

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ТУБЕРКУЛЕЗА»**

ФГБНУ «ЦНИИТ»

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.

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:
доктор медицинских наук,
Л.В. Панова

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Туберкулез органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков.....	14
1.2. Лечение туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков.....	17
1.2.1. Международные программы по лечению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков.....	17
1.2.2. Лечение туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ в Российской Федерации.....	21
1.2.3. Хирургическое лечение туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ	24
1.3. Переносимость химиотерапии у детей старшего возраста и подростков больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ.....	26
1.3.1. Частота встречаемости и мониторинг побочных реакций.....	26
1.3.2. Классификация побочных реакций.....	29
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Дизайн исследования.....	32
2.2. Методы обследования пациентов.....	35
2.3. Характеристика больных включенных в исследование.....	37
2.4. Обоснование режимов химиотерапии.....	46
2.5. Оценка переносимости химиотерапии.....	49
2.6. Доказательство эффективности укороченных режимов химиотерапии	50
ГЛАВА 3. ЭФФЕКТИВНОСТЬ УКРОЧЕННЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С МЛУ/пре-ШЛУ МБТ У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА И ПОДРОСТКОВ.....	52
3.1. Концепция формирования укороченных режимов химиотерапии.....	52
3.2. Назначение бедаквилина в режимах химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков.....	54
3.3. Оценка эффективности укороченных режимов химиотерапии.....	56

3.3.1. 1 вариант укороченного режима: проведение химиотерапии без хирургического вмешательства.....	56
3.3.2. 2 вариант укороченного режима: на этапе химиотерапии проведено хирургическое лечение.....	63
3.3.3. 3 вариант укороченного режима: МЛУ/пре-ШЛУ МБТ впервые определена из операционного материала.....	72
3.4. Оценка значимости факторов, влияющих на длительность химиотерапии туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ.....	79
3.5. Результаты наблюдений за пациентами через 1 год, после завершения лечения.....	83
ГЛАВА 4. ПЕРЕНОСИМОСТЬ УКОРОЧЕННЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА.....	96
4.1. Оценка переносимости химиотерапии туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков.....	96
4.2. Алгоритм диагностики и коррекции побочных реакций на химиотерапию туберкулеза у детей старшего возраста и подростков.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ВЫВОДЫ.....	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	121

ВВЕДЕНИЕ

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.) [55], при этом отсутствуют данные о доле больных с пре-ШЛУ (пред-широкая лекарственная устойчивость) МБТ. Эффективность лечения туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей и подростков в официальной статистике не отражена.

С 2012 г. одним из приоритетных направлений на международном уровне является оптимизация химиотерапии туберкулеза. Так в 2016 г. появились первые результаты исследования по применению укороченных режимов химиотерапии у больных с МЛУ МБТ [83], а в 2019 г. изданы первые рекомендации по назначению данных режимов, в том числе детям [104, 130].

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 для больных с МЛУ МБТ, однако они подходят для ограниченного числа больных [51], так как применимы для пациентов: с ограниченными и «малыми формами» туберкулеза; с сохраненной лекарственной чувствительностью к фторхинолонам (Fq); при отсутствии побочных реакций; не получавших лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда более чем 1 месяц.

По действующим клиническим рекомендациям («Туберкулез у детей», 2022 г.) допускается назначение стандартного IV режима для пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом, что может оказывать влияние на эффективность химиотерапии у пациентов с бактериовыделением в случаях отсутствия данных о полном спектре лекарственной устойчивости МБТ [52].

Особую категорию больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ представляют пациенты, которым требуется проведение хирургического лечения. В клинических рекомендациях по лечению туберкулеза у детей, рекомендуется продолжить или возобновить интенсивную фазу химиотерапии (ХТ) длительностью не менее 6 месяцев [52]. Таким образом, 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, левофлоксацин, бедаквилин). Стоит отметить, что развитие побочных реакций является противопоказанием для сокращения срока лечения у детей и подростков.

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 персонализированный 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 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, поступивших 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 χ^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-практическая 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.

ГЛАВА 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

(Данные главы отражены в статье «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).

1.1. Туберкулез органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков

В 2022 году, впервые почти за два десятилетия, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила об увеличении числа заболевших туберкулезом, в том числе его лекарственно-устойчивыми формами, а также об увеличении числа случаев смерти от туберкулеза [2]. По оценкам зарубежных исследователей, ежегодно примерно у 25000-32000 детей развивается МЛУ/рифампицин-устойчивый туберкулез [77]. За 5 летний период целевой показатель пролеченных детей, заболевших туберкулезом с МЛУ МБТ составил 17700, что составляет 15,0% от всех заболевших туберкулезом с МЛУ МБТ пациентов детского возраста [83]. В РФ первые статистические данные по заболеванию детей и подростков туберкулезом с МЛУ МБТ опубликованы в 2009 г.: доля среди бактериовыделителей составила – 16,8% и 17,3% соответственно [49]; в 2023 г. – 37,3% и 41,6% соответственно [55].

Определение МЛУ МБТ было предложено CDC в 1990 г. [86]. Туберкулез с МЛУ МБТ – заболевание, вызываемое возбудителем устойчивым к изониазиду (H) и рифампицину (R). Введение в практику препаратов резервного ряда (аминогликозиды, фторхинолонов) для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ, через определенный промежуток времени, вызвало формирование устойчивых к ним штаммов. Расширение спектра устойчивости МБТ значительно снизило эффективность лечения. В этой связи в марте 2006 г. CDC дано определение новому виду лекарственной устойчивости – широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) [80]. В октябре 2006 г. определение "ШЛУ МБТ" было согласовано глобальной целевой

группой ВОЗ [108, 132]. Лечение препаратами второго ряда увеличивало риск туберкулеза с ШЛУ МБТ более чем в четыре раза [106]. По оценкам Dodd P.J. и соавт. 4,7% детей больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ страдают ШЛУ МБТ [77].

В связи с изменением классификации ПТП (2019 г.), в 2021 г. изменено определение «туберкулез с ШЛУ МБТ» – это туберкулез, вызываемый штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, которые устойчивы к HR/или только к R, любому Fq и к одному дополнительному препарату Группы А (бедаквилину (Bq) и линезолиду (Lzd)). Впервые дано определение пре-ШЛУ МБТ – туберкулез, вызываемый штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, которые устойчивы к HR или только к R, а также устойчивы к любому Fq [96].

Официальных данных о заболеваемости туберкулезом органов дыхания с ШЛУ МБТ у детей и подростков нет, поскольку во многих странах нет необходимого оборудования и возможностей для его точной диагностики. В настоящее время акцентируется внимание на проблеме нарастания заболеваемости туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ в этой возрастной группе.

Для выявления проблем и ключевых приоритетных мер противодействия эпидемии туберкулеза у детей и подростков ВОЗ разработаны две «дорожные карты» (2013 г., 2018 г.). В 2013 г. были выделены десять ключевых пунктов, которые должны быть реализованы для ликвидации бремени детского и подросткового туберкулеза [109]. В документе 2018 г. отражены пробелы в расширении масштабов профилактических мер таких, как отслеживание детей и подростков, находившихся в контакте с больными туберкулезом и вопросы повышения качества оказания помощи [110]. В дальнейшем продолжена работа над основными направлениями по ликвидации детского туберкулеза, в том числе и туберкулеза с МЛУ возбудителя [5, 50]. Особое внимание уделено проблеме диагностики туберкулеза с МЛУ МБТ: в связи с малым

количеством бактериовыделителей в детской возрастной группе отмечена низкая информативность диагностических методов для определения МЛУ МБТ (мазок мокроты <15%; Xpert MTB/RIF или посев около 40%). Рекомендуется проводить посев диагностического материала на жидкие среды, для назначения адекватной химиотерапии по результатам ТЛЧ МБТ в более ранние сроки [103]. При отсутствии мокроты, у детей рекомендуется проводить исследование различного диагностического материала (смыва с ротоглотки (СРГ), бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), промывные воды желудка, экссудат; при подозрении на внелегочный туберкулез: менструальная кровь, моча, кал, спинномозговая жидкость, отделяемое из свищей, ушей, ран), однако ни в одних рекомендациях нет указания на возможность исследования операционного материала [52]. Следует отметить, что рекомендованный ВОЗ метод микробиологической диагностики туберкулеза с МЛУ МБТ (Xpert MTB/RIF) – является наиболее надежным и быстрым. Однако у детей и подростков отмечается низкий процент обнаружения ДНК МБТ в диагностическом материале и данный тест не дает полной картины о спектре лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ [9]. Так в исследовании 2019 г. М. Osman и соавторы представили данные мета-анализа о лечении детей с ШЛУ МБТ за 15 лет [127]. Авторы отмечают, что ограниченное число выявленных детей (выборка составила 37 человек) указывает на серьезный пробел в диагностике и регистрации туберкулеза органов дыхания с ШЛУ МБТ в этой возрастной группе. С целью получения достоверной информации, необходимо проведение совместных (между различными странами) многоцентровых проспективных исследований, в том числе оценка более коротких эффективных и безопасных схем лечения детей больных туберкулезом органов дыхания с ШЛУ МБТ. Требуется сбор более качественных и обширных данных о детях с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Известно, что основным фактором риска развития у детей туберкулеза с ЛУ МБТ, является контакт с больным лекарственно устойчивым туберкулезом. Так же к значимым факторам можно отнести: пребывание

ребенка в очаге смерти от туберкулеза, множественные контакты с больными туберкулезом и очаги массивного бактериовыделения, при этом риск развития у ребенка туберкулеза с ЛУ МБТ к ПТП увеличивается, соответственно в 2,7; в 2,6 и в 2,1 раза [14]. Следует отметить, что по данным литературы совпадение устойчивости МБТ к ПТП у пациентов в возрасте до 18 лет и источника инфекции составляет 70-78% [17, 29]. У детей и подростков больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя доказано преобладание деструктивных процессов и отмечена более низкая эффективность лечения по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада [36, 45, 48, 65].

1.2. Лечение туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков

Эффективность лечения туберкулеза с МЛУ МБТ у детей и подростков по данным статистики ВОЗ составляет 56,0%-93,5%, официальных данных по РФ не опубликовано [50]. По результатам научных исследований этот показатель составляет от 57,1% до 93,3% [72, 92, 105, 124], данных по эффективности лечения туберкулеза с пре-ШЛУ МБТ у детей нет.

1.2.1. Международные программы по лечению туберкулеза с МЛУ МБТ у детей и подростков

В 1990 г. ВОЗ широко внедрила стратегию DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course): курс лечения составлял 6-8 месяцев – HRпиразинамид(Z)этамбутол(E)стрептомицин [114, 129]. Лечение укороченными режимами привело к развитию большого числа рецидивов и формированию устойчивости МБТ, в 1998 г. доказана неэффективность стратегии [98]. В этой связи для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ, в 2000 г. была принята стратегия DOTS-Plus, в которой курс лечения составлял 18 месяцев с добавлением одного из трех препаратов ПАСК(Pas)этионамид(Eto)циклосерин(Cs) к основной схеме ХТ –

ZEкапреомицин(Cm)офлоксацин(Ofl) [85, 87]. В течение последующих двадцати лет проходили многочисленные исследования, в результате которых создавались рекомендации по лечению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Первый документ, в котором отражены подходы к лечению туберкулеза с МЛУ МБТ у детей, разработан ВОЗ в 2006 г. [43]. Основными принципами лечения в детской возрастной группе являлись: проведение лечения с учетом лекарственной устойчивости возбудителя источника инфекции при отсутствии данных о ЛУ МБТ у самого ребенка; включение в схему ХТ не менее четырех ПТП с подтвержденной эффективностью; противопоказание для включения резервных ПТП в неудачный режим лечения; длительность лечения 12 месяцев и более. Стоит отметить, что до 2015 г. рекомендации по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей основывались на лечении взрослых пациентов [84].

Рост доли больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ потребовал внедрения в практику новых противотуберкулезных препаратов и пересмотра их классификации. С 2019 г. Вq, Lzd и Fq входят в группу А, наиболее эффективных препаратов для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ [130, 131].

Fq рекомендованы ВОЗ для лечения туберкулеза у детей с 2006 г. [43, 44], безопасность препаратов этой группы подтверждена в работах российских и зарубежных ученых [6, 30, 57, 81, 88, 128].

Эффективность Lzd подтверждена во многих исследованиях [90, 92, 105], однако по-прежнему остается вопрос о высокой частоте развития ПР, в частности лейкопении и периферической нейропатии при назначении препарата в детской возрастной группе [111, 121].

Вq используется в режимах ХТ у больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ с 2013 г. [117]. Во многих проведенных научных исследованиях доказана эффективность применения Вq по показателю прекращения бактериовыделения и его безопасность у взрослых больных [1,

3, 10, 12, 56, 62, 63, 70, 71, 89, 131]. Аналогичные результаты на ограниченных выборках по эффективности и безопасности применения Bq получены в детской возрастной группе, однако применение данного препарата ограничивается одним курсом и составляет 6 месяцев [27, 101, 107].

Применение Dlm в схемах ХТ у пациентов больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ рекомендовано ВОЗ с 2014 г. [118, 133]. Эффективность и безопасность Dlm доказана в работах зарубежных и отечественных авторов [37, 74, 78, 79, 100, 122]. С 2016 г. Dlm рекомендован для лечения детей и подростков больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ [99, 119, 126, 131].

Cfz зарегистрирован на территории РФ в 2023 г. Препарат обладает бактерицидным действием и эффективно используется в лечении взрослых больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ [72, 124, 125]. Однако исследования по применению клофазимина у детей крайне ограничены [113, 120].

В 2016 г. впервые опубликованы результаты исследования по применению укороченных режимов ХТ у взрослых больных с МЛУ МБТ [82]. Позднее, в 2019 году были изданы рекомендации по назначению данных режимов пациентам с МЛУ МБТ, в том числе и детям [104, 130]. Существенным ограничением назначения укороченных курсов химиотерапии служили представленные в документе критерии: чувствительность к Fq и препаратам второго ряда; пациенты ранее не получали более одного месяца препараты второго ряда [46]. В рекомендациях ВОЗ (2020 г.) отражены новые подходы к лечению туберкулеза у детей и подростков с МЛУ МБТ: схемы ХТ формируются с учетом пересмотренной классификации ПТП, результатов тестов лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ самого пациента или вероятного источника инфекции, рекомендовано отказаться от инъекционных препаратов [50]. Стоит отметить, что условием к реализации

данного подхода является бактериологическое подтверждение туберкулеза с МЛУ МБТ по результатам ТЛЧ.

Действующие до 2021 г. рекомендации, были основаны на данных исследований приема новых ПТП (Dlm и Bq), в основном у взрослых больных [47]. В 2022 г. опубликованы рекомендации ВОЗ по «Ведению туберкулеза у детей и подростков», где впервые разрешено применение Dlm у детей с 3-х лет и Bq у детей с 0 лет, а также допустим пролонгированный прием Bq [131]. Особого внимания заслуживает тот факт, что во всех документах подчеркивается, что рекомендации основаны на ограниченных исследованиях на малых выборках пациентов детской возрастной группы и необходимо проведение дальнейших научных работ по изучению эффективности и безопасности режимов ХТ для пациентов больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ.

Продолжаются исследования, направленные на сокращение длительности ХТ и количества ПТП в схемах. В 2021 г. опубликованы данные о возможности применения режима ХТ сроком 6-9 месяцев, включающего в себя три препарата – BqPa(Претоманид)Lzd для пациентов с подтвержденной ЛУ МБТ к Fq, которые либо не принимали Bdq и Lzd ранее, либо принимали эти препараты в течение не более 2-х недель. При оценке предложенного укороченного режима ХТ в исследовании, проведенном в ЮАР в 2015-2017 гг. отмечена его высокая эффективность – 97,0%. Однако нежелательные реакции развились в 55,0% случаев, в том числе смерть одного пациента (0,9%), у 11 пациентов (10,1%) возникли ПР, которые были квалифицированы как угрожающие жизни, а у двух (1,8%) – нежелательные реакции повлекли за собой продолжительную или постоянную инвалидность [37].

1.2.2. Лечение туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ в Российской Федерации

Первые обобщённые результаты исследования, посвященного изучению особенностей течения и эффективности лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у подростков представлены в работе Полуэктовой Ф.А., выполненной под руководством профессора Фирсовой В.А. У подростков больных туберкулезом органов дыхания в 78,8% случаев выявлена устойчивость к ПТП, из них в 33,3% определена МЛУ МБТ. По наблюдениям автора туберкулез органов дыхания с МЛУ МБТ характеризуется замедленной рентгенологической динамикой специфического процесса по сравнению с лекарственно-чувствительным туберкулезом. Доказано, что своевременная коррекция схемы ПТП с учетом ТЛЧ МБТ приводит к абациллированию в 100% случаев [36]. Мадасова В.Г. отмечает, что регрессия клинических проявлений у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом более замедленная, а по данным рентгенологического исследования формируются более выраженные остаточные изменения по сравнению с туберкулезом с сохраненной лекарственной чувствительностью [14].

В детско-подростковой клинике ФГБНУ «ЦНИИТ» в 2016 г. разработаны и внедрены в практику укороченные до 12 мес. режимы химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ. В работе профессора Овсянкиной Е.С. и соавторов, представлен персонафицированный подход к химиотерапии туберкулеза у детей и подростков, из очагов туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ у источника инфекции, а также при выделении самим пациентов МБТ с ЛУ к ПТП, который позволяет сократить основной курс химиотерапии и уменьшить количество используемых ПТП. Основными критериями такого подхода должны быть: эпидемиологическая характеристика источника инфекции (спектр ЛУ МБТ), характеристика туберкулезного процесса, оценка клинической, рентгенологической динамики процесса, микробиологический мониторинг

пациентов с выделением МБТ, прежде всего в интенсивную фазу химиотерапии [57]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможности сокращения длительности основного курса ХТ у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ до 12 мес. вместо 18-24 мес. Назначение укороченных режимов, позволило избежать необоснованно длительной химиотерапии у данной категории пациентов и рационально использовать противотуберкулезные препараты [31].

Обзор нормативных документов показал, что для лечения больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ впервые был выделен IV режим ХТ в Приказе МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 г.: интенсивная фаза (ИФ) – как минимум 5 ПТП по результатам ТЛЧ МБТ не менее 6 месяцев; фаза продолжения (ФП) – минимум 3 ПТП по результатам ТЛЧ МБТ не менее 12 месяцев. Режимы ХТ не имели возрастных различий и назначались в одинаковых комбинациях как детям, так и взрослым [38].

С 2014 г. лечение больных туберкулезом проводится в соответствии с приказом № 951 "Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания" [16]. Для больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ предусмотрены различные режимы ХТ (IV и V) с учетом результатов ТЛЧ МБТ, длительность ИФ составляет не менее 8 месяцев, длительность ФП – не менее 12 месяцев. Химиотерапия у детей проводится по вышеуказанным режимам. Дозы противотуберкулезных и антибактериальных лекарственных препаратов должны соответствовать массе тела ребенка. Новыми подходами в разработанных рекомендациях являются включение Lzd и Bq в схемы ХТ. В федеральных клинических рекомендациях «Диагностика и лечение туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя» 2015 г. [54] предлагается выделять IV индивидуализированный режим, который назначается при известных данных лекарственной чувствительности/ЛУ МБТ к препаратам первого ряда

и препаратам второго ряда. IV стандартный режим назначается больным туберкулезом с установленной ЛУ возбудителя только к R или к HR при неизвестной ЛЧ к другим ПТП. Впервые в режимы ХТ включен перхлзон (Трр), разработанный и зарегистрированный в РФ в 2012 г. Проведенные исследования свидетельствовали об эффективном применении препарата для лечения взрослых больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ МБТ [4, 21], однако публикаций о применении Трр у детей и подростков нет.

В клинических рекомендациях "Туберкулез у детей" (2022 г.), основанных на рекомендациях ВОЗ, наряду с длительными, предлагаются укороченные режимы ХТ для больных с МЛУ МБТ с включением Fq, Lzd и Bq [52]. Укороченный IV режим химиотерапии назначается: 1) пациентам, которые ранее не принимали или принимали не более 1 месяца препараты второго ряда; 2) у которых исключена устойчивость к препаратам группы Fq и инъекционным препаратам; 3) при ограниченных процессах и "малых" формах туберкулеза. При этом в документе нет определения терминов "ограниченные процессы" и "малые" формы туберкулеза. Схема химиотерапии укороченного IV режима сроком 9-12 месяцев не менее 5 противотуберкулезных препаратов 4-5 месяцев в интенсивную фазу и 4 противотуберкулезных препарата 5-7 месяцев в фазу продолжения. Схема химиотерапии укороченного V режима сроком 15-17 месяцев рекомендована при ограниченных процессах. Следует отметить, что данные критерии укороченных режимов подходят для ограниченного числа больных, так как МЛУ/ШЛУ МБТ в основном определяется у пациентов с распространенными и осложненными процессами. Помимо этого, большинство из них ранее получали лечение препаратами резервного ряда, в том числе Fq [23, 57].

Таким образом, в отечественной литературе представлены единичные публикации, на малых выборках пациентов, отражающие опыт применения укороченных режимов химиотерапии у пациентов детской возрастной группы с туберкулезом с МЛУ МБТ. Особого внимания заслуживает тот

факт, что в исследования были включены дети и подростки с «малыми» и ограниченными процессами [12, 26].

1.2.3. Хирургическое лечение туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ

Особую категорию больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ представляют пациенты, которым требуется проведение хирургического лечения. Публикаций, посвященных хирургическому лечению туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков в сети «PubMed» нет. ВОЗ отмечает необходимость создания специализированных консилиумов ведения трудноизлечимых случаев туберкулеза, в том числе с консультирующими врачами-хирургами. Основной задачей консилиума по туберкулезу является предоставление клинических консультаций по поводу лекарственно-устойчивого туберкулеза и трудно поддающихся лечению случаев детского туберкулеза [115]. В отечественных научных журнал опубликованы единичные работы, демонстрирующие возможность проведения хирургического лечения детям и подросткам с лекарственно-устойчивым туберкулезом [7, 9, 25, 28, 41]. В монографии профессора Гиллера Д.Б. «Хирургия туберкулеза у детей» обобщен опыт хирургического лечения более трех тысяч детей, страдающих различными формами легочного и внелегочного туберкулеза. В книге дано описание методик оперативных вмешательств, подробно рассмотрены вопросы химиотерапии до и после хирургического вмешательства. Однако в монографии нет информации о возможности проведения химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ МБТ по укороченным режимам в комплексе с хирургическим лечением [58].

Учитывая накопленный опыт сотрудниками подросткового отделения ФГБНУ "ЦНИИТ" разработаны и запатентованы критерии определения длительности ХТ после хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков [34]. В диссертационном исследовании

Хитевой А.Ю. отмечено, что разработанные критерии для определения длительности ХТ могут применяться у пациентов с МЛУ/ШЛУ МБТ (в том числе с впервые определенной из операционного материала) [59]. Это возможно если спектр лекарственной чувствительности МБТ был известен до операции и совпал с результатом ТЛЧ МБТ из операционного материала или рост микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) не выявлен. Отдельную категорию пациентов представляют случаи впервые определенной МЛУ или ШЛУ МБТ из операционного материала после проведения хирургического лечения. Овсянкиной Е.С. и Пановой Л.В. разработаны критерии длительности химиотерапии туберкулеза органов дыхания у данной категории пациентов (2020 г.) [32].

В российских клинических рекомендациях по лечению туберкулеза у детей, говорится о том, что хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза у детей и подростков. В послеоперационном периоде продолжается или возобновляется интенсивная фаза терапии, длительность которой определяется врачебной комиссией, но не менее 2 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя и при моно- и полирезистентности МБТ, не менее 6 месяцев – при туберкулезе с МЛУ/ШЛУ МБТ. Длительность химиотерапии в послеоперационном периоде должна составлять не менее 3 месяцев при туберкулезе с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя, 6 месяцев – при наличии моно- или полирезистентности МБТ, не менее 6-12 месяцев – при МЛУ/ШЛУ возбудителя [52].

* * *

Литературный поиск показал актуальность проблемы разработки новых подходов к ХТ туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков. За последние пять лет произошли значительные перемены в лечении туберкулеза органов дыхания в детской возрастной группе: внедрение новых ПТП; изменение классификация препаратов для лечения

туберкулеза с МЛУ МБТ; разработка укороченных режимов ХТ. Однако стоит отметить, что все проведенные исследования основаны на ограниченной выборке пациентов (детей и подростков) и носят рекомендательный характер. Укороченные режимы химиотерапии рекомендуются к назначению только у впервые выявленных больных. К тому же в научной литературе мы не встретили работ, позволяющих обосновать возможность назначения укороченных режимов при проведении хирургического лечения на этапе химиотерапии, как у взрослых, так и у пациентов детской возрастной группы. Сохраняется проблема расширения спектра лекарственной устойчивости МБТ, что ограничивает выбор противотуберкулезных препаратов для составления полноценных схем химиотерапии. Поэтому включение Вq (в т.ч. пролонгированного курса), Lzd и Fq в схемы химиотерапии необходимо для назначения адекватного лечения и требует тщательного мониторинга переносимости.

1.3. Переносимость химиотерапии у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ

1.3.1. Частота встречаемости и мониторинг побочных реакций

Оценка переносимости химиотерапии является одной из главных составляющих успешного лечения туберкулеза органов дыхания. С ростом доли больных с МЛУ/ШЛУ МБТ, растет число пациентов, которым требуется назначение длительных режимов ХТ, включающих 5-7 ПТП, что ведет к повышению частоты развития побочных реакций (ПР). При внедрении новых ПТП также необходим тщательный мониторинг их переносимости. Особенно важно, что при развитии ПР, требуется отмена ПТП, к которым сохранена чувствительность МБТ или полностью всей схемы ХТ, что увеличивает срок лечения [13, 15, 68]. Частота развития ПР при лечении туберкулеза с МЛУ МБТ у взрослых отмечена до 92,0% случаев [19]. У детей и подростков, получающих ХТ по IV или V режиму, ПР, по данным различных авторов, развиваются в 6,5%-49,4% случаев [12, 35].

В руководстве "Management of Multidrug-Resistant, Tuberculosis in Children" (2019 г.) представлены показания к отмене ПТП у детей больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ МБТ [95]. Особое внимание уделено мониторингу гепатотоксических ПР и удлинению интервала QTc. Так при развитии гепатотоксических ПР, рекомендуется отменять всю схему ХТ при повышении уровня трансаминаз в 5 раз от порогового значения. Представлен алгоритм восстановления схемы ХТ и кратность биохимического анализа крови. При назначении Mfx, Bq, Dlm, Cfz рекомендуется ежемесячный мониторинг ЭКГ, при удлинении интервала QTc более 500 мс и/или наличии жалоб необходимо отменить "препарат-виновник".

В отчете ВОЗ (2019 г.) о проведенном исследовании из 26 стран, в котором зарегистрировано 658 пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, у 504 отмечено развитие побочных реакций в комбинации препаратов Bq+Dlm+Lzd [116]. Мониторинг включал в себя: контроль интервала QT, отслеживание возникновения аритмий, нарушения функции печени и электролитного состава крови. Однако данное исследование не включает группу пациентов детского возраста.

По данным ряда исследований [18, 63, 69], проведенных у взрослых больных, при включении в схему ХТ резервных ПТП частота развития ПР достигает 76,0-92,0%.

В сети "Pub Med" нами проведен поиск данных частоты развития ПР на ХТ у больных туберкулезом с МЛУ МБТ с 1993-2022 гг. При запросе "Antitubercular Agents/ adverse effects MDR TB" найдено 690 статей, однако работ по переносимости ПТП у детей с ЛУ туберкулезом всего 51. При изучении безопасности Lzd у больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ отмечен высокий процент развития ПР, в том числе 3-4 степени тяжести – 29,4% (от 41,2% до 81,0%) [67, 75, 90, 91, 93, 94, 103]. В исследовании (Shah I. и соавт., 2020 г.) по оценке совместной переносимости Bq и Dlm в схемах ХТ у двух детей больных туберкулезом легких с ШЛУ МБТ отмечено удлинение интервала QTc по формуле Bazett – без проявлений

клинической симптоматики и нормальное значение интервала QTc по формуле Fridericia. Именно поэтому авторы призывают к правильной оценке интервала QT, чтобы предотвратить необоснованную отмену препаратов [112]. По данным Harouna SH. и соавт. (2019 г.) из 120 пациентов группа детей и подростков, которые получали лечение краткосрочными курсами, составила 10 человек. При оценке переносимости ХТ отмечены такие ПР как рвота, ототоксичность и гепатотоксичность [113].

Аналогичный поиск проведен в сети "Elibrary" с 2000-2022 гг. Анализ показал, что при запросе "Побочные реакции на противотуберкулезные препараты/ дети и подростки/ МЛУ МБТ" найдено 38 работ, в которых рассматриваются вопросы переносимости ПТП у детей и подростков, а переносимость резервных препаратов при лечении туберкулеза с МЛУ МБТ отражена только в 7 статьях. Мордык А.В. и соавт. (2015 г.) отмечают, что у детей раннего возраста с 2001-2010 гг. в 2 раза чаще стали регистрироваться аллергические ПР и в 11 раз чаще гепатотоксические реакции [8, 20]. Безопасность применения Вq у детей и подростков больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ отражена в единичных работах [26, 27]. Оценка переносимости укороченных режимов ХТ у детей и подростков больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ представлена в единичных публикациях. Губкина М.Ф. и соавт. (2021 г.) отмечают, что при назначении ХТ детям из очагов с МЛУ/ШЛУ возбудителя ПР встречаются в 49,4%, с преобладанием токсических реакций – 63,6% [35]. В исследовании, проведенном Аксеновой В.А. и соавт. (2021 г.) показано развитие ПР на фазе продолжения в 12,9% случаев при назначении укороченных режимов ХТ [12].

