



ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ С ДЛИТЕЛЬНЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ БЕДАКВИЛИНА, В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ: НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

П. Н. ГОЛУБЧИКОВ¹, Е. А. КРУК¹, С. П. МИШУСТИН¹, Т. И. ПЕТРЕНКО², Д. А. КУДЛАЙ³

¹ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр», г. Томск, РФ

²ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск, РФ

³ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность лечения больных туберкулезом с преширокой лекарственной устойчивостью и с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) по V режиму химиотерапии (РХТ) с применением новых противотуберкулезных препаратов (ПТП), в том числе с длительным применением бедаквилина.

Материалы и методы. Изучены эффективность и безопасность лечения 39 больных по V РХТ. Из них с фиброзно-кавернозным туберкулезом – 17 (43,6%), с ШЛУ-ТБ – 31 (79,5%), с ВИЧ-инфекцией – 9 (23,1%).

Результаты исследования. Эффективность лечения: излечены 32 (82,0%), неудача – 1 (2,6%), умерли не от туберкулеза – 4 (10,2%), самостоятельно прекратили лечение – 2 (5,1%). Принимали бедаквилин в течение всего курса химиотерапии 23 (69,7%) пациента (средний срок – 19,3 мес.). Из них 22 (95,6%) излечены, неудача лечения – 1 (4,4%). Отмечена хорошая переносимость препарата.

Нежелательные эффекты, потребовавшие отмены некоторых ПТП, зафиксированы у 9 (23,1%) пациентов. После абациллирования 30 (76,9%) пациентов лечились в стационарозамещающих условиях, в том числе у 10 из них использовался видеоконтроль приема препаратов. Постлечебное наблюдение осуществляется у 28 из 32 (2 сменили место жительства, 2 умерли не от туберкулеза) излеченных пациентов, средний срок 11,7 ± 6,3 мес., рецидива туберкулеза у них нет.

Ключевые слова: туберкулез легких, широкая лекарственная устойчивость возбудителя, лечение по V режиму химиотерапии, длительный прием бедаквилина

Для цитирования: Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>

EXPERIENCE OF TREATING EXTENSIVE DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS INCLUDING CONTINUOUS USE OF BEDAQUILINE, IN TOMSK REGION: IMMEDIATE AND POSTPONED RESULTS

P. N. GOLUBCHIKOV¹, E. A. KRUK¹, S. P. MISHUSTIN¹, T. I. PETRENKO², D. A. KUDLAY³

¹Tomsk Phthisiopulmonology Medical Center, Tomsk, Russia

²Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia

³Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The objective of the study: to evaluate the efficacy and safety of treatment of tuberculosis patients with pre-extensive drug resistance and extensive drug resistance (XDR-TB) with regimen V using new anti-tuberculosis drugs including continuous treatment with bedaquiline.

Subjects and methods. The treatment efficacy and safety were assessed in 39 patients treated with regimen V. Of them, 17 (43.6%) suffered from fibrous cavernous tuberculosis, 31 (79.5%), and 9 (23.1%) were HIV positive.

Results. Treatment efficacy: 32 (82.0%) were cured, 1 (2.6%) was treatment failure, 4 (10.2%) died of non-tuberculosis, 2 (5.1%) defaulted from treatment. 23 (69.7%) patients took bedaquiline for the entire course of chemotherapy (the average duration made 19.3 months). Of them, 22 (95.6%) were cured, 1 (4.4%) had treatment failed. It was observed that the drug was well tolerated.

Adverse events resulted in the cancellation of drugs were documented in 9 (23.1%) patients. After sputum conversion, 30 (76.9%) patients were treated using hospital-substituting technologies, including 10 of them who were treated under direct observation by video. Post-treatment follow-up is carried out in 28 out of 32 (2 changed their place of residence, 2 died of non-tuberculosis) of the treated patients, the average duration of follow-up have made 11.7 ± 6.3 months, the patients are relapse free.

Key words: pulmonary tuberculosis, extensive drug resistance, treatment with regimen V, continuous treatment with bedaquiline

For citations: Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 8, P. 38-45. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-8-38-45>

Проблема лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) является ведущей в мировой фтизиатрии

с начала 2000-х гг. По последним данным Всемирной организации здравоохранения [9], эффективное лечение больных с МЛУ *Mycobacterium tuberculosis*

(МБТ) в мире когорты 2015 г. (114 180 больных) зарегистрировано у 55%, а с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) МБТ (8 399 больных) – у 34% пациентов. В Российской Федерации [6] эффективность лечения пациентов по IV и V режимам химиотерапии (РХТ) когорты 2015 г. (24 367 больных) составила 53,5%.

