

*На правах рукописи*

**Крушинская Екатерина Александровна**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ УКРОЧЕННЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ В  
КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С  
МНОЖЕСТВЕННОЙ/ПРЕД-ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА И  
ПОДРОСТКОВ**

**3.1.26. Фтизиатрия**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

**ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

**Москва, 2024**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук **Панова Людмила Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

Иванова Диана Александровна, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения Москвы», ученый секретарь

Казаков Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, детско-подростковый отдел, ведущий научный сотрудник

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «12» ноября 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, дом 2; [www.critub.ru](http://www.critub.ru))

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

В Российской Федерации (РФ), несмотря на снижение заболеваемости туберкулезом детей и подростков, доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) в этих возрастных группах держится на высоком уровне 37,3% и 41,6% (2023 г.). В РФ клинические рекомендации по лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ основаны на рекомендациях ВОЗ и до 2020 г. не имели возрастных различий. С 2020 г. наряду с длительными режимами, впервые предлагаются укороченные режимы, однако они подходят для ограниченного числа больных (Туберкулез у детей: клин. рек. 2020 г.), так как применимы для пациентов: с ограниченными и «малыми формами» туберкулеза; с сохраненной лекарственной чувствительностью к Fq; при отсутствии побочных реакций; не получавших лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда более чем 1 месяц.

Особую категорию больных туберкулезом с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ представляют пациенты, которым требуется проведение хирургического лечения, так как возможность сокращения длительности лечения у данной категории больных не рассматривается.

Актуальной задачей является изучение переносимости химиотерапии. В клинических рекомендациях представлен мониторинг побочных реакций (ПР) и показания к отмене противотуберкулезных препаратов (ПТП), однако нет четких алгоритмов по коррекции, что особенно актуально при назначении препаратов группы А (линезолид, моксифлоксацин, спарфлоксацин, бедаквилин).

Таким образом, приоритетным направлением в лечении туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей и подростков является разработка новых персонализированных подходов к проведению химиотерапии, с учетом интересов пациента – эффективное лечение с уменьшением его продолжительности.

## **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время в РФ отсутствуют данные официальной статистики по эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ в детско-подростковой возрастной группе. В клинических рекомендациях РОФ «Туберкулез у детей» (2022 г.) и рекомендациях ВОЗ «Ведение туберкулеза у детей и подростков» (2022 г.) даны значительные ограничения для назначения укороченных режимов, что исключает возможность сокращения химиотерапии пациентам с распространенными процессами, поступившим на повторное лечение, принимавшим ранее препараты из группы фторхинолонов, с побочными реакциями на противотуберкулезные препараты, а также при наличии показаний к хирургическому лечению.

Таким образом, разработка критериев, определяющих возможность назначения различных вариантов укороченных режимов химиотерапии при проведении комплексного лечения, позволит применить персонафицированный подход для каждого пациента.

## **Цель исследования**

Совершенствование комплексного лечения туберкулеза органов дыхания с множественной и пред-широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков на основе разработки и применения укороченных режимов химиотерапии, в том числе при хирургических вмешательствах.

## **Задачи исследования**

1. Изучить структуру клинических форм, течение туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков и оценить значимость влияния определения полного спектра лекарственной чувствительности возбудителя на исход лечения у впервые выявленных пациентов и поступивших на повторное лечение.

2. Разработать алгоритм формирования и критерии назначения различных вариантов укороченных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ

МБТ в комплексе с хирургическим лечением с учетом данных микробиологического и рентгенологического исследования.

3. Оценить значимость влияния на возможность проведения химиотерапии по укороченному режиму следующих факторов: «лекарственная устойчивость МБТ к Fq», «лечение противотуберкулезными препаратами 2 ряда более 1 месяца», «распространенный туберкулезный процесс», «назначение четырехкомпонентной схемы химиотерапии», «развитие побочных реакций», «хирургическое лечение».

4. Оценить эффективность укороченных режимов химиотерапии в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ с учетом результатов динамического наблюдения в течение основного курса химиотерапии и через 1 год после его завершения.

5. Изучить переносимость укороченных режимов химиотерапии и разработать способ коррекции побочных реакций на основе применения преднизолона.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые изучены причины неэффективного лечения туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков и доказана необходимость определения полного спектра лекарственной чувствительности возбудителя для достижения абациллирования у впервые выявленных пациентов и поступивших на повторное лечение.

Впервые разработана концепция формирования укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ и критерии назначения различных вариантов укороченных режимов в зависимости от динамики туберкулезного процесса, наличия показаний для проведения хирургического лечения и в случаях впервые определенной МЛУ/пре-ШЛУ МБТ из операционного материала.

Впервые доказана возможность проведения химиотерапии по укороченным режимам у пациентов: с лекарственной устойчивостью МБТ к фторхинолонам; с распространенными процессами; ранее неэффективно леченных; при назначении четырехкомпонентной схемы; при проведении хирургического лечения.

Разработан способ ведения пациентов с не купируемыми обычными патогенетическими средствами побочными реакциями на противотуберкулезные препараты на основе применения преднизолона.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Доказана необходимость определения полного спектра лекарственной чувствительности возбудителя для достижения абациллирования у впервые выявленных и поступивших на повторное лечение детей старшего возраста и подростков с туберкулезом с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ.

Разработан новый алгоритм формирования укороченных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков с включением в схему препаратов первого и второго ряда с учетом теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) возбудителя.

Обоснованы и внедрены в работу критерии назначения различных вариантов укороченных режимов химиотерапии в комплексе с хирургическим лечением с учетом данных микробиологического и рентгенологического исследования.

