

Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью

Т.И. Морозова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9960-348X>, ti_morozova@yandex.ru

Н.П. Докторова³, <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>, drndok@mail.ru

О.Н. Отпущенникова³, <https://orcid.org/0000-0002-9491-1715>, barenb@mail.ru

Н.Ю. Николенко⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1071-2680>, nynikolenko@me.com

¹ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

² Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер; 410056, Россия, Саратов, ул. Вольская, д. 22

³ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

⁴ Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом; 107014, Россия, Москва, ул. Стромьнка, д. 10

Резюме

Введение. Наличие широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) *M. Tuberculosis* (МБТ) считается основным фактором, снижающим эффективность лечения больных туберкулезом во всем мире, включая Россию. Существенная роль в повышении эффективности химиотерапии (ХТ) у лиц с резистентным ТБ принадлежит внедрению в практику новых противотуберкулезных препаратов (ПТП), первым из которых стал бедаквилин (ЛП-002281).

Цель. Оценить профиль пациента с ШЛУ-ТБ, получающего бедаквилин, и эффективность режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у больных туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя.

Материалы и методы. Исследование ретроспективное несравнительное описательное. Проанализированы данные 88 пациентов, получавших бедаквилин в схеме терапии ШЛУ-ТБ в противотуберкулезных учреждениях Саратовской области в 2017–2018 гг.

Результаты. Преобладали пациенты с хроническим течением ТБ: 50/88 [56,8%, 95% ДИ 46,3–67,4], у каждого четвертого пациента в анамнезе установлено оперативное вмешательство. 90,9% пациентов имели сопутствующую патологию, которая существенно затрудняла выбор ПТП и проведение лечения. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом бактериоскопии, достигнуто у 51/67 [76,1%, 95% ДИ 65,7–86,5] пациентов; культуральным методом – у 47/67 [70,1%, 95% ДИ 59,0–81,3]. Негативация мазка мокроты у значительной части больных 43/51 [84,3%, 95% ДИ 52,4–75,9] наблюдалась уже через 12 нед. терапии, отрицательные посевы – у 36/47 [76,6%, 95% ДИ 41,6–65,9] – через 16 нед.

Обсуждение. По сравнению с данными анализа отдельных пациентов, проведенного ранее, в соответствии с которыми успех был достигнут в 43% случаев лечения ШЛУ-ТБ, в нашей когорте больных ШЛУ-ТБ, получавших бедаквилин, показатель успеха составил 53,4%, что согласуется с данными большого исследования 2017 г., описывающего безопасность, переносимость и эффективность бедаквилена, и этот показатель мог бы быть еще выше при отсутствии «отрывов от лечения».

Выводы. Режимы лечения больных с ШЛУ возбудителя туберкулеза при включении бедаквилена эффективны по критерию прекращения бактериовыделения, подтвержденного методом бактериоскопии и культуральным методом у пациентов со сложным течением специфического процесса, в т. ч. при неэффективной предшествующей терапии.

Ключевые слова: туберкулез, широкая лекарственная устойчивость, бедаквилин, лечение

Для цитирования: Морозова Т.И., Докторова Н.П., Отпущенникова О.Н., Николенко Н.Ю. Бедаквилин в лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью. *Медицинский совет.* 2022;16(4):90–96. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Bedaquiline in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis

Tatiana I. Morozova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-9960-348X>, ti_morozova@yandex.ru

Natalia P. Doktorova³, <https://orcid.org/0000-0002-8890-8958>, drndok@mail.ru

Olga N. Otpushchennikova³, <https://orcid.org/0000-0002-9491-1715>, barenb@mail.ru

Nikolay Yu. Nikolenko⁴, <https://orcid.org/0000-0002-1071-2680>, nynikolenko@me.com

¹ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia

² Saratov Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 2, Volskaya St., Saratov, 410056, Russia

³ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Build. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia

⁴ Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control; 10, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

Introduction. Extensive drug resistance (XDR) *M. Tuberculosis* (MBT) is considered the main factor that reduces the effectiveness of the treatment of TB patients around the world, including Russia. A significant role in improving the effectiveness of chemotherapy (CT) in people with resistant TB belongs to the introduction of new anti-TB drugs, the first of which was bedaquiline (LP-002281).

