

## ОРГАНИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Обзор

Шишлова А.С.<sup>1,\*</sup>, Городилова Д.А.<sup>2</sup>, Макарова С.П.<sup>3</sup>, Аксютин В.М.<sup>4</sup>, Николаев В.А.<sup>5</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-6251-5593;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-8081-9336;<sup>3</sup> ORCID : 0009-0009-3849-2286;<sup>4</sup> ORCID : 0009-0008-5052-2591;<sup>5</sup> ORCID : 0000-0003-1236-9027;<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (shishlova.nastya.5[at]gmail.com)

**Аннотация**

В статье рассмотрены основные данные об организации лечения больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. В качестве материалов исследования в работе использованы ресурсы научной литературы отечественных и зарубежных авторов. Особое внимание следует уделить причинам формирования МЛУ возбудителя туберкулеза (естественные мутации возбудителя, искусственные мутации возбудителя) и причинам широкого распространения ЛУ туберкулеза (несвоевременное выявление лекарственной устойчивости, наличие большого числа бактериовыделителей с хроническими формами заболевания, несовершенство мер инфекционного контроля в ЛПУ, недостаточный контроль качества противотуберкулезных препаратов, персистенция возбудителя в организме лиц, находящихся в закрытом коллективе (тюрьмы)). Согласно последним рекомендациям ВОЗ, преимущество в лечении ЛУ туберкулеза отдано таблетированным формам препаратов, а именно в приоритете сокращенные схемы лечения на основе бедаквилена. Бедаквлин стал основным компонентом всех схем лечения ЛУ туберкулеза. Абсолютными показаниями к хирургическому лечению являются массивное кровохаркание и не спадающиеся кавернозные полости, требующие лобэктомии, сегментэктомии или кавернопластики. ЛУ туберкулез легких – это общемировая проблема, имеющая большое экономическое, эпидемиологическое и клиническое значение. По мере накопления практического опыта, меняются схемы лечения. В силу ряда причин применяют и индивидуализированные схемы химиотерапии. Критерием эффективности лечения, согласно рекомендациям ВОЗ, является отсутствие бактериовыделения. Клинические исследования эффективности той или иной схемы не прекращаются.

**Ключевые слова:** туберкулез, лекарственная устойчивость, лечение туберкулеза, формы туберкулеза.

**ORGANIZATION OF TREATMENT OF PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS**

Review article

Shishlova A.S.<sup>1,\*</sup>, Gorodilova D.A.<sup>2</sup>, Makarova S.P.<sup>3</sup>, Aksyutina V.M.<sup>4</sup>, Nikolaev V.A.<sup>5</sup><sup>1</sup> ORCID : 0000-0001-6251-5593;<sup>2</sup> ORCID : 0000-0002-8081-9336;<sup>3</sup> ORCID : 0009-0009-3849-2286;<sup>4</sup> ORCID : 0009-0008-5052-2591;<sup>5</sup> ORCID : 0000-0003-1236-9027;<sup>1, 2, 3, 4, 5</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russian Federation

\* Corresponding author (shishlova.nastya.5[at]gmail.com)

**Abstract**

The article reviews the basic data on the organization of treatment of patients with drug-resistant forms of tuberculosis. Scientific literature resources of domestic and foreign authors are used as research materials. Particular attention should be paid to the causes of MDR TB pathogen formation (natural mutations of the pathogen, artificial mutations of the pathogen) and the reasons for the widespread spread of DR TB (untimely detection of drug resistance, the presence of numerous bacterial isolates with chronic forms of the disease, inadequate infection control measures in hospitals, insufficient quality control of TB drugs, persistence of the pathogen in the organism of persons in closed collectives (prisons)). According to the latest WHO recommendations, tablet forms of drugs are favoured in the treatment of DR TB, namely, shortened treatment regimens based on bedaquiline. Bedaquiline has become the main component of all treatment regimens for DR TB. Absolute indications for surgical treatment are massive haemoptysis and non-compressed cavernous cavities requiring lobectomy, segmentectomy or cavernoplasty. DR pulmonary tuberculosis is a worldwide problem of great economic, epidemiological and clinical importance. As practical experience is gained, treatment regimens change. For a number of reasons, individualized chemotherapy regimens are also used. According to WHO recommendations, the criterion of treatment efficacy is the absence of bacterial excretion. Clinical trials on the efficacy of a particular regimen continue.

**Keywords:** tuberculosis, drug resistance, tuberculosis treatment, forms of tuberculosis.

## Введение

Устойчивость *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к препаратам первой линии имеет большое клиническое, эпидемиологическое и экономическое значение. Статистика последних лет показывает рост заболеваемости туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) как в развивающихся, так и в развитых странах. Согласно глобальному отчету ВОЗ по туберкулезу, в 2021 г. в мире получали лечение с ЛУ формами туберкулеза 161 746 человек, что на 7,5% больше, чем в 2020 году. Кроме того, МЛУ-ТБ требует схем препаратов второй линии, которые являются дорогостоящими (более 1000 долларов на курс лечения одного человека). Данные препараты являются довольно агрессивными, что проявляется большой частотой побочных явлений, также требующей лекарственной коррекции, а следовательно, увеличиваются расходы на лечение [1], [2].

