

УДК [616.24-002.5::615.015.8]:616-08-036

АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПРЕ-ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ С РАЗЛИЧНОЙ ДАВНОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.М. Тихонов¹, С.А. Павлов¹, О.М. Гордеева¹, Н.Л. Карпина¹, В.В. Романов¹, А.Э. Эргешов^{1,2}

¹ ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, г. Москва

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, г. Москва

Цель. Провести анализ предикторов неэффективности лечения и их взаимосвязи с длительностью заболевания у больных туберкулезом легких с пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) возбудителя.

Материалы и методы. Проведено обследование и лечение 247 больных с пре-ШЛУ туберкулезом с ВИЧ-отрицательным статусом. Больные были распределены на 2 группы: с впервые выявленным туберкулезом легких с пре-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (группа 1, 49 чел.) и с повторным курсом лечения (группа 2, 198 чел.).

Результаты. Установлено, что к значимым предикторам неэффективного лечения относятся: возраст больных моложе 40 лет (ОШ = 4,15, 95% ДИ 2,78–6,42, $p = 0,013$), неэффективность предшествующего лечения (2 и более курсов) (ОШ = 3,95, 95% ДИ 1,68–5,21, $p = 0,032$), высокая коморбидность (ОШ = 3,45, 95% ДИ 1,56–5,36, $p = 0,007$), признаки распада легочной ткани (ОШ = 4,26, 95% ДИ 1,86–5,72, $p = 0,012$), частое развитие нежелательных лекарственных реакций (ОШ = 4,17, 95% ДИ 1,84–7,25, $p = 0,037$), низкая комплаентность больных (ОШ = 3,91, 95% ДИ 2,11–5,82, $p < 0,0001$) и невозможность проведения оперативного этапа лечения (ОШ = 11,5, 95% ДИ 5,6–23,8, $p < 0,0001$).

Заключение. Длительность туберкулезного процесса не оказывает влияния на эффективность лечения по критерию прекращения бактериовыделения; выявлена связь длительности заболевания с критерием закрытия полостей деструкции. Учет выявленных предикторов на начальном этапе химиотерапии позволит скорректировать план лечения пре-ШЛУ ТБ.

Ключевые слова: туберкулез легких, пре-широкая лекарственная устойчивость, химиотерапия, неэффективность лечения, предикторы

Для цитирования: Тихонов А.М., Павлов С.А., Гордеева О.М., Карпина Н.Л., Романов В.В., Эргешов А.Э. Анализ предикторов неэффективности лечения у больных туберкулезом легких с пре-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя с различной давностью заболевания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2026. – Т. 14, № 1 – С. 36–43.

<https://doi.org/10.54921/2413-0346-2026-14-1-36-43>

ANALYSIS OF PREDICTORS OF TREATMENT FAILURE IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS CAUSED BY PRE-EXTENSIVELY DRUG-RESISTANT PATHOGENS WITH VARYING DISEASE DURATION

A.M. Tikhonov¹, S.A. Pavlov¹, O.M. Gordeeva¹, N.L. Karpina¹, V.V. Romanov¹, A.E. Ergeshov^{1,2}

¹ Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Objective. To analyse predictors of treatment failure and their relationship with disease duration in patients with pulmonary tuberculosis caused by pre-extensively drug-resistant (pre-XDR) *Mycobacterium tuberculosis*.

Subjects and methods. A total of 247 HIV-negative patients with pre-XDR tuberculosis were examined and treated. Patients were divided into two groups: Group 1 – 49 individuals with newly diagnosed pulmonary tuberculosis caused by a pre-extensively drug-resistant pathogen; Group 2 – 198 previously treated patients.

Results. Significant predictors of treatment failure were identified: patient age under 40 years (OR = 4.15, 95% CI 2.78–6.42, $p = 0.013$), ineffective previous treatment of two or more courses (OR = 3.95, 95% CI 1.68–5.21, $p = 0.032$), high comorbidity burden (OR = 3.45, 95% CI 1.56–5.36, $p = 0.007$), radiological signs of lung parenchymal destruction (OR = 4.26, 95% CI 1.86–5.72, $p = 0.012$), frequent development of adverse drug reactions (OR = 4.17, 95% CI 1.84–7.25, $p = 0.037$), low patient adherence (OR = 3.91, 95% CI 2.11–5.82, $p < 0.0001$), and the inability to undergo the surgical stage of treatment (OR = 11.5, 95% CI 5.6–23.8, $p < 0.0001$).