Objective. To assess the profile of an XDR-TB patient receiving bedaquiline and the efficacy of chemotherapy regimens including bedaquiline in patients with XDR pulmonary tuberculosis.

Materials and methods. The study is retrospective, non-comparative, descriptive. The data of 88 patients who received bedaquiline in the XDR-TB treatment regimen in anti-tuberculosis institutions of the Saratov region in 2017–2018.

Results. Patients with chronic TB prevailed – 50/88 [56.8%, 95% CI 46.3–67.4], every fourth patient had a history of surgery. The cessation of bacterial excretion, confirmed by bacterioscopy, was achieved in 51/67 [76.1%, 95% CI 65.7–86.5] patients; by cultural method – in 47/67 [70.1%, 95% CI 59.0–81.3]. Negative sputum smear in a significant proportion of patients 43/51 [84.3%, 95% CI 52.4–75.9] was observed after 12 weeks of therapy, negative cultures in 36/47 [76.6%, 95% CI 41.6–65.9] – after 16 weeks.

Discussion. Compared to individual patient analyzes – 43% success rate in the treatment of XDR-TB, in our cohort of XDR-TB patients treated with bedaquiline, the success rate was 53.4%, which is consistent with data from a large study describing the safety in 2017, tolerability and efficacy of bedaquiline and could be higher in the absence of “discontinuations from treatment”.

Conclusion. The regimens of treatment of patients with XDR-tuberculosis with the inclusion of bedaquiline are effective in terms of the termination of bacterial excretion, confirmed by bacterioscopy and culture in patients with a complex course of a specific process with previous ineffective therapy.

Keywords: tuberculosis, extensive drug resistance, bedaquiline, treatment

For citation: Morozova T.I., Doktorova N.P., Otpushchennikova O.N., Nikolenko N.Yu. Bedaquiline in the treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(4):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-90-96>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез (ТБ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) представляет собой глобальную проблему в системе мирового здравоохранения. Наибольшее бремя МЛУ-ТБ приходится на страны бывшего Советского Союза¹. МЛУ-ТБ является особой формой туберкулеза с лекарственной устойчивостью. Он развивается в случае устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) как минимум к изониазиду и рифампицину – двум самым мощным противотуберкулезным препаратам (ПТП) первого ряда. Еще большие затруднения в лечении пациентов с ТБ вызывает развившаяся вследствие амплификации *M. Tuberculosis* (МБТ) широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) возбудителя, характеризующаяся добавлением резистентности возбудителя к наиболее активным ПТП второго ряда [1–3]. В конце 2021 г. были пересмотрены клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых», в которых термин «широкая лекарственная устойчивость» определяется как устойчивость микобактерии туберкулеза к рифампицину с устойчивостью к изониазиду или без нее, в сочетании с устойчивостью к любому фторхинолону и по крайней мере к линезолиду или бедыквилину. Предложены новые определения режимов химиотерапии [4], что требует адаптации существующих регистрационных баз данных и отчетных документов. На настоящий момент новые клинические рекомендации одобрены научно-практическим советом Минздрава России и вступят в силу с января 2023 г. Именно поэтому в статье используются современные дефиниции ШЛУ: устойчи-

вость МБТ к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолону или аминогликозиду/полипептиду (канамицин и/или амикацин и/или капреомицин) независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам [4].

Наличие ШЛУ МБТ считается основным фактором, снижающим эффективность лечения больных туберкулезом во всем мире, включая Россию [5–7]. Показатель успешности терапии в 2018 г. по когорте МЛУ-ТБ пациентов, для которой имеются данные, колеблется от 56% в европейском регионе до 69% в африканском регионе, в среднем составляя 59%, а по когорте ШЛУ-ТБ пациентов – около 30% [2]. В РФ наблюдается схожая ситуация: общая эффективность лечения МЛУ-ТБ составляет около 48,8%, ШЛУ-ТБ – 36,9% [8]. Недостаточно высокая эффективность лечения больных туберкулезом с ШЛУ МБТ, по сравнению с пациентами без дополнительной резистентности к фторхинолонам и инъекционным препаратам резервного ряда [9], ведет к формированию наиболее эпидемически опасных источников инфекции.

