

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДН 616.24-002.5-08

DOI 10.21292/2075-1230-2018-96-3-6-18

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РЕЖИМА ХИМИОТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАЮЩЕГО ПРЕПАРАТ SQ109, У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ

С. Е. БОРИСОВ¹, Е. М. БОГОРОДСКАЯ¹, Г. В. ВОЛЧЕНКОВ³, Е. В. КУЛЬЧАВЕНЯ⁴, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ⁵, С. Н. СКОРНЯКОВ⁶, О. Б. ТАЛИБОВ⁷, А. М. ТИХОНОВ², И. А. ВАСИЛЬЕВА⁶

¹ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

²ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», Москва, Россия

³ГУЗ Владимирской области «Областной противотуберкулезный диспансер», г. Владимир, Россия

⁴ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, Россия

⁵ГУЗ «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Архангельск, Россия

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, Россия

⁷ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва, Россия

Цель исследования: определение эффективности и безопасности препарата SQ109 в составе стандартных схем лечения, используемых при туберкулезе легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* (МЛУ МБТ).

Материалы и методы. Многоцентровое, двойное, слепое, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в двух параллельных группах проведено с 31 октября 2012 г. по 30 сентября 2016 г. в 6 исследовательских центрах, расположенных в пяти городах Российской Федерации.

Основные результаты. 1. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное посевами мокроты на жидких средах, к концу 6-го мес. интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ при режиме лечения, включающем препарат SQ109, отмечено достоверно чаще, чем при режиме, содержащем только существующие противотуберкулезные препараты: как для популяции ИТТ (61,0% против 42,9%, $p = 0,0412$), так для популяции РР (79,7% против 61,4%, $p = 0,0486$). 2. Статистически значимых различий в сроках достижения прекращения бактериовыделения между группами не выявлено, но к концу 8-й нед. лечения отмечена негативация мокроты у 52% больных группы SQ109 при 38% в группе плацебо. Медиана срока прекращения бактериовыделения при исследовании на жидких средах в группе SQ109 составила 56 дней, а в группе плацебо – 84 дня. 3. Применение препарата SQ109 на фоне базовой химиотерапии туберкулеза легких с МЛУ МБТ не привело ни к росту частоты нежелательных явлений, ни к увеличению степени их тяжести, ни к появлению новых вариантов нежелательных явлений в сравнении с базисной противотуберкулезной терапией данной группы больных в сочетании с плацебо. 4. Результаты исследования позволяют сделать вывод об эффективности и удовлетворительной переносимости (сопоставимой с переносимостью плацебо) препарата SQ109 в составе комплексной этиотропной химиотерапии больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ.

Ключевые слова: препарат SQ109, туберкулез легких, множественная лекарственная устойчивость *M. tuberculosis*

Для цитирования: Борисов С. Е., Богородская Е. М., Волченков Г. В., Кульчавеня Е. В., Марьяндышев А. О., Скорняков С. Н., Талибов О. Б., Тихонов А. М., Васильева И. А. Эффективность и безопасность режима химиотерапии, включающего препарат SQ109, у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 6-18. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-6-18

EFFICIENCY AND SAFETY OF CHEMOTHERAPY REGIMEN WITH SQ109 IN THOSE SUFFERING FROM MULTIPLE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

S. E. BORISOV¹, E. M. BOGORODSKAYA¹, G. V. VOLCHENKOV³, E. V. KULCHAVENYA⁴, A. O. MARYANDYSHEV⁵, S. N. SKORNYAKOV⁶, O. B. TALIBOV⁷, A. M. TIKHONOV², I. A. VASILIEVA⁶

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russia

³Vladimir Regional TB Dispensary, Vladimir, Russia

⁴Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

⁵Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary, Arkhangelsk, Russia

⁶National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

⁷A. I. Yevdokimov State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

The objective of the study: to assess efficiency and safety of SQ109 used within standard treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB).

Subjects and Methods. A multi-center, double, blind, randomized, placebo-controlled study was conducted in two parallel groups from September 21, 2012 to September 30, 2016, in 6 research centers located in 5 cities of the Russian Federation.

Main results. 1. Cessation of bacillary excretion confirmed by cultures on liquid media by the end of the 6th month of the intensive phase of chemotherapy in pulmonary MDR TB patients receiving SQ109 was observed confidently more often versus treatment regimens containing only existing anti-tuberculosis drugs: both for ITT population (61.0% versus 42.9%, $p = 0.0412$), and PP population (79.7% versus 61.4%, $p = 0.0486$). 2. There were no statistically significant differences in the achievement of sputum conversion between the groups, but by the end of the 8th week, the sputum converted in 52% of patients in the group treated with SQ109 versus 38% in the group taking a placebo. The median time of bacillary excretion cessation confirmed by culture on liquid media in SQ109 group made 56 days, while in the placebo group it was 84 days. 3. Use of SQ109 along with basic chemotherapy for pulmonary MDR TB did not result in the higher frequency of adverse events, worsening of their severity, development of new variants of adverse events compared to the basic anti-tuberculosis treatment of this group of patients in combination with placebo. 4. Results of the study allow concluding that SQ109 is an effective drug, satisfactory tolerated (compatible with tolerability of placebo) being a part of integral etiotropic chemotherapy of pulmonary MDR TB patients.

Key words: SQ109, pulmonary tuberculosis, multiple drug resistance of *M. tuberculosis*

For citations: Borisov S.E., Bogorodskaya E.M., Tikhonov A.M., Volchenkov G.V., Kulchavenya E.V., Maryandyshev A.O., Skorniyakov S.N., Talibov O.B., Vasilieva I.A. Efficiency and safety of chemotherapy regimen with SQ109 in those suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 3, P. 6-18. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-3-6-18

Туберкулез сохраняет место среди ведущих проблем здравоохранения во многих странах мира. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), *M. tuberculosis* (МБТ) инфицировано более 2 млрд людей во всем мире, в 2014 г. туберкулезом заболело 9,6 млн человек и 1,5 млн умерло от этого заболевания [14]. В России, несмотря на положительную динамику эпидемиологических показателей в течение последних семи лет (с 2009 г.), число заболевших сохраняется высоким: в 2015 г. туберкулез был впервые диагностирован у 84 515 человек в 2016 г. – у 78 121 человека [4].

Успешному решению проблемы туберкулеза препятствует ряд факторов медико-биологического и социально-экономического характера, среди которых большое значение имеет устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Лекарственная устойчивость (ЛУ) МБТ, особенно *множественная* (МЛУ – одновременная устойчивость к наиболее эффективным ПТП основного ряда – рифампицину и изониазиду), является наиболее значимым фактором, негативно сказывающимся на эффективности лечения [12]. Применение менее эффективных и более токсичных ПТП второго ряда требует чрезвычайно длительных сроков лечения (до 24 мес.) и сопровождается выраженными побочными эффектами [30]. Это затрудняет реализацию алгоритма ВОЗ [28], принятого в последних российских руководствах [3, 5] и подразумевающего последовательное включение в режим химиотерапии больных туберкулезом с МЛУ МБТ от 4 до 6 ПТП.

