

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-650>
УДК 616.24-002.5:615.281.9.873.21.015.8

Формирование режимов лечения у впервые выявленных пациентов до верификации диагноза туберкулеза легких

Е.А. Бородулина¹, М.В. Ураксина¹, Е.П. Еременко¹,
Т.М. Ларионова¹, А.Н. Герасимов²

¹ Самарский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (СамГМУ Минздрава России),
443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

² Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора),
111123, Российская Федерация, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

Аннотация

Одним из основных принципов лечения больных туберкулезом является назначение лечения с учетом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ). Однако в процессе лечения может возникнуть необходимость смены режима при появлении новых данных о лекарственной устойчивости. Поиск путей оптимального выбора лечения представляется актуальным.

Цель: провести анализ назначаемых режимов и установить причину их коррекции у впервые выявленных пациентов до верификации диагноза туберкулеза.

Материал и методы. Для поиска *M. tuberculosis* использовался метод люминесцентной микроскопии, а также молекулярно-генетические методы и посевы на жидкие и твердые питательные среды. Параллельно проводились тесты лекарственной чувствительности (ТЛЧ). Группу изучения составили пациенты с установленным бактериовыделением ($n = 79$), у которых диагноз верифицирован культуральными методами. В анализе использовался ретроспективный метод.

Результаты. В начале лечения методами бактериоскопии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) МБТ выявлены в 65/79 (82,2%), остальные 14 случаев – только культуральными методами. Вынужденная смена режима терапии в процессе лечения при получении результатов была в 25/79 (31,6%) случаев, из них 1/25 (4%) – на изониазид-устойчивый, 7/25 (28%) – с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), 17/25 (68%) – на режим предширокой лекарственной устойчивости (пре-ШЛУ). Режимы пре-ШЛУ назначались только при получении результатов ТЛЧ на жидких и плотных средах через 1–3 мес. Режим МЛУ уменьшился после получения данных об устойчивости к фторхинолонам по результатам посева, однако на указанном режиме все еще оставалось наибольшее количество пациентов – 41/79 (51,9%). Среди данных пациентов смена режима химиотерапии (РХТ) МЛУ на пре-ШЛУ в течение интенсивной фазы лечения была отмечена в 17/25 (68%) случаев.

Заключение. При назначении режима рекомендуется оценить риск смены режима и при наличии предикторов применять пре-ШЛУ РХТ.

Ключевые слова:	туберкулез легких; микобактерия туберкулеза; лекарственная устойчивость; противотуберкулезные препараты.
Финансирование:	исследование не имело спонсорской поддержки. Статья написана по инициативе авторов и не поддержана никакими сторонними фондами.
Соответствие принципам этики:	исследование одобрено комитетом по биоэтике Самарского государственного медицинского университета (протокол № 211 от 07.10.2020 г.) в строгом соответствии с международными требованиями и российскими этическими принципами и нормами.
Для цитирования:	Бородулина Е.А., Ураксина М.В., Еременко Е.П., Ларионова Т.М., Герасимов А.Н. Формирование режимов лечения у впервые выявленных пациентов до верификации диагноза туберкулеза легких. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(4):100–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-650 .

Formation of treatment regimens in newly diagnosed patients before the diagnosis of pulmonary tuberculosis verification

Elena A. Borodulina¹, Mariya V. Uraksina¹, Ekaterina P. Eremenko¹,
Tatyana M. Larionova¹, Andrey N. Gerasimov²

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (SamSMU),
89, Chapayevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

² Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor),
3a, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation

Abstract

One of the basic principles of treatment of tuberculosis patients is the appointment of treatment taking into account the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* (MBT). However, during treatment, it may be necessary to change the intake regimen when new data on drug resistance become available. The search for ways to choose the optimal treatment method seems relevant.

Aim: To analyze the prescribed regimens and the reason for their correction in newly identified patients before verifying the diagnosis of tuberculosis.

Material and Methods. The following methods were used to detect MBT: luminescent microscopy, molecular genetic methods and seeding on liquid and solid media. Tests for drug sensitivity were conducted in parallel. The study group consisted of patients with established bacterial excretion ($n = 79$), whose diagnosis was confirmed by cultural methods. A retrospective method was used in the analysis.

