

*На правах рукописи*

**УРАКСИНА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ У ВПЕРВЫЕ  
ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**

**3.1.26. Фтизиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Бородулина Елена Александровна**

**Официальные оппоненты:**

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

**Челнокова Ольга Германовна**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, заведующий.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово

Защита диссертации состоится «08» октября 2024 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2) и на сайте: <http://critub.ru>.

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

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Юхименко Наталья Валентиновна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В соответствии со стратегией всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) направленной на ликвидацию глобальной эпидемии туберкулеза к 2035 году во всем мире, странам необходимо добиваться снижения смертности от туберкулеза на 95% и уменьшение числа новых случаев заболевания на 90%. В Российской Федерации повышается качество и экономическая эффективность противотуберкулезных мероприятий с использованием современных научно-обоснованных подходов к профилактике, выявлению, диагностике и лечению туберкулеза (Марьяндышев А.О., 2014; Васильева И.А., 2022). Несмотря на улучшение эпидемиологической ситуации, туберкулез сохраняет свое значение в качестве проблемы здравоохранения на общемировом уровне (Быков, И.А., 2022; Самойлова А.Г., с соавт., 2023).

Лечение туберкулеза является дорогостоящим и длительным процессом, занимая в среднем более одного года (Эргешев, А.Э., 2019; Demikhova O.V., et al, 2020). Из-за растущих проблем подбора адекватной химиотерапии отмечаются сложности в излечении туберкулеза, удлиняются сроки, снижается эффективность лечения, растет количество рецидивов. Проблемой является отсутствие персонализированного подхода к впервые выявленным пациентам с отсутствующим бактериовыделением, что обуславливает низкий процент успешности лечения (Комиссарова, О.Г., 2018; Богородская, Е.М., 2021). Это связано с невозможностью в ряде случаев определить устойчивость к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в первые месяцы лечения.

Актуальным является определение факторов, ассоциированных со сменой режима, учитывая которые, становится возможным формирование оптимальной схемы лечения туберкулеза на старте терапии. Такой подход в дальнейшем позволяет исключить коррекцию режима химиотерапии в процессе лечения.

**Степень разработанности темы.** В Российской Федерации в 2022 году приняты новые клинические рекомендации в связи с появлением новых

данных и необходимости внесения изменений в предыдущие и формирования новых подходов к лечению туберкулеза. Работ по оценке эффективности новых рекомендаций еще нет, вопросам лечения впервые выявленных пациентов на этапе формирования интенсивной фазы посвящено значительно меньше исследований, чем результатам лечения туберкулеза в целом. Основным направлением в научных работах является изучение подходов к лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, сформированного в процессе лечения (Барканова, О.Н., 2018; Тестов, В.В., 2019; Лепшина, С.М., 2019; Рыжкова, О. А., 2021; Басиева, О.З., 2022).

Единичные работы посвящены изучению прогнозирования эффективности лечения и возникновения риска лекарственной устойчивости (ЛУ) (С. Gilpin et al, 2020; Cao, Y., 2021; Margaretha deVos., 2021). В доступной литературе встречается данные о прогнозирования множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя у больных с впервые выявленным туберкулезом легких без бактериовыделения с помощью коэффициента изменения объема основного фокуса по данным рентгенологического наблюдения (Великая, О.В., 2019). В диссертационной работе Самойловой А.Г. проведена оценка факторов риска формирования широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ), описано повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с ШЛУ. Получены данные о прогнозе эффективности лечения с вероятностью 88,9% (Валиев Р.Ш., 2019).

В настоящее время в доступной литературе работ по оценке смены режима лечения в период интенсивной фазы в реальной клинической практике не встречается. Возникает необходимость анализа причин и выявления факторов смены режима, которая особенно актуальна в регионах с низкими показателями эффективности лечения.

**Цель исследования:** оптимизировать выбор режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом легких.

**Задачи исследования:**

1. Дать характеристику впервые выявленным пациентам и стартовых режимов химиотерапии туберкулеза легких в регионе с высоким уровнем МЛУ и ВИЧ-инфекции.
2. Изучить чувствительность методов выявления МБТ и их влияние на формирование интенсивной фазы лечения впервые выявленных пациентов.
3. Выделить значимые факторы, проанализировать предикторы смены режима химиотерапии в период интенсивной фазы для оптимизации лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких.

**Научная новизна исследования.**

Получены новые данные о частоте назначения стартовых режимов химиотерапии у впервые выявленных больных туберкулезом в соответствии с клиническими рекомендациями («Туберкулез у взрослых», 2022 г.).

