

22];4(2):104–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/6363927>

19. Hanta I., Demirhan O., Hanta D., Kuleci S., Seydaoglu G. *Association of the Nrampl gene polymorphisms and clinical forms in patients with tuberculosis*. 2012;113(11):657–60.

20. Gao P.S., Fujishima S., Mao X.Q., Remus N., Kanda M.E.T., Dake Y., Bottini N., Tabuchi M., Hasegawa N., Yamaguchi K.T., Hopkin J.M., Shirakawa T. *Genetic variants of NRAMP1 and active tuberculosis in Japanese populations*. Clin Genet. 2000;(58):74–76.

21. Ben-selma W., Harizi H., Letaief M., Boukadida J. *International Journal of Infectious Diseases Age- and gender-specific effects on NRAMP1 gene polymorphisms and risk of the development of active tuberculosis in Tunisian populations*. Int J Infect Dis [Internet]. 2012;16(7):e543–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2011.11.016>

22. To G, Africans T. *The New England Journal of Medicine variations in the nrampl gene and susceptibility to tuberculosis*. 1998.

23. Casanova J.L. *Nborn errors of immunity to infection: the rule rather than the exception*. J Exp Med. 2005;(202):197–201.

24. Vejbaesya S., Chierakul N., Luangtrakool P. *NRAMP1 and TNF-Alpha polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Thais*. Respiratory. 2007;(12):202–6.

25. Hamdan H.Z., Kubbara E., Adam A.M., Hassan O.S., Suliman S.O., Adam I. *Urinary tract infections and antimicrobial sensitivity among diabetic patients at Khartoum, Sudan*. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet]. 2015 Dec 21 [cited 2019 Feb 13];14(1):26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25896611>

26. Li H.T., Zhang T.T., Zhou Y.Q., Huang Q.H H.J. *SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a metaanalysis*. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10:3–12

27. C. H. Barton, T. E. Biggs, S. T. Baker, H. Bowen and PGP, Atkinson. *Nrampl 1: a link between intracellular iron transport and innate resistance to intracellular pathogens*. J Leukoc Biol. 1999;66(5):757–762.

28. Blackwell J.M., Searle S., Goswami T. *Understanding the multiple functions of Nrampl1*. Microbes Infect. 2000;(2):317–321.

29. Takahashi K., Hasegawa Y., Abe T., Yamamoto T., Nakashima K., Imaizumi K. et al. *SLC11A1 (formerly NRAMP1) polymorphisms associated with multidrug-resistant tuberculosis*. 2008;1:52–7.

30. Abe T., Iinuma Y., Ando M., Yokoyama T., Yamamoto T. et al. *NRAMP1 polymorphisms, susceptibility and clinical features of tuberculosis*. J Infect. 2003; (46):215–20.

УДК: 616-002.5(085):615.281

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.15>

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ БЕДАКВИЛИНА И ДЕЛАМАНИДА

Рафиг БАЙРАМОВ, канд. мед. наук, доцент, Джейхун ИСМАИЛЗАДЕ, канд. мед. наук, доцент,
Орхан СУЛЕЙМАНОВ, канд. мед. наук.

Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан

e-mail: rafik-bayramov@mail.ru

Резюме

В статье представлены результаты анализа эффективности и безопасности бедаквилина и деламанида у пациентов с множественным лекарственно-устойчивым туберкулезом (МЛУ-ТБ). Исследовано 73 пациента с МЛУ-ТБ легких, получивших лечение бедаквилином и/или деламанидом в течение > 4 недель в сочетании с фоновым режимом, рекомендованном ВОЗ. Всем пациентам схема лечения подбиралась индивидуально, согласно тесту лекарственной чувствительности. Средний возраст пациентов составил 49,1±2,77 лет, мужчины составили 46 (63,0%), женщины – 27 (37,0%). Пациенты были разделены на 3 группы: I группа – 28 пациентов, которым в схему лечения включили бедаквилин, II группа – 25 пациентов, которым в схему лечения включили деламанид, III группа – 20 пациентов лечились обоими препаратами. Через месяц после лечения количество гемоглобина в сравнении с исходным значением в I группе повысилось в среднем на 29,5% (p<0,05), во II и III группах на 31,9% (p<0,05) и 31,4% (p<0,05) соответственно. Среднее значение альбумина повышалось на 13,2%, 14,7% и 20,3% в I, II и III группах соответственно. Концентрация АЛТ и АСТ в крови после лечения снизилась соответственно на 24,0 и 28,2% в I группе, на 29,8 и 36,5% (p<0,05) во II группе, на 32,0 (p<0,05) и 39,0% (p<0,05) в III