Доказана возможность назначения укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков с туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ с распространенными процессами, поступившими на повторное лечение, при проведении хирургического вмешательства.

Разработан и внедрен в практику способ ведения пациентов с не купируемыми обычными патогенетическими средствами побочными реакциями на противотуберкулезные препараты на основе назначения преднизолона.

## Методология и методы исследования

На базе детско-подросткового отделения ФГБНУ «ЦНИИТ» проведено открытое когортное проспективное несравнительное исследование за период 2017-2021 гг., в которое включен 51 больной туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ в возрасте 13-17 лет. Определена концепция, в основе которой заложены критерии назначения различных вариантов укороченных режимов и алгоритм их формирования. Химиотерапия назначалась по 3 вариантам: 1) химиотерапия без хирургического лечения; 2) хирургическое лечение на этапе химиотерапии; 3) МЛУ/пре-ШЛУ МБТ впервые определена из операционного материала.

С целью оценки переносимости химиотерапии у пациентов, пролеченных по укороченным режимам, проанализированы виды, тяжесть и сроки развития побочных реакций. Впервые разработан способ коррекции не купируемых обычными патогенетическими средствами побочных реакций на основе назначения преднизолона.

Эффективность и безопасность предложенных режимов химиотерапии доказана результатами динамического наблюдения в течение основного курса химиотерапии и через 1 год после его завершения.

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации, визуализация полученных результатов и их статистическая обработка проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2021). Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). При описании количественных признаков в качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1-Q3]).

С целью проверки значимости влияния условий, обозначенных в клинических рекомендациях «Туберкулез у детей» (2022 г.), как ограничивающих возможность проведения химиотерапии по укороченному режиму, каждое из них

было принято за фактор риска, влияющего на исход – проведение химиотерапии по длительному режиму, с расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона и коэффициента сопряженности Пирсона (C). Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Среди детей старшего возраста и подростков с туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ преобладали пациенты: поступившие на повторное лечение в результате торпидного течения специфического процесса и назначения химиотерапии без учета полного спектра лекарственной чувствительности возбудителя; с инфильтративным туберкулезом, распространенными процессами с деструкцией легочной ткани.

2. Детям старшего возраста и подросткам, больным туберкулезом с множественной и пред-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, возможно назначение химиотерапии по укороченному режиму, сформированному по разработанному алгоритму, в том числе при проведении хирургического лечения и впервые определенной МЛУ/пре-ШЛУ МБТ из операционного материала.

3. Проведение химиотерапии по укороченным режимам возможно при: определении лекарственной устойчивости МБТ к фторхинолонам; лечении противотуберкулезными препаратами 2 ряда более 1 месяца; наличии распространенного туберкулезного процесса; назначении четырехкомпонентной схемы химиотерапии; развитии побочных реакций; проведении хирургического лечения.

4. Отсутствие статистически значимых различий частоты рецидивов туберкулеза через 1 год после завершения лечения у пациентов, пролеченных по укороченным и длительным режимам – доказывает эффективность укороченных режимов химиотерапии.



5. Разработанный способ коррекции не купируемых обычными патогенетическими средствами побочных реакций на основе применения преднизолона позволяет эффективно завершить основной курс химиотерапии у всех пациентов.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов подтверждена использованием дизайна и статистических методов, соответствующих цели и задачам проведенного исследования.

Основные положения диссертации доложены на 9 научно-практических конференциях, в том числе: Межклиническая конференция, посвященная 40-летию подросткового отделения ФГБНУ «ЦНИИТ» и 95-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации В.А. Фирсовой, Москва, ФГБНУ «ЦНИИТ», 31 октября 2018 года; VIII региональная научно-практической конференция «Актуальные проблемы туберкулеза», Тверь, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, 15 марта 2019 года; Ежегодная Всероссийская конференция молодых ученых «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», Москва, ФГБНУ «ЦНИИТ», 22 марта 2019 года; IX Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза» посвященной всемирному дню борьбы с туберкулезом, Тверь, 13 марта 2020 года; Ежегодная Всероссийская конференция молодых ученых «Современные инновационные технологии в эпидемиологии, диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», Москва, ФГБНУ «ЦНИИТ», 20 марта 2020 года; VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков», Москва 12 ноября 2020 года; Ежегодная Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Современные инновационные технологии в эпидемиологии,

диагностике и лечении туберкулеза взрослых и детей», посвященная Всемирному дню борьбы с туберкулезом, 100-летию образования ЦНИИТ и предстоящему 300-летию со дня образования Российской академии наук, Москва, ФГБНУ «ЦНИИТ», 26 марта 2021 года; X Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых, Новосибирск, 11 февраля 2022 года; Всероссийская научно-практическая конференция "Прикладные и фундаментальные научные исследования в противотуберкулезной работе среди детей и подростков" 29.09.2023 г.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.26. Фтизиатрия области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности: п.6. Персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями. п.8. Негативные эффекты полихимиотерапии: диагностика, предикторы развития, коррекция.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность детско-подросткового отделения и используются в лекционном материале Учебного центра ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза».

### **Публикация результатов исследования**

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них работ, опубликованных согласно Перечню рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (Перечень ВАК) - 4, в том числе работ в научных изданиях, индексируемых базами Scopus – 2. Получены патенты на изобретение: «Способ формирования укороченных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой

лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков» № 2748957, 2 июня 2021 г., «Способ лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при возникновении побочных реакций» № 2021125745, 16 мая 2022 г.