Существенная роль в повышении эффективности химиотерапии (ХТ) у лиц с резистентным ТБ принадлежит внедрению в практику новых ПТП. В 2013 г. в России зарегистрирован первый из них – бедыквилин под торговым наименованием Сиртуро (ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия, ЛП-002281). Препарат включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и в клинических рекомендациях по лечению туберкулеза у взрослых, подготовленных Общероссийской общественной организацией «Российское общество фтизиатров» и одобренных научно-практическим Советом Минздрава РФ. Рекомендовался к применению

¹ Global tuberculosis report 2021, World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/f/item/9789240037021>.

для лечения пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в составе IV и V режима химиотерапии² [4].

Комбинированные схемы лечения МЛУ-ТБ, включающие бедаквилин, продемонстрировали высокую клиническую эффективность по результатам клинических исследований [10–15]. По данным клинической практики излечение среди пациентов с МЛУ-ТБ при применении бедаквилин-содержащих режимов достигалось в 75,4–86,5% случаев. Лечение сопровождалось купированием симптомов интоксикации, прекращением бактериовыделения, закрытием полостей распада в легких [16–20]. Важно отметить, что высокая частота положительного эффекта наблюдалась в «неблагоприятных» группах пациентов, большинство из которых имели хронические инфекционные заболевания (ВИЧ, вирусные гепатиты), сахарный диабет, хроническую обструктивную болезнь легких или страдали от наркотических зависимостей [16, 17, 21, 22].

В Саратовской области бедаквилин начал применяться с 2014 г., в течение всего периода внедрения осуществляется мониторинг его эффективности. В 2016 г. представлены первые обобщенные результаты по опыту применения препарата в клинической практике у пациентов с МЛУ-ТБ. Эффективность терапии по критерию прекращения бактериовыделения составила 66,7% [23, 24]. К настоящему времени накоплен опыт применения бедаквилина у пациентов с ШЛУ МБТ.

В связи с этим анализ эффективности терапии пациентов с ШЛУ-ТБ с применением бедаквилина в клинической практике является несомненно актуальным.

Цель – оценить профиль пациента с ШЛУ-ТБ, получающего бедаквилин, и эффективность режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, у больных туберкулезом легких с ШЛУ возбудителя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: исследование ретроспективное несравнительное описательное. Выполнено на базе противотуберкулезных учреждений Саратовской области. Для анализа использовались сведения из медицинской документации: учетная форма №003/у «Медицинская карта стационарного больного». Формирование выборки пациентов: проанализированы данные больных с ШЛУ-ТБ, которым в период 2017–2018 гг. назначался бедаквилин. Критериями включения в исследование служили: возраст пациентов старше 18 лет, установленный диагноз легочного туберкулеза с ШЛУ возбудителя, согласно Приказу 951 от 29 декабря 2014 г. (устойчивость к изониазиду, рифампицину, любому препарату из группы фторхинолонов и одному из группы инъекционных противотуберкулезных препаратов второго ряда: канамицину и/или амикацину и/или капреомицину независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам); установленная клинко-рентгенологическая активность туберкулезного процесса; наличие в схеме химиотерапии бедаквилина; доброволь-

ное информированное согласие на лечение бедаквилин-содержащим режимом; готовность к проведению полного курса химиотерапии. Критерии невключения не запланированы. Контрольная группа не формировалась.

Всем пациентам проводились первичные и ежемесячные контрольные обследования в соответствии с действующими нормативными документами: стандартное клиническое, лабораторное, микробиологическое и рентгенологическое обследование, включающее сбор анамнеза и жалоб; физикальное исследование; общий клинический анализ крови; общий клинический анализ мочи; биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, мочевины); исследование крови на антитела к ВИЧ; рентгенологическое исследование органов грудной клетки с определением объема и локализации поражения (компьютерная или линейная томография); фибро-бронхоскопия; спирография; микроскопия и посев мокроты на жидкие (автоматизированная система BACTEC MIGT 960) и плотные питательные среды для выявления микобактерий туберкулеза (Финн-2, Левенштейна-Йенсена). Определение ЛУ выделенных МБТ к ПТП основного ряда проводили путем посева на жидкие и плотные питательные среды, а к ПТП резерва – на плотные среды (методом абсолютных концентраций). Изначально всем больным проводили исследование ЛУ МБТ одним из молекулярно-генетических методов: методом Xpert® MTB/Rif (компания «Цефеид», США) с определением ЛУ к рифампицину; методом биологических микрочипов с использованием набора реагентов «ТБ-биочип MDR» и «ТБ-биочип 2» (ООО «Биочип-ИМБ», Москва) с определением ЛУ к рифампицину, изониазиду и офлоксацину.