Невозможность включения в режим химиотерапии достаточного числа ПТП приводит, как доказано в метаанализах лечения значительных групп больных, не только к снижению эффективности химиотерапии и повышению смертности пациентов, но и к расширению (амплификации) спектра ЛУ МБТ [6, 7, 16, 24], что усугубляет клинические и эпидемиологические проблемы. В результате формируется группа больных, представляющих серьезную эпидемическую опасность для окружающих и обеспечивающих расширенное воспроизводство случаев заболевания туберкулезом с МЛУ возбу-

дителя [12, 20]. В связи с этим необходима разработка принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на новых ПТП с уникальным механизмом действия, ЛУ к которым практически отсутствует [13, 31].

Одним из таких препаратов является SQ109, аналог этамбутола, активный в отношении многих микроорганизмов, в том числе рода *Mycobacterium*, включая МБТ [15, 25]. SQ109 ингибирует синтез микобактериальной клеточной стенки, его мишенью является транспортный протеин клеточной стенки MmpL3 – трансмембранный переносчик трегалозы мономиколата, участвующего в синтезе миколовой кислоты [19, 26]. Установлено, что SQ109 также ингибирует ферменты MenA и MenG, участвующие в биосинтезе хинона, и влияет на клеточное дыхание и электронный трансфер: разобщает действие протондвижущей силы и снижает синтез АТФ [18, 27].

SQ109 (N-адамantan-2-ил-N'-(3,7-диметилота-2,6-диэтил)-этан-1,2-диамин дигидрохлорид) является небольшой молекулой, которая сохраняет свою фармакологическую активность при пероральном приеме и достаточно быстро проникает в периферические ткани. SQ109, как и другие липофильные препараты, быстро проникает в межклеточное пространство и внутрь клетки. Максимальные концентрации препарата определяются (в порядке убывания концентраций) в легочной ткани, лимфоидной ткани, ткани желудочно-кишечного тракта, а также в селезенке и почках. SQ109 интенсивно метаболизируется микросомальной ферментной системой печени, в его метаболических превращениях из изоферментов цитохрома P450 участвуют лишь CYP2D6 и CYP2C19, что снижает вероятность неблагоприятного фармакокинетического взаимодействия с основными ПТП (так как последние не подавляют активности этих ферментов). Полученные в ходе доклинических и клинических исследований I фазы данные показали, что по антимикобактериальному действию и фармакокинетическим параметрам препарат SQ109 является перспективным противотуберкулезным средством, в первую очередь для лечения туберку-

леза с МЛУ МБТ, когда достоверно эффективных препаратов может не хватить для обеспечения адекватного режима химиотерапии [8, 25, 29].

Цель исследования: определение эффективности и безопасности препарата SQ109 в составе стандартных схем лечения, используемых при туберкулезе легких с множественной ЛУ МБТ.

Материалы и методы

Многоцентровое, двойное, слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в двух параллельных группах проведено с 31 октября 2012 г. по 30 сентября 2016 г. в пяти городах Российской Федерации: в г. Москве (ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»), г. Архангельске (ГУЗ «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер»), г. Владимире (ГУЗ Владимирской области «Областной противотуберкулезный диспансер»), г. Екатеринбурге (ФГБУ «Национальный медицинского исследовательского центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России) и г. Новосибирске (ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России).

Отбор пациентов и их включение в исследование. Больные туберкулезом, поступавшие в участвовавшие в исследовании медицинские учреждения, подвергались скрининговому обследованию, в ходе которого определяли наличие всех критериев включения и полное отсутствие критериев невключения. Для участия в исследовании были отобраны пациенты, которые полностью могли понять его риск, пользу и возможные нежелательные явления (НЯ), и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения пациентов в исследование

1. Возраст от 18 до 65 лет включительно.
2. Наличие туберкулеза легких, подтвержденное рентгенологическим исследованием и бактериовыделением, определенным методом микроскопии мокроты не ранее чем за 2 нед. до начала скрининга.
3. МЛУ возбудителя, подтвержденная исследованием культуры МБТ, выделенной из мокроты больного не ранее чем за 6 мес. до начала скрининга.
4. Тяжесть состояния не менее 60 баллов по шкале Karnofsky.
5. Готовность придерживаться адекватных методов контрацепции.

Критерии невключения пациентов в исследование

1. Тяжелые и плохо контролируемые сопутствующие заболевания, требующие активного лечения.
2. Беременность или кормление грудью.
3. Наличие ВИЧ-инфекции.
4. Сопутствующие заболевания легких, сказывающиеся на результатах лечения туберкулеза:

пневмокониозы, злокачественные опухоли, саркомы, врожденные пороки развития.

5. Наличие туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов, туберкулеза внелегочных локализаций.

6. Широкая лекарственная устойчивость возбудителя – устойчивость МБТ одновременно к левофлоксацину и как минимум к одному из инъекционных препаратов резерва (канамицин/амикацин/капреомицин), доказанная посевами МБТ на плотных и/или жидких средах.

7. Длительность скорректированного интервала QT (QTc) более 450 мс, наличие в анамнезе синдрома удлинения интервала QT или необходимость применения лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT.

8. Отклонения в биохимическом и клиническом анализах крови:

- активность АСТ и/или АЛТ, уровень общего билирубина сыворотки крови выше верхней границы нормы более чем в 2 раза;
- уровень креатинина сыворотки выше верхней границы нормы более чем в 1,5 раза;
- уровень калия сыворотки менее 3,0 ммоль/л;
- уровень гемоглобина периферической крови менее 80 г/л;
- содержание тромбоцитов в периферической крови менее $50,0 \times 10^9$ /л.

Режимы этиотропного лечения больных. Пациенты, отобранные для участия в исследовании по результатам скрининга, были случайным образом распределены на две группы исследования (табл. 1). Все пациенты получали противотуберкулезную терапию, режим которой соответствовал IV режиму химиотерапии, определенному действующими на дату начала исследования нормативными документами [1], в сочетании либо с препаратом SQ109 (основная группа), либо с плацебо (группа сравнения), которое не содержало действующего вещества, но по органолептическим свойствам не отличалось от исследуемого препарата.

Пациенты принимали исследуемый препарат (или плацебо) по две таблетки (по 150 мг) в сутки однократно (по возможности утром), запивая водой. Окончание интенсивной фазы терапии

Таблица 1. Режимы этиотропной терапии у больных основной группы и группы сравнения

Table 1. Etiotropic treatment regimens in the main and comparison groups

Режимы этиотропной терапии	Интенсивная фаза (24 нед.)	Фаза продолжения (с 25-й нед.)
1. Стандартный режим IV (группа сравнения)	[Z] [E] K/A/Cap Pt/Et Lev Cs [PAS] + плацебо ежедневно	Режим лечения, соответствующий требованиям национальных нормативных документов России
2. Экспериментальный режим (основная группа – в режим этиотропной терапии включен исследуемый препарат SQ109)	[Z] [E] K/A/Cap Pt/Et Lev Cs [PAS] + SQ109 ежедневно	

определяли по факту приема 168 суточных доз исследуемого препарата/плацебо на протяжении не менее 168 и не более 196 дней. По завершении 24 нед. интенсивной фазы лечения с включением исследуемого препарата пациенты обеих групп продолжили лечение в соответствии с действующими рекомендациями. При отрицательном результате микроскопии мокроты в конце 24-й нед. лечения начинали фазу продолжения лечения, при сохранении положительного результата интенсивную фазу лечения продолжали.

