

## ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЫХ СХЕМ ТЕРАПИИ

**ЯБЛОНСКИЙ ПЕТР КАЗИМИРОВИЧ** - RCID ID: 0000-0003-4385-9643, докт. мед. наук, профессор, директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной хирургии Медицинского факультета СПбГУ, ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4. 191036; e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru

**СТАРШИНОВА АННА АНДРЕЕВНА** – RCID ID: 0000-0002-9023-6986, докт. мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней, начальник управления научными исследованиями ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова д.2, 197341; тел. +79052043861; e-mail: starshinova\_777@mail.ru, starshinova\_aa@almazovcentre.ru;

**НАЗАРЕНКО МИХАИЛ МИХАЙЛОВИЧ** – RCID ID: 0000-0002-6681-6411, начальник медицинской части СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», младший научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России; Санкт-Петербург, Павловское ш., д. 14, 196602; тел. +79643894778, e-mail: drpulmone@yandex.ru.

**БЕЛЯЕВА ЕКАТЕРИНА НИКОЛАЕВНА** – заведующая отделением для лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью СПб ГБУЗ «Городская туберкулезная больница №2»; Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 93, 194214, тел. +7(931)3031760 e-mail: ekaterina\_83@bk.ru.

**ЧУЖОВ АЛЕКСАНДР ЛЬВОВИЧ** - RCID ID: 0000-0002-7023-8984, канд. мед. наук, заведующий отделением СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3», Россия, Санкт-Петербург, Студенческая ул., д. 16, 197343; e-mail: chuzhov@mail.ru.

**АЛЕКСЕЕВ ДМИТРИЙ ЮРЬЕВИЧ** – RCID ID: 0000-0002-6303-4430, канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Межрайонный Петроградско-Приморский противотуберкулезный диспансер № 3»; Россия, Санкт-Петербург, Студенческая ул., 16, 197343; e-mail: Alexeev466@yandex.ru.

**ПАВЛОВА МАРИЯ ВАСИЛЬЕВНА** - RCID: 0000-0002-9472-8136, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник, руководитель направления «Фтизиопульмонология» Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; Россия, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4, 191036; e-mail: mv@spbniif.ru.

**Реферат. Введение.** Повышение эффективности лечения наиболее сложной категории больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя продолжает быть актуальным и в настоящих условиях. За последние годы в практику были внедрены противотуберкулезные препараты тиоридоиминомелпиридиния перхлората и бедаквилина, которые успешно прошли этапы клинических исследований. **Цель исследования:** сравнить эффективность режимов терапии с включением бедаквилина и тиоридоиминометилпиридиния перхлората в лечении больных туберкулезом с широким спектром лекарственной устойчивости микобактерий после окончания курса лечения и в периоде наблюдения. **Материалы и методы:** проведено ретроспективное исследование с включением больных (n=150), которые получали противотуберкулезную терапию в специализированных стационарах Санкт-Петербурга с 2016 по 2019 гг. С целью решения поставленных задач больные были распределены на три группы с учетом отсутствия или включения в схемы терапии тиоридоиминомелпиридиния перхлората и бедаквилина: I группа – получали стандартный курс терапии с учетом спектра лекарственной чувствительности микобактерий (n=80); II группа – получали терапию с включением тиоридоиминомелпиридиния перхлората (n=47) и III группа – с включением бедаквилина (n=23). Был проведен анализ результатов комплексного обследования с применением клинических, лабораторных и лучевых методов обследования. Оценка лечения осуществлялась, исходя из критериев эффективности, согласно международным рекомендациям. **Результаты и их обсуждение.** К окончанию стационарного этапа терапии в группе, где применялся бедаквилин, прекращение бактериовыделения отмечалось достоверно часто в группе III по сравнению с группой I без включения новых препаратов (60,8% против 30,0% соответственно, где  $p < 0,01$ ). Во II группе на фоне применения тиоридоиминомелпиридиния перхлората также отмечалось достоверное преобладание больных с прекращением бактериовыделения по сравнению с I группой (57,8% (III) против 30,0% (I),  $p < 0,01$ ). Эффективность терапии к окончанию курса по рентгенологической динамике составила 78,2% и 57,8% ( $p < 0,0001$ ) при включении до 6-8 месяцев лечения с применением тиоридоиминомелпиридиния перхлората и бедаквилина соответственно, что достоверно выше показателей в I группе (25%). Согласно проведенному анализу, включение новых противотуберкулезных препаратов ассоциировано с достижением эффективности терапии у больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий ( $p = 0,0046$ , OR=0,7325, 95%CI 0,3 – 1,65%, ППЗ=0,6140, ОПЗ=0,1618). Сравнение общих параметров эффективности показывает достоверно высокий процент эффективности терапии у больных туберкулезом с широким спектром лекарственной устойчивости возбудителя, которым были применены новые схемы терапии. **Выводы.** Полученные данные наглядно демонстрируют возможность достижения положительного эффекта от проводимой терапии с применением тиоридоиминомелпиридиния перхлората и бедаквилина. Однако, необходимо отметить отсутствие значимого эффекта от проводимого лечения после 6-8 месяцев терапии, что позволяет говорить о необходимости продления курса применения данных препаратов и о внедрении дополнительных методов лечения для повышения эффективности лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез, лечение, множественная лекарственная устойчивость возбудителя, лечение, бедаквилин, тиоридоиминометилпиридиния перхлорат.