Впервые получены данные о предикторах смены режима химиотерапии в период интенсивной фазы дополнительно к лабораторным данным поиска микобактерий туберкулеза.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Результаты диссертационного исследования показали, что существующие рекомендации по режимам химиотерапии требуют дальнейшей коррекции. Показана необходимость оптимизации лечения с помощью изучения причин смены режима химиотерапии в период интенсивной фазы и возможность использования программы ЭВМ на основе получаемых предикторов для индивидуального подхода к тактике лечения.

Результаты исследования применяются в учебном процессе на кафедре фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практике государственного бюджетного

учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер им. Н.В. Постникова» г. Самара.

Полученные данные могут использоваться в практической деятельности для формирования оптимальных и эффективных схем химиотерапии для впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких.

**Методология и методы исследования.** Использована стандартная методология, обоснована актуальность темы для диссертационного исследования, выбор объекта и предмета исследования, выстроена гипотеза, определены цели и задачи работы. В соответствии с поставленной целью и задачами был разработан план выполнения всех этапов диссертационной работы, выбраны объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования.

Работа выполнялась в амбулаторном противотуберкулезном отделении ГБУЗ СОКПТД. Пациенты, соответствующие критериям включения (впервые выявленный туберкулез легких, утвержденный центральной врачебной комиссией впервые, проводимый ежемесячный мониторинг анализа мокроты в интенсивную фазу лечения, известный исход курса РХТ (эффективный/неэффективный, возраст пациентов от 18 до 70 лет.), были набраны в течение трех лет. Обследование и лечение проводились в соответствии с клиническими рекомендациями. Представлена характеристика группы с впервые выявленным туберкулезом легких, по данным обследования сформирована схема лечения. В соответствии с принятым стандартом мониторинга, оценивались результаты и на их основе выделена группа изучения, с включением пациентов со сменой изначально назначенного режима химиотерапии. При изучении группы, выделены клинически значимые маркеры и разработана программа ЭВМ расчета вероятности смены режима химиотерапии для использования в реальной клинической практике.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. При характеристике впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких отмечен высокий уровень ВИЧ-инфицированных (43%)

и отсутствие бактериовыделения методом люминесцентной микроскопии в 67,6%. Стартовые режимы были представлены в 50% лекарственно-чувствительным и в 43% МЛУ ТБ.

2. При оценке чувствительности методов выявления микобактерий туберкулеза у впервые выявленных пациентов на первичном этапе обследования с помощью молекулярно-генетических методов наличие ДНК МБТ было обнаружено в 58,6%. В процессе лечения в период интенсивной фазы из первичной пробы (мокроты/БАЛЖ) данные МЛУ и преШЛУ на жидких средах и плотных средах получены с отсрочкой по времени в 18,2%.

3. Выделены значимые факторы при изменении режима химиотерапии, в качестве потенциальных предикторов: выявление по обращению ( $p=0,033$ ), ХОБЛ ( $p=0,032$ ), ХВГС ( $p=0,001$ ), ХВГВ ( $p=0,006$ ) и наличие деструкции в легочной ткани ( $p=0,025$ ), что можно использовать для оценки вероятности смены режима химиотерапии в период интенсивной фазы для оптимизации лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких.

**Степень достоверности.** Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом исследований (111 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких), с помощью доступных методов лабораторной диагностики и лечения в противотуберкулезном диспансере региона в соответствии с поставленными задачами, а также с применением современных методик статистического анализа. Диссертационный труд опирается на научно-исследовательские работы по режимам лечения, лекарственно-устойчивым формам туберкулеза, эффективности лечения. Полученные результаты исследований проанализированы согласно принципам доказательной медицины.

**Апробация результатов.** Основные положения диссертации рассмотрены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях и конгрессах, в том числе на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые - медицине», Самара, 13.10.2021; XXXI Национальном

конгрессе по болезням органов дыхания РРО, Москва, 26-29.10.2021; XXXII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием, организованным Российским респираторным обществом, Москва, 18.10.2022; X юбилейной всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Развитие науки и перспективы фтизиатрии: прикладные и фундаментальные аспекты», Новосибирск, 11.02.2022; XIV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (конгресс с международным участием 2021, 2022г); Областной научно-практической конференции с международным участием «Фтизиатрия и пульмонология на рубеже веков: прошлое, настоящее и будущее», посвященной 90-летию учреждения «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница», Гомель, 02.09.2022; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2022: молодые ученые – медицине. Технологическое предпринимательство как будущее медицины», (3 место) Самара, 23.11.2022; XI Конгрессе «Национальной Ассоциации Фтизиатров»: Современные направления развития фтизиатрии: научные разработки, междисциплинарная интеграция, итоги и перспективы, Санкт-Петербург, 25.11.2022; VI Конференции молодых ученых «РИТОРИКА» Научно-образовательного медицинского кластера Центрального федерального округа «Восточно-Европейский», Москва, 29.05.2023.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты проведенного исследования включены в учебную программу практических занятий и лекций студентов 4-6 курсов институтов клинической медицины, педиатрии лечебного, педиатрии, профилактической медицины, стоматологии и сестринского образования на кафедре фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский



университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также в практику амбулаторных отделений ГБУЗ «СОКПТД» и ГБУЗ СО «ТПТД».