За последние 3 года в России опубликованы результаты нескольких исследований по лечению больных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ с использованием новых противотуберкулезных препаратов (ПТП) – бедаквилина, линезолида, показывающие более высокую эффективность лечения [2-4, 7, 8]. Однако в большей части исследований оценку эффективности проводили по итогам первых 6 мес. интенсивной фазы лечения, бедаквилин применялся 6 мес. (согласно инструкции по применению лекарственного средства).

С учетом необходимости лечения по V РХТ больных ШЛУ-ТБ с сохраненной лекарственной чувствительностью к малому количеству ПТП при переходе на поддерживающую фазу лечения с отменой инъекционного ПТП и отменой бедаквилина через 6 мес. применения зачастую пациенты получают схему с недостаточным числом ПТП с доказанной чувствительностью МБТ, что может негативно влиять на эффективность химиотерапии (ХТ) и на отдаленные результаты.

В мае 2019 г. опубликованы результаты исследования [1] по всему курсу лечения больных МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, в том числе с оценкой эффективности и безопасности длительного приема бедаквилина. Исследование показало более высокую эффективность основного курса ХТ при приеме бедаквилина более 24 нед. и хорошую переносимость лечения.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность лечения больных с преШЛУ и ШЛУ-ТБ по V РХТ с использованием новых ПТП, в том числе с длительным применением бедаквилина.

Материалы и методы

В 2016 и 2017 г. в ОГАУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр» (ТФМЦ) включено в лечение по V РХТ 39 пациентов. Критерии включения: ТБ с преШЛУ и ШЛУ возбудителя, возраст более 18 лет, согласие пациента на лечение по V РХТ. Перед началом ХТ больным проводили тест на определение лекарственной чувствительности (ТЛЧ) возбудителя к следующим ПТП: изониазид (Н), рифампицин (R), стрептомицин (S), этамбутол (Е), пиразинамид (Z), канамицин (Km), капреомицин (Сm), амикацин (Am), офлоксацин (Ofx), левофлоксацин (Lfx), моксифлоксацин (Mfx) (0,5 и 2,0 г), этионамид/протионамид (Еto/Pto), аминосалициловая кислота (PAS), циклосерин (Cs), линезолид (Lzd). Для оценки лекарственной чувствительности использовали твердые и жидкие питательные среды. У части больных не проведен

ТЛЧ к амикацину, пиразинамиду, левофлоксацину, моксифлоксацину, линезолиду в связи с отсутствием чистых субстанций в первой половине 2016 г. Решение о начале лечения по V РХТ и формирование индивидуальной схемы режима принималось врачебной комиссией.

Все данные внесены в электронную таблицу и обработаны с использованием компьютерной программы Windows Excel. Применены методы описательной статистики: для относительных величин (долей) указаны 95%-ные доверительные интервалы (95% ДИ); для количественных признаков в случае нормального распределения – среднее арифметическое и стандартное отклонение. Иллюстрацию и обработку данных проводили по общепринятым рекомендациям [5].

Результаты исследования

Общая характеристика пациентов. Общая характеристика включенных в исследование пациентов: жители Томской области – 35 (89,7%) человек, жители других регионов – 4 (10,3%), в их числе 3 пациента, ранее признанные врачебной комиссией региона постоянного места жительства некурабельными. Преобладали мужчины – 29 (74,4%), женщин было 10 (25,6%). Возраст пациентов от 19 до 60 лет (средний возраст $36,6 \pm 11,4$ года; 95% ДИ 33,0-40,2). Преобладали пациенты с хроническим течением ТБ – 20 (51,3%), впервые выявленных больных было 15 (38,5%), больных с рецидивом – 4 (10,2%). При этом средний срок течения заболевания у хронических больных ($n = 20$) составил $7,2 \pm 4,9$ года (95% ДИ 5,1-9,3). По клиническим формам ТБ распределение было следующим: фиброзно-кавернозный ТБ (ФКТ) – у 17 (43,6%) больных, инфильтративный ТБ – у 14 (35,9%), диссеминированный ТБ – у 4 (10,2%), казеозная пневмония – у 3 (7,7%), очаговый ТБ – у 1 (2,6%) пациента.

