

На правах рукописи

Филиппов Алексей Вениаминович

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ
РЕЖИМОВ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА,
ВКЛЮЧАЮЩИХ БЕДАКВИЛИН И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ ШИРОКОГО СПЕКТРА ДЕЙСТВИЯ**

14.01.16 – ФТИЗИАТРИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

**ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

Москва – 2020

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Сергей Евгеньевич Борисов**

Официальные оппоненты:

Стаханов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, заведующий кафедрой фтизиатрии

Шовкун Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, заведующая кафедрой фтизиатрии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава Российской Федерации

Защита состоится «08» декабря 2020 года в 14:30 часов на заседании диссертационного совета Д 001.052.01 при ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» по адресу: 107564, Москва, ул. Яузская аллея, д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г. Москва, ул. Яузская аллея, д.2; [www. critub.ru](http://www.critub.ru))

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Туберкулез – одна из глобальных проблем здравоохранения: по оценкам ВОЗ, в 2018 г. туберкулезом заболели 10 млн и умерли от него 1,2 млн человек (Global TB Report 2019). Решению этой проблемы препятствуют в том числе факторы медико-биологического характера, важнейшим из которых является лекарственная устойчивость (ЛУ) *M. tuberculosis complex* (МБТ) (И.А. Васильева, 2017). Наличие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) МБТ негативно сказывается на эффективности лечения в соответствии со стандартными режимами химиотерапии (N.R. Gandhi et al., 2010; G.B. Migliori et al., 2010; A. Zumla et al., 2012). Применение менее эффективных и более токсичных противотуберкулезных препаратов (ПТП) второго ряда требует длительных сроков лечения (до 24 месяцев) и сопровождается выраженными побочными эффектами (J.C. Johnston et al., 2009; S. Wu et al., 2013). Это часто приводит к досрочному прекращению химиотерапии и обуславливает расширение спектра ЛУ МБТ, вплоть до широкой ЛУ (ШЛУ), (N.R. Gandhi et al., 2010). Существует и тотальная ЛУ, когда у МБТ сохранена чувствительность, в лучшем случае, всего к одному-двум ПТП (В.Ю. Мишин и соавт., 2009; Y. Ven Amor et al., 2010), хотя она и не имеет формального отражения в документах ВОЗ.

В результате формируется группа больных, представляющих серьезную эпидемическую опасность и обеспечивающих воспроизводство случаев туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ. По оценкам ВОЗ, в 2008 г. в мире возникло от 390 до 510 тыс. случаев туберкулеза с МЛУ МБТ (WHO global report, 2010), а в 2018 г. – от 417 до 556 тыс., причем их лечение было эффективным всего в 48% случаев (Global TB Report 2019). При этом вопрос о возможности излечения подобных больных или снижения их эпидемической опасности пока еще убедительно не решен (В.Ю. Мишин и соавт., 2009; M.L. Bastos et al., 2014; D. Falzon et al., 2013, D.S. Jeon et al., 2011).

Распространенность туберкулеза с МЛУ МБТ в г. Москве минимальная в стране – 3,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. и 2,5 в 2018 г. (С.Е. Борисов и соавт., 2019) при среднем по России показателе в 2017 г. – 24,7 (ФГБУ ЦНИИОИЗ, 2019). Тем не менее, при широком охвате больных-бактериовыделителей определением ЛУ МБТ выявляют все еще значительное число больных туберкулезом с МЛУ МБТ. В 2013 г. МЛУ МБТ были обнаружены у 157 впервые выявленных больных и 48 пациентов с рецидивами (14,3% и 33,6% от числа бактериовыделителей из этих групп, соответственно), а в 2017 г. выявили соответственно 199 среди пациентов с впервые установленным диагнозом и 64 среди пациентов с рецидивом (С.Е. Борисов и соавт., 2019).

Степень разработанности темы исследования

Невозможность включения в режим химиотерапии достаточного числа ПТП приводит, как доказано в мета-анализах результатов лечения значительных групп больных, не только к

снижению эффективности химиотерапии, но и к расширению (амплификации) спектра ЛУ МБТ (E.V. Kurbatova et al., 2015), что только усугубляет клинические и эпидемиологические проблемы (С.Е. Борисов и соавт., 2013; M.L. Bastos et al., 2014). В связи с этим необходимость разработки принципиально новых, эффективных и безопасных режимов химиотерапии туберкулеза давно является общепризнанной (А.М. Ginsberg, 2010; A. Zumla et al., 2012). Сложности формирования и реализации полноценных режимов химиотерапии из имеющихся ПТП обусловили эмпирическое применение так называемых препаратов «третьего ряда» (антибактериальных препаратов широкого спектра действия с потенциальной антимикобактериальной активностью), что не рекомендуется ВОЗ как регулярное, но допускается при наличии ШЛУ МБТ.

В опубликованных результатах клинических исследований (КИ) бедаквилина (А.Н. Diacon et al., 2009,2014; А. Рум, 2013), его включали в базисный режим, состоявший строго из пяти ПТП (канамицин, офлоксацин, этионамид, пипразинамид и циклосерин), либо в режимы из пяти-шести ПТП. Были достигнуты достоверно лучшие результаты по прекращению бактериовыделения и его срокам, чем при плацебо-содержащих режимах, но отмечены значительное число побочных эффектов и лишенное ясного объяснения увеличение смертности пациентов от причин, не связанных с туберкулезом. Однако в эти КИ не включали больных с ШЛУ МБТ, либо исключали их при итоговой оценке эффективности (если ШЛУ МБТ выявляли в ходе исследования); кроме того, в них не участвовали пациенты с серьезными сопутствующими соматическими заболеваниями, алкогольной зависимостью.

Учитывая высокое эпидемическое значение каждого источника туберкулезной инфекции в мегаполисе, включая пациентов с сопутствующей патологией, лечение больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ является одним из основных приоритетов московской фтизиатрии. Эти обстоятельства и обусловили необходимость настоящего исследования.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных туберкулезом органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя за счет разработки принципов формирования и реализации режимов химиотерапии, включающих бедаквилин и антибактериальные препараты широкого спектра с антимикобактериальной активностью.

Задачи исследования

1. Разработать основные принципы формирования режимов химиотерапии больных с МЛУ и ШЛУ возбудителя с учетом сокращения возможностей составления комбинации вследствие расширенного спектра ЛУ МБТ, противопоказаний и непереносимости препаратов.
2. Изучить эффективность и безопасность режимов химиотерапии, основанных на использовании препарата бедаквилин при лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

3. Определить возможность увеличения длительности применения бедаквилина сверх предусмотренных инструкцией 24 недель.

4. Изучить факторы, влияющие на эффективность режимов химиотерапии, основанных на использовании препарата бедаквилин, при лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Научная новизна исследования

В ходе исследования впервые:

1. Обоснована необходимость режимов, базирующихся на новом противотуберкулезном препарате бедаквилин, в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

2. Разработана и внедрена методика формирования высокоэффективной комбинации ПТП, основанной на использовании бедаквилина.

3. Доказана высокая эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии, сформированных на основе бедаквилина.

4. Доказана возможность и необходимость комбинированного лечения больных туберкулезом бедаквилином и другими препаратами сверх нормативных сроков применения.

5. Выявлены факторы, в наибольшей степени влияющие на эффективность лечения с применением новых режимов химиотерапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Значимость работы определяется тем, что:

1. Разработаны новые высокоэффективные режимы химиотерапии, основанные на применении бедаквилина, у наиболее сложной категории больных туберкулезом органов дыхания.

2. Обоснована необходимость и возможность применения бедаквилина в течение всей интенсивной фазы курса химиотерапии и в фазе продолжения.

3. Выделены наиболее часто встречающиеся значимые нежелательные побочные реакции, купирование которых позволит повысить эффективность лечения.

4. Разработан и внедрен метод оценки и прогнозирования приверженности пациентов к лечению для индивидуализации подхода к организации лечения пациентов.