Results. At the beginning of treatment with bacterioscopy and polymerase chain reaction methods MBT was detected in 65/79 (82.2%) cases, the remaining 14 cases were detected only by culture methods. Forced change of the therapy regimen during treatment after receiving the results was in 25/79 (31.6%) cases, of which 1/25 (4%) with isoniazid resistance, 7/25 (28%) with multidrug-resistant tuberculosis, 17/25 (68%) with the pre-extensive drug resistance regimen. The latter was prescribed only after receiving results of tests for drug sensitivity on liquid and solid media after 1–3 months. The multidrug-resistant tuberculosis treatment regimen decreased after receiving data on resistance to fluoroquinolones in accordance with the seeding data, but the largest number of patients still remained on this regimen – 41/79 (51.9%). Among these patients a change in chemotherapy regimen from multidrug-resistant tuberculosis to pre-extensive drug resistance during the intensive phase of treatment occurred in 17/25 (68%).

Conclusion. When prescribing a regimen, it is recommended to assess the risk of changing the regimen and, if there are predictors, apply a chemotherapy regimen before treatment.

Keywords:	tuberculosis of the lungs; mycobacterium tuberculosis; drug resistance.
Funding:	the study had no sponsorship. The article was not supported by any third-party funds.
Compliance with ethical standards:	The study was approved by the Bioethics Committee of Samara State Medical University (Protocol 211 dated 07.10.2020) in strict accordance with international requirements and Russian ethical principles and norms.
For citation:	Borodulina E.A., Uraksina M.V., Eremenko E.P., Larionova T.M., Gerasimov A.N. Formation of treatment regimens in newly diagnosed patients before confirming the diagnosis of pulmonary tuberculosis. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(4):100–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-650 .

Введение

В 2021 г. Россия вышла из списка стран с высоким бременем туберкулеза, по данным ВОЗ, но продолжает оставаться в списке стран с высокой заболеваемостью туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), что представляет серьезную угрозу для

ликвидации этой болезни. Согласно глобальным оценкам, странами с наибольшей долей новых случаев МЛУ-ТБ в 2021 г. были Индия (26%), Российская Федерация (8,5%) и Пакистан (7,9%) [1, 2].

В настоящее время отмечается рост МЛУ среди впервые выявленных пациентов с туберкулезом¹ [3, 4]. Эффективность лечения у таких пациентов, по данным ВОЗ,

¹ Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». [Электронный ресурс]. 2022:45–48.

составляет около 50% и продолжает снижаться, так как для успешного лечения устойчивых форм туберкулеза необходимо формирование длительных схем лечения с включением большого количества противотуберкулезных препаратов. Новые рекомендации ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ предполагают сокращение сроков лечения с формированием коротких, максимально эффективных схем. Проводимая химиотерапия должна соответствовать общепринятым принципам лечения. Лечение должно быть начато в ранние сроки, оно должно быть контролируемым, непрерывным, комплексным, обоснованным и адекватным по длительности. В интенсивную фазу химиотерапии пациентам назначают не менее 4 противотуберкулезных препаратов (ПТП) на срок от 6 мес. Если же у пациента определена МЛУ или пре-ШЛУ, то курс лечения составляет 20–24 мес. На сокращение сроков лечения может повлиять хирургическое лечение и многие другие причины [5].

Также ученые всего мира работают над созданием новых ПТП. К одному из них относится бедаквилин, эффективность и безопасность которого все еще продолжает изучаться, несмотря на то, что препарат появился еще в 2012 г. [6]. Так, в Китае при исследовании большой многоцентровой когорты пациентов с МЛУ-ТБ и туберкулезом включение в базовые схемы бедаквилина было безопасным и вызывало негативизацию посева в 84,6% для больных МЛУ-ТБ и 83,9% для пациентов с преШЛУ-ТБ [7, 8]. В России также применяются новые ПТП: бедаквилин, деламанид и линезолид, однако к ним тоже начинает формироваться устойчивость [9].

Изменения в новых рекомендациях ВОЗ по лечению МЛУ-ТБ привели к обновлению классификации препаратов для МЛУ-ТБ и определению туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) и пре-ШЛУ-ТБ. Пре-ШЛУ-ТБ определяется как туберкулез, вызванный штаммом *Mycobacterium tuberculosis*, который соответствует определению МЛУ-ТБ, а также устойчив к любому фторхинолону. ШЛУ-ТБ определяется как туберкулез, вызванный штаммами МБТ, которые соответствуют определению МЛУ-ТБ и дополнительно устойчивы к любому фторхинолону, как минимум, к бедаквилину или линезолиду.

