

Article/Original paper

# OPTIMIZATION OF TREATMENT FOR PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS

S.J.Khodjjeva<sup>1</sup> 

1. Samarkhand State Medical University, Samarkhand, Uzbekistan.

## Abstract.

**Relevance.** Drug-resistant pulmonary tuberculosis (DR-TB) remains one of the most serious threats to public health, particularly in resource-limited and transitional economies. Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to key anti-tuberculosis drugs such as isoniazid and rifampicin significantly reduces the effectiveness of standard treatment regimens, which are often lengthy, toxic, and associated with low patient adherence. This underscores the importance of evaluating the effectiveness of short, individualized regimens incorporating newer-generation drugs. This study aimed to compare the clinical efficacy and tolerability of traditional long-term versus short individualized treatment regimens for DR-TB in Uzbekistan. **Materials and methods of the study.** A retrospective analysis was conducted on 120 patient medical records from the Republican Tuberculosis Dispensary between 2020 and 2023. Patients were divided into two groups: 65 patients received short-term individualized regimens (6–9 months) including bedaquiline, delamanid, and linezolid, while 55 patients were treated with standard regimens (18–20 months). Evaluation criteria included bacteriological conversion time, relapse rates, incidence of moderate/severe adverse effects, and treatment adherence. **Research results.** Short regimens showed superiority across all measured indicators: average time to bacteriological conversion was 16 weeks (vs. 28 in the control group), relapse rate within 12 months was 7% (vs. 15%), incidence of adverse effects was 26% (vs. 42%), and treatment adherence reached 89% (compared to 64% in the standard group). All differences were statistically significant ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** The findings confirm the high clinical and epidemiological effectiveness of short individualized regimens for DR-TB. Their implementation can significantly improve treatment quality, increase patient adherence, reduce the risk of resistant strain transmission, and lower the burden on healthcare systems. Given these advantages, it is advisable to integrate these regimens into the updated national tuberculosis treatment protocols in Uzbekistan.

**Key words:** drug-resistant tuberculosis, bedaquiline, delamanid, individualized therapy, short treatment regimens, Uzbekistan.

**Введение.** Лекарственно-устойчивый туберкулёз лёгких (ЛУ-ТБ) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной фтизиатрии и глобальной системы здравоохранения. Несмотря на существенные достижения в диагностике и лечении туберкулёза, устойчивость к основным противотуберкулёзным препаратам, таким как изониазид и рифампицин, остаётся серьёзным препятствием на пути к эффективному контролю над заболеванием. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2023 году было зарегистрировано более 450 000 новых случаев туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), при этом показатель успешности лечения остаётся на уровне лишь 59%, что значительно ниже по сравнению с формами, чувствительными к лекарствам. В таких условиях возникает острая необходимость в разработке и внедрении оптимизированных подходов к терапии, которые не только повышают клиническую эффективность, но и уменьшают длительность лечения, токсичность и социально-экономическую нагрузку на пациента и систему здравоохранения в целом[1]. Особенно остро эта проблема стоит в странах с переходной экономикой, таких как Республика Узбекистан, где ежегодно выявляются сотни новых случаев ЛУ-ТБ. Недостаточная обеспеченность современной диагностической техникой, ограничен-