Conclusion. *The duration of the tuberculosis process did not influence treatment effectiveness as measured by sputum conversion; however, a significant association was found between disease duration and the closure of destruction cavities. Identification of these predictors at the initial stage of chemotherapy may allow for timely adjustment of the pre-XDR TB treatment plan.*

Keywords: *pulmonary tuberculosis, pre-extensive drug resistance, chemotherapy, treatment failure, predictors*

For citations: Tikhonov A.M., Pavlov S.A., Gordeeva O.M., Karpina N.L., Romanov V.V., Ergeshov A.E. (2026) Analysis of predictors of treatment failure in patients with pre-extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis with varying disease duration. *Tuberculosis and socially significant diseases*. – Vol. 14, № 1. – pp. 36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2026-14-1-36-43>

Введение

В Российской Федерации за последние 10 лет наряду со снижением заболеваемости туберкулезом (ТБ) и смертности от него неуклонно нарастает число больных с множественной (МЛУ) и пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) [3, 10, 11]. Эффективность лечения данной категории больных в мире составляет всего 60%, тогда как для эпидемиологического благополучия она должна достигать не менее 75% [20, 22]. По данным крупного метаанализа, включившего 10 223 пациента с ШЛУ-ТБ, успешность лечения составила лишь 44,2%, а для пре-ШЛУ – 63,3% [19].

Большинство специалистов полагают, что эффективность противотуберкулезных мероприятий определяется прежде всего исходами лечения больных с МЛУ/пре-ШЛУ МБТ [2, 3, 25]. Низкая эффективность лечения во многом связана с расширением спектра лекарственной устойчивости штаммов МБТ [12, 16].

Отдельную проблему представляют нежелательные лекарственные реакции (НЛР): по данным метаанализа индивидуальных данных пациентов (individual participant data, IPD), они являются одной из ведущих причин преждевременного прекращения терапии [24]. Вместе с тем новые режимы на основе бедаквилина, претоманида и линезолида (BPaL) продемонстрировали успешность до 90% в исследовании Nix-TB [18], что отражено в обновленных рекомендациях ВОЗ [32].

Важным фактором, влияющим на эффективность лечения пре-ШЛУ ТБ, является приверженность больного лечению [6, 7]. Как показал систематический обзор качественных исследований, приверженность является сложным многофакторным поведенческим феноменом [27]. Также одним из негативных предикторов является наличие распада в легочной ткани [4, 23].

Существенный вклад в повышение эффективности лечения вносят оперативное лечение (ОЛ) и клапанная бронхоблокация (КББ) [5, 8]. Метаанализ 24 сравнительных исследований подтвердил ассоциацию хирургии с успешным исходом (OR = 2,24; 95% ДИ 1,68–2,97) [21].

Литературные данные о влиянии возраста на эффективность лечения противоречивы. Одни авторы связывают худшие исходы с возрастом старше 60 лет [11], другие – с возрастом моложе 65 лет за счет более высокой частоты МЛУ-ТБ [1, 17, 28].

Роль коморбидности также остается дискуссионной. Ряд исследований указывает на сахарный диабет как фактор риска [29], другие этой связи не обнаружили [15]. Глобальный метаанализ подтвердил, что предшествующее лечение и сопутствующие заболевания являются ведущими факторами риска МЛУ-ТБ [30, 31]. Необходимы дальнейшие исследования.

Цель работы

Анализ предикторов неэффективности лечения и их взаимосвязи с длительностью заболевания у больных пре-ШЛУ ТБ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2016 по 2021 год.

В 2021 году ВОЗ внесла изменения в определение понятий пре-ШЛУ и ШЛУ МБТ. Поскольку настоящее исследование проводилось до вступления в силу новых дефиниций, под «ШЛУ МБТ» в данной работе понимается одновременная устойчивость возбудителя к изониазиду, рифампицину, фторхинолонам и одному из парентеральных химиопрепаратов – капреомицину, канамицину или амикацину. Согласно действующей классификации ВОЗ (2021 г.), данный профиль устойчивости соответствует определению пре-широкой лекарственной устойчивости. В связи с этим далее по тексту используется термин «пре-ШЛУ ТБ».

Обследовано и пролечено 247 больных с пре-ШЛУ туберкулезом с ВИЧ-отрицательным статусом.

