



Эффективность применения бедаквилина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

А. А. СТАРШИНОВА¹, М. М. НАЗАРЕНКО^{2,3}, Е. Н. БЕЛЯЕВА⁴, Д. А. КУДЛАЙ^{5,6}, М. В. ПАВЛОВА², П. К. ЯБЛОНСКИЙ^{2,7}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

³СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», г. Пушкин, РФ

⁴ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский противотуберкулезный диспансер», г. Петрозаводск, РФ

⁵ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

⁶ФГБУ «Государственный научный центр "Институт иммунологии"» ФМБА России, Москва, РФ

⁷ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнение эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) с применением стандартного режима химиотерапии и при включении в схему бедаквилина.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование с анализом результатов лечения 219 больных туберкулезом легких с МЛУ/ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) в возрасте 18-75 лет, которые проходили лечение в стационарах и амбулаторно в учреждениях Санкт-Петербурга с 2016 по 2019 г. Выполнен анализ результатов лечения в подгруппах, сформированных с учетом данных о лекарственной чувствительности возбудителя и включения бедаквилина в схемы терапии: Ia – n = 94 (МЛУ-ТБ; Vq-) и IIa – n = 80 (ШЛУ-ТБ; Vq-); Ib – n = 22 (МЛУ-ТБ; Vq+) и IIb – n = 23 (ШЛУ-ТБ; Vq+). Клинико-лабораторные показатели пациентов, тяжесть коморбидности исследованы перед началом лечения, через 3, 6, 12-14 и 18-24 мес. терапии, а также после окончания курса терапии и в периоде наблюдения. Статистический анализ материала проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики и программы SPSS 16.0, где значимым считалось значение $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. Больные с ШЛУ-ТБ во IIb подгруппе достоверно чаще имели высокий уровень коморбидности по индексу Чарлсона (от 5 до 6 баллов) – в 34,7% случаев против 5,0% во IIa подгруппе. На всех этапах лечения у больных с МЛУ-ТБ с Vq+ (Ib) прекращение бактериовыделения регистрировалось достоверно чаще, чем у больных Ia подгруппы с Vq- при обследовании на всех этапах с достижением максимальной эффективности к 18-24 мес. лечения (90,9%). Эффективность лечения у больных с ШЛУ-ТБ (IIb, Vq+) также была достоверно выше, чем без включения препарата в схему терапии (60,8% (IIb, Vq+) против 25,0% (IIa, Vq-), $\chi^2 = 4,61, p < 0,05$).

Выводы. Получение высокой эффективности терапии в подгруппах Ib и IIb с включением Vq благоприятно сказывалось на отрывах от лечения больных, которые регистрировались в низком проценте случаев в данных подгруппах. Неэффективный курс лечения у больных с МЛУ МБТ без применения Vq отмечался в 42,5% в подгруппе Ia и только в 0,09% в подгруппе Ib. Эффективность лечения была максимально высокой у больных с ШЛУ МБТ IIb подгруппы при включении в схему терапии Vq.

Ключевые слова: туберкулез, лечение, лекарственная устойчивость возбудителя, лечение, бедаквилин, коморбидная патология

Для цитирования: Старшинова А. А., Назаренко М. М., Беляева Е. Н., Кудлай Д. А., Павлова М. В., Яблонский П. К. Эффективность применения бедаквилина у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 5. – С. 56-63. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>

Efficacy of Using Bedaquiline in Treatment of Tuberculosis Patients with Multiple and Extensive Drug Resistance

A. A. STARSHINOVA¹, M. M. NAZARENKO^{2,3}, E. N. BELYAEVA⁴, D. A. KUDLAY^{5,6}, M. V. PAVLOVA², P. K. YABLONSKIY^{2,7}

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russia

³Pushkin TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

⁴Karelian Republican TB Dispensary, Petrozavodsk, Russia

⁵I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁶Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁷St. Petersburg University, St. Petersburg, Russia

The objective: to compare treatment efficacy of pulmonary tuberculosis patients with multiple (MDR) and extensive drug resistance (XDR) using a standard chemotherapy regimen and the regimen containing bedaquiline.

Subjects and Methods. A retrospective study was conducted to analyze treatment outcomes in 219 patients with pulmonary tuberculosis and MDR/XDR of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) aged 18-75 years old who were treated in in-patient and out-patient facilities of St. Petersburg from 2016 to 2019. Treatment outcomes were analyzed by subgroups formed taking into account resistance patterns and addition of bedaquiline to the treatment regimens: Ia – $n = 94$ (MDR TB; Bq-) and IIa – $n = 80$ (XDR TB; Bq-); Ib – $n = 22$ (MDR TB; Bq+) and IIb – $n = 23$ (XDR TB; Bq+). Clinical and laboratory parameters of patients, the severity of comorbidity were assessed before the start of treatment, after 3, 6, 12-14 and 18-24 months of therapy, as well as after therapy completion and during the follow-up period. Statistical analysis was carried out using Statistica 10.0 and methods of parametric and nonparametric statistics and the SPSS 16.0 software, where $p \leq 0.05$ was considered significant.