Рандомизация пациентов, включенных в исследование. Пациентов включали в ту или иную группу в соответствии с рандомизационным планом в соотношении 1:1, в процессе телефонного звонка, сбалансированно по участвующим исследовательским центрам. О том, в какую группу включен пациент, не было известно ни исследователям, ни пациентам. Для уравнивания групп по прогностическим факторам эффективности лечения туберкулеза с МЛУ МБТ проводили предварительную стратификацию по возрасту (пациенты от 18 до 40 лет и от 40 до 65 лет) и по распространенности специфического поражения легочной ткани (одностороннее или двустороннее).

Методы исследования

Обследование *при скрининге* включало сбор анамнеза и жалоб, физикальное исследование (включая измерение роста и массы тела), общие клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, калий), исследование крови на антитела к ВИЧ, вирусам гепатита В и С, ЭКГ с определением скорректированного интервала QTc (по Фредерику), рентгенологическое исследование органов грудной клетки (обзорная рентгенография и компьютерная томография). По показаниям назначали консультации кардиолога, невропатолога, оториноларинголога, окулиста. Все пациентки были осмотрены гинекологом.

Контрольные исследования *в ходе лечения* включали ежемесячную клиническую оценку состояния пациентов с участием оториноларинголога, окулиста и (по показаниям) невропатолога, общие клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови, ЭКГ, рентгенологическое исследование легких и микробиологическое исследование мокроты (прямая и люминесцентная микроскопия, посевы на среду *Middlebrook 7H9* в системе Bactec™ MGIT™ 960 и на среду Левенштейна – Йенсена, с определением лекарственной чувствительности МБТ к ПТП основного и резервного рядов).

Статистическая обработка результатов исследования

При статистическом анализе, проведенном с использованием комплекса непараметрических ме-

тодов (включая критерий χ^2 и точный критерий Фишера), рассматривали три популяции пациентов:

1. Популяция для определения безопасности химиотерапии – все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

2. Популяция, сформированная в соответствии с назначенным вмешательством («по намерению лечить» – *ITT, Intent To Treat*), – все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата и прошедшие как минимум одно контрольное исследование на фоне лечения.

3. Популяция пациентов, пролеченных в соответствии с протоколом (*PP, Per Protocol*), – все пациенты, отвечающие критериям включения, полностью завершившие лечение и выполнившие все запланированные контрольные исследования.

Статистические тесты проведены как двусторонние при уровне значимости различий равном 0,05.

Общая характеристика включенных в исследование больных

Скрининг перед включением в исследование прошли 154 пациента, у 14 (9,1%) были выявлены те или иные критерии невключения, а 140 – были включены в исследование. Среди них было 93 (66,4%) мужчины и 47 (33,6%) женщин в возрасте от до 18 лет до 61 года (средний возраст составил $31,7 \pm 10,9$ года). Подавляющее большинство пациентов было индоевропейцами (136 человек – 97,1%) и относилось к числу постоянных жителей регионов, в которых проводили исследование (132 человека – 94,3%). В группу получавших SQ109 было рандомизировано 77 человек (группа SQ109) и 63 человека – в группу получавших плацебо (группа плацебо). Неравномерность распределения пациентов в группы лечения была связана с режимом стратификационной рандомизации. Статистически значимых различий между группами пациентов по основным характеристикам не выявлено (табл. 2).

Группы исследования достоверно не различались также по частоте сопутствующих заболеваний (хотя бы одно отмечено у 45,5% в группе SQ109 и у 36,5% в группе плацебо) и по их спектру. Наиболее часто регистрировали заболевания желудочно-кишечного тракта (3,9% в группе SQ109 и 6,3% в группе плацебо) и гепатиты (6,5 и 6,3%), заболевания нервной системы (3,9 и 3,2% соответственно).

Клинические проявления интоксикации и респираторные жалобы в группах исследования также были практически идентичны. Наиболее частыми жалобами были кашель (64,9% в группе SQ109 и 65,1% в группе плацебо), отделение мокроты (54,5 и 50,8% соответственно), снижение аппетита (9,1 и 9,5%), потливость (15,6 и 15,9%), длительное повышение температуры тела (6,5 и 6,3%).

По основным характеристикам туберкулезного процесса достоверных различий между больными обеих групп исследования не отмечено (табл. 3). И в группе SQ109, и в группе плацебо преобладали пациенты с двусторонними процессами (76,6 и

Таблица 2. Общая характеристика включенных в исследование пациентов**Table 2. General characteristics of the patients enrolled into the study**

Характеристики туберкулезного процесса	Группа исследования				Всего (n = 140)		Достоверность различий между группами p
	SQ109 (n = 77)		Плацебо (n = 63)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Пол:							> 0,05
мужской	56	72,7	37	58,7	93	66,4	
женский	21	27,3	26	41,3	47	33,6	
Расовая принадлежность:							> 0,05
индоевропейцы	76	98,7	60	95,2	136	97,1	
монголоиды	1	1,3	3	4,8	4	2,9	
Возраст (M ± m, min-max)	34,6 ± 11,8 (18-61)		34,9 ± 9,7 (21-61)		34,7 ± 10,9 (18-61)		> 0,05
Длительность проживания в данной местности:							> 0,05
менее 5 лет	4	2,5	4	6,3	8	5,7	
5 лет и более	73	94,8	59	93,7	132	94,3	

77,8% соответственно), умеренными или значительными по протяженности поражениями легочной ткани (76,6 и 82,5% соответственно). Полости деструкции легочной ткани были выявлены у 83,1% больных из группы SQ109 и 90,5% из группы плацебо, причем суммарный диаметр полостей (по обзорной рентгенограмме) составлял 4,0 см и более у 33,8 и 44,4% соответственно. Двусторонние деструктивные процессы имели место у 35,1% больных из группы SQ109 и 46,0% из группы плацебо, инфильтративные изменения в контралатеральном легком – у 59,7 и 52,4% пациентов соответственно.

Длительность заболевания туберкулезом составила от менее чем одного месяца до 12,6 года в группе SQ109 и до 5,5 года в группе плацебо. Однако половина больных в обеих группах была выявлена

в течение 2 мес. перед включением в исследование (медиана равна 2,0 мес.), а 75% – в предшествующие 6 мес. Большинство больных обеих групп начали лечение ПТП еще до включения в исследование, причем у 81,8% пациентов из группы SQ109 и 76,2% из группы плацебо его длительность превышала 1 мес.

У всех пациентов наличие МЛУ МБТ было достоверно подтверждено тем или иным методом. Непосредственно в момент скрининга наличие МЛУ МБТ было подтверждено у 68,8% больных из группы SQ109 и 65,1% больных из группы плацебо, в остальных случаях имелись достоверные сведения об обнаружении МЛУ МБТ в срок до 6 мес. до момента скрининга. Достоверных различий по методам обнаружения МЛУ МБТ между группами исследования не выявлено (табл. 4).