Лекарственная устойчивость вызывает неизбежное применение большого количества препаратов. С помощью точной диагностики лекарственной устойчивости и своевременному переходу на индивидуальные схемы лечения возможно снижение лекарственной нагрузки с достижением наибольшей эффективности. В настоящее время большую роль в диагностике и определении лекарственной устойчивости имеют молекулярно-генетические методы. Результаты ускоренных тестов на лекарственную устойчивость стали доступны на первичном этапе обследования пациента и существенно влияют на принятие решения о назначении того или иного режима химиотерапии (РХТ).

Назначение и коррекция РХТ при использовании молекулярно-генетических методов проводят в два этапа: первоначально – на основании результата определения лекарственной чувствительности возбудителя, в последующем – на основании результата фенотипического определения лекарственной чувствительности возбудителя к препаратам основного и резервного ряда [10]. Достоверные методы диагностики, такие как посевы на плотные среды, тесты лекарственной чувствительности

(ТЛЧ), до сих пор остаются времязатратным методом, и врач получает их результаты уже после старта терапии.

В настоящее время в лечении туберкулеза используется пять РХТ. Режимы назначаются на основании индивидуальных результатов определения лекарственной чувствительности и лекарственной устойчивости или предполагаемой устойчивости возбудителя (риск МЛУ).

Цель: провести анализ формирования режимов лечения у впервые выявленных пациентов с верифицированным диагнозом туберкулеза в период интенсивной фазы в клинической практике.

Материал и методы

Группу изучения составили 79 пациентов с верифицированным диагнозом туберкулеза легких. Диагноз считали верифицированным, когда наряду с рентгенологическими признаками туберкулеза в биологическом материале (мокрота / БАЛЖ / операционный материал) выявлялись *M. tuberculosis* (МБТ) или туберкулезная гранулема. Для идентификации МБТ использовались: метод люминесцентной микроскопии, молекулярно-генетические методы и посевы на жидкие и твердые среды. Параллельно проводились ТЛЧ. Быстрым методом определялась устойчивость к рифампицину и изониазиду с помощью тест-системы (GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience)), результаты достигались на 2-е сут. ТЛЧ на препараты первого и второго ряда методом пропорций на жидкой питательной среде в автоматизированной системе ВАСТЕС 960 MGIT получались от 2 нед.; методом абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна – Йенсена от 25 дней до 3 мес.

Лечение начинали после утверждения диагноза туберкулеза решением врачебной комиссии. При положительных данных люминесцентной микроскопии и отсутствии лекарственной устойчивости по молекулярно-генетическим методам назначался лекарственно-чувствительный режим лечения. Также принимался во внимание фактор наличия или отсутствия риска МЛУ у пациентов. При обнаружении с помощью молекулярно-генетических методов устойчивости к рифампицину в сочетании с изониазидом пациентам сразу назначался режим МЛУ.

В интенсивную фазу лечения пациенты находились в условиях стационара, где им проводился ежемесячный мониторинг анализа мокроты на бактериовыделение и лабораторных данных (общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи), оценка нежелательных явлений на применяемые препараты. Один раз в 2 мес. осуществлялся контроль лучевых методов исследования: рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки. При положительной рентгенологической и микробиологической динамике в соответствии со сроками лечения назначалась фаза продолжения химиотерапии: на лекарственно-чувствительном режиме химиотерапии у пациентов без ВИЧ-инфекции – через 2 мес., с ВИЧ-инфекцией – через 3 мес., на режимах МЛУ и пре-ШЛУ – после 8 мес. интенсивной фазы. Некоторые пациенты достигали прекращения бактериовыделения раньше окончания срока интенсивной фазы, что позволяло продолжать их лечение в условиях дневного стационара или санатория.

На фазе продолжения химиотерапии при отсутствии бактериовыделения пациенты имели возможность получать лечение амбулаторно с контролем лабораторных и рентгенологических показателей раз в 2 мес.

При обнаружении лекарственной устойчивости в течение интенсивной фазы лечения путем получения положительного результата посева с ТЛЧ на жидкие и / или твердые питательные среды курс химиотерапии регистрировался как «неэффективный», с учетом полученных данных назначался новый курс.

