



Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации*

А. И. ГАЙДА¹, А. В. АБРАМЧЕНКО^{1,2}, М. И. РОМАНОВА¹, Т. В. ТОИЧКИНА¹, В. С. БУРЫХИН¹,
С. Е. БОРИСОВ³, А. В. ФИЛИППОВ³, Т. А. КУЗНЕЦОВА⁶, Д. В. ПЕРХИН³, О. М. СВЕШНИКОВА³,
М. В. ЛЕХЛЯЙДЕР⁷, А. М. ПАНТЕЛЕЕВ⁸, С. В. ТОИНОВА⁹, Т. И. МАСЛЕННИКОВА¹⁰, Д. О. ГАЛАХОВА¹¹,
Л. Н. ПОПУЛЯШИНА¹³, Г. И. САЕНКО¹⁴, Е. С. АНИСИМОВА¹⁵, А. К. СВИЧАРСКАЯ¹⁹, Н. А. СОСОВА²⁰,
О. В. ЛОВАЧЕВА¹, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ⁴, А. Г. САМОЙЛОВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

²ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Москва, РФ

³ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

⁴ФГБОУ ФПО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Архангельск, РФ

⁵ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения города Москвы», Москва, РФ

⁶ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи», г. Владимир, РФ

⁷ГБУЗ «Челябинский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Челябинск, РФ

⁸СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург, РФ

⁹ГБУЗ Республики Коми «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Сыктывкар, РФ

¹⁰КУЗ ВО «Воронежский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н. С. Похвисневой», г. Воронеж, РФ

¹¹ГБУЗ НСО «Государственная областная Новосибирская клиническая туберкулезная больница», г. Новосибирск, РФ

¹²БУЗ Омской области «Клинический противотуберкулезный диспансер», г. Омск, РФ

¹³ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер» МЗ Краснодарского края, г. Краснодар, РФ

¹⁴ГБУ Ростовской области «Областной клинический центр фтизиопульмонологии» г. Ростов-на-Дону, РФ

¹⁵КГБУЗ «Алтайский краевой противотуберкулезный диспансер» г. Барнаул, РФ

¹⁶КУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер» г. Ханты-Мансийск, РФ

¹⁷ГБУЗ Астраханской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» г. Астрахань, РФ

¹⁸БУ Чувашской Республики «Республиканский противотуберкулезный диспансер» г. Чебоксары, РФ

¹⁹ГБУЗС «Севастопольский противотуберкулезный диспансер» г. Севастополь, РФ

²⁰ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: обоснование оптимальной длительности курса химиотерапии (ХТ) с использованием Lzd и Bdq путем оценки отдаленных результатов лечения больных туберкулезом с множественной/преширокой лекарственной устойчивостью (МЛУ/преШЛУ), прервавших лечение в разные сроки.

Материалы и методы. Исследование включало 800 пациентов с МЛУ/преШЛУ-ТБ из всех регионов РФ, начавших курс ХТ с включением Lzd и Bdq в 2017-2018 гг. Все пациенты, прервавшие курс ХТ (124), были разделены на 4 группы: 1-я – 43 пациента, приняли менее 90 доз, 2-я – 37 пациентов, от 91 до 180 доз, 3-я – 39 больных, от 181 до 270 доз, 4-я – 5 больных, от 271 до 360 доз противотуберкулезных препаратов.

Результаты. В 3-й группе эффективность получения благоприятно исхода при наблюдении в течение 3-4 лет достигала 53,8% у 21/39, что сопоставимо с эффективностью лечения 24-месячным курсом ХТ (2017 г. – 58,0 и 2018 г. – 52,1%). Проведен дополнительный анализ по длительности лечения пациентов 3-й группы, среднее арифметическое количества принятых доз, равно 262 ± 15, что позволяет рекомендовать использование 9-месячных курсов ХТ.

Ключевые слова: сроки лечения туберкулеза краткосрочные курсы химиотерапии, МЛУ/преШЛУ-ТБ, линезолид и бекавилин

Для цитирования: Гайда А. И., Абрамченко А. В., Романова М. И., Тоичкина Т. В., Бурьхин В. С., Борисов С. Е., Филиппов А. В., Кузнецова Т. А., Перхин Д. В., Свешникова О. М., Лехляйдер М. В., Пантелеев А. М., Тоинова С. В., Масленникова Т. И., Галахова Д. О., Популяшина Л. Н., Саенко Г. И., Анисимова Е. С., Свичарская А. К., Сосова Н. А., Ловачева О. В., Марьяндышев А. О., Самойлова А. Г. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 44-53. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>

* Выражаем благодарность за оказанную помощь при проведении данного исследования:

Г. В. Волченков⁶, А. В. Пятибратова¹⁴, А. В. Вербицкий¹⁹, С. А. Водопьянов⁹, О. Г. Хаджиев²⁰, Е. В. Тангривердиева¹⁵, А. И. Шевченко¹³, М. П. Татаринцева¹², Ж. В. Еленкина¹⁸, М. Х. Сайфулин¹⁷, Е. А. Ревакин¹⁶, А. Н. Артемов¹⁰

Justification of Chemotherapy Duration in Patients with Multiple and Pre-Extensive Drug Resistant Tuberculosis in the Russian Federation*

