групп регистрируется лекарственная устойчивость к комбинации «изониазид + стрептомицин» – 28,2% при первом выявлении и 19,7% при развитии рецидива. Достаточно часто наблюдается ЛУ к комбинации «изониазид + этионамид» у 16,0% и 11,1% соответственно, к комбинации «изониазид + этамбутол» у 10,7% и 7,7% соответственно и к комбинации «изониазид + этамбутол + этионамид» – 6,9% и 6,0%. При развитии рецидивов отмечено появление ЛУ возбудителя к рифампицину. МЛУ МБТ регистрировалась в 37,6% (95%ДИ 29,08–46,54). Амплификация ЛУ при выявлении рецидивов туберкулёза у больных с изониазид-устойчивыми штаммами в нашем исследовании представлена следующим образом: к рифампицину – 37,6%, к аминогликозидам – 18,5%, к фторхинолонам – 15,8%.

При изучении факторов риска, способствовавших развитию рецидивов заболевания, было установлено, что к ним относятся: наличие лекарственной устойчивости МБТ как только к изониазиду при выявлении ИР-ТБ (ОШ=0,44; 95%ДИ 0,30-0,66; $p < 0,05$), так и устойчивость МБТ к комбинации «изониазид + аминогликозид + фторхинолон» (ОШ=7,26; 95% ДИ 3,90–13,55; $p < 0,05$), эмпирическое применение комбинации противотуберкулёзных препаратов основного ряда в период ожидания результата ТЛЧ (ОШ=0,36; 95% ДИ 0,24–0,57; $p < 0,05$), наличие хронических сопутствующих заболеваний других органов и систем (ОШ=1,43; 95% ДИ 1,00–2,07; $p < 0,05$), наличие хронического алкоголизма (ОШ=2,25; 95% ДИ 1,02–5,00; $p < 0,05$) и отсутствие работы у лиц трудоспособного возраста (ОШ=1,98; 95% ДИ 1,36–2,88; $p < 0,05$).

Также установлено, что распространённость туберкулёзного процесса, наличие бактериовыделения и деструкции лёгочной ткани при первом выявлении изониазид-резистентного туберкулёза не влияли на возможность развития рецидивов туберкулёза в дальнейшем. Поэтому вышеуказанные факторы не были отнесены к факторам риска развития рецидивов туберкулёза.

Для оценки эффективности и выбора оптимального режима химиотерапии был проведен анализ эффективности химиотерапии в зависимости от назначенных препаратов и длительности лечения. Всего было отобрано 292 пациента с изониазид-резистентным туберкулёзом, которые были разделены на две группы в зависимости от количества препаратов, входящих в схему лечения, и сроков лечения. При применении четырехкомпонентной (безинъекционной) схемы лечения больных изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких (рифампицин + этамбутол + пиразинамид + левофлоксацин) в сравнении с пятикомпонентной схемой (рифампицин + этамбутол + пиразинамид + левофлоксацин + амикацин) эффективность лечения по прекращению бактериовыделения (94,4% против 95,1% соответственно, $p > 0,05$) и по заживлению деструктивных изменений (86,6% против 87,7% соответственно, $p > 0,05$) статистически не различается. Исход курса химиотерапии у больных изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких при использовании в схемах лечения четырех ПТП (безинъекционная схема лечения) расценен как эффективный у 88,8% и сопоставим с эффективностью пятикомпонентной (стандартной) схемы – 88,2% ($p > 0,05$).

Суммируя результаты проведённых исследований по изучению эффективности схем химиотерапии у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом, следует отметить явное преимущество схемы химиотерапии, основу которых составляет четырехкомпонентная (безинъекционная) схема: рифампицин + этамбутол + пиразинамид + левофлоксацин (Приложение А).

ВЫВОДЫ

1. У больных туберкулёзом лёгких с сохранённой чувствительностью к рифампицину и резистентностью к изониазиду (ИР-ТБ) наиболее часто встречается устойчивость только к изониазиду – 77,5%, реже определяется устойчивость МБТ к комбинациям «изониазид + этамбутол» – в 15,0% и «изониазид + протионамид» – в 6,9%.
2. Лекарственная устойчивость к комбинации препаратов «фторхинолоны + аминогликозиды» у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких является предиктором неэффективности лечения (ОШ=0,21; 95% ДИ 0,13–0,36; $p<0,05$).
3. Факторами риска развития МЛУ *M. tuberculosis* у больных изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких являются: первичная лекарственная устойчивость МБТ к комбинации препаратов «изониазид + аминогликозид + фторхинолон» (ОШ=3,86; 95% ДИ 1,12–6,88; $p<0,05$); назначение стартовой комбинации препаратов основного ряда (I режим химиотерапии) в период ожидания результата ТЛЧ (ОШ=2,09; 95% ДИ 1,11–3,99; $p<0,05$); распространённый деструктивный процесс в лёгких (ОШ=2,14; 95% ДИ 1,14–4,03; $p<0,05$).
4. Рецидивы туберкулёза лёгких в течение двух лет после излечения пациентов с первичным изониазид-резистентным туберкулёзом зарегистрированы в 10,31% (95% ДИ 8,75–12,10%) случаев.
5. Развитие рецидивов чаще наблюдается у больных изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких, когда при первом эпизоде заболевания были зарегистрированы: наличие лекарственной устойчивости МБТ к комбинации «изониазид + аминогликозид + фторхинолон» (ОШ=7,26; 95% ДИ 3,90–13,55; $p<0,05$), или эмпирическое применение комбинации противотуберкулёзных препаратов основного ряда в период ожидания результата ТЛЧ (ОШ=0,36; 95% ДИ 0,24–0,57; $p<0,05$), или наличие хронических сопутствующих заболеваний других органов и систем (ОШ=1,43; 95% ДИ 1,00–2,07; $p<0,05$), или наличие хронического