**Личный вклад автора.** Автором на основе собственных наблюдений и анализа современной научной медицинской литературы сформирована тема диссертационной работы, разработана концепция и дизайн исследования, поставлена цель и задачи работы. Автор является участковым врачом фтизиатром. Автор самостоятельно осуществил сбор и обработку материала, поиск литературных источников. Материал, представленный в диссертационной работе, получен, обработан, проанализирован лично автором. Текст диссертации полностью написан автором.

**Связь темы диссертации с планом научных работ.** Работа выполнена в рамках комплексной научной темы кафедры фтизиатрии и пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021). НИОКТР № 121051700033-3.

**Соответствие паспорту специальности.** Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности: 3.1.26. Фтизиатрия, медицинские науки и направлениям исследования: пунктам 1. Общие вопросы фтизиатрии; 4. Средства и методы диагностики социально - значимых инфекций, предикторы их неблагоприятного течения; 6. Персонализация лечения пациентов, больных туберкулезом и/или сочетанными с ним заболеваниями.

**Публикации по теме диссертации.** Диссертант имеет 20 научных публикаций, из них по теме диссертационной работы опубликовано 13 работ, опубликовано 6 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, в том числе 2, включенных в международную базу цитирования Scopus. Получены

свидетельство ФИПС о регистрации базы данных (2022 год), свидетельство о регистрации программы ЭВМ (2023г).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация написана на 134 страницах текста, содержит 25 таблиц, 17 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, двух глав по результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический список содержит 184 наименований источников, из которых 145 отечественных и 39 зарубежных авторов.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленных задач обследовано 111 пациентов с туберкулезом легких, впервые выявленных в поликлиническом отделении «ГБУЗ СОКПТД им. Н.В. Постникова» за 2019-2021 года. В исследование включались все пациенты, независимо от наличия данных о выделении МБТ на начало лечения. Настоящее исследование было одобрено комитетом по биоэтике Самарского государственного медицинского университета (протокол № 211 от 07.10.2020) в строгом соответствии с международными требованиями и Российскими этическими принципами и нормами. Все они дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критериями включения были: впервые выявленный туберкулез легких, утвержденный центральной врачебной комиссией впервые, проводимый ежемесячный мониторинг анализа мокроты в интенсивную фазу лечения, известный исход курса РХТ (эффективный/неэффективный). Критериями исключения были: возраст менее 18 лет, пациент, потерянный для наблюдения (выбыл, умер, оторвался от лечения), отказ от участия в исследовании. Обследование у фтизиатра включало: стандартный сбор анамнестических, эпидемиологических данных и результатов клинического обследования, предусмотренных протоколом исследования. Для выявления *Mycobacterium*

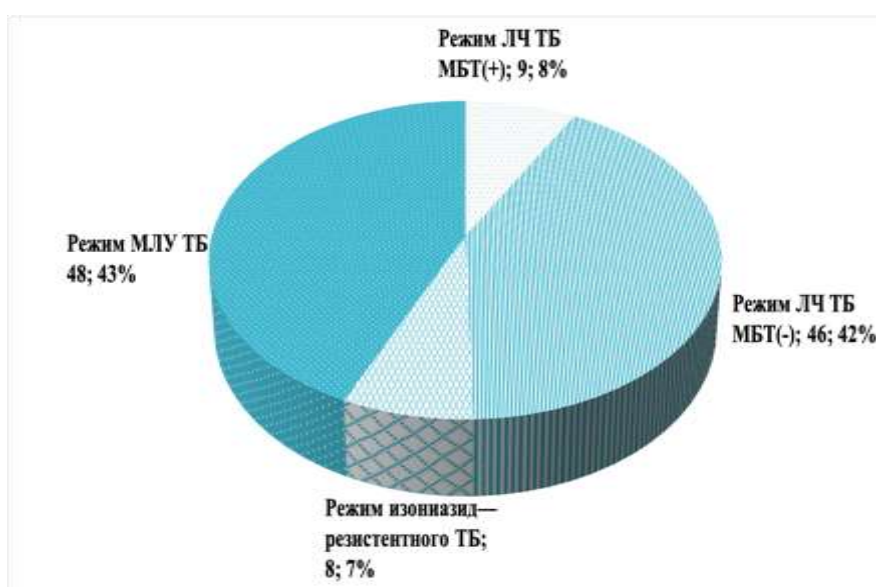
tuberculosis использовались следующие лабораторные методики: люминесцентная микроскопия, молекулярно-генетические методы (HainMTBDRplus©), посев на жидкие (ВАСТЕС™ MGIT™ 960) и плотные (Левенштейна-Йенсена) среды с проведением тестов лекарственной чувствительности. Мониторинг мокроты проводился ежемесячно на протяжении интенсивной фазы лечения. Всем пациентам проводилась компьютерная томография (использовался 16-срезовый компьютерный томограф «Bright Speed») и обзорная рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях. Всем пациентам проводили иммунологическую диагностику кожной пробой с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест®), в случае выявления ВИЧ-инфекции тест T-SPOT.TB.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0. Доверительные границы к частотам рассчитывали на основе биномиального распределения. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия хи-квадрат, при попарном сравнении – при помощи точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для расчета вероятности смены режима химиотерапии применялась логистическая регрессия с построением ROC-кривой. Проверка корректности использования методов параметрической статистики проводилась в соответствии с общепринятыми понятиями.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В исследовании преобладают мужчины 55,86% в возрасте от 25 до 45 лет. У половины пациентов предыдущее флюорографическое обследование было выполнено в промежутке от года до 3 лет (53,15%). Из сопутствующей патологии ВИЧ-инфекция выявлена у 41,44% пациентов, хронический вирусный гепатит С у 16,22% пациентов, ХОБЛ у 5,4%, сахарный диабет у 3,6%, хронический вирусный гепатит В у 3,6% пациентов. По клинической