### **Связь темы диссертации с планом научных работ организации**

Диссертационная работа соответствует плану научно-исследовательских работ (НИР) Федерального Государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Работа выполнена в детско-подростковом отделе в соответствии с темой: «Совершенствование и разработка новых технологий комплексного лечения туберкулёза органов дыхания у детей и подростков, в том числе с МЛУ/ШЛУ МБТ, на основе персонализированного подхода к срокам и режимам химиотерапии», УН FURE-2022-0019.

### **Личный вклад автора**

Автором разработан дизайн исследования, создана база данных, проведена статистическая обработка материала. Принимала непосредственное участие в обследовании, обсуждении схем химиотерапии, оценке динамики специфического процесса, возможности назначения укороченных режимов пациентам, оценке переносимости химиотерапии, подготовке пациентов к хирургическому вмешательству. Курировала больных, в хирургическом отделении после проведения операций, и оценивала течение послеоперационного периода. Автором осуществлен сбор и изучение отдаленных результатов наблюдений за пациентами после завершения основного курса химиотерапии.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 22 таблицами и 41 рисунком. Работа состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы содержит 66 отечественных источников и 67 зарубежных авторов.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### Материал и методы исследования

Проведено открытое когортное проспективное несравнительное исследование за период с 2017 по 2021 гг., в которое включен 51 больной туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ/ШЛУ МБТ: дети старшего возраста (12-14 лет) – 11 (22,0%) человек, подростки (15-17 лет) – 40 (78,0%); девочек – 30 (59,0%), мальчиков – 21 (41,0%). Исследование являлось **открытым** на основании включения в схемы ХТ препаратов, на которые необходимо разрешение ВК и наличие информированного согласия от родителей (законных представителей) пациента и самого пациента в возрасте 15 лет и старше. Протокол исследования был рассмотрен и утвержден локальным этическим комитетом от 16.02.2021 г.

**Критерии включения:** дети старшего возраста (13-14 лет) и подростки (15-17 лет), больные туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ; наличие информированного согласия от родителей или законного представителя пациента и самого подростка старше 15 лет. **Критерии исключения:** выписка из отделения до завершения основного курса ХТ; невозможность сформировать режим химиотерапии (из 3 ПТП), учитывая данные ТЛЧ МБТ.

При поступлении проводили: сбор анамнеза; оценку жалоб; клинический осмотр (степень выраженности симптомов туберкулезной интоксикации, аускультативные изменения в легких, оценка состояния сердечно-сосудистой системы и пищеварительной систем). Лабораторные методы: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (печеночные трансаминазы, общий билирубин, Na/K). Микробиологическое исследование (мокроты/смыв с ротоглотки (СРГ)/бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) /операционный материал): люминесцентная микроскопия, методом ПЦР, культуральные методы (ВАСТЕС MGIT 960); ТЛЧ молекулярно-генетическими методами (МГМ) в тест-системе «СИНТОЛ», при получении роста МБТК на

жидких питательных средах. Рентгенологическое исследование: компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК). Через 1 год после завершения основного курса лечения, обследование в условиях детско-подросткового отделения или в противотуберкулезном диспансере по месту жительства.

Из 51 пациента: 16 (31,0%) – впервые выявленные больные, 35 (69,0%) – поступившие на повторное лечение (22 – после неэффективного лечения, 10 – с хроническим течением туберкулезного процесса, 3 – с рецидивом заболевания). Причины, проведения повторных курсов ХТ: торпидное течение специфического процесса – 51,7% (18/35), проведение ХТ без учета полного спектра ЛУ МБТ, при наличии бактериовыделения – 34,3% (12/35), отсутствие разобщения контакта с источником инфекции – в 8,0% (3/35), лечение в амбулаторных условиях, прерывание ХТ – в 6,0% (2/35). В структуре клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез – 55,0% случаев. Доля пациентов с казеозной пневмонией, фиброзно-кавернозным, диссеминированным, генерализованным туберкулезом, эмпиемой плевры и туберкулезом ВГЛУ, осложненным плевритом, в целом составила 28,0%. Деструктивные процессы диагностированы в 76,0% случаев, осложненное течение – в 20,0%. Из 51 пациента: у 47,0% – определена МЛУ, у 51,0% – пре-ШЛУ, у 2,0% – ШЛУ МБТ. У 16 впервые выявленных больных определено 14 вариантов ЛУ МБТ; у 35 пациентов, поступивших на повторное лечение – 23 варианта.

Побочные реакции оценивались по виду (аллергические, токсические, токсико-аллергические) и по степени тяжести (от первой, минимальной, до пятой, соответствующей смерти пациента вследствие ПР) DMID. Модификация критериев (отсутствующего в DMID) предусматривала введение и ранжирование показателя эозинофилии по степени тяжести: легкой до 10%, умеренной – 10-20%, выраженной (тяжелой) – 20% и более (Okada R., Nakachi S., Inokuma S., 2016). Биомаркерами гепатотоксических реакций служили показатели АЛТ, АСТ,

билирубин; аллергических реакций – уровень эозинофилов; миелотоксических реакций – уровни лейкоцитов и гемоглобина.