Сопутствующие заболевания, значимо влияющие на эффективность лечения (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, синдром зависимости от психоактивных веществ), были у 19 пациентов, в том числе сочетание нескольких заболеваний: ВИЧ-инфекция – у 9 (23,1%), сахарный диабет – у 5 (12,5%), зависимость от алкоголя – у 9 (23,1%), текущая зависимость от наркотиков – у 7 (17,9%).

У 5 (12,8%) пациентов в анамнезе были операции по поводу ТБ: у 2 пациентов – резекция легкого, у 2 – резекция легкого с последующей торакопластикой (у 1 из них еще выполнялась клапанная бронхоблокация). У всех пациентов после применения оперативных вмешательств излечения ТБ не наступило.

Все пациенты на момент включения в V РХТ являлись бактериовыделителями. У 35 (89,7%; 95% ДИ 80-99) пациентов выявлен рост МБТ на твердых и жидких питательных средах, у 2 (5,1%) – выделена культура только при посеве на твердую

питательную среду, у 2 (5,1%) – только при посеве на жидкую питательную среду.

У 31 (79,5%; 95% ДИ 67-92) пациента имелся ШЛУ-ТБ, в том числе у 17 (43,6%) из них определялось сочетание устойчивости ко всем (из протестированных на лекарственную устойчивость) инъекционным ПТП и фторхинолонам. У 5 (12,8%) пациентов был преШЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным ПТП, у 3 (7,7%) – преШЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам. Результаты тестов на лекарственную чувствительность к ПТП представлены в табл. 1.

С учетом довольно обширных спектров лекарственной устойчивости МБТ у пациентов формирование адекватной схемы в рамках V РХТ представляло сложности ввиду малого количества ПТП, к которым сохранилась чувствительность МБТ. Наиболее сложные спектры лекарственной устойчивости МБТ представлены в табл. 2.

Следует отметить, что до 2017 г. в ОГАУЗ «ТФМЦ» не проводили ТЛЧ к амикацину и, как следствие, не

было данных о перекрестной устойчивости между канамицином и амикацином. В связи с этим амикацин не назначали включенным в данное исследование пациентам с устойчивостью к канамицину, исходя из убеждения о крайне высоком уровне перекрестной устойчивости этих препаратов, что создавало дополнительные трудности при формировании схемы ХТ.

Дальнейшие исследования чувствительности к канамицину и амикацину на аппарате Bactec MGIT 960, проводимые Томской Области в 2017-2019 гг., показали – уровень перекрестной устойчивости не более 40%, что при условии определения ТЛЧ к амикацину позволило использовать его в лечении по IV и V РХТ.

Формирование режима химиотерапии. При составлении схемы лечения по V РХТ руководствовались следующими принципами: базис терапии – бедаквилин и линезолид, назначали всем пациентам. Затем добавляли ПТП с подтвержденной лекарственной чувствительностью МБТ (наиболее часто это были циклосерин, моксифлоксацин). Если

Таблица 1. Устойчивость возбудителя к противотуберкулезным препаратам у пациентов, включенных в V РХТ
Table 1. Drug resistance in the patients treated with regimen 5

Противотуберкулезный препарат	Число пациентов (n = 39)		
	обследовано на лекарственную чувствительность МБТ	выявлена устойчивость МБТ	
		n	%
Этамбутол	39	38	97,4
Пиразинамид	34	32	94,1
Протионамид/этионамид	39	36	92,3
Канамицин	39	36	92,3
Офлоксацин	39	34	87,2
Напреомицин	39	30	76,9
Левоефлоксацин	37	28	75,7
ПАСК	39	29	74,4
Моксифлоксацин (0,5 г)	32	21	65,6
Аминацин	14	5	35,7
Циклосерин	37	7	18,9
Линезолид	31	2	6,5

Таблица 2. Число пациентов, имеющих самый обширный спектр лекарственной устойчивости МБТ
Table 2. The number of patients with extensive drug resistance

ПТП с определенной ЛУ	ПТП с определенной ЛЧ	ПТП, к которым ТЛЧ не проведен	Число пациентов
H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Cm, Am, Ofx, Lfx, Mfx, Lzl	Cs	-	1
H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Am, Cm, Ofx, Lfx, Mfx	Cs, Lzl	-	1
H, R, S, E, Z, Eth, Cs, PAS, Km, Cm, Ofx, Lfx, Mfx	Lzl	Am	4
H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Cm, Ofx, Lfx, Mfx	Cs, Lzl	Am	2
H, R, S, E, Z, Eth, Cs, PAS, Km, Cm, Ofx, Lfx	-	Am, Mfx, Lzl	3
H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Cm, Ofx, Lfx	Cs	Am, Mfx, Lzl	1
H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Cm, Ofx	Cs	Z, Am, Lfx, Mfx, Lld	3