Заболеваемость туберкулезом имеет определенную закономерность снижения заболеваемости в моменты интенсификации терапии и создания новых лекарственных препаратов и повышения в периоды увеличения общей заболеваемости: при ВИЧ-инфекциях, в период пандемии новой коронавирусной инфекции или при выработке лекарственной устойчивости. Стандартная терапия длится около 18 месяцев, но даже такой длительный срок лечения не может полностью исключить вероятность рецидива заболевания, который наблюдается в 5-10% [3]. В настоящее время широкая лекарственная устойчивость (к 3-5 препаратам: рифампицину, фторхинолону, линзolidу или бекваминолу, и иногда изониазиду) туберкулезной палочки к назначенной терапии встречается в 25%, что уменьшает терапевтические возможности врача [4].

Актуальность. По данным Минздрава РФ и доклада всемирной организации здравоохранения, пандемия COVID-19 оказывает негативное влияние на показатели заболеваемости и смертности от туберкулеза. Так, с 2019 по 2020 годы наблюдалось увеличение количества заболевших на 0,3 млн (с 10,3 до 10,6 млн человек) и умерших на 0,2 млн (с 1,4 до 1,6 млн). Наибольший прирост в абсолютных значениях от прошлогодних данных, по состоянию на первые полгода 2023 г., выявлен в республике Тыва (+115,2%), Москве и Московской области (+19,7%), Волгоградской области (+22,3%). Распространённость множественной лекарственной устойчивости по Российской Федерации составила 15,1 на 100 тыс. населения. При этом доля МЛУ *M.tuberculosis* при впервые выявленном туберкулезе легких постоянно растет: с 27,5% в 2016 году выросла до 34% в 2022 году. Поэтому несмотря на то, что в 2021 году Россия была исключена из перечня стран с высоким бременем туберкулеза, в стране остаются проблемы, связанные с диагностикой и лечением заболевания, требующие решения. В связи с этим в 2023 году было утверждено поручение Министра Здравоохранения Российской Федерации №19, в котором указаны цель по снижению заболеваемости на 50% и смертности на 75%, а также пути их достижения. Различия в ведении пациентов будут рассмотрены в данной статье.

Основной целью исследования является обобщение данных отечественных и зарубежных специалистов об организации лечения больных лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. В процессе работы были поставлены следующие задачи:

1. Сравнить схемы лечения в течение последнего десятилетия.
2. Причины и механизмы развития МЛУ
3. Выяснить: подходят ли стандартные схемы лечения для всех больных ЛУ-формами туберкулеза. Для этого необходимо выявить механизмы выработки ЛУ и частоту их возникновения при назначении препаратов.
4. Выявить критерии эффективности лечения больных ЛУ-туберкулезом.
5. Определить: от чего зависит эффективность лечения. К вариантам воздействия на результат были отнесены многоступенчатая диагностика, эмпирический или лабораторный метод выбора терапии, контроль эффективности лечения, контроль приверженности терапии.

Для решения поставленных задач были проанализированы данные российской и зарубежной литературы. Для поиска были использованы базы данных: PubMed, MedLine, Scopus, Web of Science, Elibrary, CyberLeninka с поисковым запросом «лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам», «резистентность *Mycobacterium tuberculosis*», «подбор терапии ТБ», «ведение пациентов с ТБ», «клинические рекомендации по ТБ», «методические письма лечения ТБ» и т.д.

Полученные результаты запросов были отсортированы вручную. При первичном отборе были исключены работы, несоответствующие клиническому применению лекарственных препаратов в отношении *M.tuberculosis* диагностике туберкулеза. На втором этапе статьи и методические рекомендации были разделены в соответствии с задачами исследования: посвященные схемам терапии [1], [2], [3]; особенности ведения пациентов с МЛУ ТБ: диагностики [17], [19], [21], [23] и лечения [7], [8], [12], [13].

## Результаты исследования и их обсуждение

Туберкулез – это потенциально смертельное заболевание. В 2021 году было зафиксировано 1,6 миллиона смертей от туберкулеза в мире. Из них 191000 – это лица с МЛУ. Таким образом, туберкулез и ЛУ туберкулез является общемировой проблемой. С 1994 года ВОЗ систематически собирает и анализирует данные из разных стран об уровнях устойчивости микобактерии туберкулеза к соответствующим препаратам [5].

Причины формирования МЛУ возбудителя туберкулеза: естественные мутации возбудителя, искусственные мутации возбудителя (вследствие предшествующего лечения туберкулеза, выбора неподходящих схем терапии конкретного пациента, неадекватного и нерегулярного снабжения препаратами, несоблюдения требований пациентами и врачами).