Таблица 3. Характеристики туберкулезного процесса у включенных в исследование пациентов**Table 3. Main characteristics of tuberculosis disease in the patients enrolled into the study**

Характеристики туберкулезного процесса	Группа исследования				Всего (n = 140)		Достоверность различий между группами p
	SQ109 (n = 77)		плацебо (n = 63)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Распространенность поражения легких:							> 0,05
ограниченное поражение*	18	23,4	11	17,5	29	20,7	
умеренное поражение**	31	40,3	20	31,7	51	36,4	
распространенное поражение***	28	36,4	32	50,8	60	42,9	
Локализация поражения легких:							> 0,05
односторонний процесс	18	23,4	14	22,2	32	22,9	
двусторонний процесс	59	76,6	49	77,8	108	77,1	
Наличие полостей распада в легочной ткани:							> 0,05
нет	13	16,9	6	9,5	19	13,6	
одностороннее	37	48,0	28	44,5	65	46,4	
двустороннее	27	35,1	29	46,0	56	40,0	

Примечание:

* – изменения в легочной ткани занимают менее одной четвертой части суммарной площади легких в прямой проекции;

** – более распространенные изменения, чем при ограниченном поражении, но даже будучи двусторонними, занимают менее половины суммарной площади легких в прямой проекции;

*** – изменения в легочной ткани занимают половину и более суммарной площади легких в прямой проекции

Результаты исследования

В основную группу (IV режим химиотерапии с включением препарата SQ109) вошли 77 (55,0%) больных, а в группу сравнения (IV режим в сочетании с плацебо) – 63 (45,0%). Полностью завершили лечение в соответствии с планом 66,2% пациентов основной группы и 66,7% группы сравнения (рис.). Эти показатели соответствуют современной мировой практике клинических исследований у больных туберкулезом с МЛУ МБТ: например, в исследованиях препарата бедаквилин доля завершивших лечение по плану в основной группе составила 56,0% [9] и 63,3% [10].

Оценка эффективности терапии

В качестве первичной переменной эффективности (*end point*) было выбрано число пациентов, у которых на 20-й и 24-й нед. были получены отрицательные результаты посева мокроты на жидкие среды (Vactec™ MGIT™ 960) как наиболее ценный маркер успешного исхода лечения [17].

В популяцию РР были включены все пациенты, у которых посевы были проведены на 20-й и 24-й нед. и соответствовали оценке «положительный» или «отрицательный», контаминированные пробы из анализа популяции РР исключали. Кроме того, при анализе частоты прекращения бактериовыделения (по посеву) не учитывали результаты:

1) пациентов, которые в интенсивной фазе лечения в течение более чем 14 дней получали антибактериальное лечение, не соответствующее протоколу исследования;

2) пациентов, которым потребовалось более 196 дней для завершения интенсивной фазы лечения;

3) пациентов, скончавшихся во время интенсивной фазы терапии.

Всех исключенных из популяции РР больных при анализе популяции ИТТ оценивали как «не ответивших на терапию», т. е. пациентов с отсутствием конверсии результата исследования мокроты.

По результатам посевов на жидкую среду (табл. 5) на 20-й и 24-й неделях лечения получены статисти-

Таблица 4. Диагностика МЛУ МБТ у включенных в исследование пациентов

Table 4. Diagnostics of MDR TB in the patients enrolled into the study

Метод исследования	Группа исследования				Всего (n = 140)		Достоверность различий между группами p
	SQ109 (n = 77)		плацебо (n = 63)		абс.	%	
	абс.	%	абс.	%			
Данные о МЛУ МБТ получены в течение 6 мес. до скрининга	24	31,2	22	34,9	46	31,4	> 0,05
Обнаружение МБТ с МЛУ на этапе скрининга	53	68,8	41	65,1	94	67,1	> 0,05
в том числе:							
исследование в системе Vactec™ MGIT™ 960	19	24,7	18	28,6	37	26,3	> 0,05
исследование на среде Левенштейна – Йенсена	13	16,9	9	14,3	22	15,7	> 0,05
Молекулярно-генетические методы исследования	21	27,3	14	22,2	35	25,0	> 0,05

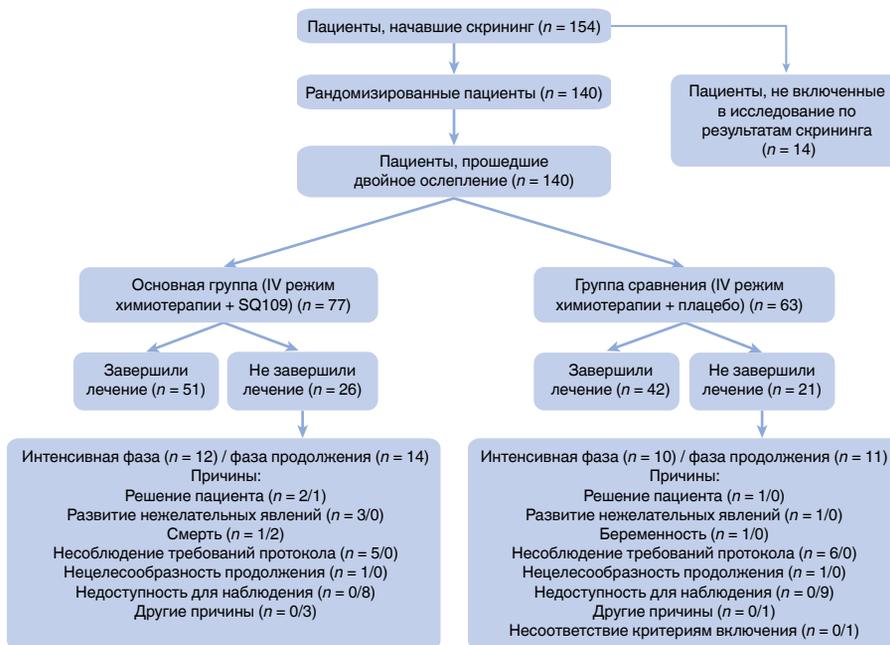


Рис. Поток пациентов в исследовании

Fig. Patients' flow within the study

Таблица 5. Отрицательные результаты микробиологического исследования мокроты на 20-й и 24-й неделях интенсивной фазы лечения

Table 5. Negative results of sputum culture on the 20th and 24th week of the intensive therapy

Метод исследования	Популяция ИТТ		Популяция РР	
	SQ-109	плацебо	SQ-109	плацебо
Микроскопия мокроты				
Число больных в группе	77	63	63	50
Число больных с конверсией мокроты	50	36	50	36
Доля больных с конверсией мокроты (%)	64,9	57,1	79,4	72,0
<i>p</i> (тест Фишера)	0,3460		0,3830	
<i>p</i> (тест χ^2)	0,3855		0,3618	
Посев Вастес™ MGIT™ 960				
Число больных в группе	77	63	59	44
Число больных с конверсией мокроты	47	27	47	27
Доля больных с конверсией мокроты (%)	61,0	42,9	79,7	61,4
<i>p</i> (тест Фишера)	0,0412		0,0486	
<i>p</i> (тест χ^2)	0,0320		0,0411	
Посев на среду Левенштейна – Йенсена				
Число больных в группе	77	63	50	44
Число больных с конверсией мокроты	40	32	40	32
Доля больных с конверсией мокроты (%)	52,0	50,8	80,0	74,4
<i>p</i> (тест Фишера)	1,0		0,6212	
<i>p</i> (тест χ^2)	0,8919		0,5210	

чески значимые отличия между группой SQ109 и группой плацебо как для популяции РР, так и для популяции ИТТ ($p < 0,05$, по двустороннему точному тесту Фишера и тесту χ^2), свидетельствующие о более высокой эффективности режима, включавшего препарат SQ109.

