Скрягина Е.М.

Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии, Минск, Беларусь

Skrahina A.

Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

Новые схемы лечения пациентов с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью

New Treatment Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis Patients

Резюме

С целью повышения эффективности лечения, снижения инвалидизации и смертности у пациентов с туберкулезом (ТБ) с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) и пре-ШЛУ-ТБ проводилась апробация новых схем лечения с использованием новых и перепрофилированных лекарственных средств (ЛС), были оценены промежуточные результаты апробации разработанных схем лечения пациентов с ШЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ.

Необходимость разработки и внедрения новых режимов лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) подтверждалась низкой эффективностью лечения пациентов с ШЛУ-ТБ (37% – 2014 г. и 48% – первое полугодие 2015 г.) и высоким уровнем смертности (14% и 9% соответственно) в данной когорте пациентов. Назначение схем лечения пациентам с ШЛУ-ТБ пре-ШЛУ-ТБ проводилось с учетом решения республиканского консилиума по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). В исследование было включено 80 пациентов. Для проведения сравнения эффективности лечения пациентов на новых схемах была ретроспективно набрана контрольная группа пациентов с ШЛУ- и пре-ШЛУ-ТБ, начавших лечение в 2013–2014 гг. в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии (РНПЦПФ). В контрольную группу вошли 80 пациентов. Все пациенты основной группы исследования начинали лечение в сроки с июля 2018 г. по июнь 2019 г. Наблюдение пациентов проводилось в соответствии с протоколом наблюдения, разработанным в 2018 г., для отслеживания динамики заболевания и нежелательных явлений, возникающих при приеме противотуберкулезных лекарственных средств (ПТЛС). По промежуточным результатам лечения было установлено, что сроки абациллирования пациентов в основной группе исследования были короче, чем в контрольной группе, а частота абациллирования выше. Так, процент абациллирования в основной группе исследования составил 97,50%, а в контрольной группе – 81%. При этом количество пациентов, абациллированных после первого месяца лечения, также было выше в основной группе исследования – 85% и 42,5% соответственно.

Ключевые слова: туберкулез, широкая лекарственная устойчивость, лечение, противотуберкулезные лекарственные средства.

Abstract

With the purpose of increasing the effectiveness of treatment, reduce disability and mortality in patients with extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), new treatment regimens tested using new and re-profiled drugs, intermediate results of testing the developed treatment regimens for

patients with XDR-TB were evaluated. The need to develop and introduce new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis was confirmed by the low treatment efficiency of patients with XDR-TB (37% – 2014 and 48% – the first half of 2015) and a high mortality rate (14% and 9%, respectively) in this cohort of patients. The need to develop and introduce new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis was confirmed by the low treatment efficiency of patients with XDR-TB (37% – 2014 and 48% – the first half of 2015) and a high mortality rate (14% and 9%, respectively) in this cohort of patients. The treatment regimens for patients with XDR-TB were prescribed according to the decision of the Republican MDR-TB consultation. The study included 80 patients. To compare the effectiveness of treatment of patients with the new schemes, a control group of patients with XDR-TB who started treatment in 2013–2014 at the State Research Center for Pulmonology and Tuberculosis was retrospectively recruiting. The control group included 80 patients. All patients of the main study group began treatment in the period from July 2018 to June 2019. Patients observed in accordance with the observation protocol developed in 2018 to monitor the dynamics of the disease and adverse events that occur when taking anti-TB drugs. According to the intermediate results of treatment, was founding that the terms of patients' abacillation in the study main group were shorter than in the control group, and the frequency of abacillation was higher. So the percentage of abacillation in the main group of the study was 97.50%, and in the control group – 81%. Herewith, the number of patients abacillated after the first month of treatment was also higher in the main group of the study – 85% and 42.5%, respectively.

Keywords: tuberculosis, extensive drug resistance, treatment, anti-TB drugs.

