

УДК: 616-002.5-031.14+615.28

С.М. Лепшина<sup>1,2</sup>, А.С. Письменная<sup>1</sup>, О.В. Сердюк<sup>2</sup>, О.В. Атаев<sup>1</sup>**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗНЫХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПИИ**ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»  
Минздрава России, г. Донецк,<sup>1</sup>ГБУ «Республиканская клиническая туберкулезная больница» МЗ ДНР, г. Донецк<sup>2</sup>**Аннотация**

В статье представлены результаты эффективности лечения больных мультирезистентным туберкулезом при использовании разных схем химиотерапии. Установлено, что использование в схемах химиотерапии «новых» противотуберкулезных препаратов, а также включение клофазимина в «старые» схемы, позволяет повысить эффективность лечения больных мультирезистентным туберкулезом, в том числе в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

**Ключевые слова:** мультирезистентный туберкулез, схемы химиотерапии, эффективность лечения

**Актуальность.** В настоящее время в мире сохраняется тенденция к снижению основных эпидемиологических показателей по туберкулезу. Согласно глобальному отчету ВОЗ, показатель заболеваемости в сравнении с 2015 г. снизился на 8,3%, показатель смертности — на 23% [1]. Согласно данным Росстата за этот же период времени показатель заболеваемости туберкулезом в РФ снизился на 54,3%, показатель смертности — на 68,5% [2]. Это позволило исключить Российскую Федерацию из списка стран с высоким бременем туберкулеза. Однако, в стране наблюдается рост лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Доля туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) среди впервые выявленных больных в 2024 г. составила 31% (в 2015 г. — 22,8%). В Донецкой Народной Республике этот показатель также остается высоким (в 2024 г. — 31%). Эффективность лечения этой категории больных не достигает рекомендованных критериев [1].

**Цель:** изучение эффективности лечения больных мультирезистентным туберкулезом при использовании разных схем химиотерапии.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на базе специализированного отделения для больных химиорезистентным туберкулезом ГБУ ДНР «Республиканская клиническая туберкулезная больница».

Использованы медицинские карты стационарных больных, журналы регистрации и электронный реестр больных химиорезистентным ТБ. Химиотерапию больных осуществляли согласно нормативно-правовым документам и клиническим протоколам по туберкулезу Минздрава России и ДНР [3, 4].

Критериями включения являлись: туберкулез органов дыхания, возраст больных старше 18 лет, подтвержденная лекарственная устой-

чивость возбудителя как минимум к изониазиду и рифампицину.

Критериями невключения: другие виды локализации ТБ и резистентности МБТ, возраст больных младше 18 лет.

Исследование состояло из трех этапов.

**Первый этап** был посвящен оценке эффективности лечения больных МЛУТБ с включением в схему противотуберкулезных препаратов (ПТП) клофазимина в дозе 0,2 г. по окончании интенсивной фазы химиотерапии (ИФ).

Исследовано 66 больных, находившихся на лечении с 2010 по 2011 гг. Больные были разделены на 2 группы:

- 1 (n=30) группа получала лечение по схеме 8 Z Km Lfx Pt Pas Cfz.
- 2 (n=36, контрольная) группа — те же препараты, но без Cfz.

**Второй этап** был посвящен изучению эффективности ХТ у больных МЛУТБ, инфицированных ВИЧ, при использовании «старых» и «новых» схем ПТП. Исследован 181 больной, находившийся на лечении с 2019 по 2021 гг.

Больные разделены на 2 группы:

- 1 (n=45) группу составили больные, которые в интенсивную фазу получали лечение по «старой» схеме 8 Z Km Lfx Pt Cs PAS, в поддерживающую — 12 месяцев те же ПТП без аминогликозида.

- 2 (n=136) группу — по «новой» схеме 20 Bdq Lfx Lzd Cfz Cs. Бедаквилин назначали по общепринятой схеме [4].