5. Выделены независимые значимые факторы риска неэффективности курса лечения, основанного на применении бедаквилина.

Методология и методы исследования

Для изучения эффективности и безопасности режимов этиотропной химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ, основанных на первоочередном включении новых

препаратов, проведено открытое нерандомизированное проспективное исследование, включившее 315 пациентов.

Открытый и нерандомизированный характер исследования обусловлен использованием в назначаемых режимах химиотерапии препаратов, не имеющих в инструкции показания «туберкулез» и/или их применением в течение сроков, превышающих указанные в инструкциях.

В качестве основного критерия эффективности лечения пациента принят *исход курса лечения*, зарегистрированный на конец 24-го месяца от начала лечения. Исход лечения («*treatment outcome*») оценивали в соответствии с классическими рекомендациями ВОЗ, при этом исходы «излечен» («*cured*») и «лечение полностью завершено» («*treatment completed*») – положительная клинико-рентгенологическая динамика при условии документированного приёма не менее 85% назначенных суточных доз противотуберкулезных препаратов за отведенный на лечение период) при анализе объединены в исход «лечение успешно завершено» («*treatment success*»).

Для сбора данных при исследовании эффективности и безопасности режима этиотропной химиотерапии туберкулеза органов дыхания с МЛУ МБТ, основанного на первоочередном включении новых препаратов, была создана персональная база данных с помощью приложения Microsoft Office Excel.

При ретроспективном когортном исследовании окончательных результатов традиционных курсов химиотерапии у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя использованы ведущиеся в МНПЦБТ ДЗМ базы данных «Регистр больных туберкулезом города Москвы» (номер гос. регистрации 2019621793) и «Анализ эффективности работы стационара фтизиопульмонологического профиля» (номер гос. регистрации 2019661941) (229 пациентов в основной и 398 в контрольной когорте).

При анализе данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 23.0. Для удобства сравнения с аналогичными исследованиями широко использованы 95%-ные доверительные интервалы частот (95%ДИ). Для оценки влияния на исходы лечения различных факторов вычисляли отношение шансов (ОШ), а в когортном исследовании эффективности различных режимов химиотерапии – отношение рисков (ОР). Все статистические тесты выполняли на двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

Положения, выносимые на защиту

1. У значительной части больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя формирование полноценного режима химиотерапии невозможно без комбинированного применения новых противотуберкулезных препаратов.

2. Режимы химиотерапии, сформированные по новым принципам и включающие новый противотуберкулезный препарат бедаквилин, обладают большей эффективностью в сравнении

с существующими режимами химиотерапии.

3. Режимы химиотерапии, сформированные по новым принципам на основе первоочередного включения нового противотуберкулезного препарата бедаквилин, обладают не меньшей безопасностью в сравнении с существующими режимами химиотерапии, в т.ч. и при увеличении сроков приёма бедаквилина.

4. Факторы риска неэффективности курса лечения, основанного на режимах химиотерапии, сформированных по новым принципам и включающих новый противотуберкулезный препарат бедаквилин отличаются от факторов риска неэффективности существующих режимов химиотерапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность полученных результатов обеспечивались четкой постановкой исследовательских задач, использованием статистических методов, адекватных целям и задачам исследования, комплексным анализом и интерпретацией полученных данных в контексте отечественного и мирового опыта. Материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован автором лично. Исследование выполнено в ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» в период 2014-2019 гг.

Результаты исследования представлены на XI Съезде фтизиатров России (г. Владикавказ, 2019), на III, IV, V и VI Ежегодных конференциях московских фтизиатров (2015-2018); на IV, V, VI и VII Конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (г. Санкт-Петербург, в 2015-2018); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез в 21-м веке: новые задачи и современные решения» (г. Москва, 2016); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом» (г. Москва, 2018); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза и инфекционных заболеваний» (г. Москва, 2018); на Юбилейной научно-практической конференции «Новые горизонты фтизиатрии», посвящённая 75-летию Новосибирского НИИ туберкулёза (г. Новосибирск, 2019); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Россия на пути ликвидации туберкулеза: реалии и перспективы», посвящённой памяти академика РАМН М. И. Перельмана (г. Москва, 2019); и на международных конференциях и конгрессах: 46th World Conference on Lung Health of the International Union Against TB and Lung Diseases (Cape Town, South Africa, 2015); 47th World Conference on Lung Health of the International Union Against TB and Lung Diseases (Liverpool, United Kingdom, 2016); 26th ERS International Congress (London,

United Kingdom, 2016); 27th ERS International Congress (Milan, Italy, 2017); 28th ERS International Congress (Paris, France, 2018); 29th ERS International Congress (Madrid, Spain, 2019).

Апробация результатов исследования прошла на заседании Ученого совета ГБУЗ города Москвы МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ 26 ноября 2019 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.16 – фтизиатрия – области медицинской науки о туберкулезе как инфекционном заболевании человека, области исследования согласно паспорту научной специальности:

п. 3. Лечение туберкулеза органов дыхания: химиотерапия, патогенетическая терапия, санаторно-курортное лечение, амбулаторная химиотерапия, организационные формы проведения химиотерапии, реабилитационное лечение туберкулеза и его последствий.

Внедрение в практику результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены работу клиник и филиалов ГБУЗ города Москвы «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ».

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и используются в материалах лекционного курса и практических занятий со слушателями, проходящими обучение на кафедре.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 20 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертации, 3 из которых опубликованы в журналах из международной базы цитирования Scopus; 4 статьи опубликованы в иностранных журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science.

Связь темы диссертации с планом научных работ организации

Исследование являлось частью комплексной программы научных исследований ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦБТ ДЗМ) «Разработка новых стандартов и протоколов лечения больных туберкулезом на основе усовершенствованных схем химиотерапии. Совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения побочных реакций химиотерапии. Новые протоколы раннего выявления туберкулеза у детей и взрослых. Совершенствование методов лечения больных внелегочными формами туберкулеза»; номер госрегистрации 01201457861. Протокол исследования был рассмотрен и утвержден этическим комитетом МНПЦБТ ДЗМ 15.01.2017 г. Тема диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук утверждена Ученым советом МНПЦБТ ДЗМ 16.05.2017 г.

Личный вклад автора

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора, включая планирование исследования, определение цели и постановку задач, выборку и формализацию данных с внесением в базу данных, динамическое ведение базы данных по субъектам исследования, промежуточный и заключительный анализ полученных данных, оценку результатов, подведение итогов, формулировку выводов, интерпретацию и анализ практического применения полученных результатов, подготовку публикаций и текста диссертации. Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в непосредственном участии в проведении исследования на каждом его этапе: отборе и обследовании пациентов, назначении исследуемых режимов химиотерапии, наблюдении за процессом лечения и оценке его результатов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 таблицами и 12 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Список литературы содержит 193 источника: 63 отечественных и 130 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленной целью и задачами проведено открытое нерандомизированное проспективное исследование, такой дизайн обусловлен использованием в назначаемых режимах химиотерапии препаратов, не имеющих в инструкции показания «туберкулез» и/или их применением в течение сроков, превышающих указанные в инструкциях. Назначение и применение этих препаратов осуществляли в соответствие с российскими законодательными и нормативными актами, решением специально созданной врачебной комиссии в связи с жизненными показаниями для их применения. В этих условиях невозможно обеспечить слепое исследование, а рандомизация становится ущербной с этической точки зрения. Всё большее признание находит альтернативный путь получения необходимых для клиницистов сведений – обобщение результатов повседневной клинической практики в т.н. *real-life* и *pragmatic study* (D. Price et al., 2013; N. Roche et al., 2013; S. Saturni et al., 2014, S. Harari, 2018), что и было осуществлено в настоящем исследовании. Для сравнения эффективности новых и ранее реализуемых режимов этиотропного лечения проведено также ретроспективно-проспективное когортное исследование результатов курсов химиотерапии.

