© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616-002.5:579.873.21:615.281.873.21

DOI 10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15

ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

И. А. ВАСИЛЬЕВА¹, А. Г. САМОЙЛОВА², О. В. ЛОВАЧЕВА³, Л. Н. ЧЕРНОУСОВА³, Т. Р. БАГДАСАРЯН³¹Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний МЗ РФ, Москва, Россия²НИИ фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, Россия³ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

Цель исследования: изучить влияние конкретных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов в схемах химиотерапии на эффективность лечения больных туберкулезом с разным спектром множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

Материалы и методы. В исследование включено 412 больных туберкулезом легких с бактериовыделением и разным спектром множественной лекарственной устойчивости возбудителя (117 пациентов с ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ); 120 пациентов с ТБ-преШЛУ и 175 – с ТБ-ШЛУ). Состав пациентов в подгруппах сопоставим по полу и возрасту. Пациентам назначили схему химиотерапии из 5-6 препаратов, учитывая лекарственную устойчивость возбудителя. В качестве суррогатной точки эффективности лечения избрано прекращение бактериовыделения (культуральный метод) к году химиотерапии. Оценку влияния конкретных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения проводили путем вычисления отношения шансов (ОШ) достижения суррогатной точки у пациентов, получавших и не получавших этот препарат.

Результаты. В подгруппе ТБ-преШЛУ достоверное повышение шансов абациллирования продемонстрировали препараты: этамбутол (ОШ 11,8), пиразинамид (ОШ 10,2), моксифлоксацин (ОШ 7,8), капреомицин (ОШ 4,41). Все 11 пациентов, получавших бедаквилин, прекратили бактериовыделение.

В подгруппе ТБ-ШЛУ положительное достоверное влияние на абациллирование установлено для бедаквилина (ОШ 9,62), линезолида (ОШ 8,15), цикloserина (ОШ 7,88), пиразинамида (ОШ 7,29), моксифлоксацина (ОШ 7,08), этамбутола (ОШ 6,69). Препарат офлоксацин продемонстрировал достоверное отрицательное влияние на процесс абациллирования (95%-ный ДИ 0,06-0,32).

Ключевые слова: туберкулез легких, МЛУ МБТ, ШЛУ МБТ, химиотерапия туберкулеза, линезолид, бедаквилин, фторхинолоны

Для цитирования: Васильева И. А., Самойлова А. Г., Ловачева О. В., Черноусова Л. Н., Багдасарян Т. Р. Влияние разных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 9-15. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15

THE EFFECT OF DIFFERENT TB DRUGS AND ANTIMICROBIAL AGENTS ON THE EFFICIENCY OF TREATMENT OF TUBERCULOSIS PATIENTS WITH MULTIPLE DRUG RESISTANCE

I. A. VASILYEVA¹, A. G. SAMOYLOVA², O. V. LOVACHEVA³, L. N. CHERNOUSOVA³, T. R. BAGDASARYAN³¹National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia²Research Institute of Phthiopulmonology by I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia³Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

Objective of the study: to study the effect of specific TB drugs and antimicrobial agents constituting chemotherapy regimens on the efficiency of treatment of tuberculosis patients with various patterns of multiple drug resistance.

Subjects and Methods. 412 pulmonary tuberculosis patients with bacillary excretion and various patterns of multiple drug resistance were enrolled into the study (117 patients with MDR TB (non pre-XDR and non-XDR); 120 patients with pre-XDR TB and 175 with XDR TB). Patients in the subgroups were compatible regarding sex and age. The patients were prescribed regimens including 5-6 drugs in accordance with their drug resistance pattern. The time of sputum conversion (by culture) versus the year of treatment was selected as a surrogate endpoint. The effect of specific TB drugs and antimicrobial agents on treatment efficiency was assessed through calculation of odds ratio (OR) of achieving a surrogate endpoint in the patients receiving and not receiving a certain drug.

Results. In the subgroup of pre-XDR TB, the following drugs demonstrated the valid increase of odds of sputum conversion: ethambutol (OR 11.8), pyrazinamide (OR 10.2), moxifloxacin (OR 7.8), capreomycin (OR 4.41). Sputum conversion was achieved in all 11 patients treated with bedaquiline.

In the subgroup of XDR TB, the following drugs provided a positive effect on the achievement of sputum conversion: bedaquiline (OR 9.62), linezolid (OR 8.15), cycloserine (OR 7.88), pyrazinamide (OR 7.29), moxifloxacin (OR 7.08), and ethambutol (OR 6.69). Ofloxacin demonstrated a confident negative effect on achieving sputum conversion (95% CI 0.06-0.32).

