

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616-002.5:579.873.21:615.281873.21]-07

Поступила в редакцию 17.10.2017

Received 17.10.2017

Г. Л. Гуревич¹, Е. М. Скрыгина¹, М. И. Дюсьмикеева¹, Я. И. Исайкина²

¹Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Республика Беларусь

²Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,
Боровляны, Республика Беларусь

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Аннотация. Мультирезистентный туберкулез является одной из актуальных проблем здравоохранения в Республике Беларусь.

Цель исследования – оценка эффективности новых лекарственных средств и схем химиотерапии, а также клеточных технологий как метода аддитивной терапии при лечении пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (М/ШЛУ-ТБ).

Для оценки эффективности лечения на основании когортного анализа было отобрано 416 человек, которым были назначены новые схемы химиотерапии. Мультирезистентный туберкулез у пациентов выявляли с помощью оптимизированного алгоритма микробиологической диагностики с применением молекулярно-генетических методов. Разработана методика аутологичной трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток, входящая в комплексную схему лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ.

Предварительные результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности новых противотуберкулезных схем, а также клеточной технологии на фоне индивидуализированной химиотерапии в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза. При этом установлено, что бедаквилин и деламанид эффективны в сочетании с оптимизированными фоновыми схемами лечения, состоящими в том числе из перепрофилированных противотуберкулезных лекарственных средств, и вызывают незначительное количество побочных явлений.

Ключевые слова: туберкулез, множественная и широкая лекарственная устойчивость, противотуберкулезная терапия, аутологичная трансплантация, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, эффективность лечения

Для цитирования: Результаты лечения мультирезистентного туберкулеза с использованием новых лекарственных средств и клеточных технологий / Г. Л. Гуревич [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 40–54.

H. Hurevich¹, A. Skrahina¹, M. Dziusmikeyeva¹, J. Isaykina²

¹Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus

²Republican Research and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,
Borovlyany, Republic of Belarus

RESULTS OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS TREATMENT USING NEW DRUGS AND CELLULAR TECHNOLOGIES

Abstract. The detection of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases has become a major public health problem and an obstacle to effective global tuberculosis control.

We have set the task to improve the effectiveness of treatment of patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis using new drugs and developed chemotherapy regimens, as well as cellular technologies as a method of additive therapy. Based on the cohort analysis, the effectiveness of treatment was assessed using new and re-profiled anti-tuberculosis drugs, including Bedaquiline and Delamanid. A method of autologous transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells was developed, which was included into the complex therapy of patients. Preliminary results of the conducted studies testify to the high effectiveness of new antituberculosis treatment regimens. Autologous transplantation of multipotent mesenchymal stromal cells against the background of individualized chemotherapy speeds up the conversion of sputum and ultimately significantly improves the final results of treatment of patient. Despite the fact that cellular technologies in the treatment of tuberculosis are not widely used at present, these methods aimed at eliminating the causative agent of tuberculosis and the regeneration of damaged lung tissue will be in great demand in the future, primarily because of

the significant advantage compared with the use of antituberculosis drugs means – the absence of development of resistance of mycobacteria tuberculosis.

Keywords: tuberculosis, multiple and extensively drug-resistance, anti-tuberculosis drugs, new chemotherapy regimens, autologous transplantation, multipotent mesenchymal stromal cells, treatment effectiveness

For citation: Hurevich H., Skrahina A., Dziusmikeyeva M., Isaykina J. Results of multidrug-resistant tuberculosis treatment using new drugs and cellular technologies. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 40–54 (in Russian).

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулез (ТБ) по-прежнему представляет собой серьезную проблему в странах Европейского региона. Так, в 2015 г. в мире было зарегистрировано (главным образом в странах Восточной и Центральной Европы) 480 тыс. случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и 190 тыс. смертей, связанных с данной формой ТБ, около 100 тыс. пациентов с МЛУ-ТБ начали лечение [1]. Последние 15 лет число новых случаев заболеваемости ТБ снижалось в среднем на 4,5 % в год, но проблема ТБ по-прежнему остается высокоприоритетной.

ТБ в Европейском регионе все труднее поддается лечению. Показатель успешного лечения впервые выявленных пациентов и лиц с рецидивами ТБ, зарегистрированных в 2014 г., составил 76 %, а пациентов, проходящих повторное лечение, не относящихся к лицам с рецидивами, – 63 %.

В Республике Беларусь с 2005 по 2016 г. уровень заболеваемости ТБ снизился с 51,1 до 34,1 случая на 100 тыс. населения, а уровень смертности – с 12,1 до 3,4. Несмотря на положительную динамику эпидемических показателей, заболеваемость ТБ в Беларуси все еще выше средних показателей по Европейскому региону и продолжает наносить значительный ущерб здоровью населения и экономике страны.