Под **новым противотуберкулезным препаратом** в настоящем исследовании понимали: лекарственные препараты, разработанные и зарегистрированные для лечения туберкулеза в течение последних 5-6 лет, к ним относятся бедаквилин, тиюреидоиминометилпиридиния перхлорат; препараты, разработанные и зарегистрированные как лекарственные средства для лече-

ния других заболеваний и только в течение последних 5-6 лет получившие новое показание «лечение туберкулеза», зафиксированное в инструкции по применению (левофлоксацин и спарфлоксацин); препараты, разработанные и зарегистрированные как лекарственные средства для лечения других заболеваний, продемонстрировавшие высокую активность в отношении МБТ и получившие одобрение для применения при лечении туберкулеза на мировом или национальном уровне со стороны профессионального сообщества, но пока не имеющие в инструкции по применению соответствующего показания.

Под **новыми режимами химиотерапии** понимали режимы, сформированные на принципах, отличающихся от изложенных в Национальном руководстве и в Рекомендациях ВОЗ (2009), а именно:

1. Формирование комбинации производили в принципиально иной последовательности, основным препаратом, который можно считать «стержнем» комбинации, считали **бедаквилин**; вокруг стержня формировали «ядро» комбинации, состоящее из линезолида (при отсутствии абсолютных противопоказаний), моксифлоксацина (при наличии противопоказаний мог быть заменен левофлоксацином), циклосерина (при наличии противопоказаний мог быть заменен теризидоном), причем комбинацию считали допустимой, если отсутствовала возможность назначения только одного из трех ПТП «ядра»; вокруг ядра формировали остальную комбинацию, как правило, не менее чем из 5 ПТП в общей сложности.

2. Назначенные по описанным выше принципам препараты с ограниченным периодом применения сохраняли в течение всей интенсивной фазы лечения, а при сохранении жизненных показаний – и в фазе продолжения.

Клинической базой исследования являлось ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (МНПЦБТ ДЗМ). В исследовании включали пациентов, проживающих в г. Москве на постоянной или долгосрочной основе и находящихся под наблюдением филиалов и структурных подразделений МНПЦБТ ДЗМ, для обеспечения возможности длительного наблюдения за ними и регистрации окончательных исходов лечения, оценки стойкости прекращения бактериовыделения и изучения отсроченной токсичности новых режимов химиотерапии. Для участия в исследовании были отобраны пациенты, которые полностью могли понять риск, пользу и возможные нежелательные явления, связанные с назначением новых режимов химиотерапии.

Критерии включения в исследование: 1) наличие туберкулеза органов дыхания с изменениями в легочной ткани, клинико-лабораторными признаками активности и доказанной МЛУ МБТ; 2) невозможность формирования режима химиотерапии, состоящего, по меньшей мере, из пяти ПТП вследствие спектра лекарственной устойчивости МБТ и/или наличия противопоказаний к назначению ПТП из-за сопутствующих заболеваний и/или серьезных

неблагоприятных побочных реакций (НПР) при использовании того или иного ПТП в прошлом; 3) возраст 18 лет и старше; 4) тяжесть состояния – не менее 60 баллов по шкале Карновского.

Критерии не включения в исследование: 1) длительность скорректированного (по L.S. Fridericia, 1920) интервала QT (QTcF) на ЭКГ более 450 мсек; 2) отклонения в биохимическом и клиническом анализах крови: а) активность АСТ и АЛТ сыворотки в три раза выше верхней границы нормы; б) общий билирубин сыворотки в два раза выше верхней границы нормы; в) креатинин сыворотки в полтора раза выше верхней границы нормы; г) содержание гемоглобина менее 80,0 г/л; д) содержание тромбоцитов менее $50,0 \times 10^9/\text{л}$; е) содержание калия сыворотки менее 3,0 ммоль/л; 3) наличие ВИЧ-инфекции; 4) беременность и период лактации; 5) наличие злокачественных опухолей.

Критерии исключения из исследования отсутствовали. Пациенты, принявшие хотя бы одну суточную дозу в соответствии с предписанным режимом, оставались под наблюдением, и их статус окончательно фиксировали по истечении 24 месяцев от начала лечения.

Для оценки **непосредственной** эффективности нового режима химиотерапии использовали частоту прекращения бактериовыделения (доля больных в %), зафиксированную при микроскопии мокроты с последующим подтверждением результатами посевов мокроты. Если у пациента сохранялось бактериовыделение (положительный результат посева мокроты) или имело место клинико-рентгенологическое прогрессирование заболевания у пациентов без исходного бактериовыделения, то результат лечения определяли, как «неэффективное лечение».

Кроме этого, у всех пациентов учитывали динамику клинических (интоксикационный и респираторный синдромы) и рентгенологических проявлений туберкулеза (доля в %).

Главным **критерием оценки безопасности** и переносимости включающих бедаквилин режимов химиотерапии туберкулеза была доля (в %) больных, прекративших прием ПТП вследствие развития НПР или спровоцированных приемом ПТП обострений сопутствующих заболеваний. Учитывали частоту (в %) развития НПР в целом и НПР III и IV степени тяжести на основании критериев DMID, а также типы выявленной токсичности, их связь с принимаемыми ПТП по шкале Наранжо (C.A. Naranjo et al., 1981).

Прием препарата-виновника, нескольких подозрительных или всех, включенных в режим, прекращали при серьезных НПР, или при субъективных проявлениях непереносимости с высоким риском досрочного прерывания лечения пациентом. Прием возобновляли по мере разрешения токсических явлений, либо окончательно отменяли по решению врачебной комиссии.

Комплексное клиническое, рентгенологическое и лабораторное обследование включало: сбор анамнеза и жалоб, физикальное исследование, общий клинический анализ крови, общий клинический анализ мочи, биохимический анализ крови (билирубин, трансаминазы, креатинин, калий, глюкоза), исследование крови на антитела к ВИЧ, вирусам гепатита В и С,

ЭКГ с определением QTcF, и рентгенологическое исследование (обзорная рентгенография и компьютерная томография). По показаниям назначали консультации кардиолога, невропатолога, оториноларинголога, окулиста, нефролога. Все пациентки были осмотрены гинекологом.

Комплексное обследование повторяли полностью не реже чем один раз в 4 недели в течение первых 24 недель, а затем – не реже 1 раза в 3 месяца.

Исследование мокроты проводили каждые две недели в течение первых 12 недель, затем – не реже 1 раза в 4 недели. Если не удавалось получить пробу мокроты даже при проведении раздражающих ингаляций, то она считалась отрицательной. Микробиологическое исследование включало люминесцентную микроскопию мокроты, посевы с исследованием лекарственной чувствительности МБТ в автоматизированной системе ВАСТЕС™ MGIT™ 960. Исследовали минимальные ингибирующие концентрации (МИК) бедаквилина на плотной агаровой среде *Middlebrook 7H11* с использованием чистой субстанции препарата фирмы-производителя в концентрации 0,03 мкг/мл, 0,06, 0,12, 0,25 мкг/мл. Дополнительно определяли МИК бедаквилина на жидкой питательной среде *Middlebrook 7H9* с использованием анализатора ВАСТЕС™ MGIT™ 960 по методике, апробированной в МНПЦБТ (И.В. Перетокина с соавт., 2018).

Молекулярно-генетическое исследование диагностического материала проводили с помощью тест-систем: 1) «ТБ-БИОЧИП» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия); 2) «ТБ-БИОЧИП-2» (ООО «БИОЧИП-ИМБ», Россия); 3) «GenoType MTBDRsl» (HainLifescience, Германия).

Для определения уровня приверженности больного к лечению использована оригинальная пятибалльная шкала (А.В. Филиппов и соавт., 2019). После месяца пребывания пациента в стационаре уровень приверженности, независимо друг от друга, оценивали два эксперта, заключительное суждение об уровне приверженности принимали путем консенсуса.