■ ВВЕДЕНИЕ

ШЛУ-ТБ, вызываемый микобактериями туберкулеза (МБТ), устойчивыми одновременно к изониазиду, рифампицину, любому фторхинолону и любому инъекционному ПТЛС второго ряда, является в настоящее время серьезной проблемой. Возможности применения химиотерапии при ШЛУ-ТБ ограничены, а результаты лечения крайне неудовлетворительны [1]. На сегодняшний момент остается актуальным вопрос использования новых эффективных ЛС в борьбе с резистентным туберкулезом. Метаанализ результатов лечения (560 пациентов с ШЛУ), выполненный Jacobson K. et al., показал, что лечение имеет благоприятный исход (излечение либо лечение завершено) только в 43,7% случаев [2]. Пятилетняя выживаемость пациентов с данной формой туберкулеза, по данным других авторов, составляет менее 20% [3].

Существенная роль в повышении эффективности химиотерапии у лиц с резистентным туберкулезом принадлежит внедрению в практику новых ПТЛС. В области разработки лекарственных средств для лечения резистентного туберкулеза произошли изменения, и в настоящее время достигнут большой прогресс в мире. Были одобрены два новых ПТЛС – бедаквилин и деламаид для лечения ЛУ-ТБ [4].

Бедаквилин (Bdq) является первым, принципиально новым лекарственным средством для лечения туберкулеза за последние 40 лет. Данный препарат относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. Бактерицидное действие препарата обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий. В конце 2012 г. препарат был одобрен Администрацией США по продуктам питания и лекарственным средствам

в качестве одного из компонентов режимов лечения резистентных случаев туберкулеза [5]. Бедаквилин зарегистрирован в Республике Беларусь в декабре 2018 г.

Вторым новым ПТЛС является деламамид (Dlm) – производное нитродигидроимидазооксазола. Механизм его действия основан на подавлении синтеза клеточной стенки МТБ. Деламамид высокоактивен в отношении внутриклеточных МБТ в макрофагах. Препарат был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам в 2013 г. для лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ [6]. В Республике Беларусь не зарегистрирован.

Бедаквилин и деламамид были ввезены в Республику Беларусь в рамках международной технической помощи для лечения пациентов с ШЛУ- и пре-ШЛУ-ТБ согласно рекомендациям ВОЗ по лечению ЛУ-ТБ.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повышение эффективности лечения, снижение инвалидизации и смертности у пациентов с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью путем внедрения новых схем лечения с применением новых ПТЛС в практику противотуберкулезной службы республики.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основную группу исследования были включены 80 пациентов с ШЛУ- и пре-ШЛУ-ТБ в возрастной категории от 18 до 69 лет, мужчины составляли 66% основной группы исследования. Все пациенты основной группы исследования начинали лечение в сроки с июля 2018 по июнь 2019 года. Наблюдение пациентов проводилось в соответствии с протоколом наблюдения, разработанным в 2018 г., для отслеживания динамики заболевания и нежелательных реакций, возникающих при приеме ПТЛС. Впервые выявленных пациентов было 38 человек (47,5%), а ранее леченных – 42 (52,5%). К ранее леченым относились пациенты, ранее принимавшие противотуберкулезное лечение более 1 месяца. В эту когорту относились также пациенты после неудачи в лечении и с рецидивами туберкулезного процесса. Среди женщин количество впервые выявленных пациентов было больше, чем ранее леченных – 42% и 26% соответственно. Среди мужчин количество ранее леченных было больше, чем впервые выявленных (74% и 58% соответственно). Всего 45% пациентов имели сопутствующую патологию, в том числе сахарный диабет I типа, нейросенсорную тугоухость, ишемическую болезнь сердца, рак левой почки, гепатит С, судорожный синдром, хроническую обструктивную болезнь легких, эпилепсию, интерстициальный нефрит и др. При этом пациентов с сопутствующей патологией было больше в группе впервые выявленных – 59%. В основную группу исследования вошли 6 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (ВИЧ-ТБ) (3 – впервые выявленных и 3 ранее леченных).

Среди впервые выявленных пациентов ШЛУ-ТБ было у 37%, пре-ШЛУ к фторхинолонам и пре-ШЛУ к аминогликозидам – 24% и 39% соответственно. Среди ранее леченных чаще встречалась устойчивость к инъекционному ПТЛС – 52,5%. Жалобы при поступлении чаще предъявляли ранее леченные пациенты – 58%. Инфильтративный ТБ легких был выставлен

у 59 (74%) пациентов основной группы исследования, фиброзно-кавернозный ТБ встречался только в группе ранее леченных (14%).