ХТ назначалась по индивидуальным режимам с учетом: данных о ТЛЧ МБТ источника и пациента, с последующей коррекцией при получении данных микробиологического исследования различного диагностического материала; распространенности процесса; сопутствующих заболеваний; побочных реакций на ПТП; динамики туберкулезного процесса. Принцип формирования и возможность проведения ХТ по укороченным или длительным режимам, в том числе при проведении хирургического лечения и в случаях впервые определенной МЛУ/пре-ШЛУ МБТ из операционного материала, определялись технологиями разработанными и запатентованными в детско-подростковой клинике института (патенты на изобретение: № 626509, 28.07.2017 г., № 2680972, 01.03.2019 г., № 2711519, 17.01.2020 г., № 2711520 17.01.2020 г.). В представленном диссертационном исследовании разработан алгоритм формирования укороченных режимов (№ 2748957, 02.06.2021 г.). Противотуберкулезные препараты разделены на две группы в соответствии с их бактерицидной и бактериостатической активностью и частотой определения устойчивости МБТ к препарату:

- препараты основного ряда: Z, E, Am\*, Lfx\*/Mox\*, Bq, Lzd;
- препараты резервного ряда: Eto/Pto, Cs/Trd, Cm\*, Pas, Imp, Mrp, Amx;

\* – для пациентов с МЛУ МБТ

Последовательность включения препаратов в схему химиотерапии: первыми с учетом ТЛЧ МБТ назначали препараты основного ряда (Z, E, Am\*, Lfx\*/Mox\*, Bq, Lzd), при определении к ним устойчивости или их непереносимости назначали препараты резервного ряда (Eto/Pto, Cs/Trd, Cm\*, Pas, Imp, Mrp, Amx). Длительность режима ХТ составляет 12 месяцев. Минимальная длительность интенсивной фазы – 3 месяца, назначается пациентам без бактериовыделения или прекращении бактериовыделения через 1 месяц, с ограниченным объемом поражения легочной ткани (не более 2-х сегментов); фаза продолжения – 9

месяцев. Длительность интенсивной фазы ХТ составляет 6 месяцев: при объеме поражения легочной ткани более 2-х сегментов, прекращении бактериовыделения до 3 месяцев от начала ХТ и закрытии полости распада до 6 месяцев. В интенсивную фазу – 5 ПТП, в фазу продолжения – 3. В случае сохранения чувствительности МБТ к 4 ПТП ХТ проводилась 12 мес. без выделения фаз.

Сбор данных, систематизацию исходной информации и статистическую обработку результатов проводили в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). С целью проверки значимости влияния условий, обозначенных в клинических рекомендациях «Туберкулез у детей» (2022 г.), как ограничивающих возможность проведения ХТ по укороченному режиму, каждое из них было принято за фактор риска, влияющего на исход – проведение ХТ по длительному режиму, с расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона и коэффициента сопряженности Пирсона (C). Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведена оценка значимости влияния определения полного спектра лекарственной чувствительности возбудителя на исход лечения у впервые выявленных пациентов (16/51) и поступивших на повторное лечение (35/51). В группах сравнения установлена взаимосвязь между фактором риска «проведение химиотерапии без учета полного спектра ЛУ МБТ» и исходом – «неэффективное лечение» ( $\chi^2 = 7.174$ ;  $p = 0,008$ ).

Возможность проведения химиотерапии по укороченному режиму определялась при динамическом наблюдении за течением туберкулезного процесса.

**1 вариант – химиотерапия без хирургического вмешательства:**  
пролечено 30,0% (11/37) пациентов.

**Критерии назначения:** прекращение бактериовыделения до 3 месяцев, закрытие полости распада до 6 месяцев рубцом, очагом или рубцом с очагом.

**«Ключевые точки» оценки эффективности ХТ:** прекращение бактериовыделения до 3 месяцев; закрытие полостей распада до 6 месяцев; отсутствие рецидива заболевания через 1 год после завершения основного курса ХТ.

При поступлении в клинику бактериовыделение обнаружено у 7 из 11 подростков. У остальных 4 человек данные о МЛУ/пре-ШЛУ МБТ получены из материала БАЛ. Прекращение бактериовыделения у всех пациентов достигнуто через 3 месяца, полости распада легочной ткани диагностированы у 8 из 11 пациентов. Из 8 человек у 7 полости распада закрылись в первые 6 месяцев, у 1 подростка – через 8 месяцев лечения и 6 месяцев от момента установки эндобронхиального клапана.

**2 вариант – на этапе химиотерапии проведено хирургическое лечение:** пролечено 15 (40,0%) из 37 пациентов.

**Критерии назначения:** прекращение бактериовыделения до 3 месяцев; проведение хирургического лечения не позднее 9 месяцев от начала ХТ (учитывая формирование необратимых морфологических изменений в легочной ткани, обусловленных туберкулезным процессом).

**«Ключевые точки» оценки эффективности ХТ:** прекращение бактериовыделения до 3 месяцев; отсутствие обострения через 2 месяца после операции по данным КТ ОГК; отсутствие рецидива заболевания через 1 год после завершения основного курса ХТ.

При поступлении в клинику бактериовыделение отмечено у 11 из 15 подростков. У остальных 4 человек данные о МЛУ/пре-ШЛУ МБТ получены: из материала БАЛ – у 3, из мокроты (обнаружена ДНК МБТ) – у 1. Прекращение бактериовыделения у всех 11 подростков отмечено до 3 месяцев лечения.

Показаниями к проведению операций на ранних сроках (через 4 месяца) у 3 пациентов являлись: риск прогрессирования специфического процесса при казеозной пневмонии (объем поражения – правое легкое) – у 1; эмпиема – у 2. Все



пациенты были абациллированы и при контрольном проведении КТ ОГК отмечалась стабильная рентгенологическая картина. У 12 пациентов отмечено прекращение бактериовыделения до 3 месяцев, однако торпидное течение процесса с формированием туберкулем и фиброзно-кавернозного туберкулеза послужило показанием к проведению операций. С учетом результатов динамического обследования (стабилизация процесса по данным КТ ОГК) через 6 месяцев хирургическое лечение проведено 8 пациентам, через 9 месяцев – 4.

