Вестник РАМН. — 2025. — Т. 80. — № 2. — С. 97–108.
НАУЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2025;80(2):97–108.
ORIGINAL STUDY

Е.С. Химова[1], Г.В. Волченков[3], Д.В. Перхин[4], Е.С. Дюжик[3], О.М. Свешникова[4], Т.А. Кузнецова[3], С.В. Махмаева[4], В.Н. Верховая[4], М.А. Черных[4], Т.И. Гурьева[4], А.В. Багай[3], Е.И. Никишова[1], П.И. Елисеев[1, 5], В.А. Постоев[1], А.О. Марьяндышев[1, 2]

[1]Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Российская Федерация
[2]Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова, Архангельск, Российская Федерация
[3]Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи, Владимир, Российская Федерация
[4]Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер, Архангельск, Российская Федерация
[5]Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Российская Федерация

Операционное исследование эффективности и безопасности 9-месячной терапии туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии в Российской Федерации

Обоснование. *Для достижения индикатора эффективности лечения туберкулеза Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует проводить операционные исследования модифицированных коротких режимов терапии в разных странах мира.* ***Цель исследования*** *— оценка эффективности и безопасности 9-месячного безынъекционного четырехкомпонентного режима лечения туберкулеза с множественной (МЛУ-ТБ) и пре-широкой (пре-ШЛУ-ТБ) лекарственной устойчивостью микобактерии в двух субъектах Российской Федерации.* ***Методы.*** *В рамках операционного исследования в Архангельской и Владимирской областях 167 больных с МЛУ-ТБ начали 9-месячное лечение. На основании результата теста лекарственной чувствительности к фторхинолонам больные получали следующие схемы лечения: 134 пациента — левофлоксацин (Lfx), бедаквилин (Bdq), линезолид (Lzd) и клофазимин (Cfz); 1 пациент — левофлоксацин (Lfx), бедаквилин (Bdq), деламанид (Dlm), клофазимин Cfz; 32 пациента — бедаквилин (Bdq), линезолид (Lzd), клофазимин (Cfz) и деламанид (Dlm). Молекулярно-генетическая верификация МЛУ-ТБ составила 98,2%. Коинфекции ВИЧ и гепатит C составили соответственно 13,2 и 16,8%. В исследование включены взрослые, два подростка и беременная женщина.* ***Результаты.*** *Эффективный курс химиотерапии зарегистрирован у 137 (82%) пациентов, у 2 (1,5%) из них позже зарегистрирован рецидив заболевания; 15 (9%) пациентов прервали лечение; 7 (4,2%) пациентов имели неэффективный курс химиотерапии; 8 (4,8%) пациентов умерли в период лечения. В среднем конверсия культуры микобактерии туберкулеза наступала после 1-го мес химиотерапии. При активном мониторинге безопасности у 167 человек зарегистрировано 483 нежелательных явления. Чаще всего регистрировались: гепатотоксическая реакция (89 (53,3%) пациентов); анемия (62 (37,1%)); удлинение QTcF (41 (24,6%)); полинейропатия (45 (26,9%) пациентов). Частота серьезных побочных реакций — 9,5% общего количества явлений.* ***Заключение.*** *Результаты операционного исследования 9-месячных четырехкомпонентных безынъекционных режимов лечения демонстрируют достижение индикаторов эффективности лечения туберкулеза ВОЗ (более 80%) и низкий уровень серьезных побочных реакций. Данные режимы химиотерапии могут быть включены в национальные клинические рекомендации.*

Ключевые слова*: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, побочные эффекты, связанные с приемом лекарств, левофлоксацин, бедаквилин, клофазимин, линезолид, деламанид, пероральный прием лекарственных средств*

Для цитирования*:* Химова Е.С., Волченков Г.В., Перхин Д.В., Дюжик Е.С., Свешникова О.М., Кузнецова Т.А., Махмаева С.В., Верховая В.Н., Черных М.А., Гурьева Т.И., Багай А.В., Никишова Е.И., Елисеев П.И., Постоев В.А., Марьяндышев А.О. Операционное исследование эффективности и безопасности 9-месячной терапии туберкулеза с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии в Российской Федерации. *Вестник РАМН.* 2025;80(2):97–108. doi: https://doi.org/10.15690/vramn18020

Обоснование

Схемы химиотерапии туберкулеза со множественной (МЛУ-ТБ) и пре-широкой (пре-ШЛУ-ТБ) лекарственной устойчивостью микобактерии продолжительностью 18–24 мес, рекомендованные ВОЗ с 2010 г. и принятые национальными клиническими рекомендациями, позволяли контролировать эпидемиологическую ситуацию с распространением МЛУ-ТБ в Российской Федерации. Так, за последние 20 лет наряду с такими мероприятиями, как быстрые методы молекулярно-генетического тестирования, совершенствование системы мониторинга туберкулеза, повышение качества и доступности медицинской помощи, смертность от туберкулеза в стране снизилась в 6 раз, а заболеваемость — в 3 раза [1]. Однако развитие приобретенной устойчивости микобактерий к противотуберкулезным препаратам (ПТП) — это закономерный эволюционный процесс, возникающий в ответ на широкое применение антибактериальных средств. Неоптимальные режимы лечения, неправильная дозировка препаратов, проблема приверженности больных к соблюдению режима, недостаточное применение эффективных мер инфекционного контроля, медленный прогресс в разработке новых лекарств могут быть факторами, способствующими нарастанию лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза и снижению доли успешно излеченных больных. К 2024 г. в Российской Федерации в 54% случаев проведено успешное лечение МЛУ-ТБ [2], что значительно ниже указанного целевого показателя в 80% на 2025 г. [3]. Для достижения должных индикаторов эффективности необходимо оптимизировать схемы этиотропной терапии с новыми ПТП и повысить доступность тестов лекарственной чувствительности к ним.

Эффективность и безопасность новых и перепрофилированных ПТП подтверждаются новыми данными клинических исследований. Это привело к разработке полностью пероральных режимов лечения. Так, в недавнем международном открытом рандомизированном контролируемом исследовании III фазы EndTB изучалось пять модификаций 9-месячных полностью пероральных режимов химиотерапии. Применение комбинации моксифлоксацина (Mfx) или левофлоксацина (Lfx), а также пиразинамида (Z), бедаквилина (Bdq), линезолида (Lzd), клофазимина (Cfz) и деламанида (Dlm) сравнили со стандартными схемами (18–24 мес) для лечения МЛУ-ТБ в Грузии, Индии, Казахстане, Лесото, Пакистане, Перу и Южной Африке. При анализе первичных результатов благоприятные исходы лечения наблюдались у 95,9% пациентов (95%-й ДИ: 72,4–87,3) в когорте коротких схем лечения и у 80,7% (95%-й ДИ: 88,6–99,2) в группе контроля [4].