В исследование за период с 22.04.2014 г. до 30.04.2017 г. включены 315 пациентов с туберкулезом органов дыхания. Возрастная характеристика и распределение по полу включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов, включенных в исследование, по возрастным группам и полу

Пол		Возраст (полных лет)							Всего
		18-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 и >	
Мужской	абс.	3	39	61	50	47	12	4	216
	%	1,0	12,4	19,4	15,9	14,9	3,8	1,3	68,6
Женский	абс.	5	29	36	14	7	7	1	99
	%	1,6	9,2	11,4	4,4	2,2	2,2	0,3	31,4
Всего	абс.	8	68	97	64	54	19	5	315
	%	2,5	21,6	30,8	20,3	17,1	6,0	1,6	100,0

Соматические и/или психические заболевания, были выявлены у 89,5% пациентов (282 чел.; 95%ДИ 86,1-92,9%), у каждого из них от одного до тринадцати сопутствующих заболеваний: ХОБЛ – у 38,4% (121 чел.; 95%ДИ 33,0-43,8%), алкогольная болезнь – у 24,8% (78 чел.; 95%ДИ 20,0-29,5%), энцефалопатия – у 25,1% (79 чел.; 95%ДИ 20,3-29,9%), заболевания сердечно-сосудистой системы – у 22,2% (70 чел.; 95%ДИ 17,6-26,8%), сахарный диабет – у 8,6% (27 чел.; 95%ДИ 5,5-11,7%), вирусный гепатит С – у 14,6% (46 чел.; 95%ДИ 10,7-18,5%). У 27,0% пациентов (85 чел.; 95%ДИ 22,1-31,9%) имели место различные нарушения зрения, включая снижение его остроты, у 24,1% (76 чел.; 95%ДИ 19,4-28,9%), имели место заболевания и патологические состояния, связанные с осложнениями химиотерапии на предыдущих этапах.

В течение первого года после установления диагноза туберкулеза в исследование было включено 44,4% пациентов (140 чел.; 95%ДИ 38,9-50,0%), в течение 2-5 лет – 18,7% (59 чел.; 95%ДИ 14,4-23,1%), у 29,2% пациентов (92 чел.; 95%ДИ 24,2-34,2%) срок наблюдения превысил 5 лет, у 51 пациента (16,2%, 95%ДИ 12,1-20,3%).

Хотя инфильтративный туберкулез и был наиболее частой формой туберкулеза у пациентов, включенных в исследование, однако его доля была существенно менее половины – 41,6% случаев (131 чел.; 95%ДИ 36,1-47,1%). Диссеминированный туберкулез – 11,1% (35 чел.; 95%ДИ 7,6-14,6%), туберкулез ВГЛУ – 1,0% (3 чел.; 95%ДИ 0,0-2,0%), очаговый – 1,3% (4 чел.; 95%ДИ 0,0-2,5%). Эти клинические формы (всего 173 пациента – 54,9%; 95%ДИ 49,4-60,4%) условно объединены в группу клинических форм, относительно благоприятных в плане обратного развития на фоне эффективного этиотропного лечения.

В группу клинических форм с наличием массивных необратимых изменений в виде фиброза и казеозного перерождения вошли 45,1% (142 чел.; 95%ДИ 39,6-50,6%), эти формы представлены казеозной пневмонией в 3,5% случаев (11 чел.; 95%ДИ 1,5-5,5%), туберкулемами – у 6,4% (20 чел.; 95%ДИ 3,6-9,1%), цирротическим туберкулезом – у 2,5% (8 чел.; 95%ДИ 0,8-4,3%) и фиброзно-кавернозным туберкулезом – 32,7% (103 чел.; 95%ДИ 27,5-37,9%).

Преобладали распространенные деструктивные процессы. Полости отмечены у 83,2% пациентов (262 чел.; 95%ДИ 79,0-87,3%), у 102 чел. с обеих сторон (32,4%; 95%ДИ 27,2-37,6%).

Бактериовыделение, на момент включения в исследование, имело место у 82,5% (260 чел.; 95%ДИ 78,3-86,7%). Спектр ЛУ МБТ определен у 98,1% пациентов (309 чел.; 95%ДИ 96,6-99,6%) из 315, включенных в исследование. У 6 пациентов, не выделявших МБТ, ЛЧ МБТ не была определена или оценена по дополнительным признакам (анамнестические сведения, анализ операционного материала или молекулярно-генетические методы исследования).

Для анализа влияния спектра ЛУ МБТ на эффективность лечения использование группировку спектров по общепринятым вариантам ЛУ (рисунок 1). МИК бедаквилина перед началом

лечения по новым режимам были определены для культур МБТ, выделенных от 231 больного из 315 включённых в исследование (рисунок 2).

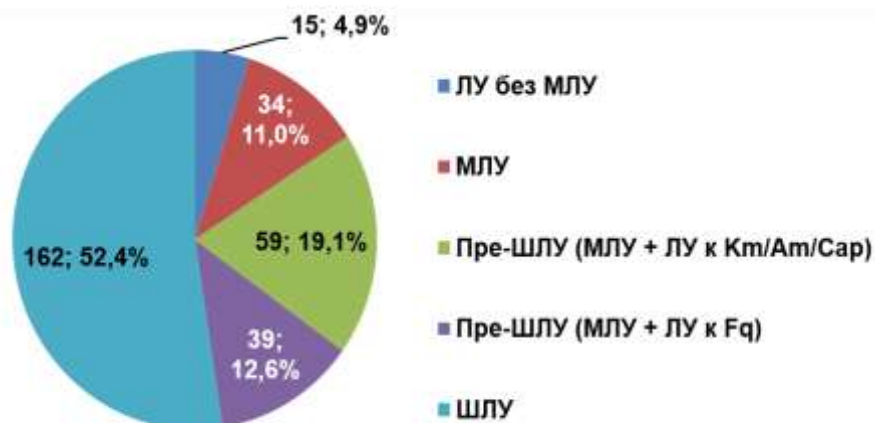


Рисунок 1 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ у пациентов, включенных в исследование ($n = 309$; абс. число и %)

При использовании агаровой среды *Middlebrook 7H11* у подавляющего большинства исследованных культур МБТ МИК к бедаквину имела минимальные определяемые значения – 0,03 мкг/мл и менее – 87,5% (у 202 пациентов; 95%ДИ 83,2-91,7%), в 6,1% случаев (у 14 пациентов; 95%ДИ 3,0-9,2%) культуры МБТ имели МИК 0,06 мкг/мл, в 4,8% (у 11 пациентов; 95%ДИ 2,0-7,5%) – 0,12 мкг/мл. от 1,7% больных (4 пациента; 95%ДИ 0,04-3,4%) выделили культуры МБТ с МИК бедаквина – 0,25 мкг/мл.

По критерию χ^2 значения МИК бедаквина, полученные на различных средах, взаимосвязаны с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). При этом отсутствовали достоверные взаимосвязи ($p > 0,05$ во всех случаях) между величиной МИК бедаквина и фактом устойчивости данной культуры МБТ ко всем остальным противотуберкулезным препаратам.

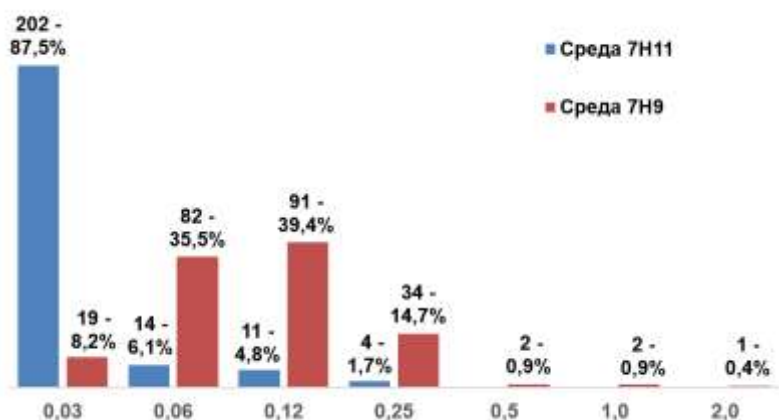


Рисунок 2 – МИК бедаквина (мкг/мл) для культур МБТ, выделенных от включенных в исследование пациентов перед началом лечения ($n = 231$; абс. число и %)

Формирование режимов этиотропного лечения у включенных в исследование больных туберкулезом органов дыхания происходило на основании анализа лимитирующих факторов. Основным из них была ЛУ МБТ, учитывали также противопоказания к назначению ПТП и их непереносимость, выявленную в процессе предшествующего лечения.