Причины широкого распространения ЛУ туберкулеза: несвоевременное выявление лекарственной устойчивости, наличие большого числа бактериовыделителей с хроническими формами заболевания, несовершенство мер инфекционного контроля в ЛПУ, недостаточный контроль качества противотуберкулезных препаратов, персистенция возбудителя в организме лиц, находящихся в закрытом коллективе (тюрьмы) [6].

До 2016 года ВОЗ рекомендовала индивидуальный режим лечения продолжительностью от 18 до 24 месяцев, основанный на базовой схеме: фторхинолон + аминогликозид [7].

В 2018 г. ВОЗ рекомендовала не использовать амикацин, канамицин и капреомидин для лечения ЛУ туберкулеза. Кроме того, рекомендовалось проводить определение чувствительности микобактерий туберкулеза к антибиотикам с помощью молекулярных тестов или классического диско-диффузионного метода. Молекулярные тесты способны выявить резистентность к рифампицину, изониазиду, фторхинолонам. Подобные тесты служат основой для первоначального выбора препарата.

В 2020 г. ВОЗ издала обновленные рекомендации по лечению пациентов с ЛУ формами туберкулеза легких. Согласно этим рекомендациям, преимущество за таблетированными формами препаратов, а именно в приоритете сокращенные схемы лечения на основе бедаквилина, которые зарекомендовали себя как более эффективные и менее токсичные. Бедаквилин стал основным компонентом всех схем лечения ЛУ туберкулеза. Курс лечения составляет от 9 до 12 месяцев. Кроме того, препараты последнего поколения, такие как бедаквилин и линезолид, в комплексной лекарственной комбинации для борьбы с туберкулезом с ЛУ-формами увеличивают эффективность лечения по показателю прекращения бактериовыделения и закрытию полостей распада после окончания интенсивной фазы лечения и основного курса химиотерапии. Назначение данных препаратов позволяет избежать прогрессирования туберкулезного процесса и летальности [8]. Conradie F. и соав. сообщают, что шестимесячный курс лечения бедаквилином, претоманидом и линезолидом эффективен у пациентов с высокорезистентными формами туберкулеза [9].

Схемы лечения:

- препараты группы А: левофлоксацин или моксифлоксацин + бедаквилин + линезолид;
- препараты группы В: клофазимин + циклоспорин или теризидон;
- препараты группы С (применяются в случае невозможности использования препаратов групп А и В): этамбутол + деламамид + пиразинамид + имипенем-циластатин или меропенем + амикацин или стрептомицин + протионамид или этионамид + р-аминосалициловая кислота.

Схемы лечения могут варьировать в зависимости от лекарственной переносимости пациента и устойчивости возбудителя к ряду препаратов:

- устойчивость возбудителя только к изониазиду: рифампицин + этамбутол + пиразинамид + левофлоксацин; курс 6 месяцев;
- непереносимость левофлоксацина: рифампицин + этамбутол + пиразинамид; курс 6 месяцев;
- наличие мутации (*inhA*) у возбудителя: более высокие дозы изониазида.

Лечение пациентов с ЛУ туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Данная когорта пациентов получает лечение по тем же схемам, что и пациенты без ВИЧ-инфекции. Однако если антиретровирусные препараты усиливают токсичность противотуберкулезных средств, приходится корректировать дозы первых [1].

К сожалению, проблема ЛУ туберкулеза легких актуальна и для пациентов детского возраста. Продолжаются клинические исследования, направленные на установление эффективной и безопасной дозы бедаквилина, деламамиды и претоманида у детей. Применение бедаквилина и деламамиды было изучено у детей в возрасте до шести и трех лет соответственно. Применение претоманида у подростков связано с риском неблагоприятного воздействия на репродуктивную сферу, что наблюдается в моделях на лабораторных животных [2].

Не следует забывать хирургическое лечение ЛУ туберкулеза легких, которое в индивидуальных случаях жизненно необходимо. Абсолютными показаниями к хирургическому лечению являются массивное кровохаркание и не спадающие кавернозные полости, требующие лобэктомии, сегментэктомии или кавернопластики. Man M. A. и соав. проанализировали ретроспективно 45 историй болезней пациентов, прооперированных по поводу ЛУ туберкулеза легких. В результате через месяц после проведенного хирургического лечения у 83% пациентов прекратилось бактериовыделение. А как известно, по рекомендациям ВОЗ, оценку эффективности терапии проводят по отсутствию бактериовыделения [10].

Также стоит упомянуть еще некоторые аспекты лечения данной категории пациентов:

1. Наличие полного набора препаратов на весь курс лечения пациенту с ЛУ должно быть гарантировано.
2. Меры, повышающие приверженность больных к лечению, должны быть использованы в течение всего курса лечения (стационар на дому и другие удобные для больного организационные формы лечения, социальная, психологическая, наркологическая помощь). В период лечения необходимы строгий мониторинг за возникновением неблагоприятных побочных реакций и своевременная их коррекция [6].
3. Для оценки эффективности каждого курса химиотерапии используется квартальный когортный анализ с использованием стандартных определений исхода лечения.