**Для ссылки:** Эффективность применения новых режимов химиотерапии у больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя / П.К. Яблонский, А.А. Старшинова, М.М. Назаренко [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С. 67—75. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).67-75

## INCREASING THE EFFICIENCY OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS TREATMENT WITH THE USE OF NEW THERAPY REGIMENS

**YABLONSKY PIOTR K.**, – RCID ID: 0000-0003-4385-9643, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Professor of the Department of General Surgery of the Medical Faculty of St. Petersburg State University; Russia, St. Petersburg, Ligovsky pr., 2-4. 191036, e-mail: piotr\_yablonskii@mail.ru.

**STARSHINOVA ANNA A.**, – ORCID ID: 0000-0002-9023-6986. Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine, Head of the Scientific Research Department of the V.A. Almazov National Medical Research Center; Russia, St. Petersburg, st. Akkuratova d.2, 197341; mob. +79052043861; e-mail: starshinova\_777@mail.ru, starshinova\_aa@almazovcentre.ru.

**NAZARENKO MIKHAIL M.**, – ORCID ID: 0000-0002-6681-6411, Head of the medical unit of the St. Petersburg State Budgetary Institution of Health «Pushkin Tuberculosis Dispensary», junior researcher of the St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Pavlovskoye sh., 14, 196602; mol. +79643894778, e-mail: drpulmone@yandex.ru.

**BELYAeva EKATERINA N.**, - Head of the Department for the Treatment of Patients with Multidrug and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, St. Petersburg City Tuberculosis Hospital No. 2; Russia, St. Petersburg, Torez Ave., 93, 194214, mob. +7(931)3031760, ekaterina\_83@bk.ru.

**CHUZHov ALEXANDER L.**, – RCID ID: 0000-0002-7023-8984, C. Med. Sci., Head of the Department of St. Petersburg «Interdistrict Petrograd-Primorsky Tuberculosis Dispensary No.3», Russia, St. Petersburg, Studencheskaya st., 16, 197343; e-mail: chuzhov@mail.ru.

**ALEKSEEV DMITRY Y.**, – ORCID ID: 0000-0002-6303-4430, C. Med. Sci., Head of Phthisiopulmonology of St. Petersburg «Interdistrict Petrograd-Primorsky Tuberculosis Dispensary No.3»; Russia, St. Petersburg, Studencheskaya st, 16, 197343; e-mail: Alexeev466@yandex.ru.

**PAVLOVA MARIA V.**, – RCID ID: 0000-0002-9472-8136, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Head of the Phthisiopulmonology Department of the St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology; Russia, St. Petersburg, Ligovsky pr., 2-4, 191036; e-mail: mv@spbniif.ru.

**Abstract. Introduction:** Improving the effectiveness of treatment of the most difficult category of patients with extensively drug-resistant tuberculosis is still relevant in the present circumstances. Efficacy of therapy is not higher than 35,7%. New therapy regimens with the use of bedaquiline and pyridinium perchlorate were recommended for extended drug resistance treatment. **Aim.** Aim of the study is to compare efficacy of new regimens of treatment with the use of bedaquiline and pyridinium perchlorate in patients with extended drug resistance of mycobacterium. **Material and methods.** Retrospective study with analysis of therapy in 150 patients with extended drug resistance tuberculosis, who were treated in the period from 2016 till 2019, divided into three groups: (I-st group, n=80) – standard therapy; (II-nd group, n=47) – regime with pyridinium perchlorate; and III-rd group (n=23) – regime with bedaquiline. Analysis was performed for clinical, laboratory, and radiology assessments. Evaluation of treatment efficacy was done based on criteria defined in the international guidance. **Results and discussions.** To the end of hospitalization stage of therapy, in the group with bedaquivilin cessation of bacterial excretion in extended drug resistance tuberculosis patients was observed significantly more frequent than in the group of standard therapy without Bq (60,8% (III) vs 30,0% (I), p<0,01). In the II group of cessation was also significantly more frequent than in the group of standard therapy without pyridinium perchlorate (57,8% (III) vs 30,0% (I), p<0,01). Efficacy to the end of treatment assessed by positive roentgenologic dynamic was 78,2% и 57,8% (p<0,0001) for 6-8 months of treatment by bedaquiline and pyridinium perchlorate correspondently, that was significantly more frequent than in the I-st group (25%). Based on performed analysis inclusion of this antituberculosis drugs in therapy of extended drug resistance tuberculosis patients is associated with increase of its efficacy ((p=0,0046, OP=0,7325, 95%CI 0,3 – 1,65%, PPV=0,6140, NPV=0,1618). Comparison of general parameters of efficacy demonstrates significantly high percent of treatment efficacy in extended drug resistance tuberculosis patients while addition into therapy new antituberculosis drugs. Significant difference between groups for surveillance, while addition of new antituberculosis drugs, was not observed. **Conclusion.** Results of the study demonstrate opportunities to increase treatment efficacy with addition of new antituberculosis drugs. Nevertheless, efficacy of treatment limited by 6-8 months, that allows to recommend extension of treatment duration by new antituberculosis drugs, and as well to implement other methods to increase its efficacy.