Примечание: ПТП – противотуберкулезные препараты; ЛУ – лекарственная устойчивость; ЛЧ – лекарственная чувствительность, ТЛЧ – тест на лекарственную чувствительность

в схеме не было 5-6 ПТП, добавляли меропенем в сочетании с амоксициллином + клавулановая кислота. Если при этом не удалось набрать в схему 5-6 ПТП, то включали ПТП, предположительно действующие (ПТП с пограничной чувствительностью, ПТП с расхождениемми ТЛЧ по посеву на твердых и жидких средах, моксифлоксацин при устойчивости в концентрации 0,5 г и чувствительности в концентрации 2,0 г (в том числе в дозе 0,6 г/сут), изониазид в высоких дозах (0,9 г) в сочетании с внутривенным введением ПАСК (предполагалось потенцирование действия с преодолением лекарственной устойчивости).

Из 39 пациентов 20 (51,3%) было назначено 6 ПТП, 10 (25,6%) – 7 ПТП, 8 (20,5%) – 5 ПТП, 1 (2,6%) – 4 ПТП.

Частота назначения противотуберкулезных препаратов при формировании схемы лечения представлена на рисунке.

Организация лечения пациентов. Все 39 пациентов начинали лечение в условиях круглосуточного стационара. В дальнейшем при прекращении бактериовыделения и удовлетворительной переносимости лечения они переводились на стационаро-

замещающие организационные формы, в том числе в интенсивную фазу лечения: дневной стационар, стационар на дому, фтизиатрические кабинеты районных больниц, фельдшерско-акушерские пункты районов области.

Часть пациентов дневного стационара при отмене инъекционного ПТП или со схемой ХТ без инъекционного ПТП осуществляли ежедневный контролируемый прием ПТП, используя технологию видеоконтроля, они посещали врача для медицинского осмотра и медицинскую сестру для получения ПТП на неделю. Для проведения хирургического лечения 1 пациентка направлена в ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» Минздрава России, 1 пациентка на фазе продолжения ХТ находилась в ФГБУ туберкулезный санаторий «Чемал» Минздрава России. Места нахождения пациентов во время лечения представлены в табл. 3.

Результаты лечения

1. Эффективность лечения
Результаты представлены в табл. 4.

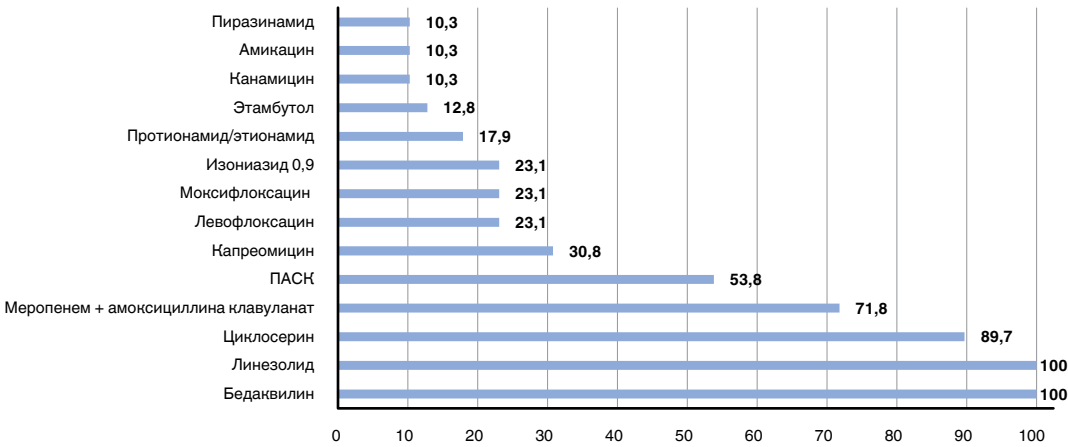


Рис. Частота (%) включения в схему ПТП при начале лечения по V PXT (n = 39)
Fig. Frequency (%) of inclusion of anti-tuberculosis drugs in the regimen when starting treatment with regimen V (n=39)

Таблица 3. Число пациентов, у которых использованы разные организационные технологии при лечении туберкулеза
Table 3. The number of patients in whom various technologies were used for treatment of tuberculosis

