

Отдаленные результаты лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких

М.В. Павлова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9472-8136>, mv@spbniif.ru
О.В. Лушина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8370-9856>, lavina666@mail.ru
А.И. Анисимова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4991-3663>, anisimova_59@mail.ru
Л.И. Арчакова¹, <https://orcid.org/0000-0002-7988-8510>, spbniif_a@mail.ru
П.К. Яблонский^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>, glhirurg2@mail.ru

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4

² Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер №3; 191343, Россия, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16а

³ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

Резюме

Введение. Статья посвящена эффективности терапии туберкулеза легких с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) *M. tuberculosis* (МБТ) у пациентов после окончания основного курса лечения (интенсивная и фаза продолжения), которые наблюдались с клиническим излечением в 3-й группе диспансерного учета (ГДУ).

Цель. Изучить отдаленные результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ с определением значимых факторов риска развития рецидивов в условиях мегаполиса.

Материалы и методы. Основной курс лечения закончили 119 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ или ШЛУ ТБ за период с 2013 по 2019 г., которые были пролечены в противотуберкулезных стационарах г. Санкт-Петербурга и амбулаторно в Межрайонном Петроград-Приморском противотуберкулезном диспансере №3. Пациенты разделены на две группы: основную (ОГ) составили 40 человек, получавших схемы лечения, включавшие препараты (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлорон), бедаквилин, линезолид) и контрольную (КГ) – 79 человек, получавших стандартную терапию без вышеуказанных препаратов. Группы сопоставимы по клинико-рентгенологическим и бактериологическим характеристикам. Курс лечения был признан эффективным у 86 (72,3%): в ОГ у 34 (85,0%) человек, в КГ у 52 (65,8%) человек, $p < 0,01$. Эти 86 пациентов были переведены в 3-ю группу диспансерного учета (ГДУ) с диагнозом «клиническое излечение».

Результаты. Проанализированы неблагоприятные исходы лечения, в т. ч. причины развития рецидива туберкулеза. Применение препаратов перхлорон, бедаквилин, линезолид в комплексной химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ повышает эффективность лечения пациентов, и достоверно реже у них возникает рецидив туберкулеза легких (12,5%) по сравнению с группой без применения этих препаратов (27,8%). Наиболее значимые факторы риска возникновения рецидивов лекарственно-устойчивого туберкулеза: сохранение остаточных полостей при отсутствии бактериовыделения на момент окончания основного курса, мужской пол, сопутствующая патология (ВИЧ-инфекция), пребывание в местах лишения свободы (МЛС) в прошлом, позднее выявление заболевания и деструктивные формы туберкулеза.

Выводы. Основной курс терапии был признан эффективным у 86 (72,3%) у пациентов: ОГ у 34 (85,0%) человек, в КГ у 52 (65,8%) человек, $p < 0,01$. Все пациенты, закончившие курс терапии, были переведены в 3-ю ГДУ с диагнозом «клиническое излечение». Рецидивы болезни возникали значительно реже у пациентов, получавших в комплексной терапии препараты перхлорон, бедаквилин, линезолид, по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: множественная и широкая лекарственная устойчивость, клиническое излечение, факторы риска, остаточные тонкостенные полости, рецидивы

Для цитирования: Павлова МВ, Лушина ОВ, Анисимова АИ, Арчакова ЛИ, Яблонский ПК. Отдаленные результаты лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких. *Медицинский совет.* 2023;17(20):106–113. <https://doi.org/10.21518/ms2023-328>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term results of treatment of patients with newly detected pulmonary tuberculosis

Maria V. Pavlova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9472-8136>, mv@spbniif.ru
Olesaj V. Lushina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-8370-9856>, lavina666@mail.ru
Anastasiia I. Anisimova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4991-3663>, anisimova_59@mail.ru
Liudmila I. Archakova¹, <https://orcid.org/0000-0002-7988-8510>, spbniif_a@mail.ru
Petr K. Yablonskiy^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>, glhirurg2@mail.ru

¹ Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia

² Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary No. 3; 16a, Studencheskaya St., St Petersburg, 191343, Russia

³ St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

Abstract

Introduction. The article is devoted to the effectiveness of the treatment of pulmonary tuberculosis with multiple (MDR) and broad drug resistance (XDR) *M. tuberculosis* (MBT) in patients after the end of the main course of treatment (intensive and continuation phase), which were observed with clinical cure in 3rd dispensary registration group.

Aim. To study the long-term results of treatment of newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis with MDR and XDR MBT with the determination of significant risk factors for relapse in a megalopolis.

Materials and methods. The main course of treatment was completed by 119 newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis with MDR or XDR TB for the period from 2013 to 2019, who were treated in anti-tuberculosis hospitals in St. Petersburg and outpatient in St. Petersburg Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary No. 3. The patients were divided into two groups: the main group (MG) consisted of 40 people who received treatment regimens that included drugs (thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (perchlorone, bedaquiline, linezolid), the control group (CG) – 79 people who received who received standard therapy, without the above drugs. The groups are comparable in clinical, radiological and bacteriological characteristics. The course of treatment was found effective in 86 (72.3%): in MG – in 34 (85.0%) people, in CG – in 52 (65.8%) people, $p < 0.01$. These 86 patients were transferred to the 3rd group of dispensary registration with a diagnosis of “clinical cure”.