Как можно заметить, схемы терапии туберкулеза постоянно меняются. В том числе это связано с тем, что возбудитель заболевания – *Mycobacterium tuberculosis*, очень быстро развивает лекарственную устойчивость к назначаемой терапии.

ЛУ можно подразделить по характеру возникновения на внутреннюю, приобретенную и передаваемую устойчивость [11].

Внутренняя устойчивость является врожденной особенностью микроорганизма (а не полученной в ходе мутаций), характерной для всех представителей вида. Благодаря этой особенности антибактериальные препараты менее эффективны в отношении тех или иных патогенов. Например, определённые гены участвуют в формировании защитных свойств оболочки бактерии и обладает защитными свойствами в отношении ряда антибиотиков.

Приобретенной лекарственной устойчивостью называют мутацию генов у отдельных представителей вида, в результате которой вырабатывается резистентность к воздействию определённых химических соединений. Затем, образование такой мутации у единичных особей позволяет им получить эволюционное и конкурентное преимущество, в связи с чем вытесняют другие антибиотико-неустойчивые микроорганизмы в первую очередь благодаря прямому бактерицидному эффекту препарата и во вторую благодаря активному размножению (передаваемая резистентность).

Таким образом, например, формируется устойчивость к изониазиду, рифампицину и ряду других противотуберкулезных препаратов [12], [13]. Примеры приобретенной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза с указанием гена, где происходит мутация или самой мутации, представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Примеры приобретенной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.13.1>

Препарат	Мутация / ген	Эффект
Этионамиб, изониазид	<i>katG</i> и <i>ethA</i>	Мутация активатора антибиотика
	<i>katG</i> (S315T)	Регулятор экспрессии антибиотика
	<i>inhA</i>	Изменение мишени для антибиотика
	S94A	Увеличение кофактора, снижение ингибирующей силы антибиотика
	Rv3199c, A110V, A139P и другие	Разрушение комплекса антибиотика
Рифампицин	<i>er531Leu</i> и <i>Ser531Trp</i>	Модификация активного сайта
Пиразинамид	<i>pncA</i>	Изменение работы фермента-активатора
Этамбутол	eMBB	Изменение мишени

К ряду антибиотиков, применяемых не только в отношении туберкулеза, ученые заметили сходные механизмы развития лекарственной резистентности.

Если лекарственная устойчивость появляется после лечения, то данный вариант называют вторичной резистентностью, она равняется в среднем 16-20%. Если этими штаммами заразится здоровый человек, то для него это будет первичная резистентность, при которой организмы, попавшие в организм, уже обладают резистентностью к назначаемой терапии. Данный вид резистентности может встречаться в 9-17,5% случаев, причем первичная устойчивость к нескольким препаратам (2-5 препаратов первой линии терапии) может достигать 3,2% [14], [15].

Диагностика лекарственной устойчивости может основываться на:

Микробиологическом исследовании – посев мокроты или бронхоальвеолярного лаважа с проведением антибиотикограммы. Однако данный метод имеет ряд недостатков: в первую очередь, длительность ожидания роста колоний (около 10 дней); во-вторых, проведение данного исследования не является обязательным, а только рекомендательным. В случае, если лечение назначают эмпирически без предварительного взятия материала на посев, то результаты последующих посевов могут быть недостоверные или требовать других сред для выращивания (нейтрализующих антибактериальные средства). Также определенным и временным преимуществом использования сред является отсутствие в настоящее время экспресс тестов (генетических) на определение чувствительности к некоторым антибиотикам. К таким антибактериальным препаратам можно отнести бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламаид и претоманид. К этим препаратам достаточно редко встречается устойчивость среди *M. tuberculosis* – 0,3-2%. Однако, например, бедаквилин был выявлен как фактор риска бактериологической недостаточности или рецидива заболевания – 25% [16].

Микроскопические исследования. Из преимуществ можно выделить низкую стоимость и быстроту выполнения данного метода исследования, из недостатков: крайне низкая специфичность в отношении активных и неактивных форм туберкулеза, невозможность выявить антибиотикорезистентность.

Молекулярных исследованиях. В настоящее время молекулярные исследования являются обязательными перед назначением лечения у всех пациентов. К таким лабораторным методам можно отнести аллель-специфическую ПЦР (ASPE) или разрабатываемые ДНК-чипы для диагностики точечных мутаций. Данные варианты позволяют в режиме реального времени прицельно определить наличие наиболее часто встречаемых мутаций к применяемым против возбудителей туберкулеза антибиотикам. Без разделения по группам антибиотиков чувствительность данного метода показала 87,3 в целом [17], [18]. Однако ограничением такого метода является необходимость проведения исследования до назначения антибактериальной терапии, как и при проведении посева.

