

На правах рукописи



Бурмистрова Ирина Александровна

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

3.1.26. Фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Васильева Ирина Анатольевна

Официальные оппоненты:

Шовкун Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра туберкулеза, заведующий кафедрой

Валиев Равиль Шамилович – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии и пульмонологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» марта 2024 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.22 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (WHO. Global TB report, 2022), эффективность лечения среди впервые выявленных больных и больных с рецидивами составляет в Российской Федерации лишь 62%. Вместе с тем, для элиминации туберкулёза необходим уровень эффективности лечения не менее 85% (Дорожная карта по профилактике и борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом, Европейское региональное бюро ВОЗ, 2011). Основными препятствиями для повышения эффективности лечения являются лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза (МБТ) и проведение этиотропного лечения без ее учета, неадекватная химиотерапия и незавершенное лечение. 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% (Форма №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» Приказа Росстата N12 от 28.01.2009). 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 (Gegia M., 2017, Саенко С. С. и др., 2020).

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 (WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020). 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 + пипразинамид + 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.

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное наблюдательное когортное исследование с использованием вторичных данных. На проведение данного исследования получено разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России (протокол № 91 от 18.12.2017). Включено 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. Дизайн исследования приведен на Рисунке 1.

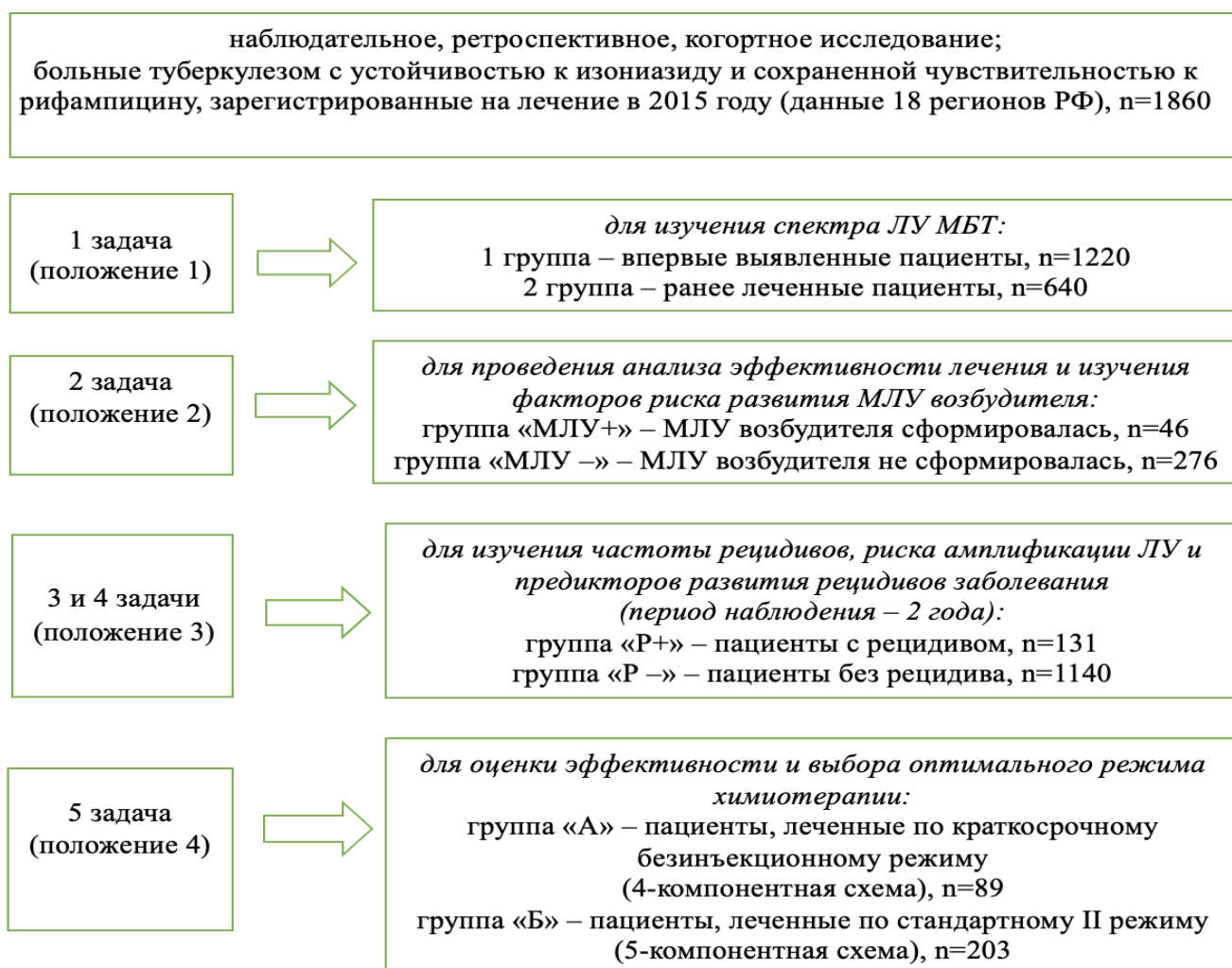


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Результаты исследования и их обсуждение

Для решения *первой задачи* исследуемые пациенты были разделены на две группы в зависимости от длительности течения туберкулёза органов дыхания: 1 группа – 1220 пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания, 2 группа – 640 пациентов с ранее леченным туберкулёзом органов дыхания. Проведен анализ полового состава в обеих группах. Установлено статистически значимое превалирование мужчин по сравнению с женщинами как в 1 группе: 898 (73,6%) и 322 (26,4%) ($p < 0,05$), так и во 2 группе: 517 (80,8%) и 123 (19,2%) ($p < 0,05$). Анализ возрастного состава пациентов показал в 1 и 2 группах превалирование больных возрастной категории 30–39 лет (357 (29,3%) и 188 (29,4%) соответственно) и 40–49 лет (302 (24,8%) и 185 (28,9%) соответственно). При изучении клинических форм отмечено преобладание инфильтративной (726 (59,5%) и 326 (50,9%) соответственно) и диссеминированной (343 (28,1%) и 170 (26,6%) соответственно) форм туберкулёза в обеих группах. Однако среди пациентов 2 группы статистически значимо чаще зарегистрирована фиброзно-кавернозная форма, чем в 1 группе: 79 (12,4%) и 33 (2,6%) ($p < 0,05$).