Results. Adverse treatment outcomes were analyzed, including the causes of tuberculosis recurrence. The use of drugs (perchlorone, bedaquiline, linezolid) in the complex chemotherapy of tuberculosis with MDR and XDR MBT increases the effectiveness of treatment of patients and significantly less often they have a recurrence of pulmonary tuberculosis (12.5%), compared with the group without the use of these drugs (27.8%). The most significant risk factors for relapses of drug-resistant tuberculosis: the preservation of residual cavities in the absence of bacterial excretion at the end of the main course of therapy, concomitant pathology (HIV infection), past incarceration, late detection of the disease and destructive forms of tuberculosis.

Conclusions. The main course of therapy was found to be effective in 86 (72.3%) in patients with MG – in 34 (85.0%) people, in CG – in 52 (65.8%) people, $p < 0.01$. All the patients who completed the course of therapy were transferred to the 3rd group of dispensary registration with a diagnosis of “clinical cure”. Relapses of the disease occurred much less frequently in patients receiving perchlorone, bedaquiline, linezolid in complex therapy compared with the control group.

Keywords: multiple and extensive drug resistance, clinical cure, residual thin-walled cavities, risk factors, relapses

For citation: Pavlova MV, Lushina OV, Anisimova AI, Archakova LI, Yablonskiy PK. Long-term results of treatment of patients with newly detected pulmonary tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(20):106–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-328>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема развития рецидива туберкулеза органов дыхания остается актуальной и в настоящее время. В мире эпидемическая ситуация по туберкулезу поддерживается миграционными потоками, ростом числа ВИЧ-позитивных больных, а также увеличением доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП). На неблагоприятное течение туберкулеза и низкую эффективность терапии влияют развитие лекарственной устойчивости (ЛУ) и распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, а также наличие пандемии ВИЧ-инфекции [1–5]. Особую сложность в лечении представляет туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью. Причинами развития рецидивов туберкулеза (ТБ) также может быть влияние разных факторов, среди них наличие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ), туберкулез на фоне ВИЧ-инфекции и в меньшей степени распространенность заболевания и массивность бактериовыделения в момент выявления [6, 7].

Другими авторами установлено, что факторами, влияющими на частоту рецидивов ТБ, являются: сопутствующие заболевания; неполноценный основной курс лечения; лекарственная резистентность МБТ, в т. ч. множественная лекарственная устойчивость; распространенные посттуберкулезные изменения после основного курса

лечения; невыполнение фтизиатром определенного нормативными документами порядка установления факта клинического излечения туберкулеза легких [8–10]. Для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ в последние годы используются препараты тиoureidoiminomethylpyridinium perchlorate, бедаквиллин и линезолид. В литературе имеются многочисленные данные по эффективности их применения, однако, материалы в основном касаются интенсивной фазы лечения [11–15].

Эффективность лечения МЛУ/ШЛУ туберкулеза оценивается по прекращению бактериовыделения (абацилированию) и закрытию полостей распада. При этом оценка ведется только в интенсивную фазу лечения, практически не учитываются результаты полного курса химиотерапии и тем более отдаленные результаты лечения [16–19].

Анализ отдаленных результатов лечения больных МЛУ ТБ, прервавших лечение, показал, что существует прямая зависимость между числом принятых доз противотуберкулезных препаратов и числом пациентов с клиническим излечением, а также смертельными исходами заболевания. Высокий показатель клинического излечения больных (79,5%) МЛУ ТБ наблюдается у пациентов, принявших не менее 720 доз (более 10 мес.) [20–22]. Большую часть контингентов противотуберкулезных диспансеров составляют пациенты с рецидивами ранее излеченного туберкулеза, а также пациентов с лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза

Доказано, что у пациентов, завершивших курс лечения МЛУ ТБ, в течение двухлетнего периода наблюдения регистрируется в 5,2% случаев рецидив [23–26]. В Санкт-Петербурге были изучены отдаленные результаты оперативного лечения 187 больных ТБ легких с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Суммарная частота послеоперационных рецидивов составила 10,6%: у пациентов с массивным бактериовыделением – 22,5%, при его отсутствии – 5,3% [27–29].

Цель – изучить отдаленные результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ МБТ с определением значимых факторов риска развития рецидивов в условиях мегаполиса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены медицинские карты и рентгенологический архив 119 впервые выявленных больных туберкулезом легких с МЛУ или ШЛУ ТБ за период с 2013 по 2019 г., которые были пролечены в противотуберкулезных стационарах г. Санкт-Петербурга и амбулаторно в СПб ГБУЗ «МППТД №3». Пациенты разделены на две группы: основную (ОГ) составили 40 человек, получавших схемы лечения, включавшие препараты (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (перхлорзон), бедаквилин, линезолид); контрольную (КГ) – 79 человек, получавших стандартную терапию, не включавшую вышеуказанные препараты. Группы были сопоставимы по клинико-рентгенологическим и бактериологическим характеристикам. Обработка данных проводилась при помощи статистического пакета IBM SPSS Statistics Subscription с использованием метода Каплана – Майера и регрессии Кокса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 119 пациентов, включенных в исследование, курс лечения был признан эффективным у 86 (72,3%): в основной группе (ОГ) – у 34/40 (85,0%) человек, в контрольной группе (КГ) – у 52/79 (65,8%) человек ($p < 0,01$). Эти 86 пациентов были переведены в 3-ю группу диспансерного учета (ГДУ) с диагнозом «клиническое излечение». Не закончили основной курс лечения (ОКЛ) 33 (27,7%) пациента, из них 6 человек выбыли в другую территорию: два пациента из ОГ и четверо из КГ; курс лечения признан неэффективным у 4 пациентов ОГ и 23 – КГ. Эти пациенты после перерегистрации продолжили интенсивную фазу лечения.

У 27/86 (31,4%) пациентов, которых перевели и наблюдали в 3-й ГДУ, зарегистрирован рецидив специфического процесса: в ОГ – у 5/34 (14,7%) больных, в КГ – у 22/52 (42,3%) больных ($p < 0,05$).