Показатель успешного лечения впервые выявленных пациентов и лиц с рецидивами ТБ, зарегистрированных в 2014 г., составил 87 %, а пациентов, повторно проходящих лечение, не относящихся к лицам с рецидивами, – 71 %, что значительно выше средних показателей по Европейскому региону [2].

Возникновение устойчивости к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС), и, в частности, выявление случаев заболевания МЛУ-ТБ стало основной проблемой здравоохранения в ряде стран и препятствием на пути к эффективному глобальному контролю над ТБ. МЛУ-ТБ определяется как ТБ, вызываемый микобактериями туберкулеза (МБТ), которые являются устойчивыми к изониазиду и рифампицину, т. е. к двум основным ПТЛС первого ряда [3].

В Республике Беларусь отмечается неблагоприятная ситуация по МЛУ-ТБ. Согласно данным ВОЗ, в 2015 г. показатель МЛУ-ТБ среди вновь выявленных пациентов составил 37 %, а среди ранее проходивших лечение – 69 %. Показатель успешного лечения пациентов с МЛУ-ТБ остается ниже заложенного в Плане действий по борьбе с ТБ в Европейском регионе на 2016–2020 гг. целевого показателя в 75 %. Лишь 54 % пациентов, которым в 2014 г. был поставлен диагноз МЛУ-ТБ, были успешно пролечены [4, 5].

В последнее время появилась и распространяется еще более тяжелая форма МЛУ-ТБ – ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), характеризующаяся дополнительной устойчивостью к любому из аминогликозидов и фторхинолонов [6]. Среди вновь выявленных пациентов доля ШЛУ-ТБ составила 7,6 %, среди ранее леченных – 16,1 % [7].

Возможности химиотерапевтического лечения множественно/широко лекарственно-устойчивого туберкулеза (М/ШЛУ-ТБ) крайне ограничены. Успех лечения варьируется от 22 до 68 %, смертность – от 4 до 37 %. Кроме того, показатель количества рецидивов заболевания после лечения остается достаточно высоким [8]. Лечение М/ШЛУ-ТБ длительное, дорогостоящее и характеризуется высокой частотой нежелательных явлений [9–11]. Основная трудность заключается в подборе по меньшей мере четырех эффективных лекарственных средств [12–14].

Предыдущий поэтапный подход, основанный на иерархическом использовании противотуберкулезных лекарственных средств первой и второй линии, классифицированных по 5 груп-

пам, недавно был изменен ВОЗ. Новая классификация включает 4 группы лекарств: А – фторхинолоны; В – инъекционные ПТЛС второй линии; С – другие активные ПТЛС второй линии; D – дополнительные ПТЛС, подразделяемые на подгруппы D1, D2 и D3 [15, 16].

С июня 2015 г. в Республике Беларусь для лечения пациентов с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ начали применять схемы лечения с использованием новых и перепрофилированных ПТЛС, таких как бедаквилин (Bdq), клофазимин (Cfz), линезолид (Lzd), имипенем + циластатин (Imp), амокси-клав (Amx/Clv), с декабря 2016 г. в противотуберкулезные схемы начали включать делама-нид (Dlm).

В настоящее время отсутствуют достоверные данные об эффективности, безопасности схем, содержащих новые и перепрофилированные ПТЛС, и о переносимости последних. Например, информация, доступная сегодня по бедаквилину и деламаниду, по-прежнему ограничена исследованиями второй фазы клинических испытаний в относительно небольших когортах, самая крупная из которых насчитывала не более 233 пациентов [17–22].

Принимая во внимание опасения, связанные с нежелательными явлениями, возникающими на фоне приема бедаквилина и деламанида (в частности, удлинение интервала QTcF, потенциально повышенный риск при добавлении к фторхинолонам (моксифлоксацину, левофлоксацину, офлофлоксацину), клофазимину, метадону и др.), кроме предусмотренных регистрационными испытаниями необходимы дополнительные доказательства их безопасности [23–25].

Помимо введения в режимы химиотерапии новых ПТЛС (эта возможность при М/ШЛУ-ТБ крайне ограничена) постоянно идет поиск эффективных методов воздействия на иммунологические и регенеративные процессы макроорганизма. Одним из современных терапевтических подходов является цитотерапия мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками (ММСК).