В основной группе исследования у 10 пациентов была группа инвалидности на начало лечения. Практически все пациенты с инвалидностью были из группы ранее леченных, при этом у 7 из них группа инвалидности была по туберкулезу.

Так как в последнее время в практике РНЦПФ используются видеоассистированные торакоскопические операции (ВАТС), то у части пациентов, включенных в исследование, бактериологическое подтверждение туберкулезного процесса проводилось при помощи данной операции. Всего в основной группе исследования ВАТС с диагностической целью были проведены у 31 пациента, из них 18 человек были впервые выявленные.

Рентгенологически у 68 (85%) человек имелись инфильтративные изменения, признаки распада в легких – у 33 пациентов (41%), при этом среди впервые выявленных пациентов признаки распада в легких наблюдались реже, чем у ранее леченных, – 24% и 57% соответственно.

Двустороннее поражение наблюдалось в 34% случаев, у впервые выявленных – 18% и у ранее леченных пациентов – 48%. У 27 (34%) пациентов отмечалось туберкулезное поражение более одной доли, при этом у ранее леченных пациентов этот показатель был гораздо выше по сравнению с впервые выявленными: 24% и 55% соответственно.

Положительная микроскопия мокроты была выявлена у 17 пациентов (21%): у 6 (16%) впервые выявленных и у 11 (26%) ранее леченных пациентов. У всех пациентов туберкулез был подтвержден бактериологическими исследованиями (посевы на плотные и жидкие питательные среды).

Назначение лечения пациентам с ШЛУ- и пре-ШЛУ-ТБ проводилось с учетом разработанных новых схем лечения с применением новых и перепрофилированных ПТЛС, а также по решению республиканского консилиума по МЛУ-ТБ. Одним из основных принципов составления схемы химиотерапии являлось назначение как минимум 4 эффективных ПТЛС второго ряда, включая инъекционные ПТЛС и фторхинолоны. Большее количество ПТЛС назначается при невозможности подбора 4 эффективных препаратов в схему лечения. Курс химиотерапии условно был разделен на две части: интенсивная фаза, которая включала Bdq и/или Dlm на протяжении 5,5 месяца и инъекционный препарат или имипенем/циластатин (Imp), и фаза продолжения, когда отменялись новые ПТЛС, инъекционное ЛС и Imp. Интенсивная фаза, как правило, составляла от 6 до 8 месяцев. При необходимости и невозможности подобрать 4 эффективных ПТЛС на фазу продолжения Bdq/Dlm и Imp могли назначаться на весь курс лечения.

Для проведения сравнения эффективности лечения пациентов на новых схемах была ретроспективно набрана контрольная группа пациентов с ШЛУ- и пре-ШЛУ-ТБ, начавших лечение в 2013–2014 гг. в РНЦПФ. В контрольную группу вошли 80 пациентов с ШЛУ- и пре-ШЛУ-ТБ в возрастной категории от 20 до 71 года, мужчины составили 74% контрольной группы исследования. Впервые выявленных пациентов было 55 человек (69%), а ранее леченных – 25 (31%). Среди мужчин количество впервые выявленных пациентов было больше, чем ранее

леченных – 76% и 68% соответственно. Среди женщин количество ранее леченных было больше (32% и 34% соответственно). Сопутствующая патология была у 54% пациентов, в том числе ишемическая болезнь сердца, атеросклероз аорты и коронарных сосудов, различные нарушения сердечного ритма, сахарный диабет I и II типа, нейросенсорная тугоухость, хронический простатит, гепатит С, аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический панкреатит, артроз суставов и др. При этом пациентов с сопутствующей патологией было больше в группе впервые выявленных – 60%. В контрольную группу исследования вошли 8 пациентов с ВИЧ-ТБ (6 – впервые выявленных и 2 ранее леченных). В контрольной группе исследования у 4 пациентов была группа инвалидности на начало лечения, при этом у 3 из них группа инвалидности была по туберкулезу.