алкоголизма (ОШ=2,25; 95% ДИ 1,02–5,00; $p<0,05$), или отсутствие работы у лиц трудоспособного возраста (ОШ=1,98; 95% ДИ 1,36–2,88; $p<0,05$).

6. Формирование лекарственной устойчивости к рифапмицину в процессе лечения у больных с изониазид-резистентным туберкулёзом наблюдается у 37,6% и является ведущей причиной развития рецидивов у больных данной категории. Формирование лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам в процессе лечения наблюдается у 15,8% этих больных.

7. Эффективность лечения больных изониазид-резистентным туберкулёзом лёгких при применении 4-компонентной (безинъекционной) схемы химиотерапии (рифампицин + этамбутол + пиразинамид + левофлоксацин) сопоставима со стандартной 5-компонентной схемой (рифампицин + этамбутол + пиразинамид + левофлоксацин + амикацин) по прекращению бактериовыделения (94,4% против 95,1% соответственно, $p>0,05$), по заживлению деструкций в лёгочной ткани (86,6% против 87,7% соответственно, $p>0,05$). При этом срок лечения уменьшается на 3 месяца (6 месяцев и 9 месяцев соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для предотвращения развития множественной лекарственной устойчивости МБТ у больных туберкулёзом лёгких, вызванным изониазид-резистентными штаммами возбудителя, рекомендуется:

- использование молекулярно-генетических методов определения ЛУ МБТ к противотуберкулёзным препаратам (как минимум к изониазиду, рифампицину и фторхинолону) до начала лечения;
- дифференцированный подход к выбору адекватной схемы химиотерапии туберкулёза лёгких;
- исключение стартового эмпирического режима химиотерапии с использованием комбинации препаратов основного ряда.

2. Для выявления нарастания лекарственной устойчивости возбудителя туберкулёза лёгких обязательным является уточнение характера течения первого эпизода заболевания туберкулёзом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРЗ	момент выявления рецидива
ГДН	группа диспансерного наблюдения
ДИ	доверительный интервал
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИР-ТБ	изониазид-резистентный туберкулёз
КОЕ	колониеобразующая единица
КТ	компьютерная томография
КУМ	кислотоустойчивые микобактерии
ЛТИ	латентная туберкулёзная инфекция
ЛЧ	лекарственная чувствительность
ЛУ	лекарственная устойчивость
МБТ	микобактерии туберкулёза
МИК	минимальные ингибирующие концентрации
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
ОГК	органы грудной клетки
ОШ	отношение шансов
ПТД	противотуберкулёзный диспансер
ПТП	противотуберкулёзные препараты
ПЦР	полимеразная цепная реакция
ПЭЗ	первый эпизод заболевания
РНК	рибонуклеиновая кислота
РФ	Российская Федерация
СОЭ	скорость оседания эритроцитов

ТБ	туберкулёз
ТЛЧ	тесты на лекарственную чувствительность
ТОД	туберкулёз органов дыхания
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧСС	частота сердечных сокращений
ХТ	химиотерапия
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ЭК	эндобронхиальный клапан
ЭКГ	электрокардиография
ЭОС	электрическая ось сердца
Вq	бедаквилин
Сm	капреомицин
Сs	цикloserин
Е	этамбутол
Еto	этионамид
Н	изониазид
Нb	гемоглобин
HR	изониазид в сочетании с рифампицином
HZ/HE	изониазид в сочетании с пиразинамидом/этамбутолом
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
Кm	канамицин
Lfx	левофлоксацин
Lzd	линезолид
Mfx	моксифлоксацид
Ofx	офлоксацин
Pto	протионамид
R	рифампицин
RTF	resistance transfer factor
S	стрептомицин
SLID	second-line injectable drug