Организационные технологии	Число пациентов (n = 39, в том числе 5 пациентов – более 2 мест лечения)		
	абс.	%	примечания
Весь курс лечения в круглосуточном стационаре	9	23,1	3 – умерли; 2 – прервали лечение
после выписки из круглосуточного стационара:			
Дневной стационар	14	35,9	10 – видеоконтроль
Стационар на дому	8	20,5	
Фтизиатрический кабинет РБ	6	15,4	В том числе 2 пациентам был организован прием меропенема в процедурном кабинете РБ
ФАП	5	12,8	
НИИ туберкулеза	1	2,6	
Туберкулезный санаторий	1	2,6	

Примечание: ФАП – фельдшерско-акушерский пункт

Таблица 4. Результаты лечения больных
Table 4. Treatment outcomes

Всего пациентов	Исход ХТ									
	эффективный курс (излечены)		неэффективный курс (неудача)		умерло				прервали курс	
					от туберкулеза		не от туберкулеза			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
39	32	82,0	1	2,6	0	0,0	4	10,3	2	5,1

Среди пациентов, завершивших лечение, курс ХТ был признан эффективным у 86,5% (32/37).

Отметим, что результаты лечения 9 пациентов с ВИЧ-инфекцией сопоставимы с общей эффективностью: 7 (77,8%) – излечено, 1 (11,1%) – отрыв, 1 (11,1%) – умер от прогрессирования ВИЧ-инфекции. Всем ВИЧ-позитивным пациентам проводилась коррекция схемы антиретровирусной терапии с учетом применения бедаквилина.

2. Длительность курса химиотерапии

Средняя продолжительность лечения по V РХТ у излеченных пациентов ($n = 32$) составила $19,8 \pm 6,3$ мес. (от 16 до 26 мес.).

С учетом наличия в исследуемой группе пациентов с крайне ограниченными возможностями формирования адекватной схемы по V РХТ, у которых при отмене бедаквилина через 24 нед. в схеме могло остаться 1-2-3 эффективных ПТП (обычно линезолид и/или циклосерин), то этим больным курс бедаквилина продлялся по решению врачебной комиссии каждые 6 мес. (в том числе на весь курс ХТ). В табл. 5 представлены данные о длительности приема бедаквилина пациентами, завершившими лечение ($n = 33$, из них 32 – излеченные и 1 – неудача).

3. Оперативное лечение и коллапсотерапия у пациентов

Оперативное лечение и/или коллапсотерапия применены у 9 (23,1%) пациентов: искусственный пневмоторакс после видеотораскопии с рассечением спаек плевры – у 6 пациентов, в том числе у 1 – в сочетании с клапанной бронхоблокацией; атипичная резекция легкого – у 1 пациентки; пневмонэктомия у 1 пациентки с тотальной казеозной пневмонией правого легкого была применена на 14-м мес. лечения после негативации мокроты (по микроскопии и посеву), лекарственная чувствительность МБТ сохранена только к циклосерину (при лекарственной устойчивости МБТ: H, R, S, E, Z, Eth, PAS, Km, Cm,

Am, Ofx, Lfx, Mfx, Lzl); клапанная бронхоблокация – у 1 пациента с эмпиемой плевры и бронхоплевральным свищем (в итоге – закрытие свища, излечение эмпиемы). Осложнений при всех перечисленных вмешательствах не было.

Искусственный пневмоторакс как достаточно безопасный метод, позволяющий усилить эффективность ХТ, формировался у всех после видеотораскопии с рассечением спаек плевры одновременно с началом лечения по V РХТ у пациентов с сомнительным прогнозом на излечение (малое число препаратов с сохраненной чувствительностью МБТ (1-2-3 ПТП) в сочетании с распространенным деструктивным процессом в легких).

Из 9 пациентов, которым применены инвазивные методы лечения, 8 – излечены от ТБ, 1 – умер от инсульта (искусственный пневмоторакс был завершён за 2 мес. до смерти).

4. Причины неблагоприятных исходов лечения

Умерли не от ТБ 4 пациента. Причины смерти: инсульт, острая сердечная недостаточность, рак гортани, ВИЧ-инфекция.