Key words: pulmonary tuberculosis, MDR TB, XDR TB, tuberculosis chemotherapy, linezolid, bedaquiline, fluoroquinolones

For citations: Vasilyeva I. A., Samoylova A. G., Lovacheva O. V., Chernousova L. N., Bagdasaryan T. R. The effect of different TB drugs and antimicrobial agents on the efficiency of treatment of tuberculosis patients with multiple drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 10, P. 9-15. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-10-9-15

Распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (ТБ-МЛУ) в мире продолжает увеличиваться, а в РФ это происходит на фоне улучшения эпидемического процесса по туберкулезу в целом [1, 12], поэтому изучение возможностей лечения ТБ-МЛУ является актуальным, особенно его разновидности – туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ТБ-ШЛУ). Начиная с 2012 г. сведения об оценке и регистрации случаев ТБ-МЛУ и ТБ-ШЛУ в странах мира, а также данные об охвате таких больных лечением и результатах его стали ежегодно публиковать в глобальных отчетах ВОЗ [12]. Лекарственные препараты, применяемые для лечения ТБ-МЛУ и ТБ-ШЛУ, по классификации ВОЗ подразделяются на четыре основные группы: к группе А относятся фторхинолоны – левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин; группа В включает инъекционные препараты резервного ряда – амикацин, капреомицин, канамицин; группа С – другие препараты резервного ряда – этионамид или протионамид, циклосерин или теризидон, линезолид, клофазимин; группа D состоит из трех подгрупп: D1 включает пиразинамид, этамбутол и изониазид в высоких дозах, D2 – бедаквилин и деламанид, D3 – аминосалициловую кислоту, имипенем + циластатин, меропенем, амоксициллин + клавулановая кислота, тиацетазон. Предложенная ВОЗ классификация отражает приоритетность включения препаратов в схему химиотерапии (ХТ) [21]. Из них в РФ на настоящий момент для лечения туберкулеза не используются имипенем + циластатин и меропенем из-за недоказанной эффективности, а также гатифлоксацин, клофазимин, деламанид, тиацетазон, которые не зарегистрированы в стране. Очень важным направлением, наряду с изучением безопасности применения препаратов, является получение доказательств их эффективности при ТБ-МЛУ и ТБ-ШЛУ. Специалистами отдела инфекционных заболеваний США при анализе результатов лечения 506 больных ТБ-ШЛУ обнаружено, что применение фторхинолонов последнего поколения в схемах ХТ значительно повышает вероятность эффективного курса даже при лабораторном подтверждении лекарственной устойчивости к фторхинолонам [15]. Бактериостатические препараты ПАСК, тиамины, циклосерин уже давно используются при лечении больных ТБ-МЛУ, но проведенный в 2012 г. метаанализ установил, что применение ПАСК не связано с успешным лечением при ТБ-МЛУ [3]. Такие препараты, как амоксициллина клавуланат и кларитромицин, показали свою активность в отношении микобактерий туберкулеза (МБТ) с ШЛУ *in vitro* [5-7]. Считается, что эти средства допустимо использовать в случаях ТБ-ШЛУ, когда без них невозможно создать адекватную схему ХТ. При этом есть исследования [14, 22], в которых не установлена связь приема макролидов с эффективным лечением ТБ-МЛУ.

Особое внимание в мире уделяется эффективности применения при ТБ-ШЛУ недавно появившихся препаратов – линезолида и бедаквилина. Антибиотик класса оксазолидинонов – линезолид – зарекомендовал себя как самый перспективный в лечении ТБ-ШЛУ из всех антибактериальных препаратов с противотуберкулезной активностью [4, 10, 16, 20]. Установлено также, что линезолид обладает синергизмом с лекарственными препаратами группы фторхинолонов [11, 18]. Метаанализ, проведенный Chang K. C. в 2013 г., показал, что линезолид статистически достоверно влияет на эффективность лечения больных ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ и результат возрастает до 55 и 57% соответственно (в исследовании было 194 пациента из 12 стран мира) [8]. По данным метаанализа, проведенного Сох Н. в 2012 г. (148 пациентов из 11 исследований) при лечении ТБ-МЛУ, включая ТБ-ШЛУ, эффективность лечения составила 67,99%, если в схеме ХТ использовали линезолид [9], а, по другим данным, достигала 81,8% [19, 20]. По данным ретроспективного анализа, проведенного группой специалистов под руководством Migliori G. В., зафиксировано, что у больных ТБ-МЛУ, включая ТБ-ШЛУ, абациллирование происходит значительно быстрее при использовании в схеме лечения линезолида [17]. Ряд стран уже используют в практике схемы ХТ, включающие линезолид, у больных туберкулезом с ШЛУ МБТ [2], а в РФ это закреплено законодательно (приказ МЗ РФ № 951 от 29 декабря 2014 г.).