форме преобладал инфильтративный туберкулез легких 71,2% (79/111). На основании клинико-лабораторных данных, результатов лучевого обследования, данных анамнеза, выявления факторов риска на центральной врачебной комиссии устанавливали диагноз и подбирали режим химиотерапии (рисунок 1).



**Рисунок 1. – Распределение по исходным режимам химиотерапии**

По исходным данным было следующее распределение: по режиму лекарственно-чувствительного туберкулеза начинали лечение всего 55 пациентов, из них 46/111 пациентов с отсутствием бактериовыделения (41,44%), 9/111 (8,11%) с сохраненной лекарственной чувствительностью по данным молекулярно-генетических методов, по режиму изониазид-резистентного туберкулеза начинали лечение 8/111 (7,21%) пациентов, а по режиму множественной лекарственной устойчивости начинали лечение 48/111 (43,24%) пациентов.

Изучалась ЛУ МБТ, определяемая различными методами по первой порции биоматериала, взятого до начала противотуберкулезного лечения до получения ее последнего результата на плотной среде Левенштейна-Йенсена. Мониторинг динамики бактериологических и клинико-рентгенологических данных в период ИФ проводился один раз в месяц и при получении новых

данных о ЛУ МБТ к ПТП пациент представлялся на ЦВК для назначения схемы лечения в соответствии с полученными результатами.

При исследовании мокроты МГМ наличие МБТ было подтверждено в 58,56% (65/111) случаев, что в 1,81 раз по частоте идентификации превосходит метод люминесцентной микроскопии 32,4% (36/111 ( $p < 0,001$ )), [95%ДИ 49,73% – 66,98%]. В анализе мокроты при первичном обследовании по данным МГМ-методов устойчивость МБТ только к изониазиду была установлена в 8/65 (12,3%) случаях, устойчивость только к рифампицину – в 2/65 (3%) (случаях, устойчивость к рифампицину в сочетании с изониазидом у 46/65 (70,7%) пациентов. Данный анализ позволил сразу назначить режим МЛУ у 48/111 (43,2%). По данным результатов посева на жидкие среды, *M. tuberculosis* выделена в 65 образцах мокроты, из группы пациентов с бактериовыделением, установленного любым способом (бактериоскопия, ПЦР) и у 2 пациентов с ранее положительным результатом ПЦР посева были отрицательные. При мониторинге совпадение результатов использованных методов 96,92%. Проведена оценка динамики применяемых режимов химиотерапии.

Среди всех обследованных пациентов с ТБ/ВИЧ было 41,44% [ДИ 33,02-50,27] ( $n=46/111$ ). Разделение пациентов по гендерному признаку было равномерным. При распределении пациентов по возрасту преобладающее большинство приходилось на возраст от 30 до 49 лет (89,13%) 41/46 пациентов. Основным путем заражения ВИЧ-инфекцией являлся парентеральный путь при внутривенном введении наркотиков 56,5% ( $n=26/46$ ). В соответствии с клиническими рекомендациями по ВИЧ-инфекции субклиническая 3 А стадия наблюдалась у одного пациента (2,2%,  $n=1/46$ ), стадия вторичных заболеваний 4А была у 15,2% пациентов ( $n=7/46$ ), стадия вторичных заболеваний 4 Б у 54,3% ( $n=25/46$ ) пациентов, стадия вторичных заболеваний 4В в 28,3% ( $n=13/46$ ). На постоянной антиретровирусной терапии (АРВТ) находились 69,5% ( $n=32/46$ ). Среднее количество CD4<sup>+</sup>-клеток в группе обследованных составило  $343 \pm 29,50$  кл/мкл. 12 пациентов с ВИЧ-

инфекцией были выявлены при обращении с жалобами в общую лечебную сеть, что составило четверть от всех обследованных с коморбидной патологией ВИЧ/ТБ (26,09%).