A. I. GAYDA¹, A. V. ABRAMCHENKO^{1,2}, M. I. ROMANOVA¹, T. V. TOICHKINA¹, V. S. BURYKHIN¹, S. E. BORISOV⁵, A. V. FILIPPOV⁵, T. A. KUZNETSOVA⁶, D. V. PERKHIN³, O. M. SVESHNIKOVA³, M. V. LEKHLIYAYDER⁷, A. M. PANTELEEV⁸, S. V. TOINOVA⁹, T. I. MASLENNIKOVA¹⁰, D. O. GALAKHOVA¹¹, L. N. POPULYASHINA¹³, G. I. SAENKO¹⁴, E. S. ANISIMOVA¹⁵, A. K. SVICHARSKAYA¹⁹, N. A. SOSOVA²⁰, O. V. LOVACHEVA¹, A. O. MARYANDYSHEV⁴, A. G. SAMOYLOVA¹

¹National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

³Arkhangelsk Clinical TB Dispensary, Russian Ministry of Health, Arkhangelsk, Russia

⁴Northern State Medical University, Russian Ministry of Health, Arkhangelsk, Russia

⁵Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow Health Department, Moscow, Russia

⁶Center for Specialized of Phthisiopulmonary Care, Vladimir, Russia

⁷Chelyabinsk Regional Clinical TB Dispensary, Chelyabinsk, Russia

⁸Municipal TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

⁹Komi Republican TB Dispensary, Syktyvkar, Russia

¹⁰Voronezh Regional Clinical TB Dispensary named after N. S. Pokhvisneva, Voronezh, Russia

¹¹Novosibirsk State Regional Clinical Tuberculosis Hospital, Novosibirsk, Russia

¹²Omsk Regional Clinical TB Dispensary, Omsk, Russia

¹³Clinical TB Dispensary, Ministry of Health of Krasnodarsky Kray, Krasnodar, Russia

¹⁴Regional Clinical Center of Phthisiopulmonology, Rostov-on-Don, Russia

¹⁵Altai Kray TB Dispensary, Barnaul, Russia

¹⁶Khanty-Mansiysk Clinical TB Dispensary, Khanty-Mansiysk, Russia

¹⁷Astrakhan Regional Clinical TB Dispensary, Astrakhan, Russia

¹⁸Chuvashia Republican TB Dispensary, Cheboksary, Russia

¹⁹Sevastopol TB Dispensary, Sevastopol, Russia

²⁰Stavropol Regional Clinical TB Dispensary, Stavropol, Russia

ABSTRACT

The objective: to justify the optimal duration of chemotherapy with Lzd and Bdq by evaluating the long-term treatment outcomes in patients with multiple/pre-extensive drug resistant (MDR/preXDR) tuberculosis who interrupted treatment at different time points.

Subjects and Methods. 800 patients with MDR/preXDR tuberculosis were enrolled in the study, they were from all regions of the Russian Federation and they started a course of chemotherapy with regimens containing Lzd and Bdq in 2017-2018. All patients who interrupted their chemotherapy (124) were divided at 4 groups. Group 1-43 patients who received less than 90 doses, Group 2-37 patients who received from 91 to 180 doses, Group 3-39 patients who received from 181 to 270 doses, and Group 4-5 patients who received from 271 to 360 doses of anti-tuberculosis drugs.

Results. In Group 3, the effectiveness of reaching a favorable outcome during observation for 3-4 years made 53.8% in 21/39, which was comparable to the effectiveness of treatment with a 24-month course of chemotherapy (2017 – 58.0 and 2018 – 52.1%). The treatment duration of patients from Group 3 was additionally analyzed, the arithmetic mean of the number of administered doses makes 262 ± 15 , which allowed recommending 9-month courses of chemotherapy.

Key words: duration of tuberculosis treatment, short-course chemotherapy, MDR/preXDR-TB, linezolid and bedaquiline

For citations: Gayda A. I., Abramchenko A. V., Romanova M. I., Toichkina T. V., Burykhin V. S., Borisov S. E., Filippov A. V., Kuznetsova T. A., Perkhin D. V., Sveshnikova O. M., Lekhlyayder M. V., Panteleev A. M., Toinova S. V., Maslennikova T. I., Galakhova D. O., Populyashina L. N., Saenko G. I., Anisimova E. S., Svicharskaya A. K., Sosova N. A., Lovacheva O. V., Maryandyshev A. O., Samoylova A. G. Justification of Chemotherapy Duration in Patients with Multiple and Pre-Extensive Drug Resistant Tuberculosis in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 12, P. 44-53 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>

Для корреспонденции:

Самойлова Анастасия Геннадьевна
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Correspondence:

Anastasiya G. Samoylova
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

* We would like to express our sincere gratitude for their assistance in this research to:

G. V. Volchenkov⁶, A. V. Pyatibratova¹¹, A. V. Verbitskiy¹⁹, S. A. Vodopyanov⁹, O. G. Khadzhiyev²⁰, E. V. Tangriverdieva¹⁵, A. I. Shevchenko¹³, M. P. Tatarintseva¹², Zh. V. Yelenkina¹⁸, M. Kh. Sayfulin¹⁷, E. A. Revyakin¹⁶, A. N. Artemov¹⁰

Проблема устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к лекарственным препаратам является основным препятствием для эффективных противотуберкулезных мероприятий и остается предметом повышенного внимания во всем мире. Эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) индивидуализированными схемами химиотерапии (ХТ) в Российской Федерации недостаточно высока и составляет 51% [16]. Это связано с длительностью ХТ, высокой частотой и разнообразием нежелательных реакций на противотуберкулезные препараты, что способствует перерывам в лечении и, как следствие, прерванному или неэффективному курсу ХТ. Благодаря достижениям современной науки (внедрение новых противотуберкулезных препаратов в клиническую практику) стало возможным сокращение сроков ХТ и улучшение ее результатов у больных туберкулезом с МЛУ и преширокой лекарственной устойчивостью (преШЛУ).