Бактерицидный в отношении МБТ препарат бедаквилин (класс диарилхинолинов) воздействует на аденозин-5'-трифосфат (АТФ) синтазу МБТ [14], поэтому не имеет перекрестной резистентности с другими, применяемыми в РФ для лечения туберкулеза, препаратами. ВОЗ опубликовала руководство по его применению в 2013 и 2014 г. Практически нет исследований, в которых воздействие конкретных препаратов, используемых для лечения туберкулеза, анализировалось бы для разновидностей ТБ-МЛУ отдельно: ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ), ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ.

Цель исследования: изучить влияние конкретных противотуберкулезных и антибактериальных препаратов в схемах ХТ на эффективность лечения больных туберкулезом с разным спектром множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

Материалы и методы

В исследование включено 412 больных туберкулезом легких с бактериовыделением и разным спектром множественной лекарственной устойчивости возбудителя. Результаты теста лекарственной чувствительности МБТ были получены как минимум культуральным методом. Кроме объединенной группы из 412 больных (группа ТБ-МЛУ), сформировано 3 подгруппы по разновидностям множественной лекарственной устойчивости возбудителя:

- подгруппа ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) – 117 пациентов, которые выделяли МБТ, имевшие устойчивость только к изониазиду, рифампицину и стрептомицину и/или этамбутолу;
- подгруппа ТБ-преШЛУ – 120 пациентов, которые выделяли МБТ, устойчивые к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и/или этамбутолу и к одному из аминогликозидов (канамицин или амикацин) или фторхинолону (офлоксацин или левофлоксацин);
- подгруппа ТБ-ШЛУ – 175 пациентов, которые выделяли МБТ, устойчивые к изониазиду, рифампицину, стрептомицину и/или этамбутолу, к одному из аминогликозидов (канамицину или амикацину) и фторхинолону (офлоксацин или левофлоксацин).

Из 412 пациентов мужчин было 53,4%, женщин – 46,6%, в возрасте 20-39 лет было 74,0%. Состав пациентов в подгруппах был сопоставим по полу (табл. 1) и возрасту.

Деструктивные изменения в легочной ткани имелись у 95,4% больных из 412.

При этом у больных подгруппы ТБ-ШЛУ преобладал фиброзно-кавернозный туберкулез – 46,5% (82/175) пациентов, тогда как у больных подгруппы ТБ-преШЛУ эта клиническая форма наблюдалась в 34,2% (81/237) случаев, $p < 0,05$ (χ^2). У больных подгруппы ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) преобладал инфильтративный туберкулез – 47,7% (113/237), а у больных подгруппы ТБ-ШЛУ он встречался лишь в 24,0% (42 из 175) случаев, $p < 0,05$ (χ^2).

Доля больных, ранее получавших противотуберкулезные препараты, в подгруппах ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ), ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ составляла 76,1% (89/117), 80,2% (95/120) и 85,7% (150/175) соответственно, попарно $p > 0,05$ (χ^2). При этом в подгруппе ТБ-ШЛУ преобладали больные, получившие ранее 2 курса ХТ и более с использованием препаратов резервного ряда – 77,7% (136 из 175). Для сравнения – в подгруппе ТБ-ШЛУ таких больных было 37,5% (45 из 120), $p < 0,05$ (χ^2), а в подгруппе ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) – 14,5% (17 из 117), $p < 0,05$ (χ^2).

Частота распространенных более 3 долей процессов в подгруппах ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ),

ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ составляла 24,8% (29/117); 27,5% (33/120) и 50,9% (89/175) соответственно, а частота деструктивных изменений размером более 4 см – 20,5% (23/112); 16,5% (19/115) и 48,8% (81/166) соответственно.

Среднее число лекарственных препаратов, к которым при культуральном исследовании была определена устойчивость МБТ, составило 4,3; 6,0 и 7,6 в подгруппах ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ), ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ соответственно. Как видно из представленных данных, подгруппа ТБ-ШЛУ по клиническим параметрам была более сложной.