Согласно результатам ранее проведенных доклинических исследований, ММСК обладают антимикробным эффектом. Так, R. Meisel с соавт. [26] показали, что стимуляция человеческих ММСК воспалительными цитокинами индуцирует широкий спектр антимикробных эффекторных функций, запускаемых индолеамин-2-3-диоксигеназой (IDO). По данным S. van Linthout с соавт. [27], ММСК снижают также оксидативный стресс при экспериментальном остром коксактивирусном эндокардите у морских свинок. Кроме того, ММСК усиливают фагоцитоз и бактериальный клиренс посредством регуляции генов воспаления и фагоцитоза в экспериментальной модели сепсиса [28, 29].

Как показано ранее, большинство ММСК, введенных внутривенно, из-за своих размеров и специфических адгезивных свойств попадает в легкие и остается в них [30–34]. Потенциальный терапевтический эффект репарации/регенерации легочной ткани показан в ряде преклинических экспериментальных работ по применению ММСК при синдроме острого повреждения легких (эндотоксин- и блеомицин-индуцированном повреждении легких) [35, 36]. Показан также эффект ММСК в отношении предотвращения формирования фиброза легких [37, 38]. Аутологичная трансплантация ММСК восстанавливает популяцию стромальных клеток в различных органах, в том числе и в легких [26]. А кроме того, эти клетки являются источником цитокинов и ростовых факторов, которые участвуют в регуляции иммунного ответа, а также в развитии регенераторных процессов в поврежденной ткани легкого [27–29].

Целесообразность разработки и использования клеточных технологий определяется уникальной способностью возбудителя туберкулеза к мутации и приобретению устойчивости к все новым и новым лекарственным средствам, в том числе и недавно созданным.

Перспективность применения ММСК в цитотерапии обусловлена их следующими свойствами: легкостью получения, высоким пролиферативным потенциалом, генетической стабильностью, воспроизводимостью основных характеристик (способностью к дифференцировке, миграционной активностью) от пассажа к пассажи.

Цель исследования – оценка эффективности новых лекарственных средств и схем химиотерапии, а также клеточных технологий как метода аддитивной терапии при лечении пациентов с туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя.

Материалы и методы исследования. I. Эффективность лечения с использованием новых и перепрофилированных ПТЛС оценивали на основании когортного анализа в соответствии с «Руководством по мониторингу и оценке противотуберкулезных мероприятий в Республике Беларусь», утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 08.11.2012 № 1323.

По решению Республиканского консилиума по МЛУ-ТБ с июня 2015 г. по сентябрь 2017 г. противотуберкулезную терапию новыми схемами лечения начали 416 пациентов: с включением Bdq – 370 (89 %) человек, с включением Dlm – 39 (9 %), с включением Bdq и Dlm – 7 (2 %).

Выявление М/ШЛУ-ТБ осуществляли посредством микробиологического и молекулярно-генетического исследования двух образцов мокроты, последовательно взятых с интервалом 8–24 ч, и рентгенологического исследования. Микробиологическую диагностику выполняли в соответствии с «Руководством по лабораторной диагностике туберкулеза», утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.03.2017 № 377.

Для сокращения времени установления диагноза в соответствии с «Клиническим руководством по ведению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм», утвержденным Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.05.2017 № 601, был внедрен алгоритм микробиологической диагностики с включением молекулярно-генетических методов, позволяющих определить модель лекарственной чувствительности/устойчивости в течение 2–48 ч (рис. 1).

II. Для разработки метода аутологичной трансплантации ММСК и включения его в комплексную терапию пациентов с М/ШЛУ-ТБ обследован 61 человек с М/ШЛУ-ТБ. Всем пациентам проведено тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ. Определена модель устойчивости к ПТЛС первого и второго ряда (методы определения описаны выше) и назначена индивидуализированная химиотерапия (ИХТ) с учетом результатов ТЛЧ в соответствии с рекомендациями ВОЗ и национальным клиническим руководством по лечению туберкулеза и его