Укороченные пероральные режимы лечения уже стали приоритетными для ряда стран с высокой распространенностью МЛУ-ТБ. Тем не менее их программное использование имеет ограничения, связанные в первую очередь с региональным профилем резистентности микобактерий. Группа экспертов ВОЗ по разработке сводного руководства предусмотрела возможность внедрения и модификации схем этиотропной терапии с учетом региональной устойчивости путем организации операционных исследований. Такое исследование было проведено в 13 странах Европейского региона ВОЗ с включением 2636 участников. Режим лечения, состоящий из бедаквилина, линезолида, левофлоксацина, клофазимина, а также циклосерина (Cs) или деламанида (в зависимости от возраста), продемонстрировал 83%-й уровень успешного завершения лечения и уровень нежелательных явлений третьей и более высокой степени тяжести лишь у 9% пациентов [5–7]. В представленном операционном

E.S. Khimova[1], G.V. Volchenkov[3], D.V. Perkhin[4], E.S. Dyuzhik[3], O.M. Sveshnikova[4], T.A. Kuznetsova[3], S.V. Makhmaeva[4], V.N. Verkhovaya[4], M.A. Chernykh[4], T.I. Gureva[4], A.V. Bagai[3], E.I. Nikishova[1], P.I. Eliseev[1, 5], V.A. Postoyev[1], A.O. Maryandyshev[1, 2]

[1]Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russian Federation
[2]Northern (Arctic) Federal University Named after M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russian Federation
[3]Center for Specialized Phthisiopulmonological Care, Vladimir, Russian Federation
[4]Arkhangelsk Clinical Tuberculosis Dispensary, Arkhangelsk, Russian Federation
[5]National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

Operational Study of Efficacy and Safety of 9-Month Multi- and Pre-Extesively Drug Resistant Tuberculosis Therapy in the Russian Federation

Background. *The World Health Organization (WHO) recommends conducting regional operational studies of fully oral modified shorter treatment regimens for multidrug/rifampicin-resistant tuberculosis in different countries to achieve an indicator of tuberculosis treatment effectiveness.* ***Aims*** *— to evaluate the efficacy and safety of 9-month, fully oral four-component treatment regimen for patients with MDR and pre-XDR-TB in two administrative regions of the Russian Federation.* ***Methods.*** *In frame of operational research conducted in the Arkhangelsk and Vladimir regions, 167 MDR-TB patients started 9-month treatment. Based on results of drug susceptibility testing of mycobacteria to fluoroquinolones, 134 participans received therapy with combination of levofloxacin (Lfx), bedaquiline (Bdq), linezolid (Lzd), clofazimine (Cfz), one patient — with levofloxacin (Lfx), bedaquiline (Bdq), delamanid (Dlm), clofazimine (Cfz), and 32 patients with — bedaquiline (Bdq), linezolid (Lzd), delamanid (Dlm) and clofazimine (Cfz). The molecular genetic verification of MDR-TB was 98.2%. HIV and hepatitis C co-infection was confirmed for 13.2% and 16.8% of participants, respectively. Adults, two teenagers and a pregnant woman participated in the study.* ***Results.*** *Favorable treatment outcomes were registered for 137 (82%) patients. Two of them had recurrence of the active TB disease. 15 (9%) patients were lost-to-follow-up, 7 (4.2%) patients had failure outcomes, and 8 (4.8%) patients died during treatment. On average, the culture conversion occurred after the first month of treatment. Active safety monitoring revealed 483 adverse events in 167 patients, the most frequent were: hepatotoxic reaction (in 89 patients, 53.3%), anemia (in 62 patients, 37.1%), QT prolongation (in 41 patients, 24.6%), polyneuropathy (in 45 patients, 26.9%). The frequency of serious adverse events was 9.5% of total number of adverse events.* ***Conclusions.*** *The results of an operational study of fully oral 9-month four-component treatment regimens demonstrate the achievement of WHO tuberculosis treatment effectiveness indicators (more than 80%), and low level of serious adverse events. They can be recommended for the national clinical guidelines.*

Keywords*: tuberculosis, multi-drug resistant, drug-related side effects and adverse reactions, levofloxacin, bedaquiline, clofazimine, linezolid, delamanid, oral drug administration*

For citation*:* Khimova ES, Volchenkov GV, Perkhin DV, Dyuzhik ES, Sveshnikova OM, Kuznetsova TA, Makhmaeva SV, Verkhovaya VN, Chernykh MA, Gureva TI, Bagai AV, Nikishova EI, Eliseev PI, Postoyev VA, Maryandyshev AO. Operational Study of Efficacy and Safety of 9-Month Multi- and Pre-Extesively Drug Resistant Tuberculosis Therapy in the Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2025;80(2):97–108. doi: https://doi.org/10.15690/vramn18020

исследовании режим лечения включал пять препаратов для большинства пациентов.

Несмотря на десятилетия исследований различных режимов лечения туберкулеза, оптимальное количество препаратов, необходимое для создания эффективной схемы лечения, остается неопределенным, так как может зависеть от совокупности клинических, индивидуальных и организационных факторов. Исследование «Сохранение эффективного лечения туберкулеза» (Preserving Effective TB Treatment study, PETTS) и более ранний метаанализ отдельных пациентов продемонстрировали, что включение как минимум четырех эффективных препаратов улучшает успех лечения и снижает уровень смертности [8]. Исследование эффективности применения четырех новых ПТП в 9-месячном режиме терапии в регионах Российской Федерации позволит оценить возможность достижения индикаторов успеха лечения МЛУ-ТБ, рекомендованных ВОЗ.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности 9-месячного безынъекционного четырехкомпонентного режима лечения МЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ в двух субъектах РФ.

Методы

Дизайн исследования

Для оптимизации схем лечения МЛУ-ТБ, ориентированных на пациента, с включением новых и перепрофилированных препаратов проведено проспективное операционное исследование в Архангельской и Владимирской областях России.

Критерии соответствия

За период с 1 января 2021 по 31 декабря 2023 г. в двух регионах проведения исследования зарегистрировано 470 пациентов с МЛУ-ТБ, из них 91 пациент — с пре-ШЛУ-ТБ и 2 пациента — с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерии. Критериям включения в операционное исследование по решению врачебных комиссий соответствовали 175 пациентов. Абсолютное количество и доля пациентов с МЛУ-ТБ, зарегистрированных и включенных в исследование, представлены на рис. 1.

Основными критериями исключения для остальных 295 зарегистрированных пациентов стали: ожидание результата теста лекарственной чувствительности к фтор-

Рис. 1. Количество пациентов с туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью, зарегистрированных и включенных в операционное исследование в Архангельской и Владимирской областях с января 2021 по декабрь 2023 г.

Примечание. МЛУ-ТБ — туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью; Фх – фторхинолоны; ЗНО – злокачественное новообразование; ПТП – противотуберкулезные препараты; УФСИН — Управление Федеральной службы исполнения наказаний; ТЛЧ — тест лекарственной чувствительности; ХТ — химиотерапия.

хинолонам и/или получение индивидуального режима химиотерапии с включением исследуемых препаратов более 4 нед, а также временные перерывы в поставках лекарственных препаратов, не зарегистрированных в РФ на момент исследования.

В дальнейшем 8 пациентов, начавших новый режим лечения, было выведено из исследования из-за подтверждения устойчивости к изучаемым препаратам до начала лечения, выбытия в федеральную систему исполнения наказания (УФСИН), снятия диагноза МЛУ-ТБ и выявления внелегочных форм туберкулеза. На рис. 2 представлен полный перечень причин, по которым зарегистрированные пациенты не смогли принять участие в операционном исследовании. Пациентам, не соответствующим критериям отбора, выходящим из исследования или отказавшимся от участия в нем, назначены индивидуальные режимы лечения в согласно действующим национальным клиническим рекомендациям. Дальнейший анализ эффективности и безопасности лечения представлен для пациентов, имеющих исход короткого курса лечения (n = 167).