**Key words:** tuberculosis, treatment, extended drug resistance, bedaquivilin, tioureidoiminometylpiridinia perchlorate.

**For reference:** Yablonskiy PK, Starshinova AA, Nazarenko MM, Beliaeva EN, Chuzhov AL, Alekseev DY, Pavlova MV. Efficacy of new treatment regimes of patients with extensive drug resistance of mycobacterium tuberculosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022; 15 (2): 67—75. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2). 67-75

**Введение.** В настоящих условиях распространения вируса SARS-CoV-2 и пандемии COVID-19 проблема повышения эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам продолжает быть актуальной в особенности при формировании устойчивости к препаратам первого и второго ряда [1, 2].

По данным экспертов, достигнутые до 2019 года успехи по снижению заболеваемости туберкулезом и по повышению эффективности его лечения в условиях пандемии будут отброшены минимум на пять лет [3, 4].

Начиная с 2011 до 2019 года в Российской Федерации отмечалось стабильное снижение заболеваемости туберкулезом с 77,2 до 41,2 на 100 тыс. населения соответственно. На этом фоне доля больных туберкулезом с бактериовыделением и наличием множественной лекарственной устойчивости возбудителя среди впервые выявленных бактериовыделителей увеличилась в три раза, с 14,4 в 2014 году до 30,1 в 2019 году [5, 6].

Низкая эффективность терапии особой группы больных туберкулезом с выявлением широкого спектра лекарственной устойчивости микобактерий, а именно к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и

аминогликозидам одновременно, является комплексной проблемой. С одной стороны, низкие результаты лечения связаны с недостаточным числом новых противотуберкулезных препаратов и отсутствием возможности формирования адекватной схемы терапии, а с другой – с ростом коморбидной патологии, низкой приверженностью больных к лечению и высоким процентом отрывов от лечения [7, 8, 9, 10].

После прохождения этапа клинических исследований в последние годы были внедрены в клиническую практику бедаквилин (Bq) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат (Трр), которые рекомендованы для включения в схемы терапии к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Оба препарата в рамках проведенных исследований показали достаточную эффективность при лечении туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий, однако до настоящего времени сравнение эффективности режимов терапии с применением данных препаратов к окончанию курса терапии и в период наблюдения не проводилось, что и явилось целью настоящего исследования.

**Цель исследования:** сравнить эффективность режимов терапии с включением бедаквилина (Bq) и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Трр) в лечении больных туберкулезом при выявлении

устойчивости к изониазиду, рифампицину, фторхинолону и аминогликозидам одновременно к окончанию курса лечения и в периоде наблюдения.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование с набором больных туберкулезом бактериовыделителей с подтвержденной лекарственной устойчивостью к препаратам первого и второго ряда одновременно по данным бактериологического исследования (широкая лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза (ШЛУ МБТ)), которые получали терапию в противотуберкулезных учреждениях Санкт-Петербурга. Согласно разработанному дизайну исследования было включено 150 больных (мужчин (n=110) и женщин (n=40)) в возрасте старше 18 лет и младше 75 лет. Исследование одобрено ЛЭК ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России, выписка из Протокола № 27.5 (исходящий №58 от 19.02.16). Исследование является ретроспективным, в связи с чем все данные пациентов анализируются после завершения лечения больных.

Критерии невключения: наличие сопутствующей онкологической патологии, тяжелой и хронической патологии в стадии декомпенсации, генерализованных форм туберкулеза, наличие ВИЧ-инфекции, беременность и период кормления грудью.

Общая характеристика больных туберкулезом с ШЛУ МБТ представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных туберкулезом с ШЛУ МБТ

Table 1

Characteristic of TB patients with XDR MBT

Характеристика больных	Число пациентов (n=150)	
	абс	%
мужчины	110	73,3
женщины	40	26,7
18-24 лет	14	9,3
25-40 лет	74	49,3
41-60 лет	53	35,3
61-75 лет	9	1,9
Инфильтративная форма туберкулеза легких (ТЛ)	46	30,7
Диссеминированная форма ТЛ	22	14,6
Фиброзно-кавернозный ТЛ	76	50,7
Кавернозный ТЛ	4	2,7
Цирротический ТЛ	2	1,3
Сопутствующая патология	139	92,7
Больные с повторным лечением	98	65,3

Как представлено в таблице 1, в 73% случаев туберкулез с ШЛУ МБТ переносили мужчины. Чаще всего больные были трудоспособного возраста с 25 до 60 лет (84,7%). В 50,7% случаев у больных был диагностирован фиброзно-кавернозный туберкулез легких, что отражает тяжесть течения заболевания, его длительность и безуспешность предыдущих курсов полихимиотерапии у большинства

пациентов. Длительность терапии (M±m) у больных ШЛУ ТБ до включения их в исследование в среднем составила 3,5±2,6 года. Повторные курсы терапии получали более 65,3% больных (98 больных). Сопутствующая патология имела место у подавляющего большинства пациентов (92,7%).