Данные о лекарственной чувствительности или лекарственной устойчивости пациента вносились в формы статистического наблюдения ф. № 33 «Сведения о больных туберкулезом» для впервые диагностированных пациентов, постоянно проживающих на данной территории, сведения о назначении и смене режимов из журнала регистрации больных туберкулезом. Работа строилась по приказу № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» и электронной системы Федерального регистра больных туберкулезом. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS STATISTICS 22.0.

Результаты

При первичном обследовании, по данным люминесцентной микроскопии, кислотоустойчивые микобактерии были выявлены у 36/79 (45,5%) пациентов, с помощью молекулярно-генетических методов, а именно по Hain Lifescience, ДНК микобактерии определены у 65/79 (82,2%) пациентов. При определении лекарственной устойчивости МБТ по результатам GenoType MTBDRplus (Hain Lifescience) была выявлена МЛУ у 46/65 (70,8%) пациентов, моноустойчивость к изониазиду – у 8/65 (12,3%), моноустойчивость к рифампицину – у 2/65 (3,1%). Чувствительность была сохранена у 9/65 (13,8%) пациентов.

На начало лечения (интенсивная фаза) пациентам были назначены следующие РХТ: лекарственно-чувствительный режим – 9/65 (13,8%), изониазид-резистентный – 8/65 (12,3%), МЛУ – 48/65 (73,8%) пациентам.

Через 1 мес. от начала терапии при получении результатов посева на жидкую среду BACTEC 960 MGIT МБТ были верифицированы у 65/79 (82,2%) пациентов, что численно совпало с данными по Hain Lifescience, но отличалось по качественным показателям; было выявлено 2 пациента с сохраненной лекарственной чувствительностью, а у 2 пациентов посев на жидкие среды был отрицательным при положительном молекулярно-генети-

ческом тесте. По данным ТЛЧ с жидких сред, МЛУ была определена у 32/65 (49,3%), пре-ШЛУ – у 12/65 (18,5%) пациентов, чувствительность сохранена у 13/65 (20%) пациентов. Получение этих данных потребовало коррекции режима химиотерапии: появился режим пре-ШЛУ у 12 пациентов в связи с выявлением устойчивости к фторхинолонам, соответственно количество пациентов на МЛУ режиме снизилось. Хирургическое лечение было проведено у одного пациента с диагностической целью – МБТ были обнаружены в резекционном материале методом посева на плотные среды.

Через 2 мес. от начала лечения при получении данных результата посева на стандартную плотную среду Левенштейна – Йенсена дополнительно верифицированы еще 2 пациента с пре-ШЛУ туберкулезом.

Хирургическое лечение было проведено после 2 мес. неэффективной химиотерапии у одного пациента с очаговым туберкулезом легких, работавшего в декрет-группе.

Через 3 мес. от начала лечения при получении данных результата посева на стандартную плотную среду Левенштейна – Йенсена бактериовыделение было подтверждено у 14 пациентов. Из их числа один пациент был с устойчивостью к изониазиду, у 7 пациентов была лекарственная устойчивость к рифампицину в сочетании с изониазидом (МЛУ), а также один пациент был с устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. У остальных 5 пациентов с ранее отрицательными результатами люминесцентной микроскопии и молекулярно-генетическими методами выделенные МБТ были лекарственно чувствительными. У 2 пациентов, у которых ранее были положительные результаты ПЦР и отрицательные результаты посева на жидкие среды, наличие микобактерий было подтверждено посевом на плотные среды. Всего по результатам посевов были верифицированы 14 пациентов, у которых отсутствовало бактериовыделение по данным люминесцентной микроскопии и молекулярно-генетических методов (Hain Lifescience). Еще у одного пациента на режиме изониазид-резистентного туберкулеза была выявлена устойчивость к рифампицину и фторхинолону – он был переведен на режим пре-ШЛУ ТБ. А у 2 пациентов, находившихся на режиме МЛУ, была выявлена устойчивость к фторхинолонам – потребовалась смена режима на пре-ШЛУ ТБ (табл. 1).

Таблица 1. Динамика режимов химиотерапии в зависимости от результатов верификации микобактерий туберкулеза

Table 1. Dynamics of chemotherapy regimens depending on the results of MBT verification

Количество пациентов на режиме терапии в зависимости от сроков терапии	Режим лекарственно-чувствительного туберкулеза	Режим изониазид-резистентного туберкулеза	Режим МЛУ	Режим пре-ШЛУ	Всего
До начала терапии	9	8	48	–	65
Через 1 мес. от начала терапии	11	8	36	12	67
Через 2 мес. от начала терапии	10	7	36	14	69
Через 3 мес. от начала терапии	13	8	41	17	79

Примечание: МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, пре-ШЛУ – пред-широкая лекарственная устойчивость.