Tzd

теризидон

Z

пиразинамид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в экспериментальных регионах России, внедряющих программу ВОЗ по борьбе с туберкулезом / Э.В. Севастьянова, М.В. Шульгина, В.А. Пузанов [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2002. – Т. 79. – № 12. – С. 11–14.
2. Андреева, О.А. Эффективность лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких или рецидивом с лекарственной чувствительностью микобактерий: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Андреева Оксана Александровна; ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ. – Санкт-Петербург, 2011. – 152 с.
3. Андрианова, А.Ю. Рецидивы туберкулеза органов дыхания у лиц с остаточными посттуберкулезными изменениями, снятых с учета противотуберкулезных учреждений: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Андрианова Анна Юрьевна; ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. – Москва, 2012. – 162 с.
4. Ваниев, Э.В. Эффективность химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 – Фтизиатрия / Ваниев Эдуард Владимирович; ГУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН. – Москва, 2008. – 140 с.
5. Влияние разных доз изониазида на сроки прекращения выделения микобактерий у больных лекарственно-чувствительным туберкулезом легких / А.О. Марьяндышев, О.А. Андреева, Д.В. Перхин [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10. – № 2. – С. 84–90.
6. Воробьева, О.А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза – современный взгляд на проблему / О.А. Воробьева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т. 77. – № 2. – С. 5–8.
7. Воробьева, О.А. Особенности биологических свойств микобактерий туберкулеза, распространенных на территории Иркутской области /

О.А. Воробьева, В.С. Семечкина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 5–1 (87). – С. 32–34.

8. Давыдов, Д.С. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века / Д.С. Давыдов // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18. – № 1 (65). – С. 50–56.

9. Дауров, Р.Б. Эффективность химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при раннем назначении резервных химиопрепаратов: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Дауров Рамазан Борисович; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН. – Москва, 2011. – 153 с.

10. Дорогова, О.Е. Индивидуализированная химиотерапия больных инфильтративным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Дорогова Оксана Егоровна; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Якутск, 2017. – 142 с.

11. Дорожная карта по предупреждению и борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом. Комплексный план действий по профилактике и борьбе с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Европейском регионе ВОЗ на 2011–2015 гг. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2011. – 103 с. – URL: <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnyye-publikaczii/tuberkulez/2041.html> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)

12. Ениленис, И.И. Хирургическое лечение деструктивного туберкулеза легких у больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий: дис. ... док. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия; 14.01.17 – Хирургия

/ Ениленис Инга Игоревна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2018. – 255 с.

13. Захаров, А.В. Эффективность лечения туберкулёза лёгких с устойчивостью возбудителя к изониазиду и экспериментальное обоснование эффективности применения наночастиц серебра: дис. ... док. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия; 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология / Захаров Андрей Владимирович; ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулёза». – Москва, 2019. – 255 с.

14. Иванова, Д.А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование: дис. ... док. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Иванова Диана Александровна; ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». – Москва, 2018. – 335 с.

15. Инструкция «Химиопрофилактика туберкулеза» / Утверждено Министерством здравоохранения СССР от 24.03.1988 г. № 06-14/11-14.

16. Исаева, Т.Х. Течение и эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких в зависимости от генотипа *M. tuberculosis*: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Исаева Тамила Хисамутдиновна; ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН. – Москва, 2012. – 152 с.

17. Канищев, В.В. Некоторые научно-практические аспекты эффективного использования в медицинских организациях дезинфицирующих средств без возможности адаптации к ним болезнетворных организмов / В.В. Канищев, Н.И. Еремеева // Дезинфекционное дело. – 2017. – № 4 (102). – С. 41–48.

18. Клинические рекомендации. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Утверждены Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров». Год утверждения: 2016. – 44 с. – URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_1.pdf – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)

19. Клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у взрослых (Коды по МКБ: А15-А16, А19 часть) / П.К. Яблонский, И.А. Васильева, А.Э. Эргешов [и др.]. – Год утверждения: 2013. – URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/tuz_organov_dyhaniia_2014/index.html#Клинические_рекомендации_по_диагностике_и_лечению_туберкулеза_органов_дыхания_у_взрослых – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)
20. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. Разработчик: Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»; Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». Год утверждения: 2022. – 151 с. – URL: <https://edu.nmrc.ru/wp-content/uploads/2023/07/КР16.pdf> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)
21. Корецкая, Н.М. Динамика первичной лекарственной резистентности микобактерий при инфильтративном туберкулезе / Н.М. Корецкая, А.А. Чушкина, А.Н. Наркевич // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 1 (79). – С. 66–69.
22. Короткий 3-месячный курс сочетания изониазида и пиперазинамида в сравнении с 6-месячным режимом изониазида в профилактике туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных взрослых: рандомизированное клиническое исследование / З.М. Загдын, С.И. Дырул, Ш. Шеной [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 54–64.
23. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний) / И.А. Бурмистрова, А.Г. Самойлова, Т.Е. Тюлькова, Э.В. Ваниев, Г.С. Баласанянц, И.А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 1. – С. 54–61.
24. Макаров, И.Ю. Анализ структуры и тенденций развития лекарственной резистентности микобактерий туберкулеза на территории Амурской области / И.Ю. Макаров, А.А. Григоренко, Л.П. Андреева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 50–52.
25. Маркелов, Ю.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в

Республике Карелия: дис. ... док. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Маркелов Юрий Михайлович; ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ. – Санкт-Петербург, 2011. – 203 с.

