

© КОМИССАРОВА О. Г., ТИХОНОВ А. М., ШОРОХОВА В. А., АБДУЛЛАЕВ Р. Ю., РОМАНОВ В. В., ЭРГЕШОВ А. Э.

УДК 616-002.5.:616.98:578.828.6]-084

DOI: 10.20333/25000136-2023-4-83-90

Эффективность и безопасность короткого режима химиотерапии претоманидом у больных с лекарственной устойчивостью к *M. Tuberculosis*

О. Г. Комиссарова^{1,2}, А. М. Тихонов¹, В. А. Шорохова¹, Р. Ю. Абдуллаев¹, В. В. Романов¹, А. Э. Эргешов¹¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва 107564, Российская Федерация²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва 117977, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение эффективности в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения и безопасности режима лечения по схеме бедаквилин, претоманид и линезолид (В-Ра-Л) у больных туберкулезом легких с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя.

Материал и методы. В исследование было включено 36 больных с МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких (дефиниции 2021г.), ранее не получавших бедаквилин и линезолид. Основную группу составили 18 рандомизированных в исследование больных, которые прошли полный курс лечения режимом химиотерапии бедаквилина, претоманида, линезолида (В-Ра-Л), длившегося в течение 26 недель. Период последующего наблюдения за этими пациентами составлял 1,5 года. Контрольную группу составили 18 пациентов, подобранных ретроспективно по методу «случай - контроль». Пациентам контрольной группы применялся режим химиотерапии, состоящий из пиразинамида, моксифлоксацина, линезолида, бедаквилина, циклосерина, и капреомидина (Z-Mfx-Lzd-Bq-Cs-Cm) в течение 6 месяцев и далее Z-Mfx-Lzd-Cs (12 мес.). Пациенты наблюдались в течение 1,5 лет после завершения курса лечения.

Результаты. Было установлено, что эффективность лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом при применении режима химиотерапии В-Ра-Л длительностью 6 месяцев позволяет добиться значимо высоких результатов по динамике исчезновения клинических проявлений туберкулеза легких, а также по параметрам конверсии мокроты методом посева и закрытию полостей распада на более ранних сроках лечения по сравнению с больными, получавшими Mfx-Lzd-Bq-Cs-Cm в течение 6 месяцев и далее Z-Mfx-Lzd-Cs в течение 12 мес. Нежелательные побочные реакции встречались у ограниченного числа пациентов обеих групп, были клинически не значимы и не требовали отмены препаратов. Ототоксичность наблюдалась только у пациентов в группе с применением аминогликозида. При этом рецидивы туберкулезного процесса в группе пациентов, получавших полностью пероральный режим химиотерапии с претоманидом, не наблюдались.

Заключение. Режим химиотерапии В-Ра-Л длительностью 6 месяцев является эффективным и безопасным для лечения пациентов МЛУ/ШЛУ туберкулезом легких. Неоспоримым достоинством нового режима химиотерапии является полностью пероральный приём химиопрепаратов и укороченный срок проведения химиотерапии, что повышает приверженность пациентов к лечению.

Ключевые слова: туберкулез легких, укороченные режимы химиотерапии, линезолид, бедаквилин, претоманид, эффективность лечения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Комиссарова ОГ, Тихонов АМ, Шорохова ВА, Абдуллаев РЮ, Романов ВВ, Эргешов АЭ. Эффективность и безопасность короткого режима химиотерапии претоманидом у больных с лекарственной устойчивостью к *M. Tuberculosis*. Сибирское медицинское обозрение. 2023;(4):83-90. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-83-90

Efficacy and safety of short-course chemotherapy with pretomanid in patients with multiple and extensive drug resistance of *M. Tuberculosis*

G. Komissarova^{1,2}, A. M. Tikhonov¹, V. A. Shorokhova¹, R. Yu. Abdullaev¹, V. V. Romanov¹, A. E. Ergeshov¹¹Central TB Research Institute, Moscow 107564, Russian Federation²Pirogov Russian National Research Medical University Moscow 117977, Russian Federation

The aim of the research. To study the efficacy in the near and long-term follow-up and safety of the treatment regimen according to the bedaquiline, pretomanid and linezolid (B-Pa-L) regimen in patients with pulmonary tuberculosis with MDR, pre-XDR and XDR of the causative agent.

Material and Methods. The study enrolled 36 patients with MDR/XDR pulmonary tuberculosis (2021 definitions) who had not previously received bedaquiline and linezolid. The main group consisted of 18 patients randomised into the study, who underwent a full course of treatment with bedaquiline, pretomanid and linezolid (B-Pa-L) chemotherapy regimen, which lasted 26 weeks. The follow-up period for those patients was 1.5 years. The control group consisted of 18 patients selected retrospectively according to the "case-control" method. The control patients received chemotherapy consisting of pyrazinamide, moxifloxacin, linezolid, bedaquiline, cycloserine and capreomycin (Z-Mfx-Lzd-Bq-Cs-Cm) for 6 months followed by Z-Mfx-Lzd-Cs (12 months). These patients were also followed up for 1.5 years after completion of treatment.