Статистически значимых различий между группами по доле конверсии посевов мокроты на среде Левенштейна – Йенсена не отмечено, что обусловлено более частой контаминацией посевов в обеих группах и меньшей частотой исходного роста МБТ в группе плацебо. Различия в частоте конверсии мокроты по данным микроскопии (64,9% в группе SQ109 и 57,1% в группе плацебо) также не имели статистической значимости. Это связано с тем, что в группе плацебо чаще имел место рост МБТ в системе Вастес™ MGIT™ 960 при отрицательном результате микроскопии мокроты.

При сравнении времени, прошедшего от начала лечения до момента конверсии посевов мокроты (дата первого отрицательного результата, подтвержденного вторым отрицательным результатом при последующем визите), статистически достоверных отличий между группами не получено. При исследовании на жидкой среде была выявлена отчетливая тенденция к более раннему прекращению бактери-

овыделения в группе SQ109 (медиана 56 дней), чем в группе плацебо (медиана 84 дня). Кроме того, в группе SQ109 доля больных с отрицательными посевами на 4-й и 8-й нед. обследования составила 52% по сравнению с 38% в группе плацебо ($p = 0,102$).

Оценка безопасности режимов химиотерапии

Всего в ходе исследования зарегистрировано 868 НЯ у 130 (92,9%) пациентов. В группе SQ109 было отмечено 477 эпизодов НЯ у 72 (93,5%) пациентов, а в группе плацебо – 391 эпизод у 58 (92,1%) пациентов. Большинство НЯ зарегистрировано непосредственно в период приема SQ109 или плацебо (в первые 24 нед. наблюдения): 328 (68,8%) эпизодов у 66 (85,7%) пациентов в группе SQ109 и 261 (66,8%) эпизод у 56 (88,9%) пациентов в группе плацебо. Число эпизодов НЯ у одного пациента составило от 0 до 23 в группе SQ109 и от 0 до 36 в группе плацебо, медиана – 5,0 и 4,5 эпизода у одного пациента соответственно. Интерквартильный размах (Q_3-Q_1) числа эпизодов НЯ в обеих группах равен 5 (8-3 в группе SQ109 и 7-2 в группе плацебо).

Статистически значимых различий в частоте возникновения того или иного вида НЯ в группах исследования не выявлено (табл. 6), причем их спектр в целом соответствовал наблюдаемому при общепринятом лечении больных с МЛУ МБТ [28, 30]. Достоверные различия выявлены только в отношении возникновения клинически не манифестированных изменений на ЭКГ – у 14,3% пациентов из группы SQ109 (11 человек, из них у 6 – клинически незначимое удлинение интервала QTcF) против 1,6% (1 человек) в группе плацебо.

В обеих группах преобладали (более 30%) нарушения функции желудочно-кишечного тракта (включая диарею, тошноту и рвоту), лабораторные отклонения в общем и биохимическом анализе крови, головная боль и головокружение. При анализе динамики показателей общего и биохимического анализов крови и ЭКГ перед началом лечения, в ходе лечения и в течение 6 мес. наблюдения после окончания лечения значимых различий между исследуемыми группами не выявлено.

Связь НЯ с исследуемым препаратом была оценена как возможная или вероятная [2, 22, 23] в 97 (20,3%) эпизодах у 28 (36,4%) пациентов в группе SQ109 и в 40 (10,2%) эпизодах у 20 (31,7%) пациентов в группе плацебо (для числа эпизодов НЯ $p < 0,05$, для числа пациентов разница статистически недостоверна).

Среди НЯ преобладали легкие – у 89,6% пациентов в группе SQ109 (75,7% эпизодов) и у 88,9% в группе плацебо (77,5% эпизодов) и средней тяжести (у 48,1 и 39,7% пациентов соответственно). К НЯ III и IV степени тяжести [11, 23] были отнесены только 29 эпизодов НЯ у 22 пациентов: 14 (2,9%) эпизодов у 12 пациентов (15,6%, 95%-ный ДИ 7,4-23,8%) в группе SQ109 (включая три летальных исхода) и 15 (3,8%) эпизодов у 12 пациентов (19,0%, 95%-ный ДИ 9,2-28,9%) в группе плацебо (табл. 7).

Таблица 6. Число и доля пациентов с основными вариантами нежелательных явлений лечения, связанных с противотуберкулезной терапией (включая исследуемый препарат или плацебо)**Table 6. Number and ratio of patients with major adverse events caused by treatment of tuberculosis (including the studied drug and placebo)**

Нежелательные явления	Группа исследования				Всего (n = 140)		Достоверность различий между группами p
	SQ109 (n = 77)		плацебо (n = 63)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гастроинтестинальные	30	39,0	27	42,9	57	40,7	> 0,05
Гематологические	30	39,0	21	33,3	51	36,4	> 0,05
Психоневрологические	25	32,5	26	41,3	51	23,6	> 0,05
Артралгии, миалгии	30	39,0	17	27,0	47	33,6	> 0,05
Гепатотоксические с клиническими проявлениями	19	24,7	15	23,8	34	24,3	> 0,05
Только повышение печеночных ферментов и/или билирубина	17	22,1	18	28,6	35	25,0	> 0,05
Кардиологические с клиническими проявлениями	16	20,8	17	27,0	33	23,6	> 0,05
Только изменения на ЭКГ	11	14,3	1	1,6	12	8,6	< 0,05
Гиперурикемия	17	22,1	14	22,2	31	22,1	> 0,05
Ототоксические	12	15,6	14	22,2	26	18,6	> 0,05
Нефротоксические	13	16,9	11	17,5	24	17,1	> 0,05
Аллергические	13	16,9	11	17,5	24	17,1	> 0,05
Нарушения электролитного баланса	8	10,4	6	9,5	14	10,0	> 0,05
Офтальмологические	4	5,2	5	7,9	9	6,4	> 0,05

Таблица 7. Серьезные нежелательные явления в группах исследования**Table 7. Serious adverse events in groups of patients enrolled into the study**