Далее для решения поставленной в исследовании цели пациенты были распределены на

три группы с учетом включения Трр и Вq в схемы терапии: I группа группа сравнения (ТБ с ШЛУ МБТ) – получали терапию без включения Трр и Вq (n = 80); II группа – схема с применением

Трр (n= 47) и III группа - схема с применением Вq (n=23).

Основные характеристики пациентов в группах представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Характеристика пациентов в группах наблюдения**

Table 2

**Characteristic patients in groups of examination**

Характеристика больных с ШЛУ МБТ	I группа ТБ с ШЛУ МБТ (n=80)	II группа ТБ с ШЛУ МБТ с Трр (n=47)	III группа ТБ с ШЛУ МБТ с Вq (n=23)
Женщины (n (%))	23 (28,7)	12(25,6)	5(21,7)
Мужчины (n (%))	57 (71,3)	35(74,4)	18(78,2)
Средний возраст (M±m)	45,4±10,5	39,0±12,4	41,5±12,1
Сопутствующая патология (n (%))	65 (81,2)	38 (80,8)	20(90,9)
Инфильтративный ТЛ (n (%))	28 (35,0)	9 (19,1)	9(39,1)
Фиброзно-кавернозный ТЛ (n (%))	34 (42,5)	37 (78,8)*	5(21,7)
Диссеминированный ТЛ (n (%))	14 (17,5)	0	8(34,9)
Кавернозный ТЛ (n (%))	2 (2,5)	1(2,1)	1(4,3)
Цирротический ТЛ (n (%))	2 (2,5)	0	0
Длительность лечения до включения в исследование (годы; M±m)	5,9±2,3	4,5±2,5	4,7±2,7

Примечание:

ТЛ – туберкулез легких

p<0,01 при сравнении данных в группах.

Как представлено в таблице 2, группы сопоставимы между собой по основным характеристикам. Однако во II группе больных туберкулезом (ТБ с ШЛУ МБТ с Трр), где в схему лечения был включен Трр, фиброзно-кавернозный туберкулез легких преобладал в достоверно высоком проценте случаев.

**Методы исследования.** В существующих отечественных клинических рекомендациях критериями эффективности терапии являются ликвидация клинических проявлений туберкулеза, отсутствие бактериовыделения и регрессия патологических изменений по данным бактериологического обследования, восстановление трудоспособности [16].

Международные рекомендации определяют необходимость оценки эффективности лечения после окончания курса терапии и в периоде наблюдения от трех и более месяцев по следующим критериям:

- эффективный курс терапии подразумевает отсутствие бактериовыделения по данным люминисцентной микроскопии и бактериологических методов в течение последнего месяца лечения или ранее до завершения курса терапии;

- неэффективный курс терапии подразумевает сохранение бактериовыделения по данным микроскопии и бактериологических методов лечения;

- отрыв от лечения (прекращение приема терапии по желанию пациента на два месяца или два месяца подряд; отсутствие результатов обследования на дальнейших этапах);

- смерть от заболевания (смерть больного туберкулезом от любой причины в течение курса полихимиотерапии).

Всем включенным в анализ пациентам был проведен стандартный комплекс обследования с включением клинических, бактериологических (посевы на жидкие и плотные среды) и лучевых (обзорная рентгенограмма и компьютерная томограмма органов грудной клетки) методов согласно существующим нормативным документам и рекомендациям.

Точки анализа эффективности терапии в динамике были через 2-4, 6-8, 12-14 и 18-24 месяца лечения, а также после завершения курса терапии и в периоде наблюдения от трех месяцев.

Анализ статистических данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS 16.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Осуществлялся расчет достоверности с применением критерия Стьюдента, а также данного критерия с поправкой Йейтса и метода Манни-Уитни. Показатели считались значимыми при значении p<0,05. Проводился по соответствующим формулам расчет показателя отношения рисков (RR, Relative Risk), отношения шансов (OR, Odds Ratio) и доверительный интервал (95%CI, Confidence interval).