В клинических рекомендациях по лечению туберкулеза у детей (2022 г.) представлен мониторинг ПР и показания к отмене отдельных ПТП, однако нет четкого алгоритма по коррекции в случаях, когда не удастся купировать ПР обычными симптоматическими средствами [52].

1.3.2. Классификация побочных реакций

В настоящее время в классификации по механизму действия принято выделять токсические, аллергические и токсико-аллергические ПР, а также дисбиотические нарушения кишечника (дисбактериоз) [18]. Токсические реакции делятся на токсико-метаболические (общие реакции организма) и токсико-органные (поражение органов и тканей – печени, почек, нервной, сердечно-сосудистой и других систем). Аллергические реакции: немедленного типа, связанные с образованием антител (анафилактический шок, отек Квинке, крапивница); замедленного типа (поражение кожи и слизистых); псевдоаллергические. Токсико-аллергические реакции – расцениваются, как сочетание аллергических и токсических побочных реакций. ПР могут быть устранимыми и неустраняемыми. Наиболее подробно классификация, механизмы развития и назначение патогенетической терапии при возникновении ПР отражены в руководстве Шмелева Н.А. и Степаняна Э.С. [61].

Методом оценки вероятности побочных реакций на лекарства является "шкала Naranjo" [66], разработанная Naranjo С.А. в 1981 г. Степень достоверности развития побочной реакции на конкретный препарат определяется по количеству положительных ответов на 10 вопросов в анкете: определенная достоверность – 9 и более баллов, вероятная – 5-8 баллов, возможная – 1-4 балла, сомнительная – 0 и менее баллов.

ВОЗ рекомендует классифицировать ПР на дозозависимые и дозозависимые ПР (тип А – дозозависимые реакции, тип В – индивидуальные реакции пациента в ответ на применение лекарства, тип С – статистические нежелательные эффекты) для контроля безопасности лекарств [24]. Реакции типа А – неблагоприятные эффекты, связанные с действием самого препарата, и они являются непреднамеренными. Тип В – подразумевает возникновение ПР, связанных с индивидуальной реакцией пациента. Как правило, реакции типа В возникают остро и выявляются как

аллергические реакции. Реакции типа С – статистические эффекты, характеризуются как увеличение частоты встречаемости конкретной болезни у пациентов, использующих определенный лекарственный препарат. Данная система позволяет дифференцировать рациональное и нерациональное использование препаратов.

В настоящее время существует несколько классификаций по оценке степени тяжести ПР. Одной из них является система оценки тяжести ПР на противомикробные препараты, разработанная отделением микробиологии и инфекционных болезней Национального института здравоохранения США (Division of Microbiology and Infectious Diseases, DMID) [76]. Аналогичные критерии токсичности разработаны Национальным институтом рака (США) – NCI CTCAE для оценки безопасности противоопухолевой химиотерапии [73]. Эти критерии подходят к задачам оценки переносимости ПТП и в соответствии с системами DMID и NCI CTCAE для каждого случая ПР определяют степень тяжести симптомов по специальной таблице (от первой – минимальной, до пятой – соответствующей смерти пациента). Развитие ПР 3-4 степени тяжести по этим критериям может являться показанием к отмене препарата-виновника. Существенным недостатком обеих систем является отсутствие данных о градации уровня повышения эозинофилов в клиническом анализе крови при развитии аллергических реакций. Ранжирование этого показателя по степени тяжести представлено Okada R. и соавт. (2016 г.) [102]. Легкой считают эозинофилию до 10%, умеренной – 10-20%, выраженной (тяжелой) – 20% и более.

Развитие ПР у пациентов может привести к временному прерыванию или прекращению химиотерапии, что не только снижает эффективность химиотерапии и увеличивает продолжительность лечения, но и повышает мотивацию пациентов к отказу от лечения.

Таким образом, можно отметить, что в настоящее время мониторинг переносимости различных режимов ХТ у детей и подростков больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ и ШЛУ возбудителя является

актуальной задачей и требует дальнейшего изучения, особенно при включении в схемы таких препаратов как Bdq и Lzd.

В ближайшие годы приоритетами научно-технологического развития Российской Федерации следует считать те направления, которые позволят получить научные и научно-технические результаты (Указ Президента РФ от 01.12.2016 г. № 642 «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» пункт 20; Приказ № 186 Министерства здравоохранения РФ 2018 г. "Об утверждении концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины"). Эти технологии должны обеспечить переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных) [53]. Цели и задачи направлены на расширение государственной политики РФ по развитию индивидуальных подходов к прогнозированию развития заболеваний и их профилактики, разработке новых методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, мониторингу эффективности и безопасности предлагаемого лечения [39, 60].

Таким образом, проведенный литературный поиск показал, что приоритетным и актуальным направлением в лечении туберкулеза органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ у детей и подростков является разработка новых подходов, с учетом интересов пациента – эффективное комплексное лечение с уменьшением его продолжительности.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Для достижения поставленной цели на базе детско-подросткового отделения ФГБНУ «ЦНИИТ» 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 в возрасте от 13 до 17 лет. В течение всего курса химиотерапия проводилась в контролируемых условиях клиники института.

Стоит отметить, что настоящее исследование являлось открытым и несравнительным: **открытым** на основании включения в схемы лечения препаратов (по жизненным показаниям), на которые необходимо разрешение ВК и наличие информированного согласия от родителей (законных представителей) пациента и самого пациента в возрасте 15 лет и старше; **несравнительный характер исследования** – обусловлен Хельсинской декларацией, так как проведение рандомизированных клинических исследований основывается на "слепом методе", что затрагивает вопросы этики (выделения «контрольной»/«группы сравнения») и вызывает трудности решения вопроса о назначении препарата или препаратов для конкретного пациента, среди детей. Таким образом, в нашем исследовании невозможно было применить путь рандомизации и выделение групп сравнения.

Диссертационное исследование выполнено в рамках научной темы "Персонализированные подходы к лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков" УН: 0515-2019-0016. Протокол исследования был рассмотрен и утвержден локальным этическим комитетом от 16.02.2021 г.

Проведен анализ популяционной когорты за период с января 2017 г. по декабрь 2021 г. (рис. 1).

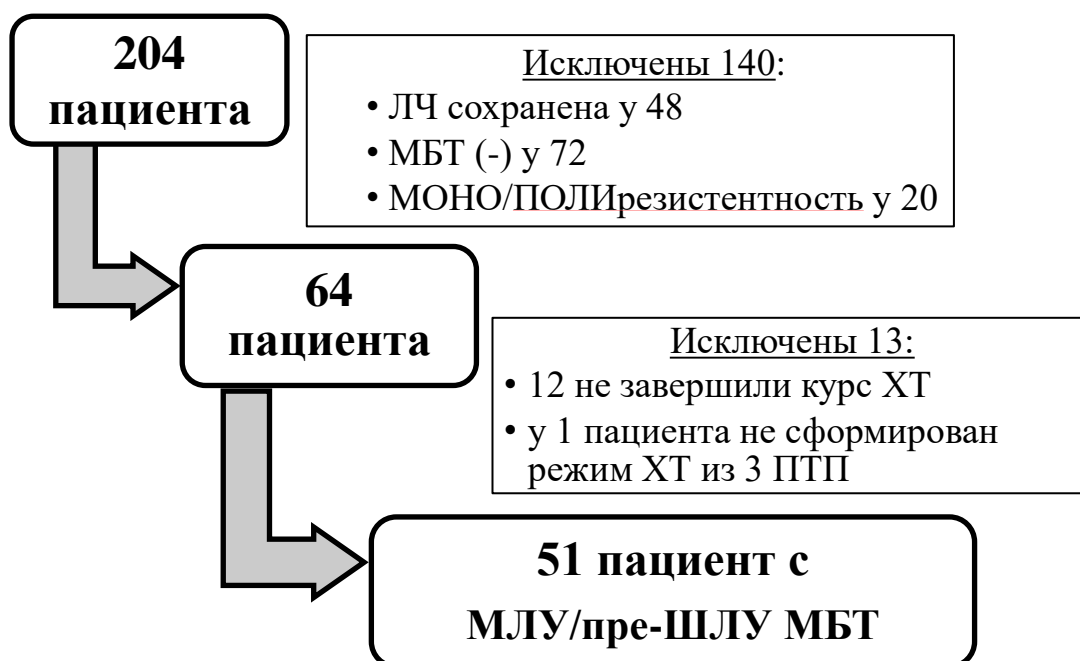


Рис. 1 – Анализ популяционной когорты

Всего пациентов 13-17 лет, получивших лечение в условиях подросткового отделения ФГБНУ «ЦНИИТ», за указанный период – 204: 153 – исключены из исследования (у 48 – ЛЧ МБТ сохранена ко всем ПТП; у 72 – не получено данных о ЛУ МБТ, так как пациенты не являлись бактериовыделителями и не получено ДНК МБТ; у 20 – определена МОНО/ПОЛИРезистентность; 12 – не завершили основной курс химиотерапии (выписаны из отделения по заявлению родителей, для проведения лечения по месту жительства); у 1 – не удалось сформировать полноценный режим химиотерапии из 3 ПТП. Таким образом, сформировалась когорта детей старшего возраста и подростков больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ – 51 человек.

На основании поставленной цели и задач исследования были разработаны критерии включения и исключения:

Критерии включения: 1) дети старшего возраста (13-14 лет) и подростки (15-17 лет), больные туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ/ШЛУ МБТ; 2) наличие информированного согласия от родителей или законного представителя пациента и самого подростка старше 15 лет.

Критерии исключения: 1) выписка из отделения до завершения основного курса химиотерапии: это было обусловлено необходимостью наблюдения за пациентами в течение всего срока лечения, с целью оценки эффективности химиотерапии, своевременного купирования побочных реакций и регистрации окончательных исходов лечения; 2) невозможность сформировать режим химиотерапии (из 3 ПТП), учитывая данные ТЛЧ МБТ.

Методы статистической обработки результатов

Сбор данных, их последующую коррекцию, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов, статистическую обработку результатов проводили в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2021). При оценке нормальности распределения данных, был использован критерий Шапиро-Уилка. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты производили методами непараметрической статистики.

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 χ^2 Пирсона и коэффициента сопряженности Пирсона (C). Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

2.2. Методы обследования пациентов

Всем пациентам при поступлении проводили клиническое, лабораторное, инструментальное и рентгенологическое исследования. При опросе оценивали жалобы, при клиническом осмотре – степень выраженности симптомов туберкулезной интоксикации, состояние лимфатической системы (пальпация периферических лимфатических узлов), аускультативные изменения в легких, оценка состояния сердечно-сосудистой системы и пищеварительной системы.

Симптомы туберкулезной интоксикации оценивались как слабо выраженные, умеренно выраженные и выраженные. Слабо выраженные: астено-невротические реакции (слабость, утомляемость, снижение аппетита и массы тела, снижение тургора мягких тканей и бледность кожных покровов) без повышения температуры тела. Умеренно выраженные: сочетание астено-невротических реакций с повышением температуры тела до субфебрильных цифр, функциональными нарушениями различных органов и систем (головные боли, тахикардия, кардиалгия, нарушения менструального цикла у девочек), минимальными отклонениями со стороны периферической крови. Выраженные: астено-невротические реакции, функциональные нарушения органов и систем, повышение температуры тела до фебрильных цифр, умеренные или выраженные отклонения в клиническом анализе крови и наличие параспецифических реакций (кольцевидная эритема, кератоконъюнктивит, блефарит, микрополиаденопатия).

В комплекс лабораторного обследования входили: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (печеночные трансаминазы, общий билирубин, Na/K). Микробиологическое исследование мокроты/смыва с ротоглотки (СРГ) 3-хкратно (при поступлении), далее ежемесячно до окончания интенсивной фазы химиотерапии: люминесцентная микроскопия, при выявлении ДНК МБТ методом ПЦР проводились тесты на лекарственную чувствительность молекулярно-генетическими методами (ТЛЧ МГМ) в тест-системе «СИНТОЛ», при получении роста МБТК в

системе ВАСТЕС MGIT 960 ТЛЧ проводились на жидких питательных средах; определение лекарственной чувствительности к циклосерину – на среде Левенштейна-Йенсена методом абсолютных концентраций.

При получении отрицательных результатов методом люминесцентной микроскопии и ПЦР, проводилась бронхоскопия с забором БАЛ с последующим микробиологическим исследованием. В динамике при отсутствии бактериовыделения, проводилось однократное микробиологическое исследование СРГ к концу интенсивной фазы и при завершении основного курса химиотерапии. У бактериовыделителей микробиологическое исследование проводилось ежемесячно до получения двух отрицательных результатов посевов с интервалом в один месяц. После прекращения бактериовыделения при микробиологическом исследовании к окончанию интенсивной фазы и фазы продолжения посева проводились на плотные питательные среды (среда Левенштейна-Йенсена).

Инструментальные исследования: электрокардиография (ЭКГ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Диагностическую бронхоскопию проводили в случае распространенных деструктивных процессов в легких, поражении ВГЛУ, наличия в анамнезе кровохарканья.

Рентгенологическое исследование: компьютерная (КТ) органов грудной клетки (ОГК) с шагом 1,0 мм выполнялась всем больным при поступлении и далее, в зависимости от тяжести специфического процесса и наличия осложнений, проведения хирургического вмешательства с интервалом в один/два/три месяца, для оценки динамики туберкулезного процесса. Для исключения развития осложнений после операции (развитие плеврита) через 7 дней проводилась обзорная рентгенограмма органов грудной клетки в прямой проекции, УЗИ плевральной полости.

2.3. Характеристика больных, включенных в исследование

В исследование включен 51 больной туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ в возрасте 13-17 лет. Возрастной состав пациентов: дети старшего возраста (13-14 лет) – 11 (22,0%) человек, подростки (15-17 лет) – 40 (78,0%). Среди исследуемых: девочек – 30 (59,0%), мальчиков – 21 (41,0%).

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).

Группы больных [38]:

– впервые выявленные больные туберкулезом, к которым относятся, больные, никогда не лечившиеся противотуберкулезными препаратами или лечившиеся менее месяца;

– рецидивы, к которым относятся больные, ранее прошедшие эффективный курс ХТ, у которых вновь появились признаки активного туберкулеза: получены положительные результаты микроскопии или посева мокроты и/или четкие клинико-рентгенологические признаки туберкулеза;

– больные, поступившие для лечения после неэффективного курса химиотерапии, у которых предшествующий курс лечения оказался неэффективным (сохранилось или появилось бактериовыделение, определяемое любым методом на 5 месяце или в более поздние сроки лечения, либо неэффективность курса подтверждена клинико-рентгенологически);

– хроническое течение туберкулеза, больные с длительным (более 2 лет), в т.ч. волнообразным (с чередованием затиханий и обострений) течением заболевания, при котором сохраняются клинико-рентгенологические и/или бактериологические признаки активности туберкулезного процесса.

Проанализированы методы выявления туберкулеза (рис. 2).

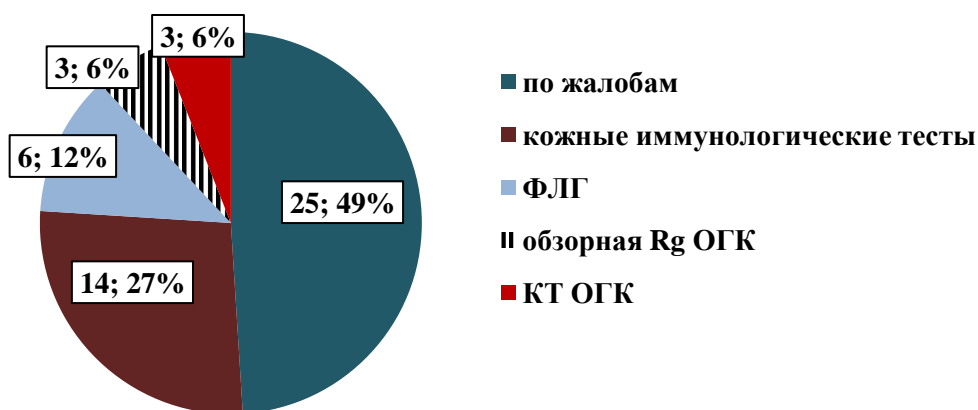


Рис. 2 – Методы выявления туберкулеза органов дыхания

Обращает на себя внимание тот факт, что около половины (49,0%) детей и подростков больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ выявлены при обращении за медицинской помощью, в том числе в 23,0% – это случаи туберкулеза с бактериовыделением, выявленные в соматических стационарах.

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания представлена на рисунке 3.

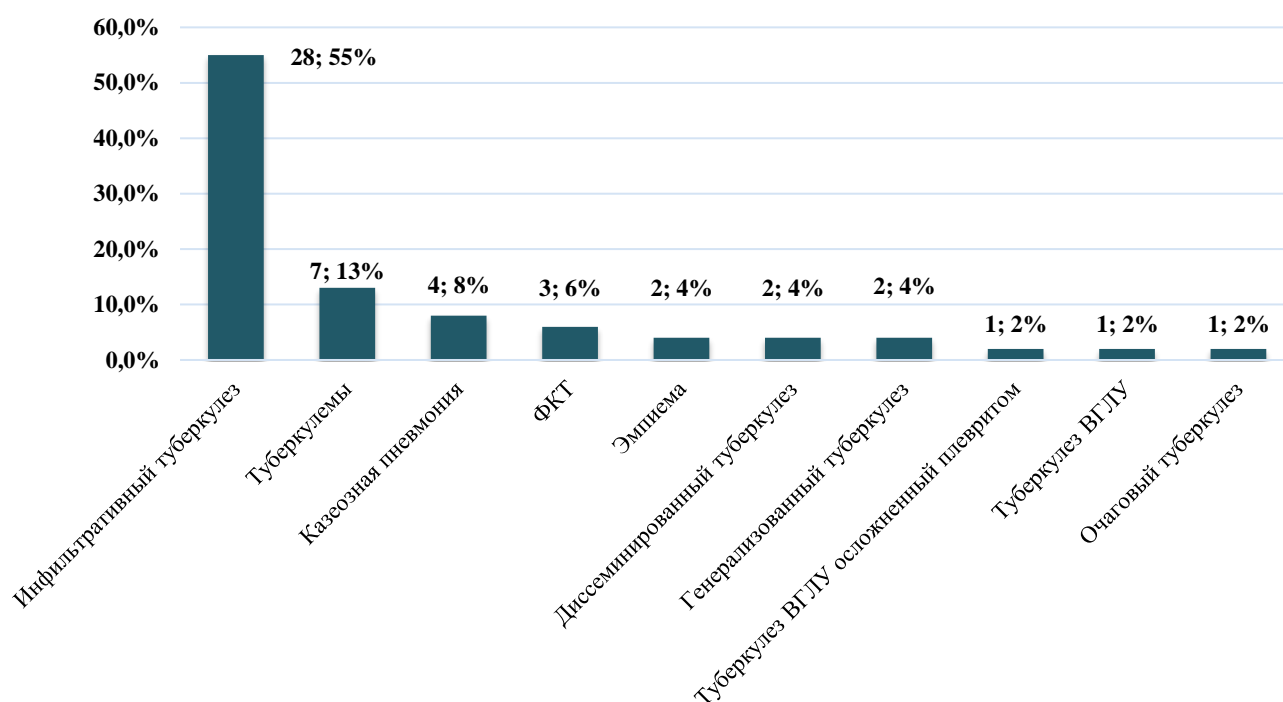


Рис. 3 – Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков

Из рисунка видно, что среди клинических форм преобладал инфильтративный туберкулез легких – 55,0% (28/51; 86,0% в фазе распада). Следует отметить наличие таких тяжелых форм туберкулеза, как казеозная пневмония (4/51; 8,0%), ФКТ (3/51; 6,0%), эмпиема плевры (2/51; 4,0%), диссеминированный туберкулез легких (2/51; 4,0%) и генерализованный туберкулез (2/51; 4,0%). Преобладание деструктивных – 76,0% (39/51) и распространенных – 82,0% (42/51) процессов свидетельствует о позднем выявлении заболевания. Из 42 пациентов с распространенными процессами: поражение 3 групп лимфатических узлов диагностировано в 1 случае, 1 доли – в 14, 2 долей – в 4, легкого – в 6 случаях, двустороннее поражение – в 15 (29,0%), генерализация туберкулезного процесса отмечена в 2 случаях (4,0%).

Осложненное течение туберкулезного процесса диагностировано у 20,0% (10/51) пациентов. Виды и количество осложнений представлены на рисунке 4.



Рис. 4 – Виды и количество осложнений туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков

У 5 (10,0%) из 10 пациентов развившиеся осложнения потребовали хирургического вмешательства на разных этапах лечения по поводу: эмпиема плевры у 3, кровохарканье у 1, экссудативный плеврит у 1.

На момент поступления в клинику 23 (45,0%) из 51 больного имели симптомы интоксикации различной степени выраженности (слабо

выраженные – 56,0%, умеренно выраженные – 22,0%, выраженные – 22,0%). Слабо выраженные симптомы интоксикации (слабость, снижение аппетита) сохранялись у подростков, ранее проходивших лечение по месту жительства. Умеренно-выраженные и выраженные симптомы туберкулезной интоксикации, в основном отмечались у впервые выявленных больных и ранее леченных пациентов с наиболее тяжелыми и осложненными процессами, которые проявлялись лихорадкой, потливостью, тахикардией, нарушением менструальной функции у девочек.

При поступлении в клинику 39,0% (20/51) пациентов предъявляли различные жалобы: у 1 человека (42,9%) – легочные симптомы (кашель), у 8 (57,1%) – астено-невротический синдром, у 8 (%) – сочетание астено-невротического синдрома и легочных симптомов (боль в грудной клетке и/или кашель), у 1 (больного с туберкулезным мезотимпанитом) – отделяемое из ушей, у 1 (больной с туберкулезом периферических лимфатических узлов) – увеличение и болезненность при пальпации шейного лимфатического узла. Воспалительные изменения в клиническом анализе крови (лейкоцитоз, палочко-ядерный сдвиг влево, ускорение СОЭ) отмечены у 15 (29,0%) из 51 подростка.

При сборе анамнеза, сведения о наличии контакта с больным туберкулезом получены в 31 (61,0%) из 51 случая, при этом 9 (29,0%) из 31 – из очага смерти (таблица 1). В большинстве случаев контакт был семейный – 19 (61,0%), родственник – в 5 (16,0%), территориальный – в 7 (23,0%) (1 – контакт с соседом по лестничной клетке, 1 – с соседом по общежитию, 2 – в школе-интернате, 3 – с одноклассником в школе).

Таблица 1 – Виды и частота контактов с источниками инфекции

Всего больных	Установлен контакт	Вид контакта		
		Семейный	Родственный	Другой
51	31 (61,0%)	19 (61,0%)	5 (16,0%)	7 (23,0%)

При анализе документации в 23 (74,0%) из 31 случая был известен спектр лекарственной устойчивости МБТ у источника: у 13 (42,0%) определена МЛУ МБТ; у 10 (32,0%) – пре-ШЛУ; у 8 (26,0%) – спектр ЛУ МБТ не известен. Особо следует отметить, что только 12 (39,0%) из 31 подростка, находившихся в известном контакте с больным туберкулезом, регулярно наблюдались у фтизиатра и получали превентивную химиотерапию. Разобшение контакта отмечено только в 1 случае. Не уклонялись от лечения и завершили основной курс химиотерапии только 3 взрослых, с которыми отмечался контакт у подростков. Длительность контакта с источником инфекции до выявления заболевания составила от 1 года до 9 лет.

Обращает на себя внимание большой процент больных, поступивших на повторное лечение – 69,0% (35/51). Проведен анализ причин, приведших больных к повторным курсам химиотерапии (рис. 5).

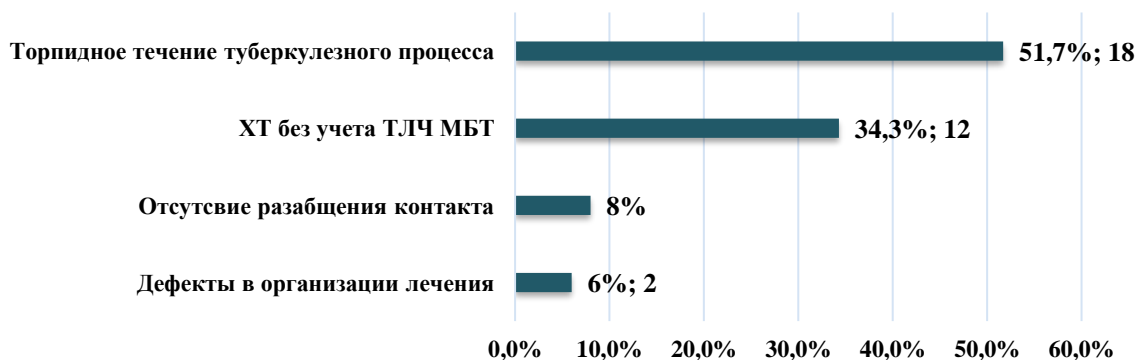


Рис. 5 – Причины проведения повторных курсов химиотерапии

Как видно из рисунка, в подавляющем большинстве случаев отмечалось торпидное течение специфического процесса – 51,7% (18/35). У 7 (39,0%) из 18 пациентов причиной торпидного течения заболевания было наличие распространенного деструктивного процесса в легких, а в 11 (61,0%) – проведение химиотерапии по I режиму, в связи с отсутствием бактериовыделения и информации об источнике инфекции. За период нахождения в клинике института данные об устойчивости МБТ у этих пациентов были получены при исследовании различного диагностического

материала, из 11: СРГ – 1, БАЛ – 3, мазок из уха – 1, из операционного материала – 6. При проведении ТЛЧ в 6 случаях определена МЛУ и в 5 – прешЛУ МБТ.

В 8,0% (3/35) случаях причиной поступления на повторное лечение послужил рецидив заболевания, развившийся в результате отсутствия разобщения контакта с источником инфекции; в 6,0% (2/35) – дефекты в организации лечения (лечение в амбулаторных условиях, прерывание химиотерапии).

Особый интерес для анализа представляли пациенты – 34,3% (12/35), которым, при госпитализации по месту жительства химиотерапия проводилась без учета полного спектра ЛУ МБТ, при наличии бактериовыделения. В 9 (75,0%) из 12 случаев, микробиологическое исследование мокроты было проведено только тестом GeneXpert MTB/RIF без последующего посева диагностического материала и проведения ТЛЧ МБТ, а в остальных 3 (25,0%) случаях посева проведены на плотных питательных средах к ограниченному количеству ПТП, что привело к назначению неадекватной схемы химиотерапии и неэффективному лечению. При поступлении в клинику института у всех 12 пациентов при микробиологическом исследовании МГМ (тест система «Синтол») и методом посева на жидких питательных средах получена дополнительная информация о лекарственной устойчивости МБТ к ПТП в сравнении с данными, определенными по месту жительства (табл. 2).

Таблица 2 – Сравнение спектров лекарственной устойчивости МБТ, определенных по месту жительства и в лаборатории микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ»

По месту жительства	ФГБНУ «ЦНИИТ»	Число больных
R	HR*	2
R	HRFq	2
R	HRZEEto*	1
R	HRLfxZEEtoAmCmCs	1

Продолжение таблицы 2

R	HRLfxMfxZEEtoAmCmPas	3
HRS	HRMfxZESEto	1
HRSKEtoOfICs	HRMfxLzdZEEtoAmCmPas	1
HRSEtoAmCmOfI	HRLfxMfxEEtoAmCmPas	1
ВСЕГО		12

* – определена чувствительность к фторхинолонам

Представленные данные, служат объяснением отсутствия эффекта от проводимой химиотерапии по месту жительства. Обращает на себя внимание, что в этой группе пациентов впервые определена ЛУ МБТ к Lzd. В группах сравнения проведена оценка наличия статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска (проведение химиотерапии без учета полного спектра ЛУ МБТ) и исходом (неэффективное лечение) (табл. 3).

Таблица 3 – Оценка значимости различий исходов (эффективное или неэффективное лечение) в зависимости от воздействия фактора риска

Фактор риска	химиотерапия по результатам ТЛЧ МБТ (в/выявленные больные)		неэффективное лечение (без учета полного спектра ТЛЧ МБТ)		p	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)
	n = 16		n = 35			
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
химиотерапия без учета полного спектра ЛУ МБТ	0	-	12	34,3	0.008	0.351*

* – сила связи средняя

Установлена статистическая взаимосвязь между фактором риска «проведение химиотерапии без учета полного спектра ЛУ МБТ» и исходом – «неэффективное лечение» ($\chi^2 = 7.174$; $p = 0,008$).

Микробиологический статус пациентов

По данным микробиологического исследования мокроты/СРГ бактериовыделение установлено в 31 (61,0%) из 51 случая. Не являлись бактериовыделителями – 20 (39,0%) подростков: данные о МЛУ/пре-ШЛУ

МБТ получены из различного диагностического материала (операционный материал – в 10 случаях, БАЛ – в 9, экссудат – в 1). В целом у 51 пациента доля МЛУ МБТ составила 55,0% (28/51), пре-ШЛУ МБТ – 43,0% (22/51), ШЛУ МБТ – 2,0% (1/51).

Проведен анализ спектров лекарственной устойчивости МБТ у впервые выявленных и ранее леченых пациентов. Анализ спектра ЛУ МБТ у впервые выявленных пациентов, представлен в таблице 4.