Больные были распределены на 2 группы:

– группа 1 – 49 чел. – впервые выявленный туберкулез легких с пре-широкой лекарственной устойчивостью возбудителя; к данной категории относили больных, которые никогда не получали противотуберкулезные препараты или получали их менее 1 месяца;

– группа 2 – 198 чел. – ранее леченные больные; к данной категории относили больных, у которых сохранялось или появилось бактериовыделение, определяемое любым методом на 5-м месяце или в более поздние сроки лечения, либо неэффективность их лечения была подтверждена клинико-рентгенологическими данными, а также больных, зарегистрированных для лечения после прерывания курса химиотерапии на срок 2 месяца и более.

Критериями эффективности лечения были прекращение бактериовыделения и закрытие полостей деструкции через 8 месяцев после начала лечения.

Химиотерапия проводилась в соответствии с действующими на данный период нормативными документами: приказом МЗ РФ от 29 декабря 2014 года № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» и Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (2015 г.).

При обследовании больных наряду с обязательными методами: иммунодиагностика туберкулеза – проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, многократное исследование мокроты на МБТ, общий анализ крови и мочи, рентгенологическое обследование органов грудной клетки (ОГК) – использовали дополнительные методы: компьютерную томографию органов грудной клетки (КТ ОГК), бронхологическое обследование, ультразвуковое исследование плевральной полости, электрокардиографию (ЭКГ) с определением скорректированного интервала QT.

У ранее леченных больных (группа 2) оценивали приверженность к лечению с использованием шкалы комплаентности Мориски – Грина [26] – клинико-психологической методики, предназначенной для выявления недостаточной комплаентности. Каждый пункт по данной шкале оценивается по принципу «Да – Нет», при этом ответ «Да» оценивается в 0 баллов, а ответ «Нет» – в 1 балл: комплаентный больной (4 балла); больной в группе риска по приверженности (3 балла); некомплаентный больной (2 балла и менее). Оценка комплаентности по шкале Мориски – Грина проводилась только в группе 2, поскольку у впервые выявленных больных (группа 1) оценка приверженности на этапе начала лечения не имеет клинического значения в силу отсутствия предшествующего анамнеза терапии. В многофакторный регрессионный анализ комплаентность была включена как переменная, применимая исключительно к пациентам группы 2. Результаты регрессионного анализа по данному предиктору следует интерпретировать именно в контексте ранее леченных больных.

Проводили анализ бактериовыделения, лекарственной устойчивости возбудителя и возможной динамики изменения спектра лекарственной устойчивости МБТ, используемых в лечении химиопрепаратов и количества принятых доз. Также оценивали сопутствующую патологию; при необходимости пациенты были консультированы узкими специалистами.

Среди наблюдаемых больных преобладали пациенты с массивным бактериовыделением (55,7% по данным посева). Прекращение бактериовыделения отсчитывали с того месяца,

в течение которого были получены первые отрицательные результаты бактериоскопии и посева, при условии дальнейших отрицательных результатов. Всего наблюдалось 22 различных варианта спектров ЛУ МБТ.

В соответствии с целью исследования осуществляли выявление, оценку и мониторинг НЛР с помощью лабораторных исследований: клинический и биохимический анализ крови определяли 2 раза в месяц в первые два месяца химиотерапии, затем ежемесячно.

Туберкулез с пре-ШЛУ возбудителя предусматривает обязательное использование наряду с адекватной химиотерапией искусственного пневмоперитонеума (ИПП), КББ и ОЛ. В группе 1 ИПП применялся у 87,8% (43/49 чел.) больных против 72,7% (144/198 чел.) в группе 2 ($p > 0,05$). В группе 1 КББ применялась у 69,4% (34/49 чел.) статистически чаще ($p < 0,05$), чем в группе 2 – 42,9% (85/198 чел.). В группе 1 ОЛ применялось у 75,5% (37/49 чел.) против 72,7% (144/198 чел.) в группе 2 ($p > 0,05$). Противопоказаниями к ОЛ являлись: большая распространенность специфического процесса, наличие сопутствующей патологии, низкие функциональные показатели, а также отказ больных от проведения ОЛ.

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программного обеспечения Statsoft STATISTICA 10 и Microsoft Excel 2016. Межгрупповые различия по частотным показателям оценивали с использованием критерия хи-квадрат (χ^2).