Results. XDR TB patients in Subgroup IIb were significantly more likely to have a high level of comorbidity according to Charlson index (from 5 to 6 points) – in 34.7% of cases versus 5.0% in Subgroup IIa. At all stages of treatment in MDR TB patients with Bq+ (Ib), sputum conversion was recorded significantly more often versus patients of Subgroup Ia with Bq- when examined at all stages, with maximum effectiveness achieved by 18-24 months of treatment (90.9%). Treatment efficacy of XDR TB patients (IIb, Bq+) was also significantly higher versus treatment regimen containing no bedaquiline (60.8% (IIb, Bq+) versus 25.0% (IIa, Bq-), $\chi^2 = 4.61$, $p < 0.05$).

Conclusions. Achieved high efficacy of therapy in Subgroups Ib and IIb containing Bq provided a positive impact on treatment default rates, that were recorded in a low percentage of cases in those subgroups. An ineffective course of treatment in MDR TB patients treated with regimens containing no Bq was observed in 42.5% in Subgroup Ia, while this rate made only 0.09% in Subgroup Ib. Treatment effectiveness was the highest in XDR TB patients of Subgroup IIb when Bq was added to the treatment regimen.

Key words: tuberculosis, treatment, drug resistance of the causative agent, treatment, bedaquiline, comorbid pathology

For citations: Starshinova A. A., Nazarenko M. M., Belyaeva E. N., Kudlay D. A., Pavlova M. V., Yablonskiy P. K. Efficacy of using bedaquiline in treatment of tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 5, P. 56-63 (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-5-56-63>

Для корреспонденции:

Старшинова Анна Андреевна
E-mail: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru

Correspondence:

Anna A. Starshinova
Email: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru

Проблема повышения эффективности лечения туберкулеза с лекарственной устойчивостью возбудителя не решена до настоящего времени [14].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2021 г. Российская Федерация не входит в список стран с высоким бременем туберкулеза, однако входит в список стран с высоким бременем туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) [17].

Показатель распространенности МЛУ-ТБ в России с 2016 по 2019 г., так же как заболеваемости МЛУ-ТБ, снизился с 25,8 до 18,7 на 100 тыс. населения, однако процент бактериовыделителей среди больных МЛУ-ТБ вырос на 10% (с 50,9 до 60,7% в 2016 и 2019 г. соответственно) [7, 8].

Распространению МЛУ-ТБ способствует низкая эффективность лечения больных данной категории, которая зависит от качества диагностики, адекватности назначенной терапии, включения в схему терапии новых противотуберкулезных препаратов и коморбидности больных [4, 6].

В последние годы для лечения туберкулеза с МЛУ / широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) в схемах лечения стали применять препарат бедаквилин [1, 15].

Результаты исследований показали, что бедаквилин имеет высокую бактериостатическую активность *in vitro* в отношении штаммов *M. tuberculosis* с широким спектром лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам [2, 5], что по-

зволило рекомендовать бедаквилин для лечения больных с МЛУ- и ШЛУ-ТБ [12].

Во многих исследованиях уже проведен анализ эффективности применения бедаквилина у больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ-ТБ [3, 10, 11, 17]. При этом сведений об эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) после окончания курса терапии (18-24 мес.) мало [18].

Цель исследования: сравнение эффективности лечения больных туберкулезом легких с МЛУ и ШЛУ с применением стандартного режима химиотерапии и при включении в схему бедаквилина.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Ретроспективное исследование результатов лечения 219 больных с МЛУ/ШЛУ-ТБ легких, которые проходили лечение в стационарах и амбулаторно в учреждениях Санкт-Петербурга с 2016 по 2019 г.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте 18-75 лет с туберкулезом легких, подтвержденным бактериологически, с МЛУ.

Критерии невключения: наличие ВИЧ-инфекции; генерализованные формы туберкулеза; хирургическое лечение на этапе интенсивной фазы терапии; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; беременность и грудное вскармливание.