Все пациенты получали комплексное лечение, основой которого являлась ХТ. После получения индивидуальных результатов по лекарственной устойчивости возбудителя пациентам назначали схему ХТ из 5-6 препаратов с включением капреомицина или амикацина; офлоксацина или левофлоксацина или моксифлоксацина; пипразинамида, протионамида, циклосерина, аминосалициловой кислоты, амоксициллина клавуланата, кларитромицина, линезолида, бедаквилина. Комплексное лечение абсолютного большинства пациентов включало коллапсотерапию (искусственный пневмоперитонеум – у 353 (93,4%) больных, в том числе и в сочетании с клапанной бронхоблокацией – у 15 (4%) пациентов) и терапию сопровождения, направленную на предупреждение и купирование побочных реакций на лекарственные препараты и коррекцию сопутствующей патологии.

В качестве суррогатной точки эффективности лечения была выбрана доля пациентов, прекративших бактериовыделение (культуральный метод) на любом этапе к году ХТ.

Оценку влияния ряда противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на эффективность лечения проводили путем вычисления отношения шансов (ОШ) достижения суррогатной точки у больных, получавших и не получавших этот препарат в схеме ХТ. Также вычисляли 95%-ный доверительный интервал (95%-ный ДИ) для определения значимости бинарного признака и направленности влияния (повышение/понижение шанса). Эти показатели вычислялись как в объединенной группе (группа ТБ-МЛУ), так и в каждой из 3 подгрупп,

Таблица 1. Распределение больных по полу в подгруппах исследования

Table 1. Distribution of patients in the subgroups as per sex

Пол		Подгруппы больных			p (χ^2)
		ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) $n = 117$	ТБ-преШЛУ $n = 120$	ТБ-ШЛУ $n = 175$	
		1	2	3	
Мужской $n = 220$ (53,4%)	абс.	62	64	94	$p_{1,2} = 0,855$ $p_{2,3} = 0,957$ $p_{1,3} = 0,999$
	%	53,0	53,3	53,7	
	95%-ный ДИ	43,95-61,94	44,4-62,12	46,31-61,03	
Женский $n = 192$ (46,6%)	абс.	55	56	81	$p_{1,2} = 0,938$ $p_{2,3} = 0,855$ $p_{1,3} = 0,810$
	%	47,0	46,7	46,3	
	95%-ный ДИ	38,06-56,05	37,84-55,60	38,97-53,69	

сформированных по разновидностям множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

Результаты исследования

Эффективность лечения по абациллированию, подтвержденному методом посева к году лечения (достижение суррогатной точки), была самой высокой в подгруппе ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) и достигла 94% (110/117), у больных подгрупп ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ эти показатели составили 84,2% (101/120) и 70,9% (124/175). По этому показателю достоверные различия были между подгруппой ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) и ТБ-ШЛУ ($p < 0,05$, χ^2), а также между подгруппой ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ ($p < 0,05$, χ^2).

В табл. 2 приведена оценка влияния пиразинамида на достижение суррогатной точки. Получены данные, что включение этого препарата в схему ХТ ассоциируется в объединенной группе ТБ-МЛУ со значительным повышением шанса на прекращение бактериовыделения к году лечения (ОШ 8,02; 95%-ный ДИ 4,67-13,79; $p < 0,05$). Наибольший интерес и практическую значимость имеют сведения о влиянии препарата на эффективность лечения в конкретных подгруппах. Так, положительное влияние пиразинамида было достоверным и выраженным в подгруппах ТБ-преШЛУ (ОШ 10,2; 95%-ный ДИ 3,42-30,40; $p < 0,05$) и ТБ-ШЛУ (ОШ 7,29; 95%-ный ДИ 3,50-15,16; $p < 0,05$). А вот в группе ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) назначение пиразинамида достоверно не влияло на шансы по абациллированию (ОШ 1,05; 95%-ный ДИ 0,12-9,39; $p > 0,05$), хотя на этот факт могло оказать влияние малое число пациентов, не получавших этот препарат.

Таким же образом рассчитано влияние других препаратов на эффективность лечения (достижение суррогатной точки) больных ТБ-МЛУ (табл. 3).