Также может быть проведено полное секвенирование генома возбудителя туберкулеза для выявления чувствительности ко всем препаратам. Это является преимуществом перед тестами частичного секвенирования, описанные ниже. Однако основным недостатком и ограничением к повсеместному использованию исследования всего генома является высокая стоимость и необходимость специализированной аппаратуры для проведения этого исследования.

Примером молекулярно-генетического теста является Xpert MTB/RIF, использование которого позволяет, во-первых, выявить наличие туберкулезной палочки, во-вторых, определить устойчивость к рифампицину. В соответствии с клиническими рекомендациями данный тест является первой линией диагностического поиска

*Mycobacterium tuberculosis*, используемой для выявления возбудителя и коррекции терапии в соответствии с результатами тестов на антибиотикорезистентность. При этом чувствительность и специфичность результатов данного теста сопоставима с результатами бактериологического исследования, а срок проведения сокращается до 2 часов [19], [20]. Более того, по некоторым данным, его чувствительность, специфичность и точность метода даже превосходит данные микроскопии мазка [21].

Другие варианты молекулярно-генетических тестов, используемые в клинике: GenoType MTBDRplus, который может выявить устойчивость к рифампицину и изониазиду (также можно предполагать выявление резистентности к этионамибу, так как часто у туберкулезной палочки развивается перекрёстная лекарственная устойчивость на него с изониазидом), и тест GenoType MTBDRsl, который может выявить чувствительность к препаратам второй линии терапии (канамицину и капреомицину) и этамбутолу с достаточно высокой степенью чувствительности [22], [23].

При этом, если у человека выявляется наличие туберкулеза в анамнезе, или отсутствие приверженности к терапии (и прекращению приема препаратов без РГ- и лабораторного контроля), или неэффективность лечения, то диагностика начинается с проведения двух тестов GenoType MTBDRplus (Хайн) и GenoType MTBDRsl (Хайн), а также посева и микроскопии.

Соответственно, в зависимости, от этих данных анамнеза будет изменена диагностическая тактика врача и, вероятно, назначенная терапия (если по результатам молекулярно-генетического исследования будет выявлена резистентность). Актуальные схемы лечения были разобраны выше в ретроспективном анализе клинических рекомендаций.

Однако по данным на 2023 год, только 26 из 89 субъектов РФ смогли выполнить молекулярно-генетическое исследование перед назначением медикаментозной терапии у 100% пациентов. Вероятно, низкие показатели в других субъектах России связаны с недостаточным финансированием или неполной осведомленностью врачей о современных возможностях диагностики ЛУ (По результатам ежеквартального мониторинга выполнения региональных планов (доклад от 28.09.2023 директора ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, главного внештатного специалиста фтизиатра Минздрава России, д.м.н., профессора И.А. Васильева).

Развитие лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза имеет несколько путей предотвращения. К ним относится: назначение более коротких курсов агрессивной терапии, которая будет быстро воздействовать на возбудителя, препятствуя дальнейшему распространению и уничтожать микроба; отслеживание лиц, с которым пациент контактировал на протяжении лечения и исключать развитие туберкулеза у них; пропагандировать защиту от ВИЧ-инфекции для снижения заболеваемости; а также, разработка новых таргетных лекарственных препаратов. В самом процессе лечения рекомендовано ежемесячно проводить микроскопию мокроты и посев мокроты через 5-6 месяцев для динамического наблюдения за количественными показателями *Mycobacterium tuberculosis* в биологическом материале пациента.

Также важными факторами является контроль приверженности терапии (~12-13% отказов от лечения в среднем по РФ) посредством проведения телемедицинских консультаций, использования государственного приложения «Мой фтизиатр», социальных мер поддержки и соответствии назначенной терапии актуальным клиническим рекомендациям по профилю фтизиатрии.

Можно сделать вывод, что организация лечения туберкулеза и, в частности, лекарственно-устойчивого состоит из 4 этапов: выявление случаев заболеваемости (по контакту, скрининг-тест при обращении, профосмотров среди лиц групп риска: мигранты, проживающие в неблагоприятном по заболеваемости туберкулезом регионе, ВИЧ-положительные лица и другие), подбор схемы с учетом чувствительности бактерии (посредством проведения экспресс-тестов и посева мокроты) в соответствии с клиническими рекомендациями РФ, контроль динамики (по мазку и посеву) и приверженности терапии посредством телемедицинских консультаций и выявление эффективности лечения по клиническим и лабораторным показателям отсутствия *Mycobacterium tuberculosis* в организме пациента.

Следует отметить, что ЛУ при лечении туберкулеза – это общемировая проблема, имеющая большое экономическое, эпидемиологическое и клиническое значение.