Длительность лечения в послеоперационном периоде у пациентов различалась и определялись технологиями разработанными и запатентованными в детско-подростковой клинике института (патент на изобретение: № 2626509, 28.07.2017 г.): 3 месяца – у 4 подростков; 6 месяцев – у 8 человек и 8 месяцев – у 3.

**3 вариант – МЛУ/пре-ШЛУ МБТ впервые определена из операционного материала:** пролечено 11 (30,0%) из 37 пациентов.

**Критерии назначения:** длительность химиотерапии до операции с учетом/без учета ТЛЧ МБТ источника инфекции, отсутствие/наличие роста МБТК из операционного материала, отсутствие обострения туберкулезного процесса через 2 месяца после операции по данным КТ ОГК.

**«Ключевые точки» оценки эффективности ХТ:** отсутствие обострения через 2 месяца после операции по данным КТ ОГК; отсутствие рецидива заболевания через 1 год после завершения основного курса ХТ.

Показаниями для проведения хирургического лечения на ранних сроках (1-2 месяца) химиотерапии служили: осумкованный плеврит, эмпиемы или туберкулемы у ранее леченных пациентов. Через 6 месяцев химиотерапии хирургическое лечение проведено у 2 пациентов, показаниями служили: туберкулема – у 1, кавернозный туберкулез – у 1 (учитывая неэффективность клапанной бронхоблокации). Через 9 месяцев лечения операции проведены у 4 подростков, учитывая торпидное течение туберкулезного процесса, с формированием туберкулем, ФКТ и ТВГЛУ.

Длительность лечения в послеоперационном периоде у пациентов определялась разработанными и запатентованными критериями в детско-подростковой клинике института (патент на изобретение: № 2711519, 17.01.2020 г.): у 4 пациентов – химиотерапия в послеоперационном периоде проводилась в течение 3 месяцев, 6 месяцев – у 2, 10 месяцев – у 1 и 12 месяцев – у 4 подростков.

### **Оценка значимости факторов, влияющих на длительность химиотерапии туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ**

Между факторами риска «лекарственная устойчивость к Fq» ( $\chi^2 = 0.137$ ;  $p = 0.712$ ), «лечение ПТП 2 ряда более 1 месяца» ( $\chi^2 = 0.020$ ;  $p = 0.889$ ), «распространенный туберкулезный процесс» ( $\chi^2 = 0.013$ ;  $p = 0.909$ ), «четырёхкомпонентная схема химиотерапии» ( $\chi^2 = 0.168$ ;  $p = 0,683$ ) и исходом лечения (проведение ХТ по длительному режиму) статистическая взаимосвязь не установлена. Таким образом, условия, обозначенные в действующих клинических рекомендациях «Туберкулез у детей», 2022 г. не влияют на возможность назначения укороченного режима ХТ.

При оценке влияния факторов риска – «развитие побочных реакций» ( $\chi^2 = 5.307$ ;  $p = 0.022$ ) и «хирургическое лечение» ( $\chi^2 = 5.307$ ;  $p = 0.022$ ) на исход – проведение ХТ по длительному режиму установлена статистическая взаимосвязь, что свидетельствует о том, что данные факторы могут повлиять на длительность ХТ. В целом, хирургическое лечение проведено у 40 (78,4%) из 51 пациента: 26 пролечены по укороченным и 14 – по длительным режимам ХТ. Установлено, что статистически значимо на исход (проведение химиотерапии по длительному режиму) влияют следующие факторы: «срок проведения операции 10 мес. и более» ( $\chi^2 = 21.567$ ;  $p < 0,001$ ); проведение «двухэтапных операций» ( $\chi^2 = 8.254$ ;  $p = 0,005$ ); «прогрессирование специфического процесса после операции» ( $\chi^2 = 3.910$ ;  $p = 0.049$ ). Развитие осложнений после операций не оказало статистически