**Результаты исследования.** Поведенный анализ клинической симптоматики у больных ШЛУ ТБ представлен в таблице 3.

Динамика прекращения клинической симптоматики у больных туберкулезом в группах

Таблица 3

Table 3

## Dynamic of clinical symptoms in patients with tuberculosis in groups

Группы больных	Сроки терапии (месяц) (n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24
I группа сравнения (n=80)	16 (20,0)	32 (40,0)	52 (65,0)	52 (65,0)
II группа – ТБ ШЛУ МБТ с Трр (n=47)	18* (38,3)	31** (65,9)	39* (82,9)	40** (85,1)
$\chi^2$	5,2	8,3	5,1	7,9
95% CI	0,18-0,9	0,16-0,72	0,15-0,92	0,12-0,82
III группа – ТБ с ШЛУ МБТ с Вq (n=23)	10** (43,5)	20*** (86,9)	20* (86,9)	20* (86,9)
$\chi^2$	7,34	19,2	6,3	6,3
95% CI	0,12-0,87	0,02-0,36	0,07-1,02	0,07-1,02

Примечание:

\* $p < 0,05$  – при сравнении групп I и II;\*\*  $p < 0,01$  – при сравнении I и II групп;\*\*\* $p < 0,001$  – при сравнении групп II и III.

Согласно представленным в таблице 3 данным, при применении Вq симптомы интоксикации купировались достоверно чаще к 6-8 месяцам терапии, чем в группе II. При назначении Трр клинические проявления заболевания не регистрировались к 12-14 месяцам лечения в 82,9% случаев, тогда как в группе I

клиническая симптоматика к 12-24 месяцам лечения сохранялась в два раза чаще (в 35%) по сравнению с результатами в III (13,1%) и II (17,1%) группах.

Анализ динамики прекращения бактериовыделения у больных ТБ с ШЛУ МБТ представлен в таблице 4.

Динамика прекращения бактериовыделения в группах наблюдения

Таблица 4

Table 4

## Dynamics of bacterial excretion in the groups examination

Группы больных	Сроки терапии (месяц) (n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24
I группа сравнения (n=80)	6 (7,5)	8 (10,0)	18 (22,5)	24 (30,0)
II группа – ТБ ШЛУ МБТ с Трр (n=47)	8 (17,1)	15** (31,9)	20** (42,6)	27** (57,8)
$\chi^2$	2,82	9,8	7,08	9,6
95% CI	0,18-1,22	0,09-0,61	0,18-0,85	0,15-0,67
III группа – ТБ ШЛУ МБТ с Вq (n=23)	6* (26,1)	10*** (43,5)	10* (43,5)	14** (60,8)
$\chi^2$	6,12	17,2	5,8	7,5
95% CI	0,06-0,80	0,04-0,43	0,14-1,00	1,10-0,72

Примечание:

\* $p < 0,05$  – при сравнении групп I и II;\*\*  $p < 0,01$  – при сравнении I и II групп;\*\*\* $p < 0,001$  – при сравнении групп I и III.

Как представлено в таблице 4, у больных ТБ с ШЛУ МБТ симптомы интоксикации не определялись как при применении Трр, так и Вq достоверно часто по сравнению с группой I ( $p < 0,01$ ).

На фоне применения Трр данный показатель был также достоверно чаще по сравнению с группой

больных, где Трр не был включен в схему терапии (57,8% (III) против 30,0% (I),  $p < 0,01$ ). К середине курса терапии показатели в группе III с Вq составили в среднем 43,5%, тогда как во II группе с Трр прекращение бактериовыделения оказалось возможным в 31,9% случаев, на сроке 18-24 недель показатели

прекращения бактериовыделения составили 42,6% и 43,5% во II и III группах соответственно ( $p < 0,01$ ).

Данные рентгенологического обследования в группах наблюдения представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Динамика рентгенологических изменений у больных в группах сравнения**

Table 5

**Dynamic of X-ray changes in patients in the comparison groups**

Группы больных	Сроки терапии (месяц) (n (%))			
	2-4	6-8	12-14	18-24
I группа сравнения (n=80)	0	8 (10,0)	12 (15,0)	20 (25,0)
II – ТБ ШЛУ МБТ с Трр (n=47)	8* (17,1)	15* (31,9)	20** (42,6)	27** (57,8)
$\chi^2$	11,3	9,8	13,9	12,6
95% CI		0,09-0,61	0,10-0,55	0,11-0,53
III – ТБ ШЛУ МБТ с Вq (n=23)	13 *** (56,5)	14 * (60,8)	16 ** (69,5)	18 *** (78,2)
$\chi^2$	47,1	5,3	27,29	20,93
95% CI		0,02-0,21	0,02-0,22	0,03-0,28

Примечание:

\* $p < 0,01$  – при сравнении групп I и II;

\*\*  $p < 0,001$  – при сравнении I и II групп;

\*\*\* $p < 0,0001$  – при сравнении групп I и III.

Как представлено в таблице 5, на фоне применения Вq положительная динамика отмечалась в 56,5% случаев. Полученный результат может быть значим для подготовки больных ТБ с ШЛУ МБТ к хирургическому этапу лечения.

Далее в группе III положительная динамика была выше и достигала 69,5% к 12-14 месяцам лечения при применении Вq. Эффективность к окончанию курса терапии по положительной динамике рентгенологических изменений составила 78,2% и 57,8% ( $p < 0,0001$ ) при включении до 6-8

месяцев в схему лечения Вq и Трр соответственно, что достоверно выше показателей в I группе. Без применения новых ПТП (I группа) положительную рентгенологическую динамику оказалось возможным получить к 18-24 месяцам лечения только в 25% случаев, что достоверно ниже, чем в группах сравнения II и III.