До начала химиотерапии верификация туберкулеза из образцов мокроты выполнялась для всех пациентов методом Xpert® MTB/RIF и/или с помощью отечественной системы полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «Амплитуб-РВ» и «Амплитуб-МЛУ-РВ» в соответствии с разработанным алгоритмом [9]. Лицам, у которых было определено наличие кислотоустойчивых микобактерий методом микроскопии мазка мокроты, выполнен тест лекарственной чувствительности к фторхинолонам молекулярными методами гибридизации с ДНК-зондами GenoType MTBDRsl [11]. В случае отрицательного результата бактериоскопии на кислотоустойчивые микобактерии гибридизация ДНК-зондами производилась из образца положительной культуры в связи с ограничениями тест-системы GenoType [10, 11]. Согласно алгоритму диагностики туберкулеза во Владимирской области, фенотипический тест лекарственной чувствительности к бедаквилину и линезолиду осуществлялся только для пациентов с подтвержденной устойчивостью к фторхинолонам, в то время как в лаборатории Государственного бюджетного учреждения «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» тестирование к бедаквилину и линезолиду проводилось всем пациентам с положительными образцами культуры MGIT [12].

Условия проведения

Исследование выполнено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи» и Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер».

Продолжительность исследования

Лечение короткими схемами началось с февраля 2021 г. во Владимирской области и с апреля 2021 г. — в Архангельской. Набор пациентов завершился в августе 2023 г. Результат лечения последнего пациента, включенного в исследование, был зарегистрирован в мае 2024 г. После успешного завершения лечения за участниками продолжено наблюдение в течение 12 мес для выявления рецидива и отдаленных нежелательных явлений.

Описание медицинского вмешательства

Режимы лечения продолжительностью 9 мес были разработаны на основе данных об эффективности и без-

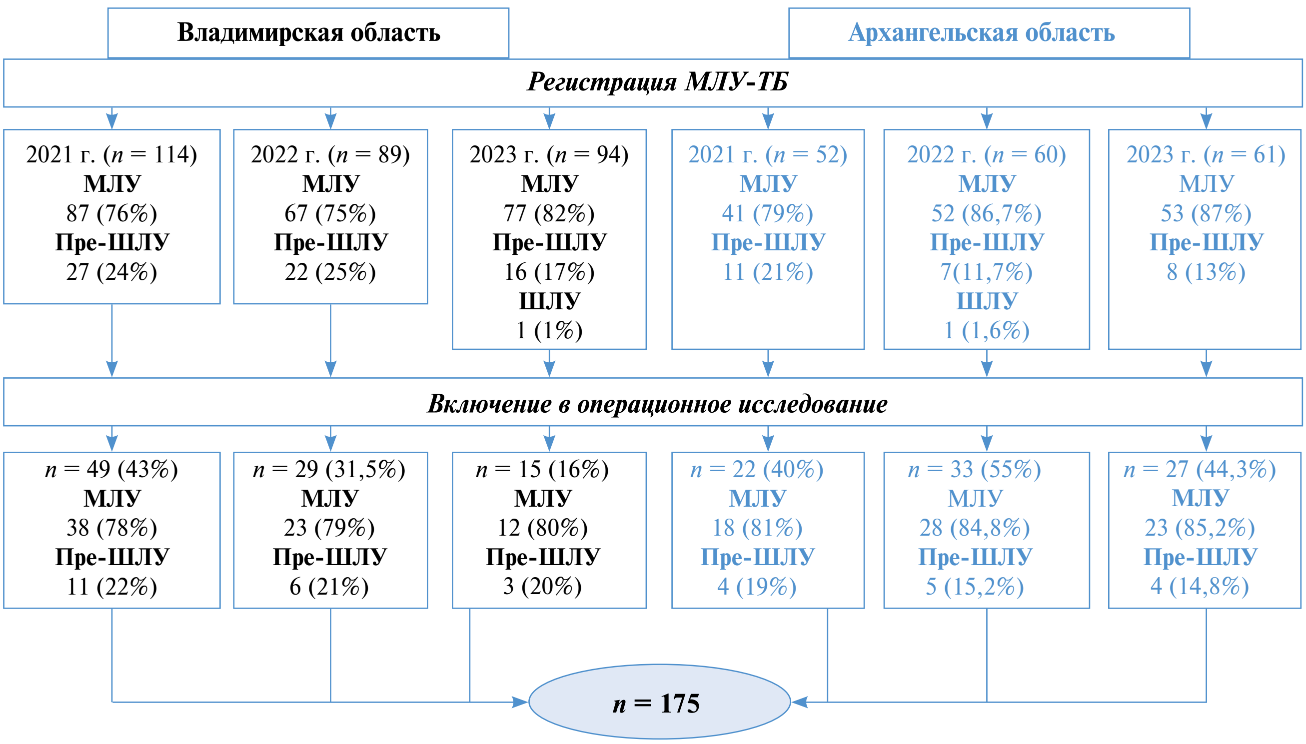

Рис. 2. Критерии исключения пациентов с туберкулезом со множественной лекарственной устойчивостью из операционного исследования, Архангельская и Владимирская области, 2021–2023 гг.

Примечание. МЛУ-ТБ — туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью; МЛУ — множественная лекарственная устойчивость; пре-ШЛУ — пре-широкая лекарственная устойчивость; ШЛУ — широкая лекарственная устойчивость.

опасности ПТП, изложенных в рекомендациях ВОЗ на 2020 г. [13].

Для взрослых, включая беременных женщин и подростков, без установленной устойчивости к фторхинолонам одновременно назначались: бедаквилин (Bdq) — 400 мг ежедневно, затем 200 мг 3 раза/нед через 14 дней; линезолид (Lzd) — 600 мг/сут; левофлоксацин (Lfx) — 1000 мг/сут; клофазимин (Cfz) — 100 мг/сут. При выявлении устойчивости к фторхинолонам левофлоксацин заменялся на деламанид (Dlm) — 200 мг/сут.

Схема лечения и дозировки могли быть скорректированы по решению врачебной комиссии с учетом веса, сопутствующих заболеваний и индивидуальной переносимости.

Исходы исследования

В соответствии с целью исследования представлены два основных исхода:

1) эффективность лечения — доля пациентов с МЛУ-ТБ, имеющих исход «эффективный курс химиотерапии»;

2) безопасность лечения — характеристика и доля нежелательных явлений среди всех пациентов, имеющих исход лечения, включая серьезные нежелательные явления.

Дополнительные исходы исследования:

1) доля пациентов с МЛУ-ТБ, имеющих неблагоприятный исход лечения (смерть во время химиотерапии, неэффективный курс химиотерапии, прерванный курс химиотерапии);

2) доля пациентов с МЛУ-ТБ, имеющих рецидив заболевания в течение 12 мес после эффективного курса лечения короткими схемами.

Методы регистрации исходов

Оценка эффективности. Решение о регистрации исхода принималось врачебными комиссиями противотуберкулезных учреждений на основании бактериологической, клинической, рентгенологической динамики в соответствии с клиническим протоколом. Определение исходов лечения было основано на документе ВОЗ «Определения и система отчетности по туберкулезу» [14] и приказе Минздрава России от 13 февраля 2004 г. № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза» [15].

1. «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологическими методами» регистрируется в случае, когда пациент с бактериологически подтвержденным МЛУ-ТБ завершил 9–11 мес лечения согласно утвержденному протоколом режиму без доказательств неэффективного лечения, при наличии, как минимум, двух отрицательных результатов последовательных посевов, сделанных с перерывом, как минимум, 30 дней на конец лечения и, как минимум, за 1 мес до него.

2. «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически» регистрируется, если пациент завершил 9–11 мес лечения согласно утвержденному протоколом режиму без доказательств неэффективного лечения, но без бактериологических доказательств (отрицательный результат посева или микроскопии мокроты до начала лечения).

Лечение могло быть продлено до 11 мес по решению врачебной комиссии в случае отсутствия конверсии культуры на 4-м мес лечения.