Одним из новых лекарственных препаратов, применяемых для ХТ туберкулеза, является линезолид. Он был рекомендован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и Российским обществом фтизиатров (РОФ) для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза как перепрофилированный антибактериальный препарат, обладающий противотуберкулезной активностью. В Российской Федерации в схемах ХТ туберкулеза с МЛУ линезолид применяется с 2015 г., при этом в 2020 г. он получил статус противотуберкулезного препарата [5]. Согласно данным научных исследований, включение линезолида в схему ХТ способствует повышению ее эффективности до 77% [9].

Бедаквилин в 2013 г. был зарегистрирован в Российской Федерации для лечения больных туберкулезом с МЛУ и преШЛУ. Основными свойствами бедаквилина являются ранняя бактерицидная активность, отсутствие перекрестной лекарственной устойчивости с другими препаратами, низкий уровень лекарственной устойчивости микобактерий. Включение бедаквилина в схему ХТ способствует повышению ее эффективности до 86% [3, 8, 10, 12, 14].

В соответствии с клиническими рекомендациями РОФ с 2015 г. специалисты противотуберкулезной службы Российской Федерации стали включать в режимы ХТ туберкулеза с МЛУ два новых бактерицидных препарата – бедаквилин (Bdq) и линезолид (Lzd). За последние годы в мире и в Российской Федерации опубликованы результаты ряда клинических и наблюдательных исследований по лечению больных туберкулезом с использованием бедаквилина и линезолида, показывающие более высокую эффективность лечения до 80% [4, 7, 13].

Наибольший интерес представляет изучение новых краткосрочных режимов ХТ туберкулеза с МЛУ с использованием новых препаратов, которые показывают высокую эффективность лечения

до 89% [1, 6, 11]. На основании полученных доказательств ВОЗ рекомендовала краткосрочный режим ХТ, включающий бедаквилин, линезолид, клофазимин [16]. В Российской Федерации клофазимин не зарегистрирован, поэтому применение рекомендованного ВОЗ режима невозможно, из-за этого требуется адаптация комбинации зарегистрированных препаратов с учетом регионального спектра лекарственной устойчивости возбудителя заболевания. При этом важна не только комбинация препаратов, но и длительность ХТ.

В научной литературе недостаточно данных по обоснованию оптимального срока ХТ больных туберкулезом с МЛУ/преШЛУ на основе взаимосвязи длительности курса и результативности [2].

Цель исследования: обоснование оптимальной длительности курса ХТ с использованием Lzd и Bdq путем оценки отдаленных результатов лечения больных туберкулезом с МЛУ/преШЛУ, прервавших лечение в разные сроки.

Материалы и методы

В ретроспективное многоцентровое когортное исследование были включены пациенты с МЛУ/преШЛУ МБТ, зарегистрированные в 2017-2018 гг. в субъектах Российской Федерации. Набор пациентов в исследование во всех регионах проводился согласно единому протоколу. Больные получали лечение по индивидуализированному режиму ХТ с включением противотуберкулезных препаратов, в том числе обязательно бедаквилина и линезолида, и прервали курс ХТ. Критериями невключения в исследование были: нерегулярный прием противотуберкулезных препаратов более одного месяца до момента регистрации прерванного курса ХТ. Летальный исход по любой причине, кроме туберкулеза, сразу после прерванного курса ХТ (невозможно установить отдаленный результат). По итогу выборки в анализ были включены больные из 16 субъектов Российской Федерации: Краснодарского края, Владимирской области, Новосибирской области, Республики Коми, Ростовской области, Санкт-Петербурга, Москвы, Севастополя, Ханты-Мансийского автономного округа, Челябинской области, Чувашской Республики, Алтайского края, Архангельской области, Воронежской области, Омской области, Ставропольского края. Согласно единому протоколу, в данное исследование включены пациенты, регистрация которых осуществлялась по данным тестов лекарственной чувствительности возбудителя, которые выполнялись в бактериологической лаборатории медицинского учреждения. Согласно терминологии ВОЗ, с января 2021 г. туберкулез с преШЛУ регистрируется при наличии устойчивости МБТ к рифампицину и как минимум к одному из фторхинолонов [15]. У всех пациентов было подтверждено бактериовыделение культуральными методами и проведены тесты на лекар-

ственную чувствительность возбудителя, при этом молекулярно-генетические методы применялись у 65% больных. При получении лекарственной устойчивости возбудителя к изониазиду и рифампицину пациентам на врачебной комиссии назначена индивидуализированная схема ХТ в зависимости от наличия дополнительной лекарственной устойчивости к фторхинолонам. Все пациенты госпитализировались в стационарные отделения противотуберкулезных медицинских организаций и получали лечение по IV и V режимам ХТ в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями РОФ. Оценку результатов лечения выполняли на основании бактериологических и клинико-рентгенологических методов обследования пациентов.