Оценка результатов лечения после окончания курса терапии в периоде наблюдения после трех и более месяцев у больных ТБ с ШЛУ МБТ в группах наблюдения представлена в таблице 6.

Таблица 6

**Результаты лечения в группах больных туберкулезом с ШЛУ МБТ**

Table 6

**Results of treatment in groups of patients with tuberculosis with XDR MBT**

Подгруппа	Эффективность лечения	Неэффективная терапия	Отрыв от лечения	Смерть
I группа сравнения (n=80)	20 (25,0)	32 (40,0)	24*** (30,0)	4 (5,0)
II группа – ТБ ШЛУ МБТ с Трр (n=47)	27* (57,4)	18 (38,3)	0	2 (4,3)
$\chi^2$	12,6	0,2	6,3	0,5
95% CI	0,11-0,53	0,51-2,24	-	0,28-6,72
III группа – ТБ ШЛУ МБТ с Вq (n=23)	14** (60,8)	7 (30,4)	1 (4,3)	1 (4,3)
$\chi^2$	9,79	0,4	0,8	0,3
95% CI	0,08-0,57	0,56-4,11	1,20-73,9	0,12-10,9

Примечание:

\* $p < 0,01$  – при сравнении групп I и II;

\*\*  $p < 0,001$  – при сравнении I и II групп;

\*\*\* $p < 0,0001$  – при сравнении групп I и III.

Представленная в таблице 6 эффективность лечения с применением Трр (57,8%) и Вq (60,8%) в группах наблюдения достоверно выше, чем в группе I ( $p < 0,001$ ).

Необходимо учитывать, что каждый четвертый пациент прервал курс терапии, что способствовало

дальнейшему расширению спектра лекарственной устойчивости и прогрессированию заболевания. При этом отрыв от лечения в I группе составил 30%.

Общая эффективность терапии согласно применяемым критериям эффективности представлена на рисунке 2.

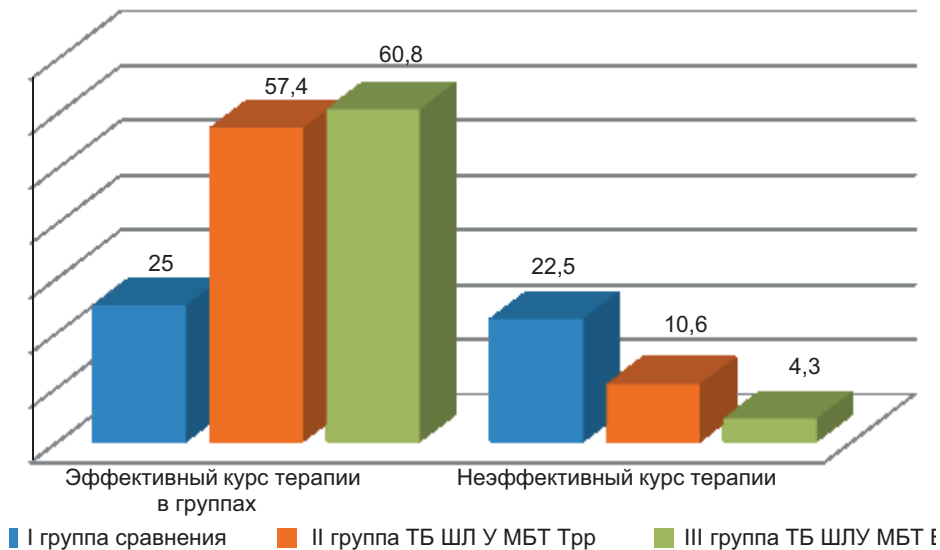


Рисунок 1 – Эффективность курса терапии в группах больных туберкулезом с ШЛУ МБТ (%)  
Figure 1 - The efficacy of therapy in groups of patients with tuberculosis with XDR MBT (%)

Примечание:  $p < 0,001$  – при сравнении данных в группах наблюдения.

Проведенный анализ результатов лечения после окончания курса терапии в периоде наблюдения от месяца показал достоверно высокую эффективность лечения в группах, где применялся Вq и Трр, которая составила 60,8% и 57,4% соответственно (рисунок 1). Согласно проведенному анализу, включение новых противотуберкулезных препаратов ассоциировано с достижением эффективности терапии у больных ТБ с ШЛУ МБТ ( $p = 0,0046$ , ОР=0,7325, 95%CI 0,3 – 1,65%, ППЗ=0,6140, ОПЗ=0,1618).

Сравнение общих параметров эффективности показывает достоверно высокий процент эффективности терапии у больных ТБ с ШЛУ МБТ, в лечении которых были применены новые ПТП. Достоверной разницы в группах по выживаемости включение новых ПТП не показало.