3. «Неэффективный курс химиотерапии» относится к больному, лечение которого было прекращено или в постоянной схеме лечения требовалась замена, как минимум, двух ПТП вследствие:

- отсутствия конверсии культуры после 5 мес лечения;
- бактериологической реверсии культуры через 5 мес лечения среди пациентов с предыдущей негативацией культуры;
- получения данных, свидетельствующих о дополнительной приобретенной устойчивости к исследуемым препаратам;
- развития нежелательной реакции на препараты (которая ведет к замене, как минимум, двух ПТП в режиме).

4. Исход «Умер» регистрируется в случае смерти пациента по любой причине во время курса лечения.

5. «Прерванный курс химиотерапии» устанавливается для пациента, лечение которого было прервано на 2 мес подряд или более.

Оценка безопасности. Для регистрации данных о безопасности режимов лечения протокол операционного исследования включает график мониторинга, основанный на рекомендациях ВОЗ по активному выявлению нежелательных явлений [16]. График обследования мог варьировать в зависимости от тяжести состояния, коморбидного фона пациента и нежелательных явлений.

Нежелательным явлением считалось любое неблагоприятное явление, возникающее на фоне приема ПТП, которое необязательно имело причинно-следственную связь с изучаемым режимом.

Критериями серьезности нежелательного явления считались: смерть, угроза жизни, госпитализация или ее продление, стойкая или значительная утрата трудоспособности, пороки развития, а также иные клинически значимые события [16].

Этическая экспертиза

Данное исследование соответствует принципам Хельсинкской декларации и положениям Руководства по надлежащей клинической практике (GCP). Клинический протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (№ 2/04-20 от 27 апреля 2020 г., с редакцией клинического протокола № 01/02-21 от 17 февраля 2021 г.). До начала лечения все пациенты подписали информированное добровольное согласие на лечение после получения полной информации об исследовании.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Ожидаемое число пациентов, соответствующих критериям включения, за 12–24 мес набора составило до 200 МЛУ-ТБ пациентов. Объем выборки основан на показателях заболеваемости МЛУ-ТБ в год на территориях проведения исследования. Мы предположили, что 15% пациентов, подходящих по критериям, не будут включены в анализ. Порог в 15% основан на предполагаемом уровне согласия пациентов на лечение и частоте возникновения нежелательных явлений, требующих прерывания лечения, по данным других операционных исследований.

Таким образом, ожидаемое количество принятых в исследование участников составляет 175 пациентов. При вероятности альфа-ошибки 5%, доле благоприятных исходов $p = 0{,}8$ и размере выборки $n = 175$ мы ожидаем, что допустимая погрешность при исчислении доли благоприятных исходов составит ± 5,9%.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных выполнена в пакете прикладных программ Stata 18.0 на основе анонимизированной объединенной базы данных. Данные о случаях туберкулеза, проведенных исследованиях, тестах лекарственной чувствительности и результатах лечения получены из медицинских информационных систем, первичной медицинской документации, регистрационных и отчетных форм.

Исходные характеристики участников и исходы по окончании лечения, частота рецидива, параметры нежелательных явлений представлены в виде количественных показателей, доли или медианы с межквартильным интервалом (IQR: Q_1; Q_3). Время до конверсии культуры рассчитано для пациентов, имеющих положительный результат культуры до начала лечения. Конверсия определялась как два последовательных отрицательных результата посева с интервалом 30 дней и более. Совокупный уровень конверсии культуры представлен с использованием метода Каплана–Мейера. Количество и частота случаев рецидива после лечения рассчитаны в течение 12 мес наблюдения у пациентов, успешно завершивших лечение.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Основная клиническая и демографическая характеристика когорты представлена в табл. 1. Медианный возраст участников составил 43 года (38; 52), а максимальный возраст — 74 года. В исследование включены два подростка 17 и 14 лет. Клинический протокол предполагает включение детей младше 6 лет. Однако в Архангельской области дети не включены ввиду отсутствия случаев заболевания МЛУ-ТБ среди детского населения в период исследования. Во Владимирской области дети не участвовали в операционном исследовании по решению врачебной комиссии.

Большинство пациентов были мужчинами (139; 83,2%). Среди женщин (28; 16,8%) у 1 пациентки наступила беременность на 4-м мес химиотерапии. Значимая доля участников (60; 35,9%) сообщила об имеющемся синдроме зависимости от алкоголя на момент начала лечения.

Все пациенты с ВИЧ-положительным статусом (22; 13,2%) получали антиретровирусную терапию с учетом лекарственного взаимодействия с бедаквилином. В среднем уровень СД4-лимфоцитов в начале лечения составлял 147 кл/мл (IQR: 73,75; 346,25). Инфицирование вирусом гепатита С выявлено у 28 (16,8%) больных. Пациенты не получали этиотропное лечение вирусного гепатита. Сахарный диабет диагностирован у 14 (8,4%) пациентов, злокачественные новообразования различной локализации установлены у 10 (6,0%) участников исследования.

Для большинства пациентов случай МЛУ-ТБ зарегистрирован впервые (107; 64%). Поровну распределились пациенты, имеющие рецидив МЛУ-ТБ и безуспешный курс лечения в прошлом — по 16 (9,6%). Ранее излечились от лекарственно чувствительного туберкулеза 19 (11,4%) пациентов и прервали предыдущий курс лечения 7 (4,2%) участников, 2 (1,2%) пациента имели иную категорию регистрации.

У 13 (7,8%) пациентов наряду с легочной выявлена дополнительная локализация туберкулеза: по 1 случаю поражения периферических лимфоузлов, туберкулезного перикардита, эпидидимита, тонзиллита и туберкулеза гортани, а также 2 пациента с поражением кишечника и 6 случаев туберкулезного плеврита.

Таблица 1. Клинико-демографическая и клиническая характеристика пациентов, имеющих исход лечения в объединенной когорте Архангельской и Владимирской областей, 2021–2023 гг. (*n* = 167)

Характеристика	Значение
Медиана возраста (Q_1; Q_3), лет	43 (38; 52)
Пол, *n* (%):	
мужской	139 (83,2)
женский	28 (16,8)
Категория случая, *n* (%):	
новый случай	107 (64,0)
рецидив	19 (11,4)
рецидив МЛУ-ТБ	16 (9,6)
после прерванного лечения	7 (4,2)
после неэффективного лечения	16 (9,6)
другие	2 (1,2)
Деструктивные формы легочного туберкулеза, *n* (%):	114 (68,3)
Отсутствие полостей деструкции легких, *n* (%)	53 (31,7)
Результат бактериоскопического исследования мазка мокроты, *n* (%)	
положительный	124 (74,3)
отрицательный	43 (25,7)
Культуральное подтверждение диагноза, *n* (%):	
положительный	149 (89,2)
отрицательный	16 (9,6)
контаминация	2 (1,2)
Молекулярно-генетическая верификация туберкулеза, *n* (%):	
выделена ДНК МБТ	164 (98,2)
ПЦР на ДНК МБТ отрицательная	3 (1,8)
ВИЧ-статус, *n* (%):	
положительный	22 (13,2)
отрицательный	145 (86,8)
Маркеры вирусного гепатита С, *n* (%):	
положительные	28 (16,8)
отрицательные	139 (83,2)
Сахарный диабет, *n* (%):	
да	14 (8,4)
нет	153 (91,6)
Злокачественные новообразования, *n* (%):	
да	10 (6,0)
нет	157 (94,0)
Синдром зависимости от алкоголя, *n* (%):	
да	60 (35,9)
нет	107 (64,1)

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция; МБТ — микобактерия туберкулеза.