1. По мере накопления практического опыта и развития лекарственной резистентности, меняются схемы лечения.
2. В силу ряда причин применяют и индивидуализированные схемы химиотерапии. Клинические исследования эффективности той или иной схемы не прекращаются.
4. Критерием эффективности лечения, согласно рекомендациям ВОЗ, является отсутствие бактериовыделения.
5. Эффективность лечения ЛУ-туберкулеза зависит не только от выбора схемы химиотерапии, но и от выполнения ряда условий, таких как: диагностика ЛУ с помощью молекулярных методов, предотвращения отказа от терапии и контроля достижения результата.

### **Заключение**

1. За последнее десятилетие было проведено несколько исследований и сделано несколько открытий, позволяющих изменить схему лечения и повысить его эффективность. В первую очередь разработаны экспресс-тесты, основанные на молекулярно-генетических методах, позволяющие с высокой степенью достоверности подтвердить наличие *Mycobacterium tuberculosis* в организме и выявить лекарственную устойчивость бактерии. Также было создано и зарегистрировано несколько новых противотуберкулезных препаратов (бедаквилин и деламаид) с низкой распространённостью резистентности среди бактерий, позволяющая включить их в схемы терапии МЛУ-туберкулеза.

2. Стандартные схемы лечения туберкулеза подходят не всем пациентам. Во-первых, группу исключения составляют ВИЧ-положительные пациенты, у которых при приеме антиретровирусной терапии может наблюдаться гепатотоксическая реакция, требующая корректировки дозировки. Во-вторых, у детей и пожилых изменен метаболизм, в частности, лекарственных средств, что требует индивидуального подбора препарата дозировки. Также отдельную группу представляют пациенты, имеющие высокий риск множественного лекарственно-устойчивого туберкулеза. К ним относятся люди: с туберкулезом в анамнезе, в том числе, бросившие терапию или применявшие ее без эффекта;

контактирующие с людьми с МЛУ туберкулезом; при низкой массе тела и т.д. Для этой группы лиц обязателен индивидуальный подбор терапии, в зависимости от чувствительности туберкулезной палочки.

3. Критерий эффективности в процессе лечения: динамика при микроскопии или посеве мокроты (в количественном выражении). По истечении лечения: полное отсутствие микобактерий туберкулеза по данным всех исследований.

4. Эффективность лечения зависит от индивидуального подбора терапии и контроля соблюдения рекомендаций врача. Также основным залогом успеха является своевременное выявление заболевших и профилактика дальнейшего распространения заболевания.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

### Список литературы / References

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment; Drug-resistant tuberculosis treatment / World Health Organization. — Geneva: World Health Organization, 2020.
2. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment / World Health Organization. — Geneva: World Health Organization, 2020.
3. Conradie F. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis / F. Conradie, A.H. Diacon, N. Ngubane [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — № 382. — P. 893–902. — DOI: 10.1056/NEJMoa1901814.
4. Diriba G. Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis among patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis / G. Diriba, A. Alemu, B. Yenew [et al.] // *Int J Infect Dis.* — 2023. — № 132. — P. 50–63. — DOI: 10.1016/j.ijid.2023.04.392.
5. Tomioka H. Development of anti-tuberculosis drugs: current state and prospects for the future / H. Tomioka, K. Namba // *Kekkaku.* — 2006. — № 81(12). — P. 753–774.
6. Беляева Е.Н. Факторы, предрасполагающие к развитию широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза / Е.Н. Беляева, И.В. Чернохаева, Н.В. Сапожникова [и др.] // *Медицинский альянс.* — 2017. — № 4. — С. 51–56.
7. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update / World Health Organization. — Geneva: World Health Organization, 2016.
8. Лушина О.В. Эффективность основного курса химиотерапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя / О.В. Лушина, М.В. Павлова, И.В. Чернохаева [и др.] // *Медицинский альянс.* — 2021. — Т. 9. — № 2. — С. 22–28.
9. Conradie F. Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis / F. Conradie, A.H. Diacon, N. Ngubane [et al.] // *N Engl J Med.* — 2020. — № 382(10). — P. 893–902.
10. Man M.A. Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis / M.A. Man, D. Nicolau // *Eur J Cardiothorac Surg.* — 2012. — № 42(1). — P. e9–12.
11. Batt S.M. The thick waxy coat of mycobacteria, a protective layer against antibiotics and the host's immune system / S.M. Batt, D.E. Minnokin, G.S. Besra // *Biochem. J.* — 2020. — № 477. — P. 1983–2006. — DOI: 10.1042/BCJ20200194.
12. Vilchèze C. Resistance to Isoniazid and Ethionamide in Mycobacterium tuberculosis: Genes, Mutations, and Causalities / C. Vilchèze, W.R. Jacobs Jr. // *Microbiol Spectr.* — 2014. — № 2(4). — DOI: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0014-2013.
13. Zaw M.T. Mutations inside rifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with rifampicin-resistance in Mycobacterium tuberculosis / M.T. Zaw, N.A. Emran, Z. Lin // *J Infect Public Health.* — 2018. — № 11(5). — P. 605–610. — DOI: 10.1016/j.jiph.2018.04.005.
14. Javaid A. Primary drug resistance to antituberculous drugs in NWFP Pakistan / A. Javaid, A. Ghafoor, A. Rab [et al.] // *J Pak Med Assoc.* — 2008. — № 58(8). — P. 437–440.
15. Menon S. Drug resistance profiles of Mycobacterium tuberculosis isolates to first line anti-tuberculous drugs: A five years study / S. Menon, S. Dharmshale, C. Chande [et al.] // *Lung India.* — 2012. — № 29(3). — P. 227–231. — DOI: 10.4103/0970-2113.99104.
16. Timm J. Baseline and acquired resistance to bedaquiline, linezolid and pretomanid, and impact on treatment outcomes in four tuberculosis clinical trials containing pretomanid / J. Timm, A. Bateson, P. Solanki [et al.] // *PLOS Glob Public Health.* — 2023. — № 3(10). — P. e0002283. — DOI: 10.1371/journal.pgph.0002283.
17. Vadwai V. Multiplex allele specific PCR for rapid detection of extensively drug resistant tuberculosis / V. Vadwai, A. Shetty, C. Rodrigues // *Tuberculosis (Edinb).* — 2012. — № 92(3). — P. 236–242. — DOI: 10.1016/j.tube.2012.01.004.
18. Jain B. Development of DNA Bio-chip for Detection of Mutations of rpoB, embB and inhA Genes in Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis / B. Jain, S. Kulkarni // *Indian J Clin Biochem.* — 2023. — № 38(2). — P. 242–250. — DOI: 10.1007/s12291-022-01044-w.