Пациент, умерший от острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН), – мужчина 60 лет, двусторонний ФКТ с выраженной клинической картиной, лекарственная чувствительность МБТ сохранена только к линезолиду (лекарственная устойчивость, МБТ: H, R, S, E, Z, Eth, Cs, PAS, Km, Cm, Ofx, Lfx, Mfx, не проведен ТЛЧ к амикацину), имел сопутствующие заболевания в виде ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, атеросклероза сосудов, состояния после шунтирования бедренных артерий, состояния после излечения от рака щитовидной железы. Острая сердечно-сосудистая недостаточность (внезапная смерть) развилась на 16-й день лечения по V РХТ в круглосуточном стационаре для больных МЛУ-ТБ, без эффекта проводились реанимационные меро-

Таблица 5. Длительность приема бедаквилина пациентами, завершившими лечение ($n = 33$)
Table 5. Duration of treatment with bedaquiline the patients who completed treatment ($n=33$)

Временные интервалы приема бедаквилина	Число пациентов ($n = 33$)		
	абс.	%	средний срок приема бедаквилина, месяцы
6 мес.	4	12,1	6,0
7-12 мес.	6	18,2	10,2
В течение всего курса ХТ	23*	69,7	19,3

Примечание: * – в том числе 1 пациент с длительностью приема бедаквилина 26 мес.

приятия врачом анестезиологом-реаниматологом в соответствии со стандартами легочно-сердечной реанимации. С учетом крайне неблагоприятного фона решение о начале V РХТ принято, с согласия пациента, по жизненным показаниям из-за быстрого прогрессирования ТБ на фоне 24-месячного курса лечения по IV РХТ. С начала лечения по V РХТ с бедаквилином и моксифлоксацином до момента внезапной смерти (16 дней) пациенту 3 раза проводилась ЭКГ, последний раз за 3 дня до смерти, максимальный уровень QTcF составил 395 мс. Причинно-следственная связь с проводимым лечением по V РХТ и возникновением ОССН явно не определена по причине нормального уровня QTcF без тенденции к увеличению на фоне лечения.

Пациент, умерший от инсульта, мужчина 49 лет, преШЛУ с устойчивостью ко всем фторхинолонам и линезолиду, имел сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 1-го типа, алкогольная зависимость. Острый распространенный геморрагический инсульт произошел на 7-м мес. лечения в круглосуточном стационаре, после этого пациент был переведен в реанимационное отделение регионального сосудистого центра, но лечебные мероприятия были неэффективны. До возникновения инсульта пациент был абациллирован (по посевам на твердые и жидкие питательные среды). Связи с проводимым лечением по V РХТ и возникновением инсульта не выявлено.

Пациент, умерший от рака гортани, мужчина 40 лет, преШЛУ с устойчивостью ко всем фторхинолонам. ТБ выявлен одновременно с распространенной аденокарциномой гортани. ХТ рака была противопоказана из-за активного ТБ, хирургическое лечение не показано из-за распространенности опухолевого процесса на окружающие ткани. Пациенту начато лечение по V РХТ, он абациллирован (по микроскопии и посеву) на 1-м мес. лечения, на 3-м мес. лечения переведен на технологию «стационар на дому», направлен на лучевую терапию – гамма-терапия на область гортани в дозе 2 Гр/сут, 30 дней (СОД – 60 Гр) с целью уменьшения объема опухоли с последующим рассмотрением возможности оперативного лечения. Пациент скончался от кровотечения из распадающейся опухоли в отделении анестезиологии и реанимации ОГАУЗ «ТФМЦ».

Пациент 52 лет, умерший в отделении анестезиологии и реанимации ОГАУЗ «ТФМЦ» от болезни, вызванной ВИЧ, 4-й ст. (41 кл/мкл CD4⁺), с проявлениями множественных заболеваний, в их числе генерализованный ТБ, преШЛУ МБТ с устойчивостью к канамицину. Лечение по V РХТ (получено 46 доз) назначено по жизненным показаниям в связи с прогрессированием ТБ на фоне IV РХТ и начала антиретровирусной терапии.

5. Нежелательные реакции

Переносимость лечения была удовлетворительной. Серьезных неблагоприятных эффектов, потребовавших отмены лечения по V РХТ, не зафиксировано.

Неблагоприятные эффекты, потребовавшие постоянной отмены некоторых ПТП, зафиксированы у 9 (23,1%) пациентов. У 7 пациентов это были гепатотоксические реакции, потребовавшие отмены ПАСК и изониазида.

Неблагоприятные эффекты, потребовавшие временной отмены ПТП, наблюдались у 17 (43,6%) пациентов, после проведения дезинтоксикационной терапии эти реакции купировались.