Таким образом, полученные данные демонстрируют возможность получить положительный результат от проводимой терапии у больных ТБ с ШЛУ МБТ с прекращением клинических проявлений заболевания в первые месяцы лечения только при включении в схему терапии новых ПТП. Наиболее значимый результат к 6-8 месяцам терапии отмечался в группе III при применении Вq. К 12-14 месяцам и далее к 18-24 месяцам отсутствие клинических проявлений заболевания отмечалось в 82,9% и 86,9% случаев при включении Трр и Вq соответственно. Прекращение бактериовыделения является наиболее важным с эпидемической точки зрения показателем эффективности терапии, особенно у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ. Стойкое прекращение бактериовыделения достигается достоверно часто в схемах терапии с включением

Трр и Вq к 6-8 месяцам лечения в 31,9% и 43,5% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Применение Трр и Вq позволяет улучшить показатель эффективности лечения по сравнению с группой I, где данные препараты не применялись. К середине курса терапии показатель отсутствия бактериовыделения в группе II (ТБ с ШЛУ МБТ с Трр) выровнялся и далее к 12-14 месяцам и 18-24 месяцам терапии составил 57,8% случаев и в 60,8% случаев в группе III с ШЛУ МБТ с Вq ( $p < 0,01$ ). На фоне положительной динамики по прекращению бактериовыделения на фоне применения Вq и Трр рентгенологическая динамика также была получена достоверно чаще по сравнению с группой I без включения данных препаратов.

К 18-24 месяцам лечения рентгенологическая динамика составила 57,8% и 78,2% в подгруппе Трр и Вq соответственно,  $p < 0,0001$ . Следует отметить, что без применения новых ПТП положительная рентгенологическая динамика к 18-24 месяцам лечения не превышала 25%.

Вопросы переносимости препаратов в настоящем исследовании не оценивались.

**Выводы.** Полученные данные наглядно демонстрируют возможность достижения положительного эффекта от проводимой терапии с применением новых ПТП. Однако, применение данных препаратов не влияет на смертность больных ТБ с ШЛУ МБТ. Также необходимо отметить достижение прекращения бактериовыделения в первые месяцы лечения в 17,1% и 26,1% и далее к 6-8 месяцам лечения в 31,9% и 43,5% на фоне применения Трр и Вq соответственно, что достоверно выше, чем без

применения данных препаратов. Отсутствие значимого эффекта от проводимого лечения после 6-8 месяцев лечения позволяет говорить о необходимости рассмотрения вопроса о продлении сроков применения новых препаратов, а также о значимости внедрения дополнительных методов лечения данной наиболее тяжелой категории больных. Принятые меры позволят существенно снизить отрывы от лечения, что наблюдается в I группе лечения без применения новых ПТП в 30% случаев.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

### Литература/ References

1. *Harding E.* WHO Global Progress Report on Tuberculosis Elimination. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (1): 19. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. 2021; 4: 250. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/9789240013131>
3. *Huang C, Wang Y, Li X, et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020; 395: 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
4. *McQuaid CF, McCreesh N, Read JM.* The potential impact of COVID-19-related disruption on tuberculosis burden. *Eur Respir J.* 2020; 56: 2001718. DOI: 10.1183/13993003.01718-2020
5. *Нечаева О.Б.* Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 12. – С.7-19. [*Nechaeva OB.* Sostoyaniye i perspektivy protivotuberkuleznoy sluzhby Rossii v period COVID-19 [The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and Lung Diseases].* 2020; 98 (12): 7-19. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19
6. *Нечаева, О.Б.* Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции // Туберкулез и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, №5. – С.15-24. [*Nechaeva OB.* Epidemicheskaya situatsiya po VICH-infektsii v Rossii na period nachala deystviya Gosudarstvennoy strategii protivodeystviya rasprostraneniyu VICH-infektsii [HIV situation in Russia at the beginning of implementation of state strategy aimed to combat the spread of HIV infection]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and Lung Diseases].* 2021; 99 (5): 15-24. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-5-15-24
7. *Беляева Е.Н., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., и др.* Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Медицинский альянс. – 2017 - № 4 – С.51-56. [*Belyaeva EN, Chernokhaeva IV, Sapozhnikova NV, et al.* Faktory, predraspolagayushchiye k razvitiyu shirokoy lekarstvennoy ustoychivosti mikobakteriy tuberkuleza [Factors predisposing to the development of widespread drug resistance in Mycobacterium tuberculosis]. *Meditsinskiy al'yans [Medical Alliance].* 2017; 4: 51-56 (In Russ.)].
8. *Нечаева О.Б.* Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019 – Т.97, №11. – С.7-17. [*Nechaeva OB.* Sotsial'no znachimyye infektsionnyye zabolevaniya, predstavlyayushchiye biologicheskuyu ugrozu naseleniyu Rossii [Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia]. *Tuberkuloz i bolezni logkikh [Tuberculosis and Lung Diseases].* 2019; 97 (11): 7-17. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-7-17
9. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019; 96. ISBN 978-92-4-155052-9
10. *Павлова М.В., Ершова Е.С., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., Арчакова Л.И.* Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения // Медицинский альянс. – 2018. – № 2. – С.23-28. [*Pavlova MV, Ershova ES, Chernokhaeva IV, Sapozhnikova NV, Archakova LI.* Nezhelatel'nyye reaktsii pri lechenii tuberkuleza organov dykhaniya preparatami novogo pokoleniya [Adverse reactions in the treatment of respiratory tuberculosis with new generation drugs]. *Meditsinskiy al'yans [Medical Alliance].* 2018; 2: 23-28. (In Russ.)]
11. *Старшинова А.А., Павлова М.В., Яблонский П.К., и др.* Эволюция фтизиатрии - это поиск новых методов и препаратов, эффективных при лечении туберкулеза // Практическая медицина. - 2014. - Т.7, № 83. - С. 127-132. [*Starshinova AA, Pavlova MV, Yablonskiy PK, et al.* Evolyutsiya ftiziatrii - eto poisk novykh metodov i preparatov, effektivnykh pri lechenii tuberkuleza [The evolution of phthisiology is the search for new methods and drugs effective in the treatment of tuberculosis]. *Prakticheskaya meditsina [Practical medicine].* 2014; 7 (83): 127-132. (In Russ.)].
12. *Яблонский П.К., Виноградова Т.И., Левашев Ю.Н., и др.* Доклинические и клинические исследования нового противотуберкулезного препарата перхлорон // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 3 – С.111-115. [*Yablonskiy PK, Vinogradova TI, Levashev YuN, et al.* Doklinicheskiye i klinicheskiye issledovaniya novogo protivotuberkuleznogo preparata perkhloron [Preclinical and clinical studies of a new anti-tuberculosis drug Perchlorone]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive].* 2016; 88 (3): 111-115. (In Russ.)].
13. *Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А., Скорняков С.Н., и др.* Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Регулярные выпуски «РМЖ». - 2017. - № 18. - С.1288-1295. [*Kildyusheva EI, Egorov EA, Skornyakov SN, et al.* Klinicheskaya rezul'tativnost' novykh lekarstvennykh preparatov v skhemakh lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vzbuditelya [Clinical effectiveness of new drugs in treat-