Решение о включении бедаквилина в терапию и формирование схемы режима принималось врачебной комиссией. Участники получали 400 мг бедаквилина один раз в день в течение 2 нед., затем по 200 мг 3 раза в неделю в течение следующих 22 нед. в сочетании с базовым режимом (БР) препаратов, назначенным в соответствии с действующими нормативными документами Минздрава России, регламентирующими лечение больных с ШЛУ-ТБ. Пациенты получали таблетки бедаквилина строго подконтрольно, после завтрака, запивая водой.

Критерии эффективности терапии для оценки результатов применения схем с бедаквилином определены в Приказе №109 от 21 марта 2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»:

■ «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически, микробиологически и рентгенологически» – больной, выделявший микобактерии туберкулеза до начала лечения, полностью прошел курс лечения и у него при положительной клинко-рентгенологической динамике подтверждено отсутствие бактериовыделения при посеве и микроскопии не менее чем двукратно (на 5 мес. и в конце курса химиотерапии)

■ «эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинически и рентгенологически» – больной с исходно отсутствовавшим бактериовыделением полностью прошел курс химиотерапии и у него достигнута положительная клинко-рентгенологическая динамика

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сиртуро. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=383a0073-ae-ae-41e0-a98d-a80db41599b3&t= Дата доступа: 13.01.2022.

■ «неэффективный курс химиотерапии» – у больного сохраняется или появляется бактериовыделение на 5-м мес. химиотерапии и позже. У больного с исходно отсутствовавшим бактериовыделением имеет место отрицательная клиничко-рентгенологическая динамика

■ «досрочное прекращение химиотерапии» – больной прервал лечение на 2 мес. и более

■ «смерть» – больной умер во время курса химиотерапии от любой причины

■ «больной выбыл из-под наблюдения» – больной выбыл из-под наблюдения проводившего химиотерапию учреждения (в другую административную территорию или ведомство) и результат курса химиотерапии неизвестен.

Все данные внесены в электронную таблицу и обработаны с использованием компьютерной программы Windows Excel. Применены методы описательной статистики: для относительных величин (долей) указаны 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ); для количественных признаков в случае нормального распределения – среднее арифметическое и стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проанализированы данные 88 пациентов. Средний возраст лиц, включенных в анализ, составил 46 ± 11 лет. Мужчин было 52/88 [59,0%, 95% ДИ 48,6–69,6], женщин 36/88 [40,9%, 95% ДИ 30,4–51,4].

Несмотря на трудоспособный возраст, 48/88 [54,5%, 95% ДИ 43,9–65,2] до госпитализации не имели постоянной работы, у 35/88 [39,8%, 95% ДИ 29,3–50,2] работа была низкооплачиваемой. Доля лиц, не имеющих семьи, среди мужчин составляла 13/52 [25,0%, 95% ДИ 13,0–37,0], среди женщин – 4/36 [11,1%, 95% ДИ 0,6–21,6].

Преобладали пациенты с хроническим течением ТБ: 50/88 [56,8%, 95% ДИ 46,3–67,4]. Характеристика туберкулезного процесса представлена на рис. 1.

Необходимо отметить, что у каждого четвертого пациента в анамнезе установлено оперативное вмешательство – 22/88 [25,0%, 95% ДИ 15,8–34,2]. Наличие бактериовыделения на старте терапии установлено у всех

● **Рисунок 1.** Клинические формы ШЛУ-ТБ у пациентов, получавших лечение бедаквилином в Саратовской области в 2017–2018 гг. (%)

● **Figure 1.** Clinical forms of extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in patients who received the bedaquiline treatment in the Saratov region in 2017–2018 (%)