На основании спектра ЛУ МБТ новые ПТП назначены 232 чел. (73,7%, 95%ДИ 68,8-78,5%), у остальных назначение было продиктовано совокупностью лимитирующих факторов.

У включенных в исследование больных совокупность факторов, лимитирующих назначение полноценной схемы без включения новых ПТП, обусловила необходимость формирования новой схемы у 93,0% (293 чел.; 95%ДИ 90,2-95,8%) (таблица 2). У остальных 22 пациентов новые режимы были назначены в связи с сочетанием факторов высокого риска прогрессирования туберкулезного процесса без включения новых ПТП: прогрессирование на фоне предшествующего лечения, оперативные вмешательства по поводу туберкулеза, известный контакт с больными туберкулезом с МЛУ МБТ, иммуносупрессивная терапия и др.

Таблица 2 – Число и доля пациентов в зависимости от числа ПТП, недостающих для назначения в составе комбинации (без учета новых ПТП)

Число недостающих ПТП	Число пациентов	Доля в % (95%ДИ)
Нет доступных ПТП	17	5,4 (2,9-7,9)
4-5 недостающих ПТП	41	13,0 (9,3-16,7)
3-4 недостающих ПТП	64	20,3 (15,9-24,8)
2-3 недостающих ПТП	143	45,4 (39,9-50,9)
1 недостающий ПТП	28	8,9 (5,7-12)
Схема может быть сформирована за счет ПТП 1-2 ряда	22	7,0 (4,2-9,8)
Всего	315	100,0

Новые режимы химиотерапии были сформированы с включением как минимум 5 ПТП у 274 чел. (87,0%; 95%ДИ 83,3-90,7%). У 37 сформировали режим с включением только 4 ПТП – 11,7% (95%ДИ %), у четырех пациентов – 1,3% (95%ДИ %) не удалось сформировать комбинацию, состоящую более чем из 3 ПТП, однако, в неё вошли бедаквилин и линезолид.

Бедаквилин был назначен всем пациентам, включенным в исследование; линезолид назначен 291 чел. (92,4%; 95%ДИ 89,4-95,3%); фторхинолоны – 281 чел. (89,2%; 95%ДИ 85,8-92,6%) циклосерин/теризидон – 269 чел., (85,4%; 95%ДИ 81,5-89,3%). Остальные ПТП были использованы для дополнения схемы от 3,5% (Mpm) до 37,5% (PAS).

Эффективность и безопасность режимов химиотерапии туберкулеза, основанных на первоочередном включении новых противотуберкулезных препаратов оценивали в два этапа: промежуточный – через 24 нед. (рисунок 3) (срок лечения бедаквилином, согласно инструкции) и окончательный – через 2 года от начала лечения (срок окончания основного курса) (таблица 3).

Промежуточный результат показал высокую эффективность: прекращение бактериовыделения на фоне клинического благополучия и положительной рентгенологической динамики достигнуто у 78,4% (247 чел.; 95%ДИ 73,9-83%). Причем из 315 пациентов 29 не завершили этот этап с включением новых ПТП, и если учитывать критерии КИ (*treatment per protocol*), то эффективность лечения достигает 86,4% (95%ДИ 82,4-90,4%).

Эффективность лечения к концу основного курса несколько понижается – до 73,3% (231 из 315 чел.; 95%ДИ 68,4-78,2%), но при использовании критериев КИ (*treatment per protocol*) снижение эффективности незначительное – до 84,7% (222 из 262 чел.; 95%ДИ 80,4-89,1%).

Продление курса бедаквилина свыше 24 недель, предусмотренных инструкцией, сопровождается достоверным повышением эффективности с 66,2% (43 из 65 чел.; 95%ДИ 54,4-77,9%) у завершивших приём бедаквилина через 24 недели до 84,3 (179 из 211 чел.; 95%ДИ 80,0-89,7%) у продолживших приём бедаквилина до 36 нед., до 48 нед. и более.

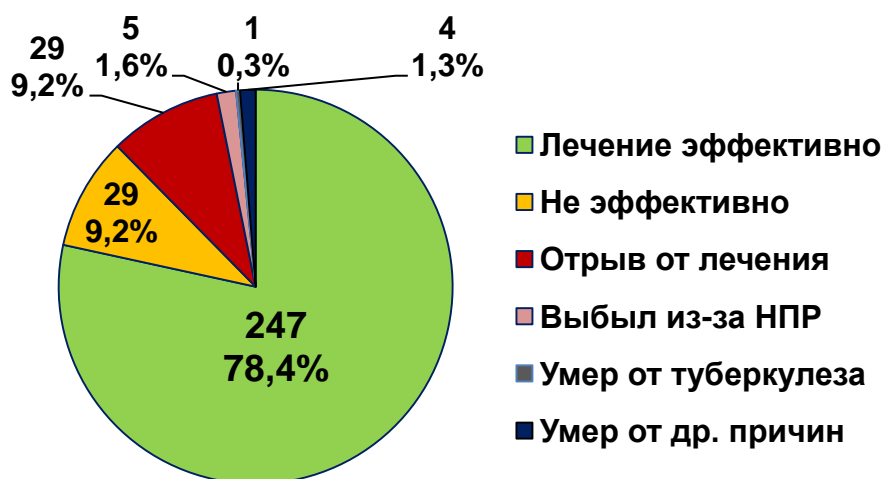


Рисунок 3 – Результаты лечения через 24 недели приёма бедаквилина в составе режима химиотерапии

Всего зафиксированы 683 эпизода НПР у 219 пациентов (69,5%, 95%ДИ 64,2-74,6%), до 7 НПР у одного пациента (таблица 4). Большинство реакций определены как легкие и устранимые; НПР III-IV степени тяжести по критериям DMID и NCI CTCAE отмечены у 87 пациентов (27,6%, 95%ДИ 22,7-32,6%). Первые НПР возникали от третьего дня до 18-й недели лечения.

Более чем у 20% пациентов имели место гастроинтестинальные, аллергические, кардиоваскулярные, нейро-, нефро- и гепатотоксические реакции, электролитный дисбаланс. Достоверно реже (10% и менее, $p < 0,05$) имели место артралгии, анемия, гипергликемия, астения, ксеростомия, ототоксические эффекты, гипомания, нарушения зрения, эозинофилия и тромбоцитопения. По частоте серьезных НПР лидируют следующие: нейротоксические эффекты (7,2% – треть от их общего числа достигает III-IV степени тяжести), ототоксические (4,8% – более $\frac{3}{4}$ подобных эффектов имеют III-IV степень тяжести), кардиоваскулярные (4,4%, одна шестая часть этих эффектов достигает III-IV степени тяжести).