Как видно из табл. 3, у пациентов из подгруппы ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) такие препараты, как амоксициллин с клавулановой кислотой, кларитромицин, бедаквилин и линезолид, не использовали. Остальные же препараты, каждый в отдельности, достоверно не увеличивали шансы прекращения бактериовыделения к году ХТ, хотя капреомицин, левофлоксацин, аminosалициловая кислота, моксифлоксацин, канамицин (расположены в порядке убывания ОШ) показали положительные тенденции. Следует учитывать, что пациенты не получали тот или иной препарат в основном в случаях лекарственной устойчивости к нему выделяемого ими возбудителя, но в этой подгруппе любой препарат было возможно заменить другим практически равным по воздействию на популяцию микобактерий, поэтому результаты лечения оставались хорошими. Иное дело в подгруппах ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ, где из-за устойчивости МБТ к большому числу препаратов влияние каждого препарата с сохраненной чувствительностью возрастает. Наиболее показательно это на примере этамбутола: наличие устойчивости к нему МБТ не влияло на результаты лечения в подгруппе ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ), но в других двух подгруппах (ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ) достоверно снижало шансы на абациллирование.

В подгруппе ТБ-преШЛУ препараты канамицин, офлоксацин, кларитромицин не использовали, а достоверное повышение шансов на абациллирование продемонстрировали препараты этамбутол (ОШ 11,8), пиразинамид (ОШ 10,2), моксифлоксацин (ОШ 7,8), капреомицин (ОШ 4,41). Также достоверное влияние продемонстрировал бедаквилин, но рассчитать ОШ не удалось из-за 100% абациллирования 11 больных, получавших бедаквилин в этой подгруппе.

В подгруппе ТБ-ШЛУ препараты амикацин, канамицин и теризидон не использовали. Также нет

Таблица 2. Частота прекращения бактериовыделения к году химиотерапии у больных МЛУ туберкулезом при включении пиразинамида в схему лечения

Table 2. The frequency of sputum conversion by the year of treatment in MDR TB patients when pyrazinamide is added to the regimen

Пиразинамид	Число больных	Результат посева к году ХТ		ОШ	95%-ный ДИ	p
		МБТ(-)	МБТ(+)			
Объединенная группа ТБ-МЛУ (412 пациентов)						
получали	303	275	28	8,02	4,67-13,79	< 0,05
не получали	109	60	49			
Группа ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) (117 пациентов)						
получали	101	95	6	1,05	0,12-9,39	> 0,05
не получали	16	15	1			
Группа ТБ-преШЛУ (120 пациентов)						
получали	97	89	8	10,2	3,42-30,40	< 0,05
не получали	23	12	11			
Группа ТБ-ШЛУ (175 пациентов)						
получали	105	91	14	7,29	3,50-15,16	< 0,05
не получали	70	33	37			

Таблица 3. Частота прекращения бактериовыделения к году химиотерапии у больных МЛУ туберкулезом при включении разных препаратов в схему химиотерапии

Table 3. The frequency of sputum conversion versus the year of treatment in MDR TB patients when various drugs are added to chemotherapy regimen

Препараты	Объединенная ТБ-МЛУ группа (412 пациентов)			Подгруппы								
				ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) (117 пациентов)			ТБ-преШЛУ (120 пациентов)			ТБ-ШЛУ (175 пациентов)		
	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	p
пиразинамид	8,02	4,67-13,79	< 0,05	1,05	0,12-9,39	> 0,05	10,2	3,42-30,40	< 0,05	7,29	3,5-15,16	< 0,05
этамбутол	3,78	1,93-7,43	< 0,05	0,27	0,04-1,44	> 0,05	11,8	1,52-91,94	< 0,05	6,69	2,26-19,80	< 0,05
амикацин	2,29	1,09-4,81	< 0,05	0,12	0,01-1,03	> 0,05	2,47	0,67-9,10	> 0,05	н/д		
канамицин	6,39	0,85-47,87	> 0,05	1,85	0,21-16,14	> 0,05	н/д			н/д		
капреомицин	0,69	0,38-1,25	> 0,05	3,04	0,35-26,20	> 0,05	4,41	1,59-12,2	< 0,05	100% применение		
офлоксацин	0,41	0,24-0,69	< 0,05	0,16	0,02-1,38	> 0,05	н/д			0,14	0,06-0,32	< 0,05
левофлоксацин	2,24	1,24-4,06	< 0,05	2,92	0,34-25,16	> 0,05	1	0,35-2,85	> 0,05	4,43	0,99-19,79	> 0,05
моксифлоксацин	1,77	1,07-2,92	< 0,05	1,25	0,14-11,02	> 0,05	7,8	2,14-28,51	< 0,05	7,08	3,14-15,97	< 0,05
протионамид	1,81	1,06-3,09	< 0,05	0,81	0,17-3,77	> 0,05	1,67	0,59-4,75	> 0,05	1,67	0,80-3,45	> 0,05
циклосерин	2,23	1,33-3,74	< 0,05	0,7	0,13-3,78	> 0,05	0,85	0,28-2,56	> 0,05	9,88	4,32-22,59	< 0,05
теризидон	2,43	0,72-8,17	> 0,05	0,73*	0,08-6,63	> 0,05	1,84	0,39-8,70	> 0,05	н/д		
аминосалициловая кислота	0,71	0,38-1,32	> 0,05	2,69	0,56-12,84	> 0,05	0,77	0,23-2,52	> 0,05	0,47	0,20-1,11	> 0,05
линезолид	2,71	1,25-5,87	< 0,05	н/д			1,98*	0,24-16,43	> 0,05	8,15	3,40-19,51	< 0,05
амоксциллин с клавулановой кислотой	0,38	0,21-0,67	< 0,05	н/д			0,63*	0,12-3,31	> 0,05	0,68	0,35-1,32	> 0,05
кларитромицин	0,32	0,18-0,57	< 0,05	н/д			н/д			0,68	0,35-1,32	> 0,05
бедаквилин	12,1	1,64-89,13	< 0,05	н/д			100% абациллирование*			9,62	1,25-73,69	< 0,05