26. Методические рекомендации «Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний (туберкулеза, вирусных гепатитов и ИППП) у взрослых и подростков, больных ВИЧ-инфекцией» / Утв. Минздравсоцразвития РФ от 29.12.2006 № 7126-РХ. – 41 с. – Текст: непосредственный.

27. Мусатова, Н.В. Течение и эффективность лечения больных диссеминированным туберкулезом легких в условиях Северного региона: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 – Фтизиатрия / Мусатова Наталья Владимировна; ГУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» РАМН. – Москва, 2009. – 170 с.

28. Нарастание спектра лекарственной устойчивости возбудителя на фоне неадекватной химиотерапии туберкулеза легких / И.А. Бурмистрова, Э.В. Ваниев, А.Г. Самойлова, О.В. Ловачева, И.А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – № 8. – С. 46–51.

29. Николенко, Н.Ю. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика лечения больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: дис. ... канд. фарм. наук: 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология / Николенко Николай Юрьевич; ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Москва, 2022. – 159 с.

30. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией: пособие для врачей / Рабочая группа высокого уровня по туберкулезу Российской Федерации, Рабочая группа координационного совета М-ва здравоохранения и социального развития по профилактике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией; [О.П. Фролова и др.]. – Тверь: Триада. 2007. – 119 с. – ISBN: 978-5-94789-210-9. – Текст: непосредственный.

31. Отдалённые результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания / И.А. Васильева, А.Э. Эргешов,

А.Г. Самойлова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т.89. – № 4. – С. 3–8.

32. 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. – ISBN: 978-5-94116-030-3. – Текст: непосредственный.

33. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2021–2022 гг. Статистические материалы / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов [и др.]. – Москва: ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 2023. – 59 с. – Текст: непосредственный.

34. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулёзной работы в 2014–2015 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Л.А. Габбасова, Т.Ч. Касаева, С.А. Стерликов [и др.]; под ред. С.А. Стерликова. – Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2016. – 89 с. – Текст: непосредственный.

35. Плиева, С.Л. Прогнозирование рецидивов туберкулеза органов дыхания в современных условиях: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Плиева Светлана Леонидовна; ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». – Москва, 2017. – 137 с.

36. Предикторы неблагоприятных исходов случаев лечения туберкулеза по I, II, III режимам химиотерапии / С.С. Саенко, С.А. Стерликов, Л.И. Русакова [и др.] // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. – 2020. – № 3 (12). – С. 24–34.

37. Приказ Минздрава РФ от 13 февраля 2004 г. N 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».

38. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики лечения туберкулеза органов дыхания».

39. Приказ Росстата от 28.01.2009 N 12 (ред. от 20.01.2017) «Об утверждении статистического инструментария для организации Минздравсоцразвития России федерального статистического наблюдения в сфере здравоохранения».
40. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2020-2021 гг. (статистические материалы) / И.А. Васильева, С.А. Стерликов, В.В. Тестов [и др.]. – Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2022. – 94 с. – Текст: непосредственный.
41. Ресурсы и деятельность противотуберкулёзных организаций Российской Федерации в 2019–2020 гг. (статистические материалы) / О.Б. Нечаева, И.М. Сон, А.В. Гордина [и др.]. – Москва: РИО ЦНИИОИЗ, 2021. – 112 с. – Текст: непосредственный
42. Рецидив туберкулеза легких у больных с изониазид-резистентным туберкулезом / И.А. Бурмистрова, О.В. Ловачева, А.Г. Самойлова, И.А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101. – № 3. – С. 37–43.
43. Родина, О.В. Нежелательные реакции при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / О.В. Родина // Туберкулез и социально-значимые заболевания. – 2021. – № 1. – С. 77–91.
44. Рудой, Н.М. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза / Н.М. Рудой. – Москва, 1969. – 287 с. – Текст: непосредственный.
45. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. – Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2015. – 40 с. – ISBN: 978-92-4-454890-5. – URL: <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnyye-publikaczii/tuberkulez/2366.html> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)
46. Рукоосуева, О.В. Причины рецидивов у больных туберкулёзом лёгких в Ивановской области: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Рукоосуева Ольга Валерьевна; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН. – Москва, 2010. – 130 с.

47. Самойлова, А.Г. Лечение туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью микобактерий в современных условиях / А.Г. Самойлова // Экология человека. – 2005. – № 12. – С. 3–9.
48. Самойлова, А.Г. Эффективность комплексного лечения больных туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя и причины ее формирования: дис. ... док. мед. наук: 14.01.16 – Фтизиатрия / Самойлова Анастасия Геннадьевна; ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». – Москва, 2017. – 245 с.
49. Спектр лекарственной устойчивости возбудителя с чувствительностью к рифампицину и резистентностью к изониазиду у больных туберкулезом легких / И.А. Бурмистрова, А.Г. Самойлова, К.А. Глебов, А.Е. Панова, Т.С. Радина, И.А. Васильева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. – № 12. – С. 63–64.
50. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – Москва: [б.и.], 2013. – 280 с. – URL: <https://mednet.ru/images/stories/files/СМТ/tbreview2011.pdf> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)
51. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 11. – С. 5–17.
52. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы / Под редакцией Т. Фридена. Всемирная организация здравоохранения. Пер. с англ. 2-ое издание. – Женева, 2006. – 387 с. – ISBN: 978 92 4 454603 1. – Текст: непосредственный.
53. Уразова, О.И. Молекулярно-генетические факторы туберкулеза легких / О.И. Уразова // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – Т. 9. – № 5. – С. 5–12.
54. Флэтчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флэтчер, С. Флэтчер, Э. Вагнер. Пер. с англ. – Москва: Медиа Сфера, 1998. – 352 с. – ISBN: 5-89084-011-8. – Текст: непосредственный.