При анализе клинических форм туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией выявлено преобладание инфильтративного (71,74%) туберкулеза легких. Очаговый туберкулёз легких встречался у 17,39%, а диссеминированный – у 10,87%. В зависимости от данных молекулярно-генетических методов у бактериовыделителей и у пациентов без бактериовыделения выбраны режимы химиотерапии и назначено лечение. В связи с отсутствием бактериовыделения у половины пациентов (23/46) в соответствии с клиническими рекомендациями им был назначен лекарственно-чувствительный режим химиотерапии. Режим множественной лекарственной устойчивости был назначен в 39,58% случаев (n=18/46).

**Лекарственно-чувствительный режим** назначался на старте терапии у 55 пациентов, из них мужчин 27 (51%). Выявлены при скрининговой флюорографии 50/55 (90,91%), при обращении с жалобами 5/55 (9,09%). Среди всех 111 пациентов с отсутствием бактериовыделения на режиме ЛЧ было 46 пациентов (41,44%). В связи с установлением лекарственной устойчивости у пациентов, начинавших лечение без бактериовыделения, смена режима потребовалась в 10/23 (43,48%) случаях. Следовательно, количество пациентов на лекарственно-чувствительном режиме снизилось с 55 до 45 человек. Закончили лечение в соответствующие сроки в группе с установленным бактериовыделением 12/23 (52,2%) пациентов.

**Режим изониазид-резистентного ТБ** назначался в 7% (8/111 пациентам). Среди пациентов было 3/8 (37,5%) мужчин. При скрининговой флюорографии выявлены 7/8 (87,5%) пациентов, а один пациент выявлен при обращении с жалобами в общую лечебную сеть. По результатам посева на жидкие среды ВАСТЕС™ MGIT™ 960 (первый месяц от начала лечения) МБТ были обнаружены у всех пациентов, с совпадением результатов по Hain Lifescience (GenoType MTBDRplus) 100%. По результатам ТЛЧ на жидких и

плотных средах, из группы пациентов с ранее отсутствовавшим бактериовыделением у одного выявлены МБТ (+) с моноустойчивостью к изониазиду. К окончанию фазы продолжения эффективное лечение у 87,5% пациентов (7/8), при этом в данной группе хирургическое лечение не проводилось.

Среди пациентов, включенных в исследование, с впервые выявленным туберкулезом легких на лечение по **режиму МЛУ ТБ** на старте терапии было взято 48 (43,24%) человек. Среди пациентов было 32/48 (66,67%) мужчин. При скрининговой флюорографии выявлено 45,83% пациентов, а при обращении с жалобами в общую лечебную сеть – 54,17%. Выявление на начальных этапах устойчивости МБТ к рифампицину и/или изониазиду по данным ПЦР позволило своевременно назначить необходимый режим 34/48 (70,84%). Смена режима потребовалась в 14/48 (29,17%) случаях, в связи с установлением лекарственной устойчивости к препаратам группы фторхинолонов. Количество пациентов на режиме МЛУ ТБ уменьшилось после получения данных посева с 43,24% до 36,94% в связи с переходом пациентов с устойчивостью к фторхинолонам на пре-ШЛУ ТБ режим, что составило 6,3%. Закончили лечение эффективно в соответствующие сроки по режиму МЛУ 35/41 (85,37%) пациентов.

На старте терапии пациентов, получавших лечение по режиму **пре-ШЛУ ТБ** не было. Это объясняется тем, что по данным Hain Lifescience (GenoTypeMBTDRplus) выявляется ДНК МБТ с лекарственной устойчивостью только к изониазиду и рифампицину. Устойчивость к фторхинолонам была определена по данным ТЛЧ на жидких и плотных средах, соответственно через 1 и 3 месяца от начала лечения. Эффективность терапии данных пациентов оставалась низкой (58,82%) несмотря на проводимое лечение, ввиду ограниченного числа ПТП с сохраненной ЛЧ возбудителя и побочные эффекты, что приводило к отмене и без того немногочисленных препаратов.

### Анализ группы пациентов со сменой режима

В данную группу были включены 25 пациентов из 111 впервые выявленных, что составило 22,52%. Наибольшее число смены произошло в группе лекарственно-чувствительного режима без бактериовыделения по результатам полученных данных результатов посева на жидкие и плотные среды.