Установлена высокая частота бактериовыделения среди пациентов, включенных в исследование – 88,2% (1641/1860). Бактериовыделение обнаружено методами микроскопии и посева у 45,9% пациентов 1 группы и у 51,7% – пациентов 2 группы. Обнаружение МБТ только культуральным методом в 1 и 2 группах составило 52,3% и 45,5% соответственно. У остальных пациентов данные об устойчивости к изониазиду и чувствительности к рифампицину были подтверждены только молекулярно-генетическими методами.

Для изучения спектра устойчивости возбудителя к препаратам основного и резервного ряда оценивались результаты только тех пациентов, у которых был положительный посев на плотные питательные среды и которые имели данные тестов лекарственной чувствительности: 1050 пациентов 1 группы и 556 пациентов 2 группы. Данные представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – 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%	

Далее среди пациентов 1 и 2 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%). В зависимости от спектра лекарственной устойчивости МБТ пациентов распределяли в подгруппы 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-»).

Установлено, что одновременная чувствительность к фторхинолонам и аминогликозидам с возможной устойчивостью к другим ПТП была выявлена у большинства пациентов – у 892 (79,6%). У 65 (5,8%) из общего количества пациентов выявлена ЛУ к фторхинолонам и аминогликозидам.

В ходе исследования проанализированы результаты лечения больных, получавших различные схемы противотуберкулёзной терапии, в зависимости от спектра ЛУ МБТ. Эффективность химиотерапии (т. е. благоприятные результаты (БР)) была изучена в четырёх вышеописанных подгруппах в зависимости от вида лекарственной устойчивости к фторхинолонам и аминогликозидам и оценивалась в течение 2-х лет от начала противотуберкулёзной терапии. У подавляющего большинства больных в обеих группах были достигнуты БР – у 935 (83,5%). Наиболее высокую эффективность противотуберкулёзной терапии регистрировали у пациентов 1 группы (с впервые выявленным ТОД) – 771 (88,0%) в отличие от пациентов 2 группы (с ранее леченным туберкулёзом) – 164 (67,2%). При нарастании спектра ЛУ доля больных, имеющих БР лечения, статистически значимо уменьшалась. Так, при сочетании резистентности МБТ к изониазиду и чувствительности к фторхинолонам и аминогликозидам благоприятные результаты лечения отмечали у 664 (90,5%) пациентов 1 группы и у 112 (70,9%) пациентов 2 группы, тогда как при сочетании резистентности МБТ к изониазиду,

фторхинолонам и аминогликозидам БР зарегистрированы лишь у 24 (61,5%) пациентов 1 группы и у 12 (46,2%) во 2 группе ($p < 0,05$).