Всего пациентов с ШЛУ-ТБ было 21%. В группе впервые выявленных пациенты с ШЛУ-ТБ встречались реже, чем в группе ранее леченных – 13% и 40% соответственно. Пациентов с пре-ШЛУ-ТБ к фторхинолонам и пре-ШЛУ-ТБ к аминогликозидам было 20% и 59% соответственно. При этом пациенты с устойчивостью к инъекционным ПТЛС (AG) чаще встречались в группе впервые выявленных – 71%. Жалобы при поступлении чаще предъявляли ранее леченные пациенты – 69%.

Инфильтративный ТБ легких был выставлен 63 (79%) пациентам контрольной группы исследования; диссеминированный и очаговый ТБ встречался в группе впервые выявленных пациентов в 13% и 7% случаев соответственно, а в группе ранее леченных – 8% и 8% случаев соответственно. ФКТ был представлен только в группе ранее леченных и составил 8%.

Рентгенологически у 66 (82,5%) человек имелись инфильтративные изменения, признаки распада в легких – у 36 пациентов (45%), при этом среди впервые выявленных пациентов признаки распада в легких наблюдались реже, чем у ранее леченных – 33% и 72% соответственно.

Двустороннее поражение наблюдалось в 37,5% случаев, у впервые выявленных – 29%, у ранее леченных пациентов – 56%. У 31 (39%) пациента отмечалось туберкулезное поражение более одной доли, при этом у ранее леченных пациентов этот показатель был гораздо выше по сравнению с впервые выявленными: 29% и 60% соответственно.

Положительная микроскопия мокроты была выявлена у 21 пациента (26%): у 13 (24%) впервые выявленных пациентов и 8 (32%) ранее леченных. У всех пациентов туберкулез был подтвержден бактериологическими исследованиями (посевы на плотной и жидкой питательных средах).

Назначение схем лечения пациентам с МЛУ/ШЛУ-ТБ проводилось с учетом решения консилиума по МЛУ-ТБ (республиканского или областного уровня), которое основывалось на рекомендациях клинического руководства по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 939 от 22.08.2012).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Апробация новых схем лечения проводилась на базе ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», разработанные схемы лечения были

назначены 80 пациентам с ШЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ с использованием новых и перепрофилированных ЛС.

Для отслеживания динамики заболевания и нежелательных реакций, возникающих при приеме ПТЛС, был разработан протокол наблюдения пациентов, который включал в себя клинический осмотр пациентов с регистрацией жалоб; сбор мокроты для проведения бактериоскопического, бактериологического исследования и тестов лекарственной чувствительности; общий и биохимический анализ крови; ЭКГ с регистрацией интервала QTcF (корректируемый интервал QT по Фредерику); рентгенограмма органов грудной клетки (ОГК), аудиограмма и др. Данные исследования выполняли по показаниям и в плановом порядке 1 раз в месяц (рентгенограмма ОГК 1 раз в 3 месяца).

Сроки наблюдения за пациентами основной группы исследования составили от 5 до 17 месяцев. Из 80 пациентов, получающих лечение более 2 месяцев, у двоих была зарегистрирована неудача на 8-м месяце лечения. В обоих случаях к неудаче в лечении привел нерегулярный прием ПТЛС, что привело к расширению спектра устойчивости. У 5 пациентов из основной группы исследования была зарегистрирована потеря для наблюдения. Прекращение приема препаратов произошло после 4–9-го месяца приема ПТЛС. У 1 пациента зарегистрирована смерть от других причин.

Предварительные результаты лечения представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у пациентов, получающих лечение более 5 месяцев (80 человек), абациллирование по результатам посевов (на плотных питательных средах) наступило в 97,5% случаев. У пациентов, которые были абациллированы по результатам бактериоскопии, абациллирование наступило в 100% случаев. При этом в основном пациенты были абациллированы после 1 месяца лечения как в группе впервые выявленных, так и в группе ранее леченных – 87% и 83,5% соответственно. После 2 месяцев лечения абациллирование наступило у 7 пациентов (9%), после 3 месяцев – у 2 и после 4 месяцев – еще у 1 пациента.