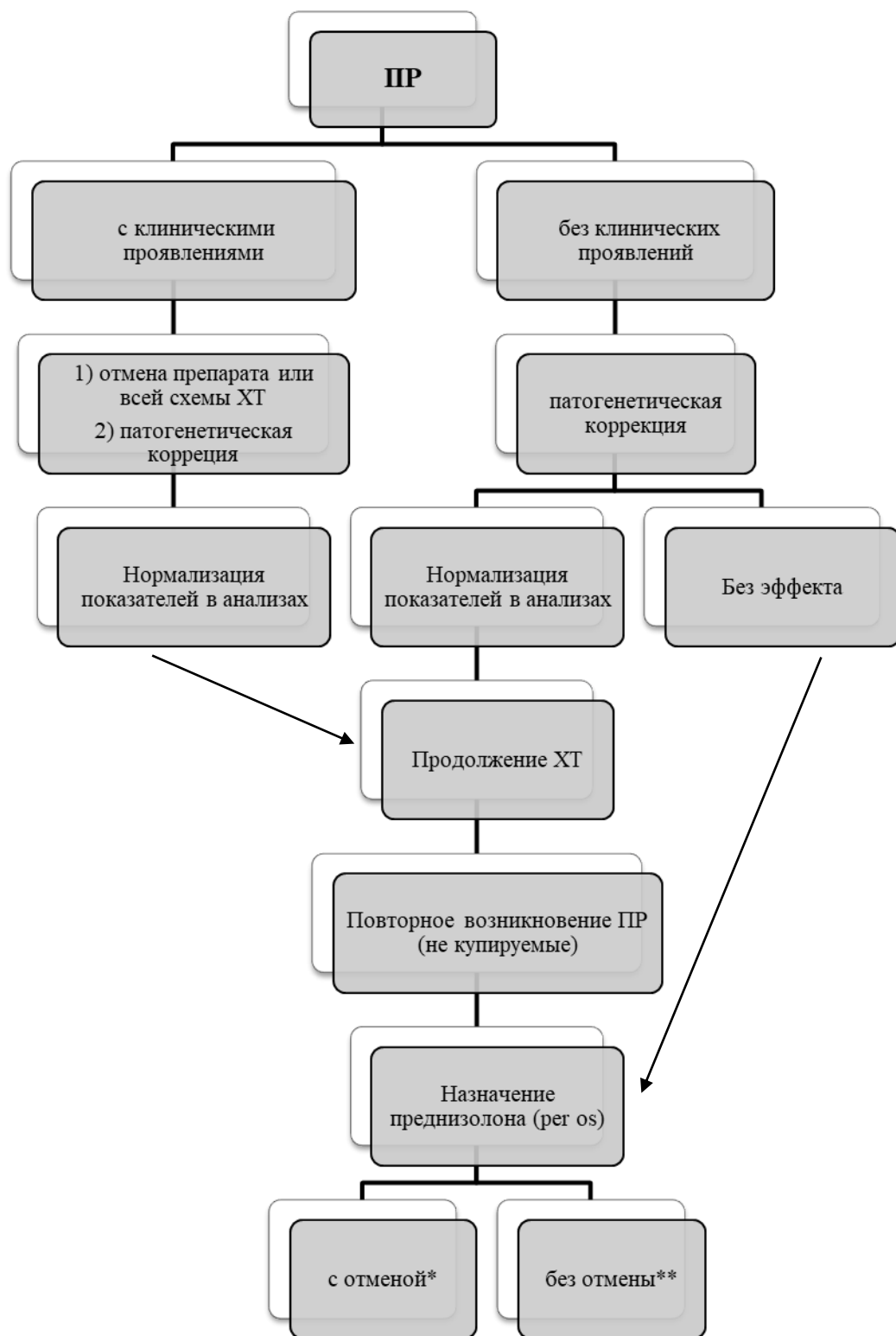
значимого влияния на исход – проведение химиотерапии по длительному режиму ( $\chi^2 = 3.663$ ;  $p = 0.056$ ).

Проведена оценка влияния фактора риска – «сохранение бактериовыделения более 3-х месяцев» на исход – проведение ХТ по длительному режиму ( $\chi^2 = 7.593$ ;  $p = 0.006$ ). Данный фактор предложен нами, как основной, способный повлиять на длительность химиотерапии у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом.

### **Оценка переносимости химиотерапии**

У 70,0% (26/37) пациентов, пролеченных по укороченным режимам отмечено развитие побочных реакций. В целом у 26 пациентов диагностировано 50 случаев развития ПР. Превалировали токсические побочные реакции – 58,0% с преобладанием 1 степени тяжести; не купируемые побочные реакции отмечены в 27,0% случаев. Статистически значимо на исход (развитие ПР) влияют следующие противотуберкулезные препараты: Am ( $\chi^2 = 5.709$ ;  $p < 0,05$ ), Cm ( $\chi^2 = 25.717$ ;  $p < 0,05$ ), Sfx ( $\chi^2 = 5.456$ ;  $p < 0,05$ ), Mox ( $\chi^2 = 5.709$ ;  $p < 0,05$ ), Lzd ( $\chi^2 = 4.676$ ;  $p < 0,05$ ).

Для пациентов с не купируемыми побочными реакциями впервые был разработан алгоритм диагностики и коррекции побочных реакций на основании приема преднизолона (патент на изобретение «Способ лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при возникновении побочных реакции» №2021125745 от 16.05.2022 г.) (рис. 1). Персонализированный подход к проведению химиотерапии, основанный на мониторинге клинических и лабораторных биомаркеров, как индикаторов нормального функционирования организма при назначении противотуберкулезных препаратов, позволил своевременно купировать побочные реакции и завершить основной курс ХТ у всех пациентов.



\* – отмена преднизолона после нормализации лабораторных показателей

\*\* – на фоне снижения суточной дозировки преднизолона отмечено повторное возникновение ПР

**Рис. 1 – Алгоритм диагностики и коррекции побочных реакций на химиотерапию туберкулеза**

## Отдаленные результаты наблюдений

Из 51 пациента наблюдение проведено у 48 (94,0%), из них: 37 пролеченных по укороченным режимам и 11 – по длительным режимам. По данным КТ ОГК, рецидивы туберкулеза выявлены: в 2,7% (1/37) случаев у пациентов, пролеченных по укороченному режиму ХТ и в 9,1% (1/11) у пациентов, пролеченных по длительному режиму ( $\chi^2 = 0,352$ ,  $p > 0,05$ ). Рецидивы были связаны: с отсутствием разобщения контакта с больным туберкулезом отцом в первом случае и хроническим течением туберкулеза периферических лимфатических узлов во втором случае.

## ВЫВОДЫ

1. Доля пациентов с МЛУ МБТ составила 55%, пре-ШЛУ МБТ – 43,1%, ШЛУ МБТ – 2%. В структуре клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез – в 55,0%; распространенные процессы диагностированы в 82,0% случаев, деструкция легочной ткани – в 76,0%, осложненное течение – в 20,0%.