Для решения *второй задачи* было проведено исследование «случай - контроль» у 322 пациентов, имевших повторные результаты ТЛЧ в течение первых трех месяцев лечения: у 46 (14,3%) больных ИР-ТБ сформировалась МЛУ МБТ, а у 276 (85,7%) больных ИР-ТБ МЛУ МБТ не сформировалась (Таблица 2).

Таблица 2 – 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, способствовавших формированию МЛУ МБТ: первичная лекарственная устойчивость МБТ к комбинации препаратов «изониазид + аминогликозид +

фторхинолон» (ОШ=3,86; 95%ДИ 1,12-4,01; $p<0,05$); назначение стартовой комбинации препаратов основного ряда в период ожидания результата ТЛЧ (ОШ=2,09; 95%ДИ 1,11-3,99; $p<0,05$); распространенный процесс в легких (ОШ=2,14; 95%ДИ 1,14-4,03; $p<0,05$).

Для решения *третьей и четвертой задач* из всех исследуемых больных с ИР-ТБ были отобраны те пациенты, которые успешно завершили полный курс химиотерапии – 1271 пациент. Эти пациенты были распределены в две группы в зависимости от развития рецидива в последующие два года наблюдения. Группу «Р+» составили 131 (10,3%) пациент с ИР-ТБ, успешно излеченные, но имевшие рецидив в последующие два года после перевода в III группу диспансерного наблюдения (ГДН); группу «Р-» составили 1140 (89,7%) пациентов с ИР-ТБ, успешно излеченные и не имевшие рецидива в последующие два года после перевода в III ГДН.

Был изучен половой и возрастной состав пациентов. В обеих группах преобладали мужчины: 100/131 (76,3%) в группе «Р+» и 843/1140 (73,9%) в группе «Р-», статистически значимых различий по гендерному составу между группами не выявлено, $p>0,05$. Анализ возрастного состава показал, что наибольшей по численности оказалась возрастная группа 35–44 года, как у больных группы «Р+» – 29,8%, так и у больных группы «Р-» – 28,9% .

При анализе социальной структуры отмечено, что доля неработающих лиц трудоспособного возраста была статистически значимо выше в группе «Р+» по сравнению с группой «Р-» – 82/131 (62,6%) и 522/1140 (45,8%) соответственно, $p<0,05$. Проведен анализ путей выявления туберкулёза органов дыхания: при профилактических осмотрах или при обращении с жалобами респираторного характера. Показано, что большинство пациентов как в группе «Р+», так и в группе «Р-» были 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%), статистически значимых различий между группами не отмечалось ($p>0,05$).

Для оценки нарастания спектра лекарственной устойчивости возбудителя были проанализированы в динамике результаты ТЛЧ у больных при первом эпизоде туберкулеза (ИР-ТБ) и при развитии рецидива. Ведущее место в структуре ЛУ МБТ при рецидивах, так же, как и при исходном заболевании, занимала полирезистентность – у 65 (55,6%) и у 101 (86,3%), монорезистентность МБТ отмечалась у небольшого числа пациентов – у 8 (6,8%) при рецидивах и у 16 (13,7%) при исходном заболевании. МЛУ МБТ регистрировалась только при развитии рецидивов – у 44 (37,6%).

Далее было изучено нарастание лекарственной устойчивости МБТ к конкретным препаратам у больных с рецидивом. К рифампицину при первом выявлении ИР-ТБ у всех пациентов была сохранена чувствительность. На момент выявления рецидива у 44 пациентов была выявлена ЛУ МБТ, частота амплификации ЛУ МБТ к рифампицину составила 37,6%. К аминогликозидам при первом выявлении ИР-ТБ чувствительность МБТ была у 65 больных, при развитии рецидива сформировалась устойчивость МБТ у 12 пациентов, частота амплификации составила 18,5%. Нарастание ЛУ МБТ к фторхинолонам было изучено у 57 больных, частота амплификации ЛУ МБТ составила 15,8% (Таблица 3).

Таблица 3 – 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

Для определения факторов риска развития рецидивов заболевания было проведено аналитическое исследование «случай-контроль» у 131 больного с развившимся рецидивом за 2-летний период и остальных 1140 больных

туберкулёзом, не имевшими рецидивов в последующие 2 года наблюдения (Таблица 4).