Для углубленного анализа факторов риска неэффективного лечения выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ между группами на сроке 8 месяцев лечения после применения инвазивных методик. Зависимой переменной являлась неэффективность лечения (бинарный исход: сохранение бактериовыделения и/или незакрытие полостей деструкции к 8-му месяцу). В качестве независимых переменных в модель на начальном этапе были включены: возраст, пол, клиническая форма туберкулеза, распространенность процесса, наличие распада легочной ткани, спектр лекарственной устойчивости, наличие сопутствующей патологии, количество курсов предшествующего лечения, развитие НЛР, комплаентность (для группы 2), применение ИПП, КББ и ОЛ. Отбор переменных проводился методом пошагового включения (forward stepwise) с заданным порогом значимости $p < 0,05$. Качество модели оценивали с помощью теста Хосмера – Лемешоу и площади под ROC-кривой (AUC). Пороговое значение статистической значимости нулевой гипотезы составило 0,1 при оценке нормальности распределения с применением критерия Шапиро – Уилка и 0,05 при использовании остальных методов статистической обработки данных.

Результаты

Сравнительный анализ клинических форм туберкулеза органов дыхания (ТОД) у больных, включенных в исследование, позволил выявить преобладание у ранее леченных больных фиброзно-кавернозного туберкулеза легких – 77,8% (154/198 чел.); в группе больных с впервые выявленным заболеванием отмечено только 2 случая фиброзно-кавернозного туберкулеза – 4,1% ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

В группе 1 наиболее часто отмечался инфильтративный туберкулез – 44,9% (22/49 чел.), против 6,1% (12/198 чел.) в группе 2 ($p < 0,05$). Другие формы туберкулеза наблюдались значительно реже; в группе ранее леченных больных достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в группе впервые выявленных, было случаев туберкулемы, кавернозного и диссеминированного туберкулеза.

Проведенный анализ сопутствующих заболеваний выявил преобладание вирусных гепатитов в обеих группах (12,2% и 7,6% соответственно), а также относительно частую встречае-

мость сахарного диабета (10,2% и 8,1%) и хронического бронхита (12,2% и 7,0%). Хронический панкреатит, нейросенсорная тугоухость и ХОБЛ имели место только в группе ранее леченных больных. В целом статистически значимых межгрупповых различий по частоте сопутствующих заболеваний установлено не было.

Наиболее частым рентгенологическим проявлением был распад, отмеченный у 98,0% (194/198 чел.) в группе 2 и 91,8% (45/49 чел.) в группе 1. У абсолютного большинства больных в обеих группах преобладали инфильтративные (61,2% и 85,9%) и очаговые изменения (79,6% и 89,9%). Инфильтрация отмечалась статистически значимо чаще ($p < 0,05$) в группе 2. Диссеминация, цирротические изменения и туберкулемы наблюдались значительно реже.

Наиболее частой НЛР являлась эозинофилия – 32,7% в группе 1 и 33,8% в группе 2, тошнота – 30,6% и 27,8% соответственно, ототоксичность – 30,6% и 25,3% соответственно. Часто

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза органов дыхания у больных, включенных в исследование

Table 1. Clinical forms of respiratory tuberculosis in patients included in the study

Клинические формы туберкулеза органов дыхания Clinical forms of respiratory tuberculosis	Группа 1 • Group 1 (n = 49)		Группа 2 • Group 2 (n = 198)	
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Инфильтративная • Infiltrative	22	44,9	12	6,1*
Туберкулема • Tuberculoma	4	8,2	3	1,5*
Цирротическая • Cirrhotic	2	4,1	4	2,0
Кавернозная • Cavernous	6	12,2	10	5,1*
Фиброзно-кавернозная • Fibrous-cavernous	2	4,1	154	77,8*
Казеозная пневмония • Caseous pneumonia	1	2,0	8	4,0
Очаговая • Focal point	3	6,1	–	–
Диссеминированная • Disseminated	8	16,3	7	3,5*
Туберкулез ВГЛУ • Tuberculosis of the ILN	1	2,0	–	–

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию χ^2 ; группа 1 (n = 49) – впервые выявленные, группа 2 (n = 198) – ранее леченные.
Note: * – the differences are statistically significant ($p < 0,05$) according to criterion χ^2 ; group 1 (n = 49) – newly identified, group 2 (n = 198) – previously treated.