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

В анализ включены следующие факторы: пол, возраст, наличие жалоб при выявлении (позднее обращение за медицинской помощью), ВИЧ-инфекция, пребывание

в прошлом в местах лишения свободы (МЛС), отрыв от лечения, принадлежность к группам ОГ или КГ, оперативное лечение, спектр лекарственной устойчивости МБТ (МЛУ/ШЛУ), наличие деструктивных изменений при выявлении ТБ, наличие «санированных» полостей деструкции на момент завершения ОКЛ.

Непосредственное влияние каждого изучаемого фактора на появление феномена рецидива исследовалось с помощью метода Каплана – Майера.

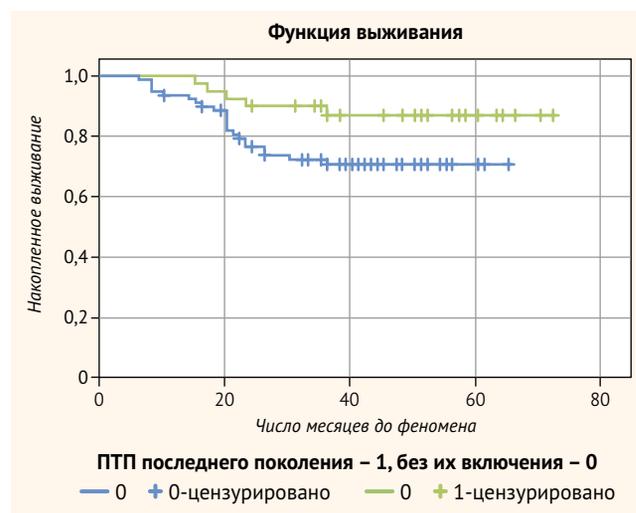
Установлено, что использование препаратов перхлорзон, линезолида, бедаквилина в составе комплексной химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза легких достоверно повышает эффективность лечения и препятствует возникновению рецидивов: Log Rank (Mantel-Cox) ($p = 0,047$); Breslow (Generalized Wilcoxon) ($p = 0,044$); Tarone-Ware ($p = 0,045$). Средний срок возникновения рецидивов у всех пациентов составил $59,7 \pm 2,1$ мес., OR = 59,654, 95% ДИ 55,537–63,771, у пациентов, принимающих вышеуказанные препараты, – $65,7 \pm 2,7$ мес., OR = 65,663, 95% ДИ 60,429–70,896, а у пациентов, которые не получали препараты тиюреидоиминометилпиридиния перхлората, линезолида, бедаквилина в комплексной химиотерапии, – $51,6 \pm 2,5$ мес., OR = 51,547, 95% ДИ 46,744–56,349 (рис. 1).

При изучении половой характеристики рецидивы достоверно раньше возникали у мужчин – $55,9 \pm 2,9$ мес., OR = 55,855, 95% ДИ 50,168–61,542. Средний срок возникновения рецидивов у женщин составил $60,5 \pm 2,3$ мес., OR = 60,545, 95% ДИ 56,034–65,057. Выявлены статистически значимые различия: Log Rank (Mantel-Cox) ($p = 0,022$); Breslow (Generalized Wilcoxon) ($p = 0,029$); Tarone-Ware ($p = 0,025$). На рис. 2 показаны кривые выживаемости у мужчин и женщин.

При выявлении туберкулеза у пациентов по жалобам (позднее обращение) достоверно чаще и в ранние

● **Рисунок 1.** Функции выживаемости у пациентов, получающих препараты перхлорзон, линезолид, бедаквилин в комплексной химиотерапии и без них

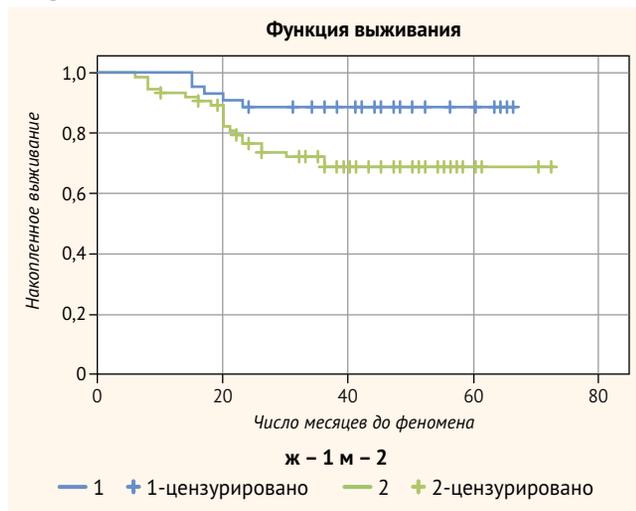
● **Figure 1.** Survival functions for patients receiving the drugs perchlorzone, linezolid, bedaquiline in complex chemotherapy and without them