Показатели	Варианты нежелательных явлений III и IV степеней тяжести										
	SQ109 (n = 77)						Плацебо (n = 63)				
	всего	гепатотоксичность	удлинение QTcF	синкопальное состояние	коморбидность	смерть	всего	гепатотоксичность	коморбидность	беременность	рождение ребенка с пороком развития
Число больных*	12	4	3	1	3	3	12	5	6	1	1
Число эпизодов	14	4	3	1	3**	3	15	7	6***	1	1
Связь эпизодов с исследуемым препаратом											
возможная	2	–	1	1	–	–	2	2	–	–	–
сомнительная	2	2	–	–	–	–	1	1	–	–	–
отсутствует	10	2	2	–	3	3	12	4	6	1	1
Коррекция противотуберкулезной терапии при эпизодах											
полная отмена препарата	5	2	1	1	1	Не применимо	4	2	1	1	Не применимо
временная отмена препарата	–	–	–	–	–		2	2	–	–	
не проводилась	6	2	2	–	2		8	3	5	–	

Примечание: * – у одного больного могло быть несколько эпизодов различных вариантов НЯ;

** – в том числе хронический алкогольный гепатит с развитием коллаптоидного состояния на фоне токсической энцефалопатии и токсической нейропатии, послеоперационная гематома плевральной полости, туберкулезный перитонит;

*** – в том числе абсцесс забрюшинного пространства, киста яичника, абстинентное состояние при синдроме поливалентной зависимости от психоактивных веществ, декомпенсация сахарного диабета I типа, обструктивный пневмонит на фоне клапанной бронхоблокации, открытый перелом правой голени

Различия между группами не были достоверными ни по доле эпизодов серьезных НЯ, ни по доле пациентов с подобными НЯ.

Серьезные нежелательные явления

Наиболее характерными серьезными НЯ для пациентов обеих групп явились проявления **гепатотоксичности III и IV степени**. Они были отме-

чены у 4 пациентов в группе SQ109 (5,2%, 95%-ный ДИ 0,2-10,2%) и 5 (7,9%, 95%-ный ДИ 1,1-14,7%) – в группе плацебо. В группе SQ109 было зарегистрировано по 2 случая явления гепатотоксичности III-IV степени на фоне приема исследуемого препарата и после окончания интенсивной фазы лечения. Противотуберкулезная терапия, включая

исследуемый препарат, была прекращена в двух случаях, после чего проявления гепатотоксичности разрешились. В группе плацебо проявления гепатотоксичности III-IV степени обусловили краткосрочное прерывание химиотерапии в двух случаях и полное прекращение – еще в двух. При этом связь гепатотоксических НЯ III-IV степени тяжести с исследуемым препаратом была расценена как возможная только у 2 пациентов в группе плацебо, а как сомнительная – у одного пациента в группе плацебо и у 2 – в группе SQ109. В остальных 6 случаях развития тяжелых гепатотоксических реакций в обеих группах они, по мнению исследователей, были связаны с базовой противотуберкулезной химиотерапией.

У 3 пациентов (3,9%, 95%-ный ДИ 0-8,3%), получавших SQ109, было отмечено расцененное как НЯ III-IV степени тяжести **удлинение интервала QTcF**. В одном случае препарат был отменен (удлинение QTcF до 536 мкс), в двух других (удлинение до 490 мкс и увеличение на 90 мкс в сравнении с исходным уровнем) терапия продолжена под тщательным наблюдением. Во всех случаях интервал QTcF в дальнейшем нормализовался и нарушений сердечного ритма у этих пациентов не зарегистрировано.

Синкопальное состояние (кратковременная потеря сознания с падением мышечного тонуса) имело место у одного пациента (1,3%, 95%-ный ДИ 0,0-3,9%) группы SQ109, была предположена его возможная связь с приемом исследуемого препарата, что повлекло его полную отмену.

Все эпизоды **развития новых** или **обострения ранее существовавших заболеваний** у пациентов обеих групп не были связаны с этиотропной терапией туберкулеза в целом и с приемом исследуемого препарата в частности, однако в одном из 3 случаев в подгруппе SQ109 (развитие перитонита) и в одном из 6 случаев в подгруппе плацебо (абстинентное состояние у потребителя психоактивных веществ) прием исследуемого препарата, а равно и прочих ПТП, был прекращен. Лечение было также полностью прекращено вследствие наступления **беременности** у пациентки 24 лет из группы плацебо (распознана на 7-8-й нед., к моменту приема 141 суточной дозы ПТП), применявшей оральные контрацептивы и барьерные средства. Родоразрешение на 37-й неделе (кесарево сечение), у ребенка диагностированы **пороки развития** (остеохондродисплазия, расщепление мягкого неба, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток).

В число серьезных НЯ также включены три **летальных исхода**, все в группе SQ109 (3,9%). Один из них зафиксирован у мужчины 58 лет на 10-й неделе приема исследуемого препарата, причиной смерти было прогрессирование сердечной недостаточности на фоне хронического легочного сердца и алкогольной поливисцеропатии. Два других летальных исхода констатированы у мужчин 40

и 55 лет уже после завершения приема исследуемого препарата (на 6-м и на 1-м мес. соответственно). В первом случае причиной явилась сердечная недостаточность на фоне алкогольной кардиомиопатии, во втором – острый инфаркт миокарда на фоне алкогольной болезни с висцеральными поражениями и хроническая обструктивная болезнь легких тяжелого течения с декомпенсацией хронического легочного сердца. Ни в одном из случаев наступления смерти ее связи с проводимым этиотропным лечением туберкулеза не установлено, но очевидна роль длительного злоупотребления алкоголем.

Случаев отсроченной токсичности III-IV степени тяжести, которые, по мнению исследователей, могли быть связаны с приемом исследуемого препарата, после завершения шестимесячного курса лечения не выявлено.

В целом, в группе SQ109 связь серьезных НЯ с исследуемым препаратом была расценена как возможная в отношении двух эпизодов у 2 пациентов (2,6% популяции ИТТ, 95%-ный ДИ 0-6,2%), а как сомнительная – еще в двух случаях также у 2 пациентов, тогда как остальные 10 эпизодов серьезных НЯ исследователи сочли связанными либо с базисной противотуберкулезной терапией, либо с иными причинами. В группе плацебо заключение о возможной связи серьезных НЯ с исследуемым препаратом было сделано в отношении 2 пациентов (3,2% популяции ИТТ, 95%-ный ДИ 0-7,5%) и о сомнительной связи – у одного, а остальные 12 эпизодов серьезных НЯ были отнесены на счет иных причин.

Выводы

1. Прекращение бактериовыделения, подтвержденное посевами мокроты на жидких средах, к концу 6-го мес. интенсивной фазы химиотерапии у больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ при режиме лечения, включающем препарат SQ109, отмечено достоверно чаще, чем при режиме, содержащем только существующие ПТП: как для популяции ИТТ (61,0% против 42,9%, $p = 0,0412$), так для популяции РР (79,7% против 61,4%, $p = 0,0486$).

2. Статистически значимых различий в сроках достижения прекращения бактериовыделения между группами не выявлено, но к концу 8-й нед. лечения отмечена негативация мокроты у 52% больных группы SQ109 при 38% в группе плацебо. Медиана срока прекращения бактериовыделения при исследовании на жидких средах в группе SQ109 составила 56 дней, а в группе плацебо – 84 дня.