До начала лечения положительный результат микроскопии мазка мокроты был определен у 124 (74,3%) больных. Полостные изменения на рентгенограмме / компьютерной томограмме органов грудной клетки были обнаружены более чем у половины участников (114; 68,3%). У большинства больных (149; 89,2%) был получен рост культуры микобактерии туберкулеза. ДНК возбудителя определена в диагностическом материале от 164 (98,2%) пациентов. Три случая МЛУ-ТБ

(1,8%) зарегистрированы клинически на основании рентгенологических данных (признаков активного туберкулеза по данным компьютерной томографии), иммунологических (положительной реакции на антиген туберкулезный рекомбинантный «Диаскинтест») и эпидемиологических (наличия информации об источнике инфекции и результата теста лекарственной чувствительности) данных.

128 пациентов с сохраненной чувствительностью к фторхинолонам и 3 пациента с клинической регистрацией МЛУ-ТБ начали лечение по схеме Lfx Bdq Lzd Cfz. У 2 больных режим был скорректирован до начала лечения. В 1 случае линезолид заменен на деламанид по причине детского церебрального паралича и хронической анемии. У другого пациента замена левофлоксацина на деламанид обусловлена непереносимостью фторхинолонов в анамнезе и комплексной сопутствующей патологией.

30 пациентов с устойчивостью к фторхинолонам начали лечение по схеме Bdq Lzd Cfz Dlm.

У 4 больных МЛУ-ТБ тест лекарственной чувствительности к фторхинолонам выполнен, но не верифицирован, поэтому в 3 случаях назначена схема МЛУ-ТБ, а для 1 пациента определена схема пре-ШЛУ-ТБ в связи с высокой вероятностью устойчивости к фторхинолонам (лечение МЛУ-ТБ в анамнезе). Информация о назначении схем этиотропной терапии суммирована в табл. 2.

Длительность лечения для всех пациентов составила 9 мес, лишь для 2 больных по решению врачебной комиссии лечение было продлено до 11 мес. В 1 случае продление лечения связано с удалением туберкулемы на 5-м мес химиотерапии, в другом — с отсутствием результатов культуры на 4-м мес химиотерапии.

Основные результаты исследования

Все пациенты завершили лечение. 137 (82%) пациентов излечилось от туберкулеза. Все излеченные пациенты завершили 12-месячный период наблюдения. У 2 из них (1,5%) диагностирован рецидив МЛУ-ТБ при обследовании соответственно на 6-м и 9-м мес после завершения лечения. 10 (7,3%) больных умерло после излечения от причин, не связанных с туберкулезом. Единственный случай лечения беременной женщины завершился излечением. Беременность и родоразрешение прошли без осложнений и завершились рождением здорового ребенка.

В 15 (9%) случаях был зарегистрирован прерванный курс лечения, включая 1 пациента, прервавшего терапию по медицинским показаниям в связи с хронической болезнью почек. В среднем пациенты, прервавшие химиотерапию, принимали препараты менее полугода (151 доза ПТП; IQR: 98; 209,5).

Проводимое лечение оказалось неэффективным в 7 (4,2%) случаях из-за отсутствия конверсии мокроты (*n* = 3), необходимости замены двух препаратов (непереносимость Lzd и Dlm, *n* = 1), появления резистентности к Bdq (*n* = 2) и негативной рентгенологической динамики туберкулезного плеврита (*n* = 1). 3 пациента умерли от туберкулеза, еще 3 больных скончались от прогрессирования злокачественных новообразований, 2 пациента — соответственно от госпитальной и коронавирусной пневмоний. Таким образом, смерть на фоне химиотерапии наступила у 8 (4,8%) человек.

Конверсия культуры наступила в среднем через 1 (1; 3) мес лечения. На графике Каплана–Мейера представлено время наступления конверсии культуры излеченных пациентов, имеющих положительные результаты посева мокроты до начала лечения (рис. 3).

Нежелательные явления

При активном мониторинге безопасности пероральных 9-месячных схем лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ за изучаемый период у 167 пациентов зарегистрировано 483 нежелательных явления. Наиболее частыми нежелательными явлениями были: гепатотоксическая реакция — 89 (53,3%) больных, анемия — 62 (37,1%), удлинение QTcF — 41 (24,6%), полинейропатия — 45 (26,9%) пациентов. Основные зарегистрированные нежелательные явления (включая серьезные), а также медианное время их возникновения представлены в табл. 3.

У 89 (53,3%) пациентов, завершивших лечение, зарегистрирована гепатотоксическая реакция. У 29 из них зарегистрировано более двух эпизодов токсического гепатита на фоне терапии. Таким образом, путем активного мониторинга всего зафиксировано 128 эпизодов гепатотоксической реакции. В основном реакция представлена синдромом цитолиза 1–2-й степени тяжести (повышение АЛТ/АСТ до 5 норм от верхней границы нормы) в первые месяцы лечения. Побочные реакции, потребовавшие временной отмены препаратов и соответствовавшие 3-й степени тяжести (повышение более 5 норм от верхней границы нормы), расценены как серьезные у 10 из 89 (11,2%) пациентов и были купированы с применением инфузионной терапии.

У 62 из 167 (37,1%) пациентов выявлено 67 эпизодов анемии на фоне лечения линезолидом. Анемия в среднем возникала после 3 мес лечения (1; 6). Для большинства пациентов анемия соответствовала легкой (*n* = 33; 53,2%) и средней (*n* = 13; 20,9%) степеням тяжести при уровне гемоглобина более 80 г/л. У 12 (19,3%) пациентов тяжелая анемия (гемоглобин — менее 79 г/л) потребовала остановки терапии и проведения гемотрансфузии для части пациентов. В большинстве случаев анемия частично

Таблица 2. Режимы химиотерапии в зависимости от результатов теста лекарственной устойчивости к фторхинолонам в объединенной когорте Архангельской и Владимирской областей, 2021–2023 гг. (*n* = 167)

<table>
<tr><th>ТЛЧ к фторхинолонам</th><th>Количество</th><th>Схема лечения</th><th>Схема лечения</th></tr>
<tr><td>Чувствительность сохранена</td><td>130</td><td>Lfx Bdq Lzd Cfz (n = 129)
Bdq Lzd Cfz Dlm (n = 1)</td><td rowspan="3">Lfx Bdq Lzd Cfz (n = 134)
Lfx Bdq Dlm Cfz (n = 1)
Bdq Lzd Cfz Dlm (n = 1)</td></tr>
<tr><td>МЛУ-ТБ (клинически)</td><td>3</td><td>Lfx Bdq Lzd Cfz (n = 3)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ТЛЧ не верифицирован</td><td>3</td><td>Lfx Bdq Lzd Cfz (n = 3)</td></tr>
<tr><td>1</td><td rowspan="2">Bdq Lzd Cfz Dlm (n = 31)</td><td rowspan="2">Bdq Lzd Cfz Dlm (n = 31)</td></tr>
<tr><td>Устойчивость</td><td>30</td></tr>
</table>

Примечание. МЛУ-ТБ — туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью; ТЛЧ — тест лекарственной чувствительности.

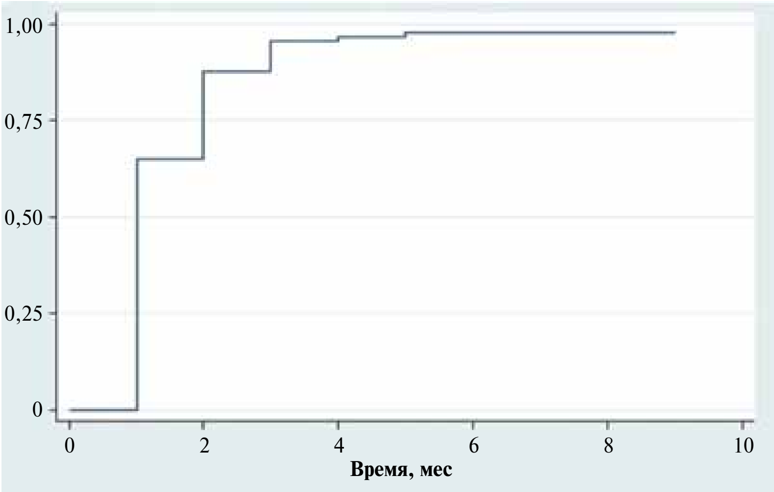

Рис. 3. График Каплана–Мейера наступления конверсии культуры мокроты среди пациентов объединенной когорты Архангельской и Владимирской областей (n = 121)

или полностью разрешалась после исключения из схемы или снижения дозы линезолида до 300 мг/сут. Зарегистрирован 1 случай тяжелой изолированной тромбоцитопении, который был успешно купирован.