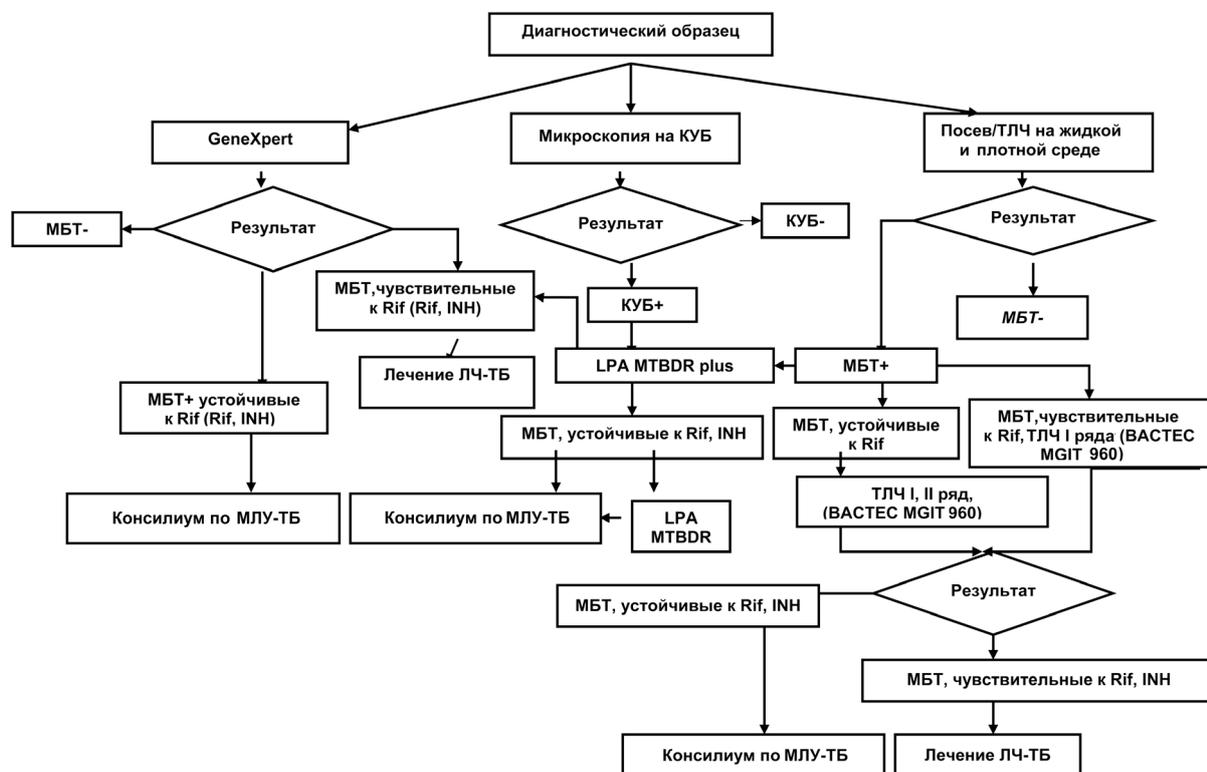


Рис. 1. Алгоритм микробиологической диагностики туберкулеза

Fig. 1. Algorithm of microbiological diagnosis of tuberculosis

лекарственно-устойчивых форм (см. выше). На фоне основного курса ИХТ 31 пациенту проведено дополнительное лечение аутологичными ММСК.

Трансплантат ММСК создавали для каждого пациента индивидуально. Забор костного мозга (КМ) в объеме 50–80 мл проводили в асептических условиях, под местной анестезией, применяя аспирацию (один или несколько проколов в области задней верхней ости подвздошной кости). При получении аутотрансплантата ММСК использовали $55,3 \pm 1,88$ мл КМ, из которого было выделено $(273,17 \pm 41,77) \cdot 10^6$ мононуклеарных клеток (МНК). Последние выделяли из КМ методом разделения по градиенту плотности на Гистопаке 1,077 с последующей двукратной отмывкой в 0,9 %-ном растворе хлорида натрия. Полученные МНК ресуспендировали в среде, содержащей 10 %-ную эмбриональную телячью сыворотку, и в концентрации $(2-3) \cdot 10^6$ /мл переносили во флакон объемом 175 см³. Клетки инкубировали при 37° в 5 % CO₂. Через 48 ч производили смену среды, удаляя клетки, находящиеся в суспензии. При 80–90 %-ном покрытии поверхности флакона прикрепленными клетками среду удаляли, а клетки дезадгезировали с пластика, добавляя 5 мл 0,25 %-ного трипсин-ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты). При переходе всех клеток во взвешенное состояние действие трипсина ингибировали путем добавления эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС). Клетки отмывали в 0,9 %-ном растворе хлорида натрия и в количестве $1 \cdot 10^6$ пересаживали во флаконы объемом 175 см³ (1-й пассаж). Таким образом, было проведено три пассажа, при которых ММСК наращивали *in vitro*. Клетки, снятые с поверхности флаконов последнего пассажа, дважды отмывали в физиологическом растворе и в объеме 20 мл переносили в шприц для реинфузии пациенту. Для получения достаточного количества ММСК продолжительность культивирования составляла от 27 до 44 сут. Количество ММСК на выходе составляло $68,5 (13,2-13,5) \cdot 10^6$, что соответствовало $1,08 \pm 0,11$ ММСК/кг массы пациента.