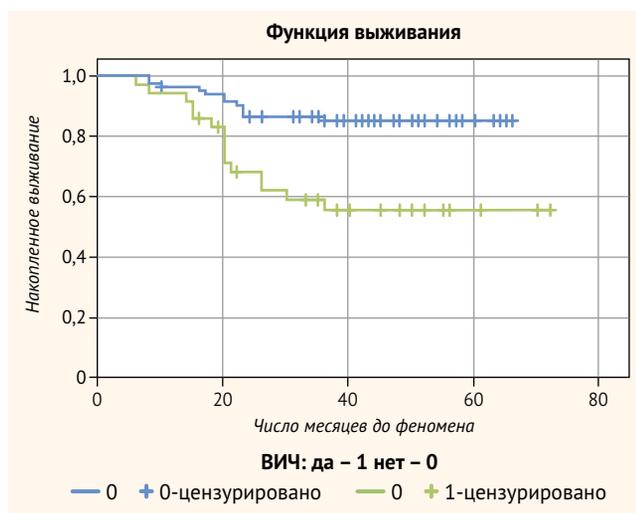
сроки возникают рецидивы: средний срок возникновения рецидивов составил $49,7 \pm 2,6$ мес., OR = 49,680, 95% ДИ 44,524–54,837, а у пациентов без жалоб, соответственно, $65,8 \pm 2,4$ мес., OR = 65,745, 95% ДИ 61,033–70,457. Зависимость риска возникновения рецидивов статистически значимо различается: Log Rank (Mantel-Cox) ($p = 0,013$); Breslow (Generalized Wilcoxon) ($p = 0,010$); Tarone-Ware ($p = 0,011$) (рис. 3).

Сопутствующая патология (ВИЧ-инфекция) у пациентов с туберкулезом снижает эффективность лечения и достоверно чаще приводит к неблагоприятному исходу болезни ($p = 0,001$). Средний срок регистрации феномена у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией составил $49,0 \pm 4,5$ мес., OR = 48,946, 95% ДИ 40,078–57,815, у остальных пациентов – $59,1 \pm 1,9$ мес., OR = 59,068, 95% ДИ 5,402–62,733 (рис. 4). При этом все эти пациенты, включенные в исследование, получали комбинированную

- **Рисунок 2.** Функции безрецидивной выживаемости у мужчин и женщин
- **Figure 2.** Disease-free survival functions in men and women



- **Рисунок 4.** Кривые безрецидивной выживаемости у пациентов с ВИЧ-инфекцией и без нее
- **Figure 4.** Disease-free survival curves for patients with and without HIV infection

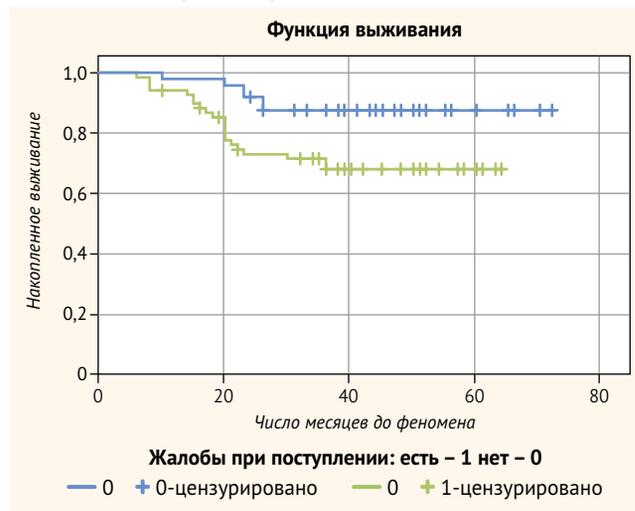


антиретровирусную терапию, назначенную в противотуберкулезном стационаре или СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

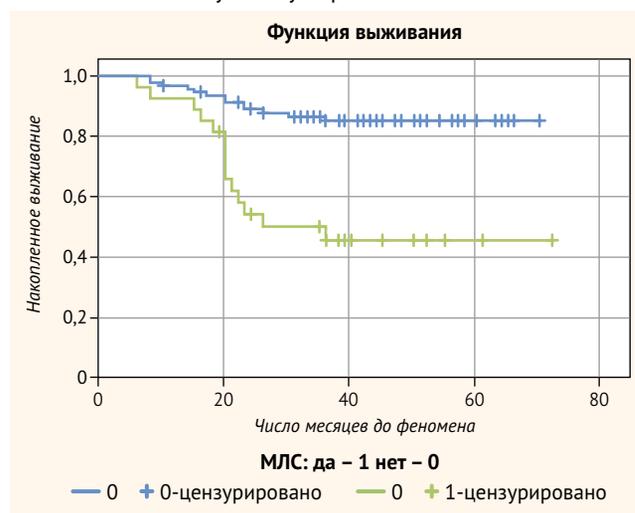
У пациентов, в анамнезе которых было указание на пребывание в местах лишения свободы (МЛС), рецидив болезни возникал достоверно чаще ($p < 0,001$); средний срок возникновения рецидивов у них составил $43,6 \pm 5,3$ мес., OR = 43,546, 95% ДИ 33,253–53,840, у пациентов в анамнезе без пребывания в МЛС – $62,6 \pm 1,9$, OR = 62,597, 95% ДИ 58,838–66,356 (рис. 5).

Последним статистически достоверным фактором, влияющим на возникновение рецидивов, является наличие «санитарованных» полостей в конце ОКЛ ($p < 0,001$) (рис. 6). Средний срок наступления феномена у пациентов с «санитарованными» полостями в легких равен

- **Рисунок 3.** Функции безрецидивной выживаемости у пациентов, имеющих жалобы при поступлении и без них
- **Figure 3.** Relapse-free survival functions for patients with and without complaints upon admission



- **Рисунок 5.** Функции безрецидивной выживаемости у пациентов, в анамнезе которых пребывание в местах лишения свободы и без
- **Figure 5.** Functions of relapse-free survival in patients with and without a history of stay in places of detention