Таблица 4 – 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 следует, что вероятность развития рецидивов существенно повышают лекарственная устойчивость МБТ любого спектра при первом эпизоде заболевания туберкулёзом, стартовая комбинация ПТП основного ряда в период

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

Установлено, что распространенность туберкулёзного процесса, наличие бактериовыделения и деструкции лёгочной ткани при первом эпизоде 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 органов дыхания.

Для решения *пятой задачи* были отобраны пациенты в зависимости от количества назначенных препаратов и длительности лечения. Обязательным условием включения пациентов с ИР-ТБ являлось наличие чувствительности к рифампицину, этамбутолу, пиразинамиду, группам аминогликозидов и фторхинолонов. Всего было отобрано 292 пациента с ИР-ТБ, которые были разделены на две группы в зависимости от количества препаратов, входящих в схему лечения и сроков лечения. 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 6 месяцев. 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.

В обеих группах преобладали мужчины: в группе «А» – 74 (83,1%) пациента, в группе «Б» – 152 (74,9%), ($p > 0,05$). Наибольшее число больных в группах исследования входило в возрастной диапазон 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%) пациентов, в группе «Б» – 45 (22,2%), ($p > 0,05$).

В обеих группах преобладал инфильтративный туберкулёз: в группе «А» – 56 (62,9%) пациентов, в группе «Б» – 136 (67,0%), ($p > 0,05$); диссеминированный

туберкулёз регистрировался 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» ($p > 0,05$). Таким образом, в наблюдаемых группах пациенты были сопоставимы по половым, возрастным и клиническим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность химиотерапии в зависимости от количества препаратов, включенных в схему лечения.

Для оценки эффективности химиотерапии проведен анализ частоты и сроков прекращения бактериовыделения по данным культурального метода. Установлено, что статистическую взаимосвязь между сроками прекращения бактериовыделения и включением аминогликозидов в схему лечения выявить не удалось. Среднее время прекращения бактериовыделения по данным культурального метода пациентов групп «А» и «Б» было одинаковое. К концу интенсивной фазы лечения 94,4% (84 из 89) пациентов группы «А» и 95,1% (193 из 203) пациентов группы «Б» были абацелированы по методу посева.

Динамика заживления деструктивных изменений подтверждала полученные данные о прекращении бактериовыделения по культуральным методам. Эффективность химиотерапии по закрытию полостей распада к концу фазы продолжения лечения составила 86,6% (58 из 67) в группе «А» и 87,7% (128 из 146) в группе «Б».

Результаты лечения ИР-ТБ двумя схемами лечения, отличающимися по длительности курса химиотерапии, не имели статистически значимой разницы: эффективный курс зарегистрирован у 79 из 89 (88,8%) пациентов группы «А» при 6-месячной 4-компонентной схеме и у 179 из 203 (88,2%) группы «Б» при 9-месячной 5-компонентной схеме. Результаты лечения ИР-ТБ в разных по количеству препаратов и длительности лечения схемах по исходам «неэффективный курс», «смерть от туберкулёза» и «смерть от других причин» не имели статистически значимой разницы (Таблица 5).

Таблица 5 – 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 леченных пациентов группы «А» было зарегистрировано 4 (5,1 %) из 79 пациента с рецидивом (при этом умерло 2 пациента от разных причин, исключая туберкулез, и 2 пациента выбыло из-под наблюдения). У эффективно леченных пациентов группы «Б» рецидив зарегистрирован у 18 (10,1%) из 179 (при этом умерло 6 пациентов от разных причин, исключая туберкулёз, и 3 пациента выбыло из-под наблюдения), $p > 0,05$.

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

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Бурмистрова, И.А.** 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. [Scopus]

2. **Бурмистрова, И.А.** 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. [Scopus]
3. **Бурмистрова, И.А.** 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. [Scopus]
4. **Бурмистрова, И.А.** 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.
5. **Бурмистрова, И.А.** 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. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БР – благоприятный результат
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ГДН – группа диспансерного наблюдения
 ДИ – доверительный интервал
 ИР-ТБ – изониазид-резистентный туберкулез
 ЛУ – лекарственная устойчивость
 МБТ – микобактерии туберкулеза
 МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
 ОШ – отношение шансов
 ПТП- противотуберкулезные препараты
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 ТЛЧ – тесты на лекарственную чувствительность
 ТОД – туберкулез органов дыхания