Перед реинфузией клетки, выращенные *in vitro*, идентифицировали по наличию/отсутствию поверхностных маркеров CD105, CD90, CD44, CD34, CD45, CD14. CD90 антиген экспрессировали 98,7 (75,7–99,9) % клеток, CD105 антиген – 93,9 (75,1–99,5) % клеток, CD44 антиген – 99,7 (71,9–99,9) % клеток. Экспрессия CD45 и CD34 составляла в каждом из полученных образцов ММСК менее 1 %, наличие CD14 антигена перед реинфузией выявлено менее чем у 2 % клеток.

Для аутологичной трансплантации пациенту использовали только свежеприготовленную культуру ММСК, срок приготовления которой до введения составлял 2–4 ч. Обязательным требованием являлось исследование ММСК из каждого пассажа на стерильность. Кроме этого проводили морфологический анализ культур клеток и определение жизнеспособности клеток. Все полученные *in vitro* ММСК были морфологически однородны, имели фибробластоподобную форму и морфологически не проявляли признаков «старения». Жизнеспособность ММСК составляла 98 (95–99) %. При контроле на контаминацию ни в одной клеточной культуре патогены не выявлены.

Реинфузию ММСК проводили в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации (ОИТР). Суспензию ММСК предварительно встряхивали несколько раз (для предотвращения клеточных клампов) и медленно (в течение 5 мин) вводили внутривенно. Наблюдение за пациентом в условиях ОИТР с мониторингом основных витальных функций (пульса, неинвазивного АД через каждые 5 мин, ЭКГ, частоты дыхания, SpO₂, термометрии) продолжалось не менее 3 ч, после чего пациента переводили в отделение для дальнейшего лечения. Осложнений, побочных эффектов, изменений мониторируемых параметров относительно начальных во время инфузии и в ранний постинфузионный период не наблюдалось ни у одного из пациентов.

В данной работе использовали следующие критерии эффективности лечения:

1) пропорциональное соотношение количества пациентов и показателя конверсии мокроты (получение двух подряд отрицательных результатов микроскопии и культуры с промежутком в 1 мес.) после 6 мес. ИХТ;

2) длительность периода бактериовыделения у пациентов с конверсией мокроты;

3) динамика рентгенологической картины после 6 мес. ИХТ. Рентгенограммы грудной клетки, выполненные пациентам непосредственно до начала и после 6 мес. ИХТ, оценивали по балльной системе. Регистрировали патологические изменения: консолидацию легочной ткани (очаговую, инфильтративную), узелковые и милиарные изменения, распад легочной ткани и каверны, фиброз, плевральный выпот. Общий рентгенологический балл (R-балл) рассчитывали по формуле: R-балл = % легочных полей, вовлеченных в патологический процесс, + 40 (если есть распад или каверна);

4) окончательный результат лечения в соответствии с принципами когортного анализа ВОЗ: излечение, лечение завершено, неудача в лечении, прерывание лечения, смерть, перевод в другую когорту.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом. Информированное согласие получено от всех пациентов, получивших ММСК в качестве адъювантной терапии М/ШЛУ-ТБ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы STATISTICA 6.0. Для сравнения групп независимых данных и установления корреляционных взаимосвязей использовали непараметрические методы. Для сопоставления двух групп независимых данных использовали *U*-тест Манна–Уитни, трех и более – метод рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису. При достоверности различий $p < 0,05$ в дальнейшем проводили парное сравнение между группами, используя *U*-тест Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Сравнение двух групп зависимых данных осуществляли с помощью парного теста Уилкоксона.

Результаты и их обсуждение. I. В табл. 1 представлена характеристика пациентов, получающих терапию с использованием новых и перепрофилированных ПТЛС.

Т а б л и ц а 1. Характеристика пациентов, получающих противотуберкулезную терапию с использованием новых схем ($n=416$)

Table 1. Characteristics of patients receiving antituberculosis therapy with new regimens ($n = 416$)

Впервые выявленные, абс. (%)	Рецидив, абс. (%)	После отрыва, абс. (%)	После первой неудачи, абс. (%)	После повторной неудачи второго ряда, абс. (%)	Другие (паллиативное лечение), абс. (%)
154 (37)	50 (12)	4 (1)	66 (16)	125 (30)	17 (4)

Как видно из табл. 1, большую часть когорты составляли впервые выявленные пациенты (37 %) и лица после повторной неудачи (30 %).