За период с 1 января 2017 г. по 31 декабря 2018 г. из 800 больных туберкулезом с МЛУ/преШЛУ возбудителя в 2017 г. начали лечение 244 с эффективностью полного курса ХТ 58,0%, в 2018 г. – 556 больных с эффективностью 52,1%. У 160/800 пациентов был зарегистрирован прерванный курс ХТ. В соответствии с критериями невключения в исследование не вошли 36 больных по причине нерегулярного приема противотуберкулезных препаратов больше 1 мес. до регистрации прерванного лечения. Оставшиеся 124 пациента включены в исследование. Все 124 пациента после прерывания лечения продолжали находиться под наблюдением фтизиатров: выполняли бактериологическое и ежеквартальное рентгенологическое обследование. Оценка отдаленных результатов лечения после регистрации прерванного курса ХТ проведена через 3-4 года.

Отдаленные результаты лечения были разделены на благоприятные и неблагоприятные исходы. Благоприятный исход регистрировался к 3-4 годам наблюдения и включал положительную клиниче-

скую и рентгенологическую динамику туберкулезного процесса при отсутствии бактериовыделения (культуральным методом) или все случаи снятия с диспансерного учета по окончании установленного срока диспансерного наблюдения. К неблагоприятным исходам относили случаи: умер от туберкулеза, прогрессирование туберкулезного процесса, которые регистрировались на протяжении всех 3-4 лет наблюдения. К иным исходам отнесены случаи: выбыл из-под наблюдения и умер не от туберкулеза (всего 9 пациентов).

Включенные в исследование 124 пациента разделены на 4 группы в зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов на момент прерывания лечения. Схема проведения всего исследования представлена на рис. 1.

Для получения и контроля данных нами использовались «Журнал регистрации больных туберкулезом» (форма № 503-ТБ/у), «Медицинские карты лечения больных туберкулезом» (№ 01-ТБ/у), отчетные формы «Сведения о впервые выявленных больных и рецидивах заболеваний туберкулезом» (форма № 7-ТБ), «Журнал контроля химиотерапии по IV и V режимам» (№ 504/у).

Статистический анализ данных проводили с помощью программ Epi Info version 7.2.5. Статистическую значимость различий оценивали с помощью χ^2 -Пирсона. Статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Из 124 пациентов, включенных в исследование, у 40,3% пациентов была инфильтративная форма туберкулеза легких, у 36,3% – диссеминированная, у 23,4% – фиброзно-кавернозная форма, двусто-

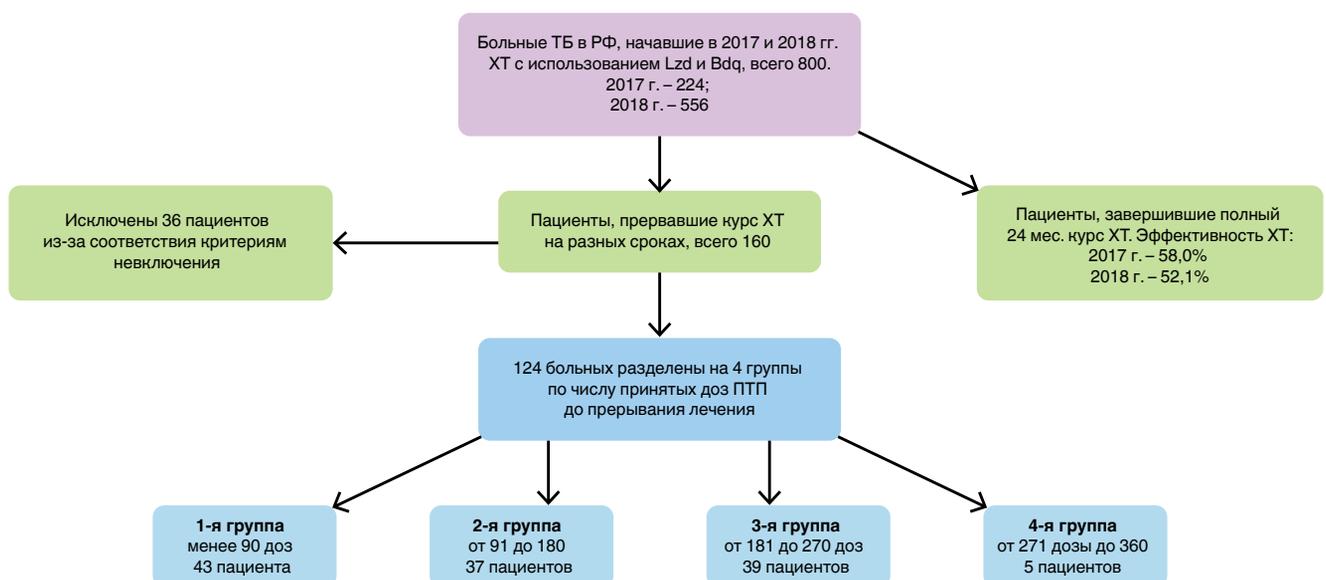


Рис. 1. Схема исследования
Fig. 1. The study organization chart

Таблица 1. Бактериологический статус больных на момент прерывания курса ХТ

Table 1. Bacteriological status of patients at the moment of chemotherapy interruption

Группа	Число пациентов, абс. (%)		
	микроскопия (+) посев (+) абс. (%)	микроскопия (-) посев (+) абс. (%)	микроскопия (-) посев (-) абс. (%)
1-я группа (n = 43)	29 (67,5%)	4 (9,3%)	10 (23,2%)
2-я группа (n = 37)	18 (48,6%)	6 (16,2%)	13 (35,2%)
3-я группа (n = 39)	10 (25,6%)	5 (12,8%)	24 (61,6%)
4-я группа (n = 5)	-	1 (20,0%)	4 (80,0%)

роннее поражение легких с деструкцией было у 60,5% больных, у 56,4% больных был в анамнезе неэффективный курс(ы) лечения, у 79,8% больных зарегистрирован туберкулез с преШЛУ возбудителя. ВИЧ-инфекция была диагностирована у 35/124 (28,2%), гепатит С – у 46/124 (37,1%) больных.