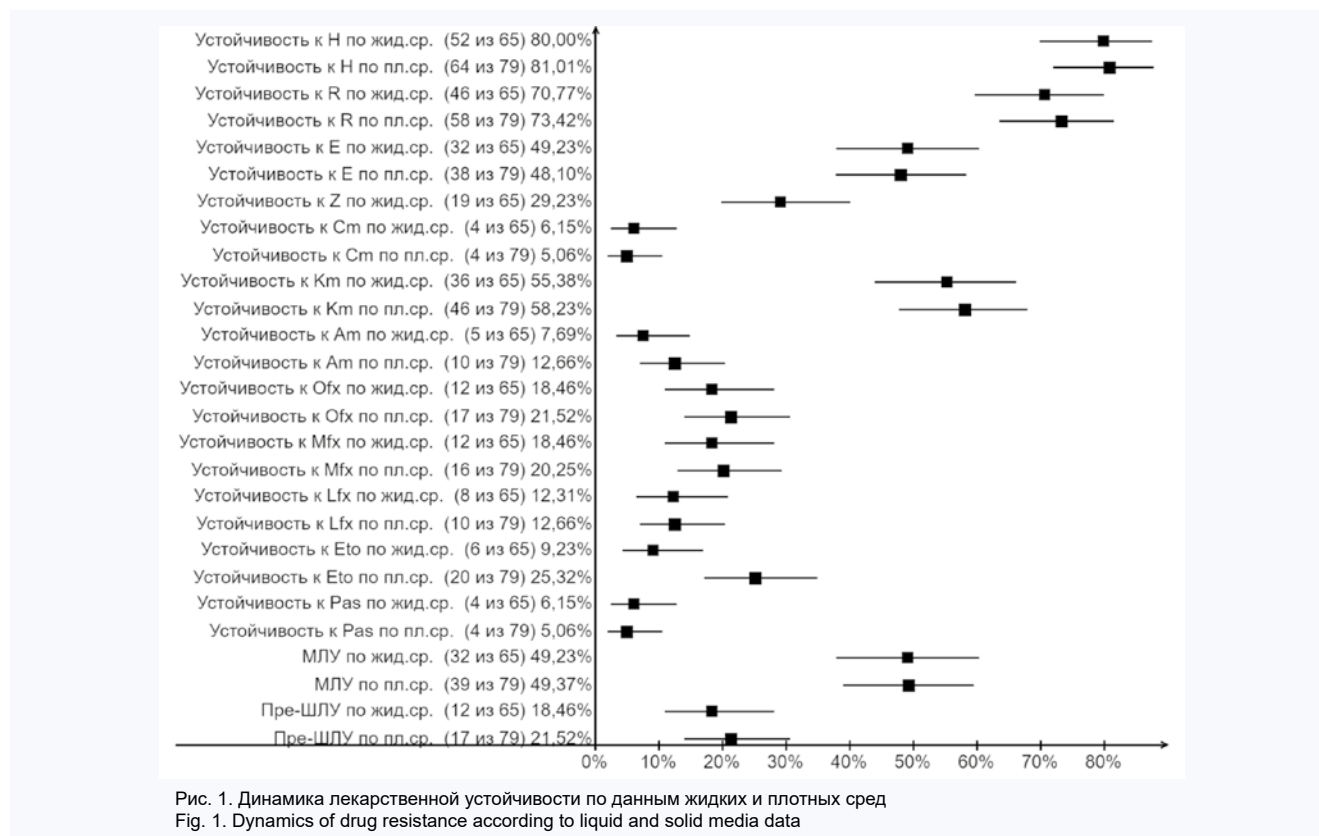
В связи с получением данных результатов режимы химиотерапии стали выглядеть следующим образом: на режиме лекарственно-чувствительного туберкулеза с подтвержденным бактериовыделением – 13/79 (16,4%), на изониазид-резистентном режиме – 8/79 (10,1%) случаев. Режим МЛУ уменьшился после получения данных посева – 41/79 (51,9%) в связи с выявлением пре-ШЛУ

среди пациентов с МЛУ. Смена РХТ МЛУ на пре-ШЛУ в течение интенсивной фазы лечения была в 17/79 (21,5%) случаях. Пациентов с ШЛУ в данном исследовании не наблюдалось.