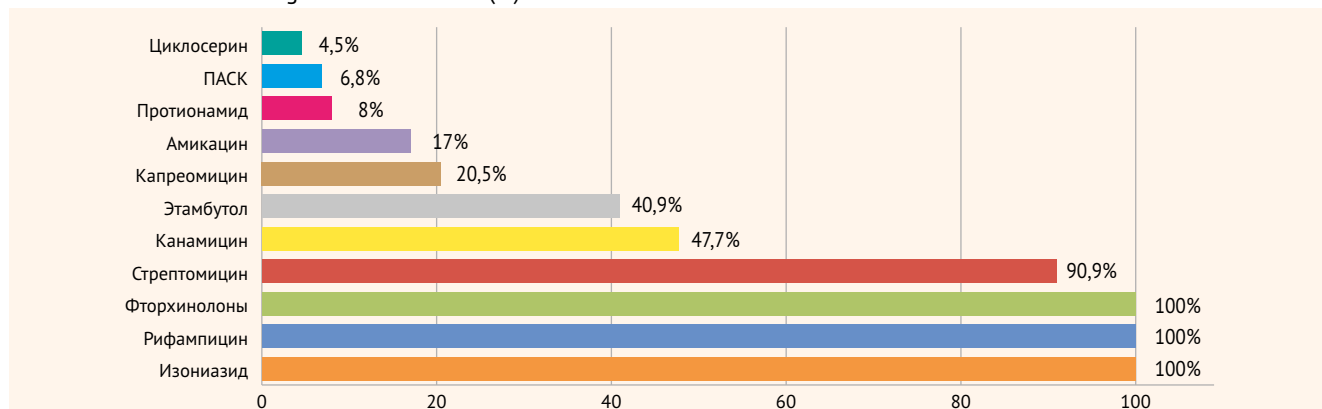
пациентов, наличие деструкции – у 81/88 [92,0%, 95% ДИ 86,3–97,8] случаев. В легких преобладали распространенные более 1 доли процессы: 79/88 [89,8%, 95% ДИ 83,3–96,2]. У 75/88 [85,2%, 95% ДИ 77,7–92,8] пациентов туберкулез поражал оба легких.

Спектр лекарственной устойчивости МБТ представлен на рис. 2.

Сопутствующие заболевания, которые могли повлиять на эффективность лечения, имели 80/88 [90,9%, 95% ДИ 84,7–97,0] больных. Преобладали хронические болезни

● **Рисунок 2.** Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов с ШЛУ-ТБ, получавших лечение бедаквилином в Саратовской области в 2017–2018 гг. (%)

● **Figure 2.** Spectrum of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis in patients with XDR-TB who received the bedaquiline treatment in the Saratov region in 2017–2018 (%)



органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хронический бронхит) – 61/80 [76,3%, 95% ДИ 66,7–85,8]. У 23/80 [28,8%, 95% ДИ 18,6–38,9] пациентов диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, артериальная гипертензия), за исключением состояний, являющихся противопоказаниями к назначению бедаквилина (удлинение интервала QT, декомпенсация сердечной недостаточности). У 21/80 [26,3%, 95% ДИ 16,4–36,1] больных регистрировался хронический гепатит различного генеза (токсического, вирусного) в состоянии минимальной и низкой степени активности. У 20/80 [25,0%, 95% ДИ 15,3–34,7] человек наблюдалась другая патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, вторичный панкреатит, хронический холецистит). В 20/80 [25,0%, 95% ДИ 15,3–34,7] случаев диагностированы заболевания мочеполовой системы, у 10/80 [12,5%, 95% ДИ 5,1–19,9] пациентов – сахарный диабет 2-го типа.

Частота использования химиопрепаратов: бедаквилин – 100%; фторхинолоны – 100% (моксифлоксацин – 52,9% или левофлоксацин – 41,2% или спарфлоксацин – 5,9%); циклосерин/теризидон – 82,4%; протионамид – 79,4%; пипразинамид – 76,5%; капреомицин – 47,1%; этамбутол – 35,6%; ПАСК – 20,6%; канамицин/амикацин – 14,7.

Результаты лечения представлены в *таблице*.

Как видно из таблицы, исход «смерть» зафиксирован у 6 человек, среди которых у 5 пациентов на момент назначения бедаквилина установлен диагноз фиброзно-кавернозного туберкулеза (ФКТ), у одного – множественные туберкулемы в фазе распада в единственном правом легком, состояние после пульмонэктомии слева. Средняя длительность приема бедаквилина среди умерших – $8,4 \pm 6,0$ нед. (32 ± 19 дней). В качестве причин смерти данных пациентов установлена дыхательная недостаточность III степени на фоне прогрессирующего течения хронического туберкулеза в сочетании с обострением ХОБЛ.