Клинико-лабораторные показатели пациентов исследованы в следующие сроки: перед началом лечения, через 3, 6, 12-14 и 18-24 мес. терапии по данным клинического, бактериологического и лучевого комплекса обследования больных. Согласно бактериологическим данным все пациенты распределены на две группы: I группа (МЛУ-ТБ) – 116 пациентов с МЛУ МБТ; II группа (ШЛУ-ТБ) – 103 пациента с ШЛУ МБТ. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Как показано в табл. 1, в группах преобладали мужчины, средний возраст больных существенно не различался. Чаще в I группе встречались больные с инфильтративным туберкулезом легких (64,7% против 35,9% во II группе, $\chi^2 = 23,3; p < 0,01$), при этом во II группе значимо чаще встречались пациенты с фиброзно-кавернозным туберкулезом (37,9% против 6,9% в I группе, $\chi^2 = 26,7; p < 0,01$) и пациенты с повторным курсом лечения туберкулеза 67 (65,1%) против 27 (23,3%) в I группе, $p < 0,01$.

Далее пациенты в группах были распределены в подгруппы в зависимости от включения в схемы их лечения бедаквилина (Vq): Ia – $n = 94$ (МЛУ-ТБ; Vq-), IIa – $n = 80$ (ШЛУ-ТБ; Vq-), где проводилось лечение без бедаквилина, в подгруппы Ia, IIa были включены и пациенты, имевшие противопоказания к назначению Vq; Ib – $n = 22$ (МЛУ-ТБ; Vq+) и IIb – $n = 23$ (ШЛУ-ТБ; Vq+), в которых Vq был включен в схемы лечения.

При обследовании больных проводили сбор анамнеза, оценивали коморбидный статус, выраженность клинической симптоматики, анализировали спектр лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза по данным посевов на жидких и плотных средах.

Коморбидность оценивали по критериям индекса Чарлсона (1987), который отражает выраженность сопутствующей патологии с помощью балльной системы [9].

Эффективность лечения определяли согласно критериям, используемым в публикациях, федеральных клинических рекомендациях РФ и руководствах ВОЗ [12, 13, 16]. Основным критерием эффективности считали «прекращение бактериовыделения» по данным культуральных методов исследования и результатам микроскопии. Эффективный курс лечения подразумевал отсутствие бактериовыделения в течение последнего месяца терапии или ранее, а также отсутствие симптомов интоксикации и положительную рентгенологическую динамику. Курс терапии считался завершённым после приема 85% доз препаратов к 18-24 нед. лечения [16].

Неэффективным курс лечения считали при сохранении бактериовыделения, подтвержденного культуральным методом исследования и результатом микроскопии после 5 мес. лечения и более. Прерывание лечения регистрировали при отсутствии приема противотуберкулезных препаратов в течение 2 мес., а также при отсутствии результатов контрольного обследования на дальнейших этапах лечения. Неблагоприятный исход – смерть от туберкулеза в течение курса химиотерапии.

Комплексный анализ состояния пациентов проводили с учетом жалоб, данных анамнеза жизни и заболевания, результатов объективного осмотра, люминесцентной микроскопии мокроты (1 раз в месяц), культурального исследования мокроты (посев на плотные и жидкие питательные среды в системе Bactec MGIT 960) (1 раз в месяц), лучевого комплекса обследования (обзорной рентгенограммы

Таблица 1. Характеристика сформированных групп пациентов

Table 1. Characteristics of the patients' groups

Характеристики, единицы измерения	I группа – МЛУ-ТБ, $n = 116$	II группа – ШЛУ-ТБ, $n = 103$
Мужчины, абс. (%)	85 (73,3)	75 (72,8)
Женщины, абс. (%)	31 (26,7)	56 (27,2)
Средний возраст, $M \pm m$	42,1 \pm 12,2	44,1 \pm 12,3
18-24 года, абс. (%)	11 (9,4)	4 (3,9)
25-40 лет, абс. (%)	51 (43,9)	54 (52,5)
41-60 лет, абс. (%)	46 (39,6)	43 (41,7)
61-75 лет, абс. (%)	8 (7,1)	2 (1,9)
Инфильтративный туберкулез легких, абс. (%)	75 (64,7*)	37 (35,9)
Диссеминированный туберкулез легких, абс. (%)	33 (28,4)	22 (21,4)
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких, абс. (%)	8 (6,9)	39 (37,9*)
Навернозный туберкулез легких, абс. (%)	0 (0)	3 (2,9)
Цирротический туберкулез легких, абс. (%)	0 (0)	2 (1,9)
Сопутствующая патология, абс. (%)	77 (66,4)	85 (82,5)
Пациенты с повторным курсом лечения	27 (23,3)	67 (65,1*)
Срок лечения после выявления туберкулеза, годы ($M \pm m$)	3,5 \pm 1,6	5,6 \pm 2,2
Число препаратов в схеме терапии ($M \pm m$)	5,1 \pm 0,6	5,3 \pm 0,7

Примечание: * $p < 0,01$ при сравнении данных в I и II группах

органов грудной клетки (ОГК) в двух проекциях или КТ ОГК с оценкой динамики после окончания интенсивной фазы терапии, в середине фазы продолжения лечения и при ее завершении).