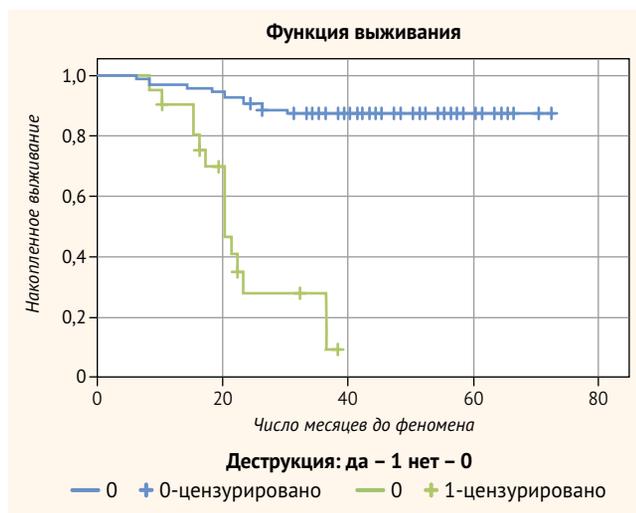
23,1 ± 2,2 мес., OR = 23,140, 95% ДИ 18,897–27,382, у пациентов без полостей на конец ОКЛ – 65,4 ± 1,8 мес., OR = 65,379, 95% ДИ 61,838–68,920.

При изучении оставшихся факторов (возраст пациента, спектр лекарственной устойчивости МБТ, наличие деструктивных изменений на момент выявления заболевания, применявшееся оперативное лечение) достоверного влияния на наступление рецидивов заболевания не выявлено ($p > 0,05$).

Многофакторный анализ проводился с помощью регрессионной модели Кокса, которая оценивает шансы

● **Рисунок 6.** Кривые выживаемости пациентов в зависимости от сохранения остаточных полостей в легких к концу основного курса лечения

● **Figure 6.** Patient survival curves depending on the preservation of residual cavities in the lungs at the end of the main course of treatment



● **Таблица.** Статистическая значимость изучаемых переменных

● **Table.** Statistical significance of the studied variables

Исследуемые переменные	Значение	Значимость (p)
МЛУ – 1, ШЛУ – 0	0,989	0,320
Отрыв во время основного курса лечения – 1, нет – 0	3,663	0,056
Перхлорон, бедаквилин, линезолид – 1, без их включения – 0	3,615	0,057
Оперативное лечение – 1, нет – 0	0,063	0,801
Жалобы при поступлении: есть – 1, нет – 0	7,206	0,007
ВИЧ: да – 1, нет – 0	12,899	0,001
Пребывание в местах лишения свободы: да – 1, нет – 0	20,409	0,001
Пол пациента: ж. – 1, м. – 2	4,820	0,028
Возраст	0,424	0,515
Деструкция при выявлении: есть – 1, нет – 0	2,094	0,148
Остаточные полости в конце ОКЛ: есть – 1, нет – 0	51,639	0,001

Примечание. МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость; ОКЛ – основной курс лечения.

более раннего наступления рецидива у пациентов изучаемой группы по сравнению с контрольной группой. Достоверно значимыми факторами, влияющими на рецидив лекарственно-устойчивого туберкулеза, оказались: мужской пол, сопутствующая патология (ВИЧ-инфекция), пребывание в МЛС, наличие симптомов интоксикации при выявлении, а также сохранение остаточных полостей в легких к концу ОКЛ (табл., рис. 7).

Дальнейшее построение модели многофакторной регрессии Кокса прямым пошаговым методом (условным LR) показало, что наибольшую значимость имеют два критерия: пребывание в МЛС и сохранение остаточных полостей к окончанию ОКЛ.

Отдельно были изучены функции выживаемости и риска. Под методами оценки выживаемости понимается изучение закономерности появления ожидаемого события (в нашем исследовании – рецидива) у представителей наблюдаемой выборки во времени. Функция выживаемости – это накопленная (или кумулятивная) доля пациентов, у которых феномен не случился к началу соответствующего временного интервала. Чем больше месяцев прошло до феномена (рецидива), тем ниже значение накопленного выживания.

На рис. 8 наглядно продемонстрировано, что при изучении всех переменных, включенных в анализ, к 20-му и 22-му мес. лечения резко падает уровень накопленного выживания, безрецидивного течения. Следующие «критические» падения наблюдаются к 26-му и 36-му мес. наблюдения.

Соответственно, при изучении всех переменных, включенных в исследование, уровень накопленного риска резко возрастает к 20, 22, 26 и 36-му мес. наблюдения (рис. 9).

Суммируя данные многофакторной модели Кокса и анализа выживаемости Каплана – Майера, можно

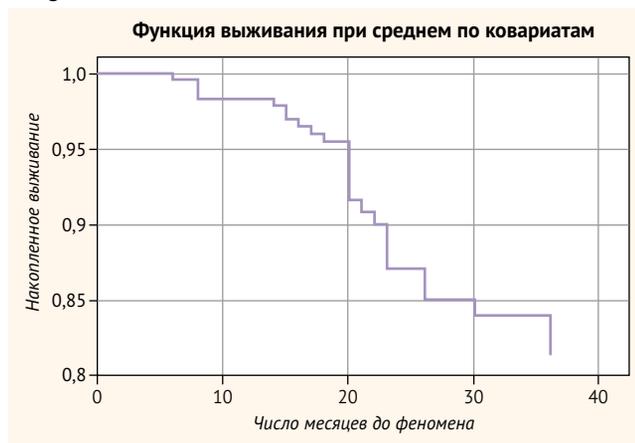
● **Рисунок 7.** Значение изучаемых переменных

● **Figure 7.** Value of the studied variables



ОКЛ – основной курс лечения; ПТП – противотуберкулезные препараты; МЛС – места лишения свободы.