Таблица 4 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ у впервые выявленных пациентов

№	Спектр ЛУ МБТ	Число больных
1.	HR	2
2.	HRS	1
3.	HRZ	1
4.	HRZE	1
5.	HREEto	1
6.	HRZEEto	2
7.	HRZEEtoLfxMfx	1
8.	HREEtoAmLfxMfxPas	1
9.	HRESAmCmLfxPas	1
10.	HRZEAmCmMfxLfx	1
11.	HREEtoCmLfxMfxPas	1
12.	HRZEPtoKmAmOfxLfx	1
13.	HRZEEtoAmLfxMfxPas	1
14.	HRSEKCmOfxLfxMfx	1
ВСЕГО		16

Стоит отметить, что у 16 пациентов определено 14 вариантов ЛУ МБТ. В целом, доля МЛУ МБТ – 56,3% (9/16), пре-ШЛУ МБТ – 43,7% (7/16). У 5 пациентов определена ЛУ МБТ только к препаратам 1 ряда (МЛУ МБТ). У

остальных 11 по результатам ТЛЧ МБТ определена ЛУ к 4-9 препаратам, из них: у 4 – МЛУ, у 7 – пре-ШЛУ МБТ. Данные о ЛУ возбудителя получены из различного диагностического материала: в 8 – СРГ/мокрота, в 5 случаях из БАЛ, в 2 – из операционного материала, в 1 – плевральный экссудат.

Проведен анализ спектров лекарственной устойчивости МБТ у пациентов, поступивших на повторное лечение (таблица 5).

Таблица 5 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов, поступивших на повторное лечение

№	Спектр ЛУ МБТ	Число больных
1.	HR	7
2.	HRS	3
3.	HRFq	3
4.	HREtoS	1
5.	HRZS	1
6.	HRZEEto	1
7.	HRESFq	1
8.	HREtoSCm	1
9.	HRZEEtoAm	1
10.	HRZESOfI	1
11.	HREEtoCmPas	1
12.	HREEtoSOfl	1
13.	HRZEEtoSMfx	1
14.	HREEtoSAmOfI	1
15.	HREEtoLfxMfxPas	1
16.	HREEtoAmCmLfxMfxPas	1
17.	HRZEEtoCmAmLfxCs	1
18.	HRZEEtoAmLfxPasCs	1
19.	HRZEEtoAmCmLfxMfxPas	1
20.	HREEtoSKmCmOfIcsPas	1
21.	HRZEEtoAmCmLfxMfxPas	3
22.	HRZEEtoCmAmLfxMfxPasCs	1
23.	HRZEEtoSKmAmCmMfxOfIPasLzd	1
ВСЕГО		35

Из таблицы видно, что у 35 пациентов, поступивших на повторное лечение, определено 23 варианта ЛУ МБТ. В целом, доля МЛУ МБТ – 54,3% (19/35), пре-ШЛУ МБТ – 42,8% (15/35), ШЛУ МБТ – 2,9% (1/35). У 15 пациентов определена ЛУ МБТ только к препаратам 1 ряда (МЛУ МБТ). У 20 по результатам ТЛЧ МБТ определена ЛУ к 5-13 препаратам, из них: у 4 – МЛУ, у 15 – пре-ШЛУ МБТ, у 1 – ШЛУ МБТ. Обращает на себя внимание, что в этой группе пациентов впервые определена ЛУ МБТ к Lzd. Данные о ЛУ возбудителя получены из различного диагностического материала: в 22 случаях – мокрота/СРГ, в 8 – из операционного материала, в 4 – из материала БАЛ, в 1 – отделяемое из уха (мазок).

2.4. Обоснование режимов химиотерапии

Химиотерапию до получения результатов ТЛЧ МБТ, проводили по I или индивидуальным режимам с учетом распространенности специфического процесса, наличия деструкции легочной ткани, осложнений; при установленном контакте с больным туберкулезом, с учетом лекарственной устойчивости МБТ источника инфекции.

Лечение по укороченным режимам химиотерапии назначали общим сроком – 12 месяцев (патент на изобретение № 2680972) [31]. В зависимости от необходимости хирургического лечения химиотерапия по укороченным режимам проведена **по 3 вариантам**: 1 вариант – пациентам не требовалось проведение хирургического лечения; 2 вариант – пациентам потребовалось проведение хирургического лечения на этапе химиотерапии; 3 вариант – при определении МЛУ/пре-ШЛУ МБТ впервые из операционного материала.

Различие в укороченных режимах химиотерапии заключалось в длительности интенсивной фазы (3 или 6 месяцев). Отсутствие бактериовыделения или абациллирование через 1 месяц лечения, дает возможность прогнозировать наиболее благоприятный исход, что позволяет определить интенсивную фазу (ИФ), как минимальную, длительностью 3

месяца. При наличии бактериовыделения и деструкции легочной ткани, интенсивная фаза продлевалась до 6 месяцев. Соответственно длительность фазы продолжения (ФП) в укороченных режимах химиотерапии составляла 9 месяцев/6 месяцев:

– **ЗИФ/9ФП:** при отсутствии или прекращении бактериовыделения через 1 месяц у пациента (ДНК МБТ обнаружена методом ПЦР в диагностическом материале БАЛ/мокроте; МЛЮ/пре-ШЛЮ МБТ определена по результатам ТЛЧ в тест-системах СИНТОЛ/ВАСТЕС). ИФ проводится в течение 3 месяцев 5 ПТП (с учетом ТЛЧ); ФП составляет 9 месяцев 3 ПТП (с учетом ТЛЧ).

– **БИФ/6ФП:** при наличии бактериовыделения у пациента с прекращением через 1-3 месяца лечения, при наличии полости распада – закрытие к 6 месяцам. ИФ – 6 месяцев 5 ПТП (с учетом ТЛЧ); ФП – 6 месяцев 3 ПТП (с учетом ТЛЧ).

В случае получения данных о МЛЮ/пре-ШЛЮ МБТ по результатам ТЛЧ МБТ в процессе лечения проводилась коррекция химиотерапии (патент на изобретение № 2711520) [33]. До получения результатов ТЛЧ МБТ у детей и подростков химиотерапию проводили с назначением эмпирического режима в комбинации не менее 5 ПТП, после получения результатов ТЛЧ МБТ через 1,5-2 месяца от начала лечения, проводили коррекцию химиотерапии – исключали из комбинации препараты, к которым определена лекарственная устойчивость МБТ и в комбинацию включали препараты, к которым определена лекарственная чувствительность МБТ. При наличии чувствительности не менее чем к 3 препаратам из используемой при лечении комбинации ПТП до получения результата ТЛЧ МБТ, длительность курса химиотерапии не увеличивали.

Длительность химиотерапии в течение 3 или 6 месяцев после операции (патент № 2626509) [34]: 3 месяца – если объем хирургического вмешательства не более 2 сегментов, по данным патогистологического исследования операционного материала отсутствовала активность или

определялась легкая/умеренная активность воспалительного процесса, отсутствие роста микобактерий туберкулезного комплекса (МБТК) из операционного материала, а также отсутствовали осложнения в послеоперационном периоде; 6 месяцев – если объем хирургического вмешательства более 2 сегментов (комбинированные резекции, удаление ВГЛУ, плеврэктомия), по данным патогистологического исследования определялась умеренная или выраженная активность воспалительного процесса, выявление роста МБТК из операционного материала, развитие осложнений в послеоперационном периоде. В случаях проведения экстренных, этапных (на двух легких, отсроченные торакопластики) операций, а также волнообразного течения туберкулезного процесса – длительность химиотерапии определялась индивидуально для каждого больного.

При впервые выявленной МЛУ/пре-ШЛУ МБТ из операционного материала (патент № 2711519) [32]: ХТ в течение 3-х месяцев – если длительность ХТ до операции составляла не менее 6 месяцев с учетом лекарственной чувствительности у источника инфекции, в операционном материале обнаружена ДНК МБТ и проведены ТЛЧ, роста МБТК из операционного материала методом посева не выявлено, при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки через 2 месяца после операции признаков прогрессирования туберкулезного процесса не выявлено; в течение 6 месяцев – если химиотерапия до операции проводилась без учета риска МЛУ МБТ, в операционном материале обнаружена ДНК МБТ, проведены ТЛЧ и роста МБТК из операционного материала методом посева не выявлено, при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки через 2 месяца после операции признаков прогрессирования туберкулезного процесса не выявлено; лечение в течение 9 месяцев – если длительность химиотерапии до операции не менее 6 месяцев с учетом лекарственной чувствительности у источника инфекции, при микробиологическом исследовании операционного материала методом

ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом посева выявлен рост МБТК и проведены ТЛЧ, при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки через 2 месяца после операции признаков прогрессирования туберкулезного процесса не выявлено; в течение 12 месяцев – если химиотерапия до операции не проводилась или проводилась без учета риска МЛУ/пре-ШЛУ МБТ.

При прогрессирующем течении туберкулеза, двусторонней локализацией процесса, наличии осложнений, пациентам назначались 6 ПТП в интенсивную фазу (при сохранении чувствительности МБТ к назначаемым препаратам).

В случаях необходимости применения лекарственных препаратов «off label» [39] (Sfx, Mfx, Lzd, Bq) обязательными условиями назначения являлись: информированное согласие от родителей/законного представителя пациента; одобрение ВК.

В ходе выполнения исследования разработан и запатентован «Способ формирования укороченных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ детей старшего возраста и подростков» (описание представлено в главе 3).

2.5. Оценка переносимости химиотерапии

Мониторинг переносимости ХТ проводился на основании: жалоб, клинического осмотра, результатов клинического и биохимического анализов крови. В качестве биомаркеров переносимости химиотерапии использовали:

– при развитии гепатотоксических реакций: оценивались показатели АЛТ, АСТ, билирубин. Повышение показателей АЛТ/АСТ ≥ 3 раза служило показанием к отмене ПТП с гепатотоксическим действием (Z, Lzd, Fq); при повышении уровня в 5 раз и более по сравнению с нормой – отмена всей комбинации ПТП [76];

– при развитии аллергических реакций: оценивался уровень эозинофилов. Повышение эозинофилов до 20,0% служило критерием отмены ПТП (Fq, аминогликозиды, Lzd), вызывающих аллергические реакции; развитие клинических проявлений в виде аллергической сыпи и/или повышение уровня эозинофилов $\geq 20,0\%$ – отмена всей схемы ХТ;

– при развитии миелотоксических реакций: оценивался уровень лейкоцитов и гемоглобина. При снижении уровня лейкоцитов до $2,5 \times 10^9/\text{л}$ проводилась отмена ПТП, оказывающего токсическое действие (Fq, аминогликозиды, Lzd); при снижении уровня лейкоцитов $\leq 2,5 \times 10^9/\text{л}$ – отмена всей схемы ХТ. Снижение уровня гемоглобина до 80 г/л служило поводом к отмене ПТП оказывающего токсическое действие (Fq, Lzd) на фоне приема препаратов железа (per os); при снижении уровня гемоглобина ≥ 80 г/л – отмена всей схемы ХТ.

Побочные реакции (ПР) 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 по степени тяжести показателя эозинофилии: легкой считали эозинофилию до 10%, умеренной – 10-20%, выраженной (тяжелой) – 20% и более (Okada R., Nakachi S., Inokuma S., 2016).

Пациентам, получавшим Vq, дополнительно проводился мониторинг ЭКГ с оценкой интервала QT (норма у детей от 0-18 лет – 0,36-0,44 сек.): первый месяц – 1 раз в неделю; далее 1 раз в месяц [22].

2.6. Доказательство эффективности укороченных режимов химиотерапии

Согласно рекомендациям ВОЗ при внедрении новых режимов химиотерапии, доказательством их эффективности у пациентов с туберкулезом с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ служило отсутствие рецидива

заболевания через 1 год после завершения основного курса лечения [97]. Пациенты вызывались на контрольное обследование, которое проводилось в условиях подросткового отделения ФГБНУ «ЦНИИТ» или в противотуберкулезном диспансере по месту жительства (предоставлялась выписка с результатами проведенного обследования). Проводили опрос пациента и родителей, выясняли: наличие или отсутствие жалоб, перенесенные заболевания после выписки из стационара (кратность, симптомы, проводимое лечение), проведенные реабилитационные мероприятия в условиях санатория (общеукрепляющая терапия, лечебная физкультура). Обследование включало в себя: физикальный осмотр при очных консультациях, клинический анализ крови; биохимический анализ крови (общий билирубин, печеночные трансаминазы); общий анализ мочи; КТ ОГК.

ГЛАВА 3.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УКОРОЧЕННЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ С МЛУ/пре-ШЛУ МБТ У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА И ПОДРОСТКОВ

Данные главы отражены в статьях:

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) 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.

С целью совершенствования лечения туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков разработан алгоритм формирования и обоснованы критерии назначения различных вариантов укороченных режимов химиотерапии в комплексе с хирургическим лечением с учетом данных микробиологического и рентгенологического исследования.

3.1. Алгоритм формирования укороченных режимов химиотерапии (Патент на изобретение № 2748957 РФ 02.06.2021 г.)

Условия назначения укороченного режима химиотерапии: определение МЛУ/пре-ШЛУ МБТ молекулярно-генетическими и/или культуральными микробиологическими методами исследования диагностического материала (мокрота/СРГ, БАЛ/БАС, плевральный экссудат, операционный материал). Противотуберкулезные препараты разделены на две группы в соответствии с их бактерицидной и бактериостатической активностью в отношении МБТ, частотой определения устойчивости МБТ к препарату:

– препараты основного ряда: Z, E, Am*, Lfx*/Mfx*, 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 следующая: первыми с учетом ТЛЧ МБТ назначали препараты основного ряда (Z, E, Am*, Lfx*/Mfx*, Bq, Lzd), при определении к ним устойчивости или их непереносимости назначали препараты резервного ряда (Eto/Pto, Cs/Trd, Cm*, Pas, Imp, Mrp, Amx). Стоит отметить, что в предложенной концепции к препаратам основного ряда, с которых начинали формировать режимы ХТ при сохранении к ним лекарственной чувствительности, относятся Z и E, обладающие наибольшей бактерицидной активностью по отношению к возбудителю туберкулеза [16, 38].

Режимы химиотерапии с различной длительностью интенсивной фазы и фазы продолжения, а также количество назначаемых препаратов представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Длительность фаз и количество противотуберкулезных препаратов в укороченных режимах химиотерапии

Режим химиотерапии	ФАЗЫ ХИМИОТЕРАПИИ	
	ИНТЕНСИВНАЯ	ПРОДОЛЖЕНИЯ
12 месяцев: 3/9	3 мес. – 5 препаратов	9 мес. – 3 препарата
12 месяцев: 6/6	6 мес. – 5- 6* препаратов	6 мес. – 3 препарата
12 месяцев: без выделения фаз химиотерапии	4 препарата	

* – для пациентов с прогрессирующим течением туберкулеза, двусторонней локализацией процесса, наличием осложнений

Общая длительность режима ХТ составляет 12 месяцев. Минимальная длительность интенсивной фазы – 3 месяца, назначается пациентам без бактериовыделения (в мокроте/СРГ обнаружена ДНК МБТ или МБТ/ДНК МБТ обнаружены в БАЛ) или прекращении бактериовыделения через 1 месяц от начала лечения, с ограниченным объемом поражения легочной ткани (не более 2-х сегментов); фаза продолжения – 9 месяцев. Длительность интенсивной фазы химиотерапии составляет 6 месяцев: при объеме поражения легочной ткани более 2-х сегментов, прекращении бактериовыделения до 3 месяцев от начала ХТ и закрытии полости

распада (при наличии по данным рентгенологического исследования) до 6 месяцев. Количество ПТП, в предложенных вариантах укороченного режима не отличается и составляет 5 – в интенсивную фазу и 3 – в фазу продолжения. Исключение составляют пациенты с прогрессирующим течением туберкулеза, двусторонней локализацией процесса, наличием осложнений, которым показано назначение 6 ПТП в интенсивную фазу (при сохранении чувствительности МБТ к назначаемым препаратам). В случае назначения 4 ПТП (с учетом ТЛЧ МБТ) ХТ проводилась 12 мес. без выделения фаз.

3.2. Назначение Вq в режимах химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков

(Данные главы отражены в тезисах: «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: 10.7868/S25587667819050807).

В клинических рекомендациях «Туберкулез органов дыхания у детей», действовавших в 2017 г., Вq относился к «новым» ПТП и включался в схемы ХТ по жизненным показаниям, дозировка и длительность приема препарата, а также мониторинг побочных реакций не были отражены. Назначение препаратов резерва «off-label» – это применение по параметрам, не упомянутым в официальной инструкции: по показаниям, лекарственной форме, возрастной группе, режиму дозирования или иным, осуществляется по решению врачебной комиссии и при информированном согласии родителей/законных представителей пациента [42].

Назначение лекарственных препаратов “off-label” возможно при наличии двух обязательных первых пунктов и минимум одного из оставшихся рекомендуемых трех условий:

- 1) информирование пациента/законных представителей и письменное согласие на назначение лекарства «off-label»;

2) принятие решения о применении препарата «off-label» через врачебную комиссию или консилиум врачей.

3) веская причина назначения лекарства «off-label» – отсутствие необходимого зарегистрированного лекарства с аналогичным международным непатентованным наименованием, которое показано в данной ситуации;

4) неэффективность лечения иными препаратами данного конкретного пациента и доказательные сведения об эффективности лекарства, которое назначается «off-label», и обоснованность риска, когда риск причинения вреда здоровью пациента при назначении «off-label» не превышает эффективность применения данного препарата;

5) крайняя необходимость.

Нами были определены показания для включения Вq в режимы химиотерапии:

1) невозможность сформировать полноценную схему без Вq с учетом результатов ТЛЧ МБТ;

2) невозможность сформировать схему в связи с развитием не купируемых ПР на препараты, к которым сохранена чувствительность МБТ;

3) сочетание обоих критериев.

Пролонгированное применение Вq (более 6 месяцев) назначали в случаях проведения фазы продолжения 3-я препаратами, один из которых – Вq или в случае проведения химиотерапии 4-я препаратами в течение 12 мес. При проведении длительных режимов ХТ срок назначения Вq определялся в каждом случае индивидуально. В укороченных режимах ХТ Вq использовался у 16 (43,0%) из 37 пациентов: в 11 – показанием служили результаты ТЛЧ МБТ, в 4 – развитие ПР на другие противотуберкулезные препараты и в 1 – сочетание обоих критериев. В большинстве случаев потребовалось пролонгированное назначение Вq (до 12 месяцев) – 62,5 % (10/16), на 6 месяцев – в 37,5% (4/16). Следует отметить, что 12,5% (2/16) пациентам Вq был отменен на сроках 9 и 11 месяцев лечения, из-за удлинения интервала QTc более 440 мс.

3.3. Оценка эффективности укороченных режимов химиотерапии

Возможность проведения химиотерапии по укороченному режиму определялась при динамическом наблюдении за течением туберкулезного процесса. По укороченным режимам ХТ пролечено 37 (73,0%) из 51 пациента.

Из 37 случаев: в 18 определена МЛУ МБТ, в 18 – пре-ШЛУ МБТ и в 1 – ШЛУ МБТ. Для подробного анализа все пациенты разделены на 3 варианта в зависимости от необходимости проведения хирургического лечения:

1 вариант – химиотерапия без хирургического вмешательства;

2 вариант – на этапе химиотерапии проведено хирургическое лечение;

3 вариант – МЛУ/пре-ШЛУ МБТ впервые определена из операционного материала.

По 1 варианту укороченного режима пролечено 30,0% (11/37) пациентов, по 2 варианту – 40,0% (15/37), по 3 варианту – 30,0% (11/37). Таким образом, в целом, можно отметить большой процент проведения хирургического лечения – в 26 (70,0%) из 37 случаев.

Оценка эффективности режимов химиотерапии проводилась на основании «ключевых точек», разработанных для каждого варианта укороченного режима.

3.3.1. 1 вариант укороченного режима: проведение химиотерапии без хирургического вмешательства

По 1 варианту укороченного режима ХТ пролечено 11 (30,0%) из 37 пациентов. Из 11 подростков: 5 (45,0%) – поступившие на повторное лечение и 6 (55,0%) – впервые выявленные пациенты. В структуре клинических форм туберкулеза у пациентов, преобладал инфильтративный туберкулез – 82,0% (9/11), по 1 случаю очаговый и диссеминированный. Полости распада диагностированы в 73,0% (8/11). Распространенные туберкулезные процессы (более 2-х сегментов) составили 82,0% (9/11), ограниченные с поражением легочной ткани до 2-х сегментов отмечены в 18,0% (2/11) случаев.

Осложненное течение туберкулезного процесса отмечено в 9,0% (1/11) – кровохарканье. При анализе спектра лекарственной устойчивости у 11 пациентов: в 3 определена МЛУ МБТ, в 8 – пре-ШЛУ МБТ.

Критериями назначения укороченного режима являлись: прекращение бактериовыделения до 3 месяцев, закрытие полости распада до 6 месяцев рубцом, очагом или рубцом с очагом.

Проведен анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ и назначаемых схем химиотерапии (табл. 7).

Таблица 7 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ и схемы противотуберкулезных препаратов у пациентов, пролеченных по 1 варианту укороченного режима

№	Спектр ЛУ МБТ	Схемы ПТП	
		ИФ	ФП
1	HR	ZEAmLfxPtoPas / ZELfxPtoPas	ZEPtoPas
2	HR	ZCmSfxPtoCs / ZESfxPtoCs	ZEPtoCs / ZEPto
3	HREEto	ZEAmSfxPas / ZAmSfxPtoPas	ZSfxPtoPas / ZPtoPas
4	HREEtoSOfx	ZEMoxPasLzd / EMfxPasLzd	EMoxPas / EMoxPasLzd
5	HRZEEtoLfxMfx	AmSfxPasCsLzd / AmPasCsLzd	PasCsLzd / PasLzdBq
6	HRESAmCmLfxPas	ZSfxPtoPasCsLzd	ZSfxPtoCs / ZPtoCs
7	HREEtoAmLfxMfxPas	ZCmCsLzdBq / ZCsLzdBq	ZCsLzdBq
8	HRZEKmAOfxLfxPto	CmSfxPasCsLzd / SfxPasCsLzd / AmSfxPasLzd / SfxPasCsLzd	SfxPasCsLz / SfxPasCs
9	HRFq	ZECmPtoPas / ZECmPas / ZEPasCs / EPtoCsPas / EPtoCs	
10	HRZECmAmLfxEtoCs	ZMoxPasLzd	
11	HRZEEtoAmCmLfxMfxPas	ZSfxCsLzdBq / ZCsLzdBq / ZCsSfxLzdBq	

Стоит отметить индивидуальный подход к проведению химиотерапии: схемы ПТП были уникальными, назначались с учетом ТЛЧ МБТ, противопоказаний при наличии сопутствующих заболеваний и переносимости ХТ. В 2 из 11 случаев схема ХТ состояла из 6 ПТП в

интенсивную фазу лечения, учитывая распространенность специфического процесса в легких; в остальных 6 случаях интенсивная фаза ХТ состояла из 5 ПТП. Следует обратить особое внимание, что в 3 случаях была назначена четырехкомпонентная схема и ХТ проведена без выделения фаз, учитывая непереносимость ПТП в 1 случае и в 2 – результаты ТЛЧ МБТ.

Частота назначения ПТП в схемах ХТ представлена на рисунке 6.

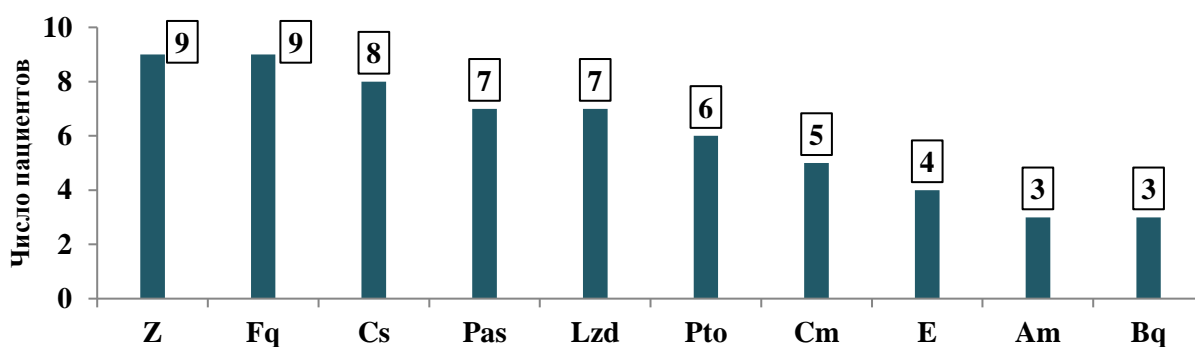


Рис. 6 – Частота назначения ПТП в схемах химиотерапии у больных, пролеченных по 1 варианту укороченного режима

Наиболее часто у больных назначались Z и Fq – в 9 из 11 случаев. В 7 из 11 случаев потребовалось назначение Lzd и в 3 – Bq (6 месяцев – в 1 случае; 2 курса – в 2).

«Ключевые точки» оценки эффективности ХТ:

- 1) прекращение бактериовыделения до 3 месяцев;
- 2) закрытие полостей распада до 6 месяцев;
- 3) 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. Проведена оценка эффективности по показателю «прекращение бактериовыделения» (табл. 8).

Таблица 8 – Сроки прекращения бактериовыделения у пациентов, пролеченных по 1 варианту укороченного режима химиотерапии

Всего пациентов	Абациллирование			
	1 мес.	2 мес.	3 мес.	МБТ (+) более 3 мес.
7	4	2	1	-

В результате проведения химиотерапии прекращение бактериовыделения у всех пациентов достигнуто через 3 месяца химиотерапии, что соответствовало критерию назначения укороченного режима.

При поступлении в клинику полости распада легочной ткани диагностированы у 8 из 11 пациентов. Проведена оценка рентгенологической динамики специфического процесса по показателю «закрытие полости распада» (табл. 9). У пациентов без полостей распада легочной ткани оценка рентгенологической динамики проводилась на основании показателя «значительное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений».

Таблица 9 – Оценка рентгенологической динамики по показателям: закрытие полостей распада и рассасывание очаговых, инфильтративных изменений

Рентгенологическая динамика	Всего пациентов (n = 11)	Месяцы лечения			
		2	4	6	> 6
Закрытие CV	8	1	2	4	1*
Значительное рассасывание очаговых и инфильтративных изменений	3	-	1	2	-

* – закрытие полости распада через 8 месяцев лечения и 6 месяцев от момента установки эндобронхиального клапана (ЭБК)

Из 8 человек у 7 полости распада легочной ткани закрылись в первые 6 месяцев лечения. У 1 подростка закрытие полости распада отмечено через 8 месяцев лечения и 6 месяцев от момента установки ЭБК.

Таким образом, индивидуальный подход, основанный на формировании схемы ХТ с учетом полного спектра ТЛЧ МБТ, доказанной возможности применения 4 ПТП без выделения интенсивной и фазы

продолжения, оценке динамики туберкулезного процесса (абациллирование до 3-х мес., закрытие полости распада легочной ткани до 6 мес.) позволил эффективно завершить лечение по укороченному режиму химиотерапии.

Приводим клинический пример № 1:

Пациентка А., 16 лет, находилась в детско-подростковом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» 12 месяцев.

Сопутствующее заболевание: миопия слабой степени обоих глаз.

Эпидемиологический анамнез: контакт с больным туберкулезом не установлен.

Фтизиатрический анамнез: туберкулинодиагностика проводилась нерегулярно. Достоверно оценить динамику туберкулиновых проб не представляется возможным.

История развития настоящего заболевания: при плановом проведении кожных иммунологических тестов в школе, реакция на пробу с АТР – 20 мм пап. Подросток направлен на обследование в ПТД по месту жительства. На КТ ОГК – в верхней доле левого легкого определяются очаговые и инфильтративные изменения. Поставлен диагноз: инфильтративный туберкулез S3 левого легкого. Рекомендовано стационарное лечение. Родители самостоятельно обратились в детское консультативное отделение ФГБНУ «ЦНИИТ».

Жалобы при поступлении: слабость, снижение аппетита.

Объективный осмотр: общее состояние удовлетворительное. Симптомы туберкулезной интоксикации выражены слабо. Кожный покров физиологической окраски, чистый. На верхушке левого легкого дыхание жесткое; по остальным легочным полям слева и в правом легком дыхание везикулярное, хрипов нет. По другим органам и системам – без патологии.

Лабораторные исследования при поступлении:

Микробиологическое исследование: при исследовании СРГ (3-хкратно) методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. В системе ВАСТЕС MGIT 960 рост МБТК не выявлен.

Клинический, биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы.

Общий анализ мочи: показатели в пределах нормы.

КТ ОГК при поступлении (рис. 7а, 7б, 7в): в S3 верхней доли левого легкого определяется группа гомогенной структуры лобулярных уплотнений. В данном сегменте визуализируется неравномерная инфильтрация стенок бронхов и множественные очаги отсева. Увеличения внутригрудных лимфатических узлов не выявлено.

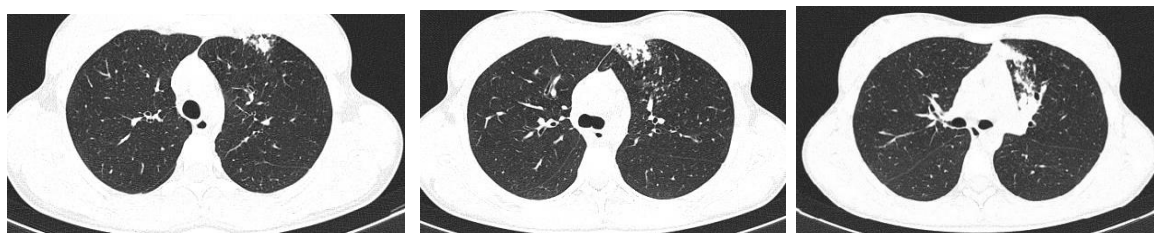


Рис. 7а, 7б, 7в – Аксиальные срезы КТ ОГК при поступлении

В связи с отсутствием данных о лекарственной устойчивости МБТ, решено провести бронхоскопию с забором материала (БАЛ).