Таблица 3 – Исходы основного курса лечения у больных, включенных в исследование

Группа пациентов и их число (абс.)	Исход к окончанию 24 месяцев лечения или наблюдения (при 18-месячном курсе лечения)									
	Эффективное лечение		Неэффективное лечение		Пациент умер				Пациент потерян для наблюдения	
					от туберкулеза		по иным причинам			
	абс.	% / 95%ДИ	абс.	% / 95%ДИ	абс.	% / 95%ДИ	абс.	% / 95%ДИ	абс.	% / 95%ДИ
Прервавшие прием Vdq ранее 24 нед, <i>n</i> = 39	9	23,1 9,4-36,7	16	41,0 25,1-57,0	6	15,4 3,7-27,1	4	10,3 0,4-20,1	4	10,3 0,4-20,1
Прием Vdq в течение только 24 нед, <i>n</i> = 65	43	66,2 54,4-77,9	8	12,3 4,2-20,5	5	7,7 1,1-14,3	2	3,1 0,0-7,4	7	10,8 3,1-18,5
Прием Vdq в течение от 25 до 36 нед, <i>n</i> = 48	42	87,5 77,9-97,1	3	6,3 0,0-13,3	1	2,1 0,0-6,2	–	–	2	4,2 0,0-10,0
Прием Vdq в течение от 37 до 48 нед, <i>n</i> = 69	56	81,2 71,8-90,6	7	10,1 2,9-17,4	3	4,4 0,0-9,3	1	1,5 0,0-4,3	2	2,9 0,0-6,9
Прием Vdq более 48 нед, <i>n</i> = 94	81	86,2 79,1-93,2	10	10,6 4,3-17,0	–	–	–	–	3	3,2 0,0-6,8
Продление приема Vdq свыше 24 нед										
Всего, <i>n</i> = 211	179	84,3 80,0-89,7	20	9,5 5,5-13,5	4	1,9 0,1-3,8	1	0,5 0,0-1,4	7	3,3 0,1-5,8
В т.ч. прием Vdq от 25 до 48 нед, <i>n</i> = 117	98	83,8 77,0-90,5	10	8,6 3,4-13,7	4	3,4 0,1-6,8	1	0,9 0,0-2,5	4	3,4 0,1-6,8
Всего										
Все пациенты, взятые на лечение (<i>intention to treatment – ITT</i>), <i>n</i> = 315	231	73,3 68,4-78,2	44	14,0 10,1-17,8	15	4,8 2,4-7,1	7	2,2 0,6-3,9	18	5,7 3,1-8,3
Пациенты, пролеченные по протоколу (<i>per protocol – PP</i>) в течение 24 нед и более (<i>n</i> = 262) *	222	84,7 80,4-89,1	28	10,7 6,9-14,5	9	3,4 1,2-5,7	3	1,1 0,0-2,4	–	–

* без лечившихся менее 24 нед и потерянных для наблюдения в более поздние сроки

Таблица 4 – Нежелательные побочные реакции у включенных в исследование пациентов (n = 315)

Группа нежелательных побочных эффектов	Количество пациентов			В т. ч. III и IV степени тяжести		
	абс.	%	95%ДИ	абс.	%	95%ДИ
Гастроинтестинальные	90	28,6	23,6-33,6	7	2,2	0,6-3,9
Аллергические	91	28,96	23,9-33,9	–	–	–
Кардиоваскулярные	85	27,0	22,1-31,9	14	4,4	2,2-6,7
Нейротоксические	72	22,9	18,2-27,5	23	7,3	4,4-10,2
Гепатотоксические	68	21,4	17,0-26,2	12	3,8	1,7-5,9
Дисбаланс электролитов	63	20,0	15,6-24,4	1	0,3	0,0-0,9
Нефротоксические	59	18,7	14,4-23,1	4	1,3	0,0-2,5
Артралгии	32	10,2	6,9-13,5	–	–	–
Анемия	27	8,6	5,5-11,7	3	0,95	0,0-2,0
Гипергликемия	27	8,6	5,5-11,7	–	–	–
Астения	27	8,6	5,5-11,7	–	–	–
Ксеростомия	27	8,6	5,5-11,7	–	–	–
Ототоксические	18	5,7	3,1-8,3	15	4,8	2,4-7,7
Гипомания	18	5,7	3,1-8,3	–	–	–
Нарушения зрения	14	4,4	2,2-6,7	–	–	–
Эозинофилия*	14	4,4	2,2-6,7	11*	3,5	1,5-5,5
Тромбоцитопения	9	2,9	1,0-4,7	–	–	–

* 19% и более

Бедаквилин в связи с НПР отменен у 7 чел. (2,2%, 95%ДИ 0,6-3,9%): у 4 в связи с кардиотоксичностью, у одного – в связи с развитием токсического гепатита и еще у одного пациента – в связи с гиперэозинофилией. В обоих последних случаях отменены не только Bdq, но и все остальные препараты. Отмена иных ПТП потребовалась достоверно чаще ($p < 0,05$) – у 88 пациентов (27,9%, 95%ДИ 23,0-32,9%). В целом спектр НПР соответствовал описанному при лечении больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ, однако отмечены некоторые отличия наблюдаемых нами НПР от международного опыта использования бедаквилина.

Когорты для сравнительного анализа составили включенные в московский персональный регистр: 1) 398 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, начавшие лечение по режимам IV и V в период с января 2013 г. по апрель 2014 года; которым режимы химиотерапии, основанные на новых принципах, не могли быть назначены; 2) 229 больных туберкулезом с МЛУ МБТ, у которых основанная на первоочередном включении новых противотуберкулезных препаратов химиотерапия была начата с мая 2014 г. по апрель 2017 г. Выбор этих 229 пациентов из 315 обусловлен исключением пациентов без достоверно доказанной МЛУ МБТ, тех пациентов, у которых рифампицин и изониазид не могли быть включены в режим из-за тяжелых НПР в прошлом при потенциальном сохранении к ним чувствительности МБТ, а также жителей иных регионов России, завершавших лечение по месту жительства и отличавшихся от москвичей по потенци-

альному доступу к медицинской помощи в учреждениях общей лечебной сети (что могло оказать влияние на окончательный исход).

При когортном анализе эффективности лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ (таблица 5) выявили большую эффективность лечения при использовании новых режимов химиотерапии, несмотря на то, что когорта больных, получавших это лечение, имела более сложный и клинический профиль и профиль ЛУ МБТ.

Эффективность лечения больных, получавших лечение в соответствии с новыми режимами, была достоверно выше, чем в контрольной группе: 72,5% (95%ДИ 66,7-78,3%) и 46,7% (95%ДИ 41,8-51,7%) соответственно, ОШ излечения составило 3,0 (95%ДИ 2,1-4,3; $p < 0,001$), а смертность была ниже, чем в контрольной когорте: 5,7% (95%ДИ 2,7-8,7%) и 18,6% (95%ДИ 14,8-22,4%) соответственно, а ОШ летального исхода в течение всего курса лечения – 0,26 (95%ДИ 0,14-0,49; $p < 0,001$), то есть риск смерти в группе пациентов получавших лечение по новым режимам в 4 раза ниже, чем у остальных пациентов с МЛУ МБТ.

Таблица 5 – Результаты основного курса лечения пациентов в основной и контрольной когортах

Характеристика пациентов	Основная когорта		Контрольная когорта		<i>p</i>	ОШ и 95%ДИ
	<i>n</i>	Доля в % и 95%ДИ	<i>n</i>	Доля в % и 95%ДИ		
Успешный курс	166	72,5 66,7-78,3	186	46,7 41,8-51,7	<0,001	3,0 2,1-4,3
Летальный исход	13	5,7 2,7-8,7	74	18,6 14,8-22,4	<0,001	0,26 0,14-0,49
Неудача лечения	30	13,1 8,7-17,5	60	15,1 11,5-18,6	0,497	0,9 0,5-1,4
Выбыл из-под наблюдения	20	8,7 5,1-12,4	78	19,6 15,7-23,5	<0,001	0,39 0,23-0,66
Всего	229	100,0	398	100,0		

У части пациентов и после 24-хнедельного курса лечения бедаквилином сохранялись жизненные показания для его включения в схему, и у 211 чел. лечение с включением бедаквилина продолжили сверх 24 недель. Эффективность лечения у них, через 24 месяца от начала, была достоверно выше по сравнению с пациентами, завершившими приём бедаквилина после 24 недель: 84,3%, (95%ДИ 80,0-89,7%) и 66,2% (95%ДИ 54,4-77,9%) соответственно.