Results. It has been found that the efficacy of treatment of patients with MDR/XDR tuberculosis using the 6-month, B-Pa-L chemotherapy regimen makes it possible to achieve significantly high results in the dynamics of the disappearance of clinical manifestations of pulmonary tuberculosis, as well as in terms of sputum conversion by seeding and closing of decay cavities at earlier stages of treatment compared with patients who received Z-Mfx-Lzd-Bq-Cs-Cm for 6 months and then Z-Mfx-Lzd-Cs for 12 months. Undesirable adverse reactions occurred in a limited number of patients in both groups, were clinically insignificant and did not require drug withdrawal. Ototoxicity was only observed in patients in the aminoglycoside group. At the same time, there were no recurrences of the tuberculous process in the group of patients who received completely oral chemotherapy.

Conclusion. The 6-month B-Pa-L chemotherapy regimen is effective and safe for treatment of MDR/XDR pulmonary tuberculosis patients. The indisputable advantage of the new chemotherapy regimen is the completely oral administration of chemotherapy drugs and the shortened duration of chemotherapy, which increases the patients' adherence to treatment.

Key words: pulmonary tuberculosis, shortened chemotherapy regimens, linezolid, bedaquiline, pretomanid, treatment efficacy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Komissarova OG, Tikhonov AM, Shorokhova VA, Abdullaev RYu, Romanov VV, Ergeshov AE. Efficacy and safety of short-course chemotherapy with pretomanid in patients with multiple and extensive drug resistance of *M. Tuberculosis*. *Siberian Medical Review*. 2023;(4):83-90. DOI: 10.20333/25000136-2023-4-83-90

Введение

Несмотря на то, что за последние годы в борьбе с туберкулезом (ТБ) во всем мире был достигнут некоторый прогресс, во многих странах туберкулез остаётся серьезной проблемой. В 2021 году ВОЗ исключила Российскую Федерацию из списка стран с высоким бременем туберкулеза, но Россия продолжает оставаться в списке стран с высокой долей больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) возбудителя [1]. По данным ВОЗ, доля больных с МЛУ туберкулезом среди впервые выявленных больных и рецидивов в Российской Федерации (РФ) составила 38 % [1]. Одной из причин создавшейся напряженной ситуации является низкая эффективность лечения больных с МЛУ/ШЛУ микобактерий. В настоящее время эффективность лечения пациентов с МЛУ/ШЛУ туберкулезом в мире составляет 60 % [1].

Такая низкая эффективность лечения, вероятно, связана с длительным сроком приема большого количества противотуберкулезных препаратов (ПТП), в том числе с применением инъекционных форм, что неизбежно приводит к снижению приверженности пациентов к лечению. В настоящее время в РФ, согласно клиническим рекомендациям, режим химиотерапии (ХТ) для больных ШЛУ туберкулезом предписано проводить одновременно 5–6-ю препаратами сроком не менее 20 месяцев до полного подавления микобактериальной популяции: интенсивная фаза – не менее 8 месяцев; фаза продолжения лечения – не менее 12 месяцев для достижения стойкого эффекта от проводимой терапии [2].

В виду неудовлетворительных результатов лечения у пациентов с МЛУ/ШЛУ ТБ и с учетом сложности, дороговизны и токсичности методов лечения всех форм лекарственно-устойчивого туберкулеза крайне необходимы принципиально новые комбинации лекарственных препаратов для улучшения результатов лечения [3, 4, 5].

Современная стратегия ВОЗ по лечению больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя предусматривает назначение режима химиотерапии с обязательным включением новых наиболее эффективных противотуберкулезных химиопрепаратов и укорочение сроков лечения [5, 6]. Выбор такой стратегии

обусловлен необходимостью стимуляции приверженности пациентов к лечению, уменьшению токсичности терапии, и, следовательно, повышению эффективности лечения больных МЛУ/ШЛУ туберкулезом [7, 8]. В литературе имеется определенный объем информации о применении коротких режимов ХТ в лечении больных МЛУ туберкулезом в разных регионах мира [9, 10, 11]. В этих источниках указывается, что короткий режим не уступает длительному режиму как в отношении эффективности, так и с точки зрения безопасности лечения. Также в литературе есть информация о том, что применение укороченных курсов ХТ позволяет улучшать эпидемиологические показатели по МЛУ туберкулезу [12]. Вместе с тем, в РФ информация о применении укороченных режимов ХТ очень фрагментарна. Учитывая, что МЛУ туберкулез является одной из главных проблем современной фтизиатрии, изучение эффективности и безопасности новых режимов химиотерапии при лечении больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя и их внедрение в клиническую практику является актуальным.

Цель исследования

Целью исследования явилось изучение эффективности в ближайшие и отдаленные сроки наблюдения и безопасности режима лечения по схеме бедаквилин, претоманид и линезолид (B-Pa-L) у больных туберкулезом легких с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ микобактерий в сравнении со стандартным режимом химиотерапии для лечения больных ШЛУ туберкулезом легких.