Каждая группа разделена на «впервые выявленные» (1А, n=23; 2А, n=67) и «повторные» (1Б, n=22; 2Б, n=69) случаи ТБ.

**Третий этап** был посвящен оценке эффективности химиотерапии больных МЛУТБ легких с использованием новой схемы ПТП с клофазимином и без него у больных с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом.

Исследовано 373 впервые выявленных и «повторных» больных, находившихся на лечении с 2020 по 2024 гг. Больные разделены на 2 группы:

- 1 (n=196) группу составили больные с отрицательным ВИЧ-статусом.

- 2 (n=177) группу — ВИЧ-инфицированные больные.

В свою очередь, 1 группа разделена на:

- 1А (n=112) группу — больные, которые получали лечение по схеме 20 Bdq Lzd Q Cs.

- 1Б (n=84) группу — больные, получавшие те же препараты и Cfz.

2 группа разделена таким же образом:

- 2А (n=86) группу составили больные, которые получали лечение по схеме 20 Bdq Lzd Q Cs.

- 2Б (n=91) группу — больные, получавшие те же препараты и Cfz.

Материалы обработаны методом вариационной статистики.

### Результаты первого этапа исследования

1) У 10 (34%) больных 1 группы диагноз МЛУ ТБ установлен впервые, у 20 (66%) — повторно. У пациентов 2 группы впервые выявленный туберкулез зарегистрирован у 12 (33%) больных, повторный — у 24 (67%).

Средний возраст больных обеих групп составил  $38 \pm 2,4$  лет. Сопутствующая патология отмечена у 23 (76%) больных 1 группы и у 15 (42%) — 2 группы (табл. 1).

Нами оценена конверсия мокроты у пациентов обеих групп в динамике (табл. 2).

Согласно данным таблицы 2 установлено, что несмотря на то, что сопутствующая патология у больных 1 группы была отмечена достоверно чаще, конверсия мокроты у этого контингента больных наступала раньше, чем у больных 2 группы и в конце ИФ лечения этот показатель в 1 группе составил 87% против 75% — во второй.

Нежелательные побочные реакции (НПР), потребовавшие отмены клофазимина, зарегистрированы у 2 (6%) больных: ихтиоз и нормохромная анемия средней степени тяжести.

**Таблица 1.** Сопутствующая патология у пациентов 1 и 2 групп

Патология	1 группа	2 группа
	(n=30) Cfz+	(n=36) Cfz-
ВИЧ-инфекция	5	7
ХОЗЛ	2	1
ССЗ	4	-
ЖКТ	3	3
ЛОП-органы	-	1
Эндокринная система	4	1
Опорно-двигательный аппарат	-	1
Психические заболевания	1	1
Алкоголизм	4	-
<b>Всего</b>	<b>23 (76%)</b>	<b>15 (42%)</b>

**Таблица 2.** Сроки конверсии мокроты у пациентов 1 и 2 групп

Длительность ХТ	1 группа		2 группа	
	(n=30) Cfz+	(n=36) Cfz-	(n=36) Cfz-	(n=36) Cfz-
	абс.	%	абс.	%
Конец 1 месяца	13	43	11	31
Конец 2 месяца	25	83	19	53
Конец ИФ	26	87	27	75

стрированы у 2 (6%) больных: ихтиоз и нормохромная анемия средней степени тяжести.

### Результаты второго этапа исследования

Всего исследован 181 больной мультирезистентным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией (группы 1 и 2). Больные получали «старую» и «новую» схему ПТП. Каждую группу больных разделили на подгруппы (1А, 2А; 1Б, 2Б).

По клиническим и демографическим переменным, сравниваемые группы пациентов были сопоставимы (табл. 3 и табл. 4).

Нами изучены сроки конверсии мокроты у больных МЛУТБ/ВИЧ при использовании «старых» и «новых» схем ХТ (табл. 5).