Несмотря на высказанную высокую приверженность к проведению лечения, 15 человек досрочно прекратили ХТ, длительность приема бедаквилина среди них составила $9,7 \pm 8,0$ нед.

Эффективность ХТ через 24 нед. рассчитана среди пациентов, завершивших лечение (67/88). Прекращение бактериовыделения, подтвержденное методом бактериоскопии, достигнуто у 51/67 [76,1%, 95% ДИ 65,7–86,5] пациентов; культуральным методом – у 47/67 [70,1%, 95% ДИ 59,0–81,3]. Негативация мазка мокроты у значительной части больных 43/51 [84,3%, 95% ДИ 52,4–75,9] наблюдалась уже через 12 нед. терапии, отрицательные посевы – у 36/47 [76,6%, 95% ДИ 41,6–65,9] – через 16 нед.

Рентгенологическая динамика туберкулеза легких оценивалась нами как дополнительный критерий эффективности, учитывая распространенность патологического процесса и выраженность фиброзных изменений в легочной ткани у исследуемых больных. Положительная динамика по результатам лучевых методов обследования установлена в 49/67 [73,1%, 95% ДИ 62,3–83,9] случаях и заключалась в частичном рассасывании инфильтративных и очаговых изменений в легких. Еще у 5/67 [7,5%, 95% ДИ 1,0–13,9] процесс в легких стабилизировался.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования было оценить профиль пациента с ШЛУ-ТБ, которому назначается бедаквилин, и оценить эффективность бедаквилин-содержащего режима в этой когорте пациентов. Выделены отдельные черты портрета пациента с ШЛУ-ТБ, которому назначается бедаквилин: человек молодого или среднего возраста независимо от гендерной принадлежности, с активной формой туберкулеза, преимущественно с хроническим течением специфического процесса, с бактериовыделением и деструкцией легочной ткани, оперированный ранее по поводу туберкулеза (каждый четвертый), с высокой вероятностью наличия сопутствующей патологии со стороны бронхолегочной системы.

По сравнению с данными анализа отдельных пациентов, проведенного G.B. Migliori et al. (43% успеха в лечении ШЛУ-ТБ) [9], в нашей когорте больных ШЛУ-ТБ, получавших бедаквилин, показатель успеха составил 53,4%, что согласуется с данными большого исследования, описывающего безопасность, переносимость и эффективность бедаквилина [20], и этот показатель мог бы быть еще выше при отсутствии «отрывов от лечения». По данным некоторых авторов [17, 25], исследование когорты пациентов с ШЛУ-ТБ показало, что «основной» проблемой у значительной части этих пациентов является не столько туберкулез, сколько полная социальная дезадаптированность, что возвращает нас к вопросам перерывов и самовольного досрочного прекращения лечения. «Отрыв от лечения» – главный фактор селекции ЛУ штаммов МБТ. Среди когорты лиц, получавших бедаквилин в терапии ШЛУ-ТБ в Саратовской области, частота отрывов составила 13,6% [95% ДИ 6,3; 21,0%]. Это согласуется с данными других авторов [17]. В то же время необходимо отметить, что у лиц с ШЛУ-ТБ, в схемах которых не применялся препарат, доля отрывов достигает 27,0% [26].

Ограничением нашего исследования явился ретроспективный характер анализа данных и ограниченность выборки одной территории.

● **Таблица.** Результаты лечения ШЛУ-ТБ у пациентов, получавших бедаквилин в Саратовской области в 2017–2018 гг.

● **Table.** XDR-TB treatment outcomes in patients who received bedaquiline in the Saratov region in 2017–2018

Всего пациентов	Эффективный курс, подтвержденный клинически, микробиологически и рентгенологически		Неэффективный курс		Смерть		Досрочное прекращение химиотерапии («отрыв»)		Выбыли из-под наблюдения	
88	47	53,4%	20	22,7%	6	6,8%	12	13,6	3	3,4%
95% ДИ	[42,8–64,0]		[13,7–31,7]		[1,4–12,2]		[6,3–21,0]		–	

ВЫВОДЫ

Эффективность схем терапии с включением бедаквилина по критерию прекращения бактериовыделения, подтвержденным методом бактериоскопии, составила 76,5%; культуральным методом – 70,1%. Положительная динамика по результатам лучевых методов обследования установлена у 73,1% пациентов. Значимый вклад бедаквилина в повышение эффективности терапии ШЛУ-ТБ подтверждает тот факт, что существенное число пациентов, которым назначался бедаквилин, имели хроническую форму тубер-

кулеза (ФКТ – 45,2%), неэффективный курс терапии в анамнезе, каждый четвертый больной был ранее оперирован по поводу специфической патологии и 90,9% пациентов имели сопутствующую патологию, которая существенно затрудняла выбор ПТП и проведение лечения.