Материал и методы

В исследование было включено 36 больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом лёгких, находящихся на лечении в ФГБНУ «ЦНИИТ» в период с 2015 по 2022гг. Для участия в исследовании были отобраны пациенты, которые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование:

1. Участники мужского или женского пола в возрасте от 18 лет с туберкулезом легких;
2. Положительный результат культурального или молекулярно-генетического исследования на МБТ образца мокроты;
3. МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ МБТ;
4. Эффективная контрацепция.

Критерии исключения из исследования:

1. Сахарный диабет;
2. Кардиомиопатия;
3. Внелёгочный туберкулёз;
4. Наличие аллергии в анамнезе;
5. Злоупотребление алкогольными напитками или запрещенными препаратами;
6. Лекарственная устойчивость МБТ к претоманиду, даламаниду, линезолиду или бедаквилину;
7. Индекс массы тела (ИМТ) <17 кг/м²;
8. Интервал QTcF на ЭКГ >500 мсек;
9. Сердечная недостаточность;
10. Нелеченный гипотиреоз;
11. Брадиаритмия;
12. Беременность;
13. Периферическая нейропатия 3 или 4 степени;
14. Необходимость хирургического лечения;
15. Применение любых лекарственных препаратов или веществ, которые являются активными ингибиторами или индукторами ферментов системы цитохрома P450;
16. Пациенты, которые дольше 2 недель получали бедаквилин, линезолид или даламанид перед приемом первой дозы.

Основную группу составили 18 больных туберкулезом легких с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ возбудителя (дефиниции 2021 г.). Все пациенты основной группы прошли полный курс лечения режимом ХТ состоящим из бедаквилина, претоманида и линезолида (В-Ра-Л), длившегося в течение 26 недель. Период последующего наблюдения за этими пациентами составлял 1,5 года.

В основной группе пациенты были слепо рандомизированы по параметру дозировки и режима приема линезолида (в дозе 1200 мг в сутки в течение 26 недель; в дозе 1200 мг в сутки в течение 9 недель, затем плацебо линезолида в течение 17 недель; в дозе 600 мг в сутки в течение 26 недель; в дозе 600 мг в сутки в течение 9 недель, затем плацебо линезолида в течение 17 недель). Дозировку и режим приема линезолида не знали ни исследователи, ни пациент. Кроме линезолида пациенты получали бедаквилин 200 мг один раз в сутки в течение 8 недель, затем 100 мг один раз в сутки в течение 18 недель, и претоманид по 200 мг один раз в сутки в течение 26 недель.

Контрольную группу составили 18 пациентов, подобранных ретроспективно по методу «случай – контроль». Пациентам контрольной группы применялся режим ХТ, состоящий из пиразинамида, моксифлоксацина, линезолида, бедаквилина, циклосерина, и капреомицина (Z-Mfx-Lzd-Bq-Cs-Cm) в течение 6 месяцев и далее Z-Mfx-Lzd-Cs 12 месяцев. Дозировки лекарственных препаратов назначались согласно инструкции. Пациенты также наблюдались в течение 1,5 лет после завершения курса лечения.

Сравниваемые группы по полу и возрасту значимо не различались. В обеих группах преобладали женщины (55,6 % и 55,6 % соответственно). Возраст пациентов в обеих группах колебался в пределах от 18 до 50 лет.

Впервые выявленный туберкулез в обеих группах встречался в 33,3 %, а ранее леченный – в 66,7 % случаев. По клиническим формам туберкулеза группы были идентичными. В обеих группах большинство составили больные с фиброзно-кавернозным туберкулезом лёгких (33,3 %). Инфильтративный туберкулез диагностировался в обеих группах у 27,8 %, кавернозный туберкулез – у 22,2 % и цирротический туберкулез легких – у 16,7 % пациентов.

Распространённость процесса в легком более двух долей у больных основной группы наблюдался у половины пациентов (50,0 %), в контрольной группе частота встречаемости таких больных составила 56,6 % ($p>0,05$).

Полости распада в лёгочной ткани выявлялись в обеих группах больных приблизительно в равном соотношении, в основной группе больных у 83,3 %, в группе сравнения – у 88,9 %. По размеру полостей распада сравниваемые группы значимо не различались.

Бактериовыделение наблюдалось в обеих группах у всех обследованных больных. При этом ШЛУ МБТ в основной группе наблюдалась в 44,4 %, в контрольной – в 50 % случаев, пре-ШЛУ-МБТ – в 38,9 % и 33,3 % случаев, МЛУ МБТ – в 16,7 % и 16,7 % случаев соответственно ($p>0,05$).

Симптомы туберкулезной интоксикации наблюдались у всех обследованных больных. Одышка выявлялась у 55,6 % больных основной группы и у 61,1 % – в контрольной группе ($p>0,05$). Кашель у больных в основной группе наблюдался у 61,1 %, а в контрольной – 66,7 % ($p>0,05$) пациентов.

Среди сопутствующих заболеваний в обеих группах больных встречались такие патологии как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический вирусный гепатит С, хроническая нейросенсорная тугоухость, хронический гастрит. По частоте встречаемости сопутствующих заболеваний сравниваемые группы значимо не различались.