Отметим частоту серьезных нежелательных реакций, вызванных линезолидом, в виде: 1) периферической полинейропатии, которая в дальнейшем требовала длительного лечения у 4 (10,3%) пациентов, из них у 3 потребовалось снижение дозы линезолида, у 1 – окончательной отмены линезолида; 2) угнетения кроветворения (тромбоцитопения и эритроцитопения) – у 3 (7,7%) пациентов с развитием геморрагического синдрома, что корректировалось трансфузионной терапией.

Удлинение интервала QTcF зафиксировано у 2 (5,1%) пациентов, на 4-м мес. лечения – до 472 мс, на 6 мес. лечения – до 501 мс. Отменены бедаквилин и моксифлоксацин. После дезинтоксикационной терапии прием бедаквилина возобновлен, но повторного удлинения интервала QTcF не последовало.

У 23 пациентов, принимавших бедаквилин в течение всего курса лечения, интервал QTcF оставался в пределах нормы.

Распределение по видам нежелательных реакций, потребовавших отмены ПТП, представлено в табл. 6.

6. Постлечебное наблюдение

Анализ проведен по результатам наблюдения за 32 пациентами с «эффективным курсом» ХТ. Из них 2 (6,3%) пациента выбыли из Томской области (срок выбытия – 1 и 3 мес. после завершения ХТ), постлечебное наблюдение далее не проводилось. Умерли не от ТБ 2 (6,5%) ВИЧ-положительные пациентки, причина смерти – острое отравление наркотическими средствами (1 пациентка) и прогрессирование ВИЧ-инфекции (1 пациентка). Срок их диспансерного наблюдения после завершения ХТ ТБ – 1 и 17 мес. Согласно судебно-медицинскому заключению активного ТБ при вскрытии у них не установлено. Под наблюдением ОГАУЗ «ТФМЦ» находятся 25 (78,1%) пациентов, еще 3 (9,4%) пациента – на диспансерном учете в других регионах. По состоянию на 15.07.2019 г. все 28 пациентов находятся в III группе диспансерного учета, рецидива ТБ нет. Средний срок постлечебного наблюдения составил $11,7 \pm 6,3$ мес.

Заключение

Лечение больных с преШЛУ и ШЛУ-ТБ (в том числе с ФКТ, с ВИЧ-инфекцией, с малым числом ПТП с сохраненной чувствительностью МБТ) по V РХТ показывает высокую эффективность – 86,5%. Переносимость лечения сопоставима с лечением больных МЛУ-ТБ по IV РХТ, за исключением достаточно

Таблица 6. Виды нежелательных реакций, потребовавшие отмены ПТП (n = 39)

Table 6. Types of adverse events requiring cancellation of anti-tuberculosis drugs (n=39)

Виды нежелательных реакций	Временная отмена ПТП			Окончательная отмена ПТП		
	число пациентов	%	вероятный «виновник»	число пациентов	%	отмененный препарат
Гастроинтестинальные	2	5,1	сочетание ПТП	-	-	-
Гепатотоксические	10	25,6	сочетание ПТП	7	17,9	изониазид, ПАСК
Нейротоксические	3	7,7	линезолид	1	2,6	линезолид
Психиатрические	1	2,6	циклосерин	1	2,6	циклосерин
Удлинение интервала QTcF	2	5,1	бедаквилин + моксифлоксацин	-	-	-
Гематологические (анемия, тромбоцитопения)	3	7,7	линезолид	-	-	-

высокого процента серьезных нежелательных реакций на линезолид (периферической полинейропатии у 4 (10,3%) пациентов и угнетения кроветворения (тромбоцитопения и эритроцитопения) с развитием геморрагического синдрома – у 3 (7,7%) пациентов).
Использование стационарозаменяющих технологий при лечении в интенсивной и поддерживающей

фазах позволило продолжать лечение в комфортных для пациентов условиях, что способствовало приверженности к лечению.
Длительное применение бедаквилина (более 6 мес., в том числе весь курс ХТ) в рамках V РХТ позволил достичь высокого процента излечения больных и не влиял на безопасность ХТ.

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. Борисов С. Е., Филлипов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 5. – С. 28-40.

2. Гайда А. И., Свешникова О. М., Верховая В. Н., Махмаева С. В., Никишова Е. И., Марьяндышев А. О. Лечение больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий с применением новых противотуберкулезных препаратов в гражданском обществе Архангельской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 7. – С. 5-9.