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 с применением методов параметрической и непараметрической статистики и программы SPSS 16.0. Также выполняли расчет критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса, применяли метод Манна – Уитни для сравнения количественных показателей, где значимым считалось значение $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Сравнение основных характеристик пациентов в подгруппах приведено в табл. 2.

Как представлено в табл. 2, только между подгруппами Ia с МЛУ-ТБ, Вq- (35,1%) и Ib с МЛУ-ТБ, Вq+ (68,2%) ($\chi^2 = 8,04$) была статистически значимая разница по критерию «тяжесть клинической симптоматики» и «снижение массы тела» – 20,2 и 63,6% соответственно, $\chi^2 = 16,5$. Также разница по критерию «снижение массы тела» была значима при сравнении подгрупп IIa и IIb – 36,3 и 65,2% соответственно, $\chi^2 = 18,2$; $p < 0,001$. Была статистически значима разница между подгруппами IIa и IIb

по частоте фиброзно-кавернозного туберкулеза – 42,5 и 21,7%; $p < 0,001$

Характеристика больных по индексу Чарлсона в подгруппах приведена в табл. 3.

Согласно представленным в табл. 3 данным, в тяжелый уровень коморбидности (3-4 балла) достоверно чаще встречался в Ib подгруппе (40,9%), чем в Ia. У больных Ib подгруппы также достоверно чаще (34,7%) встречался тяжелый уровень коморбидности (5-6 баллов) против 5,0% во IIa подгруппе. У всех больных с ШЛУ и МЛУ МБТ с тяжелым коморбидным статусом при индексе Чарлсона более 3 баллов имел место хронический вирусный гепатит С или В.

Далее в подгруппах было проведено сопоставление результатов лечения на всех этапах обследования (табл. 4).

Согласно данным табл. 4, к 6 мес. терапии у больных МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, получавших бекваквлин (Ib и IIb подгруппы), респираторная симптоматика и симптомы интоксикации прекратились у большего числа пациентов, чем в аналогичных подгруппах без назначения бекваквилина (Ia и IIa). Достигнутый положительный результат в подгруппах Ib и IIb сохранялся до окончания курса терапии. В подгруппах Ia, Вq- и IIa, Вq- к окончанию курса лечения клинические проявления в виде респираторной симптоматики и симптомов интоксикации

Таблица 2. Характеристика пациентов в подгруппах наблюдения до начала лечения

Table 2. Characteristics of patients in the followed-up group before treatment start

Характеристика подгрупп	Ia МЛУ-ТБ, Вq- (n = 94)	Ib МЛУ-ТБ, Вq+ (n = 22)	IIa ШЛУ-ТБ, Вq- (n = 80)	IIb ШЛУ-ТБ, Вq+ (n = 23)
Средний возраст (M ± m), лет	42,5 ± 12,3	41,6 ± 14,8	45,4 ± 12,6	41,5 ± 5,6
Сопутствующая патология, абс. (%)	60 (63,8)	17 (77,3)	65 (81,2)	20 (90,9)
Инфильтративный туберкулез легких, абс. (%)	65 (69,1)	10 (45,5)	28 (35,0)	9 (39,1)
Фиброзно-кавернозный туберкулез легких, абс. (%)	5 (5,3)	3 (13,6)	34 (42,5)**	5 (21,7)
Диссеминированный туберкулез легких, абс. (%)	24 (25,5)	9 (40,9)	14 (17,5)	8 (34,9)
Навернозный туберкулез легких, абс. (%)	0	0	2 (2,5)	1 (4,3)
Цирротический туберкулез легких, абс. (%)	0	0	2 (2,5)	0
Срок лечения после выявления туберкулеза (M ± m), годы	3,5 ± 1,2	3,2 ± 1,5	4,1 ± 3,4	4,7 ± 2,3
Клиническая симптоматика, абс. (%)	33 (35,1)	15 (68,2)***	43 (53,7)	14 (60,8)
Снижение массы тела на 5 кг и более от начала заболевания, абс. (%)	19 (20,2)	14 (63,6)**	29 (36,3)	15 (65,2)**

Примечание: ** $p < 0,001$ при сравнении данных Ia и Ib; IIa и IIb подгрупп; *** $p < 0,01$ при сравнении данных Ia и Ib подгрупп