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза органов дыхания у больных, включенных в исследование

Table 1. Clinical forms of respiratory tuberculosis in patients included in the study

Сопутствующие заболевания Concomitant diseases	Группа 1 • Group 1		Группа 2 • Group 2	
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Сахарный диабет • Diabetes mellitus	5	10,2	16	8,1
Бронхиальная астма • Bronchial asthma	1	2,0	6	3,0
Хронический бронхит • Chronic bronchitis	6	12,2	14	7,0
Вирусные гепатиты В и С • Viral hepatitis B and C	6	12,2	15	7,6
Микобактериоз • Mycobacteriosis	3	6,1	12	6,1
Гипертоническая болезнь • Hypertension	1	2,0	8	4,0
Артрит • Arthritis	1	2,0	4	2,0
Хронический пиелонефрит • Chronic pyelonephritis	1	2,0	1	0,5
Гипотиреоз • Hypothyroidism	1	2,0	3	1,5
Бронхоэктатическая болезнь • Bronchiectatic disease	2	4,1	13	6,6
Хронический панкреатит • Chronic pancreatitis	–	–	3	1,5
Нейросенсорная тугоухость • Sensorineural hearing loss	–	–	14	7,1
ХОБЛ • COPD	–	–	4	2,0

Примечание: группа 1 (n = 49) — впервые выявленные, группа 2 (n = 198) — ранее леченные. Статистически значимых межгрупповых различий не установлено.

Note: group 1 (n = 49) — newly diagnosed, group 2 (n = 198) — previously treated. There are no statistically significant intergroup differences.

Таблица 3. Рентгенологические признаки туберкулеза органов дыхания у пациентов, включенных в исследование, по данным компьютерной томографии

Table 3. X-ray signs of respiratory tuberculosis in patients included in the study, according to computed tomography

Рентгенологические признаки Radiological signs	Группа 1 • Group 1		Группа 2 • Group 2	
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Распад • Disintegration	45	91,8	194	98,0
Инфильтрация • Infiltration	28	61,2	170	85,9*
Очаги • Foci	39	79,6	178	89,9
Поражение ВГЛУ • The defeat of the ILN	1	2,0	–	–
Диссеминация • Dissemination	8	16,3	7	3,5
Цирротические изменения • Cirrhotic changes	2	4,1	4	2,0
Туберкулема • Tuberculoma	4	8,2	3	1,5

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию χ^2 .

Note: * – the differences are statistically significant ($p < 0.05$) according to criterion χ^2 .

Таблица 4. Характеристика нежелательных лекарственных реакций в группах больных в течение периода наблюдения

Table 4. Characteristics of adverse drug reactions in groups of patients during the follow-up period

Характеристика нежелательных лекарственных реакций Characteristics of undesirable drug reactions	Группа 1 • Group 1		Группа 2 • Group 2	
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Артралгия • Arthralgia	13	26,5	45	22,7
Диарея • Diarrhea	7	14,3	30	15,2
Эозинофилия • Eosinophilia	16	32,7	67	33,8
Повышение активности трансаминаз • Increased transaminase activity	11	22,4	41	20,7
Гиперурикемия • Hyperuricemia	5	10,2	27	13,6
Тошнота • Nausea	15	30,6	55	27,8
Повышение амилазы сыворотки • Increased serum amylase	6	12,2	12	6,1
Удлинение QT • Prolongation of QT	3	6,1	7	3,5
Кожная сыпь • Skin rash	5	10,2	16	8,1
Тревожность, беспокойство • Anxiety, anxiety	5	10,2	13	6,6
Полинейропатия • Polyneuropathy	4	8,2	30	15,2
Ототоксичность • Ototoxicity	15	30,6	50	25,3
Судороги • Seizures	–	–	5	2,5
Психоз • Psychosis	1	2,0	11	5,6

Примечание: статистически значимых межгрупповых различий по частоте НЛР не отмечено.

Note: there were no statistically significant intergroup differences in the frequency of UDR.

наблюдались артралгия и повышение активности печеночных трансаминаз. Статистически значимых межгрупповых различий по частоте развития НЛР отмечено не было.

По результатам тестирования количество комплаентных больных превалировало – 58,1% (115/198 чел.); в группу риска входило 24,7% (49/198 чел.); некомплаентные больные составляли 17,2% (34/198 чел.).

Как видно из таблицы 6, бактериовыделение сохранялось в 16,3% (8/49 чел.) наблюдений у больных с впервые выявленным туберкулезом, тогда как в группе ранее леченных

больных этот признак сохранялся чаще – 23,7% (47/198 чел.), однако статистически значимых различий отмечено не было ($p > 0,05$). В то же время полости распада сохранялись чаще у больных группы 2 – 43,9% (87/198 чел.) по сравнению с группой 1 – 28,6% (14/49 чел.) ($p < 0,05$).

Результаты углубленного поиска предикторов неэффективного лечения пре-ШЛУ ТБ, проведенного с помощью многофакторного регрессионного анализа на сроке 8 месяцев лечения после применения инвазивных методик, представлены в таблице 7.