Бронхоскопия: неспецифический бронхит В-3 слева 2 степени интенсивности воспаления.

Микробиологическое исследование (БАЛ): методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. В системе ВАСТЕС MGIT 960 рост МБТК выявлен. Количества ДНК МБТ недостаточно для постановки ТЛЧ молекулярно-генетическими методами. Проведены ТЛЧ МБТ в тест-системе ВАСТЕС MGIT 960: МБТ устойчивы к изониазиду, рифампицину, пипразинамиду, этамбутолу, моксифлоксацину, левофлоксацину и этионамиду. Чувствительность сохранена к амикацину и капреомицину.

Клинический диагноз при поступлении: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе обсеменения, МБТ (-). Пре-ШЛУ МБТ (HRZEMfxLfxEto).

Сопутствующее заболевание: миопия слабой степени обоих глаз.

Лечение: учитывая, впервые выявленный туберкулезный процесс до получения ТЛЧ МБТ, химиотерапия назначена по I режиму химиотерапии.

Интенсивная фаза:

HRZE – 38 доз (лечение не засчитано).

Учитывая данные ТЛЧ МБТ (HRZEMfxLfxEto), проведена коррекция ХТ.

Интенсивная фаза:

SpxAmCsPasLzd – 10 доз.

Sfx – отменен, учитывая развитие фотодерматоза (гиперемия кожи лица с везикулами).

AmCsPasLzd – 80 доз.

Am – отменен, получено 90 доз.

Динамика за время лечения по интенсивной фазе:

– купирование симптомов туберкулезной интоксикации – через 3 месяца.

– рентгенологическая динамика: рассасывание перибронхиальной инфильтрации – через 2 месяца.

Обоснование назначения укороченного режима: учитывая отсутствие бактериовыделения, положительную рентгенологическую динамику к 2 месяцам лечения, принято решение о назначении 1 варианта укороченного режима химиотерапии (3/9) с завершением интенсивной фазы к 3-м месяцам лечения и далее продолжить лечение по фазе продолжения укороченного режима еще в течение 9 месяцев:

CsPasLzd – 116 доз.

Cs – отменен, учитывая нарушение сна, перепада настроения, агрессивность.

Учитывая невозможность сформировать полноценную комбинацию ПТП, из-за развития ПР на Sfx и Cs, принято решение о добавлении в схему ХТ Bq.

PasLzdBq – 177 доз.

Прием препаратов переносил не удовлетворительно: токсическая реакция на Cs; токсико-аллергическая реакция на Sfx.

Динамика за время лечения по фазе продолжения:

рентгенологическая динамика:

– значительное рассасывание инфильтративных изменений – через 4 месяца.

– дальнейшее рассасывание очаговых изменений – через 9 месяцев.

КТ ОГК через 4 месяца лечения (рис. 8а, 8б, 8в): отмечается рассасывание инфильтративных изменений в S3 левого легкого и частичное рассасывание очаговых

изменений в S2, S4, S6 левого легкого. На остальном протяжении обоих легких – без очаговых и инфильтративных изменений.



Рис. 8а, 8б, 8в – Аксиальные срезы КТ ОГК через 9 мес. лечения

КТ ОГК через 9 месяца лечения (рис. 9а, 9б, 9в): отмечается дальнейшее рассасывание очаговых изменений в верхней доле левого легкого.



Рис. 9а, 9б, 9в – Аксиальные срезы КТ ОГК через 9 мес. лечения

КТ ОГК при выписке (рис. 10а, 10б, 10в): с обеих сторон визуализируются плевроапикальные спайки. В S3 левого легкого сохраняются тонкие фиброзные тяжи, плотные очаги, цилиндрические бронхоэктазы.



Рис. 10а, 10б, 10в – Аксиальные срезы КТ ОГК при выписке

Подросток выписан в стабильном состоянии по завершению основного укороченного курса химиотерапии под наблюдение участкового фтизиатра по месту жительства.

Клинический диагноз при выписке: очаговый туберкулез S3 левого легкого в фазе уплотнения, МБТ (-). Пре-ШЛУ МБТ (HRZELfxMfxEto). Пневмофиброз S3 левого легкого.

Сопутствующее заболевание: Миопия слабой степени обоих глаз.

Клиническое наблюдение демонстрирует индивидуальный подход к назначению укороченного режима химиотерапии у пациента с пре-ШЛУ МБТ. Комбинация ПТП сформирована с учетом спектра ЛУ МБТ и переносимости лекарств, что позволило эффективно завершить основной курс лечения.

3.3.2. 2 вариант укороченного режима: на этапе химиотерапии проведено хирургическое лечение

По 2 варианту укороченного режима ХТ пролечено 15 (40,0%) из 37 пациентов. Из 15: 12 (80,0%) – поступили на повторное лечение и 3 (20,0%) – впервые выявленные пациенты. В структуре клинических форм туберкулеза преобладал инфильтративный туберкулез – 67,0% (10/15), казеозная пневмония – 20,0% (3/15), туберкулемы – 13,0% (2/15). Полости распада диагностированы в 80,0% (12/15) случаев. Распространенные туберкулезные процессы составили 80,0% (12/15) случаев, ограниченные – 20,0% (3/15). Осложненное течение туберкулезного процесса отмечено у 33,0% (5/15) пациентов: у 2 – пневмоторакс, у 2 – эмпиема и в 1 случае – туберкулез бронха. При анализе спектра лекарственной устойчивости у 15 пациентов: в 8 случаях определена МЛУ МБТ, в 6 – пре-ШЛУ МБТ и в 1 – ШЛУ МБТ.

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

Проведен анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ и назначаемой ХТ (табл. 10).

Таблица 10 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ и схемы противотуберкулезных препаратов у пациентов, пролеченных по 2 варианту укороченного режима

№	Спектр ЛУ МБТ	Схемы ПТП	
		ИФ	ФП
1	HR	ZECsPasLzdBq	ZELzdBq
2	HR	ESfxPtoCsPasLzd	EPtoCsPas / EPtoPas
3	HRS	ESfxPtoLzdBq / EPtoPasLzdBq	PtoPasLzdBq
4	HRZE	AmPtoCsPasBq / PtoCsPasBqMfx	PtoCsPasBq / PtoCsPas
5	HRZS	EAmLfxCsPasLzd	ESfxCs

Продолжение таблицы 10

6	HRSEto	ZEPasTrzAmLfx	ZECsPasLzd / ZECsPas
7	HRZEEto	ZPtoSfxPasLzd / ZSfxCsPasLzd	ZSfxCsPas
8	HRZESEtoMfx	ZCmMfxPtoCsLzd / ZMfxPtoCsLzd	MfxCsPasLzd / LfxCsPasLzd / SfxCsPasLzd / CsPasLzd
9	HREEtoAmCmLfxMfxPas	ZCsLzdBqMfxPas / ZCsLzdBqSfx	CsLzdBqSfx
10	HREEtoCmLfxMfxPas	ZEAmPtoLzdBq / ZAmPasCsLzdBq / ZAmCsLzdBq	ZCsLzdBq
11	HRS	ECmMfxPtoCs / EPtoCs / ZECs / ELzdBq	
12	HRESAmOfIeto	ZCmPasCsLzd / ZPasCsBq / ZCsBq	
13	HREEtoLfxMfxPas	ZECsPasBq / ZCmCsLzdBq / ZCsLzdBq / ZCsBq / ZAmBq / ZLzdBq	
14	HRZECmAmLfxMfxEtoCs	ZCmMfxPtoLzd / ZPtoLzdBq / PasCsLzdBq / SfxCsLzdBq / SfxPasLzdBq	
15	HRESKmAmCmMfxOfIetoPasLzd	ZSfxCsLzdBq / ZCsBq*	

* – лечение проводилось 3 ПТП, учитывая данные ТЛЧ МБТ и неудовлетворительную переносимость химиотерапии

В 7 из 15 случаев схема ХТ состояла из 6 ПТП в интенсивную фазу лечения, учитывая распространенность специфического процесса в легких, в 3 случаях интенсивная фаза ХТ состояла из 5 ПТП. Особо следует отметить, что в 5 из 15 случаев лечение проводилось без выделения фаз 4 ПТП, учитывая непереносимость ХТ в 2 случаях, в 3 случаях – результаты ТЛЧ МБТ и в 1 случае – сочетание обоих факторов.

Частота назначения ПТП в схемах ХТ у пациентов, пролеченных по 2 варианту укороченного режима представлена на рисунке 11.

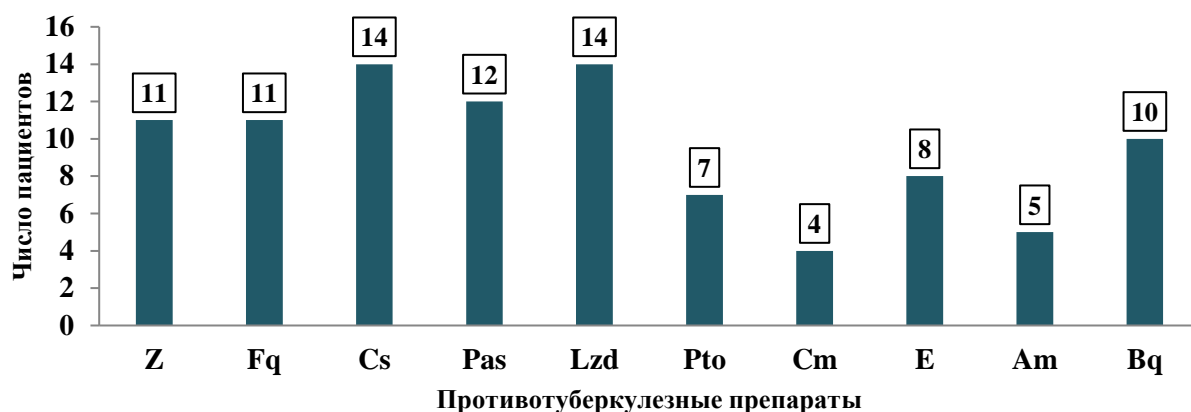


Рис. 11 – Частота назначения ПТП в схемах химиотерапии у больных, пролеченных по 2 варианту укороченного режима

Наиболее часто в схемы ХТ включали Cs и Lzd – в 14 из 15 случаев, Bq был назначен 10 пациентам (6 мес. – в 1 случае; 12 мес. – в 9).

«Ключевые точки» оценки эффективности ХТ:

- 1) прекращение бактериовыделения до 3 месяцев;
- 2) отсутствие обострения через 2 месяца после операции по данным КТ ОГК;
- 3) 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 данные о ЛУ МБТ получены из: материала БАЛ – у 3, мокроты (обнаружена ДНК МБТ) – у 1. Проведена оценка эффективности лечения по показателю «прекращение бактериовыделения» (табл. 11).

Таблица 11 – Сроки прекращения бактериовыделения у пациентов, пролеченных по 2 варианту укороченного режима химиотерапии

Всего пациентов	Абациллирование			
	1 мес.	2 мес.	3 мес.	МБТ (+) более 3 мес.
11	5	2	4	-

Прекращение бактериовыделения у всех 11 подростков отмечено до 3 месяцев лечения.

При определении показаний и сроков проведения хирургического лечения ориентировались на результаты клинического, лабораторного, микробиологического и рентгенологического (КТ ОГК) исследований при поступлении и динамическом наблюдении (табл. 12).

Таблица 12 – Сроки проведения и показания к хирургическому лечению у пациентов, пролеченных по 2 варианту укороченного режима

Срок операции от начала ХТ (мес.)	Число прооперированных (n = 15)	Показания к проведению операции
4	3	казеозная пневмония – 1 эмпиема – 2
6	8	туберкулемы – 5 кавернозный туберкулез – 1 ФКТ – 1 казеозная пневмония – 1
9	4	туберкулемы – 3 ФКТ – 1

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. Стоит отметить, что все пациенты были абациллированы и при контрольном проведении КТ ОГК отмечалась стабильная рентгенологическая картина. У 12 пациентов отмечалась положительная клиническая динамика (в виде купирования симптомов туберкулезной интоксикации) и 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.

Объем хирургического вмешательства представлен на рисунке 12.



Рис. 12 – Объем хирургического вмешательства у пациентов, пролеченных по 2 варианту укороченного режима (n = 15)

Обращает на себя внимание факт проведения операций большого объема (лобэктомия, пульмонэктомия) у 6 подростков, что составило – 40,0%.

Длительность лечения после операции определялась с учетом: объема операции, степени активности воспалительного процесса по данным патогистологического исследования, отсутствия/наличия роста МБТК из операционного материала, отсутствия/наличия осложнений в послеоперационном периоде.

По данным патогистологического исследования операционного материала преобладали умеренная – 47,0% (7/15) и выраженная степени активности специфического процесса – 40,0% (6/15) случаев. Данные микробиологического исследования операционного материала представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Частота обнаружения КУМ/ДНК МБТ/роста культуры МБТК при микробиологическом исследовании операционного материала

Всего абс.ч. / %	Люминесцентная микроскопия (КУМ обнаружены) абс.ч. / %	МГМ (ДНК МБТ обнаружена) абс.ч. / %	ВАСТЕС MGIT 960 (выявлен рост МБТК) абс.ч. / %
15/100,0	10/67,0	15/100,0	2/13,0

По данным микробиологического исследования операционного материала только в 2 случаях выявлен рост МБТК. По результатам ТЛЧ МБТ отмечалось совпадение спектра ЛУ МБТ, полученного из различного диагностического материала (мокрота/СРГ/БАЛ) до операции и из операционного материала у всех пациентов.

В послеоперационном периоде у 5 (33,0%) из 15 пациентов отмечено развитие осложнений: в 2 случаях – плеврит (пациенты получали противовоспалительную терапию, при контроле УЗИ плевральной полости отмечалось рассасывание свободной жидкости), в 1 – плеврит + ателектаз (проведена противовоспалительная терапия с положительным эффектом, через 1 месяц после операции данных за наличие свободной жидкости в плевральной полости нет; по данным КТ ОГК через 2 месяца после операции отмечено расправление ателектаза), в 1 – спонтанный пневмоторакс (проведена консультация хирурга и пункция, удалено 100 мл воздуха, через 2 недели по данным УЗИ плевральной полости данных за наличие свободной жидкости и воздуха нет), 1 – внутриплевральное кровотечение (проведена ВАТС реторакотомия, ревизия плевральной полости, удаление гематомы, гемостаз).

Длительность лечения в послеоперационном периоде у пациентов различалась: 3 месяца – у 4 подростков (проведение химиотерапии минимальной длительности возможно при: проведении объема операции (резекция до 2-х сегментов), определении легкой/умеренной степени активности процесса по данным патогистологического исследования; отсутствии роста МБТК при микробиологическом исследовании операционного материала; отсутствии осложнений в послеоперационном периоде, а также отсутствии обострения специфического процесса через 2 месяца по результатам рентгенологического исследования); у остальных пациентов длительность лечения составляла 6 месяцев – у 8 и 8 месяцев – у 3 на основании большего объема операции (резекция более 2-х сегментов), определения умеренной/выраженной степени активности процесса по

данным патогистологического исследования; отсутствии/выявлении роста МБТК при микробиологическом исследовании операционного материала; отсутствии/развитии осложнений в послеоперационном периоде.

Стоит отметить, что у пациентов с проведением хирургического лечения на этапе ХТ, впервые были применены укороченные режимы. Разработанная концепция позволила сократить общую длительность лечения до 12 месяцев и не возобновлять интенсивную фазу лечения после операции.

Приводим клинический пример № 2:

Пациент К., 17 лет, находился в детско-подростковом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» 12 месяцев.

Сопутствующее заболевание: Сахарный диабет I типа.

Эпидемический анамнез: контакт с больным туберкулезом не установлен.

Фтизиатрический анамнез: туберкулинодиагностика проводилась нерегулярно. Вирус туберкулиновых реакций оценить не предоставляется возможным.

История развития настоящего заболевания: заболел остро (отмечался кашель и повышение температуры тела до 38,7° С). Лечился дома симптоматически, поставлен диагноз: острый бронхит. После завершения лечения и нормализации самочувствия направлен в поликлинику по месту жительства для проведения обзорной Rg ОГК: заключение – рассасывающаяся пневмония. По поводу выявленных изменений дополнительного обследования в этот период не проводилось. Через 6 месяцев повторно возникли жалобы: на боль в грудной клетке справа и боль при дыхании. В поликлинике по месту жительства проведена обзорная Rg ОГК: выявлены инфильтративные изменения. Направлен на стационарное лечение в пульмонологическое детское отделение. Получал симптоматическую и антибактериальную терапию. Проведено контрольное рентгенологическое обследование. На обзорной Rg ОГК: инфильтративные изменения сохраняются без динамики. Проведено дообследование: проба с АТР, результат – 9 мм пап. На КТ ОГК: инфильтративные изменения в средней и нижней долях правого легкого с полостями распада. Заподозрен туберкулезный процесс. Консультирован фтизиатром: поставлен диагноз: инфильтративный туберкулез нижней доли правого легкого. Рекомендована госпитализация в подростковое отделение.

Жалобы при поступлении: не предъявляет.

Объективный осмотр: общее состояние ближе к удовлетворительному, учитывая некомпенсированный сахарный диабет. Симптомы туберкулезной интоксикации не выражены. Кожный покров физиологической окраски, чистый. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД = 17 в мин. По остальным органам и системам – без патологии.

Лабораторные исследования при поступлении:

Микробиологическое исследование: при исследовании мокроты (3-хкратно) методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. В системе ВАСТЕС MGIT 960 рост МБТК выявлен. В тест-системе «СИНТОЛ» определена устойчивость к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. В

тест-системе «ВАСТЕС» определена устойчивость к изониазиду, рифампицину, этамбутолу, этионамиду, капреомицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, ПАСК. Чувствительность сохранена к амикацину, линезолиду, бедаквилину.

Клинический анализ крови: показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: повышение глюкозы до 8,2 ммоль/л и гликированного гемоглобина 8,8%, остальные показатели в пределах нормы.

Общий анализ мочи: показатели в пределах нормы.

КТ ОГК при поступлении (рис. 13а, 13б, 13в): в средней и нижней долях справа визуализируются множественные очаги, склонные к слиянию, участки консолидации в С6 с полостями распада. Единичные очаги в левом легком. Увеличения внутригрудных лимфатических узлов не выявлено.

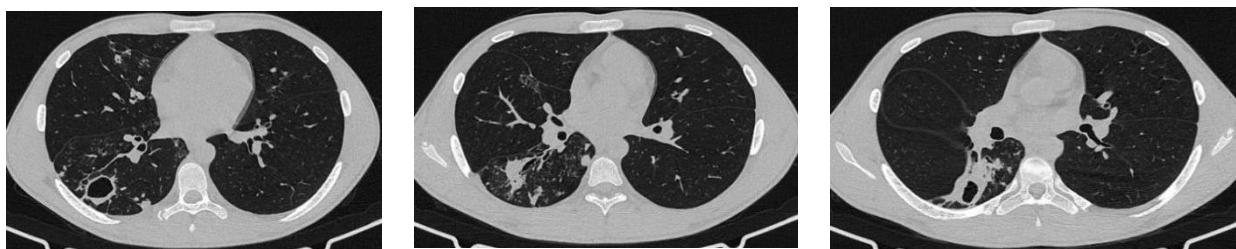


Рис. 13а, 13б, 13в – Аксиальные срезы КТ ОГК при поступлении

Клинический диагноз при поступлении: инфильтративный туберкулез средней и нижней долей правого в фазе распада и двустороннего обсеменения (S4 правого и S1-2, S6, S10 левого), МБТ (+). Пре-ШЛУ МБТ (HREEtoCmLfxMfxPas).

Лечение: учитывая распространенный деструктивный туберкулезный процесс и определенную МЛУ МБТ (HRFq), химиотерапия назначена по индивидуальному режиму.

ZEAmPtoLzd – 8 доз.

В схему лечения добавлен бедаквилин.

ZEAmPtoLzdBq – 3 дозы.

Проведена коррекция химиотерапии, учитывая впервые определенную пре-ШЛУ МБТ (HREEtoCmLfxMfxPas) по данным ТЛЧ МБТ в тест-системе ВАСТЕС MGIT 960.

ZAmCsLzdBq – 79 доз.

Амикацин отменен в связи с получением 90 доз препарата.

ZCsLzdBq – 194 дозы.

Химиотерапию до операции переносил удовлетворительно.

Учитывая стабилизацию туберкулезного процесса и формирование туберкулемы в С6 правого легкого по данным КТ ОГК принято решение о проведении хирургического лечения.

КТ ОГК (перед операцией, рис. 14а, 14б): в нижней доле правого легкого сохраняется туберкулема с мелкой полостью распада, участок пневмосклероза. Множественные очаги визуализируются в средней и нижней долях правого легкого.

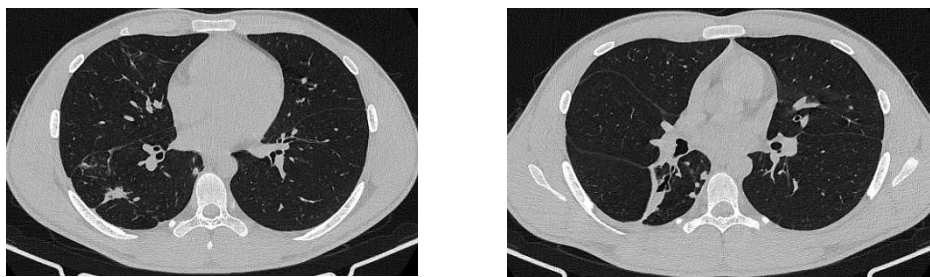


Рис. 14а, 14б – Аксиальные срезы КТ ОГК перед операцией

Хирургическое вмешательство: проведена консультация хирурга, показано оперативное лечение – VATC справа, анатомическая резекция С6.

Исследование операционного материала.

Микробиологическое: методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом люминесцентной микроскопии – КУМ обнаружены. Рост МБТК в системе ВАСТЕС MGIT 960 не выявлен. Проведены ТЛЧ МБТ в тест-системе «СИНТОЛ»: определена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

Патоморфологическое исследование операционного материала: легкая активность специфического воспаления.

Обоснование длительности химиотерапии после операции: учитывая отсутствие роста МБТК в тест-системе ВАСТЕС MGIT 960, отсутствие осложнений в послеоперационном периоде, малый объем операции (резекция 1 сегмента), легкую активность специфического процесса, по данным патоморфологического исследования операционного материала принято решение провести укороченный до 12 месяцев курс химиотерапии.

Химиотерапия после операции: ZCslzdVq – 94 дозы.

Всего в подростковом отделении получено: 378 доз.

Переносимость химиотерапии: удовлетворительная.

Учитывая включение Vq в схему ХТ, пациенту проводился контроль ЭКГ (первый месяц – 1 раз в неделю; далее 1 раз в месяц) с оценкой интервала QT. За все время наблюдения интервал QT оставался в пределах нормы.

КТ ОГК через 2 месяца после операции (рис. 15а, 15б, 15в): состояние после VATC резекции С6 правого легкого. На фоне локального пневмосклероза сохраняются единичные очаги С4, С5 правого легкого. Данных за обострение туберкулезного процесса в единственном легком не выявлено.



Рис. 15а, 15б, 15в – Аксиальные срезы КТ ОГК через 2 месяца после операции

Выписан в стабильном состоянии по завершению основного укороченного курса химиотерапии под наблюдение участкового фтизиатра по месту жительства.

Клинический диагноз при выписке: очаговый туберкулез С4, С5 правого легкого в фазе уплотнения, МБТ (-). Пре-ШЛУ МБТ (HREEtOcmLfxMfxPas). Пневмосклероз С4, С5 правого легкого. Состояние после VATC справа, анатомической резекции С6 по поводу туберкулемы.

Сопутствующее заболевание: Сахарный диабет I типа. Миопия слабой степени обоих глаз.

Клиническое наблюдение демонстрирует индивидуальный подход к назначению укороченного режима у пациента с пре-ШЛУ МБТ при необходимости проведения хирургического лечения на этапе химиотерапии.

3.3.3. 3 вариант укороченного режима: МЛУ/пре-ШЛУ МБТ впервые определена из операционного материала

По 3 варианту укороченного режима ХТ пролечено 11 (30,0%) из 37 пациентов. Из 11 подростков: 73,0% (8/11) – пациенты, поступившие на повторное лечение и 27,0% (3/11) – впервые выявленные. В структуре клинических форм туберкулеза преобладали туберкулемы – 45,0% (5/11); эмпиема – 18,0% (2/11); по 9,0% (1/15) – кавернозный туберкулез, ФКТ, туберкулез ВГЛУ и туберкулез ВГЛУ, осложнённый экссудативным плевритом. Полости распада диагностированы в 55,0% (6/11) случаев; распространенные туберкулезные процессы составили 73,0% (8/11), ограниченные – в 27,0% (3/11). Осложненное течение туберкулезного процесса отмечено в 18,0% (2/11): в 1 случае эмпиема и в 1 – экссудативный плеврит. При анализе спектра лекарственной устойчивости у 11 пациентов: в 7 определена МЛУ МБТ, в 4 – пре-ШЛУ МБТ.

Критериями назначения укороченного режима являлись: 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. При определении показаний и сроков проведения хирургического лечения ориентировались на результаты клинико-лабораторного и рентгенологического (КТ ОГК) исследований. Сроки проведения и показания к хирургическому лечению представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Сроки проведения и показания к хирургическому лечению у пациентов, пролеченных по 3 варианту укороченного режима

Срок операции от начала ХТ (мес.)	Число прооперированных больных (n = 11)	Показания к проведению операции
1	4	туберкулемы – 2 эмпиема – 2
2	1	осумкованный плеврит – 1
6	2	туберкулема – 1 кавернозный туберкулез – 1
9	4	ТВГЛУ – 1 ФКТ – 1 туберкулемы – 2

Показаниями для проведения операций на ранних сроках (1-2 месяца) ХТ служили: осумкованный плеврит, эмпиемы или туберкулемы у ранее леченных пациентов. Через 6 месяцев 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: с торпидным течением ТВГЛУ, с формированием туберкулем и ФКТ. Частота проведения и объем операций представлены на рисунке 16.

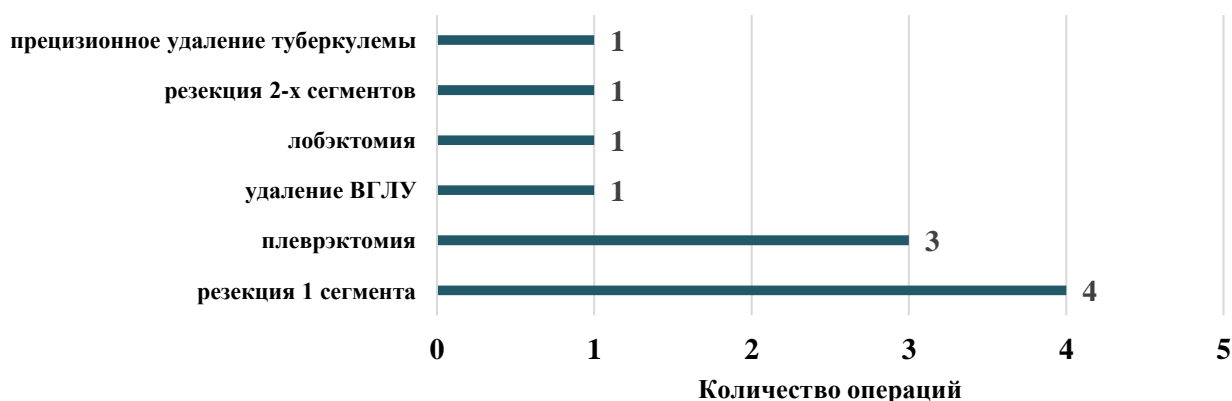


Рис. 16 – Частота проведения и объем хирургического вмешательства у пациентов, пролеченных по 3 варианту укороченного режима (n = 11)

Обращает на себя внимание проведение операций большого объема (лобэктомия и плеврэктомия) у 36,0% (4/11) подростков.

Данные микробиологического исследования операционного материала представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Частота обнаружения КУМ/ДНК МБТ/роста культуры МБТК при микробиологическом исследовании операционного материала

Всего абс.ч/ %	Люминесцентная микроскопия (КУМ обнаружены) абс.ч. / %	МГМ (ДНК МБТ обнаружена) абс.ч. / %	ВАСТЕС MGIT 960 (выявлен рост МБТК) абс.ч. / %
11/100,0	10/91,0	11/100,0	4/36,0

При микробиологическом исследовании операционного материала, в 4 случаях выявлен рост МБТК, что говорит об активности туберкулезного процесса. Проведен анализ спектра лекарственной устойчивости МБТ и назначаемой пациентам ХТ (табл. 16).