55. Химиопрофилактика туберкулеза. Методическое письмо №10-87/14-1 от 30.05.1962.
56. Хоменко, А.Г. Современные тенденции распространения туберкулеза в России А.Г. Хоменко // РМЖ. – 1998. – Т. 6. – № 17. – С. 1121.
57. Шилова, М.В. Эпидемиологическая ситуация с туберкулезом в Российской Федерации и тактика организации противотуберкулезной помощи населению в начальный период ее улучшения / М.В. Шилова // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 2. – № 18 (281). – С. 5–12.
58. Шубин, И.В. Значение адаптационных реакций организма у больных туберкулезом легких в процессе комплексного лечения: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 – Фтизиатрия / Шубин Игорь Владимирович; ГУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН». – Москва, 2005. – 185 с.
59. Эффективен ли 6-месячный курс лечения изониазид-устойчивого туберкулеза? / А.И. Кулижская, Т.И. Гурьева, Е.И. Никишова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100. – № 2. – С. 13–17.
60. Эффективность различных подходов к лечению больных изониазид-резистентным туберкулезом легких / И.А. Бурмистрова, Э.В. Ваниев, А.Г. Самойлова, О.В. Ловачева, И.А. Васильева И.А. // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101. – № 5. – С. 26–30.
61. Analysis of mutations in the gyrA and gyrB genes and their association with the resistance of Mycobacterium tuberculosis to levofloxacin, moxifloxacin and gatifloxacin / E.Y. Nosova, A.A. Bukatina, Y.D. Isaeva [et al.] // J Med Microbiol. – 2013. – Vol. 62. – Pt. 1. – P. 108–113.
62. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World: fourth global report. – Geneva: World Health Organization, 2008. – 151 p. – ISBN: 978-92-4-156361-1. – Текст: непосредственный.
63. BabaiiKochaksareii, M. MIRU-VNTR 15 loci capability in diagnosis of Beijing M. Tuberculosis strains in comparison with Real Time PCR / M. BabaiiKochaksareii, H. Kaboosi, E.A. Ghaemi // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). – 2019. – Vol. 65. – № 7. – P. 10–14.

64. Bedaquiline Resistance: Its Emergence, Mechanism, and Prevention / T.V.A. Nguyen, R.M. Anthony, A.L. Bañuls [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2018. – Vol. 66. – № 10. – P. 1625–1630.
65. Burden of Multidrug Resistant Mycobacterium tuberculosis Among New Cases in Al-Madinah Al-Monawarah, Saudi Arabia / M.M. Elhassan, H.A. Hemeg, M.A. Elmekki [et al.] // *Infect Disord Drug Targets.* – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 14–23.
66. Capreomycin binds across the ribosomal subunit interface using tlyA-encoded 2'-O-methylations in 16S and 23S rRNAs / S.K. Johansen, C.E. Maus, B.B. Plikaytis, S. Douthwaite // *Mol Cell.* – 2006. – Vol. 23. – № 2. – P. 173–182.
67. Characterization of a novel mutation in the overlap of tlyA and ppnK involved in capreomycin resistance in Mycobacterium / Q. Du, Q. Long, J. Mao [et al.] // *IUBMB Life.* – 2014. – Vol. 66. – № 6. – P. 405–414.
68. Characterization of Polymorphisms Associated with Multidrug-Resistant Tuberculosis by Whole Genomic Sequencing: A Preliminary Report from Mexico / R. Zenteno-Cuevas, E. Fernandez, D. Viveros [et al.] // *Microb. Drug. Resist.* – 2020. – Vol. 26. – № 7. – P. 732–740.
69. Chorine, V. Action de l'amide nicotinique sur les bacilles du genre Mycobacterium / V. Chorine // *Compt Rend Acad Sci.* – 1945. – Vol. 220. – P. 150–151.
70. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis // *Am Rev Respir Dis.* – 1979. – Vol. 119. – № 4. – P. 579–585.
71. Coates, A.R. The role of sensitivity tests in short-course chemotherapy / A.R. Coates, D.A. Mitchinson. // *Bull Int Union Tuberc.* – 1983. – Vol. 58. – № 2. – P. 111–114.
72. Conventional and molecular diagnosis in a group of patients with drug-resistant tuberculosis / R. Mindru, V. Spînu, C. Popa [et al.] // *Pneumologia.* – 2014. – Vol. 63. – № 3. – P. 168–173.
73. Crystal structure and function of the isoniazid target of Mycobacterium tuberculosis / A. Dessen, A. Quémard, J.S. Blanchard [et al.] // *Science.* – 1995. – Vol. 267. – № 5204. – P. 1638–1641.