Примечание: н/д – нет данных, т. е. препарат не использовали в этой группе

* – число наблюдений < 15

данных о влиянии капреомицина из-за его использования у всех больных этой подгруппы. Достоверное положительное влияние на абациллирование установлено при включении в схему лечения бедаквилина (ОШ 9,62), линезолида (ОШ 8,15), циклосерина (ОШ 7,88), пиразинамида (ОШ 7,29), моксифлоксацина (ОШ 7,08), этамбутола (ОШ 6,69). Препарат офлоксацин единственный продемонстрировал достоверное отрицательное влияние на процесс абациллирования в этой подгруппе (95%-ный ДИ 0,06-0,32).

Так как в подгруппах с тремя разновидностями МЛУ туберкулеза результаты были разными, то следует учитывать, что в объединенной группе – ТБ-МЛУ указанные результаты могут быть воспроизведены только в популяциях, имеющих соотношение между пациентами с ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ, близкое к таковому в данном исследовании 117:120:175=1:1,03:1,5.

Закключение

Оценку влияния ряда противотуберкулезных и антибактериальных препаратов на прекращение бактериовыделения (культуральным методом к году ХТ) проводили среди больных туберкулезом с МЛУ, получавших и не получавших эти препараты в схеме ХТ. Вычисляли показатель отношения шансов достижения прекращения бактериовыделения

как в объединенной группе больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (группа ТБ-МЛУ), так и в каждой из 3 подгрупп, сформированных по разновидностям множественной лекарственной устойчивости возбудителя: ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ), ТБ-преШЛУ и ТБ-ШЛУ. Исследовали влияние таких препаратов, как пиразинамид, этамбутол, амикацин, канамицин, капреомицин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, протионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, линезолид, амоксициллин с клавулановой кислотой, кларитромицин, бедаквилин.

У пациентов подгруппы ТБ-МЛУ (без преШЛУ и ШЛУ) амоксициллин с клавулановой кислотой, кларитромицин и бедаквилин, линезолид не использовали. Из остальных препаратов ни один достоверно не увеличивал шансы прекращения бактериовыделения к году ХТ. Очевидно, возможность адекватной замены любого препарата позволяет получать хорошие результаты по абациллированию.

В подгруппе ТБ-преШЛУ препараты канамицин, офлоксацин, кларитромицин не использовали, а достоверное повышение шансов по абациллированию продемонстрировали препараты этамбутол (ОШ 11,8), пиразинамид (ОШ 10,2), моксифлоксацин (ОШ 7,8), капреомицин (ОШ 4,41). Также удалось получить предварительные данные о по-

ложительном влиянии бедаквилина у 11 пациентов этой группы, у которых он применялся в схеме ХТ, и было достигнуто 100% абациллирование.