Таблица 16 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ и схемы противотуберкулезных препаратов у пациентов, пролеченных по 3 варианту укороченного режима

№	Спектр ЛУ МБТ	Схемы ПТП	
		ИФ	ФП
1	HR	ZEAmLfxPasTrd / ZELfxPasCs / ZEMfxPasCs	ZEPasCs / ZECs
2	HR	ZLfxPtoCsCmPas / ZCmSfxCsPas / ZSfxCsPas / ZECsPas	ZEPas
3	HR	ZCsLfxLzdBdq / ZCsLfxPtoBq / ZCsPtoLfx	ZSfxPtoCs / SfxPtoCsPas / PasPtoCs / PtoPasBq
4	HR	ZEPtoSfxLzd	ZEPto
5	HRFq	ZECmLfxPasCs / ZESpxPasCs	ZESpxPas / ZEPas
6	HRFq	ZECmSpxPtoPas / ZESpxPtoPas	ZEPtoPas / EPtoPas
7	HRZ	ZEAmSfxPtoCs / ESfxPtoCsPas	EPtoPas
8	HRS	ZESfxCsPas / ESfxPtoCsPas	EPtoCsPas / EPtoCs
9	HREZAmCmMfxLfx	MfxPtoPasCsLzd / LfxPtoPasCsLzd	PtoPasCsLzd / PtoPasCs
10	HREEtoCmPas	ZEPtoSfxCs / SfxCsLzdBq / AmCsLzdBq / AmLzdBq / LfxLzdBq	
11	HRZEAmLfxEtoPasCs	CmMoxLzdBq / MfxLzdBq*	

* – капреомицин отменен после 6 месяцев и лечение продолжено 3 ПТП

Анализ состава назначенных схем противотуберкулезных препаратов, показал, что каждая из них носила уникальный характер и не разу не повторилась. В 5 из 11 случаев схема ХТ состояла из 6 ПТП в интенсивную фазу лечения, учитывая распространенность специфического процесса в легких, в 4 случаях интенсивная фаза ХТ состояла из 5 ПТП. Следует отметить, что в 2-х из 11 случаев лечение проводилось без выделения фаз: 4 ПТП в 1 случае (учитывая непереносимость ХТ) и 3 ПТП в 1 – учитывая результаты ТЛЧ МБТ.

Частота назначения ПТП в схемах ХТ представлена на рисунке 17.

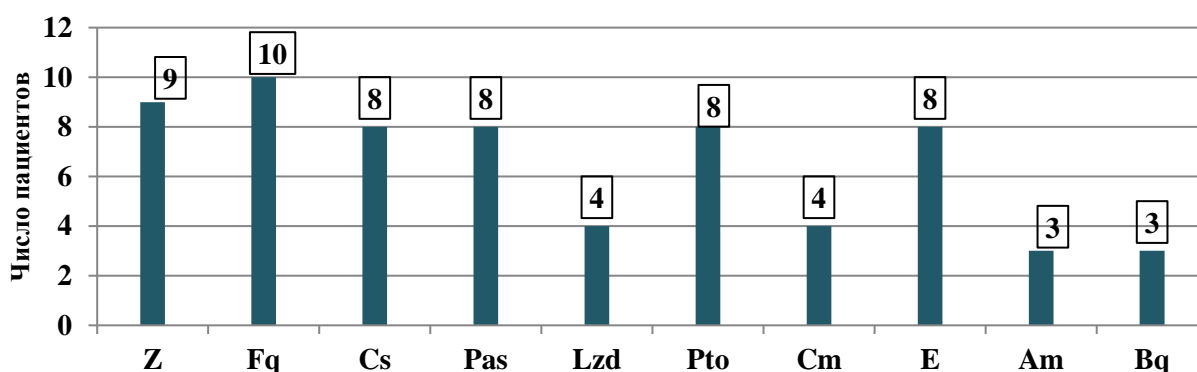


Рис. 17 – Частота назначения ПТП в схемах химиотерапии у больных, пролеченных по 3 варианту укороченного режима

В большинстве случаев назначались: Fq – в 10 и Z – в 9. В 4 из 11 случаев потребовалось назначение Lzd и в 3 – Bq (во всех случаях прием препарата, пролонгированный до 12 месяцев).

«Ключевые точки» оценки эффективности ХТ:

- 1) отсутствие обострения через 2 месяца после операции по данным КТ ОГК;
- 2) отсутствие рецидива заболевания через 1 год после завершения основного курса ХТ.

У 4 пациентов – химиотерапия в послеоперационном периоде проводилась в течение 3 месяцев (проведение лечения минимальной длительности возможно с учетом ТЛЧ МБТ у источника, отсутствие роста МБТК при микробиологическом исследовании операционного материала, отсутствие осложнений в послеоперационном периоде, а также отсутствие

обострения специфического процесса через 2 месяца по результатам рентгенологического исследования), 6 месяцев – у 2 (лечение с учетом ТЛЧ МБТ у источника, отсутствие роста МБТК при микробиологическом исследовании операционного материала, развитие осложнений в послеоперационном периоде, а также отсутствие обострения специфического процесса через 2 месяца по результатам рентгенологического исследования), 10 месяцев – у 1 (лечение с учетом ТЛЧ МБТ у источника и данных собственной ЛУ МБТ полученной из экссудата при проведении плевральной пункции, выявлении роста МБТК при микробиологическом исследовании операционного материала, отсутствие осложнений в послеоперационном периоде, а также отсутствие обострения специфического процесса через 2 месяца по результатам рентгенологического исследования) и 12 месяцев – у 4 подростков (предшествующее лечение без учета ТЛЧ МБТ, выявление роста МБТК при микробиологическом исследовании операционного материала в 3 случаях, отсутствие осложнений в послеоперационном периоде, а также отсутствие обострения специфического процесса через 2 месяца по результатам рентгенологического исследования).

Приводим клинический пример № 3:

Пациент Г., 16 лет, находился в детско-подростковом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» 12 месяцев.

Сопутствующее заболевание: нет.

Эпидемический анамнез: контакт с больным туберкулезом не установлен.

Фтизиатрический анамнез: туберкулинодиагностика проводилась регулярно. «Выраж» туберкулиновых реакций в 4-х летнем возрасте, к фтизиатру не направлялся, обследование не проводилось, превентивную химиотерапию не получал.

История развития настоящего заболевания: заболел остро – насморк, кашель, повышение температуры тела до 38,9 С⁰. К врачу не обращались. Отмечено ухудшение состояния в виде слабости и потери сознания. Осмотрен врачом по месту жительства, проведено рентгенологическое исследование – выявлены изменения в левом легком. Госпитализирован в соматический стационар, поставлен диагноз: внебольничная левосторонняя пневмония, осложненная гидротораксом. Проведена плевральная пункция – получено 810 мл жидкости. При микробиологическом исследовании плевральной жидкости методом ПЦР – ДНК МБТ не обнаружена, методом люминесцентной микроскопии – КУМ не обнаружены. Проводилась неспецифическая антибактериальная терапия (амикацин, цефтриаксон, меропинем) в течение 1 месяца. Отмечалось повторное

накопление экссудата, что потребовало проведения 5 плевральных пункций в процессе лечения с эвакуацией экссудата от 300 до 700 мл. На контрольной рентгенограмме ОГК – изменения сохраняются без динамики, рекомендовано проведение КТ ОГК. На КТ ОГК – признаки эмпиемы левого легкого. Госпитализирован в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» для решения вопроса о проведении хирургического лечения.

Жалобы при поступлении: нет.

Объективный осмотр: общее состояние удовлетворительное. Симптомы туберкулезной интоксикации не выражены. Кожный покров физиологической окраски, чистый. В левом легком дыхание ослабленное; в правом легком дыхание везикулярное, хрипов нет. По остальным органам и системам – без патологии.

Лабораторные исследования при поступлении:

Микробиологическое исследование: при исследовании СРГ (3-хкратно) методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. В системе ВАСТЕС MGIT 960 рост МБТК не выявлен.

Клинический анализ крови: отмечается повышение СОЭ до 67 мм/ч.

Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы.

Общий анализ мочи: показатели в пределах нормы.

УЗИ плевральных полостей: слева свободной жидкости в синусах не определяется. В передних отделах на уровне 4-5 межреберья отмечается участок расслоения плевральных листков до 8 мм. Плевра на всем протяжении утолщена. Справа – без патологии.

КТ ОГК при поступлении (рис. 18а, 18б, 18в): левый гемиторакс значительно уменьшен в объеме, уплощен. Средостение смещено влево. Слева на протяжении всего гемиторакса определяются массивные осумкования по ходу апикальной, костальной, диафрагмальной, медиастинальной плевры с единичными мелкими плотными включениями, затеки по междолевой и межсегментарной плевре. Справа патологических изменений не выявлено. Увеличения внутригрудных лимфатических узлов не выявлено.



Рис. 18а, 18б, 18в – Аксиальные срезы КТ ОГК при поступлении

Клинический диагноз при поступлении: эмпиема слева, МБТ (-).

Лечение: учитывая, впервые выявленный распространенный туберкулезный процесс, химиотерапия назначена по индивидуальному режиму.

Интенсивная фаза:

HRZAmSfx – 20 доз.

Химиотерапию до операции переносил удовлетворительно.

Хирургическое вмешательство: учитывая формирование эмпиемы слева, проведена консультация хирурга, показано оперативное лечение.

Операция: ВАТС слева, тотальная плеврэктомия с декортикацией легкого.

Исследование операционного материала.

Микробиологическое: методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом люминесцентной микроскопии – КУМ обнаружены. Рост МБТК в системе ВАСТЕС MGIT 960 выявлен. Проведены ТЛЧ МБТ в тест-системе «СИНТОЛЬ»: определена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину; чувствительность сохранена к фторхинолонам. В тест-системе

ВАСТЕС MGIT 960 проведены ТЛЧ МБТ: определена устойчивость к изониазиду, рифампицину и пиразинамиду; чувствительность сохранена к этамбутолу, этионамиду, амикацину, капреомицину, левофлоксацину.

Патоморфологическое исследование операционного материала: выраженная активность специфического воспаления.

Обоснование длительности химиотерапии после операции: учитывая большой объем операции (тотальная плеврэктомия), выявление роста МБТК в системе ВАСТЕС MGIT 960 из операционного материала и впервые определенную МЛУ МБТ, выраженную активность специфического процесса, по данным патоморфологического исследования операционного материала, принято решение о проведении химиотерапии в течение 12 месяцев после операции.

Химиотерапия после операции:

Лечение до операции не засчитано, учитывая, что из операционного материала в тест-системе «Синтол» впервые определена МЛУ МБТ (HR). Проведена коррекция химиотерапии: отменены рифампицин и изониазид. Лечение продолжено по интенсивной фазе индивидуального режима химиотерапии:

Интенсивная фаза:

ZEAmSfxPtoCs – 56 доз.

Z – отменен, учитывая получение результатов ТЛЧ МБТ в тест-системе ВАСТЕС MGIT 960 (определена устойчивость к H, R, Z). Am – отменен, учитывая получение 90 доз.

В схему химиотерапии добавлен Pas.

ESfxPtoCsPas – 130 доз.

КТ ОГК через 2 месяца после операции (рис. 19а, 19б, 19в): состояние после VATC-тотальной плеврэктомии слева. Левый гемиторакс уменьшен в объеме, уплощен. Отмечается уменьшение выраженности плевральных наслоений по ходу апикальной, костальной, диафрагмальной, медиастинальной плевры. На протяжении всего гемиторакса плевра неравномерно утолщена. В S1-2 определяется гиповентиляция легочной ткани перибронхиально и в субплевральных отделах, в нижележащих отделах субплеврально определяются тяжи.



Рис. 19а, 19б, 19в – Аксиальные срезы КТ ОГК через 2 месяца после операции

Учитывая общий срок лечения по интенсивной фазе химиотерапии – 6 месяцев, положительную рентгенологическую динамику по данным КТ ОГК решено: продолжить лечение по фазе продолжения индивидуального режима 3-мя противотуберкулезными препаратами до 12 месяцев и отменить циклосерин, спарфлоксацин.

Фаза продолжения:

EPtoPas – 189 доз.

Всего получено: 375 доз.

Переносимость химиотерапии: удовлетворительная.

КТ ОГК (при выписке, рис. 20а, 20б, 20в): состояние после VATC-тотальной плеврэктомии слева. Слева гемиторакс уменьшен в объеме. На протяжении всего левого гемиторакса в прежнем объеме сохраняется протяженное неравномерное утолщение костальной плевры, многочисленные тяжи в легочной паренхиме.



Рис. 20а, 20б, 20в – Аксиальные срезы КТ ОГК при выписке

Выписан в стабильном состоянии по завершению основного укороченного курса химиотерапии под наблюдение участкового фтизиатра по месту жительства.

Клинический диагноз при выписке: плевропневмофиброз левого легкого. Состояние после VATS тотальной плеврэктомии слева.

Клиническое наблюдение демонстрирует индивидуальный подход к назначению укороченного режима химиотерапии у пациента с впервые определенной МЛУ МБТ из операционного материала.

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

В действующих клинических рекомендациях «Туберкулез у детей», 2022 г. обозначен ряд условий при которых возможно назначение ХТ по укороченному режиму: исключение устойчивости к Fq; пациенты ранее не получали более одного месяца препараты второго ряда; ограниченный туберкулезный процесс или «малая» форма; отсутствие побочных реакций на ПТП; отсутствие хирургического лечения. Помимо этого, нет рекомендаций о возможности применения четырехкомпонентных схем химиотерапии, что в настоящее время крайне актуально для пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ, сопутствующими заболеваниями и непереносимостью химиотерапии.

С целью проверки значимости влияния каждого условия на возможность проведения ХТ по укороченному режиму, за факторы риска, которые приведут к проведению ХТ по длительному режиму были приняты: «лекарственная устойчивость к Fq», «лечение ПТП 2 ряда более 1 месяца», «распространенный туберкулезный процесс», «четырёхкомпонентная схема химиотерапии», «развитие побочных реакций», «хирургическое лечение» (табл. 17).

Таблица 17 – Оценка значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Фактор риска	Укороченный режим ХТ n = 37		Длительный режим ХТ n = 14		p	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
Лекарственная устойчивость к Fq	18	48,6	6	42,9	0.712	0.052*
Лечение ПТП 2 ряда более 1 мес.	14	37,8	5	35,7	0.889	0.020*
Распространенный туберкулезный процесс	34	92,0	13	92,9	0.909	0.016*
Четырехкомпонентная схема химиотерапии	10	27,0	3	21,4	0.168	0.057*
Побочные реакции	26	70,3	14	100	0.022	0.307**
Хирургическое лечение	26	70,3	14	100	0.022	0.307**

* – сила связи несущественная

** – сила связи средняя

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» ($\chi^2 = 0.013$; $p = 0.909$), «четырехкомпонентная схема химиотерапии» ($\chi^2 = 0.168$; $p = 0,683$) и исходом лечения (проведение ХТ по длительному режиму) статистическая взаимосвязь не установлена. Таким образом, обозначенные условия 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. Дополнительно проанализированы факторы, которые могли оказать влияние на возможность проведения ХТ по укороченному режиму: срок проведения

операции через 10 мес. и более; проведение двухэтапных операций; прогрессирование специфического процесса после операции; развитие осложнений после операции. С целью проверки значимости влияния представленных факторов на возможность проведения ХТ по укороченному режиму, каждый из них был принят за фактор риска, влияющий на исход – проведение химиотерапии по длительному режиму (табл. 18).

Таблица 18 – Оценка значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска при проведении хирургического лечения

Фактор риска	Укороченный режим ХТ, n = 26		Длительный режим ХТ, n = 14		p	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
Срок проведения операции 10 мес. и более	0	0	9	64,0	< 0.001	0.592*
Двухэтапные операции	0	0	4	29,0	0.005	0.414*
Прогрессирование специфического процесса после операции	0	0	2	14,0	0.049	0.298**
Осложнения после операции	9	35,0	1	7,0	0.056	0.290**

* – сила связи относительно сильная

** – сила связи средняя

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 ($\chi^2 = 3.663$; $p = 0.056$).

В послеоперационном периоде у 9 (35,0%) из 26 пациентов отмечено развитие осложнений: в 6 случаях – накопление экссудата в плевральной полости объемом 50-70 мл, который был диагностирован по данным УЗИ плевральной полости через 7 дней после операции (пациенты получали противовоспалительную терапию в течение 5 дней, при контроле УЗИ

плевральной полости в динамике отмечалось рассасывание свободной жидкости); в 1 – плеврит + ателектаз (проведена противовоспалительная терапия с положительным эффектом, через 1 месяц после операции данных за наличие свободной жидкости в плевральной полости нет; по данным КТ ОГК через 2 месяца после операции отмечено расправление ателектаза); в 1 – спонтанный пневмоторакс (проведена консультация хирурга и пункция, удалено 100 мл воздуха, через 2 недели по данным УЗИ плевральной полости данных за наличие свободной жидкости и воздуха нет); 1 – внутриплевральное кровотечение (проведена VATC реторакотомия, ревизия плевральной полости, удаление гематомы, гемостаз).

Как основной фактор, способный повлиять на длительность химиотерапии, нами предложен фактора риска – «сохранение бактериовыделения более 3-х месяцев» (табл. 19). Бактериовыделение отмечено у 18 (48,6%) из 37 пациентов, пролеченных по укороченным режимам и у 11 (78,6%) из 14, пролеченных по длительным.

Таблица 19 – Оценка значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Фактор риска	Укороченный режим ХТ, n = 18		Длительный режим ХТ, n = 11		p	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
Бактериовыделение более 3-х месяцев	0	0,0	4	36,0	0.006	0.456*

* – сила связи относительно сильная

Таким образом, установлено, что сохранение бактериовыделения более 3 месяцев от начала химиотерапии, статистически значимо влияет на исход – проведение химиотерапии по длительному режиму ($\chi^2 = 7.593$; $p = 0.006$).

* * *

Разработанные варианты и концепция формирования укороченных режимов ХТ позволили применить индивидуальный подход, использовать наиболее эффективные ПТП и сократить основной курс ХТ до 12 месяцев у

73,0% детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ.

3.5. Результаты наблюдений за пациентами через 1 год после завершения лечения

Для оценки эффективности и безопасности укороченных режимов химиотерапии у детей старшего возраста и подростков, больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ за всеми пациентами проводилось наблюдение в течение 1 года после завершения основного курса химиотерапии.

Комплексное обследование включало: беседу с пациентом и родителями (о наличии жалоб, перенесенных заболеваниях после завершения основного курса лечения), клинический анализ крови (содержание гемоглобина, СОЭ, уровень лейкоцитов), биохимический анализ крови (общий билирубин, печеночные трансаминазы), общий анализ мочи, КТ ОГК.

Исследование проводилось на базе подросткового отделения ФГБНУ «ЦНИИТ» или в противотуберкулезном диспансере (учитывая отдаленное проживание пациента на территории РФ). В противотуберкулезном диспансере проводилось комплексное обследование пациентов и результаты исследования предоставлялись в виде выписки и данных КТ ОГК.

В целом, из 51 пациента наблюдение за отдаленными (1 год) результатами лечения проведено у 48 (94,0%), из них: 37 пролеченных по укороченным режимам и 11 – по длительным режимам. Во всех случаях жалоб на момент обследования никто не предъявлял. По результатам лабораторного исследования, все показатели гемограммы, биохимического анализа крови и общего анализа мочи были в пределах нормы. 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.

После завершения лечения: 18 из 48 пациентов продолжили обучение в школе, 16 поступили в высшие учебные заведения по месту жительства, 11 поступили в колледж и 3 пациента закончили обучение после 9 класса. Пациентам противорецидивные курсы химиотерапии не проводились.

Приводим клинические наблюдения:

Клинический пример № 4: 1 вариант укороченного режима

Пациентка Т., 15 лет, находился в детско-подростковом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» 13 месяцев.

Сопутствующее заболевание: нет.

Эпидемиологический анамнез: контакт с больным туберкулезом не установлен.

Фтизиатрический анамнез: туберкулинодиагностика проводилась регулярно, выраженные туберкулиновые реакции в 13 летнем возрасте. По этому поводу у фтизиатра не обследовалась, превентивную химиотерапию не получала.

История развития настоящего заболевания: заболевание выявлено при обращении за медицинской помощью, когда появились жалобы на приступообразный малопродуктивный кашель, повышение температуры тела до 38,0° С. Назначено лечение по поводу ОРВИ в течение 2-х недель – без эффекта. В связи с жалобами на боль в грудной клетке при вдохе проведена обзорная рентгенограмма органов грудной клетки – выявлены инфильтративные изменения в левом легком. Госпитализирована в детское инфекционное отделение с диагнозом: внебольничная левосторонняя пневмония. При микробиологическом исследовании мокроты – обнаружены КУМ. Проведены кожные иммунологические тесты: реакция на пробу Манту с 2 ТЕ – 15 мм пап; реакция на пробу с АТР – 15 мм пап. Заподозрен туберкулезный процесс, подросток переведен на лечение в Республиканскую туберкулезную больницу, где находилась 1,5 месяца. Проведена КТ ОГК: в верхней доле левого легкого определяются инфильтративные изменения с полостями распада. В тест-системе ВАСТЕС MGIT 960 выявлен рост МБТК, определена устойчивость HRZEPToAmKmOfx. Поставлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли левого лёгкого в фазе распада и обсеменения, МБТ (+). Пре-ШЛУ МБТ (HRZEPToAmKmOfx). Получала лечение по IV режиму химиотерапии: ZCsPasLfxPto – 34 дозы. Учитывая распространенность деструктивного процесса и наличие пре-ШЛУ МБТ, рекомендована госпитализация в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ».

Жалобы при поступлении: слабость, снижение аппетита.

Объективный осмотр: общее состояние удовлетворительное. Симптомы туберкулезной интоксикации выражены умеренно. Кожный покров физиологической окраски, чистый. В легких дыхание везикулярное, крепитация в верхних отделах слева. По остальным органам и системам – без патологии.

Лабораторные исследования при поступлении:

Микробиологическое исследование: при исследовании СРГ (3-хкратно) методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. В системе ВАСТЕС MGIT 960 рост МБТК выявлен. В тест-системе «СИНТОЛ»: определена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. В тест-системе ВАСТЕС MGIT 960: определена устойчивость к изониазиду, рифампицину,

пиразинамиду, этамбутолу, левофлоксацину, этионамиду; чувствительность сохранена к амикацину, капреомицину, моксифлоксацину, циклосерину, ПАСК, линезолиду.

При сравнении ТЛЧ МБТ, обнаружено расхождение спектра полученного по месту жительства (определена устойчивость к амикацину и канамицину), в лаборатории микробиологии ФГБНУ «ЦНИИТ»: чувствительность сохранена к амикацину и капреомицину.

Клинический анализ крови: повышение СОЭ до 32 мм/ч.

Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы.

Общий анализ мочи: показатели в пределах нормы.

КТ ОГК при поступлении (рис. 21а и 21б): в S1-2 верхней доли левого легкого участок инфильтрации, крупные округлой формы полости распада. Определяются мелкие очаги во всех отделах левого легкого, в верхней доле и S6 правого легкого. Увеличения внутригрудных лимфатических узлов не выявлено.

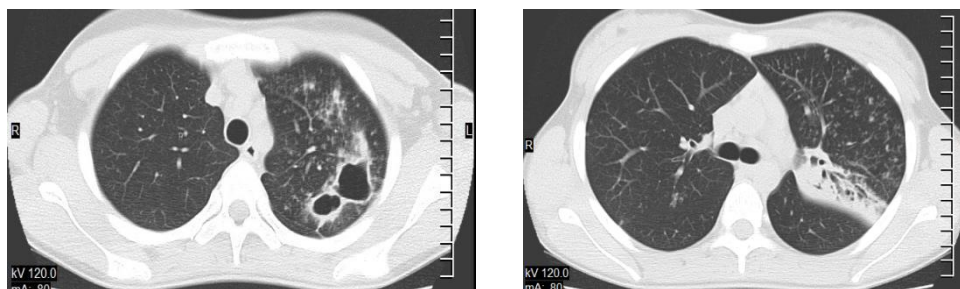


Рис. 21а и 21б – Аксиальные срезы КТ ОГК при поступлении

Клинический диагноз при поступлении: инфильтративный туберкулез левого легкого в фазе распада и двустороннего обсеменения, МБТ (+). Пре-ШЛУ МБТ (HRZEK_mOfILfxEto).

Сопутствующее заболевание: нет.

Лечение: учитывая, впервые выявленный распространенный деструктивный туберкулезный процесс, химиотерапия назначена по индивидуальному режиму.

Интенсивная фаза:

CmSpxCsPasLzd – 51 доза.

Cm – отменен, учитывая развитие не купируемой эозинофилии (до 35%).

Cs – отменен в связи с развитием лунатизма.

В схему химиотерапии добавлены Am и Цикломицин.

AmSfx Цикломицин PasLzd – 39 доз.

Am – отменен, получено 90 доз.

Sfx Цикломицин PasLzd – 90 доз.

Всего доз получено в интенсивную фазу: 180.

Динамика за время лечения по интенсивной фазе:

– прекращение бактериовыделения – через 1 месяц.

– купирование симптомов туберкулезной интоксикации – через 3 месяца.

– рентгенологическая динамика:

закрытие полостей распада – через 2 месяца.

значительное рассасывание инфильтративных изменений – через 4 месяца.

КТ ОГК (через 2 месяца лечения, рис. 22а и 22б): отмечается закрытие полостей распада и значительное рассасывание инфильтративных изменений.

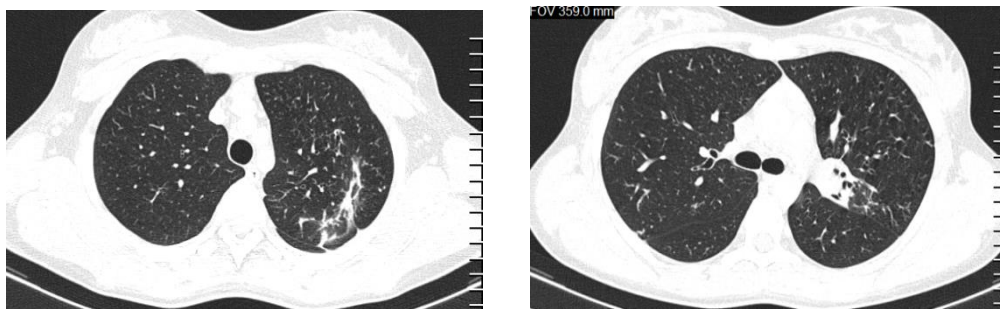


Рис. 22а и 22б – Аксиальные срезы КТ ОГК через 2 месяца лечения

Обоснование назначения укороченного режима: учитывая прекращение бактериовыделения через 1 месяц лечения, положительную рентгенологическую динамику в виде закрытия полостей распада к 2 месяцам лечения и значительного рассасывания инфильтративных изменений к 4 месяцам, принято решение о назначении 2 варианта укороченного режима химиотерапии (6/6) с завершением интенсивной фазы к 6 месяцам лечения и далее продолжить лечение по фазе продолжения укороченного режима в течение 6 месяцев:

Фаза продолжения:

Sfx Цикломицин PasLzd – 56 доз.

Lzd (Зеникс) заменен на Амизолид.

Sfx Цикломицин PasLzd (Амизолид) – 10 доз.

Lzd – отменен, учитывая развитие эозинофильной пневмонии.

Sfx Цикломицин Pas – 114 доз.

Прием препаратов переносила не удовлетворительно: токсическая реакция на Cs; аллергическая реакция на Cm; токсическая реакция на Lzd.

КТ ОГК (при выписке, рис. 23а и 23б): определяются участки пневмофиброза в S1-2 левого легкого. Визуализируются единичные очаговые уплотнения в S3, S6 правого и S3, S6, S10 левого легкого. На остальном протяжении обоих легких – без очаговых и инфильтративных изменений.

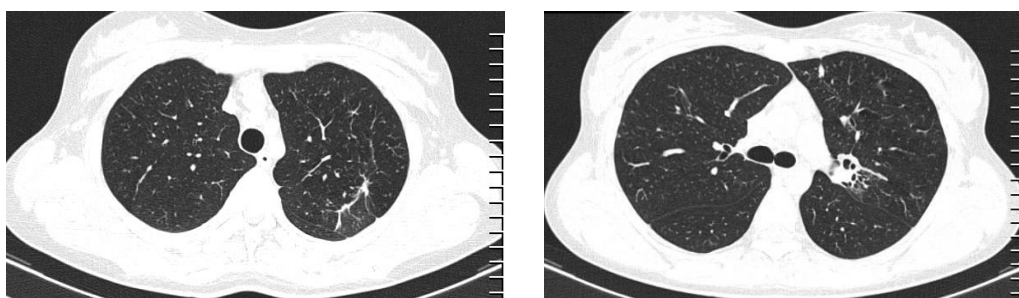


Рис. 23а и 23б – Аксиальные срезы КТ ОГК при выписке

Подросток выписан в стабильном состоянии по завершению основного укороченного курса химиотерапии под наблюдение участкового фтизиатра по месту жительства.

Клинический диагноз при выписке: очаговый туберкулез легких (S3, S6 правого и S3, S6, S10 левого) в фазе уплотнения, МБТ (-). Пре-ШЛУ МБТ (HRZEKmOfILfxEto).

После завершения основного курса химиотерапии пациент находился под наблюдением фтизиатра по месту жительства. Противорецидивный курс химиотерапии не получал.

Контрольное обследование через 1 год после завершения основного курса химиотерапии проведено в ФГБНУ «ЦНИИТ»:

Жалобы: отсутствуют.

Лабораторные исследования: показатели клинического, биохимического анализов крови, общего анализа мочи в пределах нормы.

КТ ОГК через год после завершения основного курса химиотерапии (рис. 24а, 24б): сохраняется участок пневмофиброза в S1-2 левого легкого и единичные очаговые уплотнения в легких без динамики. Данных за рецидив туберкулеза органов дыхания не выявлено.