Таблица 5. Результаты тестирования ранее леченных больных по шкале Мориски – Грина

Table 5. Results of testing of previously treated patients on the Morisky – Green scale

Приверженность Commitment	абс. • abs.	%
Комплаентные • Compliant	115	58,1
Группа риска • Risk group	49	24,7
Некомплаентные • Incompetent	34	17,2

Обсуждение

Полученные результаты подтверждают сложность проблемы неэффективного лечения пре-ШЛУ ТБ и позволяют выделить ключевые предикторы, требующие воздействия на этапе планирования химиотерапии.

Почему молодой возраст оказался фактором риска? Этот результат на первый взгляд противоречит данным о худших

Таблица 6. Сравнительный анализ неэффективного лечения наблюдаемых больных через 8 месяцев противотуберкулезной терапии
Table 6. Comparative analysis of ineffective treatment of observed patients after 8 months of TB therapy

Критерии неэффективного лечения Characteristics of undesirable drug reactions	Группа 1 • Group 1		Группа 2 • Group 2	
	абс. • abs.	%	абс. • abs.	%
Бактериовыделение сохраняется Bacterial excretion persists	8	16,3	47	23,7
Полости распада не закрылись The decay cavities have not closed	14	28,6	87	43,9*

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию χ^2 .

Note: * – the differences are statistically significant ($p < 0.05$) according to criterion χ^2 .

Таблица 7. Предикторы неэффективного лечения больных пре-ШЛУ ТБ (результаты многофакторного регрессионного анализа)
Table 7. Predictors of ineffective treatment of patients with pre-XDR TB (results of multivariate regression analysis)

Фактор The factor	Отношение шансов (ОШ) и его 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) The odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95% CI)	p
Возраст моложе 40 лет Under the age of 40	4,15 (2,78–6,42)	0,013
≥ 2 курсов неэффективного лечения в анамнезе ≥ 2 courses of ineffective treatment in the anamnesis	3,95 (1,68–5,21)	0,032
Наличие сопутствующей патологии The presence of concomitant pathology	3,45 (1,56–5,36)	0,007
Распад легочной ткани Breakdown of lung tissue	4,26 (1,86–5,72)	0,012
Развитие нежелательной лекарственной реакции Development of an undesirable drug reaction	4,17 (1,84–7,25)	0,037
Низкая комплаентность больных Low patient compliance	3,91 (2,11–5,82)	$< 0,0001$
Невозможность проведения оперативного лечения Inability to perform surgical treatment	11,5 (5,6–23,8)	$< 0,0001$

исходах у пациентов старше 60 лет [11]. Однако он согласуется с рядом метаанализов, показавших более низкую эффективность у больных моложе 65 лет [1, 17, 28]. Возможным объяснением является более высокая частота социально дезадаптированных форм поведения и позднего обращения за помощью у молодых пациентов. Это согласуется с глобальным обзором факторов риска МЛУ-ТБ [30]. В крупном IPD метаанализе (9 153 пациентов) два и более курсов предшествующего лечения также были независимым предиктором неблагоприятного исхода [14].

Клинический опыт показывает, что сопутствующие заболевания существенно осложняют лечение ТБ. В нашем исследовании коморбидность была значимым предиктором (ОШ = 3,45, $p = 0,007$), что подтверждается данными о роли сахарного диабета [29] и метаанализом влияния коморбидности на исходы МЛУ-ТБ [31]. Механизмы влияния включают изменение фармакокинетики, ограничение выбора препаратов и снижение иммунореактивности.

Наличие каверн оказалось одним из наиболее сильных предикторов (ОШ = 4,26, $p = 0,012$). Это закономерно: большой объем микобактериальной популяции в зоне деструкции затрудняет проникновение химиопрепаратов [4, 9]. Подтверждают это и данные о том, что положительный мазок на КУМ и наличие каверн являются независимыми предикторами замедленной конверсии мокроты [23].

Нежелательные реакции нарушают химиотерапевтический режим через вынужденное снижение доз или отмену препаратов. В нашем исследовании НЛР оказались значимым предиктором (ОШ = 4,17, $p = 0,037$). Это согласуется с результатами IPD метаанализа НЛР при МЛУ-ТБ [24] и клиническим обновлением Глобальной сети по ТБ [25]. Наиболее частыми НЛР были эозинофилия, ототоксичность и тошнота.