3. Кондакова М. Н., Хабиров В. В., Жемков В. Ф., Шпаковская Л. Р., Дайновец А. В., Елькин А. В. Влияние бедаквилина на эффективность комплексной терапии туберкулеза органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 39-43.

4. Коновалова Н. М., Одинец В. С., Василенко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 49-53.

5. Мамаев А. Н., Кудлай Д. А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. – М.: Практическая медицина, 2011. – 39 с.

6. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2016-2017 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы / Под ред. С. А. Стерликова. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2018. – 81 с.

7. Тихонов А. М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Ромсанов В. В., Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 22-26.

8. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедаквилин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.

9. Global tuberculosis report 2018, Geneva: World Health Organization, 2018; 95-96.

REFERENCES

1. Borisov S.E., Fillipov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens with bedaquiline in patients with respiratory tuberculosis: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-40. (In Russ.)

2. Gayda A.I., Sveshnikova O.M., Verkhovaya V.N., Makhmaeva S.V., Nikishova E.I., Maryandyshev A.O. Treatment of tuberculosis patients with extensive drug resistance using new anti-tuberculosis drugs in the civilian community of Arkhangelsk Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 7, pp. 5-9. (In Russ.)

3. Kondakova M.N., Khabirov V.V., Zhemkov V.F., Shpakovskaya L.R., Daynovets A.V., Elkin A.V. Impact of bedaquiline on the efficacy of comprehensive therapy of respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 39-43. (In Russ.)

4. Konovalova N.M., Odinets V.S., Vasilenko T.I., Zadremaylova T.A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 12, pp. 49-53. (In Russ.)

5. Mamaev A.N., Kudlay D.A. *Vizualizatsiya dannykh v prezentatsiyakh, otchetakh i issledovaniyakh*. [Data visualization in presentations, reports and trials]. Moscow, Prakticheskaya Meditsina Publ., 2011, 39 p.

6. *Otraslevye i ekonomicheskie pokazateli protivotuberkuleznoy raboty v 2016-2017 gg. Analiticheskiy obzor osnovnykh pokazateley i statisticheskiye materialy*. [Sectorial and economic rates for TB control in 2016-2017. Analysis of main rates and statistic materials]. S.A. Sterlikov, eds., Moscow, RIO TSNIOIZ Publ., 2018, 81 p.

7. Tikhonov A.M., Burakova M.V., Vaniev E.V., Romsanov V.V., Vasilyeva I.A. Efficiency of chemotherapy with bedaquiline in drug resistant pulmonary tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 22-26. (In Russ.)

8. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)

9. Global tuberculosis report 2018, Geneva: World Health Organization, 2018; 95-96.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ОГБУЗ «Томский фтизиопульмонологический медицинский центр»,
634009 г. Томск, ул. Р. Люксембург, д. 17.
Тел.: 8 (3822) 51-42-98.

Голубчиков Петр Николаевич

заместитель главного врача по медицинской части.
E-mail: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Крук Евгений Александрович

главный врач.
E-mail: rf200@list.ru

Мишустин Сергей Павлович

заместитель главного врача по медицинской помощи
в амбулаторных условиях.
E-mail: MishustinSP@stoptb.tomsk.ru

Петренко Татьяна Игоревна

ФГБУ «Новосибирский НИИ туберкулеза» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник.
630040, г. Новосибирск, ул. Охотская, д. 81а.
Тел.: 8 (383) 203-83-58.
E-mail: tpetrenko@nsk-niit.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии № 71.
115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24.
E-mail: D624254@gmail.com

FOR CORRESPONDENCE:

Tomsk Phthiopulmonology Medical Center,
17, R. Luxemburg St.,
Tomsk. 634009.
Phone: +7 (3822) 51-42-98.

Petr N. Golubchikov

Deputy Head Doctor for Medical Activities.
Email: GolubchikovPN@stoptb.tomsk.ru

Evgeny A. Kruk

Head Physician.
Email: rf200@list.ru

Sergey P. Mishustin

Deputy Head Physician
for Out-Patient Medical Care.
Email: MishustinSP@stoptb.tomsk.ru

Tatiana I. Petrenko

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute,
Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher.
81a, Okhotskaya St., Novosibirsk, 630040
Phone: +7 (383) 203-83-58.
Email: tpetrenko@nsk-niit.ru

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute
by the Russian Federal Medical Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher
of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular
Immunology no. 71.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115522
Email: D624254@gmail.com

Поступила 17.07.2019

Submitted as of 17.07.2019