Таким образом, сравниваемые группы пациентов по клинико-рентгенологическим и лабораторным характеристикам были сопоставимы. Это обстоятельство позволило объективно оценить эффективность и безопасность режима лечения по схеме В-Ра-Л у больных туберкулезом лёгких с МЛУ/ШЛУ возбудителя. Эффективность химиотерапии оценивали по динамике исчезновения интоксикационного синдрома, бронхолегочной симптоматики (кашель, одышка), по частоте и срокам негитивации мокроты методом

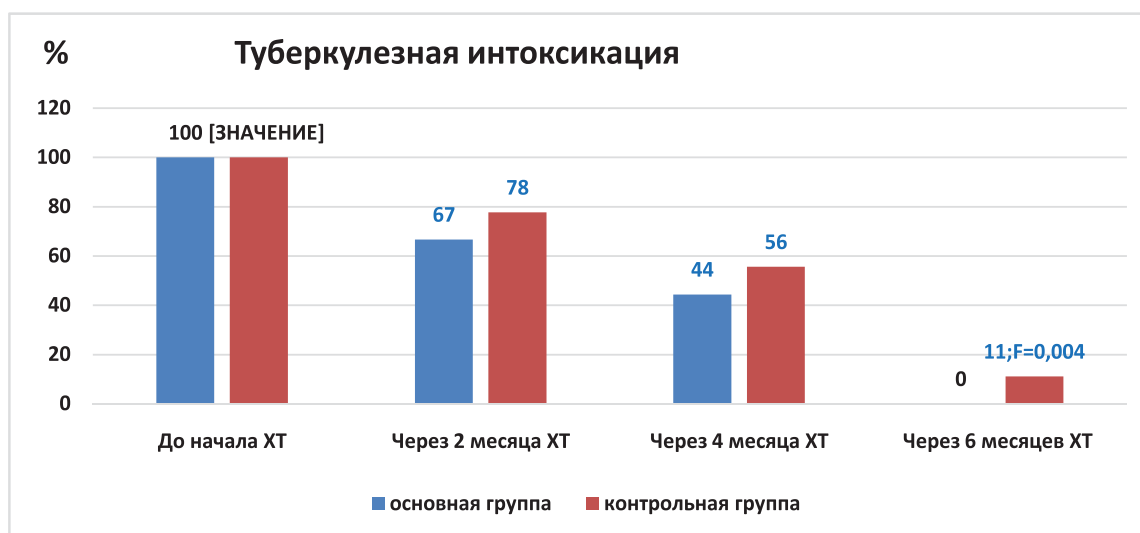


Рисунок 1. Частота встречаемости проявлений туберкулезной интоксикации в процессе химиотерапии у больных основной и контрольной групп.

Figure 1. Frequency of tuberculosis intoxication manifestations during chemotherapy in patients of the main and control groups.

посева и по частоте и срокам закрытия полостей распада в легочной ткани. Исследования проводили в динамике до начала химиотерапии, через 2, 4 и 6 месяцев химиотерапии, а также при фиксированных контрольных исследованиях в течение последующих после завершения лечения 78 недель (19,5 месяцев) наблюдения.

Всем больным в условиях стационара применялись общеклинические методы обследования, лучевые методы диагностики, в том числе компьютерная томография органов грудной клетки, микробиологические методы исследования (анализ мокроты на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы, клинический анализ крови и мочи, биохимические методы исследования, ЭКГ, ФВД и др.).

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Базы данных пациентов были созданы при помощи программ Microsoft Excel пакета Microsoft Office и SPSS Statistics, версия 27. Для описания качественных данных использовали частоту (в %), с которой те или иные значения качественных признаков встречаются в выборке. Для оценки значимости различий в частоте признаков сравниваемых выборок в зависимости от их размера использовался критерий χ^2 Пирсона и точный критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 представлена динамика частоты встречаемости симптомов туберкулезной интоксикации у обследованных групп больных в процессе лечения.

Как видно из приведённых данных, в процессе лечения в обеих группах число пациентов с наличием туберкулезной интоксикации снижалось. Значимых различий между сравниваемыми группами по частоте исчезновения симптомов интоксикации через 2 и 4 месяца химиотерапии не наблюдалось. Вместе с тем, через 6 месяцев ХТ в контрольной группе у 11,0 % ($F=0,004$) пациентов наблюдались симптомы туберкулезной интоксикации. Анализ частоты встречаемости бронхолегочных симптомов в процессе лечения показал, что число пациентов с наличием одышки снижалось более существенно в основной группе. Так, через 4 месяца химиотерапии в основной группе частота встречаемости больных с наличием одышки составила 33,0 %, а в контрольной группе число таких больных было 50,0 % ($\chi^2=5,95$; $p=0,02$) (рисунок 2). Через 6 месяцев лечения эти показатели составили соответственно 17,0 % и 33,0 % ($\chi^2=6,83$; $p=0,01$).