Среди всех выявленных предикторов низкая комплаентность – единственный фактор, на который можно воздействовать напрямую (ОШ = 3,91, $p < 0,0001$). По шкале Мориски – Грина [26] 17,2% ранее леченных больных были некомплаентными, а 24,7% находились в группе риска. Эти цифры обосновывают необходимость программ повышения приверженности с психологическим сопровождением [6, 7, 27].

Отдельного обсуждения заслуживает предиктор «невозможность проведения ОЛ». Клиническое значение хирургии не вызывает сомнений. Метаанализ 24 сравнительных исследований показал значение отношения шансов 2,24 (95% ДИ 1,68–2,97) в пользу хирургии [21], что подтверждается отечественными данными [5, 8] и результатами настоящего исследования.

Обращает на себя внимание, что длительность процесса не повлияла на прекращение бактериовыделения (16,3% vs 23,7%, $p > 0,05$), но была связана с закрытием полостей деструкции (28,6% vs 43,9%, $p < 0,05$). Вероятно, длительно существующие

каверны с фиброзными стенками хуже поддаются рубцеванию даже при конверсии мокроты [9, 23].

Заключение

У больных пре-ШЛУ ТБ определены предикторы неэффективности лечения: молодой возраст, сопутствующая патология, распад легочной ткани, нежелательные реакции и невозможность проведения оперативного лечения. У ранее

леченных больных к этому добавляются два и более курсов химиотерапии и низкая комплаентность.

Длительность процесса не влияет на прекращение бактериовыделения, однако связана с закрытием полостей деструкции. Учет этих факторов на начальном этапе позволит скорректировать план лечения [2, 32]. Необходима разработка программ повышения приверженности [7, 27].

Литература

1. Асланова А.Э., Хасратова Х.Н. Опыт применения новых противотуберкулезных препаратов в лечении больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью и оценка нежелательных явлений // *Вестн. ЦНИИТ.* – 2020. – № 1. – С. 99–100.
2. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А. и др. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // *Туберкулез и социально значимые заболевания.* – 2015. – № 3. – С. 30–49.
3. Васильева И.А., Тестов В.В., Стерликов С.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в годы пандемии COVID-19 - 2020-2021 гг. // *Туберкулез и болезни легких.* – 2022. – Т. 100. – № 3. – С. 6–12.
4. Гордон А.И., Викторова И.Б. Проблемные вопросы хирургического лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза // *Вестн.соврем. клин. медицины.* – 2014. – Т. 7. – № 1. – С. 39–42.
5. Захаров А.В., Тихонов А.М., Полякова А.С. и др. Клинические аспекты и эффективность комплексного лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя у больных разных регистрационных групп // *Вестн. ЦНИИТ.* – 2022. – № 1. – С. 54–68.
6. Коломиец В.М., Павленко Е.П., Роечко К.П. Предикторы эффективности лечения больных туберкулезом при развитии пандемии COVID-19 в регионе Российской Федерации // *Вестн. Академии наук Молдовы. Медицина.* – 2022. – № 3(74). – С. 195–197.
7. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Павленко А.В. и др. Предикторы эффективности психологического сопровождения основного курса лечения туберкулеза легких // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2023. – Т. 68. – № 9-10. – С. 79–84.
8. Медоваров Е.В., Павлушин А.В., Панченко Н.И. и др. Коллапсохирургия и клапанная блокация бронхов у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких: непосредственные и отдаленные результаты // *Университетская клиника.* – 2017. – № 4-1(25). – С. 119–126.
9. Мишин В.Ю., Комиссарова О.Г., Чуканов В.И. и др. Особенности течения процесса и эффективность лечения больных туберкулезом легких, выделяющих микобактерии туберкулеза с обширной лекарственной устойчивостью к противотуберкулезным препаратам // *Пробл. туберкулеза и болезней легких.* – 2009. – № 2. – С. 50–52.
10. Нечаева О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России // *Туберкулез и болезни легких.* – 2018. – Т. 96. – № 8. – С. 15–24.
11. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М. и др. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // *Туберкулез и болезни легких.* – 2020. – Т. 98. – № 7. – С. 56–62.
12. Сысоев П.Г., Люкин А.Н., Мадатова М.К. Эволюция противотуберкулезных препаратов // *Авиценна.* – 2020. – № 64. – С. 17–20.
13. Тестов В.В., Васильева И.А., Стерликов С.А. и др. Распространенность туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью по данным Федерального регистра лиц, больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких.* – 2019. – Т. 97. – № 12. – С. 64–66.
14. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M. et al. Collaborative Group for Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients // *PLoS Med.* – 2012. – Vol. 9, № 8. – P. e1001300. doi: 10.1371/journal.pmed.1001300
15. Baghaei P., Marjani M., Javanmard P. et al. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2013. – Vol. 12, № 1. – P. 58. doi: 10.1186/2251-6581-12-58
16. Bahuguna A., Rawat D.S. An overview of new antitubercular drugs, drug candidates, and their targets // *Med. Res. Rev.* – 2020. – Vol. 40, № 1. – P. 263–292. doi: 10.1002/med.21602
17. Chen S., Huai P., Wang X. et al. Risk factors for multidrug resistance among previously treated patients with tuberculosis in eastern China: a case-control study // *Int. J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 17, № 12. – P. e1116–e1120. doi: 10.1016/j.ijid.2013.06.006
18. Conradie F., Everitt D., Crook A.M. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, № 24. – P. 2377. doi: 10.1056/NEJMc2009939
19. Dahl V.N., Pedersen O.S., Holmgaard F.B. et al. Global treatment outcomes of extensively drug-resistant tuberculosis in adults: A systematic review and meta-analysis // *J. Infect.* – 2023. – Vol. 87, № 3. – P. 177–189. doi: 10.1016/j.jinf.2023.06.014
20. Global tuberculosis report 2022. – Geneva: WHO, 2022.
21. Harris R.C., Khan M.S., Martin L.J. et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 6–23.
22. Khawbung J.L., Nath D., Chakraborty S. Drug resistant tuberculosis: A review // *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 74. – P. 101574. doi: 10.1016/j.cimid.2020.101574