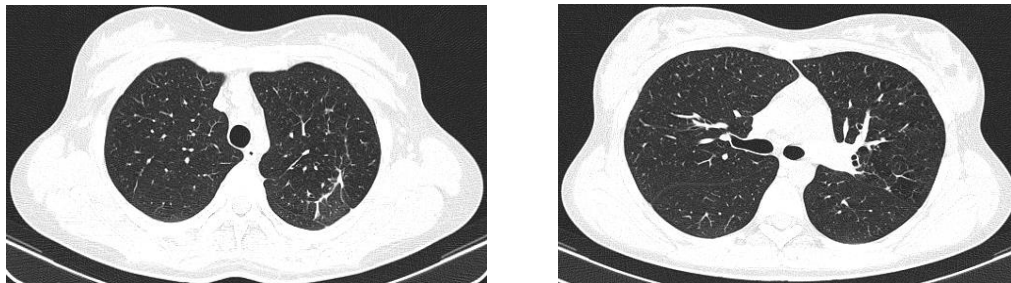


Рис. 24а, 24б – Аксиальные срезы КТ ОГК через 1 год после завершения основного укороченного курса химиотерапии

Эффективность персонифицированного подхода к назначению укороченного режима у пациента с пре-ШЛУ МБТ и развитием побочных реакций на противотуберкулезные препараты в представленном клиническом наблюдении подтверждается отсутствием рецидива через 1 год наблюдения.

* * *

Клинический пример № 5: 2 вариант укороченного режима

Пациент А., 17 лет, находился в детско-подростковом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» 12 месяцев.

Сопутствующее заболевание: нет.

Эпидемический анамнез: контакт с больным туберкулезом не установлен.

Фтизиатрический анамнез: туберкулинодиагностика проводилась регулярно. Вираз туберкулиновых реакций в 17 летнем возрасте, к фтизиатру не обращался, обследование не проводилось, превентивную химиотерапию не получал.

История развития настоящего заболевания: заболевание выявлено по жалобам (повышение температуры до 38,2° С, кашель с мокротой, насморк). Лечился амбулаторно. Получал симптоматическую и антибактериальную терапию в течение 10 дней – без эффекта. Доставлен скорой медицинской помощью в соматический стационар по месту жительства. Заподозрена внебольничная пневмония. Проведена обзорная рентгенограмма органов грудной клетки – справа полисегментарная инфильтрация легочной ткани с множественными полостями распада. Поставлен диагноз: внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония, острое течение, тяжелой степени. ДН II ст. Назначено лечение: инфузионная и антибактериальная терапия (меропинем, зеникс, цефтриаксон) в течение 4 дней – без эффекта. На контрольной обзорной рентгенограмме органов грудной клетки – изменения сохраняются без динамики. Учитывая сохранение жалоб на кашель, повышенную температуру тела до 38,0°С консультирован фтизиатром. Заподозрен инфильтративный туберкулез легких. Подросток переведен в Республиканский клинический ПТД, где находился на лечении 5 месяцев с диагнозом: инфильтративный туберкулез лёгких в фазе распада и обсеменения, МБТ (+). МЛУ МБТ (HR). При микробиологическом исследовании мокроты: КУМ обнаружены; ДНК МБТ обнаружена; выявлен рост МБТК. В тест-системе «СИНТОЛ» определена устойчивость к R. В тест-

системе «ВАСТЕС» определена устойчивость к HR. Учитывая МЛУ МБТ (HR), лечение назначено по IV режиму химиотерапии: пиразинамид, капреомицин, левофлоксацин, протионамид, циклосерин, ПАСК – получено 150 доз. На контрольной КТ ОГК: отмечается незначительное рассасывание инфильтративных изменений и сохранение полостей распада. Рекомендована госпитализация в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ».

Жалобы при поступлении: на слабость, повышение температуры тела до 38,0° С, кашель с мокротой.

Объективный осмотр: общее состояние средней степени тяжести. Симптомы туберкулезной интоксикации выражены. Кожный покров физиологической окраски, чистый. Дыхание в левом легком жесткое, в нижних отделах ослабленное, хрипов нет; справа – резко ослаблено, по задней поверхности грудной клетки в нижних отделах выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы. ЧДД = 25 в мин. По остальным органам и системам – без патологии.

Лабораторные исследования при поступлении:

Микробиологическое исследование: при исследовании мокроты (3-хкратно) методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом люминесцентной микроскопии КУМ обнаружены. В системе ВАСТЕС MGIT 960 рост МБТК выявлен. В тест-системе «СИНТОЛ» определена устойчивость к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. В тест-системе «ВАСТЕС» определена устойчивость к изониазиду, рифампицину, пиразинамиду, этамбутолу, амикацину, капреомицину, моксифлоксацину, левофлоксацину, этионамиду, циклосерину. Чувствительность сохранена к ПАСК и линезолиду.

Клинический анализ крови: отмечается повышение СОЭ до 110 мм/ч.

Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы.

Общий анализ мочи: показатели в пределах нормы.

КТ ОГК при поступлении (рис. 25а и 25б): отмечается обширная инфильтрация в правом легком по типу лобита с множественными полостями распада и очагами отсева в левое легкое. Незначительное количество свободного воздуха в плевральной полости и междолевых щелях справа. Увеличения внутригрудных лимфатических узлов не выявлено.

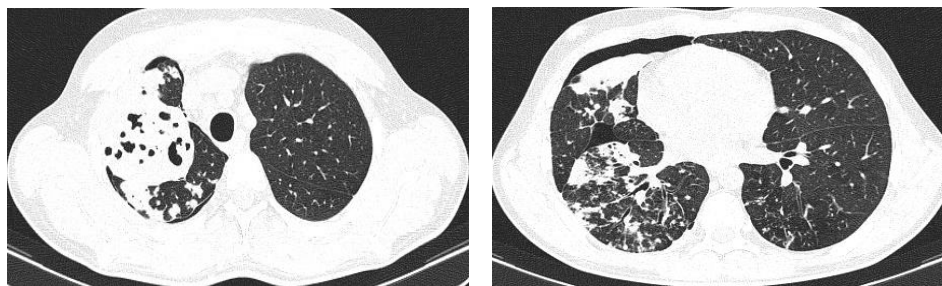


Рис. 25а и 25б – Аксиальные срезы КТ ОГК при поступлении

В связи с развитием спонтанного пневмоторакса проведена консультация торакального хирурга: дренирование плевральной полости не показано. По данным обзорной рентгенограммы органов грудной клетки расправление правого легкого – через 2 недели.

Клинический диагноз при поступлении: казеозная пневмония правого легкого и нижней доли левого легкого, МБТ (+). Пре-ШЛУ МБТ (HRZEAmCmLfxMfxEtoCs). Спонтанный пневмоторакс справа.

Лечение: учитывая, распространенный деструктивный туберкулезный процесс и определенную МЛУ МБТ по месту жительства, химиотерапия назначена по индивидуальному режиму.

ZCmMfxPtoLzd – 19 доз (не засчитано).

Проведена коррекция химиотерапии, учитывая впервые определенную пре-ШЛУ МБТ (HRZEAmCmLfxMfxEtoCs) по данным ТЛЧ МБТ в тест-системе ВАСТЕС MGIT 960.

SfxPasLzdBq – 120 доз.

Химиотерапию до операции переносил удовлетворительно.

К 4 месяцам лечения достигнуто прекращение бактериовыделения, однако, учитывая большой объем поражения легочной ткани и высокий риск прогрессирования специфического процесса, принято решение о проведении хирургического лечения.

КТ ОГК (перед операцией, рис. 26а, 26б и 26в): объем правого легкого уменьшен, тень средостения смещена вправо. На всем протяжении правого легкого сохраняются множественные фокусы уплотнения, очаги, полости распада.

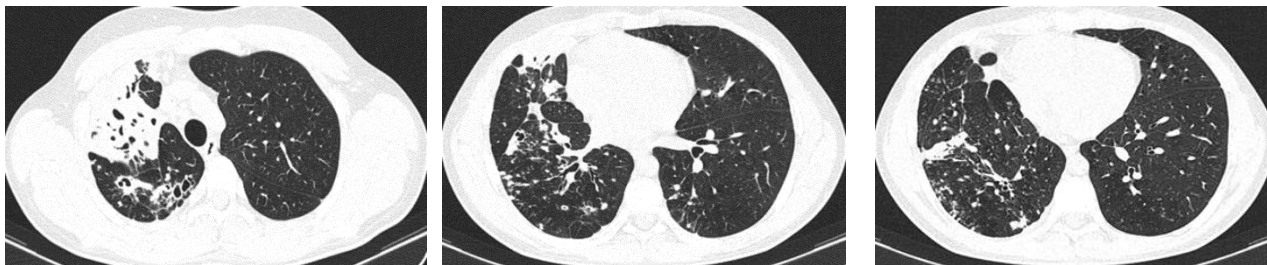


Рис. 26а, 26б, 26в – Аксиальные срезы КТ ОГК перед операцией

Хирургическое вмешательство: проведена консультация хирурга, показано оперативное лечение – VATC справа, плевропульмонэктомия с пластикой переднего средостения (рис. 27а и 27б).



Рис. 27а, 27б – макропрепарат: удаленное правое легкое

Исследование операционного материала.

Микробиологическое: методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом люминесцентной микроскопии – КУМ обнаружены. Рост МБТК в системе ВАСТЕС MGIT 960 не выявлен. Проведены ТЛЧ МБТ в тест-системе «СИНТОЛ»: определена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

Патоморфологическое исследование операционного материала: выраженная активность специфического воспаления.

Обоснование длительности химиотерапии после операции: учитывая пре-ШЛУ МБТ, отсутствие роста МБТК в тест-системе ВАСТЕС MGIT 960, отсутствие осложнений в послеоперационном периоде, большой объем операции (плевропульмонэктомия), выраженную активность специфического процесса, по данным патоморфологического исследования операционного материала принято решение провести укороченный до 12 месяцев курс химиотерапии

Химиотерапия после операции:

SfxPasLzdBq – 250 доз.

Всего в подростковом отделении получено: 370 доз.

Переносимость химиотерапии: удовлетворительная.

Учитывая включение Vq в схему ХТ, пациенту проводился контроль ЭКГ (первый месяц – 1 раз в неделю; далее 1 раз в месяц) с оценкой интервала QT. За все время наблюдения интервал QT оставался в пределах нормы.

КТ ОГК через 2 месяца после операции (рис. 28а, 28б, 28в): состояние после VATC плевропневмонэктомии. Левый гемиторакс уменьшен в объеме. В верхней доле левого легкого патологических изменений не определяется. В нижней доле левого легкого сохраняются единичные фокусы и множественные очаги. В структуре фокусов определяются кальцинированные включения. Данных за обострение туберкулезного процесса в единственном легком не выявлено.



Рис. 28а, 28б, 28в – Аксиальные срезы КТ ОГК через 2 месяца после операции

КТ ОГК (при выписке, рис. 29а, 29б, 29в): состояние после VATC плевропневмонэктомии. Левый гемиторакс уменьшен в объеме. В верхней доле левого легкого патологических изменений не определяется. В нижней доле левого легкого сохраняются частично кальцинированные единичные фокусы и множественные очаги.



Рис. 29а, 29б, 29в – Аксиальные срезы КТ ОГК при выписке

Учитывая риски при выполнении второго этапа хирургического лечения, проведение операции в настоящее время не показано. Выписан в стабильном состоянии по завершению основного укороченного курса химиотерапии под наблюдение участкового фтизиатра по месту жительства. Рекомендовано санаторно-курортное лечение без приема противотуберкулезных препаратов.

Клинический диагноз при выписке: множественные туберкулемы S6 левого легкого в фазе уплотнения с очагами отсева в нижнюю долю левого легкого, МБТ (-). Пре-ШЛУ МБТ (HREZLfxMfxEtoAmCmCs). Состояние после VATC справа плевропневмонэктомии с пластикой переднего средостения по поводу казеозной пневмонии.

После завершения основного курса химиотерапии пациент находился под наблюдением фтизиатра по месту жительства. Противорецидивный курс химиотерапии не получал.

Контрольное обследование через 1 год после операции проведено в ПТД по месту жительства:

Жалобы: отсутствуют.

Лабораторные исследования: показатели клинического, биохимического анализов крови, общего анализа мочи в пределах нормы.

КТ ОГК через год после операции (рис. 30а, 30б, 30в): в нижней доле левого легкого

сохраняются частично кальцинированные единичные фокусы и множественные очаги. Данных за рецидив специфического процесса в единственном легком не выявлено.



Рис. 30а, 30б, 30в – Аксиальные срезы КТ ОГК через 1 год после завершения основного укороченного курса химиотерапии

Клиническое наблюдение демонстрирует возможность назначения укороченного режима химиотерапии при проведении оперативного вмешательства большого объема – плевропульмонэктомия, по поводу казеозной пневмонии правого легкого, пре-ШЛУ МБТ. Эффективность персонифицированного подхода к назначению лечения подтверждена отсутствием рецидива через 1 год наблюдения.

* * *

Клинический пример № 6: 3 вариант укороченного режима

Пациент Т., 17 лет, находился в детско-подростковом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» 12 месяцев.

Эпидемиологический анамнез: контакт с отцом больным инфильтративным туберкулезом верхней доли правого легкого, МБТ (+). ЛУ МБТ к R.

Фтизиатрический анамнез: туберкулинодиагностика проводилась не регулярно. «Виразж» туберкулиновых реакций в 12-летнем возрасте. Со слов мамы состоял на учете у фтизиатра по месту жительства по поводу контакта с больным туберкулезом отцом (документация не предоставлена). В связи со сменой жительства у фтизиатра не наблюдался.

История развития настоящего заболевания: на фоне полного здоровья у подростка появился сухой кашель и насморк, лечился симптоматически. На флюорографии выявлены изменения в левом легком, было рекомендовано обследование у фтизиатра. Реакция на пробу с АТР – 12 мм папула. На КТ ОГК: в левом легком в С1,2,3,4,5 полиморфные множественные фокусы с участками распада и разнокалиберные очаги сливного характера. Поставлен диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли левого легкого в фазе распада. Назначено лечение по схеме: пиразинамид 1,5; ПАСК 9,0; протионамид 0,75; этамбутол 1,2; левофлоксацин 0,5; канамицин 1,0 – 240 доз. Переведен на фазу продолжения: пиразинамид 1,5; ПАСК 9,0; протионамид 0,75; левофлоксацин 0,5 – 29 доз. На КТ ОГК: положительная динамика в виде частичного рассасывания фокусов и части очагов в верхней доле слева. Рекомендована госпитализация в подростковое отделение ФГБНУ «ЦНИИТ» для решения вопроса о хирургическом лечении

Жалобы при поступлении: не предъявляет.

Объективный осмотр: общее состояние удовлетворительное. Симптомы туберкулезной интоксикации не выражены. Кожный покров физиологической окраски, чистый. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. По остальным органам и системам – без патологии.

Лабораторные исследования при поступлении:

Микробиологическое исследование: при исследовании СРГ (3-хкратно) методом ПЦР ДНК МБТ не обнаружена, методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. В системе ВАСТЕС MGIT 960 рост МБТК не выявлен.

Клинический анализ крови: показатели в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: показатели в пределах нормы.

Общий анализ мочи: показатели в пределах нормы.

КТ ОГК при поступлении (рис. 31а, 31б, 31в): множественные фокусы округлой формы с тенденцией к формированию туберкулем в верхней доле левого легкого. Увеличения внутригрудных лимфатических узлов не выявлено.



Рис. 31а, 31б, 31в – Аксиальные срезы КТ ОГК при поступлении

Клинический диагноз при поступлении: множественные туберкулемы верхней доли левого легкого в фазе распада, МБТ (-). Пре-ШЛУ МБТ (HRZEEtoAmLfxPasCs).

Лечение: учитывая, предшествующее лечение по месту жительства и данные лекарственной устойчивости источника инфекции (R), химиотерапия назначена по индивидуальному режиму.

ZPasPtoMfx – 33 доз.

Химиотерапию до операции переносил удовлетворительно.

Хирургическое вмешательство: учитывая формирование множественных туберкулем слева, проведена консультация хирурга, показано оперативное лечение.

Операция: ВАТС слева, верхняя лобэктомия.

Исследование операционного материала.

Микробиологическое: методом ПЦР обнаружена ДНК МБТ, методом люминесцентной микроскопии – КУМ обнаружены. Рост МБТК в системе ВАСТЕС MGIT 960 выявлен. Проведены ТЛЧ МБТ в тест-системе «СИНТОЛ»: определена устойчивость МБТ к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. В тест-системе ВАСТЕС MGIT 960 проведены ТЛЧ МБТ: определена лекарственная устойчивость к изониазиду, рифампицину, пипразинамиду, этамбутолу, этионамиду, амикацину, левофлоксацину, Лекарственная чувствительность МБТ сохранена к капреомицину, моксифлоксацину, линезолиду.

Патоморфологическое исследование операционного материала: умеренная активность специфического воспаления.

Обоснование длительности химиотерапии после операции: учитывая объем операции (удаление доли легкого), данные патоморфологического исследования операционного материала (умеренная активность туберкулезного процесса), наличие роста МБТК и впервые определенную пре-ШЛУ МБТ, продолжить химиотерапию в течении 12 месяцев после операции.

Химиотерапия после операции:

ZPtoMfxPas – 11 доз.

Учитывая определенную МЛУ МБТ (HRFq) в тест-системе «СИНТОЛ», схема химиотерапии изменена: ZEPtoMfxPas – 19 доз.

Учитывая лекарственную устойчивость МБТ к HRZEEtoAmLfxCsPas в тест-системе ВАСТЕС MGIT 960 схема химиотерапии изменена:

SmMfxLzdVq – 180 доз.

Капреомицин отменен в связи с достижением 180 доз.

MfxLzdVq – 77 доз.

Vq отменен, учитывая удлинение интервала QTc по данным ЭКГ.

Учитывая развитие кардиотоксической реакции, стабильную рентгенологическую картину и невозможность сформировать режим химиотерапии из 3 ПТП, принято решение о завершении основного курса ХТ.

Всего получено: 258 доз.

КТ ОГК через 2 месяца после операции (рис. 32а, 32б, 32в): состояние после лобэктомии слева. Левый гемиторакс уменьшен в объеме. В зоне оперативного вмешательства определяются массивные наслоения по ходу костальной, медиастинальной и межсегментарной плевры.

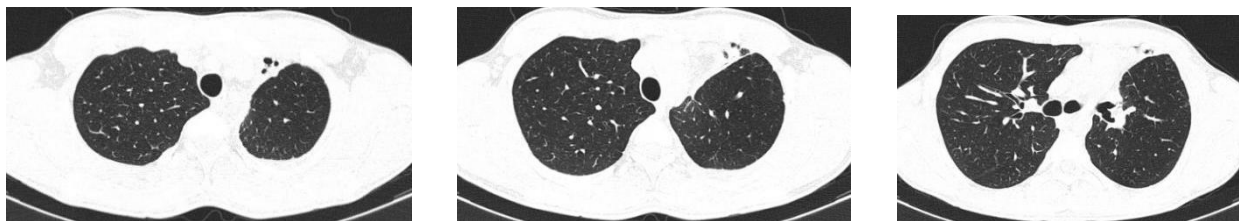


Рис. 32а, 32б, 32в – Аксиальные срезы КТ ОГК через 2 месяца после операции

КТ ОГК (при выписке, рис. 33а, 33б, 33в): левый гемиторакс уменьшен в объеме за счет резекции верхней доли. В зоне культи верхнедолевого бронха определяется цепочка металлических скоб. Очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено.



Рис. 33а, 33б, 33в – Аксиальные срезы КТ ОГК при выписке

Выписан в стабильном состоянии по завершению основного укороченного курса химиотерапии под наблюдение участкового фтизиатра по месту жительства.

Клинический диагноз при выписке: состояние после VATS верхней лобэктомии слева по поводу множественных туберкулем.

После завершения основного курса химиотерапии пациент находился под наблюдением фтизиатра по месту жительства. Противорецидивный курс химиотерапии не получал.

Контрольное обследование через 1 год после операции проведено в ПТД по месту жительства:

Жалобы: отсутствуют.

Лабораторные исследования: показатели клинического, биохимического анализов крови, общего анализа мочи в пределах нормы.

КТ ОГК через год после операции (рис. 34а, 34б, 34в): в зоне культи верхнедолевого бронха определяется цепочка металлических скоб. Свежих очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено. Данных за рецидив туберкулеза органов дыхания нет.



Рис. 34а, 34б, 34в – Аксиальные срезы КТ ОГК через 1 год после завершения основного укороченного курса химиотерапии

Клинический пример демонстрирует эффективность индивидуального подхода при назначении укороченного режима химиотерапии у пациента с пре-ШЛУ МБТ, с проведением хирургического вмешательства и развитием побочной реакции на препарат резерва (Bq), что потребовало досрочного завершения основного курса химиотерапии.

Резюме

Впервые доказана возможность проведения ХТ по укороченным режимам как впервые выявленным больным, так и пациентам, поступившим на повторное лечение. Необходимым и важным условием для назначения укороченного режима является микробиологическое исследование любого диагностического материала с постановкой ТЛЧ МБТ к полному спектру ПТП. Следует отметить, что впервые в России и мире доказана возможность проведения укороченных режимов химиотерапии при хирургическом лечении туберкулеза органов дыхания. В нашем исследовании у 70,0% пациентов, пролеченных по укороченным режимам, проведены операции на различных этапах ХТ, у 30,0% из них данные о МЛУ/пре-ШЛУ МБТ впервые получены из операционного материала. Доказана возможность проведения ХТ 4 ПТП в течение 12 месяцев без снижения эффективности лечения пациентов. У всех больных, пролеченных по различным вариантам укороченных режимов химиотерапии схемы ПТП были индивидуальными и не повторялись ни в одном случае. Назначение препаратов «off-label», в том числе бедаквилина потребовалось в 43,0% случаев.

Установлено, что условия, обозначенные в клинических рекомендациях, как ограничивающие возможность проведения ХТ по

укороченным режимам: «лекарственная устойчивость к Fq», «лечение ПТП 2 ряда более 1 месяца», «распространенный туберкулезный процесс» – статистически значимо не влияют на возможность назначения укороченного режима ХТ в детской возрастной группе. Доказано, что длительные режимы ХТ, статистически значимо чаще назначаются при: «сохранении бактериовыделения более 3 месяцев лечения», «развитии побочных реакций» и «хирургическом лечении» при условии проведения операций через 10 и более месяцев от начала ХТ, проведении двухэтапных операций и прогрессировании специфического процесса после операции.

Эффективность и безопасность разработанных подходов к применению укороченных режимов ХТ доказана на основании результатов отдаленных наблюдений за пациентами: у 97,0% пациентов рецидива туберкулеза органов дыхания не выявлено. Возможно сокращение сроков лечения и количества ПТП в схеме ХТ, с учетом динамического наблюдения за пациентами в течение основного курса лечения.

ГЛАВА 4.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ УКОРОЧЕННЫХ РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Данные главы отражены в тезисах:

1) 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.

2) 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.

3) 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.

4.1. Оценка переносимости химиотерапии туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков

Оценка переносимости ХТ у пациентов проводилась на основе персонализированного подхода – мониторинг биомаркеров нормального функционирования различных органов и систем организма [60]. До назначения противотуберкулезных препаратов и в динамике, учитывались: жалобы, данные клинического осмотра, лабораторные исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) и ЭКГ-мониторинг.

У 70,0% (26/37) пациентов, пролеченных по укороченным режимам отмечено развитие побочных реакций. В целом у 26 пациентов диагностировано 50 случаев развития ПР. Проанализирована частота встречаемости и виды ПР (рис. 35).

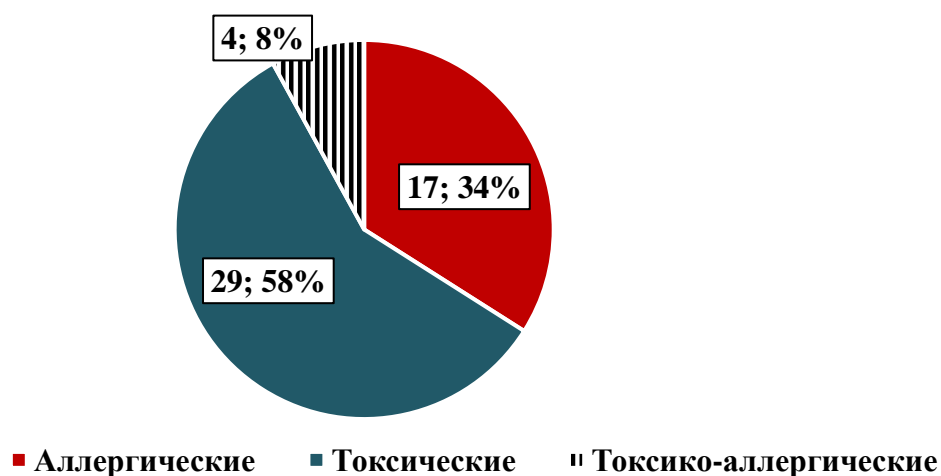


Рис. 35 – Частота встречаемости и виды побочных реакций

С наибольшей частотой развивались токсические ПР – в 58,0% (29/50) случаев, аллергические – в 34,0% (17/50), токсико-аллергические – в 8,0% (4/50).

Среди токсических ПР преобладали нейротоксические реакции – в 7 (24,0%) из 29 случаев (на Cs в виде снижения настроения, плаксивости, галлюцинаций), суставной болевой синдром в 7 (24,0%) случаях (на Z – в 6 и на Sfx – в 1) и миелотоксические реакции – в 6 (21,0%) случаях (лейкопения на Sfx – в 2, на Lzd – в 1, на Am и Mox – по 1 случаю; анемия на Lzd – в 1 случае) (рис. 36).

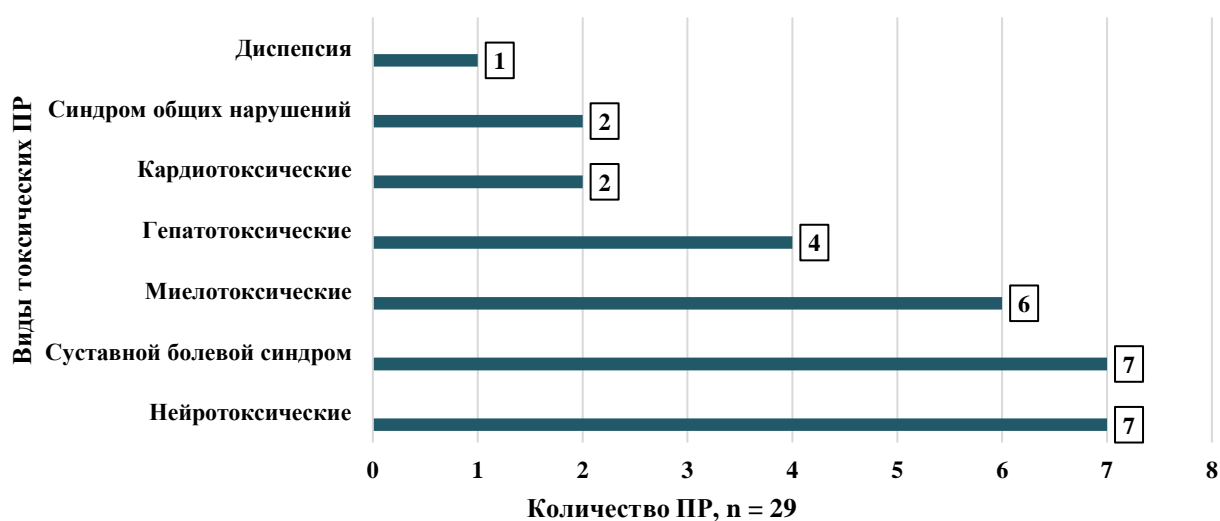


Рис. 36 – Виды токсических побочных реакций

Биомаркерами, при контроле миелотоксических ПР, служили уровни лейкоцитов и гемоглобина: лейкопения ($2,6-2,9 \times 10^9/\text{л}$) и снижение уровня гемоглобина до 80 г/л отмечены в 6 случаях. Гепатотоксические реакции развились в 4 (14,0%) случаях: по 1 случаю на Lzd, Z, Mfx, Pto. Повышение биомаркеров функции печени (показатели АЛТ/АСТ) отмечено до 232,6/171,7 Ед/л. Кардиотоксические ПР на Вq в виде удлинения интервала QTc (до 474 мс) зафиксированы в 2 (7,0%) случаях.

В качестве биомаркера аллергических реакций, оценивался показатель эозинофилии (рис. 37).

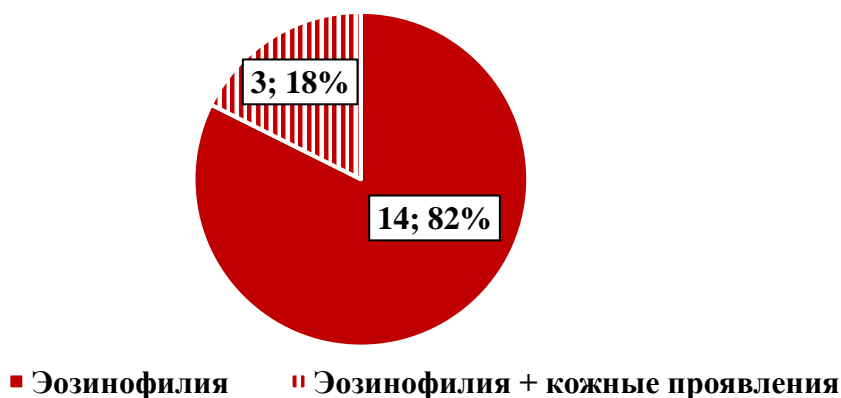


Рис. 37 – Проявления аллергических побочных реакций

Следует отметить, что наиболее частым проявлением аллергической реакции на ПТП служила изолированная эозинофилия в 14 (82,0%) из 17 случаев, в остальных 3 (18,0%) отмечена эозинофилия в сочетании с клиническими проявлениями в виде высыпаний на коже и зуда.