Исчезновение кашля в процессе лечения также значительно чаще наблюдалось в основной группе (рисунок 3). Через 2 месяца химиотерапии частота встречаемости больных с кашлем в основной группе составила 28,0 %, а в контрольной – 44,0 %; ($\chi^2=5,56$; $p=0,02$). Через 6 месяцев химиотерапии в основной группе больные жалобы на кашель не предъявляли, а в контрольной группе число пациентов с наличием кашля составило 33,0 % ($F=0,00001$).

Анализ результатов исследования частоты и сроков прекращения бактериовыделения по методу

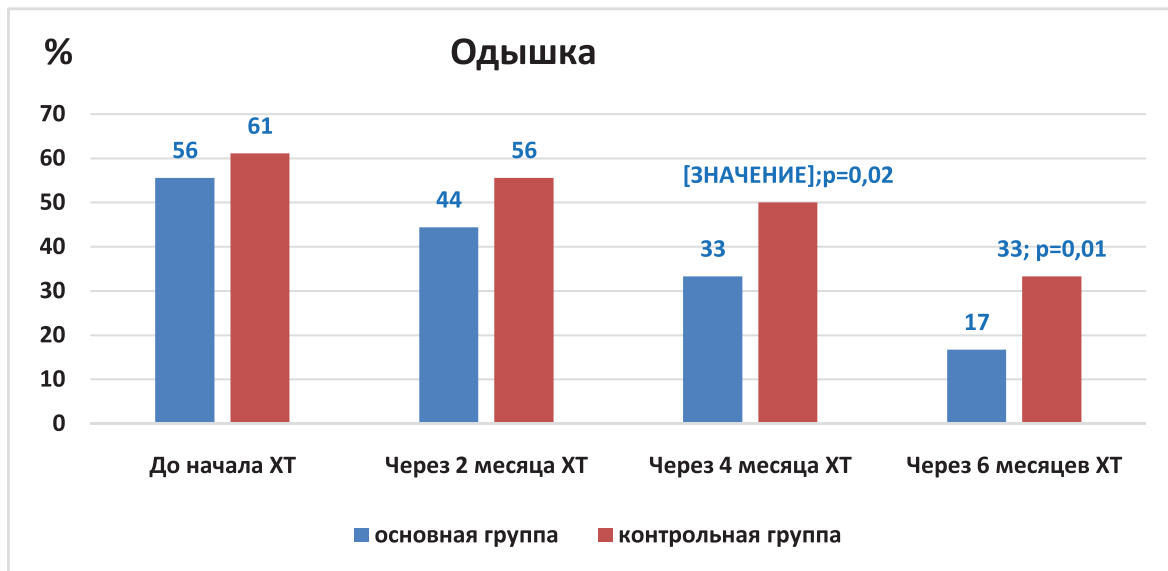


Рисунок 2. Частота встречаемости одышки в процессе лечения у больных основной и контрольной групп.
Figure 2. Occurrence of shortness of breath during treatment in patients of the main and control groups.

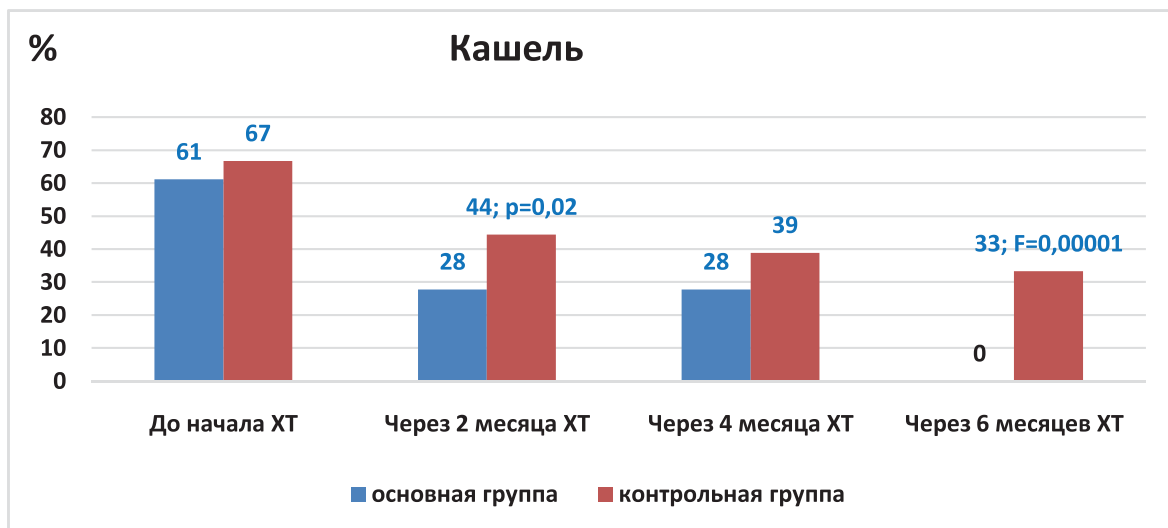


Рисунок 3. Частота встречаемости кашля в процессе лечения у больных основной и контрольной групп.
Figure 3. Occurrence of cough during treatment in patients of the main and control groups.