Таблица 1

Предварительные результаты абациллирования пациентов, получавших лечение 5 месяцев и более (n=80)

Группа пациентов	Абациллирование по результатам бактериоскопии, n=12 (100%)						
	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.	Сохранялась ба- циллярность
Впервые выявленные, n=5	3	1	1	1	–	–	–
Ранее леченные, n=7	6	–	–	1	–	–	–
Всего, n=12	9	1	1	1	–	–	–
Группа пациентов	Абациллирование по результатам посевов, n=78 (97,5%)						
	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.	Сохранялась ба- циллярность
Впервые выявленные, n=38	33 (87%)	1 (3%)	2 (5%)	–	–	–	2 (5%)
Ранее леченные, n=42	35 (83,5%)	6 (14,5%)	0	1 (2%)	–	–	–
Всего, n=80	68 (85%)	7 (9%)	2 (2,5%)	1 (1%)	–	–	2 (2,5%)

Table 1**Preliminary results of the abacillation of patients receiving treatment for 5 months or more (n=80)**

Patient group	Bacterioscopy abacillation, n=12 (100%)						
	1 month	2 month	3 month	4 month	5 month	6 month	Bacillus persisted
First identified, n=5	3	1	1	1	–	–	–
Previously treated, n=7	6	–	–	1	–	–	–
Total, n=12	9	1	1	1	–	–	–
Patient group	Bacteriological abacillation, n=78 (97,5%)						
	1 month	2 month	3 month	4 month	5 month	6 month	Bacillus persisted
First identified, n=38	33 (87%)	1 (3%)	2 (5%)	–	–	–	2 (5%)
Previously treated, n=42	35 (83,5%)	6 (14,5%)	0	1 (2%)	–	–	–
Total, n=80	68 (85%)	7 (9%)	2 (2,5%)	1 (1%)	–	–	2 (2,5%)

Положительная рентгенологическая динамика в виде рассасывания инфильтративных изменений, уплотнения очагов и уменьшения полостей распада у пациентов, находящихся на лечении 5 и более месяцев (80 человек), отмечалась в 86% случаях; при этом этот показатель был выше в группе впервые выявленных – 92% (табл. 2).

Для проведения сравнения эффективности лечения пациентов на новых схемах лечения была ретроспективно набрана группа пациентов с ШЛУ- и пре-ШЛУ-ТБ, начавших лечение в 2013 г. и 2014 г. В настоящее время все эти пациенты закончили курс лечения. Сроки лечения составили от 12 до 24 месяцев лечения.

Ниже приведены результаты лечения контрольной группы исследования (табл. 3).

Как видно из табл. 3, положительный результат лечения (излечение + лечение завершено) в контрольной группе исследования составил 66%. При этом он был выше в группе впервые выявленных по сравнению с группой ранее леченных – 72% и 52% соответственно. Неудача в лечении составила 14% (впервые выявленные – 11%, ранее леченные – 20%). Смерть от других причин была в 4% случаев. В табл. 4 представлены сроки абациллирования пациентов контрольной группы.

Как видно из табл. 4, процент абациллирования в контрольной группе был ниже по сравнению с основной группой исследования и составлял 81%. При этом количество пациентов, абациллированных после первого месяца лечения, так же было ниже, как в группе В/В и Р/Л: 45% и 36% соответственно.

Исходя из вышеописанного, сроки абациллирования в основной группе исследования короче, чем в контрольной группе, а частота абациллирования – выше.

Таблица 2**Рентгенологическая динамика у пациентов, находящихся на лечении 5 и более месяцев (n=80)**

Признак	Впервые выявленные	Ранее леченные	Всего
Пациент, n (%)	38 (47,5%)	42 (52,5%)	80 (100%)
Положительная R-динамика	35 (92%)	34 (81%)	69 (86%)

Table 2**X-ray dynamics in patients undergoing treatment for 5 months or more (n=80)**

Sign	First identified	Previously treated	Total
Patient, n (%)	38 (47,5%)	42 (52,5%)	80 (100%)
Positive R-dynamics	35 (92%)	34 (81%)	69 (86%)