Проанализированы токсико-аллергические реакции на ПТП, из 4: фотодерматоз – 1 случай; сочетание аллергической сыпи и гепатотоксической реакции (DRESS-синдром) – 1; эозинофильная пневмония – 2 случая. При сочетанном развитии аллергической сыпи и гепатотоксической реакции, у пациента отмечено повышение уровня ферментов (АЛТ/АСТ) до 232,6/171,7 Ед/л. У 3 пациентов с проявлением аллергических ПР: у 1 с проявлениями фотодерматоза – повышение эозинофилов до 15,0%; с эозинофильной пневмонией – в 1 случае

эозинофилы в пределах нормы, еще в 1 – эозинофилы 0%. Таким образом, обращает на себя внимание, что у пациентов с токсико-аллергическими ПР, отмечаются выраженные проявления, с поражением нескольких органов или систем.

Проанализирован риск развития ПР при включении различных ПТП в укороченный режим химиотерапии (табл. 20): проводилась оценка взаимосвязи между назначением ПТП и развитием ПР.

Таблица 20 – Риск развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты

Препараты	Число больных	Число больных, принимавших препарат	Из них с ПР		p*
			Абс.	%	
Z	37	28	8	29,0	0,071
Pto	37	20	1	5,0	0,350
Am	37	10	2	20,0	0,017
Cm	37	14	11	79,0	< 0,001
Sfx	37	21	6	29,0	0,020
Mfx	37	10	2	20,0	0,017
Pas	37	27	4	15,0	0,198
Cs	37	30	7	23,0	0,156
Lzd	37	24	7	29,0	0,031
Bq	37	16	2	12,5	0,096

* – использовался критерий χ^2 Пирсона

Установлено, что 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 ($\chi^2 = 5.456$; $p < 0,05$), Mfx ($\chi^2 = 5.709$; $p < 0,05$), Lzd ($\chi^2 = 4.676$; $p < 0,05$).

Проведена оценка степени тяжести 50 ПР: в 34 случаях по шкале DMID и в 16 случаях отдельно оценивался показатель изолированной эозинофилии. На рисунке 38 представлена частота развития ПР различной степени тяжести по шкале DMID.

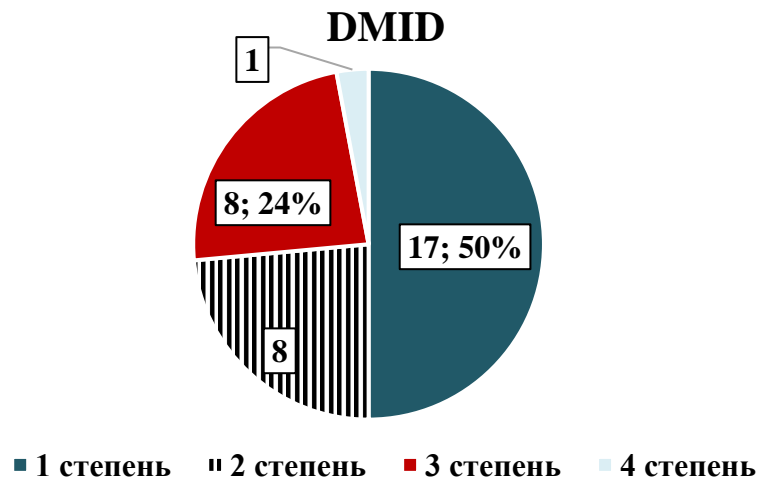


Рис. 38 – Частота развития побочных реакций по степени тяжести (шкала DMID)

В нашем исследовании, из 34 ПР в половине случаев – 17 (50,0%) отмечалось развитие побочных реакций 1 степени тяжести; с одинаковой частотой развивались ПР 2 и 3 степени – по 8 (24,0%) случаев и в 1 (3,0%) случае – 4 степени тяжести.

Отдельно проведена оценка степени тяжести ПР по показателю эозинофилии (рис. 39).

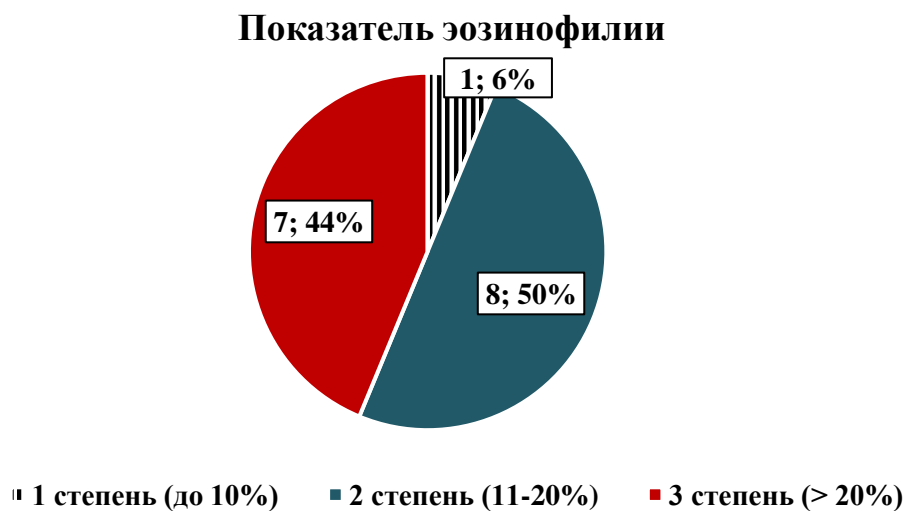


Рис. 39 – Оценка степени тяжести побочных реакций по показателю эозинофилии

В половине случаев отмечена эозинофилия 2 степени тяжести – в 50,0% (8/16) случаев, 3 степени – в 44,0% (7/16), 1 степени – в 6,0% (1/16).

Таким образом, при оценке биомаркера аллергических ПР установлено, что в 94,0% случаев отмечалась эозинофилия 2 и 3 степени тяжести.

При оценке срока развития ПР на ПТП применялись методы описательной статистики: в качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1-Q3]). В целом из 50 ПР: 42 (84,0%) развились в ИФ, 8 (16,0%) – в ФП (рис. 40).

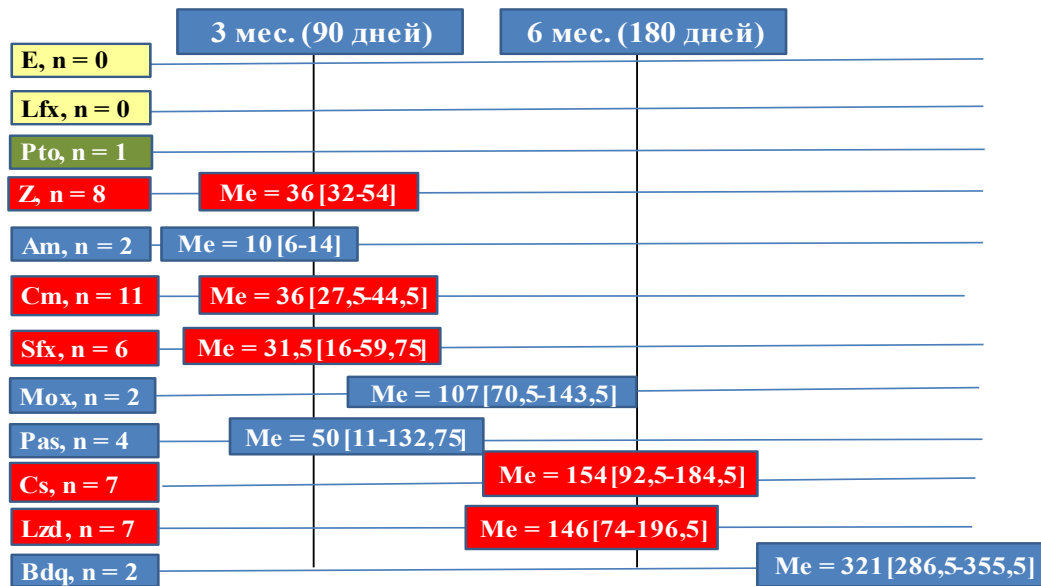
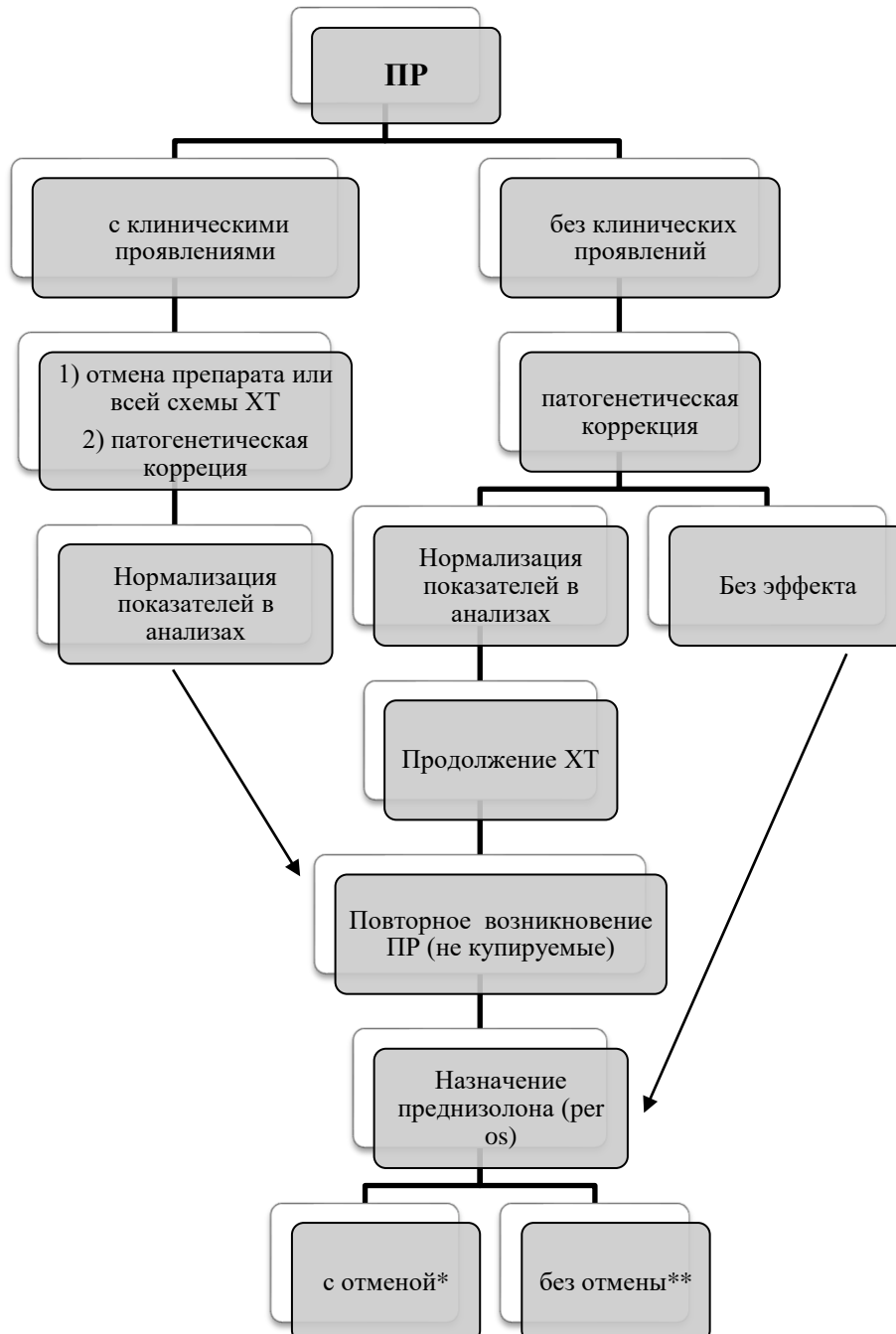


Рис. 40 – Сроки развития побочных реакций на противотуберкулезные препараты

Установлено, что ПР на Am, Z, Cm, Sfx, Pas развивались в течение первых 90 дней проведения химиотерапии. Медиана срока развития ПР на препараты составила: Am – 10 дней [6-14], Sfx – 31,5 [16-59,75], Z – 36 [32-54], Cm – 36 [27,5-44,5], Pas – 50 [11-132,75]. В течение 180 дней лечения ПР отмечены на Mfx, Cs, Lzd. Медиана срока развития ПР составила: Mfx – 107 [70,5-143,5], Lzd – 146 [74-196,5], Cs – 154 [92,5-184,5], на Bq – 321 [286,5-355,5]. ПР не отмечены на препараты E и Lfx. На Pto медиана не была просчитана, в связи с развитием только 1 ПР у одного пациента.

4.2. Алгоритм диагностики и коррекции побочных реакций на химиотерапию туберкулеза у детей старшего возраста и подростков

С целью совершенствования лечения туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков разработан алгоритм диагностики и коррекции ПР (рис. 41).



* – отмена преднизолона после нормализации лабораторных показателей

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

Рис. 41 – Алгоритм диагностики и коррекции побочных реакций на химиотерапию туберкулеза

При развитии ПР с клиническими проявлениями: отменяли «препарат-виновник» или всю схему ХТ и назначали патогенетическую терапию в зависимости от вида и степени выраженности побочных реакций (преднизолон 1-2 мг/кг/сутки внутривенно, физиологический раствор, раствор глюкозы 5,0%, антигистаминные, желчегонные препараты, гепатопротекторы). После купирования жалоб и нормализации показателей в анализах продолжалось лечение пациентов по индивидуальным режимам ХТ.

При развитии ПР без клинических проявлений: назначалась патогенетическая терапия. При необходимости проводилась коррекция ХТ – замена «препарата-виновника» для составления полноценной комбинации ПТП.

При повторном развитии ПР требовалось назначение преднизолона (per os) и такие ПР расценивались, как не купируемые.

Разработана и запатентована схема назначения преднизолона (патент № 2772058 «Способ лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при возникновении побочных реакций» от 16.05.2022 г.): преднизолон назначается в дозе 0,3 мг/кг в сутки (максимальная суточная доза – 20 мг). Терапия проводится в течение 10-14 дней (до нормализации уровня показателей крови), затем доза преднизолона снижается 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, доза преднизолона увеличивается на 1,25 мг и не снижается на весь период проведения противотуберкулезной ХТ. Отмена преднизолона проводится после завершения курса ХТ.

У 26 из 37 пациентов, пролеченных по укороченным режимам, развилось 50 ПР, из которых 40 (80,0%) – купировались на фоне патогенетической терапии. Коррекция ПР представлена таблице 21.

Таблица 21 – Виды побочных реакций на противотуберкулезные препараты и патогенетическая коррекция

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ	КОЛИЧЕСТВО ПР	ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
Аллергические	13	- антигистаминная
Нейротоксические	7	- дезинтоксикационная - витамины группы В
Суставной болевой синдром	7	- противовоспалительная терапия (НПВС)
Миелотоксические	4	- преднизолон парентерально - дезинтоксикационная - препараты железа перорально
Гепатотоксические	3	- гепатопротекторы парентерально - преднизолон парентерально - дезинтоксикационная
Кардиотоксические	2	отмена Вq
Синдром общих нарушений	1	- дезинтоксикационная
Диспепсия	1	- гастропротекторная
Фотодерматоз	1	- антигистаминная
Эозинофильная пневмония	1	- преднизолон парентерально - дезинтоксикационная
ВСЕГО		40

Как видно из таблицы, в большинстве случаев пациентам назначали антигистаминную терапию в 13 из 40 случаев. Наиболее сложными случаями, которые потребовали назначения нескольких видов медикаментозной коррекции являлись миелотоксические (4 случая), гепатотоксические (2 случая) реакции и эозинофильная пневмония (1 случай). В остальных случаях патогенетическая коррекция не представляла затруднений. При развитии 2 кардиотоксических ПР патогенетическая коррекция не проводилась, в связи с отменой Вq и последующей нормализацией интервала QTc в течение 7 дней.

У 7 (27,0%) из 26 пациентов с не купируемыми ПР – потребовалось назначение гормональной терапии (преднизолон). Из 7 – в 1 случае назначали преднизолон сроком до 2-х месяцев, в 6 – терапия сопровождения преднизолоном проводилась весь период лечения. В целом у 7 подростков развились 10 ПР (таблица 22).

Таблица 22 – Виды не купируемых побочных реакций

Вид не купируемых ПР	Количество ПР	Оценка степени тяжести	
		DMID	эозинофилия
Аллергические	4	-	1 степень – 3 2 степень – 1
Токсические (4):			
- лейкопения	2	2 степень – 1	-
- гепатотоксические	2	3 степень – 3	
Токсико-аллергические (2):			
- эозинофильная пневмония	1	3 степень – 1	-
- гепатотоксическая реакция + аллергическая сыпь	1	4 степень – 1	
ВСЕГО	10	6	4

Как видно из таблицы, преобладали аллергические и токсические реакции – по 4 случая; токсико-аллергические отмечены в 2 случаях.

Проведена оценка степени тяжести 10 ПР: в 6 случаях по шкале DMID и в 4 случаях отдельно оценивался показатель изолированной эозинофилии. Из 6: 3 степень тяжести – 4 случая, 2 и 4 степень – по 1 случаю. По показателю эозинофилии из 4 ПР: 1 степень – в 3 случаях, 2 степени – в 1 случае.

Разработанный алгоритм диагностики и коррекции ПР позволил своевременно диагностировать развитие не купируемых ПР, назначить гормональную терапию по разработанной методике и эффективно завершить основной курс ХТ у всех пациентов.

Таким образом, у пациентов, больных туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ, пролеченных по укороченным режимам, развитие побочных реакций на ПТП отмечено в 70,0% случаев. Стоит отметить, что в 84,0% ПР развиваются в ИФ лечения. В преобладающем числе случаев – 58,0% у пациентов регистрировались токсические ПР.

Наибольшие трудности были связаны с проведением химиотерапии пациентам с не купируемыми обычными патогенетическими средствами побочными реакциями – 27,0% случаев. В ходе исследования был разработан алгоритм диагностики и коррекции побочных реакций на основе применения преднизолона. Стратегия персонализированного подхода, основанная на выборе ключевых биомаркеров для оценки различных видов побочных реакций, позволила своевременно диагностировать и эффективно купировать их проявления и завершить основной курс ХТ у всех пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным официальной статистики за 2023 г., доля больных туберкулезом с МЛУ МБТ детей и подростков держится на высоком уровне: 37,3% и 41,6% соответственно [55]. За последние пять лет произошли значительные перемены в терапии туберкулеза органов дыхания в детской возрастной группе: внедрение новых ПТП (линезолид, бедаквилин, деламаид) в клиническую практику, изменение классификации препаратов для лечения туберкулеза с МЛУ МБТ, разработка укороченных режимов ХТ. Однако стоит отметить, что все проведенные исследования основаны на ограниченной выборке пациентов (детей и подростков). В клинических рекомендациях «Туберкулез у детей» (2022 г.) условия по применению укороченных режимов (IV и V режимы) подходят для ограниченного числа больных [52], так как они применимы для пациентов: с ограниченными и «малыми формами» туберкулеза; с сохраненной лекарственной чувствительностью к Fq; без побочных реакций на противотуберкулезные препараты; не получавших лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда более чем 1 месяц. Помимо этого, укороченные режимы химиотерапии не рекомендуются пациентам, у которых применялись хирургические методы лечения.

Таким образом, отсутствие научно-обоснованных критериев для назначения укороченных режимов химиотерапии определило актуальность и 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.

В ходе исследования были решены следующие задачи:

1. Изучена структура клинических форм, течение туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков, дана оценка значимости влияния определения полного спектра лекарственной

чувствительности возбудителя на исход лечения у впервые выявленных пациентов и поступивших на повторное лечение.

3. Разработан 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. Дана оценка значимости 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. Дана оценка эффективности 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. Изучена переносимость укороченных режимов химиотерапии и разработан способ коррекции побочных реакций на основе применения преднизолона.

Проведено открытое когортное проспективное несравнительное исследование, в которое был включен 51 больной туберкулезом органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ, находившийся на лечении в детско-подростковом отделении ФГБНУ «ЦНИИТ» за период с 2017 по 2021 гг. Исследование являлось открытым на основании включения в схемы химиотерапии препаратов, не имеющих в инструкции показания «туберкулез» и/или их применения в течение сроков, превышающих указанные в инструкциях, на которые необходимо разрешение ВК и наличие информированного согласия от родителей (законных представителей) пациента. В течение всего курса химиотерапия проводилась в контролируемых условиях клиники института. Из 51 пациента: 16 (31,0 %) –

впервые выявленные, 35 (69,0 %) – поступили для проведения повторного лечения из различных регионов Российской Федерации. В структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания при поступлении преобладал инфильтративный туберкулез – 55,0% случаев. Доля пациентов с казеозной пневмонией, фиброзно-кавернозным туберкулезом, эмпиемой плевры, диссеминированным туберкулезом, генерализованным туберкулезом и туберкулезом ВГЛУ, осложненным плевритом, в целом составила 28,0%. Деструктивные процессы диагностированы в 76,0% случаев. Осложненное течение отмечено у 20,0% пациентов. Из 51 пациента по данным ТЛЧ МБТ у 47,0% – определена МЛУ, у 51,0% – пре-ШЛУ, у 2,0% – ШЛУ возбудителя. По данным микробиологического исследования у 16 впервые выявленных больных определено 14 вариантов ЛУ МБТ; у 35 пациентов, поступивших на повторное лечение – 23 варианта, что говорит о необходимости индивидуального подхода к назначению химиотерапии.

Особое внимание было уделено анализу причин поступления на повторное лечение 35 пациентов: в половине случаев они были направлены в клинику института в связи с торпидным течением специфического процесса – 51,7% (18/35). Из 18 пациентов у 7 (39,0%) причиной торпидного течения заболевания было наличие распространенного деструктивного процесса в легких, а в 11 (61,0%) – проведение химиотерапии по I режиму, в связи с отсутствием бактериовыделения и информации об источнике инфекции. За период нахождения в клинике института данные об устойчивости МБТ у этих пациентов были получены при исследовании различного диагностического материала, из 11: СРГ – 1, БАЛ – 3, мазок из уха – 1, впервые из операционного материала – 6 и проведены ТЛЧ МБТ. Представляли интерес пациенты – 34,3% (12/35), которым при госпитализации по месту жительства химиотерапия проводилась без учета полного спектра ЛУ МБТ, при наличии бактериовыделения. При поступлении в клинику института у всех 12 пациентов при микробиологическом исследовании МГМ (тест система «Синтол») и методом

посева на жидких питательных средах получена дополнительная информация о лекарственной устойчивости МБТ к ПТП в сравнении с данными, определенными по месту жительства, что позволило скорректировать схему химиотерапии и достичь абациллирования у всех пациентов.

С целью совершенствования лечения туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков разработан алгоритм формирования укороченных режимов химиотерапии на основе первоочередного включения в схему (при сохранении чувствительности МБТ) противотуберкулезных препаратов, обладающих бактерицидным действием: пипразинамида, этамбутола, бедаквилина, линезолида и фторхинолона (патент на изобретение «Способ формирования укороченных режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей старшего возраста и подростков» № 2020133971 от 02.06.2021 г.).

Назначение укороченных режимов химиотерапии, основанное на результатах микробиологического исследования диагностического материала у пациента и/или источника инфекции, оценке динамики специфического процесса (сроки абациллирования, закрытия полостей распада, рассасывания очаговых и инфильтративных изменений) определило возможность изменения подходов к применению этих режимов в комплексе с хирургическим лечением. В целом по укороченным режимам пролечено – 37 (73,0%) из 51 пациента. Укороченные режимы назначались по 3 вариантам в зависимости от необходимости проведения хирургического лечения на этапе химиотерапии.

По 1 варианту (химиотерапия без хирургического лечения) 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.

По 2 варианту (хирургическое лечение на этапе химиотерапии) пролечено 40,0% (15/37) 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); отсутствие обострения через 2 месяца после операции по данным КТ ОГК.

По 3 варианту (МЛУ/пре-ШЛУ МБТ впервые определена из операционного материала) пролечено 30,0% (11/37) пациентов. Минимальная длительность химиотерапии после операции – 3 мес. у 4 пациентов была обоснована проведением химиотерапии до операции с учетом ТЛЧ МБТ у источника инфекции в течение 9 мес., отсутствием роста МБТК при микробиологическом исследовании операционного материала, отсутствием осложнений в послеоперационном периоде, а также отсутствием обострения специфического процесса через 2 месяца по результатам рентгенологического исследования. Максимальная длительность химиотерапии – 12 месяцев у 4 подростков, которым лечение до операции проводилось без учета ТЛЧ МБТ источника, а при микробиологическом исследовании операционного материала получен рост МБТК, что свидетельствовало об активности специфического процесса.

В ходе исследования дана оценка значимости условий, представленных в клинических рекомендациях «Туберкулез у детей» (2022 г.), как ограничивающих назначение химиотерапии по укороченному режиму. 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, обозначенные условия не влияют на возможность назначения укороченного режима ХТ.

У всех пациентов с бактериовыделением проведена оценка значимости влияния срока абациллирования на длительность химиотерапии. За фактор

риска, приводящий к проведению химиотерапии по длительному режиму принят – «сохранение бактериовыделения более 3-х месяцев». Бактериовыделение отмечено у 18 (48,6%) из 37 пациентов, пролеченных по укороченным режимам – прекращение бактериовыделения в период до 3 мес. ХТ – во всех случаях; и у 11 (78,6%) из 14, пролеченных по длительным режимам – сохранение бактериовыделения более 3 мес. – в 4 случаях ($\chi^2 = 7.593$; $p = 0.006$).

Хирургическое лечение проведено у 40 (78,4%) из 51 пациента. Установлена статистическая взаимосвязь между фактором риска «хирургическое лечение» и исходом – проведение химиотерапии по длительному режиму ($\chi^2 = 5.307$; $p = 0,022$). Однако у 26 пациентов в комплексном лечении которых применялось хирургическое лечение, химиотерапия проведена по укороченному режиму. Дополнительно, у всех 40 оперированных пациентов, проанализированы факторы, которые могли оказать влияние на проведение ХТ по длительному режиму. Установлено, что статистически значимо на исход (проведение химиотерапии по длительному режиму) влияют следующие факторы: «срок проведения операции через 10 мес. и более» ($\chi^2 = 21.567$; $p < 0,001$); «прогрессирование специфического процесса после операции» ($\chi^2 = 3.910$; $p = 0,049$), проведение «двухэтапных операций» ($\chi^2 = 8.254$; $p = 0,005$). Развитие осложнений после операций (выпот в плевральной полости 50-70 мл; ограниченный пневмоторакс) не оказало статистически значимого влияния на исход – проведение химиотерапии по длительному режиму ($\chi^2 = 3.663$; $p = 0.056$).

У пациентов, пролеченных по длительным режимам, основной причиной проведения операций через 10 и более месяцев от начала химиотерапии было торпидное течение распространенных деструктивных процессов, развившихся в результате позднего выявления заболевания – 64,0% (9/14). Двухэтапные операции, проведенные 4 пациентам, требовали восстановительного периода и были проведены во всех случаях с интервалом 6 месяцев, что оказало влияние на общую длительность лечения. При

прогрессировании специфического процесса после операции 2 пациентам требовалась коррекция химиотерапии и возобновление интенсивной фазы, что оказало влияние на общую длительность лечения.

Большое значение в достижении эффективного лечения имеет мониторинг переносимости химиотерапии и своевременная коррекция побочных реакций на противотуберкулезные препараты. В результате проведенного исследования установлено, что развитие побочных реакций отмечено у 40 (78,0%) из 51 пациента: у 26/37 (70,0%) пациентов, пролеченных по укороченным режимам и у 14/14 (100,0%) – по длительным режимам. В 96,0% случаев побочные реакции развились в интенсивную фазу химиотерапии (до 6 месяцев). Установлено, что развитие побочных реакций статистически значимо влияет на длительность химиотерапии ($\chi^2 = 5.307$; $p = 0.022$).

В целом, у 26 пациентов, пролеченных по укороченным режимам, отмечено развитие 50 ПР, превалировали токсические побочные реакции – 58,0% с преобладанием 1 степени тяжести; не купируемые побочные реакции отмечены в 27,0% случаев. Установлено, что из всех противотуберкулезных препаратов, статистически значимо на исход (развитие ПР) влияют: 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 основе назначения преднизолона (патент на изобретение «Способ лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при возникновении побочных реакции» №2021125745 от 16.05.2022 г.). 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.

Основным доказательством эффективности применения укороченных режимов химиотерапии туберкулеза с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ, по критериям ВОЗ, является отсутствие рецидива заболевания через 1 год после завершения лечения. В нашем исследовании из 51 пациента наблюдение за отдаленными (1 год) результатами лечения 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.

Таким образом, в результате проведенного исследования, доказана эффективность применения укороченных режимов химиотерапии в комплексном лечении туберкулеза органов дыхания с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ у детей старшего возраста и подростков.