Назначение в схемах лечения больных ШЛУ-ТБ с неудачами предыдущих курсов терапии бедаквилина показало целесообразность и результативность.



Поступила / Received 28.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.02.2022

Принята в печать / Accepted 15.02.2022

Список литературы / References

1. Вишневский Б.И. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. Лекция. *Медицинский Альянс*. 2017;(1):29–35. Режим доступа: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/32/781>. Vishnevskiy B.I. Drug resistance of mycobacterium tuberculosis. Lecture information. *Medical Alliance*. 2017;(1):29–35 (In Russ.) Available at: <https://med-alyans.ru/index.php/Hahn/article/view/32/781>.
2. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Тюлькова Т.Е., Ваниев Э.В., Баласанянц Г.С., Васильева И.А. Лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* (исторические аспекты, современный уровень знаний). *Туберкулез и болезни легких*. 2020;(1):54–61. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>. Burmistrova I.A., Samoylova A.G., Tyulkova T.E., Vaniev E.V., Balasanyants G.S., Vasilyeva I.A. Drug resistance of *M. tuberculosis* (historical aspects, current level of knowledge). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;(1):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-54-61>.
3. Николенько 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;(2):235–248. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>. Nikolenko N.Yu., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021;(2):235–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.089>.
4. Васильева И.А., Баласанянц Г.С., Борисов С.Е., Бурмистрова И.А., Валиев Р.Ш., Ваниев Э.В. и др. *Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1/. Vasilyeva I.A., Balasanyants G.S., Borisov S.E., Burmistrova I.A., Valiev R.Sh., Vaniev E.V. et al. *Tuberculosis in adults: clinical guidelines*. Moscow; 2020. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/16_1/.
5. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;(11):5–17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>. Vasilyeva I.A., Belilovsky E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Multi drug resistant tuberculosis in the countries of the outer world and in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;(11):5–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.
6. Akkerman O., Aleksa A., Alffenaar J.W., Al-Marzouqi N.H., Arias-Guillén M., Belilovski E. et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a global feasibility study. *Int J Infect Dis*. 2019;(83):72–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.036>.
7. Lange C., Aarnoutse R.E., Alffenaar J.W.C., Bothamley G., Brinkmann F., Costa J. et al. Management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2019;23(6):645–662. <https://doi.org/10.5588/ijtld.18.0622>.
8. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Рудакова А.В., Ловачева О.В., Глебов К.А., Черноусова Л.Н. Экономическое обоснование применения новых схем химиотерапии для лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;(6):7–14. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>. Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Rudakova A.V., Lovacheva O.V., Glebov K.A., Chernousova L.N. Economic feasibility of new chemotherapy regimens for treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;(6):7–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-7-14>.
9. Migliori G.B., Sotgiu G., Gandhi N.R., Falzon D., DeRiemer K., Centis R. et al. Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013;42:169–179. <https://doi.org/10.1183/09031936.00136312>.
10. Pym A.S., Diacon A.H., Tang S.J., Conradie F., Danilovits M., Chuchottaworn C. et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2016;(47):564–574. <https://doi.org/10.1183/13993003.00724-2015>.
11. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M., Patientia R., Rustomjee R., Page-Shipp L. et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009;360:2397–2405. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808427>.
12. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P., de los Rios J.M., Gotuzzo E., Vasilyeva I. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med*. 2014;371(8):723–732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313865>.
13. Guglielmetti L., Le Dû D., Jachym M., Henry B., Martin D., Caumes E. et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):188–194. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu786>.
14. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K., Hughes J., Bantubani N., Ferreira H. et al. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19(8):979–985. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0944>.
15. Кудлай Д.А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2021;(3):41–47. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>. Kudlay D.A. Development and introduction into clinical practice of a new pharmacological substance from the class of diarylquinolines. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2021;(3):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47>.
16. Голубчиков П.Н., Крук Е.А., Мишустин С.П., Петренко Т.И., Кудлай Д.А. 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;(8):38–45. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;(8):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>.
17. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Жукова Е.М., Тиф А.И., Докторова Н.П., Кудлай Д.А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквилина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;(7):56–62. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;(7):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-7-56-62>.
18. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата Бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;(6):45–50. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur region. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;(6):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-6-45-50>.
19. Борисов С.Е., Филиппов А.В., Иванова Д.А., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных

- туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;(5):28–40. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
- Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;(5):28–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40>.
20. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M., Romero Leyet R., D'Ambrosio L., Centis R. et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017;49(5):1700387. <https://doi.org/10.1183/13993003.00387-2017>.
21. Хабиров В.В., Кондакова М.Н., Зубова А.А. Первый опыт применения бедаквилина (сиртуро) в лечении больных с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. *Медиа. 2017*;(1):237–238. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29194213>.
- Khabirov V.V., Kondakova M.N., Zubova A.A. The first experience of using bedaquiline (sirturo) in the treatment of patients with HIV-associated tuberculosis. *Medial*. 2017;(1):237–238 (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29194213>.
22. Баласанянц Г.С. Опыт использования бедаквилина в комплексном лечении пациентов с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;(9):49–54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>.
- Balasanyants G.S. Experience of using bedaquiline in the multimodality therapy of tuberculosis patients with concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;(9):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-49-54>.
23. Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н., Докторова Н.П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилина в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;(2):29–35. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848/849>.
- Morozova T.I., Otpuschennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;(2):29–35. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848/849>.
24. Otpuschennikova O., Morozova T., Doktorova N. Efficacy of linezolid-free chemotherapy schemes in patients with highly drug-resistant tuberculosis. *Eur Resp J*. 2021;58:PA3341. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA3341>.
25. Ботько Д.В., Коровина А.В. Эффективность лечения туберкулеза легких с широкой лекарственной устойчивостью. В: Сикорский А.В., Хрыщанович В.Я. (ред.). *Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2020: сборник материалов LXXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 15–17 апр. Минск, 2020 г.* Минск; 2020. С. 1809–1812. Режим доступа: http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/29949/1809_1812.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Botsko D.V., Korovina A.V. Effective treatment of extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis. In: Sikorskii A.V., Khrushchyanovich V.Ya. (eds.). *Topical issues of modern medicine and pharmacy 2020: collection of materials of the LXXIII International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists, 2020 Minsk*; 2020. (In Russ.) Available at: http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/29949/1809_1812.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
26. Токтогонова А.А., Кызалакова Ж.Д., Петренко Т.И., Колпакова Т.А. Опыт применения краткосрочных курсов лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;(5):36–41. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-5-36-41>.
- Toktogonova A.A., Kyzalakova Z.D., Petrenko T.I., Kolpakova T.A. Experience of short-course treatment in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;(5):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-5-36-41>.

Информация об авторах:

Морозова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского; 410012, Россия, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; главный врач, Саратовский областной клинический противотуберкулезный диспансер; 410056, Россия, Саратов, ул. Вольская, д. 22; ti_morozova@yandex.ru

Докторова Наталья Петровна, к.м.н., научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; drndok@mail.ru

Отпущенникова Ольга Николаевна, к.м.н., старший научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; barenb@mail.ru

Николенко Николай Юрьевич, научный сотрудник научно-клинического отдела, Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 10; nynikolenko@me.com

Information about the authors:

Tatyana I. Morozova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Phthysiology Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., Saratov, 410012, Russia; Chief Physician, Saratov Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 2, Volskaya St., Saratov, 410056, Russia; ti-morozova@yandex.ru

Natalia P. Doktorova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, National Medical Research Center of Phthysiology and Infectious Diseases; 4, Build. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; drndok@mail.ru

Olga N. Otpuschennikova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, National Medical Research Center of Phthysiology and Infectious Diseases; 4, Build. 2, Dostoevskiy St., Moscow, 127473, Russia; barenb@mail.ru

Nikolay Yu. Nikolenko, Researcher, Scientific and Clinical Department, Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control; 10, Stroymynka St., Moscow, 107014, Russia; nynikolenko@me.com