



Эффективен ли 6-месячный курс лечения изониазид-устойчивого туберкулеза?

А. И. КУЛИЖСКАЯ¹, Т. И. ГУРЬЕВА², Е. И. НИКИШОВА², П. И. ЕЛИСЕЕВ¹, Д. В. ПЕРХИН¹,
А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ^{2,3}

¹ТБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, РФ

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск, РФ

³ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет им. М. В. Ломоносова», г. Архангельск, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнить эффективность лечения и частоту рецидивов у больных с изониазид-устойчивым туберкулезом, получавших 9- и 6-месячные курсы химиотерапии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное когортное исследование. Исследуемый период: 2010-2015 гг. Изучены случаи туберкулеза, зарегистрированные на территории Архангельской области. Все пациенты с изониазид-устойчивым туберкулезом в 2010-2013 гг. ($n = 130$) в области получили 9-месячный режим. С 2014 по 2015 г. на территории области продолжительность лечения изониазид-устойчивого туберкулеза была сокращена с 9 до 6 мес. Больные ($n = 54$) получали лечение по укороченной схеме: аминогликозид или полипептид (2 месяца), рифампицин, пиразинамид, фторхинолон, этамбутол.

Результаты лечения изониазид-устойчивого туберкулеза двумя схемами не имели достоверной статистически значимой разницы: 76,2% результатов «эффективный курс лечения» у 9-месячной схемы и 74,1% – у 6-месячной схемы. Частота рецидивов на 100 человеко-лет составила 0,7 (95%-ный ДИ 0,1-1,9) для режима 9 мес. и 1,9 (95%-ный ДИ 0,2-6,7) для режима 6 мес. Наше исследование подтвердило необходимость сокращения сроков лечения изониазид-устойчивого туберкулеза до 6 мес.

Ключевые слова: туберкулез, устойчивость к изониазиду, короткие режимы

Для цитирования: Кулижская А. И., Гурьева Т. И., Никишова Е. И., Елисеев П. И., Перхин Д. В., Марьяндышев А. О. Эффективен ли 6-месячный курс лечения изониазид-устойчивого туберкулеза? // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 2. – С. 13-17. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-13-17>

Is a 6-month Treatment for Isoniazid-resistant Tuberculosis Effective?

А. И. KULIZHSKAYA¹, Т. И. GURIEVA², Е. И. NIKISHOVA², П. И. ELISEEV¹, Д. В. PERKHIN¹,
А. О. MARYANDYSHEV^{2,3}

¹Arkhangelsk Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

³Northern (Arctic) Federal University Named after M. V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to compare treatment efficacy and relapse rates in patients with isoniazid-resistant tuberculosis treated with 9- and 6-month courses of chemotherapy.

Subjects and Methods. A retrospective cohort study was conducted. The period from 2010 to 2015 was evaluated. The cases of tuberculosis registered on the territory of Arkhangelsk Region were studied. In 2010-2013, all patients with isoniazid-resistant tuberculosis ($n = 130$) in the region received a 9-month course of treatment. From 2014 to 2015, the duration of treatment for isoniazid-resistant tuberculosis in the region was reduced from 9 to 6 months. The patients ($n = 54$) received short-course treatment: aminoglycoside or polypeptide (2 months), rifampicin, pyrazinamide, fluoroquinolone, and ethambutol.

There was no statistically significant difference in treatment outcomes of isoniazid-resistant tuberculosis between two regimens: The outcome of effective treatment made 76.2% for the 9-month regimen and 74.1% for the 6-month regimen. The relapse rate per 100 person-years was 0.7 (95% CI 0.1-1.9) for the 9-month regimen and 1.9 (95% CI 0.2-6.7) for the 6-month regimen. This study confirmed the need to decrease the duration of treatment for isoniazid-resistant tuberculosis to 6 months.

Key words: tuberculosis, isoniazid resistance, short course regimens

For citations: Kulizhskaya A. I., Gurieva T. I., Nikishova E. I., Eliseev P. I., Perkhin D. V., Maryandyshev A. O. Is a 6-month treatment for isoniazid-resistant tuberculosis effective? *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 2, P. 13-17. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-2-13-17>

Для корреспонденции:

Кулижская Анастасия Игоревна
E-mail: a_lamova@hotmail.com

Correspondence:

Anastasiya I. Kulizhskaya
Email: a_lamova@hotmail.com

Научные публикации последних лет показали, что устойчивость микобактерий к изониазиду при сохранении чувствительности к рифампицину снижает вероятность эффективного лечения туберкулеза

и увеличивает риск приобретения дополнительной лекарственной устойчивости [3]. В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения от 2016 и 2020 г. по лечению туберкулеза с устойчивостью

к изониазиду рекомендовано использовать безынонционную схему 6-месячного применения этамбутола, пипразинамида, рифампицина, левофлоксацина [5, 6]. В случае дополнительной устойчивости (например, к фторхинолонам или пипразинамиду) следует применять индивидуальные схемы лечения, включающие препараты второго ряда.