74. D'Ambrosio, L. Time to review treatment of isoniazid-resistant tuberculosis? / L. D'Ambrosio, G.B. Migliori, G. Sotgiu // *Lancet Infect. Dis.* – Vol. 17. – № 2. – P. 127–128.
75. Delamanid, Bedaquiline, and Linezolid minimum inhibitory concentration distributions and resistance-related gene mutations in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in Korea / J.S. Yang, K.J. Kim, H. Choi, S.H. Lee // *Ann Lab Med.* – 2019. – Vol. 38. – № 6. – P. 563–568.
76. DNA gyrase inhibition assays are necessary to demonstrate fluoroquinolone resistance secondary to gyrB mutations in *Mycobacterium tuberculosis* / A. Pantel, S. Petrella, S. Matrat [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2011. – Vol. 55. – № 10. – P. 4524–4529.
77. Drug resistance in tuberculosis: how to counter the menace? / D. Talukdar, R. Sharma, A.K. Sharma, R. Kumar // *Curr Pharm Biotechnol.* – 2014. – Vol. 15. – № 12. – P. 1158–1165.
78. Ellard, G.A. Variations between individuals and populations in the acetylation of isoniazid and its significance for the treatment of pulmonary tuberculosis / G.A. Ellard // *Clin Pharmacol Ther.* – 1976. – Vol. 19. – № 5, Pt 2. – P. 610–625.
79. Examination of bedaquiline- and linezolid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the Moscow region / D.V. Zimenkov, E.Y. Nosova, E.V. Kulagina [et al.] // *J Antimicrob Chemother.* – 2017. – Vol. 72. – № 7. – P. 1901–1906.
80. Fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* and mutations in gyrA and gyrB / A. Von Groll, A. Martin, P. Jureen [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2009. – Vol. 53. – № 10. – P. 4498–4500.
81. Fox, H.H. The chemical approach to the control of tuberculosis / H.H. Fox // *Science.* – 1952. – Vol. 116. – № 3006. – P. 129–134.
82. Global tuberculosis report 2019. – Geneva: World Health Organization, 2019. – 283 p. – ISBN: 978-92-4-156571-4. – Текст: непосредственный.
83. Global Tuberculosis Report, 2017. – Geneva: World Health Organization, 2017. – 262 p. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565516> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)

84. Global Tuberculosis Report, 2022. – Geneva: World Health Organization, 2022. – 51 p. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/363752/9789240061729-eng.pdf?sequence=1> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)
85. Integrated Multi-Omic Analysis of Mycobacterium tuberculosis H37Ra Redefines Virulence Attributes / S.M. Pinto, R. Verma, J. Advani [et al.] // Front Microbiol. – 2018. – № 9. – P. 1314.
86. Iseman, M.D. Drug resistant tuberculosis / M.D. Iseman, L.A. Madsen // Clin Chest Med. – 1989. – Vol. 10. – № 3. – P. 341–353.
87. Isoniazid preventive therapy, HAART and tuberculosis risk in HIV-infected adults in South Africa: a prospective cohort / J.E. Golub, P. Pronyk, L. Mohapi [et al.] // AIDS. – 2009. – Vol. 23. – № 5. – P. 631–636.
88. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials / H.T. Ayele, M.S. Mourik, T.P. Debray, M.J. Bonten // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10. – № 11. – P. e0142290.
89. Johnsson, K. Mechanistic studies of the oxidation of isoniazid by the catalase-peroxidase from Mycobacterium tuberculosis / K. Johnsson, P.G. Schultz // J Am Chem Soc. – 1994. – Vol. 116. – № 16. – P. 7425–7426.
90. Long E.R. The chemistry and chemotherapy of tuberculosis, 3rd edition / E.R. Long. – Williams & Wilkins, Baltimore, 1958. – Текст: непосредственный.
91. Marcinkeviciene, J.A. Purification and characterization of the Mycobacterium smegmatis catalase-peroxidase involved in isoniazid activation / J.A. Marcinkeviciene, R.S. Magliozzo, J.S. Blanchard // J Biol Chem. – 1995. – Vol. 270. – № 38. – P. 22290–22295.
92. Marrakchi, H. InhA, a target of the antituberculous drug isoniazid, is involved in a mycobacterial fatty acid elongation system, FAS-II / H. Marrakchi, G. Lanéelle, A.K. Quemard // Microbiology. – 2000. – Vol. 146. – Pt. 2. – P. 289–296.
93. Mass spectrometry-based identification of new serum biomarkers in patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis / D. Lin, W. Wang, F. Qiu [et al.] // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2019. – Vol. 39. – № 12. – P. 1409–1420.