Установлено, что результаты конверсии мокроты у больных 2 группы оказались существенно лучше к концу 2 месяца лечения: 95,5% и 91% против 83% и 86,5%, а отсутствие конверсии мокроты не было достигнуто значительно реже, чем в подгруппах А и Б 1 группы — 3% и 9%, соответственно.

**Таблица 3.** Характеристика впервые выявленных пациентов

Признаки		1А группа (n=23)		2А группа (n=67)	
		«старая» схема ХТ		«новая» схема ХТ	
		абс.	%	абс.	%
Пол	мужской	17	74	45	67
	женский	6	26	22	33
Возраст	средний	42		40	
Клиническая форма ТБ	инфильтративный	11	48	36	54
	диссеминированный	12	52	31	46
Уровень CD4	0-50	4	17	12	18
	51-200	10	44	29	43
	200-500	7	30	17	25
	>500	2	9	9	14
АРТ		+		+	

**Таблица 4.** Характеристика «повторных» пациентов

Признаки		1Б группа (n=22) «старая» схема ХТ		2Б группа (n=69) «новая» схема ХТ	
		абс.	%	абс.	%
Пол	мужской	19	86	49	71
	женский	3	14	20	29
Возраст	средний	43		43	
Клиническая форма ТБ	инфильтративный	6	27	39	56,5
	диссеминированный	16	73	30	43,5
Уровень CD4	0-50	4	18	6	9
	51-200	8	37	19	27,5
	200-500	4	18	25	36
	>500	6	27	19	27,5
АРТ		+		+	

**Таблица 5.** Сроки конверсии мокроты у больных ВИЧ/МЛУ ТБ

Сроки конверсии мокроты	1А группа (n=23)		2А группа (n=67)		1Б группа (n=22)		2Б группа (n=69)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-2 мес.	19	83	64	95,5	19	86,5	63	91
3-4 мес.	1	4	0		1	4,5	3	4,5
>4 мес.	1	4	1	1,5	0		1	1,5
Не достигнута	2	9	2	3	2	9	2	3

**Таблица 6.** Исходы лечения больных ВИЧ/МЛУ ТБ

Исходы лечения	1А группа (n=23)		2А группа (n=67)		1Б группа (n=22)		2Б группа (n=69)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клинически излечен	17	74	53	79	17	77,5	55	79
Неудача лечения	0		0		2	9	0	
Умер	5	22	6	9	1	4,5	4	6
Отрыв	0		4	6	1	4,5	7	10,5
Переведен	1	4	4	6	1	4,5	3	4,5

**Таблица 7.** Нежелательные побочные реакции у больных обеих групп

НПР	1 группа (n=45)		2 группа (n=136)	
	абс.	%	абс.	%
Нефротоксичность	12	41	-	-
Гепатит	6	21	-	-
Дисбактериоз	4	14	-	-
Гастрит	3	10	-	-
Ототоксичность	2	7	-	-
Полинейропатия	1	3,5	-	-
Панкреатит	1	3,5	-	-
Анемия	-	-	9	45
Полинейропатия	-	-	7	35
Аллергические реакции	-	-	3	15
Психоз	-	-	1	5
Всего	29	64	20	15

Исходы лечения больных МЛУТБ/ВИЧ через 36 месяцев представлены в табл. 6.

Установлено, что при использовании «новой» схемы ПТП как среди впервые выявленных, так и «повторных» больных показатель эффективности лечения оказался выше и составил 79% в группе 2А и 2Б против 74% и 77,5% в группе 1А и 1Б.

Данные о нежелательных побочных реакциях у больных обеих групп представлены в табл. 7.

Химиотерапия туберкулеза у больных МЛУ ТБ сопряжена с довольно большим числом возможных побочных реакций. В 1 группе НПР были зарегистрированы у 29 (64%) больных, причем в 51,5% случаев НПР вызывали аминокликозиды, в 27,5% случаев — ПАСК, в 14% случаев — этионамид, в 7% случаев — пиразинамид.