Включенные в исследование 124 пациента разделены на 4 группы в зависимости от количества принятых доз противотуберкулезных препаратов на момент прерывания лечения. Группы не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$) по клиническим формам, сопутствующим заболеваниям, возрастным показателям, что позволило провести их сравнение по отдаленным результатам лечения.

Было установлено, что число пациентов с абациллированием (по методу посева) увеличивается с 1-й по 4-ю группу (табл. 1).

Так, на момент прерывания лечения в объединенных 3-й и 4-й группах (181 до 360 принятых доз) прекращение бактериовыделения (метод посева) было достигнуто у 28/44 (63,6%) больных: в 3-й группе (181 до 270 доз) – 24/39 (61,5%), в 4-й группе (от 271 до 360 доз) – у 4/5 (80,0%) больных (табл. 1).

Отдаленные результаты эффективности лечения в четырех группах представлены в табл. 2.

Выявлено, что эффективность лечения повышается в зависимости от числа принятых доз препаратов. Определена статистически значимая разница в благоприятных и неблагоприятных исходах лечения между 1-й и 3-й, 1-й и 4-й, 2-й и 3-й, 2-й и 4-й группами пациентов ($p < 0,05$) (табл. 2).

Результат «благоприятный исход» был установлен у 43/124 (34,7%) больных, из них 25/44 (57%) пациентов были из 3-й и 4-й групп. Как видно из табл. 2, в группе 3 был достигнут благоприятный исход в 53,8%, что соответствует эффективности полного курса ХТ – 58,0 и 52,1% у 800 пациентов, начавших лечение в 2017 и 2018 г.

Распределение пациентов с благоприятным исходом из 3-й группы представлено на рис. 2, где видно распределение пациентов в зависимости от количества принятых доз в интервале формирования группы (от 181 до 270 доз). Средним арифметическим числа принятых доз явилось 262 ± 15 , что соответствует примерно 9 мес. лечения и что 75% пациентов приняло более 210 доз. Полученный результат свидетельствует, что одинаковая эффективность курса ХТ с использованием Bdq и Lzd была достигнута у пациентов, пролеченных более 8 мес. (эффективность 57,0%, 3-я и 4-я группы) и у пациентов когорты 2017 и 2018 г., завершивших полный курс (24 мес.), эффективность 58,0 и 52,1%.

Среди 124 пациентов у 72 (58,1%) был неблагоприятный исход прерванного курса ХТ туберкулеза, из них 64 (51,6%) пациента вновь начали курс лечения в связи с прогрессированием процесса: в 1-й группе – 31/43 (72,2%), во 2-й группе – 18/37 (48,6%), в 3-й группе – 14/39 (35,9%), в 4-й группе – 1/5 (20,0%). Средний срок от момента прерывания курса лечения туберкулеза до начала прогрессирования процесса у 64 пациентов составил 12 мес.

Таблица 2. Отдаленные результаты лечения туберкулеза у пациентов 4 групп

Table 2. Long-term results of tuberculosis treatment in patients from 4 groups

Отдаленные результаты		1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 37)	3-я группа (n = 39)	4-я группа (n = 5)
Благоприятный исход, оценка на ноябрь 2022		7 (16,2%)	11 (29,7%)	21 (53,8%)	4 (80,0%)
$\rho\chi^2$		$\rho_{1-2} > 0,05; \rho_{1-3} < 0,01; \rho_{1-4} < 0,05; \rho_{2-3} < 0,05; \rho_{2-4} < 0,05; \rho_{3-4} > 0,05$			
Неблагоприятный исход, оценен в течение 3-4 лет	Прогрессирование туберкулезного процесса	31 (72,2%)	18 (48,6%)	14 (35,9%)	1 (20,0%)
	$\rho\chi^2$	$\rho_{1-2} > 0,05; \rho_{1-3} < 0,01; \rho_{1-4} < 0,05; \rho_{2-3} < 0,05; \rho_{2-4} < 0,05; \rho_{3-4} > 0,05$			
	умер от туберкулеза	3 (6,9%)	4 (10,8%)	1 (2,6%)	-
	Всего	34 (79,1%)	22 (59,4%)	15 (38,5%)	1 (20,0%)
Выбыли, оценен в течение 3-4 лет		2 (4,7%)	3 (8,2%)	2 (5,1%)	-
Умер не от туберкулеза, оценен в течение 3-4 лет		-	1 (2,7%)	1 (2,6%)	-