94. Middlebrook, G. Isoniazid-resistance and catalase activity of tubercle bacilli; a preliminary report / G. Middlebrook // *Am Rev Tuberc.* – 1954. – Vol. 69. – № 3. – P. 471–472.
95. Mitchinson, D.A. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy of tuberculosis / D.A. Mitchinson // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 1998. – Vol. 2 – № 1. – P. 10–15.
96. Mitchinson, D.A. Influence of initial drug resistance on the response to short course chemotherapy of pulmonary tuberculosis / D.A. Mitchinson, A.J. Nunn // *Am Rev Respir Dis.* – 1986. – Vol. 133. – № 3. – P. 423–430.
97. Molecular characterization of ofloxacin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains from Russia / I. Mokrousov, T. Otten, O. Manicheva [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – Vol. 52. – № 8. – P. 2937–2939.
98. Molecular Investigation of Resistance to Second-Line Injectable Drugs in Multidrug-Resistant Clinical Isolates of *Mycobacterium Tuberculosis* in France / F. Brossier, A. Pham, C. Bernard [et al.] // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61. – № 2. – P. e01299–16.
99. Multidrug-resistant tuberculosis in Europe, 2010-2011 / G. Günther, F. van Leth, S. Alexandru [et al.] // *Emerg Infect Dis.* – 2015. – Vol. 21. – № 3. – P. 409–416.
100. New insights into fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: functional genetic analysis of *gyrA* and *gyrB* mutations / S. Malik, M. Willby, D. Sikes [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – № 6. – P. e39754.
101. Overview on mechanisms of isoniazid action and resistance in *Mycobacterium tuberculosis* / A.N. Unissa, S. Subbian, L.E. Hanna, N. Selvakumar // *Infect Genet Evol.* – 2016. – Vol. 45. – P. 474–492.
102. Persistently high prevalence of primary resistance and multidrug resistance of tuberculosis in Heilongjiang Province, China / D. Li, J.L. Wang, B.Y. Ji [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 516.
103. Poce, G. Overcoming drug resistance for tuberculosis / G. Poce, M. Biava // *Future Microbiol.* – 2015. – Vol. 10. – № 11. – P. 1735–1741.

104. Pope, H. Antagonism of isoniazid by certain metabolites / H. Pope // *Am Rev Tuberc.* – 1953. – Vol. 68. – № 6. – P. 938–939.
105. Potential Genes Related to Levofloxacin Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Based on Transcriptome and Methylome Overlap Analysis / H.C. Li, H.X. Guo, T. Chen [et al.] // *J Mol Evol.* – 2020. – Vol. 88. – № 2. – P. 202–209.
106. Prevalence and treatment outcome of extensively drug-resistant tuberculosis plus additional drug resistance from the National Clinical Center for Tuberculosis in China: A five-year review / Y. Pang, J. Lu, F. Huo [et al.] // *J Infect.* – 2017. – Vol. 75. – № 5. – P. 433–440.
107. Pyrazinamide resistance and mutations in *pncA* among isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan / M.T. Khan, S.I. Malik, S. Ali [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 116.
108. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update / M. Njire, Y. Tan, J. Mugweru [et al.] // *Adv Med Sci.* – 2016. – Vol. 61. – № 1. – P. 63–71.
109. Ramaswamy, S. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update / S. Ramaswamy, J.M. Musser // *Tuberc Lung Dis.* – 1998. – Vol. 79. – № 1. – P. 3–29
110. Rawat, R. The isoniazid-NAD adduct is a slow, tight-binding inhibitor of *inhA*, the *Mycobacterium tuberculosis* enoyl reductase: adduct affinity and drug resistance / R. Rawat, A. Whitty, P.J. Tonge // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2003. – Vol. 100. – № 24. – P. 13881–13886.
111. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK / J.B. Soriano, W.C. Maier, P. Egger [et al.] // *Thorax.* – 2000. – Vol. 55. – № 9. – P. 789–794.
112. Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. A review of available evidence / World Health Organization. 28–29 June 2016. Geneva, Switzerland – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254712/WHO-HTM-TB-2017.01-eng.pdf?sequence=1> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)

113. Resistance profile and risk factors of drug resistant tuberculosis in the Baltic countries / O. Ignatyeva, Y. Balabanova, V. Nikolayevskyy [et al.] // *Tuberculosis (Edinb)*. – 2015. – Vol. 95. – № 5. – P. 581–588.
114. Rider, H.L. *Intervention for Tuberculosis Control and Elimination* / H.L. Rider. – Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2002. – 251 p. – ISBN: 2-914365-11-X. – Текст: непосредственный.
115. Saroja, D. Transduction of isoniazid susceptibility-resistance and streptomycin resistance in mycobacteria / D. Saroja, K.P. Gopinathan // *Antimicrob Agents Chemother*. – 1973. – Vol. 4. – № 6. – P. 643–645.
116. Shima, T. Drug resistance in tuberculosis control / T. Shima // *Tubercle*. – 1987. – Vol. 68. – 2 Suppl. – P. S5–18.
117. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries / M.A. Espinal, S.J. Kim, P.G. Suarez [et al.] // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – № 19. – P. 2537–2545.
118. Structural dynamics behind clinical mutants of PncA-Asp12Ala, Pro54Leu, and His57Pro of *Mycobacterium tuberculosis* associated with pyrazinamide resistance / A. Mehmood, M.T. Khan, A.C. Kaushik [et al.] // *Front Bioeng Biotechnol*. – 2019. – Vol. 7. – P. 404.
119. The burden of adverse events during treatment of drug-resistant tuberculosis in Namibia / E. Sagwa, A.K. Mantel-Teeuwisse, N. Ruswa [et al.] // *South Med Review*. – 2012. – Vol. 5. – № 1. – P. 6–13.
120. The end TB strategy: global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. – Geneva: World Health Organization, 2013. – URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB134/B134_12-en.pdf?ua=1 – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)
121. The Metal-Dependent Regulators FurA and FurB from *Mycobacterium tuberculosis* / D. Lucarelli, M.L. Vasil, W. Meyer-Klaucke, E. Pohl // *Int J Mol Sci*. – 2008. – Vol. 9. – № 8. – P. 1548–1560.
122. *Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes (2nd edition)*. – Geneva: World Health Organization, 1997. – 78 p. – Текст: непосредственный.