Таблица 3. Индекс коморбидности Чарлсона у больных в подгруппах

Table 3. Charlson comorbidity index in the patients in subgroups

Подгруппы	Абс. (%)			
	0 баллов	1-2 балла	3-4 балла	5-6 баллов
Ia – МЛУ-ТБ, Вq- (n = 94)	57 (60,6)	19 (20,2)	18 (19,1)	0
Ib – МЛУ-ТБ, Вq+ (n = 22)	8 (36,4)	4 (18,2)	9 (40,9)	1 (4,5)
IIa – ШЛУ-ТБ, Вq- (n = 80)	40 (50,0)	12 (15,0)	24 (30,0)	4 (5,0)
IIb – ШЛУ-ТБ, Вq+ (n = 23)	3 (13,1)	6 (26,1)	6 (26,1)	8 (34,7)*

отсутствовали в 78,7 и 65,0% случаев соответственно, тогда как в подгруппах Ib, Vq+ и IIb, Vq+ данные симптомы не регистрировались в 100 и 86,9% случаев соответственно.

Прекращение бактериовыделения является одним из самых значимых показателей в лечении туберкулеза. Сведения о динамике прекращения бактериовыделения в подгруппах по данным бактериологического исследования на жидких и плотных средах в подгруппах приведены в табл. 5.

Как представлено в табл. 5, на всех этапах лечения у больных с МЛУ-ТБ с Vq+ (Ib) прекращение бактериовыделения регистрировалось значимо чаще, чем у больных Ia, Vq- с достижением максимальной эффективности (абациллирование в 90,9% случаев) в подгруппе Ib к 18-24 мес. лечения. Следует отметить, что только у больных с ШЛУ-ТБ, Vq+ (подгруппа IIb) в первые месяцы лечения прекращение бактериовыделения было достигнуто уже в 26,1% (IIb, Vq+) против 7,5% (Ia, Vq-), $\chi^2 = 4,34$, $p < 0,01$. Данная тенденция сохранялась к 6 мес. лечения. При этом у больных ШЛУ-ТБ, Vq- (Ia) к 6 мес. лечения удалось достичь абациллирования только у 10% пациентов, что статистически значимо реже по сравнению со IIb, Vq+ подгруппой – 43,5%, $\chi^2 = 8,52$, $p < 0,01$. Максимальная эффективность (60,8%) по критерию «прекращение бактериовыделения» у больных ШЛУ-ТБ была достигнута в подгруппе с использованием бедаквилина.

Рентгенологические изменения не являются значимым критерием эффективности согласно

международным нормативным документам, но в отечественных рекомендациях в сложившейся в стране практике закрытие полости распада является существенным положительным критерием, определяющим дальнейшее ведение пациента и необходимость проведения оперативного вмешательства или коллапсотерапии. Данные о динамике рентгенологических изменений оценивались по закрытию полостей распада, рассасыванию очаговых и инфильтративных изменений в подгруппах, которые приведены в табл. 6.

Представленные в табл. 6 данные демонстрируют статистически значимое различие частоты положительной динамики по рентгенологическим данным между подгруппами с МЛУ-ТБ – Ib, Vq+ (31,8%) и Ia, Vq- (5,3%) в первые месяцы лечения ($p < 0,001$). На сроках лечения 12-14 и 18-24 мес. эта разница несколько уменьшается, но сохраняет статистическую значимость, свидетельствуя об эффективности бедаквилина.

У больных с ШЛУ-ТБ разница между подгруппами Ia, Vq- и IIb, Vq+ статистически значима и более выражена на всех сроках лечения, демонстрируя преимущество бедаквилина.

Результаты проведенного лечения после завершения курса терапии и в периоде наблюдения от месяца и более приведены в табл. 7.

Согласно представленным в табл. 7 данным, по результатам лечения МЛУ-ТБ неэффективный курс лечения у больных в подгруппе Ia, Vq- отмечался достоверно чаще (42,5% против 0,09% в под-

Таблица 4. Динамика прекращения респираторной симптоматики и симптомов интоксикации

Table 4. Changes in the cessation of respiratory symptoms and symptoms of intoxication

Подгруппы	Сроки терапии (месяц)			
	3	6	12-14	18-24
	прекращение симптоматики, абс. (%)			
Ia – МЛУ-ТБ МБТ, Vq- (n = 94)	30 (31,9)	58 (61,7)	72 (76,6)	74 (78,7)
<i>p</i>		$\chi^2 = 7,37; < 0,01$		
Ib – МЛУ-ТБ, Vq+ (n = 22)	11 (50,0)	22 (100,0)	22 (100,0)	22 (100,0)
IIa – ШЛУ-ТБ, Vq- (n = 80)	16 (20,0)	32 (40,0)	52 (65,0)	52 (65,0)
<i>p</i>		$\chi^2 = 16,2; < 0,001$		
IIb – ШЛУ-ТБ, Vq+ (n = 23)	10 (43,5)	20 (86,9)	20 (86,9)	20 (86,9)