группе. Образцы 49 (80,3%), 44 (71,5%) и 28 (45,9%) пациентов были устойчивы к этамбутолу, пиразинамиду и стрептомицину соответственно. Устойчивы к канамицину были 30,1% образцов, к офлоксацину – 68,5%. В 58,9% случаев были положительные посевы мокроты на момент начала лечения бедаквилином и/или деламанидом. Из них 39,7% достигли конверсии культуры. У 43,8% пациентов наблюдались нежелательные реакции. Включение в схему противотуберкулезной терапии препаратов бедаквилин и деламанид способствует клиническому улучшению и снижению бактериывыделения в достаточно короткий срок. Лечение пациентов с МЛУ-ТБ бедаквилином и/или деламанидом было эффективным и хорошо переносимым.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная устойчивость, бедаквилин, деламанид

Summary. Results of treatment of drug-resistant tuberculosis of mycobacteria using bedaquiline and delamanid

The article presents the results of an analysis of the efficacy and safety of bedaquiline and delamanid in patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). We studied 73 patients with MDR-TB of the lungs who received treatment with bedaquiline and / or delamanid for > 4 weeks in combination with a background regimen recommended by the WHO. For all patients, the treatment regimen was selected individually, according to the drug sensitivity test. The average age of patients was 49.1 ± 2.77 years, men were 46 (63.0%), women – 27 (37.0%). The patients were divided into 3 groups: Group I – 28 patients who were included in the treatment regimen with bedaquiline, Group II – 25 patients who were included in the treatment regimen with delamanid, Group III – 20 patients were treated with both drugs. A month after treatment, the amount of hemoglobin in comparison with the initial value in group I increased by an average of 29.5% ($p < 0.05$), in groups II and III by 31.9% ($p < 0.05$) and 31, 4% ($p < 0.05$), respectively. The mean albumin value increased by 13.2%, 14.7% and 20.3% in groups I, II and III, respectively. The concentration of ALT and AST in the blood after treatment decreased, respectively, by 24.0 and 28.2% in group I, by 29.8 and 36.5% ($p < 0.05$) in group II, by 32.0 ($p < 0.05$) and 39.0% ($p < 0.05$) in group III. Samples of 49 (80.3%), 44 (71.5%) and 28 (45.9%) patients were resistant to ethambutol, pyrazinamide, and streptomycin, respectively. Resistant to kanamycin were 30.1% of the samples, to ofloxacin – 68.5%. In 58.9% of cases, sputum cultures were positive at the time of initiation of treatment with bedaquiline and / or delamanid. Of these, 39.7% have achieved culture conversion. Adverse reactions were observed in 43.8% of patients. The inclusion of bedaquiline and delamanid in the anti-tuberculosis therapy regimen promotes clinical improvement and a decrease in bacterial excretion in a fairly short time. Treatment of MDR-TB patients with bedaquiline and/or delamanid was effective and well tolerated.

Key-words: tuberculosis, drug resistance, bedaquiline, delamanid

Rezumat. Rezultatele tratamentului tuberculozei multidrogrezistente cu utilizarea bedaquiline și delamanid