- ment regimens for multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis]. *Regulyarnyye vypuski «RMZH» [Regular issues of "RMZH"]*. 2017; 18: 1288-1295. (In Russ.).
14. 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. [Stavitskaya NV, Felker IG, Zhukova EM, et al. Mnogofaktornyy analiz rezul'tatov primeneniya bedakvilina v terapii MLU/SHLU-tuberkuleza legkikh [Multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the treatment of MDR/XDR pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]*. 2020; 98 (7): 56-62. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62
  15. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П., и др. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019 – Т.97, №8. – С.38-45. [Golubchikov PN, Kruk EA, Mishustin SP, et al. Opyt lecheniya bol'nykh tuberkulezom s shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitelya, v tom chisle s dlitel'nym primeneniym bedakvilina, v Tomskoy oblasti: neposredstvennyye i otdalennyye rezul'taty [Experience in the treatment of patients with extensively drug-resistant tuberculosis, including long-term use of bedaquiline, in the Tomsk region: immediate and long-term results]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]*. 2019; 97 (8): 38-45. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45
  16. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью / Российское Общество Фтизиатров. – М., 2015. – 26 с. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu [Federal Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Extensively Drug-Resistant Respiratory Tuberculosis]. Rossiyskoye Obshchestvo Ftiziatrov [Russian Society of Phthisiologists]. 2015; 26 p. (In Russ.)].
  17. Яблонский П.К. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 240 с. [Yablonskiy PK. Ftiziatriya. Natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii [Phthisiology; National clinical guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2015; 240 p. (In Russ.)].
  18. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., и др. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // *Туберкулез и болезни легких*. – 2018. – Т.96, № 6. – С. 45-50. [Tikhonova LYu, Sokolova VV, Tarasyuk IA, et al. Opyt primeneniya preparata Bedakvilin u bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitelya v Amurskoy oblasti [Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in amur region]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]*. 2018;96(6):45-50. (In Russ.)]. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50
  19. Николенко Н.Ю., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Фармакоэпидемиология и фармакоэкономика туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2021. – Т.14, №2. – С.235–248. [Nikolenko NYu, Kudlay DA, Doktorova NP. Farmakoepidemiologiya i farmakoeconomika tuberkuleza s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivost'yu vozбудitelya [Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multidrug and extensively drug resistant tuberculosis]. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya [Pharmacoeconomics; Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology]*. 2021; 14 (2): 235–248. (In Russ.)]. DOI:10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.089
  20. Кудлай, Д.А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2021. – Т.84, №3 – С.41-47. [Kudlay DA. Razrabotka i vnedreniye v klinicheskuyu praktiku novogo farmakologicheskogo veshchestva iz klassa diarilkhinolinov [Development and introduction into clinical practice of a new pharmacological substance from the class of diarylquinolines]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*. 2021; 84 (3): 41-47. (In Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47
  21. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision. Geneva: World Health Organization, 2013. revision: updated December 2014 and January 2020. -40p. ISBN-9789241505345
  22. Ahmad N. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *The Lancet*. 2018; 392 (10150): 821-834. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1