● **Рисунок 8.** Функция выживаемости по всем переменным
● **Figure 8.** Survival function for all variables

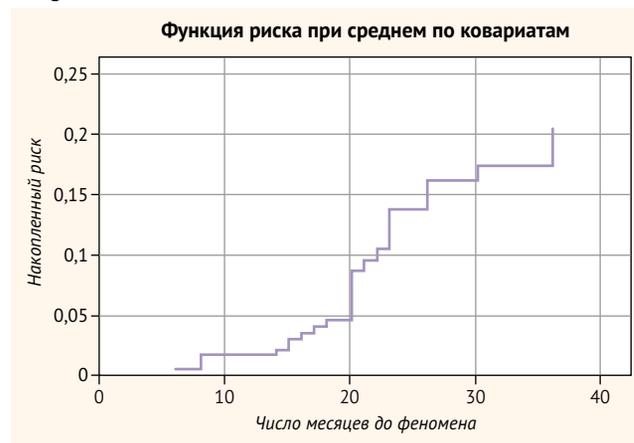


выделить факторы риска, принимающие участие в генезе возникновения рецидива туберкулеза. Типичный портрет пациента с рецидивом лекарственно-устойчивого туберкулеза легких: ВИЧ-инфицированный мужчина с тонкостенными полостями в легких на момент окончания основного курса лечения, ранее пребывавший в пени-тенциарных учреждениях, имеющий симптомы интоксикации на момент выявления заболевания. Таким образом, при изучении всех факторов риска, включенных в анализ, уровень накопленного риска возрастает к 20, 22, 26 и 36-му мес. лечения (рис. 9).

ВЫВОДЫ

Основной курс лечения (интенсивная и фаза продолжения) закончили и курс лечения был признан эффективным у 86 (72,3%): в ОГ – у 34 (85,0%) человек, в КГ – у 52 (65,8%) человек ($p < 0,01$). Все пациенты, закончившие курс терапии, были переведены в 3-ю группу диспансерного учета (ГДУ) с диагнозом «клиническое излечение». В группе пациентов, получивших препараты

● **Рисунок 9.** Функция риска по всем переменным
● **Figure 9.** Risk function for all variables



перхлорзон, бедаквилин, линезолид в комплексной терапии, достоверно реже возникали рецидивы туберкулеза в легких (14,7%) по сравнению с группой получавших стандартную терапию (без применения перечисленных выше препаратов; 42,3%).

Обобщая данные многофакторной модели Кокса и анализа выживаемости Каплана – Майера, можно выделить факторы риска, влияющие на возникновение рецидива туберкулеза.

Наиболее значимые факторы риска, влияющие на отдаленные результаты лечения и возникновение рецидива болезни у пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ: наличие остаточных, тонкостенных полостей без выделения МБТ к окончанию основного курса химиотерапии, мужской пол, сопутствующая патология (ВИЧ-инфекция), пребывание в МЛС в анамнезе, позднее выявление заболевания, в т. ч. деструктивные формы туберкулеза.

Поступила / Received 08.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2023
Принята в печать / Accepted 21.09.2023

Список литературы / References

1. Ставицкая НВ, Фелькер ИГ, Жукова ЕМ, Тлиф АИ, Докторова НП, Кудлай ДА. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(7):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
2. Тихонова ЛЮ, Соколова ВВ, Тарасюк ИА, Екименко АМ, Черенкова МА, Кудлай ДА. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
3. Тихонова ЛЮ, Соколова ВВ, Тарасюк ИА, Екименко АМ, Черенкова МА, Кудлай ДА. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
4. Голубчиков ПН, Крук ЕА, Мишустин СП, Петренко ТИ, Кудлай ДА. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в т. ч. с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(8):38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
5. Golubchikov PN, Kruk EA, Mishustin SP, Petrenko TI, Kudlay DA. 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;97(8):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
6. Nunn AJ, Rusen ID, Van Deun A, Torrea G, Phillips P, Chiang Chen-Yuan et al. Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014;9(15):353. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-353>.
7. Lee M, Mok J, Kim DK, Shim TS, Koh W-J, Jeon D et al. Delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide for the treatment of patients with fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (Treatment Shortening of MDR-TB Using Existing and New Drugs, MDR-END): study protocol for a phase II/III, multicenter, randomized, open-label clinical trial. *Trials*. 2019;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-3053-1>.
8. Филинук ОВ, Фелькер ИГ, Янова ГВ, Буйнова ЛН, Колоколова ОВ. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(1):20–26. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26>.