Articolul prezintă rezultatele unei analize a eficacității și siguranței bedaquilinei și delamanidului la pacienții cu tuberculoză multidrogrezistentă (TB-MDR). Am studiat 73 de pacienți cu TB-MDR pulmonară care au primit tratament cu bedaquilină și/sau delamanid timp de >4 săptămâni în combinație cu un regim de fond recomandat de OMS. Pentru toți pacienții, regimul de tratament a fost selectat individual, conform testului de sensibilitate la medicamente. Vârsta medie a pacienților a fost de $49,1 \pm 2,77$ ani, bărbați au fost 46 (63,0%), femei – 27 (37,0%). Pacienții au fost împărțiți în 3 grupuri: Grupul I – 28 de pacienți care au fost incluși în schema de tratament cu bedaquilină, Grupul II – 25 de pacienți care au fost incluși în schema de tratament cu delamanid, Grupul III – 20 de pacienți au fost tratați cu ambele medicamente. La o lună după tratament, cantitatea de hemoglobină în comparație cu valoarea inițială din grupa I a crescut cu o medie de 29,5% ($p < 0,05$), în grupurile II și III cu 31,9% ($p < 0,05$) și 31,4% ($p < 0,05$), respectiv. Valoarea medie a albuminei a crescut cu 13,2%, 14,7% și 20,3% în grupele I, II și, respectiv, III. Concentrația ALT și AST în sânge după tratament a scăzut, respectiv, cu 24,0 și 28,2% în grupa I, cu 29,8 și 36,5% ($p < 0,05$) în grupa II, cu 32,0 ($p < 0,05$) și 39,0% ($p < 0,05$) în grupa III. Eșantioane de 49 (80,3%), 44 (71,5%) și 28 (45,9%) pacienți au fost rezistente la etambutol, pirazinamidă și, respectiv, streptomycină. Cu rezistență la kanamicină au fost 30,1% din probe, la ofloxacină – 68,5%. În 58,9% din cazuri, culturile de spută au fost pozitive la momentul inițierii tratamentului cu bedaquilină și/sau delamanid. Dintre aceștia, 39,7% au realizat conversia culturii. Au fost observate reacții adverse la 43,8% dintre pacienți. Includerea bedaquilinei și delamanidului în regimul de terapie anti-tuberculoză promovează îmbunătățirea clinică și o scădere a eliminării bacteriene într-un timp destul de scurt. Tratamentul pacienților cu TB-MDR cu bedaquilină și/sau delamanid a fost eficient și bine tolerat.

Cuvinte-cheie: tuberculoză, rezistență la medicamente, bedaquilină, delamanid

Введение. Туберкулез (ТБ) остается серьезной проблемой для здоровья, поскольку *Mycobacterium tuberculosis*, главный возбудитель этого заболевания, поражает около одной трети населения. В 2015 г. было оценено 10,4 миллиона случаев туберкулеза, и, хотя заболевание развивается лишь у небольшого процента (5–10%), борьба с ним осложнилась из-за появления штаммов с лекар-

ственной устойчивостью. По данным экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) ежегодно от туберкулеза умирает 1-2 млн человек, заболевает около 8 млн и свыше трети жителей планеты инфицированы микобактериями туберкулеза (МБТ) [2]. Отличительной чертой современного туберкулеза являются быстрое рас-

значимыми инфекциями (ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С), формирование множественной лекарственной резистентности МБТ, высокая скорость их мутаций и устойчивость к клеточным и гуморальным факторам неспецифической защиты макроорганизма. Новая эпидемиология туберкулеза перечеркнула прежний его патоморфоз: теперь доминируют экссудативно-некротические процессы, инфильтративные формы с массивным распадом и образованием гигантских каверн, казеозная пневмония и др. [1, 3].

В силу недостаточно эффективных и безопасных противотуберкулезных препаратов, и схемы лечения туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) – представляет важную проблему здравоохранения. На протяжении трех десятилетий лекарственно-устойчивый туберкулез создавал серьезные проблемы для пациентов, сообществ и глобальных усилий по борьбе с ТБ [4, 5].

Лечение может включать прием многих лекарств в течение длительного периода времени, что приводит к низким показателям успеха лечения и более высокому уровню побочных реакций [4, 5]. Сообщается, что лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза занимает 2 года и сопровождается частыми и серьезными побочными эффектами [4, 5, 6]. Фторхинолоны и инъекционные препараты второго ряда, такие как канамицин, амикацин и капреомицин считаются ключевыми в лечении МЛУ-ТБ, но устойчивость к этим агентам может вызвать появление ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ), который стал новой проблемой всемирного здравоохранения из-за повышенной устойчивости к этим эффективным противотуберкулезным препаратам [7, 8]. Результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ в целом остаются неудовлетворительными, успех составляет в среднем 52%, а результаты лечения пациентов с ШЛУ-ТБ еще более удручающими, успех составляет в среднем 28% [1-3], и чтобы улучшить эти результаты, необходимы новые препараты. По данным ряда исследований, клинические испытания и клинический опыт показали, что к многообещающим новым противотуберкулезным препаратам, обладающими высокой эффективностью и безопасностью при лечении МЛУ-ТБ, можно отнести новые препараты: бедаквилин и деламанид [9-17]. Деламанид, нитроимидазооксазольный агент, который был включен в рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по лечению МЛУ-ТБ, улучшает конверсию посева мокроты за два месяца и долгосрочные результаты лечения при добавлении к оптимизированной фоновой схеме у пациентов с МЛУ-ТБ [18]. Однако, по-прежнему, требуются дополнительные данные об их эффективности и безопасности у пациентов с устойчивым к хинолонам МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ.