ный доступ к новым препаратам, нехватка подготовленных кадров и социальные барьеры при прохождении длительного лечения усугубляют ситуацию, приводя к росту числа прерванных курсов и увеличению устойчивости микобактерии туберкулёза. В последние годы научное сообщество активно изучает возможности сокращения продолжительности терапии за счёт включения в схемы лечения новых препаратов второго и третьего рядов — бедаквилина, деламаида и претоманида. Клинические исследования, проведённые в странах Азии, Африки и Восточной Европы, продемонстрировали их высокую эффективность при условии строгого соблюдения режима и мониторинга побочных эффектов[2]. Однако использование этих препаратов требует индивидуального подхода к каждому пациенту, в том числе с учётом наличия сопутствующих заболеваний, ранее проведённой терапии, токсикологического фона и генетических факторов. Кроме того, остаются открытыми вопросы интеграции новых терапевтических схем в существующие национальные клинические протоколы. Анализ литературы показывает, что одной из причин низкой эффективности лечения ЛУ-ТБ является недостаточное внедрение персонализированных схем терапии, основанных на результатах молекулярно-генетических тестов чувствительности микобактерии. В условиях ограниченных ресурсов чрезвычайно важным становится не только выбор правильной комбинации препаратов, но и обеспечение устойчивой системы сопровождения пациента на всех этапах лечения — от госпитализации до амбулаторного наблюдения[3-4]. На фоне роста резистентности и сложности ведения таких больных необходим пересмотр организации лечебного процесса, включая цифровизацию учёта, обучение медицинского персонала, межсекторальное сотрудничество, а также проведение просветительской работы среди населения. Таким образом, актуальность настоящего исследования заключается в необходимости научно обоснованного подхода к оптимизации терапии ЛУ-ТБ с учётом местных реалий, доступности ресурсов, эпидемиологических тенденций и глобальных рекомендаций ВОЗ. Цель исследования — проанализировать современные методы лечения больных с ЛУ-ТБ в условиях Узбекистана, определить наиболее эффективные схемы терапии на основе анализа клинических данных, выявить основные барьеры и сформулировать рекомендации по их устранению[5]. В рамках данного исследования предполагается проведение ретроспективного анализа истории болезни пациентов, получающих лечение по стандартным и индивидуализированным схемам, сравнение показателей бактериологического излечения, переносимости и частоты рецидивов, а также экспертная оценка эффективности внедрения новых препаратов и режимов. Результаты данного анализа позволят обоснованно подойти к выбору оптимальных терапевтических стратегий и послужат основой для дальнейшего реформирования национальной стратегии борьбы с ЛУ-ТБ, включая совершенствование нормативно-правовой базы и организационных механизмов лечения[6].

**Методология.** Методология настоящего исследования основана на комплексном подходе, сочетающем ретроспективный анализ клинических данных, экспертную оценку эффективности различных схем лечения и сравнительное исследование применяемых препаратов. Исследование проводилось на базе республиканского противотуберкулёзного диспансера, где были проанализированы медицинские карты 120 пациентов с подтверждённым диагнозом лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких (в том числе с множественной и широкой устойчивостью), проходивших лечение в период с 2020 по 2023 годы. Отбор пациентов осуществлялся с учётом следующих критериев: наличие данных о микробиологическом подтверждении диагноза, результаты тестирования на лекарственную чувствительность, завершённый курс терапии, а также наличие полной информации по лабораторным и рентгенологическим обследованиям. Основной целью анализа являлось сравнение эффективности стандартных продолжительных схем лечения (продолжительностью от 18 до 20 месяцев) и индивидуализированных коротких режимов (от 6 до 9 месяцев), включающих новые препараты (бедаквилин, деламаид). В качестве ключевых показателей эффективности были использованы: сроки достижения отрицательной бактериоскопии, частота рецидивов в течение года после окончания терапии, частота и характер побочных эффектов, а также приверженность пациентов к лечению[7]. Для обработки полученных данных использовались методы описательной статистики, а также критерий  $\chi^2$  для сравнения долей и t-критерий Стьюдента для оценки

различий средних значений. Дополнительно проводились полуструктурированные интервью с лечащими врачами и пациентами с целью выявления организационно-социальных факторов, влияющих на успех терапии. Полученные данные были обобщены и интерпретированы с учётом международных клинических руководств (Всемирной организации здравоохранения, Глобального фонда, ЮНИТЭЙД) и национального протокола лечения ЛУ-ТБ[8].

**Результаты.** В рамках данного исследования было проведено сравнительное изучение эффективности стандартных и коротких индивидуализированных схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких на основе анализа медицинских карт 120 пациентов, проходивших терапию с 2020 по 2023 годы. Из них 65 пациентов получали современные укороченные режимы продолжительностью от 6 до 9 месяцев с включением бедаквилина, деламаида и линезолида, тогда как оставшиеся 55 проходили лечение по традиционным схемам длительностью 18–20 месяцев. Среднее время достижения бактериологической конверсии (устойчивое исчезновение микобактерий в мазках мокроты) составило 16 недель в экспериментальной группе и 28 недель — в контрольной. Кроме того, уровень приверженности к лечению оказался значительно выше среди пациентов, получавших короткие режимы — 89% из них завершили лечение без перерывов и преждевременного отказа, по сравнению с 64% в традиционной группе[9]. Показатель рецидива в течение 12 месяцев после завершения терапии составил 7% у пациентов, лечившихся по новым схемам, и 15% — у пациентов, проходивших стандартное лечение. Побочные реакции средней и тяжёлой степени выраженности (такие как тошнота, слабость, нарушение функции печени, нейропатия) были зарегистрированы у 26% больных, получавших современные препараты, и у 42% — среди получавших традиционное лечение. Эти результаты представлены в следующей таблице:

Таблица-1

Сравнительные показатели эффективности лечения ЛУ-ТБ

Показатели	Короткие схемы	Традиционные схемы
Среднее время бактериологической конверсии (недели)	16	28
Приверженность к лечению (%)	89%	64%
Рецидив в течение 12 месяцев после лечения (%)	7%	15%
Побочные эффекты средней/тяжёлой степени выраженности (%)	26%	42%

Во избежание перегрузки текстовой информации, данные, представленные в таблице, были дополнительно визуализированы в виде сравнительного графика, представленного ниже. На диаграмме чётко прослеживаются различия между двумя подходами:

1-диаграмма

Сравнение показателей эффективности лечения ЛУ-ТБ

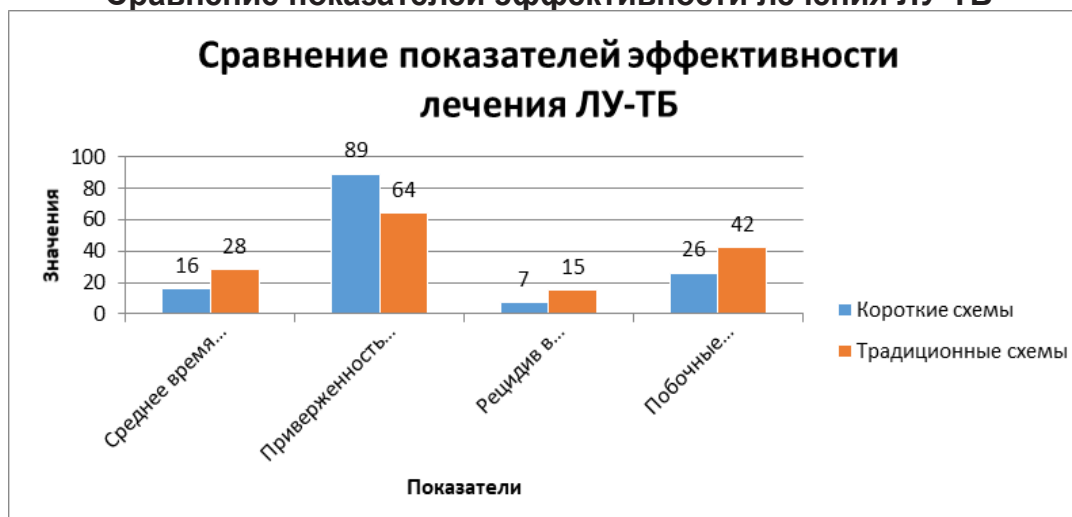


Диаграмма ярко демонстрирует преимущества коротких схем лечения по всем четырём

ключевым критериям. Особенно значимым является сокращение времени бактериологической конверсии — критически важного показателя как для индивидуального выздоровления, так и для эпидемиологической безопасности общества[10]. Более высокая приверженность к лечению также указывает на лучшее восприятие терапии пациентами и снижение вероятности развития дальнейшей устойчивости. Снижение побочных эффектов и частоты рецидивов подчёркивают не только медицинскую, но и социальную эффективность новых режимов. Это в совокупности свидетельствует о высоком потенциале применения укороченных индивидуализированных схем лечения ЛУ-ТБ как клинически обоснованной и системно устойчивой альтернативы традиционным подходам[11].