Таблица 5. Динамика прекращения бактериовыделения в подгруппах в разные сроки лечения

Table 5. Changes in sputum conversion in the subgroups during different periods of treatment

Подгруппы	Сроки терапии (месяц)			
	3	6	12-14	18-24
	прекращение бактериовыделения, n (%)			
Ia – МЛУ ТБ, Vq- (n = 94)	22 (23,4)	32 (34,1)	36 (38,3)	43 (45,7)
<i>p</i>	$< 0,01$	$< 0,01$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Ib – МЛУ ТБ, Vq+ (n = 22)	14 (63,6)	17 (77,3)	18 (81,8)	20 (90,9)
IIa – ШЛУ ТБ, Vq- (n = 80)	6 (7,5)	8 (10,0)	18 (22,5)	24 (30,0)
<i>p</i>	$p < 0,01$	$p < 0,01$		
IIb – ШЛУ ТБ, Vq+ (n = 23)	6 (26,1)	10 (43,5)	10 (43,5)	14 (60,8)

Таблица 6. Положительная рентгенологическая динамика в подгруппах на разных сроках лечения

Table 6. Positive X-ray changes in the subgroups during different periods of treatment

Подгруппы	Сроки лечения			
	3	6	12-14	18-24
	положительная рентгенологическая динамика абс.(%)			
Ia – ТБ МЛУ, Вq- (n = 94)	5 (5,3)	31 (32,9)	39 (41,5)	41 (43,6)
p	$p < 0,001$		$p < 0,05$	$p < 0,05$
Ib – ТБ МЛУ, Вq+ (n = 22)	7 (31,8)	15 (68,2)	20 (90,1)	20 (90,1)
IIa – ТБ ШЛУ, Вq- (n = 80)	0 (4,3)	8 (10,0)	12 (15,0)	20 (25,0)
p	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$
IIb – ТБ ШЛУ, Вq+ (n = 23)	13 (56,5)	14 (60,8)	16 (69,5)	18 (78,2)

Таблица 7. Результаты лечения в подгруппах

Table 7. Treatment outcomes in the subgroups

Подгруппы	Эффективный курс лечения	Неэффективный курс терапии	Отрыв от лечения	Смерть
	(абс, %)			
Ia – ТБ МЛУ, Вq- (n = 94)	49 (52,1)	40 (42,5)	5 (5,3)	0
p_{χ^2}		$p < 0,05$		
Ib – ТБ МЛУ, Вq+ (n = 22)	20 (90,9)	2 (0,09)	0	0
IIa – ТБ ШЛУ, Вq- (n = 80)	20 (25,0)	32 (40,0)	24 (30,0)	4 (5,0)
p_{χ^2}	$< 0,05$		$< 0,05$	
IIb – ТБ ШЛУ, Вq+ (n = 23)	14 (60,8)	7 (30,4)	1 (4,3)	1 (4,3)

группе Ib, Вq+; $\chi^2 = 4,82; p < 0,05$). Эффективность лечения больных с ШЛУ-ТБ была значимо выше (60,8%) в подгруппе (IIb), в которой использовался бедаквилин в течение 6 мес. согласно инструкции, по сравнению с подгруппой IIa (25,0%; $\chi^2 = 4,61; p < 0,05$) без его включения в схему терапии. Отсутствие эффекта на фоне терапии может быть одним из факторов, влияющих на отрыв больных от терапии. Среди больных с ШЛУ-ТБ «отрыв» наблюдался в 30,0% в подгруппе IIa Вq- и всего лишь в 4,3% (1 случай) в подгруппе IIb Вq+ ($p < 0,05$).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют, что использование бедаквилина (шестимесячный курс) в схеме противотуберкулезной терапии значимо улучшает эффективность лечения как в группе МЛУ-ТБ, так и в группе ШЛУ-ТБ. Бедаквилин назначался у пациентов с выраженной клинической симптоматикой и интоксикационным синдромом,

обусловленным туберкулезом. По индексу коморбидности Чарлсона эти пациенты имели 3-6 баллов в 45,4% (МЛУ-ТБ) и в 60,8% случаев (ШЛУ-ТБ). Это свидетельствует о возможности лечения таких пациентов с использованием бедаквилина.

В первые месяцы лечения у пациентов, получавших бедаквилин, отмечалось достоверное снижение респираторной симптоматики и симптомов интоксикации. К 6 мес. лечения (окончание курса бедаквилина) отмечалась стойкая положительная динамика у 100% пациентов с МЛУ-ТБ и у 86,9% с ШЛУ-ТБ, достигнутые результаты сохранялись до завершения всего курса лечения 18-24 мес.