3. Включение препарата SQ109 к базовой химиотерапии туберкулеза легких с МЛУ МБТ не привело ни к росту частоты НЯ, ни к увеличению степени их тяжести, ни к появлению новых вариантов НЯ в сравнении с базисной противотуберкулезной терапией данной группы больных в сочетании с плацебо.

4. Результаты исследования позволяют сделать вывод об эффективности и удовлетворительной

переносимости (сопоставимой с переносимостью плацебо) препарата SQ109 в составе комплексной

этиотропной химиотерапии больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ.

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. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. (ред. от 29.10.2009) [Электронный ресурс] URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829. (Дата обращения 20.08.2015).
2. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство» (классификация и методы): методические рекомендации / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. – М., 2008. [Электронный ресурс] URL: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Дата обращения 29.03.2015).
3. Совершенствование диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: методические рекомендации / Министерство здравоохранения России. – М., 2014. – 47 с.
4. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения»: официальный сайт. [Электронный ресурс] URL: <http://mednet.ru/ru/statistika/protivotuberculeznaya-sluzhba.html>. (Дата обращения 01 апреля 2017 г.).
5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. – 3-е изд. – М., 2015. – 68 с. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf
6. Ahuja S. D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients // *PLoS Med.* – 2012. – Vol. 9, № 8. – P. e1001300.
7. Bastos M. L., Hussain H., Weyer K. et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first- and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, № 10. – P. 1364-1374.
8. Chang K.-Ch., Yew W.-W., Tam Ch.-M., Leung Ch.-Ch. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2013. – Vol. 57, № 9. – P. 4097-4104.
9. Diacon A. H., Donald P. R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. – 56, № 6. – P. 3271-3276.
10. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 8. – P. 723-732.
11. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table / Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools // National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. URL: http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmid_adulttox.pdf. (09.07.2013).
12. Gandhi N. R., Nunn P., Dheda K. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375, № 9728. – P. 1830-1843.
13. Ginsberg A. M. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 162-167.
14. Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. – 2015. – 192 p. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/ (Дата обращения 01 апреля 2017 г.).
15. Jia L., Tomaszewski J. E., Hanrahan C. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug // *Br. J. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 144, № 1. – P. 80-87.

REFERENCES

1. Edict no. 109 by RF MoH as of March 21, 2003 On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (Version as of 29.10.2009, Epub.) Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100829. (Accessed 20.08.2015). (In Russ.)
2. Opredelenie stepeni dostovernosti prichinno-sledstvennoy svyazi «neblagopriyatnaya pobochnaya reaktsiya – lekarstvennoe sredstvo» (klassifikatsiya i metody): metodicheskie rekomendatsii. [Defining the degree of causal relationships between an adverse event and the drug (classification and methods): guidelines]. Federalnaya Sluzhba Po Nadzoru V Sfere Zdravookhraneniya I Sotsialnogo Razvitiya Publ. Moscow, 2008. (Epub.) Available at: <http://pandia.ru/text/78/557/9463.php>. (Accessed 29.03.2015).
3. *Sovershenstvovanie diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya: metodicheskie rekomendatsii*. [Improvement of diagnostics and treatment of respiratory tuberculosis: guidelines], Russian Ministry of Health Publ, Moscow, 2014, 47 p.
4. The website of Central Research Institute for Public Health Organization and Informatization, Russian Ministry of Health. (Epub.) Available at: <http://mednet.ru/ru/statistika/protivotuberculeznaya-sluzhba.html>. (Accessed 01.04.2017). (In Russ.)
5. *Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoy i shirokoy lekarstvennoy ustoychivostyu vozбудителя*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with multiple and extensive drug resistance]. 3rd ed., Moscow, 2015, 68 p. http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/3final.pdf
6. Ahuja S.D., Ashkin D., Avendano M. et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. *PLoS Med.*, 2012, vol. 9, no. 8, pp. e1001300.
7. Bastos M.L., Hussain H., Weyer K. et al. Treatment outcomes of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis according to drug susceptibility testing to first- and second-line drugs: an individual patient data meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 59, no. 10, pp. 1364-1374.
8. Chang K.-Ch., Yew W.-W., Tam Ch.-M., Leung Ch.-Ch. WHO group 5 drugs and difficult multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2013, vol. 57, no. 9, pp. 4097-4104.
9. Diacon A.H., Donald P.R., Pym A. et al. Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, no. 6, pp. 3271-3276.
10. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M.P. et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N. Engl. J. Med.*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723-732.
11. Division of Microbiology and Infection Diseases (DMID) adult toxicity table. Microbiology and Infectious Diseases Clinical Research Policies, Guidance, and Tools. National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 2007. Available at: http://www.niaid.nih.gov/LabsAndResources/resources/DMIDClinRsrch/Documents/dmid_adulttox.pdf. (Accessed as of 09.07.2013).
12. Gandhi N.R., Nunn P., Dheda K. et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9728, pp. 1830-1843.
13. Ginsberg A.M. Tuberculosis drug development: progress, challenges, and the road ahead. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2010, vol. 90, no. 3, pp. 162-167.
14. Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22. 2015, 192 p. (Epub.) Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/ (Accessed 01.04.2017).
15. Jia L., Tomaszewski J.E., Hanrahan C. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug. *Br. J. Pharmacol.*, 2005, vol. 144, no. 1, pp. 80-87.