В Российской Федерации Приказом Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» введен II режим лечения для изониазид-устойчивого туберкулеза: 3 мес. фаза интенсивной терапии и 6 мес. фаза продолжения без инъекционного препарата [2]. Выпущенные в 2020 г. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых» устанавливают длительность лечения по II режиму не менее 6 мес., но предусматривают продление приема препаратов в случаях сохранения бактериовыделения, подтвержденного микроскопическими и/или культуральными методами, после приема 90 доз, отсутствия рентгенологической динамики после приема 90 доз и при распространенном деструктивном процессе. В схему лечения рекомендуется включать 4 препарата: этамбутол, пипразинамид, рифампицин и левофлоксацин [1]. Различия длительности лечения сроком 9 мес. в приказе № 951 и 6 мес. в последних клинических рекомендациях, а также разные рекомендации по количеству противотуберкулезных препаратов в схеме вызывают противоречивые мнения у специалистов об эффективности более короткого режима терапии. У врачей-фтизиатров в соответствии с вышеуказанными изменениями в клинических рекомендациях возникает вопрос о рисках возникновения рецидивов болезни и необходимости продления терапии после 6-месячного курса. Короткие курсы лечения изониазид-устойчивого туберкулеза не отражены в должной мере в научных публикациях российских журналов.

Эффективное лечение туберкулеза с данным вариантом устойчивости является важным фактором предупреждения развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, а сокращение сроков лечения повышает приверженность пациентов к лечению [7].

Цель исследования: сравнить эффективность лечения и частоту рецидивов у больных с изониазид-устойчивым туберкулезом, получавших 9- и 6-месячные курсы химиотерапии.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование. Исследуемый период: 2010-2015 гг. Изучены случаи туберкулеза, зарегистрированные на территории Архангельской области.

Мокрота всех пациентов исследовалась микроскопией, культуральными и молекулярно-генетическими методами до начала лечения. Устойчивость к препаратам первого ряда в Архангельской области с 2010 г. определяется с помощью метода GenoTypeMTBDRplus. При получении данных об устойчивости к изониазиду или изониазиду и рифампицину образцы микобактерий туберкулеза (МБТ) дополнительно исследовались методом GenoTypeMTBDRs/ на устойчивость к офлоксацину, аминогликозидам (амикацин, канамицин), полипептиду (капреомицин) и этамбутолу [4].

Все данные для исследования получены из медицинской информационной системы InIT-MED, установленной в ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер». Частью данной программы является регистр всех больных туберкулезом в регионе, включая пенитенциарную систему. Пациенты из пенитенциарной системы не включены в исследование. Для данного исследования из регистра извлечена следующая информация: возраст, пол, форма и категория туберкулеза, ВИЧ-статус, результаты микроскопии, посева и молекулярно-генетических тестов МБТ на устойчивость к противотуберкулезным препаратам, схема лечения, результаты лечения, данные о рецидивах ТБ.

Количество зарегистрированных с 1 января 2010 г. по 31 декабря 2015 г., имеющих туберкулез с устойчивостью к изониазиду и чувствительностью к рифампицину (ИУ ТБ), составило 188 пациентов (табл. 1).

Исключены из исследования пациенты, имевшие туберкулез с ИУ и устойчивостью к фторхинолонам ($n = 1$) и туберкулез с ИУ и устойчивостью к кана-

Таблица 1. Доли ИУ ТБ среди зарегистрированных случаев с 2010 по 2015 г. в Архангельской области

Table 1. Proportion of isoniazid resistant cases among registered cases from 2010 to 2015 in Arkhangelsk Region

Год	Новые случаи ТБ, абс.	Из них ИУ ТБ, абс. (%)	Рецидивы ТБ, абс.	Из них ИУ ТБ, абс. (%)	ИУ ТБ из других категорий, абс.
2010	574	32 (5,6)	87	4 (4,6)	2
2011	494	33 (6,9)	93	4 (4,3)	
2012	431	30 (7,0)	82	2 (2,4)	1
2013	407	25 (6,1)	56	2 (3,6)	
2014	372	28 (7,5)	71	2 (2,8)	
2015	329	22 (6,7)	58		1
Итого	2 607	170	447	14	4

мицину и капреомицину ($n = 3$). Пациенты с ИУ туберкулезом и устойчивостью к этамбутолу включены в исследование, но этамбутол не был включен в схему их лечения (15 случаев по 9-месячному режиму; 9 случаев по 6-месячному режиму). Таким образом, результаты лечения и частота рецидивов были изучены у 184 пациентов с ИУ ТБ.