По моделям лекарственной чувствительности пациенты когорты распределились следующим образом: лица с МЛУ-ТБ составили 6 %, с преШЛУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам – 10, с преШЛУ-ТБ с устойчивостью к инъекционным ПТЛС – 13, с ШЛУ-ТБ – 71 %. У 17 (4 %) человек зафиксирован ВИЧ-ассоциированный туберкулез.

Лечение назначалось по решению Республиканского консилиума по МЛУ-ТБ. Основанием для представления пациентов на консилиум являлось лабораторное установление диагноза М/ШЛУ-ТБ.

В зависимости от модели лекарственной чувствительности применяли следующие варианты новых схем ПТЛС:

- Bdq/Dlm, Cfz, Lzd, Cm/Am/Km, Trd/Cs, (Z);
- Bdq/Dlm, Cfz, Lzd, Mfx, Trd/Cs, Z;
- Bdq/Dlm, Cfz, Lzd, Mfx, Trd/Cs, Imp, Amx/Clv;
- Bdq/Dlm, Cfz, Lzd, Trd/Cs, Imp, Amx/Clv, (Z);
- Bdq, Dlm, Lzd, Cfz, Imp, Amx/Clv;
- Bdq, Dlm, Lzd, Trd, Cfz, Pto;
- Bdq, Dlm, Cfz, Lzd, Imp, Amx/clv, Mfx, Am,

где Bdq – бедаквилин, Dlm – деламанид, Cfz – клофазимин, Lzd – линезолид, Cm – капреомицин, Am – амикацин, Km – канамицин, Trd – теризидон, Cs – циклосерин, Z – пипразинамид, Mfx – моксифлоксацин, Imp – имипенем, Amx/Clv – амоксициллина клавуланат, Pto – протионамид.

Продолжительность интенсивной фазы составляла от 6 до 10 мес. и зависела от времени абациллирования пациента. При переводе на фазу продолжения прием Vd_q и, как правило, Imr с Amx/Clv прекращали и добавляли левофлоксацин или моксифлоксацин. Один из инъекционных ПТЛС (амикацин, канамицин, капреомицин) могли применять 3 раза в неделю в течение всей фазы продолжения при сохранении лекарственной чувствительности МБТ.

Общий курс лечения составлял, в соответствии с рекомендациями ВОЗ и национальным клиническим руководством по лечению ТБ и его лекарственно-устойчивых форм, от 20 до 24 мес.

Продолжительность нахождения на лечении с использованием новых и перепрофилированных ПТЛС пациентов с М/ШЛУ-ТБ на момент исследования составила: менее 6 мес. – 100 человек, 6 мес. и более – 93, 12 мес. и более – 39, 18 мес. и более – 128, 20–24 мес. и более (с завершением лечения) – 56 пациентов.

Количество пациентов, находившихся на лечении более 6 мес., с положительным результатом бактериологического исследования в начале курса лечения составило 289 человек, с положительным результатом бактериоскопического исследования – 124. В данное количество не были включены пациенты, у которых была установлена неудача в лечении, потеря для последующего наблюдения, а также смерть пациента.

Данные о конверсии мокроты представлены на рис. 2.

На рис. 2 показано, что конверсия мокроты по результатам бактериологического исследования наблюдалась в течение 3 мес. терапии у 84 % пациентов (у 58 % – на первом месяце, у 19 % – на втором, у 7 % – на третьем, у 11 % – с четвертого по седьмой месяц), свыше 7 мес. оставались бактериовыделителями 15 (5 %) человек. Конверсия мокроты по результатам бактериоскопии была достигнута у 100 % пациентов в течение 6 мес. (у 73 % – на первом месяце, у 11 % – на втором, у 7 % – на третьем, у 8 % – с четвертого по шестой месяц).

Зарегистрировано 4 неудачных исхода лечения, 8 случаев потери для последующего наблюдения, 5 случаев смерти.

Практически у всех пациентов, получавших лечение с назначением комбинированной противотуберкулезной терапии, включающей новые противотуберкулезные лекарственные средства, было выявлено от одной до нескольких нежелательных реакций (100 и 92 % на фоне комбинированной терапии с бедаквилином и деламаидом соответственно). Большинство нежелательных реакций имели легкую или умеренную степень тяжести.