123. Uncovering the resistance mechanism of *Mycobacterium tuberculosis* to Rifampicin Due to RNA Polymerase H451D/Y/R Mutations From Computational Perspective / Q. Zhang, X. An, H. Liu [et al.] // *Front Chem.* – 2019. – Vol. 7. – P. 819.
124. Viswanathan, G. Identification of *Mycobacterial* genes involved in antibiotic sensitivity: implications for the treatment of tuberculosis with β -Lactam-containing regimens / G. Viswanathan, S. Yadav, T.R. Raghunand // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61. – № 7. – P. e00425-17.
125. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 132 p. – ISBN: 978-92-4-000704-8. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)
126. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 56 p. – ISBN: 978-92-4-154963-9. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)
127. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. – Geneva: World Health Organization, 2018. – 31 p. – ISBN: 978-92-4-155007-9. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/260494/9789241550079-eng.pdf?sequence=1> – Текст: электронный. (Дата обращения: 20.12.2023)
128. WHO/IUATLD global working group on antituberculosis drug resistance surveillance // *Int J Tuberc Lung Disease.* – 1998. – Vol. 2. – № 1. – P. 72–89.
129. Wilming, M. Spontaneous Formation of the Bioactive Form of the tuberculosis Drug Isoniazid / M. Wilming, K. Johnsson // *Angew Chem Int Ed Engl.* – 1999. – Vol. 38. – № 17. – P. 2588–2590.
130. Zhang, Y. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015 / Y. Zhang, W.W. Yew // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19. – № 1. – P. 1276–1289.
131. Zhang, Y. The curious characteristics of pyrazinamide: a review / Y. Zhang, D. Mitchison // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2003. – Vol. 7. – № 1. – P. 6–21.

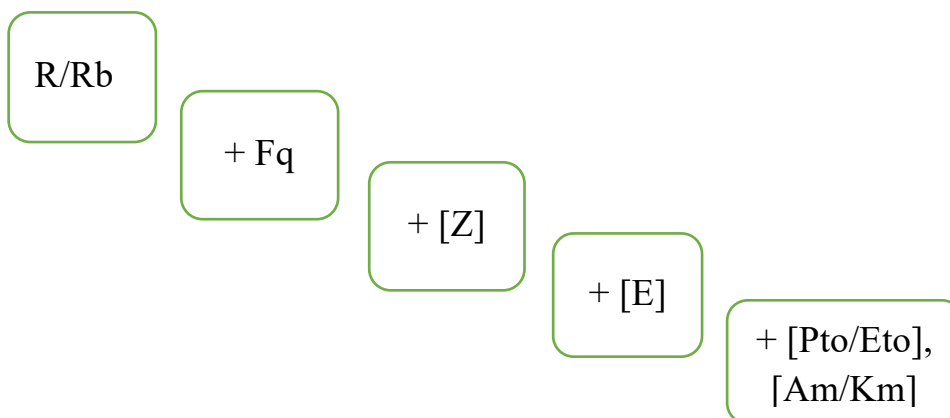
132. Zhang, Y. The magic bullets and tuberculosis drug targets / Y. Zhang // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 529–564.

ПРИЛОЖЕНИЕ А**Алгоритм составления схемы терапии больных с изониазид-резистентным туберкулёзом**

1. Химиотерапия: интенсивная фаза 3 месяца

ФОРМИРОВАНИЕ ТЕРАПИИ С УЧЕТОМ:

- результатов молекулярно-генетического теста;
- противопоказаний;
- сопутствующих заболеваний



Возможно продление интенсивной фазы в следующих случаях:

- сохранение бактериовыделения микроскопическими и/или культуральными методами после приема 90 доз;
- отсутствие рентгенологической динамики после приема 90 доз;
- при распространенном деструктивном процессе.

2. Химиотерапия: фаза продолжения 3 месяца

Формирование схемы терапии из 3 препаратов:
R/Rb + Fq + [Z] + [E] + [Pto/Eto]