посева мокроты показал, что в основной группе через 2 месяца лечения в основной группе негативация мокроты наблюдалась значительно чаще по сравнению с контрольной группой (соответственно 72,0 % и 38,0%; $\chi^2=23,3$; $p=0,00001$) (рисунок 4). Через 4 месяца лечения в основной группе прекращение бактериовыделения удалось добиться у всех (100,0 %) больных, в группе сравнения – в 72,0 % ($F=0,0001$). Через 6 месяцев лечения в контрольной группе этот показатель составил 89,0 % ($F=0,004$).

Анализ результатов исследования частоты и сроков закрытия полостей распада лёгочной ткани показал, что в основной группе через 2 месяца лечения закрытие полостей распада наблюдалось в 20,0 %, а в контрольной группе – лишь в 6,0 % случаев ($\chi^2=8,97$;

$p=0,003$) (см. рис. 4). Через 4 месяца лечения эти показатели составили соответственно 33,0 % и 19,0 % ($\chi^2=5,64$; $p=0,02$), а через 6 месяцев химиотерапии – соответственно 47,0 % и 31,0 % ($\chi^2=5,14$; $p=0,029$).

Далее мы анализировали частоту встречаемости нежелательных явлений и нежелательных побочных реакций. При этом все вредные для организма и непредусмотренные реакции на любую дозу лекарственного препарата считались нежелательными побочными реакциями. Нежелательным явлением считался любой неблагоприятный и непредусмотренный признак (в том числе отклонения от нормы в результатах лабораторных анализов), симптом или заболевание (впервые выявленное или обострение уже существующего), связанный по времени с применением

исследуемого лечения, вне зависимости от его связи с исследуемым лечением.

Частота встречаемости различных видов нежелательных явлений и нежелательных побочных реакций в период приема противотуберкулезных препаратов

в процессе лечения в основной и контрольной группах представлена в таблице.

Как видно из представленных данных, в основной группе по сравнению с контрольной значимо чаще отмечалась полинейропатия (в 44,0 % случаев

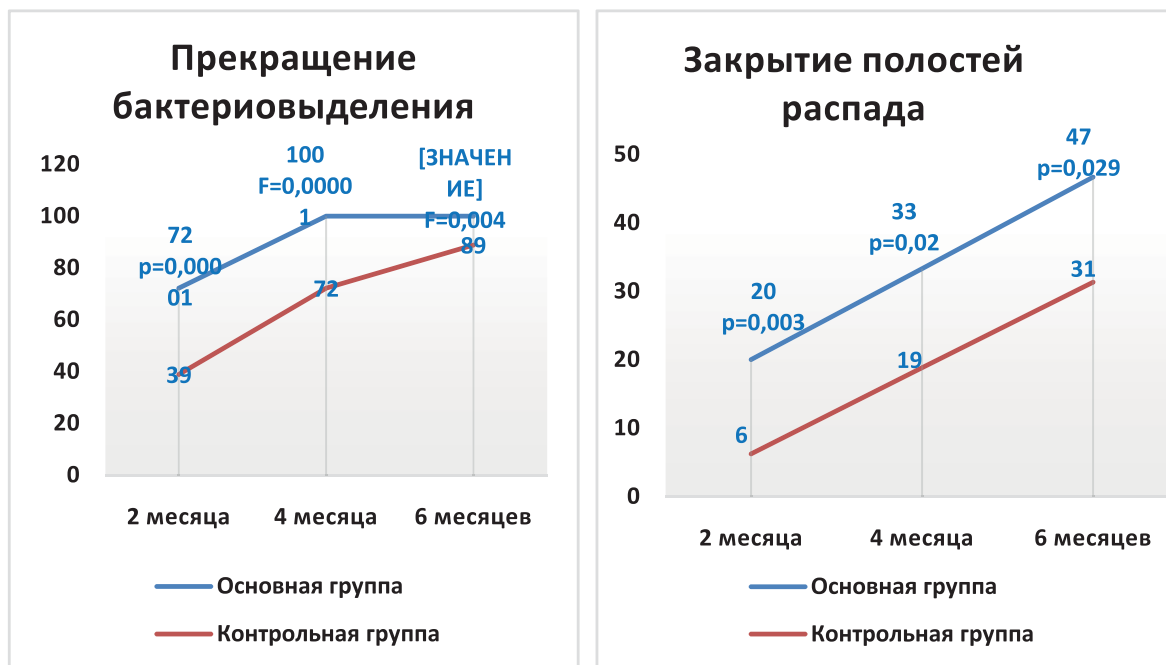


Рисунок 4. Частота прекращения бактериовыделения и закрытия полостей распада в процессе химиотерапии у больных основной и контрольной групп.

Figure 4. The frequency of cessation of bacterial excretion and closure of decay cavities during chemotherapy in patients of the main and control groups.