Цель настоящего исследования заключалась в анализе эффективности и безопасности бедаквилина и деламанида у пациентов с МЛУ-ТБ.

Материалы и методы. Исследование включало 73 пациентов с МЛУ-ТБ легких, которые получили лечение бедаквилином и / или деламанидом в течение > 4 недель в сочетании с фоновым режимом, рекомендованном ВОЗ. Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской Декларацией и у всех пациентов получено информированное добровольное согласие. Диагноз туберкулеза был поставлен на основании наличия *Mycobacterium tuberculosis* в посевах мокроты. Образцы посевов мокроты всех пациентов прошли тесты на лекарственную чувствительность к 15 противотуберкулезным препаратам на среде Левенштейна – Йенсена. Все тесты выполнены в бактериологической лаборатории. Исследуемые препараты и их критические концентрации для устойчивости были: изониазид 0,2 мг/л⁻¹, рифампин 40 мг/л⁻¹, этамбутол 2 мг/л⁻¹, рифабутин 20 мг/л⁻¹, стрептомицин 10 мг/л⁻¹, амикацин 40 мг/л⁻¹, канамицин 40 мг/л⁻¹, капреомицин 40 мг/л⁻¹, офлоксацин 2 мг/л⁻¹, левофлоксацин 2 мг/л⁻¹, моксифлоксацин 2 мг/л⁻¹, протионамид 40 мг/л⁻¹, циклосерин 30 мг/л⁻¹ и пара-аминосалициловая кислота 1 мг/л⁻¹. Чувствительность к пиразинамиду определяли с помощью теста пиразинамидазы. МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ были выявлены на основании результатов теста к лекарственной чувствительности отдельных пациентов.

Все пациенты проходили режимы противотуберкулезного лечения в соответствии с рекомендациями ВОЗ, адаптированные индивидуально к каждому пациенту в соответствии с предыдущим анамнезом химиотерапии и результатами теста лекарственной чувствительности. Противотуберкулезные препараты – бедаквилин и / или деламанид назначались только в тех случаях, когда невозможно было обеспечить эффективную схему лечения из-за устойчивости к лекарству, нежелательной реакции, плохой переносимости или противопоказания к любому компоненту комбинации режима [2, 14]. Выбор бедаквилина и деламанида основывался на доступности этих препаратов и состоянии пациента [14]. За всеми включенными пациентами медсестры наблюдали соблюдение режима приема лекарств и фиксировали реакции во время лечения. Лабораторные исследования, в том числе мазок мокроты и посев, общий анализ крови, а также функциональные тесты печени и почек проводились каждую неделю во время госпитализации и при каждом ежемесячном амбулаторном посещении больницы в период лечения. Дополнительные лабораторные тесты проводились, если у пациентов проявлялись симптомы, связанные с нежелательными реакциями.

Конверсия посева мокроты определялась в случае получения как минимум двух последовательных отрицательных культур с интервалом не