У больных 2 группы было зарегистрировано 20 (15%) НПР и спектр их изменился: 45% составила анемия, 35% — полинейропатия. В 95% случаев они были обусловлены приемом линезолида.

**Результаты третьего этапа исследования**

**Третий этап** был посвящен оценке эффективности химиотерапии больных МЛУТБ легких с использованием новой схемы ПТП с клофазимином и без него у больных с положительным и отрицательным ВИЧ-статусом.

Исследовано 373 больных.

Нами оценены исходы лечения больных МЛУТБ 1 и 2 групп (табл. 8).

Установлено, что в группах больных, получающих «новые» схемы ПТП с включением клофазимина эффективность лечения оказалась выше (88,1%), чем в группах больных, получавших ту же схему, но без клофазимина (82,1%). В группах больных ВИЧ/МЛУТБ, получавших клофазимин, эффективность лечения также была выше и составила 84,6% против 81,3%, соответственно.

Таблица 8. Исходы лечения больных 1 и 2 групп

Исходы лечения	1А группа (n=112) ВИЧ- Cfz-		1Б группа (n=84) ВИЧ- Cfz+		2А группа (n=86) ВИЧ+ Cfz-		2Б группа (n=91) ВИЧ+ Cfz+	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клинически излечен	92	82,1	74	88,1	70	81,3	77	84,6
Неудача лечения	1	0,9	0	0	1	1,2	0	0
Умер	8	7,4	7	8,3	9	10,5	10	11
Отрыв	5	4,2	1	1,2	6	7	4	4,4
Перевод в др. ЛПУ	6	5,4	2	2,4	-	-	-	-

НПР на клофазимин (в дозе 0,1 г) были зарегистрированы у 28 (33,3%) больных 1Б группы в виде изменения цвета кожи и не требовали отмены препарата.

НПР на клофазимин (в дозе 0,1 г) были зарегистрированы у 47 (51,5%) человек 2Б группы. У 45 (49,5%) наблюдалось изменение цвета кожи. Отмена препарата потребовалась у 2 пациентов — в связи с развившимся ихтиозом и болями в животе.

**Выводы.** Использование в схеме ХТ «новых» ПТП в сравнении со «старыми» схемами ХТ позволяет повысить эффективность лечения больных ко-инфекцией МЛУТБ/ВИЧ до 79%, причем как в группе впервые выявленных (на 6,7%), так и «повторных» больных (на 2%).

Применение только клофазимина в различных схемах химиотерапии больных МЛУТБ и ВИЧ/МЛУТБ позволяет повысить эффективность лечения данной категории больных. Результаты исследования демонстрируют безопасность включения клофазимина в дозе 0,1 г в схемы химиотерапии больных МЛУТБ. Также установлено, что при использовании «новых» ПТП НПР развиваются достоверно реже (15% против 64%).

Полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной переносимости и возможности широкого применения «новых» схем ХТ как у больных МЛУТБ, так и у больных МЛУТБ/ВИЧ.

*S.M. Lepshina, A.S. Pismenskaya, O.V. Serdyuk, O.V. Ataev*

#### THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS USING DIFFERENT CHEMOTHERAPY REGIMENS

**Abstract.** The article presents the results of the effectiveness of treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis using different chemotherapy regimens. It has been established that the use of «new» anti-tuberculosis drugs in chemotherapy regimens, as well as the inclusion of clofazimine in «old» regimens, makes it possible to increase the effectiveness of treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis, including in combination with HIV-infection.

**Keywords:** multidrug-resistant tuberculosis, chemotherapy regimens, treatment effectiveness

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Global Tuberculosis Report // Geneva: World Health Organization, 2023
2. Федеральная служба государственной статистики: официальный сайт. – Москва. – URL: <https://rosstat.gov.ru>.
3. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». РОФ, 2024.
4. Унифицированный клинический протокол медицинской помощи «Туберкулез», № 1191: утвержден Министерством здравоохранения Донецкой Народной Республикой 13.10.2016.