Частота встречаемости различных видов нежелательных явлений и нежелательных побочных реакций в период приема противотуберкулезных препаратов в процессе лечения

Таблица

Table

The occurrence of various types of adverse events and undesirable side reactions during the period of taking anti-tuberculosis drugs during treatment

| Характеристика нежелательных явлений и нежелательных побочных реакций | Основная группа (n=18) | | Контрольная группа (n=18) | | | |
|---|------------------------|------|---------------------------|------|----------------|---------|
| | Абс. | % | Абс. | % | χ ² | P |
| Повышение активности печёночных трансаминаз | 3 | 17,0 | 5 | 28,0 | | |
| Диарея | 2 | 11,0 | 3 | 17,0 | | |
| Тошнота, рвота | 3 | 17,0 | 4 | 22,0 | | |
| Крапивница | 1 | 6,0 | 1 | 6,0 | | |
| Полинейропатия | 8 | 44,0 | 3 | 17,0 | 17,2 | 0,00001 |
| Протеинурия | 4 | 22,0 | 1 | 6,0 | 10,63 | 0,001 |
| Бактериурия | 6 | 33,0 | 1 | 6,0 | 23,22 | 0,00001 |
| Удлинение интервала QT | - | - | 1 | 6,0 | | |
| Гиперурикемия | 1 | 11,0 | 4 | 22,0 | 4,39 | 0,05 |
| Ототоксичность | - | - | 3 | 17,0 | | |
| Артралгия/миалгия | - | - | 1 | 6,0 | | |
| Эозинофилия | 2 | 11,0 | 5 | 28,0 | 9,21 | 0,003 |
| Анемия | 4 | 22,0 | 1 | 6,0 | 10,63 | 0,001 |
| Лейкопения | 4 | 22,0 | 1 | 6,0 | 10,63 | 0,001 |

в основной группе, в 17,0 % случаев в контрольной; $\chi^2=17,2$; $p=0,00001$), протеинурия (соответственно 22,0 % и 6,0 %; $\chi^2=10,63$; $p=0,001$) и бактериурия (соответственно 33,0 % и 6,0 %; $\chi^2=23,22$; $p=0,00001$). В контрольной группе по сравнению с основной группой значимо чаще выявлялась гиперурикемия (22,0 % – в контрольной группе и 11,0 % случаев в основной группе соответственно; $\chi^2=4,39$; $p=0,05$) и эозинофилия (соответственно 28,0 % и 11,0 % случаев; $\chi^2=9,21$; $p=0,003$). Анемия и лейкопения встречались у 4 (22,0 %) больных основной группы и 1 (6,0 %) больного контрольной группы ($\chi^2=10,63$; $p=0,001$). Однако все эти проявления были клинически не значимы и не требовали отмены препаратов.

Необходимо отметить, что неустраиваемая нежелательная побочная реакция – ототоксичность – наблюдалась только в контрольной группе (17,0 %).

Далее был приведен анализ отдаленных результатов проведенного лечения через 1,5 года у обследованных групп больных. Установлено, что в основной группе больных за время последующих 1,5 лет наблюдения рецидивов туберкулезного процесса не было выявлено, а в контрольной группе рецидивы отмечались у 2 (11,0 %) пациентов. Один случай рецидива был зарегистрирован на 8 месяце наблюдения после завершения лечения, второй – на 17 месяце после завершения химиотерапии.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что эффективность лечения пациентов с МЛУ, пре-ШЛУ и ШЛУ туберкулезом легких при применении режима химиотерапии, состоящего из бедаквилина, претоманида и линезолида (В-Ра-Л) длительностью 26 недель, даже несмотря на различные режимы и дозировки приема линезолида, значимо выше по исчезновению клинических проявлений туберкулеза легких, а также по параметрам конверсии мокроты методом посева и закрытию полостей распада на более ранних сроках лечения по сравнению с больными, получавшими пипразинамид, моксифлоксацин, линезолид, бедаквилин, циклосерин и капреомидин в течение 6 месяцев и далее пипразинамид, моксифлоксацин, линезолид и циклосерин в течение 12 месяцев.

Нежелательные побочные реакции в виде полинейропатии, гиперурикемии эозинофилии, анемии и лейкопении, реакции со стороны желудочно-кишечного тракта встречались у ограниченного числа пациентов обеих групп, были клинически не значимы и не требовали отмены препаратов. Ототоксичность наблюдалась только у пациентов в группе с применением аминогликозида.

При этом анализ отдаленных результатов лечения показал, что рецидивы туберкулезного процесса в группе пациентов, получавших новый В-Ра-Л

режим, в течение 1,5 лет не наблюдались. Сохранение полостей деструкции ставит вопрос о необходимости хирургического лечения этой категории пациентов. Неоспоримым достоинством нового режима химиотерапии является полностью пероральный приём химиопрепаратов и укороченный срок проведения химиотерапии, что несомненно способствует повышению приверженности к лечению больных лекарственно-устойчивым туберкулезом.