Таблица 3
Результаты лечения контрольной группы исследования

Признак	Впервые выявлен- ные	Ранее леченные	Всего
Пациенты, n (%)	55 (69%)	25 (31%)	80 (100%)
Излечение	26 (47%)	12 (48%)	38 (47%)
Лечение завершено	14 (25,5%)	1 (4%)	15 (19%)
Успешное лечение	40 (72%)	13 (52%)	53 (66%)
Неудача	6 (11%)	5 (20%)	11 (14%)
Потеря для наблюдения	8 (14,5%)	5 (20%)	13 (16%)
Смерть	1 (2%)	2 (8%)	3 (4%)

Table 3
The results of the treatment of the control group

Sign	First identified	Previously treated	Total
Patient, n (%)	55 (69%)	25 (31%)	80 (100%)
Cure	26 (47%)	12 (48%)	38 (47%)
Treatment completed	14 (25,5%)	1 (4%)	15 (19%)
Successful treatment	40 (72%)	13 (52%)	53 (66%)
Failure	6 (11%)	5 (20%)	11 (14%)
Loss to watch	8 (14,5%)	5 (20%)	13 (16%)
Death	1 (2%)	2 (8%)	3 (4%)

Положительная рентгенологическая динамика у пациентов контрольной группы отмечалась в 70% случаев. По сравнению с основной группой исследования этот показатель был ниже как в группе впервые выявленных пациентов, так и в группе ранее леченных – 76% и 56% соответственно (табл. 5).

Несмотря на непродолжительное время наблюдения за пациентами на апробируемых схемах лечения (весь курс лечения составляет от 18 до 20 месяцев), можно предварительно сказать о высокой эффективности новых схем лечения для пациентов с ШЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ.

Таблица 4
Результаты абациллирования пациентов контрольной группы исследования (n=50)

Группа пациентов	Абациллирование по результатам бактериоскопии, n=20 (100%)						Сохранялась бациллярность
	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.	
Впервые выявлен- ные, n=12	6	4	–	–		–	2
Ранее леченные, n=8	2	–	–	–	2	–	4
Всего, n=20	8	4	2	–	2	–	6
Группа пациентов	Абациллирование по результатам посевов, n=80 (100%)						Сохранялась бациллярность
	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4 мес.	5 мес.	6 мес.	
Впервые выявлен- ные, n=55	25 (45%)	15 (27%)	4 (7%)	3 (5%)	1 (2%)	–	7 (13%)
Ранее леченные, n=25	9 (36%)	4 (16%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	8 (32%)
Всего, n=80	34 (42,5%)	19 (24%)	5 (6%)	4 (5%)	2 (2,5%)	1 (2%)	15 (19%)

Table 4
The results of the abacillation of patients in the control group of the study (n=50)

Patient group	Bacterioscopy abacillation, n=20 (100%)						
	1 month	2 month	3 month	4 month	5 month	6 month	Bacillus persisted
First identified, n=12	6	4	–	–		–	2
Previously treated, n=8	2	–	–	–	2	–	4
Total, n=20	8	4	2	–	2	–	6
Patient group	Bacteriological abacillation, n=80 (100%)						
	1 month	2 month	3 month	4 month	5 month	6 month	Bacillus persisted
First identified, n=55	25 (45%)	15 (27%)	4 (7%)	3 (5%)	1 (2%)	–	7 (13%)
Previously treated, n=25	9 (36%)	4 (16%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	8 (32%)
Total, n=80	34 (42,5%)	19 (24%)	5 (6%)	4 (5%)	2 (2,5%)	1 (2%)	15 (19%)

Таблица 5
Рентгенологическая динамика у пациентов контрольной группы

Признак	Впервые выявленные	Ранее леченные	Всего
Пациенты, n (%)	55 (69%)	25 (31%)	80 (100%)
Положительная R-динамика	42 (76%)	14 (56%)	56 (70%)

Table 5
X-ray dynamics in patients of the control group

Sign	First identified	Previously treated	Total
Patient, n (%)	55 (69%)	25 (31%)	80 (100%)
Positive R-dynamics	42 (76%)	14 (56%)	56 (70%)

■ **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По предварительным результатам лечения можно сказать, что сроки абацеллирования пациентов в основной группе исследования были короче, чем в контрольной группе, а частота абацеллирования выше. Так, процент абацеллирования в основной группе исследования составил 97,5%, а в контрольной группе – 81%. При этом количество пациентов, абацеллированных после первого месяца лечения, также был выше в основной группе исследования (85% и 42,5%), как среди впервые выявленных (87% и 45%), так и среди ранее леченных (83,5% и 36%) пациентов.