Все пациенты с ИУ ТБ в 2010-2013 гг. ($n = 130$) в области получили 9-месячный режим в соответствии с действующими на тот момент рекомендациями: аминогликозид или полипептид (3 мес.), рифампицин, пиразинамид, фторхинолон, этамбутол. Умерли до начала лечения 4 пациента. Получали полипептид (капреомицин) 14 пациентов, а 107 – аминогликозид (канамицин) в качестве инъекционного препарата. Только 2 пациента получали моноксифлоксацин, в то время как все остальные пациенты – левофлоксацин.

С 2014 по 2015 г. на территории области продолжительность лечения ИУ ТБ сокращена с 9 до 6 мес. Больные ($n = 54$) получали лечение по укороченной схеме: аминогликозид или полипептид (2 мес.), рифампицин, пиразинамид, фторхинолон, этамбутол. Умерли до начала лечения 9 пациентов. Получали полипептид (капреомицин) 5 пациентов, в то время как 40 пациентов получали аминогликозид (канамицин) в качестве инъекционных препаратов.

Категориальные переменные проанализированы с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Непрерывные переменные сравнивались с использованием непарных t-тестов. Частота рецидивов на 100 человеко-лет наблюдения рассчитана для каждого пациента по времени наблюдения от даты излечения до даты рецидива туберкулеза, смерти или до последней даты наблюдения.

Этический комитет Северного государственного медицинского университета в г. Архангельске одобрил исследование (протокол 08 / 11-17 от 29 ноября 2017 г.).

Результаты исследования

По клиническим и демографическим переменным обе когорты пациентов были достоверно однородными (табл. 2).

Результаты лечения ИУ ТБ двумя отличающимися по длительности схемами не имели достоверной статистически значимой разницы: 76,2% результатов «эффективный курс лечения» при 9-месячной схеме и 74,1% – при 6-месячной схеме ($p = 0,91$; табл. 3). Частота рецидивов на 100 человеко-лет составила 0,7 (95%-ный ДИ 0,1-1,9) для схемы 9 мес. и 1,9 (95%-ный ДИ 0,2-6,7) для схемы 6 мес.

Результаты лечения ИУ ТБ в разных по длительности схемах по исходам «безуспешное ле-

Таблица 2. Демографические и клинические характеристики пациентов с ИУ ТБ в двух когортах – 9 и 6 мес. лечения

Table 2. Demographic and clinical characteristics of patients with isoniazid resistant tuberculosis in two cohorts - 9- and 6-month treatment

Характеристики		9 (3 + 6) мес., $n = 130$, абс. (%)	6 (2 + 4) мес., $n = 54$, абс. (%)	p -показатель
Пол	мужской	102 (78,5)	38 (70,4)	0,2
	женский	28 (21,5)	16 (29,6)	
Возраст	Средний (амплитуда)	42 (2-72)	42 (38-88)	0,9
Форма туберкулеза	легочная	128 (98,5)	53 (98,1)	0,5
	внелегочная	2 (1,5)	1 (1,9)	
ВИЧ-статус	положит.	3 (2,3)	1 (1,9)	0,85
	отрицат.	127 (97,7)	53 (98,1)	
Микроскопия мокроты	+	50 (38,5)	13 (24,1)	0,06
	-	80 (61,5)	41 (75,9)	
Посев мокроты	+	126 (96,9)	49 (91,0)	1,0
	-	4 (3,1)	5 (9,3)	

Таблица 3. Результаты лечения ИУ ТБ по двум схемам с 2010 по 2015 г. в Архангельской области

Table 3. Outcomes of isoniazid resistant treatment with two regimens from 2010 to 2015 in Arkhangelsk Region

Исход	Схема лечения		
	9 (3 + 6) мес., $n = 130$, абс. (%)	6 (2 + 4) мес., $n = 54$, абс. (%)	p -показатель
Эффективное лечение	99 (76,2)	40 (74,1)	0,91
Безуспешное лечение	7 (5,4)	2 (3,7)	0,64
Прервал лечение	8 (6,2)	3 (5,5)	0,88
Умер от туберкулеза	13 (10,0)	4 (7,4)	0,61
Умер от других причин	2 (1,5)	3 (5,5)	0,14
Выбыл	1 (0,8)	2 (3,7)	0,16
Рецидив	2 (1,5)	2 (3,7)	0,372

чение», «прерванное лечение», «смерть от туберкулеза» и «смерть от других причин» не имели статистически значимой разницы.