Зарегистрировано 54 эпизода удлинения корригированного интервала QT у 41 (24,6%) пациента. В среднем удлинение QTcF зафиксировано на 4-м мес лечения (3; 6). Удлинение интервала QTcF более 500 мс (3-й степени) зафиксировано у 6 (14,6%) больных. Все случаи были успешно купированы. Отдельно зафиксированы 2 эпизода нарушения ритма сердца в виде фибрилляции предсердий в первые месяцы химиотерапии. Оба эпизода фибрилляции предсердий расценены как серьезные, потребовали временной остановки терапии и антиаритмического лечения. У 1 пациентки эпизод фибрилляции предсердий сопровождался выпотным перикардитом с определением ДНК микобактерии туберкулеза в перикардиальной жидкости. В 1 случае произошла острая остановка кровообращения на фоне сопутствующей комбинированной патологии сердца, потребовавшая сердеч-

Таблица 3. Общее количество и время возникновения нежелательных явлений, зарегистрированных за период лечения 9-месячными режимами химиотерапии (n = 483)

НЯ	Количество эпизодов НЯ, n (%)		Время возникновения НЯ (месяц лечения), медиана (Q_1; Q_3)
	Всего	Из них серьезных	
Всего	483 (100)	46 (9,5)	
Часто встречающиеся (более 10% общего числа зарегистрированных НЯ)			
Гепатотоксическая реакция	128 (26,5)	13	2 (1; 5)
Анемия	67 (13,9)	12	3 (1; 6)
Удлинение QTcF	54 (11,2)	6	4 (3; 6)
Полинейропатия	48 (9,9)	1	3 (1; 6)
Редко встречающиеся (менее 10% общего числа зарегистрированных НЯ)			
Диспепсия	23 (4,8)	0	1 (1;2)
Инфекции	23 (4,8)	4	3 (2; 5)
Артралгия/миалгия	22 (4,5)	0	1 (1; 4)
Аллергическая реакция	20 (4,1)	0	2 (1; 3)
Нефротоксическая реакция	19 (3,9)	4	3 (1,00; 5,25)
Гипомагниемия	21 (4,3)	0	3 (1,00; 4,75)
Гипокалиемия	13 (2,7)	0	2 (1,00; 3,25)
Тромбоцитопения	11 (2,3)	1	2 (1;3)
Аритмия	6 (1,2)	3	2,5 (2,00; 3,75)
Диарея	6 (1,2)	0	1 (1; 2)
Гипоальбуминемия	5 (1,0)	0	2 (1; 3)

Примечание. НЯ — нежелательное явление.

но-легочной реанимации. Реанимационные мероприятия завершились восстановлением ритма сердца.

При проведении ежемесячного неврологического скрининга у 45 (26,9%) пациентов зарегистрировано 48 эпизодов линезолид-ассоциированной периферической полинейропатии. У 19 (42,2%) больных нейропатия соответствовала легкой степени тяжести, у 23 (51,1%) пациентов — средней степени, что потребовало дополнительного медикаментозного лечения или снижения дозы линезолида. 3 пациента соответствовали 3-й степени тяжести полинейропатии, но лишь 1 случай был расценен как серьезный, так как сопровождался выраженным болевым синдромом и потребовал отмены линезолида. У половины пациентов (24; 50%) симптомы полинейропатии полностью не купировались к окончанию лечения и соответствовали 1–2-й степени тяжести.

В медицинской документации зафиксировано 23 случая инфекций различной этиологии. Один пациент скончался от осложнений коронавирусной инфекции. Госпитальная пневмония (n = 2), вызванная *Klebsiella pneumonia* и *Pseudomonas aeruginosa*, у 1 пациента привела к смерти, у 1 больного разрешилась на фоне антибактериальной терапии.

Выявлено 19 эпизодов нефротоксической реакции со снижением скорости клубочковой фильтрации у 17 (10,2%) пациентов. Для 4 пациентов нефротоксическая реакция потребовала временной отмены ПТП (повышение креатинина более 3 норм от верхней границы нормы, 3-я степень тяжести). Для 1 пациентов хроническая болезнь почек имела прогрессирующее течение и потребовала процедуры гемодиализа (4-я степень тяжести) и регистрации результата «Прерванное лечение по медицинским показаниям».

При скрининге неврита зрительного нерва выявлены случаи изменения цветовосприятия, снижения остроты зрения и светобоязнь, которые не были связаны с линезолидом, так как не сопровождались отеком диска зрительного нерва при офтальмоскопии.

Таким образом, серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 33 (19,8%) из 167 пациентов и чаще были представлены анемией (12 (36,4%) больных), гепатотоксичностью (10 (30,3%)) и удлинением интервала QT (6 (18,2%) пациентов). У части больных имело место сочетание нескольких серьезных явлений. Лишь у 1 пациента зарегистрирован результат «Прерванное лечение по медицинским показаниям», и у 2 пациентов наступил летальный исход от внутрибольничной пневмонии. У всех остальных пациентов серьезные нежелательные явления были успешно купированы. Доля серьезных реакций от общего числа всех зарегистрированных нежелательных явлений невысокая — 9,5%.

Регистрировались редкие побочные реакции, предположительно имеющие связь с препаратами схемы (менее 1% общего числа всех явлений): судорожный синдром, гипергликемия, гипокальциемия, гипоальбуминемия, панкреатит, головокружение, абдоминальная боль, пигментация, зуд, раздражение кожи, фотодерматит, головная боль, дисбактериоз. Эпизод артрита, расцененный как клинически значимый, был купирован заменой левофлоксацина на деламанид. Такие редкие нежелательные явления, как гиперурикемия, паралич нижних конечностей, делирий, лейкоцитоз, острая задержка мочи, гиперкалиемия, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, желудочно-кишечное кровотечение, острый гастрит, плеврит, большой гидроперикард, не имели связи с ПТП. Характер наиболее значимых нежелательных явлений (среди 167 пациентов, получивших укороченный курс химиотерапии), их распределение по степени тяжести, количество и доля пациентов, имеющих серьезные нежелательные явления, представлены в табл. 4.

Таблица 4. Распределение нежелательных явлений по степени тяжести и серьезности среди пациентов (n = 167), завершивших укороченные режимы химиотерапии туберкулеза со множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью, Архангельская и Владимирская области, 2021–2024 гг.