Продление сроков приёма бедаквилина не сопровождалось снижением уровня безопасности. Только у 2 пациентов из 211 в период продолжения использования бедаквилина сверх 24 недель возникли НПР III-IV степени тяжести, потребовавшие его отмены.

При оценке факторов, потенциально влияющих на эффективность лечения больных с использованием новых режимов химиотерапии, критически оценено значение факторов, влияющих на результаты лечения с использованием ранее применявшихся режимов.

Наличие ШЛУ не снижает эффективности лечения по сравнению с пациентами, выделяющими МБТ с другими спектрами ЛУ. Устойчивость МБТ к левофлоксацину, достоверно влияет на эффективность лечения, снижая шансы излечения в 2 раза к концу 24-й недели лечения и в 1,85 раза к концу основного курса, не влияя на риск летального исхода.

Установлено, что существует достоверная связь величины МИК бедаквилина для культур МБТ, выделенных от пациентов, с эффективностью лечения. У пациентов, выделяющих МБТ с МИК выше 0,06 мкг/мл, определяемыми на плотной среде, по сравнению с пациентами, выделяющими МБТ с МИК 0,06 мкг/мл и меньше, достоверно выше риск неэффективного лечения, как через 24 недели (ОШ = 4,1; (95%ДИ 1,4-11,9), так и к концу основного курса лечения (ОШ = 10,2; (95%ДИ 2,8-37,3).

Единственным значимым фактором новых режимов химиотерапии является наличие в режиме линезолида, в 2,5 раза достоверно повышающее шансы излечения. Это диктует необходимость его совместного применения с бедаквилином, в т. ч. в составе продленного курса.

Установлено, что показатели, характеризующие популяцию МБТ и состав комбинации ПТП, вопреки ожиданиям, относительно мало влияют на результат, особенно ярко исследование продемонстрировало малую зависимость вероятности летального исхода от этих факторов.

Ряд характеристик туберкулезного процесса весьма существенно влияет на эффективность лечения: продолжительность существования туберкулезного процесса и результаты предыдущего лечения, наличие необратимых морфологических изменений, распространенность поражения, число и размеры полостных образований. Эти факторы достоверно влияют на риск неблагоприятного исхода с ОШ от 2,7 для клинических форм с необратимыми морфологическими изменениями, до 3,8 для длительности туберкулезного процесса более 1 года.

Энцефалопатия и ХОБЛ – два заболевания, оказывавших значимое влияние на эффективность курса, повышая риск неблагоприятного исхода в 1,8 и 2,0 раза соответственно. Риск летального исхода повышен при дыхательной недостаточности в 4,2 раза, при сердечно-сосудистой патологии – в 4,1 раза, при энцефалопатии – в 4,1 раза, а при ХОБЛ – в 2,5 раза соответственно.

Обнаружена явная связь риска неэффективного лечения через 24 месяца с рядом социально-поведенческих факторов: низким уровнем приверженности к лечению (риск неэффективного лечения выше в 11,8 раза) и зависимостей: алкогольной, табачной и наркотической, повышающих риск неблагоприятного исхода в 6,9, 3,5 и 2,9 раза соответственно.

Многофакторный анализ позволил выделить четыре независимых фактора, влияющих на результат лечения через 24 недели и четыре фактора, влияющих на результат основного курса химиотерапии. Низкая приверженность к лечению и злоупотребление алкоголем независимо влияют и на результат 24-х недельного курса и на весь основной курс химиотерапии.

Неэффективное лечение в течение первых 24 недель, кроме факторов, указанных выше, связано с отсутствием в схеме линезолида и наличием необратимых изменений в легочной ткани (казеозные фокусы, фиброзные полостные образования, цирротические процессы), обусловленных туберкулезным процессом. Очевидно в течение первых 24 недель лечения наиболее важными условиями успешного лечения является сочетанное применение бедаквилина и линезолида, при условии соблюдения больными лечебного режима, а необратимые изменения в легочной ткани, препятствующие созданию достаточной концентрации ПТП в зоне патологического процесса являются основным препятствием для эффективного лечения.

На эффективность основного курса, кроме социально-поведенческих факторов, независимо влияют особенности возбудителя. Эффективность основного курса значимо ниже у пациентов, выделяющих МБТ с МИК бедаквилина более 0,06 мкг/мл, что подчеркивает ключевую роль бедаквилина в новых режимах химиотерапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ МБТ. Самостоятельную роль играет продолжительность предыдущего неэффективного лечения перед назначением новых режимов, этот феномен ещё предстоит объяснить.

Таким образом, проведенное исследование позволяет значимо повысить эффективность лечения больных с МЛУ/ШЛУ МБТ за счет применения режимов химиотерапии, основанных на разработанных принципах формирования схемы ПТП с включением новых препаратов. А благодаря широкому охвату популяции больных с МЛУ/ШЛУ МБТ существует возможность распространить результаты исследования не только на данную категорию пациентов города Москвы, но и в более широких масштабах.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты, нуждающиеся в новых режимах химиотерапии, отличаются совокупностью клинических проблем ограничивающих возможности формирования режимов лечения и характеризуются значительной долей ШЛУ МБТ (52,4% случаев), наличием непереносимости и противопоказаний к назначению от одного до восьми ПТП (59,4%), длительным течением туберкулеза (более 2 лет – 47,9%), наличием распространенных двусторонних легочных процессов (46,0%), наличием полостей (83,2%) и неэффективными курсами лечения в прошлом (50,8%).

2. При формировании новых режимов химиотерапии ведущим показанием для назначения новых ПТП был спектр лекарственной устойчивости – у 73,7% сохранена чувствительность к 4 ПТП и менее, причем чувствительность менее чем к 3 ПТП выявлена у 35,9%; более четверти включенных в исследование больных – 83 чел. (26,3%) нуждались в назначении новых препаратов в связи с наличием противопоказаний и непереносимостью ряда ПТП.

3. Все 4 ПТП «ядра» комбинации (бедаквилин, линезолид, моксифлоксацин/левофлоксацин, циклосерин/теризидон), назначены только 221 пациенту (70,2%); вследствие противопоказаний и непереносимости у 26,0% не применялся один, а 3,5% не были назна-

чены два из ПТП «ядра», что обусловило необходимость применения иных препаратов резерва более чем у четверти пациентов.

4. Режимы, сформированные на основании первоочередного включения бедаквилина с добавлением линезолида, фторхинолона и циклосерина, демонстрируют высокую эффективность и обеспечивают прекращение бактериовыделения к 24-й неделе лечения у 78,4% пациентов и успешный исход лечения (к концу 24 месяцев) – у 73,3% пациентов, несмотря на наличие у большинства пациентов значимых факторов риска неэффективности и их сочетаний.

5. Побочные эффекты новых режимов химиотерапии встречаются у 69,5% больных, но достигают III – IV степени тяжести только у 27,6%, причем спектр НПР не отличается от такового при использовании традиционных ПТП резерва; приём бедаквилина приходится прекращать из-за НПР только в 2,2% случаев.

6. Увеличение длительности приёма бедаквилина сверх 24 недель на период всей интенсивной фазы режима химиотерапии и, при наличии показаний, на фазу продолжения достоверно снижает риск неблагоприятного исхода курса лечения (ОШ=2,9; 95%ДИ 1,5-5,4; $p < 0,001$) и снижает риск летального исхода (ОШ=5,0; 95%ДИ 1,5-16,3; $p = 0,004$), причем увеличение длительности приёма бедаквилина свыше 24 недель – вплоть до 12 месяцев – не приводит к увеличению числа НПР.

7. При реализации режимов химиотерапии, включающих бедаквилин, достоверная связь с неблагоприятным результатом установлена для множества факторов: мужской пол, алкогольная зависимость, курение, зависимость от ПАВ, низкая приверженность к лечению, наличие энцефалопатии и ХОБЛ, устойчивость МБТ к левофлоксацину, МИК бедаквилина на среде 7Н11 для культур МБТ более 0,06 мкг/мл, наличие клинических форм с преимущественно необратимыми морфологическими изменениями легочной ткани, распространенное поражение, наличие крупных и двусторонних полостей в легких, предшествующее лечение в течение года и более, отсутствие в схеме линезолида. Однако при многофакторном анализе большинство из них оказались взаимозависимыми и самостоятельное значение имели только четыре фактора.