- Filinyuk OV, Felker IG, Yanova GV, Buinova LN, Kolokolova OV. Risk factors for ineffective chemotherapy in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(1):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-1-20-26>.
7. Стрельцова ЕН, Тарасова ЛГ, Сайфулин МХ, Аверенкова НС. Туберкулез, вызванный микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(5):176–177. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/485>.
 8. Strelcova EN, Tarasova LG, Sajfulin MH, Averenкова NS. Tuberculosis caused by multidrug-resistant mycobacteria. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(5):176–177. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/485>.
 9. Gelmanova IY, Khan AF, Becerra MC, Zemlyanaya NA, Unakova IA, Andreev YG et al. Low rates of recurrence after successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(4):399–405. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0415>.
 10. Luzze H, Johnson DF, Dickman K, Mayanja-Kizza H, Okwera A, Eisenach K et al. Relapse more common than reinfection in recurrent tuberculosis 1–2 years post treatment in urban Uganda. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(3):361–367. <https://doi.org/10.5588/ijtld.11.0692>.
 11. Мухтаров ДЗ, Саидова ШМ, Каландарова ЛН, Сабиров ШЮ, Нейматов ОН. Ближайшие и отдаленные результаты лечения множественно устойчивого туберкулеза легких. *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2017;(8):30–32. Режим доступа: <http://science-journal.kg/ru/journal/1/archive/7988>.
 12. Muhtarov DZ, Saidova SM, Kalandarova LN, Sabirov SY, Nematov ON. Immediate and long-term results of treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *Science, New Technologies and Innovations in Kyrgyzstan*. 2017;(8):3–32. (In Russ.) Available at: <http://science-journal.kg/ru/journal/1/archive/7988>.
 13. Яблонский П, Виноградова ТИ, Левашев ЮН, Павлова МВ, Зильбер ЭК, Старшинова АА и др. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(1):42–48. Режим доступа: <https://cmac-journal.ru/publication/2016/1/cm-ac-2016-t18-n1-p042/cm-ac-2016-t18-n1-p042.pdf>.
 14. Yablonskiy PK, Vinogradova TI, Levashev YuN, Pavlova MV, Zilber EK, Starshinova AA et al. Nonclinical and Clinical Studies of the New Anti-Tuberculosis Drug Perchlozone®. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2016;18(1):42–48. (In Russ.) Available at: <https://cmac-journal.ru/publication/2016/1/cm-ac-2016-t18-n1-p042/cm-ac-2016-t18-n1-p042.pdf>.
 15. Абилябаева АА, Тарабаева АС, Охас ИМ, Куашова ДК, Хаертынова ИМ, Шуралев ЭА. Факторы, ассоциированные с развитием рецидива туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(10):30–36. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-30-36>.
 16. Abilbaeva AA, Tarabaeva AS, Okhas IM, Kuashova DK, Khaertynova IM, Shuralev EA. Factors associated with tuberculosis relapses development. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(10):30–36 (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-10-30-36>.
 17. Баласанянц ГС. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с использованием бедаквиллина. *Пульмонология*. 2022;32(1):103–108. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-103-108>.
 18. Balasaniants GS. Effectiveness of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis using bedaquiline. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):103–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-1-103-108>.
 19. Marjani M, Baghaei P, Tabarsi P, Shamaei M, Mansouri D, Masjedi MR, Velayati A. Drug resistance pattern and outcome of treatment in recurrent episodes of tuberculosis. *East Mediterr Health J*. 2012;18(9):957–961. <https://doi.org/10.26719/2012.18.9.957>.
 20. Pontali E, Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1701462. <https://doi.org/10.1183/13993003.01462-2017>.
 21. Ahmad I, Jadhav H, Shinde Y, Jagtap V, Girase R, Patel H. Optimizing Bedaquiline for cardiotoxicity by structure based virtual screening, DFT analysis and molecular dynamic simulation studies to identify selective MDR-TB inhibitors. *In Silico Pharmacol*. 2021;9(1):23. <https://doi.org/10.1007/s40203-021-00086-x>.
 22. Голубчиков ПН, Петренко ТИ, Щегерцов ДЮ, Степанова ЕП, Правдина ИИ, Першина ИЮ. Непосредственные и отдаленные результаты коротких режимов химиотерапии, основанных на применении бедаквиллина, у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(4):72–79. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-72-79>.
 23. Golubchikov PN, Petrenko TI, Schegertsov DYU, Stepanova EP, Pravdina II, Pershina IYu. Immediate and Postponed Results of Short-Course Chemotherapy Regimens Containing Bedaquiline in Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(4):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-4-72-79>.
 24. Омельчук ДЕ, Краснов ДВ, Петренко ТИ, Большакова ИА, Дюрлюкова АА. Влияние множественной лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза на исходы резекции легкого по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(1):41–47. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-41-47>.
 25. Omelchuk DE, Krasnov DV, Petrenko TI, Bolshakova IA, Dyurlyukova AA. Impact of Multiple Drug Resistant Tuberculous Mycobacteria on the Outcomes of Lung Resection for Fibrous Cavernous Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(1):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-41-47>.
 26. Васильева ИА, Самойлова АГ, Зимина ВН, Ловачева ОВ, Абрамченко АВ. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(2):8–12. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>.
 27. Vasilyeva IA, Samoylova AG, Zimina VN, Lovacheva OV, Abramchenko AV. Chemotherapy for Tuberculosis in Russia – the Story Continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(2):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12>.
 28. Бурмистрова ИА, Ловачева ОВ, Самойлова АГ, Васильева ИА. Рецидив туберкулеза легких у больных с изониазид-резистентным туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(3):37–43. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-37-43>.
 29. Burmistrova IA, Lovacheva OV, Samoylova AG, Vasilyeva IA. Relapse of Pulmonary Tuberculosis in Patients with Resistance to Isoniazid. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(3):37–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-37-43>.
 30. Мышкова ЕП, Петренко ТИ, Колпакова ТА. Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных схем противотуберкулезной терапии больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(5):35–40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>.
 31. Myshkova EP, Petrenko TI, Kolpakova TA. Comparative analysis of efficacy and safety of various anti-tuberculosis therapy regimens in patients with MDR/XDR tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(5):35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-35-40>.
 32. Старшинова АА, Назаренко ММ, Беляева Е, Кудлай ДА, Павлова МВ, Яблонский ПК. Эффективность применения бедаквиллина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(5):56–63. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>.
 33. Starshinova AA, Nazarenko MM, Belyaeva EN, Kudlay DA, Pavlova MV, Yablonskiy PK. Efficacy of using bedaquiline in treatment of tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(5):56–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>.
 34. Лисовский СН, Вострокнутов МЕ, Михайлова Ю, Стерликов СА, Пономарев СБ. Причины неопределенных исходов курса химиотерапии у больных туберкулезом легких в пенитенциарных учреждениях Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(9):11–15. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-11-15>.
 35. Lisovsky SN, Vostroknutov ME, Mikhaylova YuV, Sterlikov SA, Ponomarev SB. Causes of Uncertain Chemotherapy Outcomes in Patients with Pulmonary Tuberculosis Treated in Penitentiary Institutions of the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(9):11–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-11-15>.
 36. Филинок ОВ, Щегерцов ДЮ, Кабанец НН, Амичба ДЭ. Переносимость и эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью с включением бедаквиллина. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(9):40–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>.
 37. Filinyuk OV, Schegertsov DYU, Kabanets NN, Amichba DE. Tolerability and Efficacy of Chemotherapy Containing Bedaquiline in Patients with Multiple Drug Resistant Pulmonary Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(9):40–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-9-40-45>.
 38. Лапшина ИС, Цыбикова Э, Котловский МЮ. Группы риска заболевания туберкулезом органов дыхания среди взрослого населения Калужской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(11):20–28. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28>.
 39. Lapshina IS, Tsybikova EB, Kotlovskiy MYu. Groups at high risk of developing respiratory tuberculosis among adult population of Kaluga Oblast. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(11):20–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-20-28>.
 40. Гаيدا А, Абрамченко А, Романова МИ, Тоичкина ТВ, Бурыхин ВС, Борисов СЕ и др. Обоснование длительности химиотерапии больных туберкулезом с множественной и преширокой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(12):44–53. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>.
 41. Gayda AI, Abramchenko AV, Romanova MI, Toichkina TV, Burykhin VS, Borisov SE et al. Justification of Chemotherapy Duration in Patients with Multiple and Pre-Extensive Drug Resistant Tuberculosis in the Russian

- Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(12):44–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-12-44-53>.
27. Лапшина И, Салихов БУ, Мякишева ТВ, Костромцов СВ, Парамонов АВ, Андреев ВА. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(10):28–32. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-28-32>.
Lapshina IS, Salikhov BU, Myakisheva TV, Kostromtsov SV, Paramonov AV, Andreev VA. Factors influencing treatment efficacy in patients with multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(10):28–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-28-32>.
28. Аллилуев АС, Филинюк ОВ, Шнайдер ЕЕ, Голубчиков ПН, Амичба ДЭ. Факторы риска рецидива туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(11):21–26. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26>.
Alliluev AS, Filinyuk OV, Shnyder EE, Golubchikov PN, Amichba DE. Risk factors for multiple drug resistant tuberculosis relapses. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(11):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-11-21-26>.
29. Морозова ТИ, Докторова НП, Отпущенникова ОН, Николенко НЮ Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. *Медицинский совет*. 2022;(4):90–96. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.
Morozova TI, Doktorova NP, Otpushchennikova ON, Nikolenko NYu. Bedaquiline in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.В. Павлова, О.В. Лушина

Концепция и дизайн исследования – О.В. Лушина, М.В. Павлова

Написание текста – О.В. Лушина, М.В. Павлова

Сбор и обработка материала – О.В. Лушина

Обзор литературы – О.В. Лушина, А.И. Анисимова

Перевод на английский язык – А.И. Анисимова, Л.И. Арчакова

Анализ материала – О.В. Лушина, М.В. Павлова

Статистическая обработка – О.В. Лушина, А.И. Анисимова

Редактирование – М.В. Павлова, П.К. Яблонский, Л.И. Арчакова

Утверждение окончательного варианта статьи – П.К. Яблонский, О.В. Лушина, М.В. Павлова, А.И. Анисимова

Contribution of authors:

Concept of the article – Maria V. Pavlova, Olesaj V. Lushina

Study concept and design – Olesaj V. Lushina, Maria V. Pavlova

Text development – Olesaj V. Lushina, Maria V. Pavlova

Collection and processing of material – Olesya V. Lushina

Literature review – Olesaj V. Lushina, Anastasiia I. Anisimova

Translation into English – Anastasiia I. Anisimova, Liudmila I. Archakova

Material analysis – Olesaj V. Lushina, Maria V. Pavlova

Statistical processing – Olesaj V. Lushina, Anastasiia I. Anisimova

Editing – Maria V. Pavlova, Petr K. Yablonskiy, Lyudmila I. Archakova

Approval of the final version the article – Maria V. Pavlova, Petr K. Yablonskiy, Olesaj V. Lushina, Anastasiia I. Anisimova

Информация об авторах:

Павлова Мария Васильевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; mv@spbniif.ru

Лушину Олеся Викторовна, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; врач-фтизиатр, Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер №3; 191343, Россия, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16а; lavina666@mail.ru

Анисимова Анастасия Ильинична, ординатор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; anisimova_59@mail.ru

Арчакова Людмила Ивановна, д.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт физиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; spbniif_a@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович, д.м.н., профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института физиопульмонологии; 191036, Россия, Санкт-Петербург, Лиговский проспект, д. 2–4; проректор по медицинской деятельности, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; glhirurg2@mail.ru

Information about the authors:

Maria V. Pavlova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; mv@spbniif.ru

Olesaj V. Lushina, Postgraduate Student, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; Phthisiatrician, Interdistrict Petrograd-Primorsky TB Dispensary No. 3; 16a, Studencheskaya St., St Petersburg, 191343, Russia; lavina666@mail.ru

Anastasiia I. Anisimova, Resident, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; anisimova_59@mail.ru

Liudmila I. Archakova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; spbniif_a@mail.ru

Petr K. Yablonskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology; 2–4, Ligovsky Ave., St Petersburg, 191036, Russia; Vice-Rector for Medical Activities, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; glhirurg2@mail.ru