В подгруппе ТБ-ШЛУ препараты амикацин, канамицин и теризидон не использовали. Также нет данных о влиянии капреомицина из-за его применения у всех больных этой подгруппы. Достоверное положительное влияние на абацилли-

рование установлено при включении в схему ХТ препарата бедаквилина (ОШ 9,62), линезолида (ОШ 8,15), циклосерина (ОШ 7,88), пиразинамида (ОШ 7,29), моксифлоксацина (ОШ 7,08), этамбутола (ОШ 6,69). При этом препарат офлоксацин единственный продемонстрировал достоверное отрицательное влияние на процесс абациллирования в этой подгруппе (95%-ный ДИ 0,06-0,32).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. - М., 2016. - 312 с.
2. Abbate E., Vescovo M., Natiello M., Cufre M. et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2012. - № 67 (2). - P. 473-477.
3. Ahuja S. D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J. N., Becerra M. C., Benedetti A., Burgos M., Centis R., Chan E. D., Chiang C. Y., Cox H., D'Ambrosio L. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients // *PLoS Med.* - 2012. - № 9 (8). - P. 1001-300.
4. Alcalá L., Ruiz-Serrano M. J., Turegano Perez-Fernandez et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2003. - № 47. - P. 416-417.
5. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.* - 2010. - № 10. - P. 621-629.
6. Cavalieri S. J., Biehle J. R., Sanders W. E. Jr. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1995. - № 39 (7). - P. 1542-1545.
7. Chambers H. F., Sipit T., Kocagoz T. Activity of Amoxicillin/Clavulanate in patients with tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.* - 1998. - № 26(4). - P. 874-877.
8. Chang K. C., Yew W. W., Tam C. M., Leung C. C. WHO Group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2013. - doi: 10.1128/AAC.00120-13.
9. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2012. - № 16 (4). - P. 447-454.
10. Fortun J., Martin-Davila P., Navas E., Perez-Elias Ma J., Cobo J., Tato M., Gomez-G De la Pedrosa E., Gomez-Mampaso E., Moreno S. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. // *J. Antimicrobial Chemotherapy.* - 2005. - № 56. - P. 180-185.
11. Garcia-Tapia A., Rodriguez J. C., Royo G., Ruiz M. Action of fluoroquinolones and linezolid on logarithmic- and stationary-phase culture of *Mycobacterium tuberculosis* // *Chemotherapy.* - 2004. - № 50. - P. 211-213.
12. Global tuberculosis report, 2016, WHO/HTM/TB/2016.13
13. Haruaki Tomioka. Current status of some antituberculosis drugs and the development of new antituberculous agents with special reference to their in vitro and in vivo antimicrobial activities // *Current Pharmaceutical Design.* - 2006. - № 12. - P. 4047-4070.
14. Iannini P. B. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval // *Expert Opin Drug Saf.* - 2002. - № 1 (2). - P. 121-128.
15. Jacobson K. R., Tierney D. B., Jeon C. Y., Mitnick C. D., Murray M. B. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* - 2010. - № 51 (1). - P. 41791.
16. Lee M., Lee J., Carroll M. W., Choi H., Min S., Song T. et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis // *N. Engl. J. Med.* - 2012. - № 367 (16). - P. 1508-1518.
17. Migliori G. B. Sotgiu G., Richardson D'Arcy M., Centis R., Facchini A., Guenther G., Spanevello A., Lange C. MDR-TB and XDR-TB: drug resistance and treatment outcomes // *Eur. Respir. J.* - 2009. - № 34 (3). - P. 778-779.