Положительная динамика с прекращением бактериовыделения к концу 18-24 мес. лечения среди больных достигла:

90,9% (Вq+) и 45,7% (Вq-) $p < 0,05$ при МЛУ-ТБ; 60,8% (Вq+) и 30,0 (Вq-) $p > 0,05$ при ШЛУ-ТБ.

Возможно, более длительное применение бедаквилина позволило бы еще повысить частоту прекращения бактериовыделения.

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., Иванушкина Т. Н., Иванова Д. А., Филиппов А. В., Литвинова Н. В., Родина О. В., Гармаш Ю. Ю., Сафонова С. Г., Богородская Е. М. Эффективность и безопасность включающих бедаквилин шестимесячных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и социально значимые заболевания. - 2015. - № 3. - С. 30-49.

REFERENCES

1. Borisov S.E., Ivanushkina T.N., Ivanova D.A., Filippov A.V., Litvinova N.V., Rodina O.V., Garmash Yu.Yu., Safonova S.G., Bogorodskaya E.M. Efficiency and safety of six month treatment regimens with bedaquiline in the chemotherapy of respiratory tuberculosis patients. *Tub. i Sotsialno Znachimye Zabolevaniya*, 2015, no. 3, pp. 30-49. (In Russ.)

2. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквиллина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 5. - С. 28-42.
3. 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 бедаквиллина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 8. - С. 38-45.
4. Кильдюшева Е. И., Егоров Е. А., Скорняков С. Н., Медвинский И. Д., Залетаева Г. Е., Подгаева В. А., Луговкина Т. К., Охтыркина В. В., Кравченко М. А., Фадинова О. В., Щипунов С. В., Гущин А. С. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Регулярные выпуски «РМЖ». - 2017. - № 18. - С. 1288-1295.
5. Кудлай Д. А. Разработка и внедрение в клиническую практику нового фармакологического вещества из класса диарилхинолинов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2021. - Т. 84, № 3. - С. 41-47. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
6. Лапшина И. С., Салихов Б. У., Мьякишева Т. В., Костромцов С. В., Парамонов А. В., Андреев В. А. Факторы, влияющие на эффективность лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 10. - С. 28-32.
7. Нечаева О. Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 12. - С. 7-19.
8. Нечаева О. Б. Социально значимые инфекционные заболевания, представляющие биологическую угрозу населению России // Туб. и болезни легких. - 2019. - Т. 97, № 11. - С. 7-17.
9. Сарсенбаева Г. И., Турсынбекова А. Е. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов // CardioSomatika. - 2019. - Т. 10, № 1. - С. 19-23. DOI: 10.26442/22217185.2019.1.180073.
10. Ставицкая Н. В., Фелькер И. Г., Жукова Е. М., Глиф А. И., Докторова Н. П., Кудлай Д. А. Многофакторный анализ результатов применения бедаквиллина в терапии МЛУ/ШЛУ-туберкулеза легких // Туб. и болезни легких. - 2020. - Т. 98, № 7. - С. 56-62.
11. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата Бедаквиллин у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. - 2018. - Т. 96, № 6. - С. 45-50.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с широкой лекарственной устойчивостью / РОФ. - М., 2015. - 26 с.
13. Ahmad N., Ahuja S. D., Akkerman O. W., Alffenaar J. C., Anderson L. F., Baghaei P. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis // Lancet. - 2018. - № 392 (10150). - P. 821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
14. Harding E. WHO Global Progress Report on Tuberculosis Elimination // Lancet Respir. Med. - 2020. - Vol. 8, № 1. - P. 19. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7.
15. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. - Geneva: WHO, 2013. - 57 p.
16. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision Geneva: World Health Organization, 2013. revision: updated December 2014 and January 2020. - 40 p. ISBN-9789241505345.
17. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2020, 2020 // Accessed January. - 2021. - Vol. 4. - 250 p.
18. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. - Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).
2. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash Yu.Yu. Efficacy and safety of chemotherapy regimens containing bedaquiline in respiratory tuberculosis patients: immediate and final results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 5, pp. 28-42. (In Russ.)
3. 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, pp. 38-45. (In Russ.)
4. Kildyusheva E.I., Egorov E.A., Skorniyakov S.N., Medvinskiy I.D., Zaletaeva G.E., Podgaeva V.A., Lugovkina T.K., Okhtyarkina V.V., Kravchenko M.A., Fadina O.V., Schipunov S.V., Guschin A.S. The clinical effectiveness of new drugs in treatment regimens of multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Regulyarnye Vypuski RMJ*, 2017, no. 18, pp. 1288-1295. (In Russ.)
5. Kudlay D.A. Development and implementation of new pharmacological agent of the diarylquinoline class in clinical practice. *Ekspperimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*, 2021, vol. 84, no. 3, pp. 41-47. (In Russ.) doi: 10.30906/0869-2092-2021-84-3-41-47.
6. Lapshina I.S., Salikhov B.U., Myakisheva T.V., Kostromtsov S.V., Paramonov A.V., Andreev V.A. Factors influencing treatment efficacy in patients with multiple and extensive drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 10, pp. 28-32. (In Russ.)
7. Nechaeva O.B. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 12, pp. 7-19. (In Russ.)
8. Nechaeva O.B. Socially important infectious diseases posing a biological threat to the population of Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 11, pp. 7-17. (In Russ.)
9. Sarsenbaeva G.I., Tursynbekova A.E. Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *CardioSomatika*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 19-23. (In Russ.) doi: 10.26442/22217185.2019.1.180073.
10. Stavitskaya N.V., Felker I.G., Zhukova E.M., Tlif A.I., Doktorova N.P., Kudlay D.A. The multivariate analysis of the results of bedaquiline use in the therapy of MDR/XDR pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 7, pp. 56-62. (In Russ.)
11. 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.)
12. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s shirokoy lekarstvennoy ustojchivostyu*. [Federal clinical recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis with extensive drug resistance]. RSP Publ., Moscow, 2015, 26 p. 14
13. Ahmad N., Ahuja S.D., Akkerman O.W., Alffenaar J.C., Anderson L.F., Baghaei P. et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2018, no. 392 (10150), pp. 821-834. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31644-1.
14. Harding E. WHO Global Progress Report on Tuberculosis Elimination. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 1, pp. 19. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30418-7.
15. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. Geneva, WHO, 2013, 57 p.
16. WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision. Geneva: World Health Organization, 2013, revision: updated December 2014 and January 2020. 40 p. ISBN-9789241505345.
17. World Health Organization et al. Global tuberculosis report 2020, 2020. Accessed January. 2021, vol. 4, 250 p.
18. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. Geneva, World Health Organization, 2019. (Epub.), Available at: <https://www.who.int/tb/publications/2019/consolidated-guidelines-drug-resistant-TB-treatment/en/> (Accessed 29.03.2019).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Старшинова Анна Андреевна