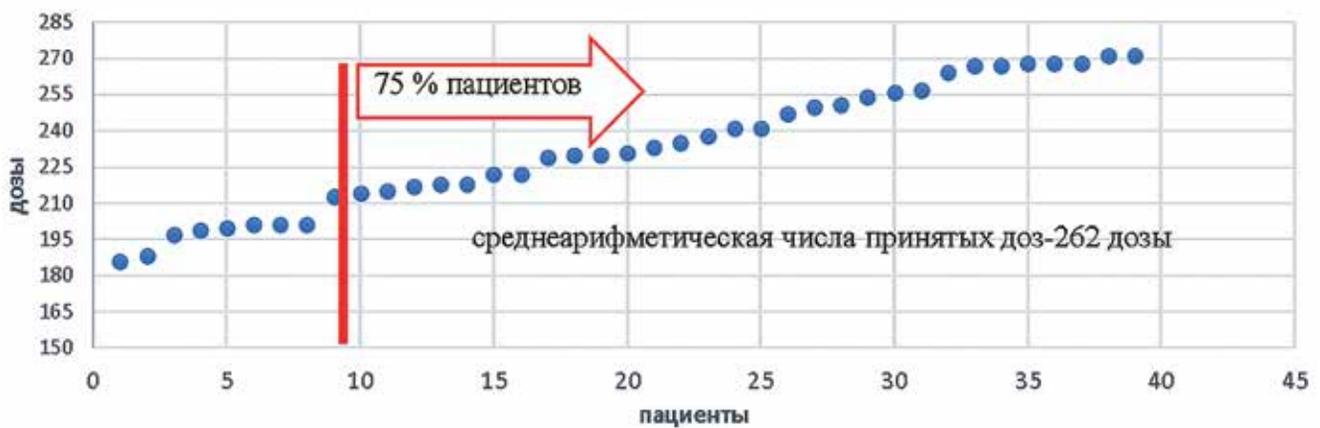


Рис. 2. Распределение пациентов с благоприятным исходом в 3-й группе в зависимости от количества принятых доз

Fig. 2. Distribution of patients with a favorable outcome in Group 3 depending on the number of administered doses

Среди 64 пациентов с прогрессированием туберкулезного процесса гепатит С был у 37 больных (37/64 57,8%), ВИЧ-инфекция у 22/64 (34,4%).

Заключение

В проведенном многоцентровом исследовании, включавшем 800 пациентов с МЛУ/преШЛУ-ТБ из всех регионов РФ, начавших курс ХТ с включением Lzd и Bdq в 2017-2018 гг., предпринята попытка определить минимальный срок лечения, дающий результат, сравнимый с полным курсом лечения, согласно клиническим рекомендациям (24 мес.). Для этого использован анализ исходов ХТ у пациентов, прервавших курс лечения по разным обстоя-

тельствам. Это позволило сформировать 4 группы пациентов с разным количеством принятых доз противотуберкулезных препаратов и определить группу, в которой эффективность соответствовала таковой среди 800 пациентов. Такими оказались пациенты со сроком лечения 9 мес. В этой группе эффективность получения благоприятного исхода при наблюдении в течение 3-4 лет достигала 53,8% у 21/39, что сопоставимо с эффективностью лечения 24-месячным курсом ХТ (2017 г. – 58,0 и 2018 г. – 52,1%). Проведен дополнительный анализ по длительности лечения пациентов 3-й группы, среднее арифметическое количества принятых доз, равное 262 ± 15 , что позволяет рекомендовать использование 9-месячных курсов ХТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Казаков А. В., Ковалевская Е. Б. Короткие курсы химиотерапии у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 34-39.
2. Гайда А. И., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Отдаленные результаты лечения больных с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, прервавших курс химиотерапии // Туб. и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 47-52.
3. Гельманова И. Ю., Ахмад Хан Ф., Бесерра М. К., Земляная Н. А., Унакова И. А., Андреев Ю. Г., Березина В. И., Павлова В. Е., Шин С., Едилбаев А. Б., Краснов В. А., Кешавджи С. Низкая частота рецидивов после успешного лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Томске, Россия // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 399-405. doi: 10.5588/ijtld.14.0415. PMID: 25859994.
4. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
5. Государственный реестр лекарственных средств (сайт). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 16.12.2022).

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Kazakov A.V., Kovalevskaya E.B. Short course chemotherapy in children suffering from drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, vol. 99, no. 2, pp. 34-39. (In Russ.)
2. Gayda A.I., Nikishova E.I., Maryandyshov A.O.. Postponed treatment outcomes of patients with multiple drug resistant tuberculosis who interrupted the course of treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, no. 12, pp. 47-52. (In Russ.)
3. Gelmanova I.Yu., Ahmad Khan F., Becerra M.K., Zemlyanaya N.A., Unakova I.A., Andreev Yu., Yedilbayev A.B., Krasnov V.A., Keshavjee S. Low rates of recurrence after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 4, pp. 399-405. doi: 10.5588/ijtld.14.0415. PMID: 25859994.
4. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
5. State Register of Medications (Website). (In Russ.) Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru> (Accessed: 16.12.2022).

6. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Русских А.Е. Препараты для краткосрочной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза и их влияние на организм человека // Туб. и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 8. – С. 54-64. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>.
7. Тихонов А.М., Буракова М.В., Ваниев Э.В., Ромсанов В.В., Васильева И.А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквиллина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22-26.
8. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
9. Agyeman A. A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* – 2016. – Vol. 15, № 1. – P. 41. Published 2016 Jun 22. doi:10.1186/s12941-016-0156-y.
10. Hatami H., Sotgiu G., Bostanghadiri N., Abadi S. S. D., Mesgarpour B., Goudarzi H., Migliori G. B., Nasiri M. J. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *J. Bras. Pneumol.* – 2022. – Vol. 48, № 2. – P. e20210384. doi: 10.36416/1806-3756/e20210384. PMID: 35649043; PMCID: PMC8836629.
11. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon / C. Kuaban [et al.] // *Int. J. Tub. Lung Dis.* – 2015. – Vol. 19, № 5. – P. 517-524.
12. Koirala S., Borisov S., Danila E. et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort // *Pulmonology.* – 2021. – Vol. 27, № 5. – P. 403-412. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.006. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33753021.
13. Pai H., Ndjeka N., Mbuagbaw L., Kaniga K., Birmingham E., Mao G., Alquier L., Davis K., Bodard A., Williams A., Van Tongel M., Thoret-Bauchet F., Omar S. V., Bakare N. Bedaquiline safety, efficacy, utilization and emergence of resistance following treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa: a retrospective cohort analysis // *BMC Infect. Dis.* 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 870. doi: 10.1186/s12879-022-07861-x. PMID: 36414938; PMCID: PMC9682840.
14. Russkikh A., Korotych O., Sereda Y., Samoiloa A., Achar J., Yedilbayev A., Dara M., Vasilyeva I. Factors associated with culture conversion among adults treated for pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis during 2018-2019 in the Russian Federation: an observational cohort study // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2021. – Vol. 91, № 1. doi: 10.4081/monaldi.2021.1678. PMID: 33470087.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A., Russkikh A.E. Medications for short-course chemotherapy of drug resistant tuberculosis and their effect on the host. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 8, pp. 54-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-8-54-64>.
7. Tikhonov A.M., Burakova M.V., Vaniev E.V., Romsanov V.V., Vasilyeva I.A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 22-26. (In Russ.)
8. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
9. Agyeman A.A., Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 41. Published 2016 Jun 22. doi:10.1186/s12941-016-0156-y.
10. Hatami H., Sotgiu G., Bostanghadiri N., Abadi S.S.D., Mesgarpour B., Goudarzi H., Migliori G.B., Nasiri M.J. Bedaquiline-containing regimens and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Bras. Pneumol.*, 2022, vol. 48, no. 2, pp. e20210384. doi: 10.36416/1806-3756/e20210384. PMID: 35649043; PMCID: PMC8836629.
11. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. C. Kuaban [et al.]. *Int. J. Tub. Lung Dis.*, 2015, vol. 19, no. 5, pp. 517-524.
12. Koirala S., Borisov S., Danila E. et al. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort. *Pulmonology*, 2021, vol. 27, no. 5, pp. 403-412. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.02.006. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33753021.
13. Pai H., Ndjeka N., Mbuagbaw L., Kaniga K., Birmingham E., Mao G., Alquier L., Davis K., Bodard A., Williams A., Van Tongel M., Thoret-Bauchet F., Omar S.V., Bakare N. Bedaquiline safety, efficacy, utilization and emergence of resistance following treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients in South Africa: a retrospective cohort analysis. *BMC Infect. Dis.*, 2022, vol. 22, no. 1, pp. 870. doi: 10.1186/s12879-022-07861-x. PMID: 36414938; PMCID: PMC9682840.
14. Russkikh A., Korotych O., Sereda Y., Samoiloa A., Achar J., Yedilbayev A., Dara M., Vasilyeva I. Factors associated with culture conversion among adults treated for pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis during 2018-2019 in the Russian Federation: an observational cohort study. *Monaldi Arch. Chest Dis.*, 2021, vol. 91, no. 1. doi: 10.4081/monaldi.2021.1678. PMID: 33470087.
15. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis - rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva, World Health Organization, 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4 корп. 2.

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук, заместитель директора по науке.

Тел.: 8 (495) 681-07-46.

E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Russian Ministry of Health,
Build, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473 2.

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.

Phone: +7 (495) 681-07-46.

Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор главный научный сотрудник отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочтанных инфекций.
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru

Гайда Анастасия Игоревна

кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник.
E-mail: GaidaAI@nmrc.ru

Абрамченко Анна Валентиновна

младший научный сотрудник.
E-mail: AbramchenkoAV@nmrc.ru

Романова Мария Игоревна

младший научный сотрудник.
E-mail: RomanovaMI@nmrc.ru

Марьяндышев Андрей Олегович

ФГБОУ ФПО «Северный государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.
163069, г. Архангельск, просп. Троицкий, д. 51.
E-mail: andreimariandyshv@gmail.ru

ГБУЗ АО «Архангельский клинический

противотуберкулезный диспансер»,
163002, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28.

Перхин Дмитрий Валентинович

главный врач.
E-mail: tubdisp29@gmail.com

Свешникова Оксана Михайловна

заместитель главного врача.
E-mail: tub29zam@mail.ru

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом департамента здравоохранения города Москвы»,
107076, Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе.
E-mail: sebarsik@gmail.com

Филиппов Алексей Вениаминович

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела.
E-mail: cbt@zdrav.mos.ru

Кузнецова Татьяна Анатольевна

ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи»,
заместитель главного врача по медицинской части.
600023, Владимирская обл., г. Владимир, Судогодское ш., д. 63.
E-mail: kuznezova@tubdisp.elcom.ru

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Chief Researcher of Department for Differential Diagnostics and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections.
Email: olga.lovacheva@yandex.ru

Anastasiya I. Gayda

Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher,
Email: GaidaAI@nmrc.ru

Anna V. Abramchenko

Junior Researcher.
Email: AbramchenkoAV@nmrc.ru

Maria I. Romanova

Junior Researcher.
Email: RomanovaMI@nmrc.ru

Andrey O. Maryandyshv

Northern State Medical University,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Phthiopulmonology Department.
51, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163069.
Email: andreimariandyshv@gmail.ru

Arkhangelsk

Clinical TB Dispensary,
28, Novgorodsky Ave., Arkhangelsk, 163002.