8. На окончательную эффективность курсов лечения, сформированных на новых принципах, определяющее положительное влияние (независимо друг от друга и прочих факторов) оказывают: хорошая приверженность пациентов к лечению (ОШ=7,9; 95%ДИ 3,4-18,0), МИК бедаквилина 0,06 мкг/мл и ниже, установленная для культуры МБТ на среде 7Н11 (ОШ=10,7; 95%ДИ 2,4-47,9); независимое негативное влияние оказывает злоупотребление пациента алкоголем (ОШ=2,7; 95%ДИ 1,2-6,1) и неэффективное лечение туберкулеза более года до включения в исследование (ОШ=2,6; 95%ДИ 1,1-6,3). Спектр лекарственной устойчивости к остальным ПТП, в том числе наличие МЛУ и ШЛУ МБТ, достоверного влияния на эффективность новых режимов влияния не оказывает. Ключевым препаратом в комбинации с бедаквилином

является линезолид, его включение повышает шансы благоприятного исхода в 3,6 раза через 24 недели лечения и в 2,5 раза в конце основного курса химиотерапии.

9. Пятиступенчатая шкала приверженности к лечению позволяет эффективно оценивать эту характеристику пациентов на ранних этапах лечения и может служить прогностическим фактором эффективности интенсивной фазы лечения и всего курса химиотерапии в целом.

Практические рекомендации

1. При необходимости включения новых ПТП в режим химиотерапии, следует формировать режим по следующей схеме: начать с включения сочетания бедаквилина и линезолида, затем добавить моксифлоксацин или левофлоксацин и циклосерин или теризидон, после этого дополнять комбинацию прочими ПТП из числа доступных для назначения.

2. Оценку уровня приверженности к лечению необходимо выполнять у всех пациентов с множественной и широкой лекарственной устойчивостью до назначения соответствующего лечения, и учитывать результат этой оценки в процессе всего лечения (у пациентов с низким уровнем приверженности организация лечения должна включать наиболее эффективные меры контроля за выполнением назначений).

3. В процессе лечения с включением новых ПТП следует обратить внимание на наиболее частые и наиболее сложные с точки зрения прогноза нежелательные побочные реакции: нейротоксические, кардиотоксические, ототоксические и гепатотоксические. С целью их раннего выявления и минимизации последствий следует обеспечить систематический постоянный контроль за состоянием продолжительности электрической систолы миокарда желудочков сердца с определением величины скорректированного интервала QT и обеспечить наблюдение невролога, оториноларинголога и офтальмолога в процессе лечения.

4. Длительность лечения с использованием бедаквилина и линезолида, при условии хорошей переносимости, не следует ограничивать шестью месяцами – прием этих препаратов возможно распространить на всю интенсивную фазу лечения, а при отсутствии возможности комбинированного лечения после её окончания – и на фазу продолжения курса химиотерапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

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. // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2015. – №3. – С. 30–49.

2. **Филиппов А.В.**, Мельникова И.Н., Косенков С.А., Кубракова Е.П., Титомер А.И., Казаков А.И. Оценка приверженности больных туберкулезом к лечению: опыт применения градуированной шкалы на стационарном этапе // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. – № 1. – С.42-49

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

4. **Филиппов А.В.**, Борисов С.Е., Белиловский Е.М., Данилова И.Д. Когортный анализ эффективности новых и традиционных режимов химиотерапии больных туберкулезом // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2019. - № 4. – С. 17-26.

5. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., **Филиппов А. В.**, Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, №1. – С. 5-15.

6. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, ... , **Filippov A.** et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study // Eur Respir J. – Vol. 49. №5. – 2017. – p. 21–33

7. Akkerman O., Aleksa A., Alffenaar J.-W., ... **Filippov A.** et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study // Int. Journal of Infect. Dis. – Vol. 83. – 2019. – p. 72–76

8. Borisov S. E., D’Ambrosio L., Centis R., ... **Filippov A.** et al. Outcomes of patients with drug-resistant-tuberculosis treated with bedaquiline-containing regimens and undergoing adjunctive surgery // Journal of Infection. – Vol.78. – 2019. – p. 35–39

9. Borisov S., Danila E., Maryandyshev A., ... **Filippov A.** et al. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: first global report // Eur Respir J. – Vol. 54. №6. – 2019. – p. 1–14

10. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., **Филиппов А.В.**, Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю., Родина О.В. Опыт формирования и реализации IV и V режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания // IV Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (19–21 ноября 2015 г.): тезисы докладов — СПб., 2015. стр. 157-159.

11. **Филиппов А.В.**, Иванова Д.А., Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю., Родина О.В. Безопасность режимов химиотерапии туберкулеза органов дыхания, включающих бедаквилин // IV Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров (19–21 ноября 2015 г.): тезисы докладов — СПб., 2015. стр. 198-200.

12. Борисов С.Е., Иванушкина Т.Н., Иванова Д.А., **Филиппов А.В.**, Литвинова Н.В., Гармаш Ю.Ю., Родина О.В. Решение задачи этиотропного лечения больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез в 21-м ве-

ке: новые задачи и современные решения: тезисы Всерос. научно-практич. конф. с междунар. участием. – М., 2016. – С. 22-23.

13. Borisov S., Ivanushkina T., Ivanova D., Litvinova N., **Filippov A.** Bedaquiline-containing treatment regimens for multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2015. – Vol. 19.- N. 12. - Suppl. 2. 46th World Conf. on Lung Health of the Intern. Union Against TB and Lung Dis.: Abstract Book 2015.- S. 158.

14. Borisov S., Ivanushkina T., Ivanova D., **Filippov A.**, Litvinova N. The prolongation of bedaquiline-containing regimens for MDR/XDR-TB: effectiveness and safety // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2016. – Vol. 20.- N. 11. - Suppl. 1. 47th World Conf. on Lung Health of the Intern. Union Against TB and Lung Dis.: Abstract Book 2016.- S. 464.

15. Borisov S., **Filippov A.**, Ivanushkina T., Ivanova D., Litvinova N. Bedaquiline-containing regimens for MDR TB treatment – Focus on the safety // *Eur. Resp. J.* - 2016. – Vol. 48.- Suppl. 60. -: OA3518. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.OA3518

16. Borisov S., **Filippov A.**, Ivanushkina T., Ivanova D., Litvinova N. Bedaquiline-containing regimens for chronic XDR-TB patients: up to 120 weeks after initiation // *Eur. Resp. J.* – 2017. – Vol. 50. – Suppl. 61. - PA3487. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA3487

17. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, ... , **Filippov A.** et al. Bedaquiline (BQ)-containing regimen at the programmatic level for MDR-TB: preliminary results // *Eur. Resp. J.* – 2017. – Vol. 50. – Suppl. 61. - OA4852; DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.OA4852

18. Borisov S., **Filippov A.**, Ivanushkina T., Ivanova D., Yu. Garmash Outcomes of 6-9-12 months' bedaquiline-containing regimens in MDR/XDR TB after 24 months follow up // *Eur. Resp. J.* – 2018. – Vol. 52. – Suppl. 62. - PA3671. DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3671

19. Borisov S., D'Ambrosio L., CentisR., ... , **Filippov A.** et al. Outcomes of drug-resistant TB cases undergoing bedaquiline (BQ)-treatment and adjunctive surgery // *Eur. Resp. J.* – 2018. – Vol. 52. – Suppl. 62. - PA3672; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA3672

20. Borisov S., **Filippov A.**, Danilova I., Kosenkov S. Results of traditional and new regimens of MDR/XDR TB treatment: cohort analysis // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54. – Suppl. 63. - OA2134; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.OA2134