Наиболее частыми на фоне бедаквалин-содержащей терапии были нарушения со стороны гепатобилиарной системы (повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина, токсический гепатит), нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (изменения на ЭКГ: удлинение интервала QT, нарушения ритма,

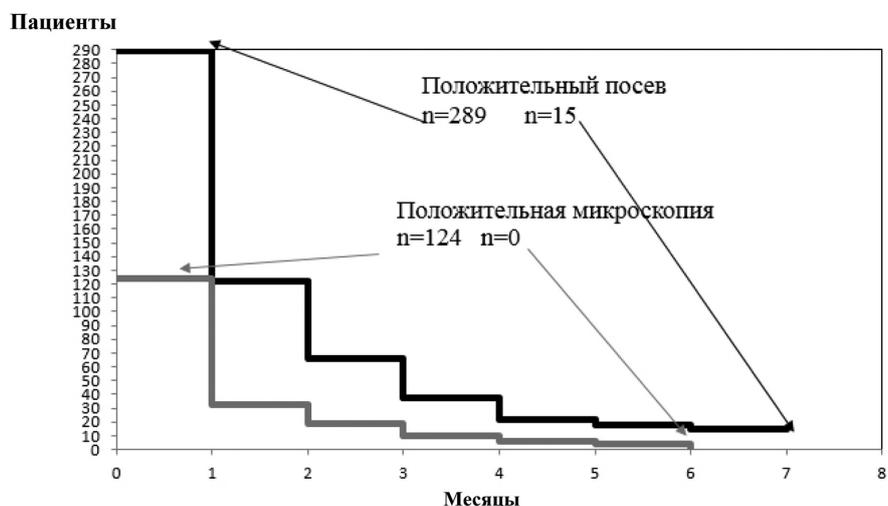


Рис. 2. Конверсия мокроты у пациентов с М/ШЛУ-ТБ, получающих новые схемы лечения

Fig. 2. Conversion of sputum in patients with MDR/XDR-TB in new treatment regimens

неспецифические изменения в миокарде), нарушения метаболизма и обмена веществ (гиперурикемия), нарушения плазменных концентраций электролитов (снижение сывороточных концентраций магния и калия), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, изжога, рвота, абдоминальные боли), нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей (повышение сывороточной концентрации креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации, токсическая нефропатия), нарушения со стороны центральной нервной системы (головная боль, парестезии, головокружение), психиатрические нарушения (бессонница, тревожное состояние, депрессия, суицидальные мысли), нарушения со стороны системы кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия).

Частота развития серьезных нежелательных реакций не превышала 5 % и включала нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (удлинение интервала QT, нарушения ритма, сердечная недостаточность), нарушения гепатобилиарной системы (токсический гепатит) у пациентов, принимавших бекдаквилин в составе комбинированной терапии, нарушения со стороны иммунной системы (анафилактический шок) у пациентов, принимавших деламанид, и нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей (токсическая нефропатия) в обеих группах. Ни одному пациенту, получившему новые ПТЛС, не было приостановлено и/или прекращено лечение в связи с удлинением интервала QTcF. Нами проводился более тщательный мониторинг ЭКГ, который установил последующую нормализацию интервала QTcF.

У пациентов, принимавших бекдаквилин в составе комбинированной терапии, зарегистрировано 5 летальных исходов, которые были связаны с имевшейся до начала лечения лимфомой головного мозга, острой легочно-сердечной недостаточностью, тромбозом мезентериальных брыжеечных вен, осуществленным суицидом. В 1 случае определена возможная причинно-следственная взаимосвязь с назначенным лечением, в 4 случаях причинно-следственная связь была оценена как сомнительная. Зарегистрирован также 1 летальный исход у пациента с сопутствующей ВИЧ-инфекцией IV степени, принимавшего комбинированную терапию с деламанидом, в связи с развитием менингоэнцефалита неуточненной этиологии через 1,5 мес. после начала лечения.

II. Клинико-рентгенологическая характеристика пациентов с М/ШЛУ-ТБ, которым на фоне ИХТ было назначено лечение с применением аутологичных ММСК, представлена в табл. 2.

Таблица 2. Клинико-рентгенологическая характеристика обследуемых пациентов

Table 2. Clinical and X-ray characteristics of patients included in the study

Показатель	Основная группа (ИХТ + ММСК, n =30)	Контрольная группа (ИХТ, n =31)
Пол, м/ж	14/16	22/9
Возраст, Ме (min–max)	33 (20–56)	41 (24–66)
К-во новых/ранее леченных пациентов	9/21	19/12
К-во пациентов с М/ШЛУ	17/13	27/4
К-во предшествующих курсов ХТ ТБ, Ме (min–max)	2 (0–4)	1 (0–2)
К-во предшествующих курсов ХТ М/ШЛУ-ТБ, Ме (min–max)	1 (0–3)	1 (0–2)
Рентгенологическая картина		
Очаг/инфильтрация	30	31
Признаки распада	25	26
Каверны	11	12
Одно/двустороннее поражение	16/14	15/16
Бактериовыделение на момент начала курса ХТ + ММСК		
Микроскопия мазка	4	18
Культура	30	31

Примечание. ХТ – химиотерапия; ИХТ – индивидуализированная химиотерапия; ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.