19. Тарашкевич Н.В. Эффективность молекулярно-генетического метода GeneXpert MTB/RIF для диагностики туберкулеза / Н.В. Тарашкевич, Е.С. Камёнок // Новые задачи современной медицины : материалы III Междунар. науч. конф. (г. Санкт-Петербург, декабрь 2014 г.). — Санкт-Петербург : Заневская площадь, 2014. — С. 68–70.
20. Mechal Y. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF system performances in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis / Y. Mechal, E. Benaissa, N. El Mrimar [et al.] // BMC Infect Dis. — 2019. — № 19. — P. 1069. — DOI: 10.1186/s12879-019-4687-7.
21. Pan X. A Comprehensive Evaluation of Xpert MTB/RIF Assay With Bronchoalveolar Lavage Fluid as a Single Test or Combined With Conventional Assays for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in China: A Two-Center Prospective Study / X. Pan, S. Yang, M.A. Deighton [et al.] // Front Microbiol. — 2018. — № 9. — P. 444. — DOI: 10.3389/fmicb.2018.00444.
22. Lacombe A. GenoType MTBDRsl for molecular detection of second-line-drug and ethambutol resistance in Mycobacterium tuberculosis strains and clinical samples / A. Lacombe, N. García-Sierra, C. Prat [et al.] // J Clin Microbiol. — 2012. — № 50(1). — P. 30–36. — DOI: 10.1128/JCM.05274-11.
23. Chikamatsu K. Evaluation of GenoType MTBDRplus for the detection of multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains / K. Chikamatsu, K. Mizuno, A. Aono [et al.] // Kekkaku. — 2011. — № 86(7). — P. 697–702.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment; Drug-resistant tuberculosis treatment / World Health Organization. — Geneva: World Health Organization, 2020.
2. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment. Drug-resistant tuberculosis treatment / World Health Organization. — Geneva: World Health Organization, 2020.
3. Conradie F. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis / F. Conradie, A.H. Diacon, N. Ngubane [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2020. — № 382. — P. 893–902. — DOI: 10.1056/NEJMoa1901814.
4. Diriba G. Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis among patients with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis / G. Diriba, A. Alemu, B. Yenew [et al.] // Int J Infect Dis. — 2023. — № 132. — P. 50–63. — DOI: 10.1016/j.ijid.2023.04.392.
5. Tomioka H. Development of anti-tuberculosis drugs: current state and prospects for the future / H. Tomioka, K. Namba // Kekkaku. — 2006. — № 81(12). — P. 753–774.
6. Belyaeva E.N. Faktory, predispolagayushchie k razvitiyu shirokoj lekarstvennoj ustojchivosti mikobakterij tuberkuleza [Factors predisposing to the development of extensive drug resistance in Mycobacterium tuberculosis] / E.N. Belyaeva, I.V. Chernokhaeva, N.V. Sapozhnikova [et al.] // Medicinskij al'yans [Medical Alliance]. — 2017. — № 4. — P. 51–56. [in Russian]
7. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update / World Health Organization. — Geneva: World Health Organization, 2016.
8. Lushina O.V. Effektivnost' osnovnogo kursa himioterapii tuberkuleza s lekarstvennoj ustojchivost'yu vzbuditelya [The effectiveness of the main course of chemotherapy for drug-resistant tuberculosis] / O.V. Lushina, M.V. Pavlova, I.V. Chernokhaeva [et al.] // Medicinskij al'yans [Medical Alliance]. — 2021. — Vol. 9. — № 2. — P. 22–28. [in Russian]
9. Conradie F. Nix-TB Trial Team. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis / F. Conradie, A.H. Diacon, N. Ngubane [et al.] // N Engl J Med. — 2020. — № 382(10). — P. 893–902.
10. Man M.A. Surgical treatment to increase the success rate of multidrug-resistant tuberculosis / M.A. Man, D. Nicolau // Eur J Cardiothorac Surg. — 2012. — № 42(1). — P. e9–12.
11. Batt S.M. The thick waxy coat of mycobacteria, a protective layer against antibiotics and the host's immune system / S.M. Batt, D.E. Minnikin, G.S. Besra // Biochem. J. — 2020. — № 477. — P. 1983–2006. — DOI: 10.1042/BCJ20200194.
12. Vilchèze C. Resistance to Isoniazid and Ethionamide in Mycobacterium tuberculosis: Genes, Mutations, and Causalities / C. Vilchèze, W.R. Jacobs Jr. // Microbiol Spectr. — 2014. — № 2(4). — DOI: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0014-2013.
13. Zaw M.T. Mutations inside rifampicin-resistance determining region of rpoB gene associated with rifampicin-resistance in Mycobacterium tuberculosis / M.T. Zaw, N.A. Emran, Z. Lin // J Infect Public Health. — 2018. — № 11(5). — P. 605–610. — DOI: 10.1016/j.jiph.2018.04.005.
14. Javaid A. Primary drug resistance to antituberculous drugs in NWFP Pakistan / A. Javaid, A. Ghafoor, A. Rab [et al.] // J Pak Med Assoc. — 2008. — № 58(8). — P. 437–440.
15. Menon S. Drug resistance profiles of Mycobacterium tuberculosis isolates to first line anti-tuberculous drugs: A five years study / S. Menon, S. Dharmshale, C. Chande [et al.] // Lung India. — 2012. — № 29(3). — P. 227–231. — DOI: 10.4103/0970-2113.99104.
16. Timm J. Baseline and acquired resistance to bedaquiline, linezolid and pretomanid, and impact on treatment outcomes in four tuberculosis clinical trials containing pretomanid / J. Timm, A. Bateson, P. Solanki [et al.] // PLOS Glob Public Health. — 2023. — № 3(10). — P. e0002283. — DOI: 10.1371/journal.pgph.0002283.
17. Vadwai V. Multiplex allele specific PCR for rapid detection of extensively drug resistant tuberculosis / V. Vadwai, A. Shetty, C. Rodrigues // Tuberculosis (Edinb). — 2012. — № 92(3). — P. 236–242. — DOI: 10.1016/j.tube.2012.01.004.
18. Jain B. Development of DNA Bio-chip for Detection of Mutations of rpoB, embB and inhA Genes in Drug-Resistant Mycobacterium Tuberculosis / B. Jain, S. Kulkarni // Indian J Clin Biochem. — 2023. — № 38(2). — P. 242–250. — DOI: 10.1007/s12291-022-01044-w.
19. Tarashkevich N.V. Effektivnost' molekulyarno-geneticheskogo metoda GeneXpert MTB/RIF dlya diagnostiki tuberkuleza [Efficiency of the molecular genetic method GeneXpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculosis] / N.V. Tarashkevich, E.S. Kamenko // Novye zadachi sovremennoj mediciny : materialy III Mezhdunar. nauch. konf. (g. Sankt-