**Таблица 1. – Частота смены исходного режима на конец интенсивной фазы лечения**

Исходный РХТ	N	Была смена режима		Оценка значимости различий
		ушли с данного режима на другой	%	
ЛЧ МБТ (+)	9	1	11,1%	p=0,0005
ЛЧ МБТ (-)	46	15	32,6%	$\chi^2 = 11,13$ p=0,0009
Изониазид-резистентный	8	1	12,5%	p=0,0051
МЛУ- ТБ	48	8	16,6%	$\chi^{2*} = 40,04$ p=0,0001
Всего	111	25	22,5%	$\chi = 67,05$ p=0,0001

Более половины случаев смены режима терапии отмечалась у пациентов с инфильтративной формой туберкулеза легких, преобладающей среди впервые выявленных пациентов p=0,0001.

Смена режимов химиотерапии от общего числа бактериовыделителей впервые выявленных пациентов составила 31,65% (25/79). На режиме МЛУ ТБ получена устойчивость к фторхинолонам по данным тестов лекарственной чувствительности на жидких и плотных средах у 14/48 пациентов – потребовалась смена РХТ на пре-ШЛУ ТБ. Наибольшее число переходов среди всех пациентов было на режим пре-ШЛУ 17/25 (68,00%).



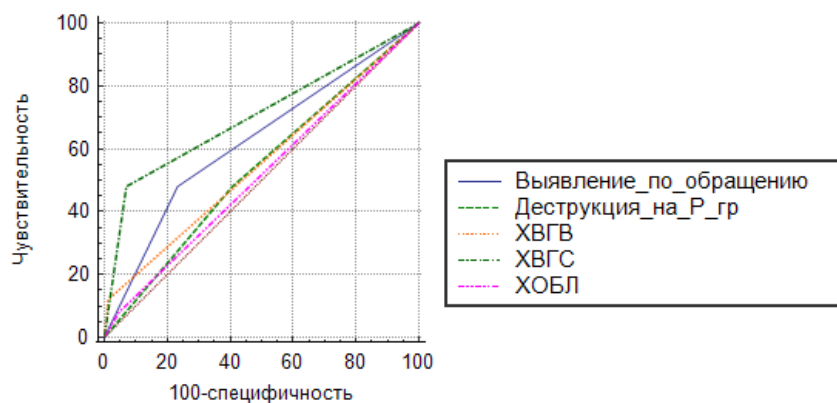
В связи с большим количеством выявления пре-ШЛУ проанализированы значимые факторы, которые определяют необходимость коррекции режимов. Для вычисления указанной вероятности использовали коэффициенты, полученные при статистической обработке методом логистической регрессии. По результатам комплексного обследования всех пациентов были выделены 5 наиболее статистически значимых фактора: выявление по обращению ( $p=0,033$ ), ХОБЛ ( $p=0,032$ ), ХВГС ( $p=0,001$ ), ХВГВ ( $p=0,006$ ) и наличие деструкции в легочной ткани ( $p=0,025$ ). Каждый фактор рассмотрен в качестве потенциального предиктора смены режима химиотерапии. На основе проведенного анализа была построена логистическая модель, позволяющая определить вероятность смены режима:

$$P = \frac{e^{(-4,339+1,373*X_1+2,360*X_2+4,596*X_3+4,063*X_4+2,081*X_5)}}{1 + e^{(-4,339+1,373*X_1+2,360*X_2+4,596*X_3+4,063*X_4+2,081*X_5)}}$$

Где P- вероятность смены режима;

$e$  – основание натурального логарифма,  $e \approx 2,7182818284$  (постоянное иррациональное число).

Благодаря проведенным расчётам и определению прогноза смены режима произвели оценку доли пациентов с вероятной сменой режима химиотерапии. Для оценки диагностической эффективности качества прогностической модели проводился ROC-анализ. ROC AUC 0,875% модели указывает на очень хорошее качество полученного прогноза. (Рисунок 2).



**Рисунок 2. – ROC-кривая прогноза смены режима**

Учитывая высокую распространенность лекарственно-устойчивого туберкулеза в настоящее время, индивидуальный режим химиотерапии у впервые выявленных больных должен быть подобран только после получения результатов ускоренных методов лабораторной диагностики, в том числе молекулярно-генетических и тестов на чувствительность МБТ к ПТП. Прогнозирование смены режима химиотерапии и усовершенствование протоколов лечения будет оказывать существенное влияние на эффективность терапии. Решение проблемы, заключается в том, что по результатам данной работы возможен прогноз смены режима по выявленным признакам-предикторам, что позволит сберечь бюджетные средства, сократить сроки лечения за счет назначения адекватной терапии своевременно, повысить приверженность пациентов и увеличить эффективность лечения. Авторами получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа расчета вероятности лекарственной устойчивости при отсутствии бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом» от 16.02.2023.