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% случаев. 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, Mrp, 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 СОКРАЩЕНИЙ

БАЛ	—	бронхоальвеолярный лаваж
ВАТС	—	видео-ассистированная торакоскопия
ВГЛУ	—	внутригрудные лимфатические узлы
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ИФ	—	интенсивная фаза
КТ	—	компьютерная томография
КУМ	—	кислотоустойчивые микобактерии
ЛУ	—	лекарственная устойчивость
МБТ	—	микобактерии туберкулеза
МБТК	—	микобактерии туберкулезного комплекса
МГМ	—	молекулярно-генетические методы
МЛУ	—	множественная лекарственная устойчивость
ОГК	—	органы грудной клетки
ПР	—	побочные реакции
Пре-ШЛУ	—	пред-широкая лекарственная устойчивость
ПТП	—	противотуберкулезные препараты
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
СРГ	—	смыв с ротоглотки
ТЛЧ	—	тесты на лекарственную чувствительность
ФКТ	—	фиброзно-кавернозный туберкулез
ФП	—	фаза продолжения
ХТ	—	химиотерапия
ШЛУ	—	широкая лекарственная устойчивость
Am	—	амикацин
Bq	—	бедаквилин
Cfz	—	клоfazемин
Сm	—	капреомицин
Cs	—	циклосерин
Dlm	—	деламанид
DMID	—	Division of Microbiology and Infectious Diseases
E	—	этамбутол
Eto	—	этионамид
Fq	—	фторхинолоны
H	—	изониазид
K	—	канамицин
Lfx	—	левофлоксацин
Lzd	—	линезолид
Mfx	—	моксифлоксацин

Pa	—	претоманид
Pas	—	ПАСК
Pto	—	протионамид
R	—	рифампицин
Sfx	—	спарфлоксацин
Trp	—	перхлозон
Z	—	пиразинамид

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов, С. Е. Новый противотуберкулезный препарат – Бедаквилин / С. Е. Борисов, Д. А. Иванова // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2014. – № 1-2. – С. 44–51.
2. ВОЗ расширяет флагманскую инициативу Генерального директора по борьбе с туберкулезом // Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт. – [2023]. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/23-03-2023-who-steps-up-the-director-general-s-flagship-initiative-to-combat-tuberculosis> (дата обращения: 01.08.2023).
3. Галстян, А. С. Эффективность и безопасность включения Бедаквилина в режим химиотерапии у больных с коинфекцией туберкулез/ВИЧ / А. С. Галстян, М. В. Сеницын, С. Е. Борисов. – DOI 10.58838/2075-1230-2023-101-2-80-86 // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 78–80.
4. Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата «Перхлозон» / П. К. Яблонский, Т. И. Виноградова, Ю. Н. Левашев, [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 42–48.
5. Дорожная карта по ликвидации туберкулеза у детей и подростков / Всемирная организация здравоохранения. – 2-е изд. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2019. – с. 25.
6. Зеллвегер, Ж.-П. Современные возможности лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий // Bulletin of the international scientific surgical association. – 2017. – Vol. 6, № 4. – P. 5–12.
7. Значение хирургических методов в лечении детей и подростков больных туберкулезом органов дыхания / Т. М. Шумляева, Д. О. Литвин, А. С. Лавренюк [и др.] // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 82–86.

8. Изменение подходов к химиотерапии у детей раннего возраста в течение 30-летнего периода / А. Р. Ароян, Е. С. Леонтьева, А. В. Мордык. – DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-10-20-22 // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 20–22.

9. Информативность быстрых методов микробиологической диагностики и опыт изучения теста на прокальцитонин в оценке активности микобактериальной популяции при деструктивном туберкулезе легких у детей и подростков / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина, М. М. Авербах [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 29–35.

10. Когортный анализ эффективности новых и традиционных режимов химиотерапии больных туберкулезом / А. В. Филиппов, С. Е. Борисов, Е. М. Белиловский, И. Д. Данилова // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2019. – № 4. – С. 17–26.

11. Конради, А. О. Биомаркеры, их типы и основы применения в персонализированной медицине. – DOI 10.18705/2782-3806-2022-2-3-6-16 // Российский журнал персонализированной медицины. – 2022. – № 2 (3). – С. 6–16.

12. Короткие курсы химиотерапии у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, А. В. Казаков, Е. Б. Ковалевская. – DOI 10.21292/2075-1230-2021-99-2-34-39 // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 2. – С. 34–39.

13. Ливчане, Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.26 / Ливчане Эвия; [Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза]. – Москва: [ЦНИИТ], 2003. – 22 с.

14. Мадасова, В. Г. Лекарственно-устойчивый туберкулез у детей: причины возникновения, особенности клинических проявлений и течения: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.16 / Мадасова Валентина Георгиевна;

[Науч.-исслед. ин-т фтизиопульмонологии]. – Москва: [НИИФП], 2010. – 25 с.

15. Меркулов, С. А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом легких: оптимизация лечения и профилактики: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.03.06 / Меркулов Сергей Алексеевич; [Волгогр. гос. мед. ун-т]. – Волгоград: [ВГМУ], 2014. – 25 с.

16. Методические рекомендации по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: утв. приказом М-ва здравоохранения Рос. Федерации от 29.12.2014 № 951. – Электронная версия доступна на портале Гарант.ру. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/?ysclid=ll55m3o1di94659060> (дата обращения: 10.08.2023).

17. Микробиологическая диагностика туберкулеза у детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции с МЛУ МБТ к противотуберкулезным препаратам / Е. С. Овсянкина, Л. В. Панова, М. Ф. Губкина, Н. В. Юхименко // Фтизиатрия и пульмонология. – 2015. – №2 (10). – С. 223–224.

18. Мишин, В. Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких / В. Ю. Мишин. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2007. – 245 с.

19. Мишин, В. Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В. Ю. Мишин, В. И. Чуканов, Ю. Г. Григорьев. – Москва: Компьютербург, 2004. – 207 с.

20. Мордык, А. В. Эффективность лечения туберкулеза у детей раннего возраста // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 4. – С. 146—148.

21. Николаева, С. В. Опыт применения противотуберкулезного препарата Перхлозон у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Бурятия // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – Т. 99, № 10. – С. 64–66.

22. Нормативные параметры ЭКГ у детей: метод. рек. / Ин-т повышения квалификации Федер. медико-биолог. агентства. – Москва: Медпрактика-М, 2018. – 17, [1] с.: ил. – (Методические рекомендации ФМБА России).

23. Овсянкина, Е. С. Современные подходы к назначению стартовых режимов химиотерапии / Е. С. Овсянкина, Л. В. Панова // Медицинский совет. – 2013. – № 6. – С. 27–32.

24. Овчинникова, Е. А. Основные механизмы развития неблагоприятных побочных реакций / Е. А. Овчинникова, Л. К. Овчинникова // Качественная клиническая практика. – 2004. – № 1. – С. 57–66.

25. Опанасенко, Н. С. Хирургическое лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у детей / Н. С. Опанасенко, А. В. Терешкович. – DOI 10.15574/PS.2018.61.61 // Хирургия детского возраста. – 2018. – № 4 (61). – С. 61–65.

26. Опыт использования краткосрочных курсов химиотерапии в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей с разным ВИЧ-статусом / Е. Ю. Зоркальцева, С. В. Пугачева, Л. В. Зарицкая, Д. А. Кудлай. – DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-8-27-31 // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 27–31.

27. Опыт применения препарата Бедаквилин в схеме лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (клиническое наблюдение) / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, А. Д. Пахлавонова [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2020-17-91-97 // Медицинский совет. – 2020. – № 17. – С. 91–97.

28. Отдаленные результаты хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков / Д. Б. Гиллер, И. В. Огай, И. И. Мартель [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 1. – С. 30–38.

29. Очаги смерти от туберкулеза, степень их эпидемической опасности в развитии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя у детей / С. М. Кавтарашвили, Н. И. Клевно, В. Г. Мадасова, В. А. Аксенова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – Т. 90, № 6. – С. 38–39.

30. Панова, Л. В. Препараты резерва – безопасность применения у детей и подростков / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина // Проблемы туберкулеза. – 2005. – № 1. – С. 27–28.

31. Патент № 2680972 Российская Федерация, МПК А61К 31/00(2006.01), А61К 33/00(2006.01), А61К 35/00(2006.01), А61К 36/00(2006.01), А61К 38/00(2006.01), А61Р 31/06(2006.01). Способ определения длительности химиотерапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ у детей и подростков: № 2018105268: заявл. 13.02.2018: опубл. 01.03.2019 / Виечелли Е. А., Овсянкина Е. С., Панова Л. В. – 8 с.

32. Патент № 2711519 Российская Федерация, МПК G01N 33/48(2006/01), G01N 33/68 (2006.01) Способ определения длительности химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков с впервые определенной из операционного материала множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза: № 2019132912: заявл. 17.10.2019: опубл. 17.01.2020 / Панова Л. В., Овсянкина Е. С. – 10 с.

33. Патент № 2711520 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006/01), G01N33/68 (2006.01). Способ определения длительности химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при получении теста лекарственной чувствительности на этапе химиотерапии: № 2019132913: заявл. 17.10.2019: опубл. 17.01.2020 / Овсянкина Е. С., Панова Л. В. – 7 с.

34. Патент №2626509 Российская Федерация, МПК G01N 33/48 (2006.01) Способ определения длительности химиотерапии после хирургического лечения туберкулеза органов дыхания у детей и подростков :

№ 2016134655 : заявл. 25.08.2016: опубл. 28.07.2017 / Овсянкина Е. С., Панова Л. В., Хитева А. Ю. – 10 с.

35. Переносимость дифференцированных режимов химиотерапии у детей с туберкулезом органов дыхания из очагов туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью / М. Ф. Губкина, Ю. Ю. Хохлова, И. Ю. Петракова, Н. В. Юхименко. – DOI 10.21292/2075-1230-2021-99-3-29-33 // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 29–33.

36. Полуэктова Ф. Г. Особенности течения и эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у подростков: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.26 / Полуэктова Фирия Габдулахатовна; [Центр. НИИ туберкулеза РАМН]. – Москва: [ЦНИИТ], 2004. – 19 с.

37. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: Лечение: лечение лекарственно устойчивого туберкулеза / Всемирная организация здравоохранения. – Копенгаген: Европейское региональное бюро, 2021. – 41 с.

38. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (в ред. от 29 окт. 2009 № 855). – Электрон. версия доступна на сайте КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829/?ysclid=llb7zxvn2e349555927 (дата обращения: 13.08.2023).

39. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». – Электрон. версия доступна на сайте КонсультантПлюс. URL: <https://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=612584#BrN1wmTS7LtISIR8> (дата обращения: 13.08.2023).

40. Результаты применения Деламаида в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Российской Федерации / А. О. Марьяндышев, С. М. Лорсанов, З. Б. Хайдарханова [и др.]. – DOI 10.21292/2075-1230-2019-97-11-67-68 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 67–68.

41. Роль хирургических методов в лечении деструктивного туберкулеза легких у детей и подростков / Л. В. Панова, Е. С. Овсянкина, Д. Б. Гиллер [и др.] // Туберкулёз и болезни легких. – 2010. – Т. 87, № 8. – С. 18–22.

42. Российская Федерация. Законы. О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: Федер. закон № 482-ФЗ : принят Государственной Думой 22 дек. 2021 г. ; одобрен Советом Федерации 24. дек. 2021 г. – Электрон. копия доступна на сайте Официального опубликования правовых актов. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112300132?ysclid=llawlf40bk880427211> (дата обращения: 10.08.2023).

43. Руководство по лечению туберкулеза у детей, для национальных программ борьбы с туберкулезом / Всемирная организация здравоохранения; науч. ред. О. В. Ловачева, Г. Цогт, Б. Бамбамурадов. – [Ташкент]: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2007. – 51 с.: табл. – Противотуберкулезная программа для стран ЦАР.

44. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза / Всемирная организация здравоохранения. – Москва: Весь Мир, 2007. – 208 с.

45. Сахелашвили, М. И. Структура и течение химиорезистентного туберкулеза у детей и подростков / М. И. Сахелашвили, Т. М. Балита // Туберкулёз и болезни легких. – 2010. – Т. 87, № 8. – С. 33–36.

46. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза / Всемирная организация здравоохранения. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2019. – 120 с.

47. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4: лечение. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза / Всемирная организация здравоохранения. – Копенгаген: Европейское региональное бюро, 2021. – 121 с.

48. Структура клинических форм и особенности течения туберкулеза с деструкцией легочной ткани у детей старшего возраста и подростков / Е. С. Овсянкина, Л. В. Панова, В. А. Фирсова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – Т. 89, № 1. – С. 10–13.

49. Туберкулез в Российской Федерации 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – Москва: [Б. и.], 2010. – 224 с.

50. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у детей и подростков в Европейском регионе ВОЗ: экспертное мнение / Всемирная организация здравоохранения. – Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2020. – 38 с.

51. Туберкулез у детей: клин. рек.: [утв. в 2020 г.] / Российское общество фтизиатров. – ID: KP507/1. – Электрон. копия доступна на сайте Городского противотуберкулезного диспансера. URL: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2020/12/klinrekom-deti-2020.pdf?ysclid=112af6zvo2276859920> (дата обращения: 08.08.2023).

52. Туберкулез у детей: клин. рек.: [утв. в 2022 г.] / Рос. об-во фтизиатров, Ассоциация фтизиатров. – ID: 507. Электрон. копия доступна на сайте Городского противотуберкулезного диспансера URL: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-detej.pdf?ysclid=112akxq8zx602392462> (дата обращения: 08.08.2023).

53. Указ Президента Российской Федерации от 01 декабря 2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации». – Электрон. копия доступна на сайте КонсультантПлюс. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207967/?ysclid=11b8fbig3r946185482 (дата обращения: 13.08.2023).

54. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: утв. на X съезде «Рос. об-ва фтизиатров» 28.05.2015 г. – Изд. 3-е. – Москва: [Б. и.], 2015. – 68 с.

55. Федеральный центр мониторинга туберкулеза. Ф. №33. 2023 г.

56. Филиппов, А. В. Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, включающих Бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра действия : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.16 / Филиппов Алексей Вениаминович ; [Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза]. – Москва : [ЦНИИТ], 2020. – 25 с. : ил.

57. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: научные подходы к решению проблемы // Е. С. Овсянкина, М. Ф. Губкина, Л. В. Панова [и др.]. – DOI 10.18821/0869-2106-2018-24-5-249-253 // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24, № 5. – С. 249–253.

58. Хирургия туберкулеза у детей / Д. Б. Гиллер, И. И. Мартель, Л. А. Барышникова [и др.] ; под ред. Д. Б. Гиллера. – Москва : Альди-Принт, 2016. – 456, [1] с. : ил.

59. Хитева, А. Ю. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков после хирургического лечения: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.16 / Хитева Антонина Юрьевна; [Центр. науч.-исслед. ин-т туберкулеза]. – Москва: [ЦНИИТ], 2019. – 24 с.

60. Шляхто, Е. В. Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Российский журнал персонализированной медицины. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 6–20.

61. Шмелев, Н. А. Побочное действие противотуберкулезных препаратов / Н. А. Шмелев, Э. С. Степанян; Акад. мед. наук СССР. – Москва: Медицина, 1977. – 280 с.

62. Эффективность и безопасность включающих Бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов

дыхания / С. Е. Борисов, Т. Н. Иванушкина, Д. А. Иванова [и др.] // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2015. – № 3. – С. 30-49.

63. Эффективность и безопасность режимов химиотерапии, содержащих бедаквилин, у взрослых больных туберкулезом легких с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Беларуси: общенациональное когортное исследование / Д. Журкин, R. K. Gupta, J. Gadoev [и др.] // Панорама общественного здравоохранения. – 2019. – Т. 5, № 4. – С. 369–613.

64. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / М. В. Павлова, А. А. Старшинова, Н. В. Сапожникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 12. – С. 61–67.

65. Эффективность лечения детей и подростков, больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, препаратами основного и резервного ряда / Т. Ш. Абилдаев, Г. С. Бекембаева, Л. В. Кастыкпаева, С. Ш. Серикбаева // Туберкулез и болезни легких – 2012. – Т. 89, № 10. – С. 23–26.

66. A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C. A. Naranjo, U. Busto, E. M. Sellers [et al.]. – DOI 10.1038/clpt.1981.154 // Clinical pharmacology and therapeutics. – 1981. – Vol. 30, N 2. – P. 239–245.

67. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis / G. B. Migliori, B. Eker, M. D. Richardson [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.00009509 // The European respiratory journal. – 2009. – Vol. 34, N 2. – P. 387–393.

68. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative / E. Nathanson, R. Gupta, P. Huamani [et al.] // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2004. – Vol. 8, N 11. – P. 1382–1384.

69. Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in hospitalized patients: incidence, severity and risk factors / M. R. Javadi, G. Shalviri, K. Gholami [et al.]. – DOI 10.1002/pds.1468 // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2007. – Vol. 16, N 10. – P. 1104–1110.

70. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in the United States / S. Mase, T. Chorba, S. Parks [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciz914 // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, N 4. – P. 1010–1016.

71. Bedaquiline in multidrug-resistant tuberculosis treatment: safety and efficacy in a Korean subpopulation / J. H. Kim, O. J. Kwon, Y. S. Kim [et al.]. – DOI 10.1016/j.resinv.2019.08.004 // *Respiratory investigation*. – 2020. – Vol. 58, N 1. – P. 45–51.

72. Clofazimine improves clinical outcomes in multidrug-resistant tuberculosis: a randomized controlled trial / H. Duan, X. Chen, Z. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.cmi.2018.07.012 // *Clinical microbiology and infection*. – 2019. – Vol. 25, N 2. – P. 190–195.

73. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE): version 4.0 / National institutes of health. – [Bethesda]: U.S. Department of Health & Human Services, 2009. – 79 p. – (NIH publication).

74. Compassionate use of delamanid in adults and children for drug-resistant tuberculosis: 5-year update / S. Ghosh, L. Breitscheidel, N. Lazarevic [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.02483-2020 // *The European respiratory journal*. – 2021. – Vol. 57, N 5. – ID 2002483.

75. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis / W. J. Koh, O. J. Kwon, H. Gwak [et al.]. – DOI 10.1093/jac/dkp171 // *The journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2009. – Vol. 64, N 2. – P. 388–391.

76. Division of microbiology and infection diseases (DMID) adult toxicity table – DRAFT // *Microbiology and infectious diseases clinical research policies, guidance, and tools* / National institute of allergy and Infectious diseases. – Bethesda, 2007. – URL:

<http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documes/dmidadulttox.pdf> (дата обращения 12.05.2023).

77. Dodd, P. J. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study / P. J. Dodd, C. Sismanidis, J.A. Seddon. – DOI 10.1016/S1473-3099(16)30132-3 // *The Lancet. Infectious diseases*. – 2016. – Vol. 16, N 10. – P. 1193–1201.

78. Effectiveness and safety of delamanid- or bedaquiline-containing regimens among children and adolescents with multidrug resistant or extensively drug resistant tuberculosis: a nationwide study from Belarus, 2015–19 / V. Solodovnikova, A. M. V. Kumar, H. Hurevich [et al.]. – DOI 10.4081/monaldi.2021.1646 // *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*. – 2021. – Vol. 91, N 1. – ID 231653414.

79. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimised background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group phase 3 trial / F. von Groote-Bidlingmaier, R. Patientia, E. Sanchez [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-2600(18)30426-0 // *The Lancet. Respiratory medicine*. – 2019. – Vol. 7, N 3. – P. 249–259.

80. Emergence of mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-worldwide, 2000–2004 / G. Bai, L. Barrera, F. Boulahbal [et al.] // *Morbidity and mortality weekly report*. – 2006. – Vol. 55, N 11. – P. 301–305.

81. Fluoroquinolones for the treatment of tuberculosis in children / S. Thee, A. J. Garcia-Prats, P. R. Donald [et al.]. – DOI 10.1016/j.tube.2015.02.037 // *Tuberculosis*. – 2015. – Vol. 95, N 3. – P. 229–245.

82. Frequently asked questions about the shorter MDR-TB regimen / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 14 p.

83. Global tuberculosis report / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2022. – XIII, 51 p.

84. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children / World Health Organization. – 2-nd ed. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 126p.

85. Guidelines for establishing DOTS-Plus pilot projects for the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) / eds. R. Gupta, T. Arnadottir. – Geneva: World Health Organization, 2000. – 87 p.

86. Guidelines for preventing the transmission of tuberculosis in health-care settings, with special focus on HIV-related issues / S. W. Dooley, K. G. Castro, M. D. Hutton [et al.] // Morbidity and mortality weekly report. – 1990. – Vol. 39, N 17. – P. 1–29.

87. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008 / ed. M. Rich. – Geneva: World Health Organization, 2008. – 247 p.

88. Hampel, B. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report / B. Hampel, R. Hullmann, H. Schmidt. – DOI 10.1097/00006454-199701000-00036 // The pediatric infectious disease journal. – 1997. – Vol. 16, N 1. – P. 127–129.

89. Impact of bedaquiline on treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden country / D. Chesov, J. Heyckendorf, S. Alexandru [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.02544-2020 // The European respiratory journal. – 2021. – Vol. 57, N 6. – ID 2002544.

90. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations / A. J. Garcia-Prats, P. C. Rose, A. C. Hesselning, H. S. Schaaf. – DOI 10.1016/j.tube.2013.10.003 // Tuberculosis. – 2014. – Vol. 94, N 2. – P. 93–104.

91. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis / M. Lee, J. Lee, M. W. Carroll [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1201964 // The New England journal of medicine. – 2012. – Vol. 367, N 16. – P. 1508–1518.

92. Linezolid pharmacokinetics in MDR-TB: a systematic review, meta-analysis and Monte Carlo simulation / J. Millard, H. Pertinez, L. Bonnett [et al.]. – DOI 10.1093/jac/dky096 // The journal of antimicrobial chemotherapy. – 2018. – Vol. 73, N 7. – P. 1755–1762.

93. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000-06 / H. A. Anger, F. Dworkin, S. Sharma [et al.]. – DOI 10.1093/jac/dkq017 // The journal of antimicrobial chemotherapy. – 2010. – Vol. 65, N 4. – P. 775–783.

94. Linezolid-containing treatment regimens for tuberculosis in children / L. M. Prieto, B. Santiago, B. Carazo [et al.]. – DOI 10.1097/INF.0000000000002093 // The pediatric infectious disease journal. – 2019. – Vol. 38, N 3. – P. 263–267.

95. Management of multidrug-resistant, tuberculosis in children: a field guide / ed. J. Furin. – 4-th ed. – Boston: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis, 2019. – 71 p.

96. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27–29 October 2020 / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2021. – 33 p.

97. Meeting report of the WHO expert consultation on drug-resistant tuberculosis treatment outcome definitions, 17–19 November 2020 / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 15 p.

98. Multidrug resistant tuberculosis MDR TB: basis for the development of an evidence-based case-management strategy for MDR TB within the WHO's DOTS strategy: proceedings of 1998 meetings and protocol recommendations / ed. M. A. Espinal. – Geneva: World Health Organization, 1998. – 74 p.

99. New and repurposed drugs for pediatric multidrug-resistant tuberculosis practice-based recommendations / E. P. Harausz, A. J. Garcia-Prats, J. A. Seddon [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201606-1227CI // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2017. – Vol. 195, N 10. – P. 1300–1310.

100. New TB drugs for the treatment of children and adolescents with rifampicin-resistant TB in Mumbai, India / M. Das, F. Mamnoon, H. Mansoor [et al.]. – DOI 10.5588/ijtld.20.0165 // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2020. – Vol. 24, N 12. – P. 1265–1271.

101. Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis / J. Achar, C. Hewison, A.P. Cavaleiro [et al.]. – DOI 10.3201/eid2310.170303 // Emerging infectious diseases. – 2017. – Vol. 23, N 10. – P. 1711–1713.

102. Okada, R. The severity of peripheral blood eosinophilia indicates an eosinophilia-associated disease corresponding to its level / R. Okada, S. Nakachi, S. Inokuma. – DOI 10.1016/j.alit.2015.07.006 // Allergology international. – 2016. – Vol. 65, N 1. – P. 112–114.

103. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: combined data from two prospective observational studies / A. J. Garcia-Prats, H. S. Schaaf, H. R. Draper [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pmed.1002789 // PLoS medicine. – 2019. – Vol. 16, N 4. – e1002789.

104. Position statement on the continued use of the shorter MDR-TB regimen following an expedited review of the STREAM Stage 1 preliminary results / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2018. – 14 p.

105. Prevalence and treatment outcome of extensively drug-resistant tuberculosis plus additional drug resistance from the National Clinical Center for Tuberculosis in China: a five-year review / Y. Pang, J. Lu, F. Huo [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2017.08.005 // The journal of infection. – 2017. – Vol. 75, N 5. – P. 433–440.

106. Prevalence of and risk factors for resistance to second-line drugs in people with multidrug-resistant tuberculosis in eight countries: a prospective cohort study / T. Dalton, P. Cegielski, S. Akksilp [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(12)60734-X // Lancet. – 2012. – Vol. 380, N 9851. – P. 1406–1417.

107. Report of a WHO expert consultation on dosing to enable implementation of treatment recommendations in the WHO consolidated guidelines on the management of TB in children and adolescents / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2022. – IX, 42 p.

108. Report of the meeting of the WHO Global Task Force on XDR-TB : Geneva, Switzerland, 9–10 October 2006 / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2006. – 25 p.

109. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2013. – 38 p.

110. Roadmap towards ending TB in children and adolescents / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2018. – VII, 21 p.

111. Safety of longer linezolid regimen in children with drug-resistant tuberculosis and extensive tuberculosis in Southwest China / Z. Zhang, Z. Cheng, Q. Liu [et al.]. – DOI 10.1016/j.jgar.2019.09.019 // Journal of global antimicrobial resistance. – 2020. – Vol. 21. – P. 375–379.

112. Shah, I. Bedaquiline and delamanid in children with XDR tuberculosis: what is prolonged QTc? / I. Shah, S. Gandhi, N. S. Shetty. – DOI 10.1097/INF.0000000000002601 // The pediatric infectious disease journal. – 2020. – Vol. 39, N 6. – P. 512–513.

113. Short-course treatment outcomes and adverse events in adults and children-adolescents with MDR-TB in Niger / S. H. Harouna, N. Ortuno-Gutierrez, M. B. Souleymane [et al.]. – DOI 10.5588/ijtld.17.0871 // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2019. – Vol. 23, N 5. – P. 625–630.

114. Study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in directly observed treatment, short course (DOTS) therapy in Western Nepal, Pokhara / A. K. Chhetri, A. Saha, S. C. Verma [et al.] // JPMA. The journal of the Pakistan medical association. – 2008. – Vol. 58, N 10. – P. 531–536.

115. Supporting clinical management of the difficult-to-treat TB cases: the ERS-WHO TB Consilium / L. D'Ambrosio, M. Tadolini, R. Centis [et al.]. –

DOI 10.1016/j.ijid.2014.12.024 // International journal of infectious diseases. – 2015. – Vol. 32. – P. 156–160.

116. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report / S. Borisov, E. Danila, A. Maryandyshev [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.01522-2019 // The European respiratory journal. – 2019. – Vol. 54, N 6. – ID 1901522.

117. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2013. – 54 p.

118. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2014. – 65 p.

119. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 58 p.

120. Treating children for drug-resistant tuberculosis in Tajikistan with Group 5 medications / A. Swaminathan, P. du Cros, J.A. Seddon [et al.]. – DOI: 10.5588/ijtld.15.0666 // The international journal of tuberculosis and lung disease. – 2016. Vol. 20, N 4. – P. 474-478.

121. Treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in adolescent patients / M. Rodrigues, M. Brito, M. Villar, P. Correia. – DOI 10.1097/INF.0000000000000341 // The pediatric infectious disease journal. – 2014. – Vol. 33, N 6. – P. 657–659.

122. Treatment of multidrug-resistant pulmonary tuberculosis with delamanid based on Japanese guideline recommendations / M. Okumura, T. Yoshiyama, H. Ogata [et al.]. – DOI 10.1016/j.resinv.2019.10.007 // Respiratory investigation. – 2020. – Vol. 58, N 2. – P. 110–116.

123. Treatment of tuberculosis: guidelines / World Health Organization. – 4th ed. – [Geneva]: World Health Organization, 2009. – X, 147 p. – Электрон. копия доступна на офиц. сайте World Health Organization. URL:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44165/9789241547833_eng.pdf
(дата обращения: 10.08.2023).

124. Treatment outcome of a shorter regimen containing clofazimine for multidrug-resistant tuberculosis: a randomized control trial in China / Y. Du, C. Qiu, X. Chen [et al.]. – DOI 10.1093/cid/ciz915 // *Clinical infectious diseases*. – 2020. – Vol. 71, N 4. – P. 1047–1054.

125. Treatment outcome with a short multidrug-resistant tuberculosis regimen in nine African countries / A. Trébucq, V. Schwoebel, Z. Kashongwe [et al.]. – DOI 10.5588/ijtld.17.0498 // *The international journal of tuberculosis and lung disease*. – 2018. – Vol. 22, N 1. – P. 17–25.

126. Treatment outcomes among pediatric patients with highly drug-resistant tuberculosis: the role of new and repurposed second-line tuberculosis drugs / T. Madzgharashvili, A. D. Salindri, M. J. Magee [et al.]. – DOI 10.1093/jpids/piaa139 // *Journal of the pediatric infectious diseases society*. – 2021. – Vol. 10, N 4. – P. 457–467.

127. Treatment outcomes in global systematic review and patient meta-analysis of children with extensively drug-resistant tuberculosis / M. Osman, E.P. Harausz, A. J. Garcia-Prats [et al.]. – DOI 10.3201/eid2503.180852 // *Emerging infectious diseases*. – 2019. – Vol. 25, N 3. – P. 441–450.

128. Two pediatric cases of multidrug-resistant tuberculosis treated with linezolid and moxifloxacin / M. Pinon, C. Scolfaro, E. Bignamini [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2009-2172 // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126, N 5. – P. e1253–e1256.

129. What is DOTS?: a guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 1999. – 30 p.

130. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2019. – 22 p.

131. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2022. – XXII, 41 p.

132. WHO Global Task Force outlines measures to combat XDR-TB worldwide / World Health Organization. – Geneva: World Health, 2006. – 1 p.

133. WHO position statement on the use of delamanid for multidrug-resistant tuberculosis / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 2018. – 9 p.