Нежелательное явление	Количество пациентов, % N = 167 (100%)	Степень тяжести*				Количество пациентов, имеющих серьезные нежелательные явления*
		1-я	2-я	3-я	4-я	
Гепатотоксическая реакция	89 (53,3)	47 (52,8)	28 (31,4)	14 (15,7)	0	10 (14,6)
Анемия	62 (37,1)	33 (53,2)	13 (20,9)	9 (14,5)	7 (11,2)	12 (19,3)
Удлинение QTcF	41 (24,6)	26 (63,4)	6 (14,6)	9 (21,9)	0	6 (14,6)
Полинейропатия	45 (26,9)	19 (42,2)	23 (51,1)	3 (6,6)	0	1 (2,2)
Диспепсия	18 (10,8)	13 (72,2)	5 (27,7)	0	0	0
Инфекции	23 (13,8)	11 (47,8)	8 (34,7)	2 (8,6)	2 (8,6)	4 (17,3)
Артралгия/миалгия	21 (12,6)	10 (47,6)	10 (47,6)	1 (4,7)	0	0
Гипомагниемия	18 (10,8)	11 (61,1)	2 (11,1)	5 (27,7)	0	0
Аллергическая реакция	17 (10,2)	13 (76,4)	4 (23,5)	0	0	0
Нефротоксическая реакция	17 (10,2)	4 (23,5)	6 (35,2)	5 (29,4)	2 (11,7)	4 (23,5)
Гипокалиемия	11 (6,6)	9 (81,8)	2 (18,1)	0	0	0
Тромбоцитопения	9 (5,4)	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)	0	1 (11,1)
Диарея	7 (4,2)	5 (71,4)	2 (28,5)	0	0	0
Аритмия	6 (3,6)	1 (16,6)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,6)	3 (50)
Гипоальбуминемия	5 (3,0)	4 (80)	1 (20)	0	0	0

*Распределение по степеням тяжести и количеству пациентов, имеющих серьезные нежелательные явления, представлено от количества пациентов, имеющих данный тип нежелательного явления.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Наше операционное исследование представляет первый региональный опыт применения модифицированных, укороченных, с новыми ПТП режимов лечения МЛУ-ТБ в России, что значительно расширяет возможности применения комбинации новых и перепрофилированных ПТП в полностью пероральных схемах лечения, ориентированных на пациента. Результаты исследования демонстрируют достижение индикаторов эффективности ВОЗ и низкий уровень серьезных побочных реакций. Это может способствовать позитивным изменениям в программных и клинических практиках лечения МЛУ-ТБ в России.

Обсуждение основного результата исследования

Эффективность. Преимуществом исследуемых нами коротких режимов является возможность их применения у всех взрослых, как с устойчивостью к фторхинолонам, так и без нее. В целом исследуемая популяция была неоднородной — пациенты имели разную степень тяжести заболевания туберкулезом, включая случаи ВИЧ-инфекции и гепатита С. Это дает возможность широко применять изучаемые режимы терапии у больных, имеющих МЛУ-ТБ.

В декабре 2022 г. ВОЗ включила 6-месячный режим лечения бедаквилином, претоманидом и линезолидом (BPaL) как опцию для лечения МЛУ-ТБ. Однако до настоящего времени применение претоманида, зарегистрированного в Российской Федерации 2 декабря 2024 г., было возможным только в рамках клинических исследований. Кроме того, схема BPaL не имеет достаточно данных для его безопасного применения у беременных женщин и детей младше 15 лет [17].

Несмотря на отсутствие в исследовании детей, все препараты в изучаемых схемах лечения имеют педиатрическую форму и рекомендуются независимо от возраста [18]. У беременной пациентки исследуемая схема также была эффективной и безопасной. Несмотря на участие только одной беременной женщины, исследуемые схемы считаются более приемлемыми для использования во время беременности в сравнении с длительными инъекционными режимами [13].

Среди всех излеченных и завершивших наблюдение больных рецидив МЛУ-ТБ возник лишь у 2 пациентов в течение 12 мес наблюдения. Однако для понимания истинных причин возникших рецидивов (реинфицирование или реактивация) требуется углубленное исследование методами молекулярно-эпидемиологического анализа. Для оценки отдаленных рецидивов заболевания необходимо дальнейшее наблюдение всей когорты.

Безопасность. В исследуемых территориях впервые был внедрен расширенный активный мониторинг безопасности, включая скрининговые методы для раннего выявления тяжелых неврологических последствий применения линезолида. Количество и тяжесть нежелательных явлений ПТП согласуются с опубликованными доказательствами безопасности 9-месячных режимов лечения других международных операционных исследований [5–7]. Гепатотоксическая реакция встречалась чаще в сравнении с другими исследованиями (26,6%), вероятно, за счет прямого гепатотоксического эффекта бедаквилина, высокого уровня алкоголизации и сопутствующих коинфекций ВИЧ и гепатита С.

Ограничения исследования

На этапе включения в исследование длительное ожидание теста лекарственной чувствительности к фторхинолонам стало одним из основных препятствий для быстрого назначения нового режима лечения. В нашем операционном исследовании отсутствует рандомизация в контрольную группу. Дальнейший анализ исследуемой когорты должен быть направлен на сравнение результатов лечения с группой пациентов, получавших режимы лечения по клиническим рекомендациям за исследуемый период.

Одним из ограничений также является отсутствие детей, включенных в исследование.

Заключение

По данным ВОЗ основная причина смертности от туберкулеза связана с устойчивостью к противомикробным препаратам [19]. Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза с применением коротких безынъекционных схем химиотерапии является важным компонентом стратегии по ликвидации туберкулеза мире.

Впервые в Российской Федерации выполнено когортное операционное исследование в двух административных регионах по оценке эффективности и безопасности 9-месячного курса лечения МЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ с применением комбинации бедаквилина, клофазимина, линезолида и левофлоксацина или деламанида (в зависимости от устойчивости к фторхинолонам). Применение данной схемы продемонстрировало благоприятный результат лечения у 82% участников исследования и достижение индикатора эффективности, рекомендованного ВОЗ. Уровень рецидива в течение 12 мес после излечения низкий (2,0; 1,5%). Летальный исход на фоне химиотерапии был зарегистрирован лишь у 4,8% пациентов и чаще был связан с бременем сопутствующих заболеваний. Смерть от туберкулеза и его осложнений наступила у 3 (1,8%) пациентов.

Среди 167 пациентов, включенных в исследование, основными нежелательными явлениями терапии являлись гепатотоксическая реакция (89 (53,3%) пациентов), анемия (62 (37,1%)), удлинение QTcF (41 (24,6%)) и полинейропатия (45 (26,9%) участников исследования). Наиболее токсичными препаратами, связанными с нежелательными явлениями, были линезолид и бедаквилин. Доля серьезных нежелательных явлений, требующих временной отмены терапии или серьезных медикаментозных вмешательств, составила 9,5% общего числа всех зарегистрированных нежелательных явлений.

Дополнительна информация

Источник финансирования. Субсидия Министерства здравоохранения на финансовое обеспечение выполнения государственного задания (№ 056-00059-24-01) по научной тематике «Использование результатов молекулярно-эпидемиологических исследований и новых лекарственных средств, режимов в ликвидации туберкулеза в Архангельской области» (2021–2026 гг.).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. Каждый член авторского коллектива внес непосредственный вклад в проведение операционного исследования, включая административно-организационную, клинико-диагностическую, поисково-аналитическую работы и написание статьи, а также прочел и одобрил направление рукописи на публикацию. Е.С. Химова — ведение пациентов в рамках операционного исследования, контроль сбора данных и их анализ, написание статьи; Г.В. Волченков — административная и организационная работа в рамках операционного исследования, участие в написании статьи; Д.В. Перхин — административная и организационная работа в рамках операционного исследования, участие в написании статьи; Е.С. Дюжик — административная и организационная работа в рамках операционного исследования, участие в написании статьи; О.М. Свешникова — административная и организационная работа в рамках операционного исследования, участие в написании статьи; Т.А. Кузнецова — административная и организационная работа в рамках операционного исследования, участие в написании статьи; С.В. Махмаева — ведение больных в рамках операционного исследования, участие в написании статьи; В.Н. Верховая — ведение больных в рамках операционного исследования, участие в написании статьи; М.А. Черных — клинико-диагностическая и организационная работа на амбулаторном этапе ведения, контроль сбора анализ клинических данных в рамках операционного исследования, участие в написании статьи; Т.И. Гурьева — клинико-диагностическая и организационная работа, ведение пациентов в рамках операционного исследования и участие в написании статьи; А.В. Багай — клинико-диагностическая и организационная работа, контроль сбора анализ клинических данных в рамках операционного исследования, участие в написании статьи; Е.И. Никишова — поисково-аналитическая работа и написание статьи; П.И. Елисеев — клинико-диагностическая работа, внедрение тестов лекарственной чувствительности к новым ПТП, написание статьи; В.А. Постоев — поисково-аналитическая работа, статистическая обработка данных и написание статьи; А.О. Марьяндышев — административная и клиническая работа в рамках операционного исследования, участие в написании статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