Таким образом, по результатам обнаружения *Mycobacterium tuberculosis* различными методами, диагноз туберкулез был подтвержден в 79 случаях, причем

практически половина из них установлена по результатам посевов на жидкие и плотные среды – 43/79 (54,4%).

Большую часть из них составил режим МЛУ ТБ 41/79 (51,9%) (рис. 1).



При анализе лечения сроки интенсивной фазы без изменения режима в соответствии с рекомендациями составляли 2 мес. всего у 13/79 (16,4%) пациентов с сохраненной лекарственной чувствительностью. После получения данных посева и ТЛЧ на плотных средах переведен на режим изониазид-устойчивого ТБ 1 пациент, на режим МЛУ – 7 пациентов, преШЛУ – 17 пациентов. Длительность интенсивной фазы у них увеличилась до 8 мес.

По результатам проведенной интенсивной фазы

сформированы 2 группы: 1-я группа – без изменения режима от начала лечения ($n = 54$), 2-я группа – с изменением режима ($n = 25$).

Проведен анализ лекарственной устойчивости к различным ПТП и применяемым методам у пациентов сформированных групп. При сравнении выявления лекарственной устойчивости к моксифлоксацину и левофлоксацину на жидких и плотных средах всем проводилась смена РХТ ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительный анализ лекарственной устойчивости в зависимости от метода лабораторной диагностики

Table 2. Comparative analysis of drug resistance depending on the method of laboratory diagnostics

Лекарственная устойчи- вость	Без смены режима химиотерапии, 1-я группа			Смена режима химиотерапии, 2-я группа			Относитель- ный риск	p
	Чувствительность к препарату сохранена	Количество пациентов со сменой РХТ	%	Устойчивость к препарату	Количество пациентов со сменой РХТ	%		
Жидкие среды Liquid media (BACTEC 960 MGIT)								
(MFX) – моксифлоксацин	53	5	9,43	12	12	100,00	10,600	< 0,001
(LFX) – Левофлоксацин	57	9	15,79	8	8	100,00	6,333	< 0,001
МЛУ по результатам жидких сред	33	16	48,48	32	1	3,13	0,064	< 0,001
Плотные среды Левенштейна Йенсена Levenstein Jensen solid media								
(MFX) – моксифлоксацин	63	14	22,22	16	16	100,00	4,500	< 0,001
(LFX) – Левофлоксацин	69	20	28,99	10	10	100,00	3,450	< 0,001
МЛУ по результатам плотных сред	40	23	57,50	39	7	17,95	0,312	< 0,001

Примечание: РХТ – режим химиотерапии, МЛУ – множественная лекарственная устойчивость.

Note: MBT – Mycobacterium tuberculosis, MRT – multidrug-resistant tuberculosis.

Обсуждение

Выбор режима терапии в период интенсивной фазы назначается врачебной комиссией, является основополагающим в дальнейшем успехе лечения пациента и зависит от множества факторов. Однако существующие принципы терапии туберкулеза не всегда применимы в реальной практике в связи с разными временными сроками получения данных лабораторной диагностики.

Создание большого разнообразия быстрых диагностических тест-систем, с одной стороны, значительно облегчили тактику врача на первом этапе, но в то же время наличие более чувствительных культуральных методов могут кардинально менять схему терапии при получении новых данных об устойчивости МБТ. Это может произойти ранее чем через 1 мес. при применении жидких сред, через 2–3 мес. – при применении плотных сред. Для повышения результативности исследований применяется бронхоскопия с забором промывных вод бронхов, что также не всегда оказывается информативным при бактериоскопических методах. Наиболее достоверным является исследование операционного материала.

Проблема нарастания МЛУ у впервые выявленных пациентов с туберкулезом легких затрагивает множество аспектов: увеличение длительности лечения, прием большего количества ПТП, что, соответственно, вызывает большее количество неблагоприятных явлений, снижение приверженности к лечению, возрастает риск рецидивов туберкулеза.

Складывается ситуация, что создать универсальный, учитывающий все вышеперечисленные факторы режим в настоящее время не представляется возможным. Нарастание проблемы лекарственной устойчивости, возможно, связано с обеспеченностью препаратами в регионах. Возможность безрецептурного отпуска антибактериальных препаратов, а также применение фторхинолонов в общеврачебной практике приводит к нарастанию устойчивости к препаратам данной группы.