На основании результатов проведенного исследования и его статистического анализа сформулированы выводы и практические рекомендации.

## ВЫВОДЫ

1. Среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких не выявлено значимого различия по полу, средний возраст  $43,41 \pm 14,3$  года, доля пациентов с ВИЧ-инфекцией - 41,44%, выявленные при обращении - 28,83%.

2. При формировании режима химиотерапии среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких, доля пациентов с отсутствием бактериовыделения на начало обследования составила 32,43%. Молекулярно-генетические методы повысили долю лиц с выявлением ДНК микобактерии до 58,56%, с определением лекарственной устойчивости к препаратам первого ряда. Наиболее назначаемые режимы – лекарственно-чувствительный режим 50% и режим МЛУ в 43,24% случаев.

3. При изучении чувствительности методов выявления МБТ в процессе лечения пациентов в период интенсивной фазы «быстрым» и эффективным являются МГМ. На режим МЛУ переведены 15,2% с режима лекарственно-чувствительного с ранее отсутствующим, по методу люминесцентной микроскопии, бактериовыделением.

4. Жидкие среды из первичной пробы (мокроты/БАЛЖ) позволили скорректировать режимы при выявлении МБТ из группы пациентов с ЛЧ МБТ (-), и МЛУ по молекулярно-генетическим методам, сформировав режим пре-ШЛУ в 10,8%. Результаты плотных сред, полученные из той же пробы (мокроты/БАЛЖ), увеличили количество пациентов на режиме МЛУ на 17,9%, а на режиме пре-ШЛУ на 29 % с отсрочкой по времени до ~2,3 месяцев.

5. Среди пациентов в период интенсивной фазы лечения произошла смена режима химиотерапии в 22,52% (25/111) случаев, что удлинит сроки лечения.

6. По результатам регрессионного анализа были выделены в качестве предикторов смены режима химиотерапии в период интенсивной фазы лечения: выявление по обращению ( $p=0,033$ ), ХОБЛ ( $p=0,032$ ), ХВГС ( $p=0,001$ ), ХВГВ ( $p=0,006$ ) и наличие деструкции в легочной ткани ( $p=0,025$ ) для оценки вероятности смены режима химиотерапии.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для формирования интенсивной фазы лечения при наблюдении впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких использовать «Мониторинг лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких» (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620310).
2. При формировании интенсивной фазы лечения впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких при отсутствии микобактерий учитывать вероятность неэффективности лекарственно-чувствительного режима.
3. При наличии у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких таких факторов, как выявление по обращению, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический вирусный гепатит С, хронический вирусный гепатит В и наличие деструкции в легочной ткани, оценить риск вероятности смены режима химиотерапии с помощью программы ЭВМ с выделением причинно-значимых предикторов в период интенсивной фазы.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Результаты комплексного сочетания медицинских и социальных технологий являются перспективными для успешного лечения больных с преширокой лекарственной устойчивостью, которые будут сопоставимы с общемировыми тенденциями. Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с усовершенствованием своевременного выявления и прогнозирования лекарственной устойчивости у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких, в том числе при отсутствии бактериовыделения. Назначение индивидуализированной схемы противотуберкулезной химиотерапии, направленное на уменьшение рисков развития МЛУ/пре-ШЛУ в соответствии со стратегией научно-технического развития позволит осуществить переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям

здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов.

Для формирования высокой приверженности пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ к лечению необходимо внедрять в повседневную практику амбулаторных и стационарных отделений противотуберкулезной службы укороченные схемы химиотерапии. Данная тема обладает востребованностью в изучении и открывает дальнейшие возможности фундаментальных изменений в тенденциях современного лечения туберкулеза легких.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Ураксина, М.В. Определение лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в операционном материале / М. В. Ураксина, Е.П. Еременко, П.В. Рогожкин // Вестник Академии наук Молдовы. Медицина. – 2021. – Т. 69, № 1. – С. 44-48.

2. Бородулина, Е. А. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза из операционного материала у больных туберкулезом легких / Е.А. Бородулина, П. В. Рогожкин, А.С. Олефиоров, А.В. Колесник, М.В. Ураксина // Медицинский альянс. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 6-10.

3. Ураксина, М. В. Спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, выделенных из резектатов легких у больных туберкулезом / М. В. Ураксина, П. В. Рогожкин, Е. П. Еременко // Вестник ЦНИИТ. – 2021. – № S1. – С. 85-87.

4. Бородулина, Е.А. Интеллектуальный сервис управления процессом лечения больных туберкулезом легких / Бородулина Е.А. Грибова В.В. Еременко Е.П. Бородулин Б.Е. Колсанов А.В. Окунь Д.Б. Ковалев Р.И. Федорищев Л.А. Ураксина М.В. // Врач и информационные технологии. – 2021. – № 2. – С. 36-45.