Выражение признательности. Благодарность больным и сотрудникам противотуберкулезной службы Архангельской и Владимирской областей за возможность проведения операционного клинического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева И.А., и др. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2020–2021 гг.: аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / под.: Л.А. Габбасова и др. — М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2022. — 63 с. [Vasil'eva IA, i dr. Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoj raboty v 2020–2021 gg.: analiticheskij obzor osnovnyh pokazatelej i statisticheskie materialy / pod.: L.A. Gabbasova, i dr. Moscow: RIO CNIIOIZ; 2022. 63 s. (In Russ.)]
2. Global tuberculosis report 2024.Geneva, World Health Organization 2024. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf?sequence=1
3. Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2023–2030. World Health Organization, 2023. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789289060240
4. Guglielmetti L, Khan U, Velásquez GE, et al. Nine-month, all-oral regimens for rifampin-resistant tuberculosis. *medRxiv*. 29.01.2024. doi: https://doi.org/10.1101/2024.01.29.24301679
5. Региональное операционное исследование по внедрению безынъекционных модифицированных краткосрочных режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / лекарственной устойчивостью к рифампицину: оценка проведения первой половины исследования. — Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2023. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373036/9789289060332-rus.pdf?sequence=1
6. Korotych O, Achar J, Gurbanova E, et al. Effectiveness and safety of modified fully oral 9-month treatment regimens for rifampicin-resistant tuberculosis: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(10):1151–1161. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00228-7
7. Migliori GB, Korotych O, Achar J, et al. Operational research as a mechanism to improve treatment outcomes for drug-resistant TB in the WHO European Region. *IJTLD Open*. 2024;1(3):103–110. doi: https://doi.org/10.5588/ijtldopen.24.0035
8. Dookie N, Ngema SL, Perumal R, et al. The Changing Paradigm of Drug-Resistant Tuberculosis Treatment: Successes, Pitfalls, and Future Perspectives. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(4):e0018019. doi: https://doi.org/10.1128/cmr.00180-19
9. Елисеев П.И., Никишова Е.И., Крупская А.Ю., и др. Выявление *M. tuberculosis* с использованием картриджной технологии у больных с отрицательным результатом микроскопии мокроты в региональной лаборатории // *Туберкулез и болезни легких*. — 2024. — Т. 102. — № 2. — С. 36–42. [Eliseev PI, Nikishova EI, Krupskaya AYu, et al. Detection of *M. tuberculosis* Using Cartridge-Based Technology in Patients with Negative Sputum Microscopy Results in a Regional Laboratory. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2024;102(2):36–42. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-2-36-42
10. Genotype MTBDR*plus*. Instructions for use. Hain Lifescience. 2008. Available from: http://www.hain-lifescience.de/en/technologies/dnastrip.html
11. Genotype MTBD*sl*. Instructions for use. Hain Lifescience. 2008. Available from: https://www.hain-lifescience.de/include_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download.php?id=2020
12. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. World Health Organization. Geneva, 2018. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf?sequence=1
13. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization. Geneva, 2020. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/332397/9789240007048-eng.pdf?sequence=1
14. Definitions and reporting framework for tuberculosis — 2013 revision. World Health Organisation. Geneva, 2013. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf?sequence=1
15. Приказ Минздрава России от 13 февраля 2004 г. № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза».
16. Мониторинг и управление безопасностью активных противотуберкулезных препаратов (aDSM). Рамки внедрения. Всемирная организация здравоохранения, 2015. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204465/1/WHO_HTM_TB_2015.28_eng.pdf

17. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. World Health Organization. Geneva, 2022. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/365308/9789240063129-eng.pdf?sequence=1
18. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. World Health Organization. Geneva, 2022. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/352522/9789240046764-eng.pdf?sequence=1
19. World Health Statistics 2023 / Monitoring health for the SDGs Sustainable Development Goals. World Health Organization. Geneva, 2023. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Химова Елена Сергеевна, врач, ассистент [***Elena S. Khimova***, MD, Assistant]; **адрес**: 163069, Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51 [**address**: 51 Troitskiy prospect, 163069, Arkhangelsk, Russia]; **e-mail**: himovae@yandex.ru, **SPIN-код**: 5627-3959, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-4255-3207

Волченков Григорий Васильевич, врач [***Grigory V. Volchenkov***, MD]; **e-mail**: vlchnkv@yahoo.com, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-3416-6477

Перхин Дмитрий Валентинович, врач [***Dmitry V. Perkhin***, MD]; **e-mail**: tubdisp29@gmail.com

Дюжик Елена Сергеевна, к.м.н., доцент [***Elena S. Dyzhik***, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail**: elenadyuzhik@mail.ru, **ORCID**: https://orcid.org/0009-0003-9096-1023

Свешникова Оксана Михайловна, врач [***Oksana M. Sveshnikova***, MD]; **e-mail**: tub29zam@mail.ru

Кузнецова Татьяна Анатольевна, врач [***Tatyana A. Kuznetsova***, MD]; **e-mail**: kuznezova@tubdisp.elcom.ru

Махмаева Светлана Владимировна, врач [***Svetlana V. Makhmaeva***, MD]; **e-mail**: svetkich1975@mail.ru

Верховая Виктория Николаевна, врач [***Viktoria N. Verkhovaya***, MD]; **e-mail**: viktoria.verkh@yandex.ru

Черных Мариетта Александровна, врач [***Marietta A. Chernykh***, MD]; **e-mail**: marietta.petukhova.19@mail.ru

Гурьева Татьяна Ивановна, врач [***Tatyana I. Guryeva***, MD]; **e-mail**: tanya-gyrieva@yandex.ru, **SPIN-код**: 1614-3069, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0003-4328-8131

Багай Анна Вячеславовна, врач [***Anna V. Bagai***, MD]; **e-mail**: Anna.B.33@yandex.ru

Никишова Елена Ильинична, д.м.н., профессор, доцент [***Elena I. Nikishova***, MD, PhD, Professor, Assistant Professor]; **e-mail**: e.i.nikishova@mail.ru, **SPIN-код**: 8011-1683, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-1542-6958

Елисеев Платон Иванович, к.м.н. [***Platon I. Eliseev***, MD, PhD]; **e-mail**: pediatrics@yandex.ru, **SPIN-код**: 9007-4510, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0001-9039-4557

Постоев Виталий Александрович, к.м.н., доцент [***Vitaly A. Postoev***, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail**: vipostoev@yandex.ru, **SPIN-код**: 6070-2486, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0003-4982-4169

Марьяндышев Андрей Олегович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [***Andrey O. Maryandyshev***, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail**: maryandyshev@mail.ru, **SPIN-код**: 4006-6117, **ORCID**: https://orcid.org/0000-0002-8485-5625