Peterburg, dekabr' 2014 g.) [New tasks of modern medicine: materials of the III International. Scientific Conf. (St. Petersburg, December 2014)]. — St. Petersburg: Zanevskaya Square, 2014. — P. 68–70. [in Russian]

20. Mechal Y. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF system performances in the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis / Y. Mechal, E. Benaissa, N. El Mrimar [et al.] // BMC Infect Dis. — 2019. — № 19. — P. 1069. — DOI: 10.1186/s12879-019-4687-7.

21. Pan X. A Comprehensive Evaluation of Xpert MTB/RIF Assay With Bronchoalveolar Lavage Fluid as a Single Test or Combined With Conventional Assays for Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in China: A Two-Center Prospective Study / X. Pan, S. Yang, M.A. Deighton [et al.] // Front Microbiol. — 2018. — № 9. — P. 444. — DOI: 10.3389/fmicb.2018.00444.

22. Lacombe A. GenoType MTBDRsl for molecular detection of second-line-drug and ethambutol resistance in Mycobacterium tuberculosis strains and clinical samples / A. Lacombe, N. García-Sierra, C. Prat [et al.] // J Clin Microbiol. — 2012. — № 50(1). — P. 30–36. — DOI: 10.1128/JCM.05274-11.

23. Chikamatsu K. Evaluation of GenoType MTBDRplus for the detection of multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains / K. Chikamatsu, K. Mizuno, A. Aono [et al.] // Kekkaku. — 2011. — № 86(7). — P. 697–702.