В настоящее время препараты данной группы отнесены к высокоэффективным в отношении МБТ и применяются наравне с такими новыми ПТП, как бедаквилин, деламаид и линезолид. При неадекватном назначении данных препаратов или нарушении других принципов терапии туберкулеза возникает вторичная лекарственная устойчивость и самая опасная ее модификация ШЛУ (устойчивость возбудителя к рифампицину в сочетании с устойчивостью к изониазиду, фторхинолонам, а также бедаквилину или линезолиду). Данный вид устойчивости пока еще мало распространен, в данном исследовании таких пациентов не наблюдалось.

Заключение

Смена РХТ в процессе лечения была необходима в 31,6% (25/79) случаев. Режимы преШЛУ назначались только при получении результатов тестов лекарственной чувствительности на жидкие и плотные среды (1–3 мес.). Режим МЛУ уменьшился после получения данных об устойчивости к фторхинолонам по данным посева, однако на данном режиме все еще оставалось наибольшее количество пациентов 51,9% (41/79). Среди данных пациентов смена РХТ МЛУ на пре-ШЛУ в течение интенсивной фазы лечения была осуществлена в 68% (17/25) случаев.

Переход на изониазид-устойчивый режим произошел в 1/25 (4%) случаев, на МЛУ-ТБ режим 7/25 (28%), на пре-ШЛУ режим 17/25 (68%).

Среди впервые выявленных больных туберкулезом легких диагноз верифицирован методами бактериоскопии и ПЦР в 65/79 (82,2%) случаев с подтверждением посева на твердую среду.

Только культуральными методами дополнительно выявлено еще 14 (17,7%) случаев.

Совершенствование систем диагностики и поиска *M. tuberculosis* имеет большое значение в клинической практике врача-фтизиатра, позволяет быстро и своевременно назначать оптимальный набор ПТП.

Литература / References

- Singh N., Singh P.K., Singh U., Garg R., Jain A. Fluoroquinolone drug resistance among MDR-TB patients increases the risk of unfavourable interim microbiological treatment outcome: An observational study. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2021;24:40–44. DOI: 10.1016/j.jgar.2020.11.011.
- Singh V., Chibale K. Strategies to Combat Multi-Drug Resistance in Tuberculosis. *Acc. Chem. Res.* 2021;54(10):2361–2376. DOI: 10.1021/acs.accounts.0c00878.
- Chakaya J., Petersen E., Nantanda R., Mungai B.N., Migliori G.B., Amanullah F et al. The WHO Global Tuberculosis 2021 Report – not so good news and turning the tide back to End TB. *Int. J. Infect. Dis.* 2022;124 Suppl. 1:S26–S29. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.03.011.
- Багиров М.А., Лепеха Л.Н., Садовникова С.С., Ерохина М.В., Карпина Н.Л., Красникова Е.В. Показания к хирургическому лечению туберкулеза легких в современных условиях. *Туберкулез и социально значимые заболевания.* 2018;(2):43–81. Bagirov M.A., Lepekha L.N., Sadovnikova S.S., Erokhina M.V., Karпина N.L., Krasnikova E.V. Indications for surgical treatment of pulmonary tuberculosis in modern conditions. *Tuberculosis and socially significant diseases.* 2018;(2):43–81. (In Russ.).
- Яблонский П.К., Старшинова А.А., Назаренко М.М., Беляева Е.Н., Чижов А.Л., Алексеев Д.Ю. и др. Повышение эффективности лечения больных туберкулезом легких с применением новых схем терапии. *Вестник современной клинической медицины.* 2022;15(2):67–75. Yablonskii P.K., Starshinova A. A., Nazarenko M. M., Belyaeva E.N., Chizhov A.L., Alekseev D.Yu., Pavlova M.V. Improving the effectiveness of treatment of patients with pulmonary tuberculosis using new therapy regimens. *Bulletin of Modern Clinical Medicine.* 2022;15(2):67–75. (In Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).67-75.
- Espinosa-Pereiro J., Sánchez-Montalvá A., Aznar M.L., Espiau M. MDR tuberculosis treatment. *Medicina.* 2022;58(2):188. DOI: 10.3390/medicina58020188.
- Gao M., Gao J., Xie L., Wu G., Chen W., Chen Y. et al. Early outcome and safety of bedaquiline-containing regimens for treatment of MDR- and XDR-TB in China: a multicentre study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021;27(4):597–602. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.06.004.
- Lecai J., Mijiti P., Chuangyue H., Mingzhen L., Qian G., Weiguo T. et al. Predictors and Trends of MDR/RR-TB in Shenzhen China: A Retrospective 2012–2020 Period Analysis. *Infect. Drug Resist.* 2021;14:4481–4491. DOI: 10.2147/IDR.S335329.
- Быков И.А. Социально-демографические факторы, способствующие распространению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в Российской Федерации: систематический обзор. *Туберкулез и болезни легких.* 2022;100(6):59–65. Bykov I.A. Socio-demographic factors contributing to the spread of multidrug-resistant tuberculosis in the Russian Federation: a systematic review. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2022;100(6):59–65. (In Russ.). DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-6-59-65.
- Бородулина Е.А., Рогожкин П.В., Олефиоров А.С., Колесник А.В., Ураксина М.В. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, полученных из операционного материала у больных туберкулезом легких. *Медицинский альянс.* 2021;9(1):6–10. Borodulina E.A., Rogozhkin P.V., Olefirov A.S., Kolesnik A.V., Urak-sina M.V. Drug resistance of mycobacterium tuberculosis obtained from surgical material in patients with pulmonary tuberculosis. *Medical Alliance.* 2021;9(1):6–10. (In Russ.). DOI: 10.36422/23076348-2021-9-1-6-10.