16. Johnston J.C., Shahidi N.C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J.M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, № 9. – P. e16914.
17. Kurbatova E. V., Cegielski J. P., Lienhardt C. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 201-209.
18. Li K., Schurig-Briccio L. A., Feng X. et al. Multitarget drug discovery for tuberculosis and other infectious diseases // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57, № 7. – P. 3126-3139.
19. Li W., Upadhyay A., Fontes F. L. et al. Novel insights into the mechanism of inhibition of MmpL3, a target of multiple pharmacophores in *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58, № 11. – P. 6413-6423.
20. Migliori G. B., Centis R., Lange C. et al. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 171-179.
21. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. – Geneva: WHO, 2010. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf?ua=1. (Дата обращения 29.03.2015).
22. Naranjo C. A., Busto U., Sellers E. M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1981. – Vol. 30. – P. 239-245.
23. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. – Geneva: WHO, 2012. 19 p. [Электронный ресурс] URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).
24. Shin S. S., Keshavjee S., Gelmanova I. Y. et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 182, № 3. – P. 426-432.
25. Sacksteder K. A., Protopopova M., Barry C. E. et al. Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action // *Future Microbiol.* – 2012. – Vol. 7, № 7. – P. 823-837.
26. Tahlan K., Wilson R., Kastrinsky D. B. et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis* // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1797-1809.
27. Te Brake L. H., Russel F. G., van den Heuvel J. J. et al. Inhibitory potential of tuberculosis drugs on ATP-binding cassette drug transporters // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2016. – № 1 (96). – P. 150-157.
28. Treatment of tuberculosis: guidelines/ 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) – Geneva: WHO, 2009. [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf. (Дата обращения 29.03.2015).
29. Wallis R. S., Jakubiec W., Mitton-Fry M. et al. Rapid evaluation in whole blood culture of regimens for XDR-TB containing PNU-100480 (sutezolid), TMC207, PA-824, SQ109, and pyrazinamide // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 1. – P. e30479.
30. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Ther.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. e521-530.
31. Zumla A., Chakaya J., Centis R. et al. Tuberculosis treatment and management – an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies // *Lancet Respir. Med.* – 2015. – Vol. 3, № 3. – P. 220-234.
16. Johnston J.C., Shahidi N.C., Sadatsafavi M., Fitzgerald J.M. Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 9, pp. e16914.
17. Kurbatova E.V., Cegielski J.P., Lienhardt C. et al. Sputum culture conversion as a prognostic marker for end-of-treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis: a secondary analysis of data from two observational cohort studies. *Lancet Respir. Med.*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 201-209.
18. Li K., Schurig-Briccio L.A., Feng X. et al. Multitarget drug discovery for tuberculosis and other infectious diseases. *J. Med. Chem.*, 2014, vol. 57, no. 7, pp. 3126-3139.
19. Li W., Upadhyay A., Fontes F.L. et al. Novel insights into the mechanism of inhibition of MmpL3, a target of multiple pharmacophores in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2014, vol. 58, no. 11, pp. 6413-6423.
20. Migliori G.B., Centis R., Lange C. et al. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2010, vol. 16, no. 3, pp. 171-179.
21. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva, WHO, 2010. (Epub.) Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf?ua=1. (Accessed 29.03.2015).
22. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981, vol. 30, pp. 239-245.
23. Safety of Medicines: a guide to detecting and reporting adverse drug reactions. Geneva, WHO, 2012. 19 p. (Epub.) Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. (Accessed 29.03.2015).
24. Shin S.S., Keshavjee S., Gelmanova I.Y. et al. Development of extensively drug-resistant tuberculosis during multidrug-resistant tuberculosis treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 3, pp. 426-432.
25. Sacksteder K.A., Protopopova M., Barry C.E. et al. Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action. *Future Microbiol.*, 2012, vol. 7, no. 7, pp. 823-837.
26. Tahlan K., Wilson R., Kastrinsky D.B. et al. SQ109 targets MmpL3, a membrane transporter of trehalose monomycolate involved in mycolic acid donation to the cell wall core of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2012, vol. 56, pp. 1797-1809.
27. Te Brake L.H., Russel F.G., van den Heuvel J.J. et al. Inhibitory potential of tuberculosis drugs on ATP-binding cassette drug transporters. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2016, no. 1 (96), pp. 150-157.
28. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. (WHO/HTM/TB/2009.420) Geneva, WHO, 2009. (Epub.) Available at: http://www.who.int/tb/publications/2009/who_htm_tb_2009_420_beforeprint.pdf. (Accessed 29.03.2015)
29. Wallis R.S., Jakubiec W., Mitton-Fry M. et al. Rapid evaluation in whole blood culture of regimens for XDR-TB containing PNU-100480 (sutezolid), TMC207, PA-824, SQ109, and pyrazinamide. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. e30479.
30. Wu S., Zhang Y., Sun F. et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Ther.*, 2016, vol. 23, no. 3, pp. e521-530.
31. Zumla A., Chakaya J., Centis R. et al. Tuberculosis treatment and management – an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir. Med.*, 2015, vol. 3, no. 3, pp. 220-234.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Борисов Сергей Евгеньевич

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе. Тел./факс: 8 (499) 268-50-10, 8 (499) 785-20-82. E-mail: sebarsik@gmail.com

Богородская Елена Михайловна

доктор медицинских наук, директор. Тел.: 8 (499) 268-00-05. E-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru

Волченков Григорий Васильевич

ГБУЗ Владимирской области "Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи", главный врач. 600023, г. Владимир, Судогодское шоссе, д. 63 Тел.: 8 (4922) 32-32-65. E-mail: root@tubdisp.elcom.ru

Кульчавеня Екатерина Валерьевна

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник. 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а. Тел.: 8 (383) 203-79-89. E-mail: urotub@yandex.ru

Марьяндышев Андрей Олегович

ГУЗ «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер», доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, профессор. 163000, Архангельск, Новгородский проспект, д. 28. Тел.: 8 (8182) 68-31-49. E-mail: maryandyshov@gmail.com

Скорняков Сергей Николаевич

УрНИИФ, филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, директор. 20039, г. Екатеринбург, ул. XXII Партсъезда, д. 50 Тел.: 8 (343) 333-44-45. E-mail: sns@nm.ru

Талибов Олег Букарович

ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи. 127206, Москва, ул. Вучетича, 21 Тел.: 8 (495) 611-05-60. E-mail: oleg.talibov@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, 10, Stromynka St., Moscow, 107014

Sergey E. Borisov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director for Research. Phone/Fax: +7 (499) 268-50-10; +7 (499) 785-20-82. E-mail: sebarsik@gmail.com

Elena M. Bogorodskaya

Doctor of Medical Sciences, Director. Phone: +7 (499) 268-00-05. E-mail: mnpcbtdir2012@yandex.ru

Grigory V. Volchenkov

Center for Specialized of Phthiopulmonary Care, Vladimir Chief Doctor. 63, Sudogodskoye Rd., Vologda, 600023 Phone: +7 (4922) 32-32-65. E-mail: root@tubdisp.elcom.ru

Ekaterina V. Kulchavenya

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher, 81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040 Phone: +7 (383) 203-79-89. E-mail: urotub@yandex.ru

Andrey O. Maryandyshov

Arkhangelsk Regional Clinical TB Dispensary, Doctor of Medical Sciences, Correspondent Member of RAS, Head of Phthiopulmonology Department, Professor. 28, Troitsky Ave., Arkhangelsk, 163000 Phone: +7 (8182) 68-31-49. Email: maryandyshov@gmail.com

Sergey N. Skornyakov

Ural Research Institute of Phthiopulmonology, Branch of National Medical Research Center of Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director. 50, XXII Parts"ezda St., Yekaterinburg, 20039. Phone: +7 (343) 333-44-45. E-mail: sns@nm.ru

Oleg B. Talibov

A.I. Evdokimov State Medical Stomatological University, Therapy, Clinical Pharmacology and Emergency Care Unit, 21, Vucheticha St., Moscow, 127206 Phone: +7 (495) 611-05-60. E-mail: oleg.talibov@gmail.com

Тихонов Алексей Михайлович

ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза»,
врач-фтизиатр 1-го терапевтического отделения.
107564, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2.
Тел.: 8 (499) 785-90-52.
E-mail: alex13ft@bk.ru

Васильева Ирина Анатольевна

ФГБНУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор, директор.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4.

Aleksey M. Tikhonov

Central Tuberculosis Research Institute,
Phthysiologist of the 1st Therapy Department.
2, Yauzskaya Alleya, Moscow, 107564
Phone: +7 (499) 785-90-52.
E-mail: alex13ft@bk.ru

Irina A. Vasilyeva

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

Поступила 24.12.2017

Submitted as of 24.12.2017