Таблица 1

Базовые демографические и клинические характеристики групп пациентов с МЛУ-ТБ

Показатель	I группа (n=28)	II группа (n=25)	III группа (n=20)
Пол:			
Мужчины, n (%)	17 (60,7)	15 (60,0)	14 (70,0)
Женщины, n (%)	11 (39,3)	10 (40,0)	6 (30,0)
Возраст, ≥45 лет, n (%)	19 (67,9)	17 (68,0)	15 (75,0)
Индекс массы тела <18,5 кг/м ² , n (%)	10 (35,7)	9 (36,0)	7 (35,0)
Заядлые курильщики, n (%)	12 (42,8)	12 (48,0)	8 (40,0)
Форма туберкулеза, n (%)			
Инфильтративный	11 (39,3)	9 (36,0)	7 (35,0)
Фиброзно-кавернозный	9 (32,1)	9 (36,0)	7 (35,0)
Диссеминированный	8 (28,6)	7 (28,0)	6 (30,0)
Комбинированный внелегочный туберкулез	1 (3,6)	0	0
Распространенность туберкулезного процесса: n (%)			
Двусторонний процесс	15 (53,6)	13 (52,0)	10 (50,0)
Поражение одной доли легкого	11 (39,3)	8 (32,0)	6 (30,0)
Поражение двух долей легкого	2 (7,1)	4 (16,0)	4 (20,0)**
Коморбидные состояния, n (%)			
Сахарный диабет,	6 (21,4)	7 (28,0)	6 (30,0)
Хронические легочные заболевания	1 (3,6)	5 (20,0)	1 (5,0)
Заболевания почек	0	1 (4,0)	0
Заболевания печени	6 (21,4)	6 (24,0)	2 (10,0)
Малигнизация	1 (3,6)	0	0
Предыдущее лечение ТБ, n (%)	27 (96,4)	23 (92,0)	20 (100)
Ранее лечились от МЛУ, n (%)	15 (53,6)	13 (52,0)	18 (90,0)*, **
МЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным препаратам 2-го ряда, n (%)	10 (35,7)	9 (36,0)	8 (40,0)
МЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам, n (%)	23 (82,1)	20 (80,0)	20 (100)
ШЛУ-ТБ, n (%)	8 (28,6)	7 (28,0)	7 (35,0)
Положительный мазок мокроты, n (%)	19 (57,1)	14 (56,0)	13 (65,0)

Примечание: * – статистическая значимость между показателем I и III группы;

** – статистическая значимость между показателем II и III группой ($p < 0,05$)

менее 30 дней у пациентов с положительным исходом мокроты.

Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistica и Microsoft Excel (США), при $p < 0,05$, считающейся статистически значимой. Все данные представлены в виде медианы или числа (в процентах). Для сравнения средних величин между группами использован t-критерий Стьюдента.

Результаты. Включенные в исследование 73 пациента были с МЛУ-ТБ легких, в возрасте от 37 до 60 лет, средний возраст составил $49,1 \pm 2,77$ лет. Пациенты мужского пола составили 46 (63,0%), женского – 27 (37,0%). В зависимости от назначенного приема препаратов пациенты были разделены на 3 группы: I группа – 28 пациентов, которым в схему лечения включили бедаквилин, II группа – 25 пациентов, которым в схему лечения включили деламаид, III группа – 20 пациентов лечились обоими препаратами.

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов приведены в таблице 1.

Как видно, существенных различий в гендерном отношении, количестве пациентов в возрасте старше 45 лет, индексе массы тела менее 18,5 кг/м², а также по формам ТБ между группами не наблюдались. Также существенных различий в группах не отмечалось в отношении пациентов, принимавших противотуберкулезное лечение, с устойчивостью к препаратам 2-го ряда и фторхинолонам, с широкой лекарственной устойчивостью, с положительным мазком мокроты. Статистически значимое различие отмечалось в количестве пациентов, получавших ранее терапию от МЛУ. Таких пациентов в III группе в сравнении с I и II группами было на 40,4% и 40,2% выше, соответственно. Число положительных мазков существенно не различалось.

Анализ изменения количественных показателей показал, что у пациентов исследованных групп средние значения показателей после лечения улучшились (табл. 2).

Таблица 2

Мониторинг показателей у пациентов групп исследования

Показатель	Сроки лечения	I группа (n=28)	II группа (n=25)	III группа (n=20)
Гемоглобин, г/л	До лечения Через 1 месяц	90,4±4,26 128,2±11,68*	88,6±2,37 130,1±10,55*	90,8±1,82 132,3±11,18*
Альбумин, г/л	До лечения Через 1 месяц	30,2±3,14 34,8±1,02	29,6±2,76 34,7±0,92	29,4±3,17 36,9±1,32
Общий билирубин, мкмоль/л	До лечения Через 1 месяц	12,2±1,32 9,6±1,17	12,8±1,88 10,0±1,21	13,5±2,02 11,4±1,45
АЛТ, Е/л	До лечения Через 1 месяц	51,6±2,37 39,2±1,66	55,1±1,88 38,7±1,70	55,9±2,02 38,0±1,63*
АСТ, Е/л	До лечения Через 1 месяц	59,6±1,81 42,8±1,19	60,3±1,67 38,3±1,09*	61,0±2,11 37,2±1,51*