Информация о вкладе авторов

Бородулина Е.А. предложила концепцию и дизайн исследования, разработала его протокол.

Ураксина М.В. проводила сбор данных, выполняла динамическое наблюдение за группой исследования.

Еременко Е.П. анализировала и интерпретировала данные, формировала выборку пациентов, вместе с Ураксиной М.В. была написана исходная версия рукописи.

Бородулина Е.А. внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Ларионова Т.М. – написание текста статьи.

Герасимов А.Н. проводил статистическую обработку материалов, анализировал литературные данные.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Сведения об авторах

Бородулина Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Ураксина Мария Владимировна, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара, <https://orcid.org/0000-0002-6682-2440>.

E-mail: mmuraxina@gmail.com.

Еременко Екатерина Павловна, канд. мед. наук, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара, <https://orcid.org/0000-0001-5909-4070>.

E-mail: eremenko.ep@mail.ru.

Ларионова Татьяна Михайловна, ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, СамГМУ Минздрава России, Самара.

E-mail: tatyanad_u.n@mail.ru.

Герасимов Андрей Николаевич, д-р физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования, отдел молекулярной диагностики и эпидемиологии, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>.

E-mail: andr-gerasim@yandex.ru.

 **Бородулина Елена Александровна**, e-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Поступила 02.10.2023;
рецензия получена 11.12.2023;
принята к публикации 14.11.2024.

Information on author contributions

Borodulina E.A. proposed study concept and design, developed its protocol.

Uraksina M.V. collected data, performed dynamic observation of the study group.

Eremenko H.P. analyzed and interpreted the data, formed a sample of patients, together with Uraksina M.V. wrote the original version of the manuscript.

Borodulina E.A. contributed to the revision of the original version of the manuscript.

Larionova T.M. writing the text of the article.

Gerasimov A.N. carried out statistical processing of materials, analyzed literary data.

Conflict of interests: the authors do not declare a conflict of interest.

Information about the authors

Elena A. Borodulina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthysiology and Pulmonology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0002-3063-1538>.

E-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Mariya V. Uraksina, Assistant, Department of Phthysiology and Pulmonology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0002-6682-2440>.

E-mail: mmuraxina@gmail.com.

Ekaterina P. Eremenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0001-5909-4070>.

E-mail: eremenko.ep@mail.ru.

Tatyana M. Larionova, The resident, Department of Phthysiology and Pulmonology, SamSMU, Samara.

E-mail: tatyanad_u.n@mail.ru.

Andrey N. Gerasimov, Dr. Sci. (Phys. and Math.), Leading Research Scientist, Organizational and Methodological Department, FBIS Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, <https://orcid.org/0000-0003-4549-7172>.

E-mail: andr-gerasim@yandex.ru.

 **Elena A. Borodulina**, e-mail: borodulinbe@yandex.ru.

Received 02.10.2023;
review received 11.12.2023;
accepted for publication 14.11.2024.