У пациентов, получавших лечение 5 месяцев и более, положительная рентгенологическая динамика наблюдалась чаще и составила 86% (впервые выявленные пациенты – 92%; ранее леченные – 81%). В контрольной группе этот показатель был ниже и составил 70% (впервые выявленные – 69%; ранее леченные – 31%).

Несмотря на непродолжительное время наблюдения за пациентами на апробируемых схемах лечения (от 5 до 17 месяцев лечения), можно предварительно сказать о высокой эффективности новых схем лечения для пациентов с ШЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ.

Таким образом, для лечения пациентов с ШЛУ-ТБ крайне необходимо внедрение новых схем лечения с включением новых и перепрофилированных ПТЛС для повышения эффективности лечения, снижения процента неудач, смертности и предотвращения распространения ШЛУ-ТБ в республике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. WHO (2007) Global Task Force on XDR-TB. Meeting (2006 Geneva Switzerland), World Health Organization. Report of the meeting of the WHO Global Task Force on XDR-TB, Geneva, Switzerland, 9–10 October 2006. (WHO/HTM/TB/2007.375), Geneva, WHO, 25 s.
2. Jacobson K.R., Tierney D.B., Jeon C.Y., Mitnick C.D., Murray M.B. (2010) Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*, no 51(1), pp. 6–14. doi: 10.1086/653115.
3. Chan E.D., Strand M.J., Iseman M.D. (2008) Treatment Outcomes in Extensively Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*, no 359, pp. 657–659. doi: 10.1056/NEJMc0706556.
4. Magrini N., Robertson J., Forte G., Cappello B., Moja L.P., de Joncheere K., Kieny M.-P. (2015) Tough decisions on essential medicines in 2015. *Bulletin of the World Health Organization*, 2015, no 93, pp. 283–284. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.15.154385>.
5. Cox E. et al (2014) FDA Approval of Bedaquiline – The Benefit – Risk Balance for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med*, no 371, pp. 689–691. doi: 10.1056/NEJMp1314385.
6. Drug Discovery, Development (2013) EMA Recommends Two New Tuberculosis Treatments.
7. WHO (2013) Efficacy of bedaquiline in the treatment of multidrug resistant tuberculosis: Expert group meeting report, Geneva, WHO.
8. WHO (2013) The contribution of bedaquiline to the treatment of MDRTB: Expert group meeting report, Geneva, WHO.
9. WHO (2014) Companion Handbook to the WHO Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis, Geneva, WHO.
10. Pontali E., Sotgiu G., Tiberi S., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori G.B. (2017) Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *European Respiratory Journal*, no 50, pp. 1701462. doi: 10.1183/13993003.01462-2017.
11. Maartens G., Brill M.J.E., Pandie M., Svensson E.M. (2017) Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis. The International. *Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. doi: 10.5588/ijtld.17.0615.
12. Caminero J.A., Piubello A., Scardigli A., Migliori G.B. (2017) Bedaquiline: how better to use it. *European Respiratory Journal*, no 50, pp. 1701670. doi: 10.1183/13993003.01670-2017.
13. Furin J., Lessem E., Cox V. (2017) Recommending prolonged bedaquiline use for the treatment of highly resistant strains of tuberculosis. *European Respiratory Journal*, no 50, pp. 1701552. doi: 10.1183/13993003.01552-2017.
14. WHO (2016) WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, Geneva, WHO, 64 s.
15. Maartens G. (2015) Linezolid for Treating Tuberculosis: A Delicate Balancing Act. *EBioMedicine*, no 2(11), pp. 1568–1569. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.10.014.
16. WHO (2014) The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Interim policy guidance, Geneva, WHO.

Подана/Submitted: 29.09.2021

Принята/Accepted: 15.12.2021

Контакты/Contacts: alena.skrahina@gmail.com