Примечание: * статистическая значимость показателей в группах до и после лечения;

АЛТ-аланин-аминотрансфераза; АСТ-аспартат-аминотрансфераза

Согласно, приведенным данным в табл.2, среднее значение гемоглобина в крови у пациентов всех групп повысилось. Через месяц после лечения количество гемоглобина в сравнении с исходным значением в I группе повысилось в среднем на 29,5% ($p<0,05$), во II и III группах на 31,9% ($p<0,05$) и 31,4% ($p<0,05$) соответственно. Среднее значение альбумина также повышалось на 13,2%, 14,7% и 20,3% в I, II и III группах соответственно. Спустя месяц от начала лечения во всех группах наблюдалось снижение общего билирубина, ферментов АЛТ и АСТ. Более выражено снижались показатели ферментов. Так, концентрация АЛТ и АСТ в крови после лечения снизилась соответственно на 24,0 и 28,2% в I группе, на 29,8 и 36,5% ($p<0,05$) во II группе, на 32,0 ($p<0,05$) и 39,0% ($p<0,05$) в III группе.

Образцы 49 (80,3%), 44 (71,5%) и 28 (45,9%) пациентов были устойчивы к этамбутолу, пиразинамиду и стрептомицин соответственно. Оценка

устойчивости к инъекционным препаратам второго ряда и фторхинолоны показала, что 22 (30,1%) образцов были устойчивы к канамицину, а 50 (68,5%) образцов были устойчивы к офлоксацину (табл.3).

Наблюдались значительные различия в процентном соотношении пациентов, получавших фторхинолоны, линезолид и клофазимин в исследованных группах. Частота использования фторхинолона была значительно ниже в III группе, получавшей оба препарата, чем в I группе, получавшей только бедаквилин. Напротив, частота использования клофазимина была значительно выше в III группе, чем в I группе. Более того, продолжительность лечения бедаквилином и / или деламанидом была значительно больше у пациентов III группы, чем в I и II группах (табл.4).

Из 73 пациентов с МЛУ-ТБ у 43 (58,9%) были положительные посевы мокроты на момент начала лечения бедаквилином и / или деламанидом. Из них 29 (39,7%) достигли конверсии культуры.

Таблица 3

Показатели лекарственной устойчивости у пациентов с МЛУ-ТБ

Препарат	Пациенты с МЛУ-ТБ (n=73) n (%)
Изониазид	73 (100)
Рифампин	73 (100)
Этамбутол	59 (80,8)
Рифабутин	58 (79,4)
Стрептомицин	33 (43,2)
Амикацин	19 (26,0)
Канамицин	22 (30,1)
Капреомицин или виомицин	14 (19,2)
Офлоксацин	50 (68,5)
Левифлоксацин	48 (65,8)
Моксифлоксацин	45 (61,6)
Протионамид	36 (49,3)
Циклосерин	20 (27,4)
Пара-аминосалициловая кислота	24 (32,9)

Таблица 4

Характеристики и клинические исходы пациентов с МЛУ-ТБ, получающих схему лечения на основе бедаквилина и / или деламаманида

Характеристики	I группа (n=28)	II группа (n=25)	III группа (n=20)	T	P
Применяемые препараты, в том числе деламаманид и / или бедаквилин, n	5	5	5	t ₁ 0,19 t ₂ 0,58 t ₃ 0,39	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Лечение любыми инъекционными препаратами, n (%)	18 (64,3)	13 (52,0)	14 (70,0)	t ₁ 0,89 t ₂ 0,41 t ₃ 1,23	p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Длительность терапии инъекционными препаратами, дней	227,0 (200–298)	230,0 (166–267)	229,0 (166–270)	-	-
Лечение любым фторхинолоном, n (%)	19 (67,8)	16 (64,0)	5 (25,0)	t ₁ 0,29 t ₂ 3,20 t ₃ 2,80	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Лечение линезолидом	12 (42,3)	13 (52,0)	18 (90,0)	t ₁ 0,66 t ₂ 4,01 t ₃ 3,09	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05
Лечение клофазимином	4 (14,3)	2 (8,0)	11 (54,0)	t ₁ 0,72 t ₂ 3,07 t ₃ 2,86	p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05