5. Ураксина, М. В. Особенности выявления лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных с туберкулезом легких / М. В. Ураксина // Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине.

Сборник материалов. – 2021. – С. 137-139.

6. Ураксина, М. В. Спектр лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* у впервые выявленных больных с туберкулезом легких / М. В. Ураксина // Сборник трудов конгресса. М., 2021. – 140 с. С. 83.

7. Ураксина, М. В. Спектр лекарственной устойчивости у впервые выявленных пациентов с коморбидностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза легких / М. В. Ураксина, Е. П. Еременко // Вестник ЦНИИТ. – 2022. – № S1. – С. 70-71.

8. Бородулина, Е.А. Молекулярно-генетические тесты Genexpert MTB/RIF и Xpert MTB/RIF (Ultra) в диагностике туберкулёза (обзор литературы) / Е. А. Бородулина, В. В. Пискун, М. В. Ураксина, А. Т. Шубина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 9. – С. 544-549.

9. Ураксина, М. В. Лекарственная устойчивость у впервые выявленных больных туберкулезом легких / Е.А. Бородулина, М. В. Ураксина // Актуальные проблемы респираторной медицины. Сборник научных работ Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – Гомель, 2022. – С.132-134.

10. Ураксина, М. В. Особенности выявления лекарственной устойчивости у впервые выявленных больных с туберкулезом легких / М. В. Ураксина // Аспирантские чтения – 2022: молодые ученые – медицине. Сборник материалов. – 2022. – С. 137-139.

11. Бородулин Б.Е. Современные методы лабораторной диагностики туберкулеза: выявление возбудителя и определение его лекарственной чувствительности / Б. Е. Бородулин, Е. П. Еременко, М. В. Ураксина, Е. А. Бородулина // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т. 11, № 4(43). – С. 106-111.

12. Е. А. Бородулина Проблемы формирования интенсивной фазы режима химиотерапии у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких / Е. А. Бородулина, М. В. Ураксина, Б. Е. Бородулин, Е.П. Еременко, Д.Б. Окунь, А.Н. Герасимов // Вестник ЦНИИТ. – 2023. – Т. 7, № 1(22). – С.

59-67.

13. Ураксина, М. В. Подходы к выбору химиотерапии у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких по результатам первичного обследования биоматериала различными методами / М. В. Ураксина, Е.П. Еременко // Вестник ЦНИИТ. – 2023. – № S1. – С.210-211.

### **АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ**

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2022620310 «Мониторинг лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких» Авторы и правообладатели: Е. А. Бородулина, М. В. Ураксина. Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 08.02.2022.
2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 202262164 «Анализ широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у впервые выявленных больных туберкулезом легких» Авторы и правообладатели: Е. А. Бородулина, М. В. Ураксина, Б. Е. Бородулин: Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 07.07.2022.
3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023613586 «Программа расчета вероятности лекарственной устойчивости при отсутствии бактериовыделения у впервые выявленных больных туберкулезом» Авторы: М. В. Ураксина, Е. П. Еременко, Е. А. Бородулина [и др.]. Дата государственной регистрации 16.02.2023.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРТ – антиретровирусная терапия  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
ВК – врачебная комиссия  
ГДН – группа диспансерного наблюдения  
ДИ – доверительный интервал  
КТ – компьютерная томография  
КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы  
ЛУ – лекарственная устойчивость  
ЛЧ – лекарственная чувствительность  
МБТ – микобактерия туберкулеза  
МГМ – молекулярно-генетические методы  
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость  
МЛУ ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью  
Пре-ШЛУ – туберкулез, вызванный возбудителем с пред-широкой лекарственной устойчивостью  
ПТП – противотуберкулезный препарат  
РХТ – режим химиотерапии  
ТБ – туберкулез  
ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности  
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость  
ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с ШЛУ  
АРТ – антиретровирусная терапия  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
ВК – врачебная комиссия  
ГДН – группа диспансерного наблюдения  
ДИ – доверительный интервал  
КТ – компьютерная томография  
КУМ – кислотоустойчивые микроорганизмы  
ЛУ – лекарственная устойчивость  
ЛЧ – лекарственная чувствительность  
МБТ – микобактерия туберкулеза  
МГМ – молекулярно-генетические методы  
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость  
МЛУ ТБ – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью  
Пре-ШЛУ – туберкулез, вызванный возбудителем с пред-широкой лекарственной устойчивостью  
ПТП – противотуберкулезный препарат  
РХТ – режим химиотерапии  
ТБ – туберкулез  
ТЛЧ – тест лекарственной чувствительности  
ХВГВ – хронический вирусный гепатит В  
ХВГС – хронический вирусный гепатит С  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость  
ШЛУ ТБ – туберкулез, вызванный возбудителем с ШЛУ