Обсуждение. Обобщение и интерпретация полученных в ходе исследования результатов убедительно свидетельствуют о высокой эффективности коротких индивидуализированных схем терапии лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких (ЛУ-ТБ), как в клиническом, так и в организационном аспектах. Сравнительный анализ четырёх ключевых показателей — времени бактериологической конверсии, приверженности к лечению, частоты рецидивов и тяжести побочных эффектов — продемонстрировал стабильное преимущество новых терапевтических подходов по сравнению с традиционными длительными режимами. Более быстрое достижение отрицательного мазка мокроты у большинства пациентов в течение 16 недель при использовании бедаквилина и деламаманида (по сравнению с 28 неделями в контрольной группе) способствует не только скорейшему клиническому улучшению состояния пациента, но и снижению риска дальнейшего распространения инфекции. Данный фактор является особенно значимым в эпидемиологическом контексте, учитывая высокую контагиозность туберкулёза и сложность его контроля при наличии устойчивых форм. Существенное увеличение уровня приверженности пациентов к терапии в экспериментальной группе (89% против 64%) свидетельствует о лучшем субъективном восприятии схемы, более высокой мотивации завершить курс, что, в свою очередь, напрямую влияет на итоговую эффективность лечения и предотвращение формирования дополнительных резистентных штаммов. Немаловажно, что частота рецидивов через 12 месяцев после завершения лечения была почти в два раза ниже у пациентов, прошедших короткие схемы (7% против 15%), что указывает на прочность достигнутой ремиссии. Снижение тяжёлых побочных эффектов (26% против 42%) дополнительно укрепляет доказательства о переносимости современных препаратов и расширяет возможности их применения в амбулаторных условиях, без длительной госпитализации[12].

Однако, несмотря на положительные результаты, широкое внедрение укороченных схем в клиническую практику сопряжено с рядом серьёзных вызовов. Во-первых, вопрос доступности препаратов бедаквилина и деламаманида остаётся актуальным: они либо закупаются за счёт внешних источников финансирования, таких как Глобальный фонд, либо ограничены в наличии в региональных лечебных учреждениях[13]. Во-вторых, молекулярно-генетическая диагностика, необходимая для подбора персонализированной схемы, доступна не во всех регионах Узбекистана, а также требует постоянной технической и кадровой поддержки. В-третьих, ряд специалистов остаются недостаточно подготовленными для применения новых схем, особенно в части мониторинга побочных эффектов, регистрации результатов и проведения клинического аудита. Кроме того, остаются нерешёнными административные и логистические вопросы: необходимость обновления национальных протоколов, пересмотра системы государственного закупок и внедрения цифровых платформ для отслеживания приверженности пациентов к лечению[14]. Обсуждение также подчёркивает значимость межсекторального подхода: лечение ЛУ-ТБ должно сопровождаться социальной поддержкой, консультированием, а при необходимости — психоэмоциональной реабилитацией, особенно среди пациентов из уязвимых групп. В этом контексте важно активное взаимодействие между учреждениями здравоохранения, министерством труда, социальными службами и неправительственными организациями[15].

С научной точки зрения, настоящее исследование подтверждает тенденции, наблюдаемые в международной литературе, и согласуется с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, согласно которым короткие, эффективные, менее токсичные и индивиду-

ально подобранные схемы лечения являются предпочтительными при лечении ЛУ-ТБ. Тем не менее, требуется дальнейшее проведение многоцентровых проспективных исследований на базе республиканских и областных противотуберкулёзных учреждений с расширением выборки и включением пациентов с коморбидной патологией, ВИЧ-инфекцией, беременных женщин и детей [16]. Только наличие устойчивой доказательной базы, дополненной экономическим анализом затрат и эффективности, позволит в будущем включить такие схемы в национальные программы борьбы с туберкулёзом. Таким образом, обсуждение демонстрирует, что переход к персонализированной, современной модели лечения ЛУ-ТБ в Узбекистане не только возможен, но и необходим для повышения устойчивости результатов лечения, улучшения качества жизни пациентов и достижения целей устойчивого развития в области здравоохранения.