Примечание: p₁ – статистическая значимость между показателем I и II группы;

p₂ – статистическая значимость между показателем I и III группы; p₃ – статистическая значимость между показателем II и III группы (p<0,05)

У 32 (43,8%) пациентов наблюдались нежелательные реакции, что привело к прекращению приема противотуберкулезных препаратов. Оптическая нейропатия и периферическая невропатия выявлена соответственно у 6 и 5 пациентов, принимавших линезолид, у 6 пациентов оптическая нефропатия была вызвана этамбутолом, у 7 – наблюдалось удлинение QTcF, вызванное бедаквилином и / или деламаманидом. Кроме того, у 1 пациента возникли желудочно-кишечные проблемы, вызванные пара-аминосалициловой кислотой и кларитромицином соответственно; у 2 пациентов развилась анемия, вызванная линезолидом; у 2 пациентов развилась азотемия, вызванная канамицином и стрептомицином соответственно; у 1 пациента возникла алоpecia, вызванная деламаманидом и у 1 пациента имела место гепатотоксичность неизвестной причины после отмены деламаманида и бедаквилина.

Обсуждение. Результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ остаются неудовлетворительными. Настоящее исследование показало, что лечение пациентов с МЛУ-ТБ новыми противотуберкулезными препаратами деламаманидом и бедаквилином, в отдельности или в комбинации эффективно и безопасно в сочетании с рекомендуемые ВОЗ фоновыми схемами. Клинические исследования показали, что лечение бедаквилином в течение 24 недель привело к конверсии посева мокроты у 79–81% пациентов через 24 недели и у 62–72% – через 120 недель [9, 15-19]. В крупном наблюдательном когортном исследовании в различных условиях, за исключением условий эксперимента, схемы, содержащие бедаквилин, позволили до-

стичь коэффициент конверсии мокроты > 90% в конце лечения, даже при высокой доле фторхинолон-резистентных ТБ (64,5%) и ШЛУ-ТБ (45,6%) [12]. Сообщается также о высоких коэффициентах конверсии культур в других исследованиях новых противотуберкулезных препаратов у пациентов с МЛУ-ТБ [20-24]. В нашем исследовании общий коэффициент конверсии посевов составил 58,9%. Как видно, показатель не такой высокий, как в наблюдательных когортных исследованиях. Мы думаем, что эта разница может быть вызвана различиями в условиях пациентов, клинических условиях и схемах лечения.

В последние годы опубликованы доказательства переносимости препаратов бедаквилин и деламаманид. Профиль безопасности этих препаратов сегодня кажется лучше, чем ожидалось изначально. Большие надежды возлагаются на то, что они улучшат результаты лечения пациентов с МЛУ-ТБ. В тоже время имеются опасения, что при их внедрении на программном уровне может произойти неправильное лечение. Тем не менее, лучшие результаты будут получены, если программы смогут обеспечить адекватное лечение и последующее наблюдение в специализированных центрах с комплексной поддержкой пациентов, надлежащим управлением нежелательными явлениями, индивидуальными схемами лечения [24]. Мы изучили результаты через месяц приема пациентами бедаквилин и деламаманид. Мы полагаем, что продолжительное лечение этими препаратами может еще больше улучшить результаты лечения и поэтому необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, настоящее исследование показывает, что лечение бедаквилином и деламаанидом может привести к высоким показателям конверсии посевов и потенциально успешному лечению пациентов с МЛУ-ТБ. Хотя количество пациентов, получавших эти препараты небольшое, можно констатировать безопасность и хорошую переносимость препаратов.