2. Среди пациентов, больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ, преобладали пациенты, поступившие на повторное лечение – 69,0% (35/51). Основные причины: торпидное течение распространенных деструктивных процессов – 51,7% (18/35) и проведение химиотерапии без учета полного спектра ЛУ МБТ, при наличии бактериовыделения – 34,3% (12/35). Установлена статистическая взаимосвязь между фактором риска «проведение химиотерапии без учета полного спектра ЛУ МБТ» и исходом – «неэффективное лечение» ( $\chi^2 = 7.174$ ;  $p = 0,008$ ).

3. Доказана возможность проведения химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков по разработанным вариантам и алгоритму формирования укороченных до 12 месяцев режимов у 73,0% пациентов. Эффективность лечения по показателю «абациллирование» достигнута в 100,0% случаев; «закрытие полостей распада» – в 30,0%, хирургическое лечение потребовалось 70,0% пациентов. Рецидивы

туберкулеза выявлены: у 2,7% пациентов, пролеченных по укороченному режиму ХТ и у 9,1% пациентов, пролеченных по длительному режиму ( $\chi^2 = 0,352$ ,  $p > 0,05$ ).

4. Доказано, что условия, представленные в клинических рекомендациях «Туберкулез у детей» (2022 г.), как ограничивающие назначение химиотерапии по укороченному режиму: «лекарственная устойчивость к Fq» ( $\chi^2 = 0.137$ ;  $p = 0.712$ ), «лечение противотуберкулезными препаратами 2 ряда более 1 месяца» ( $\chi^2 = 0.020$ ;  $p = 0.889$ ), «распространенный туберкулезный процесс» ( $\chi^2 = 0.013$ ;  $p = 0.909$ ), «четырёхкомпонентная схема химиотерапии» ( $\chi^2 = 0.168$ ;  $p = 0,683$ ) статистически значимо не влияют на возможность назначения укороченного режима. Установлено влияние факторов риска – «развитие побочных реакций» ( $\chi^2 = 5.307$ ;  $p = 0.022$ ) и «хирургическое лечение» ( $\chi^2 = 5.307$ ;  $p = 0.022$ ) на исход – проведение ХТ по длительному режиму.

5. Установлено, что при проведении комплексного лечения выполнение операций потребовалось 78,4% (40/51) пациентам: 26 пролечены по укороченным и 14 – по длительным режимам ХТ. Статистически значимо на исход (проведение химиотерапии по длительному режиму) влияют следующие факторы: «срок проведения операции 10 мес. и более» ( $\chi^2 = 21.567$ ;  $p < 0,001$ ); проведение «двухэтапных операций» ( $\chi^2 = 8.254$ ;  $p = 0,005$ ); «прогрессирование специфического процесса после операции» ( $\chi^2 = 3.910$ ;  $p = 0.049$ ).

6. Побочные реакции отмечены у 70,0% пациентов, пролеченных по укороченным режимам химиотерапии. В 84,0% ПР развились в интенсивную фазу лечения, в 50,0% случаев отмечалось развитие побочных реакций 1 степени тяжести; преобладали токсические реакции – 58,0%.

7. Не купируемые обычными патогенетическими средствами побочные реакции развились у 27% пациентов, разработанный способ коррекции на основе назначения преднизолона, позволил завершить основной курс химиотерапии во всех случаях.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комбинацию препаратов для проведения химиотерапии по укороченным режимам формируют на основании данных ТЛЧ МБТ минимум из 4-х препаратов. Первыми включают в комбинацию: Z, E, Am, Lfx/Mfx, Bq, Lzd, при наличии устойчивости и/или непереносимости, добавляют: Eto/Pto, Cm, Cs/Trd, Pas, Imp, Mgp, Amx.

2. Укороченный режим возможно назначать пациентам, больным туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ при проведении химиотерапии без хирургического лечения при условии: прекращения бактериовыделения до 3-х месяцев лечения; закрытия полостей распада до 6-ти месяцев лечения.

3. При необходимости проведения хирургического лечения на этапе химиотерапии, укороченный режим возможно назначать пациентам, больным туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ при условии: прекращения бактериовыделения до 3-х месяцев лечения; проведении операции не позднее 10 мес. от начала химиотерапии; отсутствии обострения туберкулезного процесса по данным КТ ОГК через 2 месяца после операции.

4. В случаях впервые определенной МЛУ/пре-ШЛУ МБТ из операционного материала при проведении оперативных вмешательств по поводу различных форм и осложнений туберкулеза (туберкулемы, кавернозный туберкулез, эмпиема, ТВГЛУ, ФКТ, осумкованный плеврит) на сроках – от 1 до 9 мес. лечения, укороченный режим химиотерапии назначают с учетом: длительности химиотерапии до операции с учетом/без учета ТЛЧ МБТ источника инфекции; степени активности воспалительного процесса по данным патогистологического исследования; отсутствия/наличия роста МБТК из операционного материала; отсутствия обострения туберкулезного процесса через 2 мес. (КТ ОГК).