Литература / References

1. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Accessed January 30, 2023. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
2. Клинические рекомендации. Туберкулез у взрослых. 2022;151. Ссылка активна на 01.2023. [Clinical recommendations. Tuberculosis in adults. 2022;151. Accessed January 9, 2023. (In Russian)] https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_2
3. Пасечник ОА, Зимогляд АА, Ярусова ИВ, Витрив СВ, Блох АИ. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Омской области: Основные тенденции и характеристики. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;4(74):95-100. [Pasechnik OA, Zimoglyad AA, Yarusova IV, Vitriv SV, Blokh AI. Tuberculosis with multiple and broad drug resistance in the Omsk region: Main trends and characteristics. *Pacific Medical Journal*. 2018;4(74):95-100. (In Russian)]
4. Стерликов СА, Русакова ЛИ, Обухова ОВ. Методология оценки расходов на выявление, диагностику и лечение туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. *Менеджер здравоохранения*. 2019;(1):56-63. [Sterlikov SA, Rusakova LI, Obukhova OV. Methodology of cost estimation for the detection, diagnosis and treatment of tuberculosis with multiple and broad drug resistance. *Health care manager*. 2019;(1):56-63. (In Russian)]
5. Pontali E, Visca D, Centis R, D'Ambrosio L, Spanevello A, Migliori GB. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2018;24(3):244-252. DOI:10.1097/MCP.0000000000000477
6. Зими́на ВН, Викторова ИБ. Делама́нид – новый противотуберкулезный препарат: применение, ограничения, перспективы. Туберкулез и болезни лёгких. 2021;99(2):С.58-66. [Zimina VN, Viktorova IB. Delamanid is a new anti-tuberculosis drug: use, limitations, and prospects. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(2):58-66. (In Russian)] DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-2-58-66

7. Sotgiu G, Tiberic S, Centis R, D'Ambrosio L, Fuentes Z, Zumla A, Migliori GB. Applicability of the shorter 'Bangladesh regimen' in high multidrug-resistant tuberculosis settings. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017;(56):190-3. DOI:10.1016/j.ijid.2016.10.021

8. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *The Lancet*. 2016;(387):2486-7.

9. Anh LTN, Kumar AMV, Ramaswamy G, Htun T, Thi TTH, Nguyen GH, Quelapio M, Gebhard A, Nguyen HB, Nguyen NV. High Levels of Treatment Success and Zero Relapse in Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Receiving a Levofloxacin-Based Shorter Treatment Regimen in Vietnam. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2020;5(1):43. DOI:10.3390/tropicalmed5010043

10. Koirala S, Shah NP, Pyakurel P, Khanal M, Rajbhandari SK, Pun T, Shrestha B, Maharjan B, Karki S, Koirala S, Tamang KB, Roggi A, Kumar AMV, Ortuño-Gutiérrez N. High success and low recurrence with shorter treatment regimen for multidrug-resistant TB in Nepal. *Public Health Action*. 2021;11(Suppl 1):38-45. DOI:10.5588/pha.21.0041

11. Nunn AJ, Phillips PPJ, Meredith SK, Chiang CY, Conradie F, Dalai D, van Deun A, Dat PT, Lan N, Master I, Mebrahtu T, Meressa D, Moodliar R, Ngubane N, Sanders K, Squire SB, Torrea G, Tsogt B, Rusen ID. A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(13):1201-1213. DOI:10.1056/NEJMoa1811867

12. Trauer JM, Achar J, Parpieva N, Khamraev A, Denholm JT, Falzon D, Jaramillo E, Mesic A, du Cros P, McBryde ES. Modelling the effect of short-course multi-drug-resistant tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan. *BMC Medicine*. 2016;14(1):187. DOI:10.1186/s12916-016-0723-2

Сведения об авторах

Комиссарова Оксана Геннадьевна, д. м. н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», адрес: Российская Федерация, 117977, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел.: +7(499)1699992; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Тихонов Алексей Михайлович, к. м. н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7853023; e-mail: alexft@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Шорохова Виолетта Андреевна, к.м.н., Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7853023; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Абдуллаев Ризван Юсифович, д. м. н., профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7853023; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Романов Владимир Викторович, д. м. н., профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7483026; e-mail: concy1984@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>

Эрешов Атаджан Эрешович, д. м. н., профессор, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; адрес: Российская Федерация, 107564, г. Москва, Яузская аллея, д. 2; тел.: +7(499)7859019; e-mail: mail@mednet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Author information

Oksana G. Komissarova, Dr. Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Pirogov Russian National Research Medical University; Address: 1, Ostrovityanova Str., Moscow, Russian Federation 117977; Phone: +7(499)1699992; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

Aleksey M. Tikhonov, Cand. Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: alexft@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8603-6802>

Violetta A. Shorokhova, Cand. Med. Sci., Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: shelakova.07@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7143-3204>

Rizvan Y. Abdullayev, Dr. Med. Sci., Professor, Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7853023; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

Vladimir V. Romanov, Dr. Med. Sci., Professor, Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7483026; e-mail: concy1984@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2682-8108>

Atadzhan E. Ergeshov, Dr. Med. Sci., Professor, Central TB Research Institute; Address: 2, Yauzskaya alleya, Moscow, Russian Federation 107564; Phone: +7(499)7859019; e-mail: mail@mednet.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2494-9275>

Дата поступления 10.01.2023
Дата рецензирования 14.06.2023
Принято к публикации 26.06.2023

Received 10 January 2023
Revision Received 14 June 2023
Accepted 26 June 2023