Литература

1. R.İ.Bayramov, C.M. İsmayılzadə, U.B.Nağıyeva, Həmzəyeva R.İ. *Ağciyər vərəminin residivi olan xəstələr arasında dərmanlara rezistentlik* //Sağlamlıq jurnalı, 2017, №2,100-106 səh.
2. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization; 2013 (WHO/HTM/TB/2014.08; http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, accessed 28 October 2014). 41 p.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017. Report No.: WHO/HTM/TB/2017.23. Geneva, World Health Organization, 2017. 147 p.
4. Falzon D., Schunemann H.J., Harausz E. et al. *World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis*, 2016 update // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1602308. DOI: 10.1183/13993003.02308-2016
5. Reuter A., Tisile P., von Delft D. et al. *The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified?* // Int J Tuberc Lung Dis., 2017. 21, – p.1114–1126. Q 2017 <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0468>
6. Gandhi N.R., Brust J. C.M., Sarita S.N. *A new era for treatment of drug-resistant tuberculosis* // European Respiratory Journal, 2018. 52, – p. 1801350. DOI: 10.1183/13993003.01350-2018
7. Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L. et al. *WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis* // Lancet, 2016. 387, – p. 2486–2487. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30729-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30729-2)
8. Migliori G.B., Sotgiu G., Gandhi N.R. et al. *Drug resistance beyond extensively drug-resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis* // EurRespir J., 2013. 42, – p. 169–179. DOI: 10.1183/09031936.00136312
9. Pietersen E., Ignatius E., Streicher E.M. et al. *Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study* // Lancet, 2014. 383, – p. 1230–1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62675-6
10. Pym A.S., Diacon A.H., Tang S.J. et al. *Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis* // EurRespir J., 2016. 47, – p. 564–574. DOI: 10.1183/13993003.00724-2015.
11. Guglielmetti L., Le Du D., Jachym M. 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, – p. 188–194. DOI: 10.1093/cid/ciu786
12. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K. 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, – p. 979–985. DOI: 10.5588/ijtld.14.0944.
13. Borisov S.E., Dheda K., Enwerem M. et al. *Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study* // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1700387. DOI: 10.1183/13993003.00387-2017
14. Guglielmetti L., Jaspard M., Le Du D. et al. *Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis* // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1601799. DOI: 10.1183/13993003.01799-2016.
15. Mok J., Kang H., Hwang S.H. et al. *Interim outcomes of delamanid for the treatment of MDR- and XDR-TB in South Korea* // J Antimicrob Chemother, 2018. 73, – p. 503–508. DOI: 10.1093/jac/dkx373
16. Olaru I.D., Heyckendorf J., Andres S. et al. *Bedaquiline-based treatment regimen for multidrug-resistant tuberculosis* // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1700742. DOI: 10.1183/13993003.00742-2017
17. Pontali E., Sotgiu G., D'Ambrosio L. et al. *Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence* // EurRespir J., 2016. 47, – p. 394–402. DOI: 10.1183/13993003.01891-2015
18. Pontali E., D'Ambrosio L., Centis R. et al. *Multidrug-resistant tuberculosis and beyond: an updated analysis of the current evidence on bedaquiline* // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1700146. DOI: 10.1183/13993003.00146-2017
19. World Health Organization. *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance*. WHO/HTM/TB/2014.23. Geneva, World Health Organization, 2014. 70 p.
20. Гайда А.И., Свешникова О.М., Верховая В.Н. и др. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туберкулез и болезни лёгких, 2018. 96, № 7, – с. 5-10. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-7-5-10
21. Hafkin J., Hittel N., Martin A. et al. *Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use* // EurRespir J., 2017. 50, – p. 1700311. DOI: 10.1183/13993003.00311-2017
22. Hewison C., Ferlazzo G., Avaliani Z. et al. *Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients* // Emerg Infect Dis., 2017. 23, – p. 1746–1748. DOI: 10.3201/eid2310.170468
23. Kuksa L., Barkane L., Hittel N. et al. *Final treatment outcomes of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis patients in Latvia receiving delamanid-containing regimens* // EurRespir J., 2017. 50, – p. 1701105. DOI: 10.1183/13993003.01105-2017
24. Udawadia Z.F., Ganatra S., Mullerpattan J.B. *Compassionate use of bedaquiline in highly drug-resistant tuberculosis patients in Mumbai, India* // EurRespir J., 2017. 49, – p. 1601699. DOI: 10.1183/13993003.01699-2016
25. Kim C.T., Kim T.-O., Shin H.-J. et al. *Bedaquiline and delamanid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre cohort study in Korea* // European Respiratory Journal, 2018. 51, – p. 1702467. DOI: 10.1183/13993003.02467-2017