REFERENCES

1. *Tuberkulez v Rossiyskoy Federatsii*, 2012/2013/2014. [Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014]. Moscow, 2016. 312 p.
2. Abbate E., Vescovo M., Natiello M., Cufre M. et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, no. 67(2), pp. 473-477.
3. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M., Banerjee R., Bauer M., Bayona J.N., Becerra M.C., Benedetti A., Burgos M., Centis R., Chan E.D., Chiang C. Y., Cox H., D'Ambrosio L. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients. *PLoS Med.*, 2012, no. 9/8, pp. 1001-300.
4. Alcalá L., Ruiz-Serrano M.J., Turegano Perez-Fernandez et al. In vitro activities of linezolid against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* that are susceptible or resistant to first-line antituberculous drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, no. 47, pp. 416-417.
5. Caminero J., Sotgiu G., Zumla A. et al. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.*, 2010, no. 10, pp. 621-629.
6. Cavalieri S.J., Biehle J.R., Sanders W.E.Jr. Synergistic activities of clarithromycin and antituberculous drugs against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, no. 39 (7), pp. 1542-1545.
7. Chambers H.F., Sipit T., Kocagoz T. Activity of Amoxicillin/Clavulanate in patients with tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, no. 26 (4), pp. 874-877.
8. Chang K.C., Yew W.W., Tam C.M., Leung C.C. WHO Group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, doi: 10.1128/AAC.00120-13.
9. Cox H., Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2012, no. 16 (4), pp. 447-454.
10. Fortun J., Martin-Davila P., Navas E., Perez-Elias Ma J., Cobo J., Tato M., Gomez-G De la Pedrosa E., Gomez-Mampaso E., Moreno S. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, 2005, no. 56, pp. 180-185.
11. Garcia-Tapia A., Rodriguez J.C., Royo G., Ruiz M. Action of fluoroquinolones and linezolid on logarithmic- and stationary-phase culture of *Mycobacterium tuberculosis*. *Chemotherapy*, 2004, no. 50, pp. 211-213.
12. Global tuberculosis report, 2016, WHO/HTM/TB/2016.13
13. Haruaki Tomioka. Current status of some antituberculosis drugs and the development of new antituberculous agents with special reference to their in vitro and in vivo antimicrobial activities. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, no. 12, pp. 4047-4070.
14. Iannini P.B. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opin Drug Saf.*, 2002, no. 1(2), pp. 121-128.
15. Jacobson K.R., Tierney D.B., Jeon C.Y., Mitnick C.D., Murray M.B. Treatment outcomes among patients with extensively drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, no. 51(1), pp. 41791.
16. Lee M., Lee J., Carroll M.W., Choi H., Min S., Song T. et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.*, 2012, no. 367 (16), pp. 1508-1518.
17. Migliori G.B. Sotgiu G., Richardson D'Arcy M., Centis R., Facchini A., Guenther G., Spanevello A., Lange C. MDR-TB and XDR-TB: drug resistance and treatment outcomes. *Eur. Respir. J.*, 2009, no. 34 (3), pp. 778-779.

18. Rodriguez J.C., Ruiz M., Lopez M., Royo G. Synergic activity of fluoroquinolones and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis* // *Int. J. Antimicrob. Agents.* - 2003. - № 21. - P. 354-356.
19. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J.W. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* - 2012. - № 40 (6). - P. 1430-1442.
20. Tang S., Yao L., Hao X., Zhang X., Liu G., Liu X. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China // *Eur. Respir. J.* - 2015. - № 45 (1). - P. 161-170.
21. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. - Geneva: World Health Organization, - 2016.
22. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment // *Eur. Respir. J.* - 2015. - № 46 (5). - P. 1461-1470.
18. Rodriguez J.C., Ruiz M., Lopez M., Royo G. Synergic activity of fluoroquinolones and linezolid against *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2003, no. 21, pp. 354-356.
19. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar J.W. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2012, no. 40 (6), pp. 1430-1442.
20. Tang S., Yao L., Hao X., Zhang X., Liu G., Liu X. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 45 (1), pp. 161-170.
21. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. October 2016 revision. Geneva, World Health Organization, 2016.
22. Winters N., Butler-Laporte G., Menzies D. Efficacy and safety of World Health Organization group 5 drugs for multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 46 (5), pp. 1461-1470.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Васильева Ирина Анатольевна

Национальный медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний
МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Самойлова Анастасия Геннадьевна

НИИ фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Первый
Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова» МЗ РФ,
кандидат медицинских наук, заместитель директора.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»,
107564, Москва, Яузская аллея, д. 2.

Ловачева Ольга Викторовна

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник клинко-диагностического отдела.
Тел.: 8 (499) 785-91-76.
E-mail: lovoll@yandex.ru

Черноусова Лариса Николаевна

доктор биологических наук, профессор,
руководитель отдела микробиологии.
Тел.: 8 (499) 785-90-91.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Багдасарян Татевик Рафиковна

кандидат медицинских наук,
заведующая 1-м терапевтическим отделением.

FOR CORRESPONDENCE:

Irina A. Vasilyeva

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
4, Dostoevsky St.,
Moscow, 127473

Anastasiya G. Samoylova

Research Institute of Phthisiopulmonology by I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University
Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director.
4, Dostoevsky St., Moscow, 127473

Central Tuberculosis Research Institute,
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564

Olga V. Lovacheva

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Leading Researcher of Clinical Diagnostics Department.
Phone: +7 (499) 785-91-76.
E-mail: lovoll@yandex.ru

Larisa N. Chernousova

Doctor of Biological Sciences, Professor,
Head of Microbiology Department.
Phone: +7 (499) 785-90-91.
E-mail: lchernousova@mail.ru

Tatevik R. Bagdasaryan

Candidate of Medical Sciences,
Head of First Therapy Department.

Поступила 10.08.2017

Submitted as of 10.08.2017