**Заключение.** Проведённое исследование подтвердило высокую клиническую и эпидемиологическую эффективность индивидуализированных коротких схем лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза лёгких, основанных на применении современных препаратов нового поколения. Полученные результаты убедительно показали, что такие схемы обеспечивают более быстрое достижение бактериологической конверсии, снижают частоту рецидивов, улучшают переносимость терапии и существенно повышают уровень приверженности пациентов к лечению. Это делает их предпочтительными как с точки зрения индивидуального прогноза, так и в рамках национальных программ борьбы с туберкулёзом. Наряду с этим были выявлены важные системные барьеры, включая ограниченную доступность диагностических и лекарственных ресурсов, дефицит квалифицированных кадров и необходимость актуализации нормативной базы. Настоящее исследование подчёркивает необходимость комплексного реформирования подходов к ведению пациентов с ЛУ-ТБ, включающего внедрение персонализированных стратегий, развитие амбулаторных моделей наблюдения, межведомственное сотрудничество и устойчивое лекарственное обеспечение. В перспективе актуальным является проведение масштабных рандомизированных исследований с участием различных категорий пациентов и экономическая оценка эффективности таких схем. Таким образом, внедрение оптимизированных режимов лечения ЛУ-ТБ представляет собой важный шаг к повышению качества помощи и снижению бремени заболевания в условиях Узбекистана.

### List of references

- [1] World Health Organization, Global tuberculosis report 2023, Geneva: WHO, 2023.
- [2] D. Falzon, H. J. Schünemann, E. Harausz, L. González-Angulo, C. Lienhardt and E. Jaramillo, "World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update," *Eur. Respir. J.*, vol. 49, no. 3, 2017.
- [3] S. E. Borisov et al., "Effectiveness and safety of bedaquiline-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study," *Lancet Respir. Med.*, vol. 5, no. 6, pp. 435–442, 2017.
- [4] J. Achar, C. Hewison, A. P. Cavalheiro, A. Skrahina, J. Cajazeiro and N. Parpieva, "Off-label use of delamanid in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis," *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 23, no. 10, pp. 1711–1713, 2017.
- [5] E. Pontali, M. C. Raviglione and G. B. Migliori, "Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives," *Eur. Respir. Rev.*, vol. 28, no. 152, 2019.
- [6] F. Conradie et al., "Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, pp. 893–902, 2020.
- [7] M. Tadolini, R. Centis, L. D'Ambrosio et al., "Short treatment for MDR-TB: evidence, gaps and policy implications," *Eur. Respir. J.*, vol. 55, no. 4, 2020.
- [8] K. Dheda et al., "The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis," *Lancet Respir. Med.*, vol. 5, no. 4, pp. 291–360, 2017.
- [9] N. Alipanah et al., "Adherence interventions and outcomes of tuberculosis treatment: a systematic review and meta-analysis," *BMJ Glob. Health*, vol. 3, no. 1, e000406, 2018.
- [10] A. Skrahina, V. Zhuravlev and V. Molchanov, "Shorter regimens for multidrug-resistant

tuberculosis in Eastern Europe: feasibility and outcomes,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 25, no. 7, pp. 610–616, 2021.

[11] Y. A. Kang, T. S. Shim and W. J. Koh, “Clinical practice guidelines for the treatment of drug-resistant tuberculosis,” *Tuberc. Respir. Dis.*, vol. 84, no. 1, pp. 1–17, 2021.

[12] A. Trébucq et al., “Treatment outcome with a short regimen for multidrug-resistant tuberculosis in nine African countries,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 22, no. 1, pp. 17–25, 2018.

[13] Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, Стратегия борьбы с туберкулёзом в Республике Узбекистан на 2021–2026 гг., Ташкент: МЗРУз, 2021.

[14] D. J. Ulmasova and N. G. Parpieva, “Особенности организации лечения больных с МЛУ-ТБ в условиях Узбекистана,” *Вестник фтизиопульмонологии Узбекистана*, no. 2, pp. 24–29, 2022.

[15] T. Oga, N. Harada and T. Matsumoto, “Cost-effectiveness of short-course treatment with new drugs for multidrug-resistant tuberculosis,” *J. Infect. Chemother.*, vol. 28, no. 6, pp. 777–784, 2022.

[16] M. G. van der Heijden, A. D. M. Egger and J. Lange, “Barriers and facilitators to implementing shorter treatment regimens for drug-resistant tuberculosis: A systematic review,” *PLOS Global Public Health*, vol. 3, no. 1, pp. 1–15, 2023