Заключение

По исходу «эффективное лечение» 6- и 9-месячные схемы лечения туберкулеза легких с устойчивостью к изониазиду и чувствительностью к рифампицину имеют одинаковую эффективность. Другие исходы лечения при этих схемах также не имели статистически значимой разницы. Также не отличается количество рецидивов при этих схемах. Наше исследование подтвердило правильность сокращения сроков лечения изониазид-устойчивого туберкулеза до 6 мес. в

соответствии с клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых», опубликованными в 2020 г. Сокращение сроков лечения позволило уменьшить количество противотуберкулезных препаратов для лечения, а также сократило сроки лечения туберкулеза на 3 мес. Одинаковое количество рецидивов заболевания при разных схемах лечения продемонстрировало отсутствие необходимости продления 6-месячных курсов терапии. Только при сохранении бактериовыделения, подтвержденного методами микроскопии и посева, на фоне лечения 3 мес. и более врачебная комиссия может продлить срок лечения. Уменьшение сроков лечения туберкулеза должно способствовать сокращению количества побочных действий противотуберкулезных препаратов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. МКБ 10: A15-A19. Год утверждения (частота пересмотра): 2020. М., 2020. - С. 121.
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики лечения туберкулеза органов дыхания».
3. Gegia M., Winters N., Benedetti A. et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* - 2017. - Vol. 17, № 2. - P. 223-234.
4. GenoType MTBDRplus and GenoType MTBDRsl. Instructions for use // Hain Lifescience. - 2008. URL: <http://www.hain-lifescience.de/en/technologies/dnastrip.html>.
5. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. - P. 262. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/archive/en/
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. - P. 146. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
7. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018. - С. 45. URL: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_guidelines_isoniazid_resistant_TB/en/

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ АО «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер»,
163000, г. Архангельск, пр. Новгородский, д. 28.

Кулижская Анастасия Игоревна
заведующая организационно-методическим кабинетом,
врач-методист.
E-mail: a_lamova@hotmail.com

Елисеев Платон Иванович
врач клинико-диагностической лаборатории.
E-mail: pediatric@yandex.ru

Перхин Дмитрий Валентинович
главный врач.

REFERENCES

1. *Klinicheskie rekomendatsii Tuberkulez u vzroslykh.* [Clinical guidelines on tuberculosis in adults. ICD 10: A15 - A19. Revised in 2020. Moscow, 2020, pp. 121.
2. Edict Russia no. 951 by RF MoH as of December 29, 2014 On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics Treatment. (In Russ.)
3. Gegia M., Winters N., Benedetti A. et al. Treatment of isoniazid-resistant tuberculosis with first-line drugs: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 2, pp. 223 -234.
4. GenoType MTBDRplus and GenoType MTBDRsl. Instructions for use. *Hain Lifescience*, 2008, Available at: <http://www.hain-lifescience.de/en/technologies/dnastrip.html>.
5. Global tuberculosis report 2017. Geneva, World Health Organization; 2017. pp. 262. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/archive/en/
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. pp. 146. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
7. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2018. pp. 45. Available at: https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_guidelines_isoniazid_resistant_TB/en/

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Arkhangelsk Clinical TB Dispensary,
28, Novgorodsky Ave.,
Arkhangelsk, 163000.

Anastasiya I. Kulizhskaya
Head of and Statistics and Reporting Unit,
Statistician Physician
Email: a_lamova@hotmail.com

Platon I. Eliseev
Physician of Clinical Diagnostic Laboratory.
Email: pediatric@yandex.ru

Dmitriy V. Perkhin
Head Physician.

Тел.: 8 (8182) 68-38-91.
E-mail: dperchin@gmail.com

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»,
163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51.

Гурьева Татьяна Ивановна
ординатор 2-го года обучения по специальности
«фтизиатрия».
E-mail: tanya-gurieva@yandex.ru

Никишова Елена Ильинична
профессор кафедры фтизиопульмонологии.
E-mail: e.i.nikishova@mail.ru

Марьяндышев Андрей Олегович
член-корреспондент РАН, профессор,
заведующий кафедрой фтизиопульмонологии.
E-mail: maryandyshov@mail.ru

Phone: +7 (8182) 68-38-91.
Email: dperchin@gmail.com

Northern State Medical University,
51, Troitsky Ave.,
Arkhangelsk, 163000.

Tatiana I. Gurieva
Resident Physician of the 2nd Year
of Training in Phthisiology.
Email: tanya-gurieva@yandex.ru

Elena I. Nikishova
Professor of Phthisiology Department.
Email: e.i.nikishova@mail.ru

Andrey O. Maryandyshov
Correspondent Member of RAMS, Professor,
Head of Phthisiopulmonology Department.
Email: maryandyshov@mail.ru

Поступила 16.04. 2021

Submitted as of 16.04. 2021