23. Kurbatova E.V., Gammino V.M., Bayona J. et al. Predictors of sputum culture conversion among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis// *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2012. – Vol. 16, № 10. – P. 1335–1343. doi: 10.5588/ijtld.11.0811
24. Lan Z., Ahmad N., Baghaei P. et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis// *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, № 4. – P. 383–394. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3
25. Migliori G.B., Tiberi S., Zumla A. et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network// *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 92S. – P. S15–S25. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.042
26. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence// *Med. Care.* – 1986. – Vol. 24, № 1. – P. 67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007.27
27. Munro S.A., Lewin S.A., Smith H.J. et al. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research // *PLoS Med.* – 2007. – Vol. 4, № 7. – P. e238. doi: 10.1371/journal
28. Olaru I.D., Lange C., Indra A. et al. High rates of treatment success in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis by individually tailored treatment regimens // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2016. – Vol. 13, № 8. – P. 1271–1278. doi: 10.1513/AnnalsATS.201512-845OC
29. Park S.W., Shin J.W., Kim J.Y. et al. The effect of diabetic control status on the clinical features of pulmonary tuberculosis// *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 31, № 7. – P. 1305–1310. doi: 10.1007/s10096-011-1443-3
30. Pradipta I.S., Forsman L.D., Bruchfeld J. et al. Risk factors of multidrug-resistant tuberculosis: A global systematic review and meta-analysis// *J. Infect.* – 2018. – Vol. 77, № 6. – P. 469–478. doi: 10.1016/j.jinf.2018.10.004
31. Samuels J.P., Sood A., Campbell J.R. et al. Comorbidities and treatment outcomes in multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 4980. doi: 10.1038/s41598-018-23344-z
32. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Drug-resistant TB treatment, 2022 update. – Geneva: WHO, 2022.

Об авторах

Тихонов Алексей Михайлович – заместитель главного врача, научный сотрудник отдела фтизиатрии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, кандидат медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. +7 (499) 785-90-52

e-mail: alex13ft@bk.ru

Павлов Сергей Александрович – врач-методист общеклинического отдела ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. +7 (499) 785-30-23

e-mail: sergeypavl@gmail.com

Гордеева Ольга Михайловна – старший научный сотрудник центра диагностики и реабилитации заболеваний органов дыхания ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, кандидат медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. +7 (499) 785-90-91

e-mail: hobbetxe@mail.ru

Карпина Наталья Леонидовна – заместитель директора по научной работе ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, доктор медицинских наук

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. +7 (499) 785-91-59

e-mail: natalya-karpina@rambler.ru

Романов Владимир Викторович – заведующий отделом фтизиатрии ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. +7 (499) 748-30-26

e-mail: romanov-vladimir-vik@yandex.ru

Эргешов Атаджан Эргешович – директор ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Минобрнауки России, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел. +7 (499) 785-90-19

e-mail: cniit@ctri.ru