Dmitriy V. Perkhin

Head Physician.
Email: tubdisp29@gmail.com

Oksana M. Sveshnikova

Deputy Head Physician.
Email: tub29zam@mail.ru

Moscow Municipal

Scientific Practical Center of Tuberculosis Control,
Moscow Health Department,
10, Stromynka St., Moscow, 107076.

Sergey E. Borisov

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research and Clinical Activities.
Email: sebarsik@gmail.com

Aleksey V. Filippov

Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of Scientific Clinical Department.
Email: cbt@zdrav.mos.ru

Tatiana A. Kuznetsova

Center for Specialized of Phthiopulmonary Care,
Deputy Chief Physician for Medical Activities.
63, Sudogodskoye Rd, Vladimir, Vladimir Region, 600023.
Email: kuznezova@tubdisp.elcom.ru

Лехляйдер Марина Владимировна
ГБУЗ «Челябинский областной клинический
противотуберкулезный диспансер»,
главный врач.
454020, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 38.
E-mail: www.chokptd74.ru

Пантелеев Александр Михайлович
СПб ГБУЗ «Городской противотуберкулезный диспансер»,
главный врач.
196158, Санкт-Петербург, Звездная ул., д. 12.
E-mail: kzdrav@gov.spb.ru

ГБУЗ Республики Коми «Республиканский
противотуберкулезный диспансер»,
167023, Республика Коми, г. Сыктывкар,
ул. Димитрова, д. 3.

Тоинова Снежана Владимировна
заместитель главного врача
по организационно-методической работе.
E-mail: rptd74@mail.ru

Масленникова Татiana Ивановна
заместитель главного врача по медицинской помощи
в амбулаторных условиях.
E-mail: mail@vokptd.zdrav36.ru

Галахова Дарья Олеговна
ГБУЗ НСО «Государственная областная
Новосибирская клиническая туберкулезная больница»,
врач-методист.
630082, г. Новосибирск, ул. Вавилова, д. 14.
E-mail: gonktb@nso.ru

Популяшина Любовь Николаевна
ГБУЗ «Клинический противотуберкулезный диспансер»
МЗ Краснодарского края,
заместитель главного врача
по организационно-методической работе.
350002, Краснодарский край, г. Краснодар,
ул. Айвазовского, д. 95.
E-mail: kkptd@miackuban.ru

Саенко Галина Ивановна
ГБУ Ростовской области
«Областной клинический центр
фтизиопульмонологии»,
главный врач.
г. Ростов-на-Дону, Орская ул., д. 24.
E-mail: stb3@mail.ru

Анисимова Елена Сергеевна
КГБУЗ «Алтайский краевой
противотуберкулезный диспансер»,
главный внештатный специалист-фтизиатр.
г. Барнаул, Змеингорский тракт, д. 110.
E-mail: altaitubdisp@mail.ru

Marina V. Lekhlyayder
Chelyabinsk
Regional Clinical TB Dispensary,
Head Physician.
38, Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454020.
Email: www.chokptd74.ru

Aleksandr M. Panteleev
Municipal TB Dispensary,
Head Physician.
12, Zvezdnaya St., St. Petersburg, 196158.
Email: kzdrav@gov.spb.ru

Komi Republican
TB Dispensary,
3, Dimitrova St., Syktyvkar,
Komi Republic, 167023.

Snezhana V. Toinova
Deputy Head Doctor
on Reporting and Statistics.
Email: rptd74@mail.ru

Tatiana I. Maslennikova
Deputy Head Physician
for Out-Patient Medical Care.
Email: mail@vokptd.zdrav36.ru

Darya O. Galakhova
Novosibirsk State
Regional Clinical Tuberculosis Hospital,
Supervising Physician.
14, Vavilova St., Novosibirsk, 630082.
Email: gonktb@nso.ru

Lyubov N. Populyashina
Clinical TB Dispensary, Ministry of Health
of Krasnodarsky Krai,
Deputy Chief Physician
for Reporting and Statistics.
95, Ayvazovskogo St., Krasnodar,
Krasnodarsky Krai, 350002.
Email: kkptd@miackuban.ru

Galina I. Saenko
Regional
Clinical Center
of Phthiopulmonology,
Head Physician.
24, Orskaya St., Rostov-on-Don.
Email: stb3@mail.ru

Elena S. Anisimova
Altai Regional
TB Dispensary,
Chief Expert in Phthiology.
110, Zmeinogorsky Tr., Barnaul.
Email: altaitubdisp@mail.ru

*ГБУЗ Астраханской области «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»,
г. Астрахань, Началовское ш., д. 7У.*

Свичарская Анна Константиновна

*ГБУЗ «Севастопольский противотуберкулезный диспансер»,
заместитель главного врача по медицинской части.
299014, г. Севастополь, Фиолентовское ш., д. 17.
E-mail: sevtab@sev.gov.ru*

Сосова Наталья Александровна

*ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер»,
фтизиатр.
355019, г. Ставрополь ул. Достоевского, д. 56.
E-mail: info@dentco.net*

*Astrakhan Regional
Clinical TB Dispensary,
7U, Nachalovskoye Highway, Astrakhan.*

Anna K. Svicharskaya

*Sevastopol TB Dispensary,
Deputy Chief Physician
for Medical Activities.
17, Fiolentovskoye Highway, Sevastopol, 299014.
Email: sevtab@sev.gov.ru*

Natalia A. Sosova

*Stavropol Regional
Clinical TB Dispensary,
Phthysiologist.
56, Dostoevskiy St., Stavropol, 355019.
Email: info@dentco.net*

Поступила 01.12.2022

Submitted as of 01.12.2022