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры факультетской терапии,
начальник управления научными исследованиями.
197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratova д. 2.
E-mail: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-9023-6986

ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ,
191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4.

Назаренко Михаил Михайлович

младший научный сотрудник.
E-mail: drpultone@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6681-6411>

Павлова Мария Васильевна

доктор медицинских наук, профессор,
ведущий научный сотрудник,
руководитель направления «Фтизиопульмонология».
E-mail: mv@spbniif.ru

Яблонский Петр Казимирович

доктор медицинских наук, профессор директор.
E-mail: piotr_yablonskii@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4385-9643

Беляева Екатерина Николаевна

ГБУЗ Республики Карелия «Республиканский
противотуберкулезный диспансер»,
кандидат медицинских наук, главный врач.
185032, Республика Карелия, г. Петрозаводск,
Соломенская ул., д. 55.
E-mail: ekaterina_83@bk.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ
(Сеченовский университет),
доктор медицинских наук,
профессор кафедры
фармакологии Института фармации.
E-mail: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID: 5717034

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Anna A. Starshinova

Almazov National Medical Research Center,
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Faculty Therapy Department,
Head of Research Management Department
2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341.
Email: starshinova_777@mail.ru,
starshinova_aa@almazovcentre.ru
ORCID: 0000-0002-9023-6986

St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology,
2-4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036.

Mikhail M. Nazarenko

Junior Researcher.
Email: drpultone@yandex.ru
<http://orcid.org/0000-0002-6681-6411>

Maria V. Pavlova

Doctor of Medical Sciences,
Professor, Leading Researcher,
Head of Phthiopulmonology Direction.
Email: mv@spbniif.ru

Petr K. Yablonskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.
Email: piotr_yablonskii@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4385-9643

Ekaterina N. Belyaeva

Karelian Republican TB Dispensary,
Candidate of Medical Sciences,
Head Physician.
55, Solomenskaya St., Petrozavodsk,
the Karelian Republic, 185032.
Email: ekaterina_83@bk.ru

Dmitry A. Kudlay

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Doctor of Medical Sciences,
Professor of Pharmacology Department
of Pharmaceutical Science Institute.
Email: D624254@gmail.com
<http://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Scopus AuthorID: 5717034

Поступила 26.01.2022

Submitted as of 26.01.2022