5. При развитии не купируемых побочных реакций (гепатотоксических, миелотоксических, аллергических, токсико-аллергических) у пациентов, больных

туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ назначают преднизолон в дозе 0,3 мг/кг в сутки (максимальная суточная доза – 20 мг) в течение 10-14 дней (до нормализации уровня показателей крови), затем дозу преднизолона снижают на 1,25 мг каждые три дня с контролем лабораторных показателей после каждого снижения дозы до полной отмены препарата. Если в период снижения дозы преднизолона вновь отмечается отклонение лабораторных показателей от нормальных величин, дозу преднизолона увеличивают на 1,25 мг и не снижают на весь период проведения противотуберкулезной ХТ. Отмена преднизолона проводится после завершения курса ХТ.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Варианты укороченных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков / **Е.А. Крушинская** // Вестник ЦНИИТ специальный выпуск №1. – 2024. – С. 62-71. DOI: 10.57014/2587-6678-2024-0-1-62-71.
2. К вопросу об эффективности и безопасности Vdq в схемах химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков / **Е.А. Крушинская**, Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина // Вестник ЦНИИТ. – 2020. – №3 (12). – С. 43-48. DOI: 10.7868/S2587667820030061.
3. Лечение туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков (обзор литературы) / **Е.А. Крушинская**, Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина // Вестник ЦНИИТ. – 2022. – №4 (21). – С. 5-16. DOI: 10.57014/2587-6678-2022-4-5-16.
4. Мониторинг кардиотоксического действия бедаквилина у детей старшего возраста и подростков с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / О.А. Пискунова, Л.В. Панова, В.В. Березницкая, Е.С. Овсянкина, **Е.А. Крушинская** // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101. – №6. – С. 50-55. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-6-50-55.



5. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом легких и ШЛУ МБТ (клиническое наблюдение) / Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина, А.Ю. Хитева, **Е.А. Крушинская** // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97. – №7. – С. 56-60. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60.
6. Оценка переносимости укороченных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков / **Е.А. Крушинская**, Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина // Вестник ЦНИИТ специальный выпуск №1. – 2020. – С. 127-128. DOI: 10.7868/S2587667820050635.
7. Оценка переносимости химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у подростков / **Е.А. Крушинская** // Вестник ЦНИИТ специальный выпуск №1. – 2022. С. 117-118. DOI: 10.57014/2587-6678-5-117-118.
8. Патент на изобретение №2772058 РФ. Способ лечения туберкулеза органов дыхания у детей при возникновении побочных реакций / Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, М.Ф. Губкина, Н.В. Юхименко, И.Ю. Петракова, Ф.Г. Полуэктова, О.А. Пискунова, **Е.А. Крушинская**, А.Ю. Хитева, Ю.Ю. Хохлова, С.С. Стерликова; №2021125745; заявл. 01.09.2021 г.; опубл. 16.05.2022 г.
9. Патент на изобретение №2748957 РФ. Способ формирования укороченных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков / Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, **Е.А. Крушинская**; №2020133971; заявл. 16.10.2020 г.; опубл. 02.06.2021 г.
10. Побочные реакции на химиотерапию туберкулеза у подростков – алгоритм диагностики и коррекции / **Е.А. Крушинская** // Вестник ЦНИИТ специальный выпуск №1. – 2023. С. 240-241. DOI: 10.57014/2587-6678-2023-5-240-241.
11. Применение бедаквилина в химиотерапии туберкулеза органов дыхания у подростков с МЛУ/ШЛУ МБТ / **Е.А. Крушинская**, Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина //

Вестник ЦНИИТ специальный выпуск №1. – 2019. – С. 146-147. DOI: 11.7868/S25587667819050807.

12. Пролонгированное применение бедаквилина в режиме химиотерапии у подростка с диссеминированным туберкулезом легких и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя/ **Е.А. Крушинская**, Л.В. Панова, В.В. Березницкая, Е.С. Овсянкина, О.А. Пискунова // Вестник ЦНИИТ. – 2024. – Т.8. – №1 (26). – С. 72-79. DOI: 10.57014/2587-6678-2024-8-1-72-79.

13. Химиотерапия и хирургическое лечение поздно выявленного распространенного деструктивного туберкулеза легких у подростков (клинические наблюдения) / Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина, М.А. Багиров, Ф.А. Полуэктова, А.Ю. Хитёва, **Е.А. Крушинская** // Инфекционные болезни. – 2019. – Т.17. – №3. – С. 97-104. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-97-104

14. Эффективность и безопасность укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / Л.В. Панова, Е.С. Овсянкина, **Е.А. Крушинская**, А.Ю. Хитева, О.А. Пискунова // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99. – №10. – С. 35-39. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-10-35-39.

15. Эффективность укороченных режимов химиотерапии у подростков, больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза / **Е.А. Крушинская** // Вестник ЦНИИТ специальный выпуск №1. – 2021. С. 209-210. DOI: 10.7868/S2587667821050964

16. New approaches to MDR/XDR TB chemotherapy in children and adolescents / A. Khiteva, L. Panova, E. Ovsyankina, **E. Krushinskaya** // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol. 54. – Suppl. 63. – PA5283; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA5283.

17. Tolerance to chemotherapy regimens with bedaquiline in adolescents with MDR/XDR pulmonary TB / O. Piskunova, L. Panova, E. Ovsyankina, **E. Krushinskaya**

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

<b>БАЛ</b>	–	бронхоальвеолярный лаваж
<b>КТ</b>	–	компьютерная томография
<b>КУМ</b>	–	кислотоустойчивые микобактерии
<b>ЛУ</b>	–	лекарственная устойчивость
<b>МБТ</b>	–	микобактерии туберкулеза
<b>МБТК</b>	–	микобактерии туберкулезного комплекса
<b>МЛУ</b>	–	множественная лекарственная устойчивость
<b>ПР</b>	–	побочные реакции
<b>Пре-ШЛУ</b>	–	пред-широкая лекарственная устойчивость
<b>ПТП</b>	–	противотуберкулезные препараты
<b>СРГ</b>	–	смыть с ротоглотки
<b>ТЛЧ</b>	–	тесты на лекарственную чувствительность
<b>ХТ</b>	–	химиотерапия
<b>ШЛУ</b>	–	широкая лекарственная устойчивость