Критериями включения пациентов в исследование были:

1) возраст с 21 до 70 лет включительно;
2) диагноз ТБ легких, подтвержденный культурально на жидких или твердых питательных средах;

3) М/ШЛУ-ТБ, подтвержденный результатами ТЛЧ к ПТЛС первого и второго ряда;

4) отсутствие онкологических заболеваний;

5) отсутствие признаков ТБ в других органах, за исключением легких и плевры.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

1) ВИЧ-инфекция, инфекция, вызванная вирусами гепатита В и С;

2) признаки любой другой активной инфекции, кроме ТБ;

3) любой онкологический процесс, в том числе в анамнезе;

4) признаки любой органной недостаточности;

5) бронхиальная астма;

6) любая аутоиммунная патология, в том числе в анамнезе;

7) гемоглобин менее 100 г/л;

8) удлинённый QT интервал;

9) трансплантация органов, тканей или клеток в анамнезе;

10) участие на момент включения в исследование или за 6 мес. до его проведения в любом другом клиническом испытании;

11) психическая патология или невозможность получить согласие на исследование;

12) применение на момент включения в исследование или за 6 мес. до его проведения любого препарата, способного модулировать иммунный ответ;

13) алкогольная болезнь;

14) наркомания.

На момент включения в исследование всем пациентам проведено стандартное клинико-лабораторное обследование: ЭКГ, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки. Кроме того, у 4 человек из основной группы диагноз был подтвержден бактериологически, а у 18 из контрольной группы в начале ИХТ получен положительный результат микроскопии мазка мокроты на кислотоустойчивые бактерии (КУБ). В основной группе 9 пациентов были зарегистрированы как впервые выявленные, 21 – как ранее леченные; в контрольной группе – 19 как новые, 12 – как ранее леченные.

При проведении сравнительного анализа результатов лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ с применением аутологичных ММСК на фоне ИХТ было установлено, что показатели конверсии мокроты (получение двух подряд отрицательных результатов культуры с промежутком в 1 мес.) после 6 мес. ИХТ были достоверно выше в группе пациентов, получивших ММСК, по сравнению с таковым в контроле (90 и 68 % соответственно, относительный риск (ОР) (95 %-ный доверительный интервал (ДИ)) – 1,328 (0,014–1,741), $p = 0,039$). Длительность периода бактериовыде-

Т а б л и ц а 3. Результаты лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ

Table 3. Results of treatment of patients with MDR/XDR-TB

Группа	Конверсия мокроты за 6 мес. (культура)		Длительность бактериовыделения у пациентов с конверсией мокроты, сут (min–max)
	абс.	%	
Основная (ИХТ + ММСК)	27 ($n = 30$)	90	32 (27–156) ($n = 27$)
Контрольная (ИХТ)	21 ($n = 31$)	68	63 (28–178) ($n = 22$)
	ОР (95 % ДИ) = 1,328 (0,014–1,741), $p = 0,039$		U -тест Манна–Уитни, $p = 0,036$

П р и м е ч а н и е. ОР – относительный риск (95 % ДИ); ИХТ – индивидуализированная химиотерапия; ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.

ления у пациентов с конверсией мокроты в культуре была значительно короче у пациентов, получивших ММСК в качестве адьювантной терапии, и по сравнению с контролем и составила 32 (27–156) и 63 (28–178) сут соответственно, $p = 0,036$ (табл. 3).

Динамика рентгенологической картины после 6 мес. ИХТ, оцениваемая по балльной системе, показала, что в целом рентгенологические улучшения в процессе лечения были свойственны пациентам обеих групп. R-балл достоверно снижался как у пациентов, получивших ММСК (медиана (25–75-й процентиля) – 55 (10; 65) и 10 (5; 55), $p < 0,001$), так и у пациентов, получавших только ИХТ, – 50 (20; 65) и 25 (10; 60), $p = 0,013$. Количество пациентов с положительной рентгенодинамикой за 6-месячный период лечения было выше, хотя и недостоверно, в группе пациентов, получивших ММСК, по сравнению с контролем – 77 и 58 %, $p = 0,129$. Степень улучшения рент-

Т а б л и ц а 4. Результаты лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ (рентгенологическая динамика)

Table 4. Results of treatment of patients with MDR/XDR-TB (X-ray dynamics)

Показатель	Основная группа (ИХТ + ММСК)	Контрольная группа (ИХТ)	<i>p</i> -value
R-балл ₀ , Ме (25 %-75 %)	55 (10; 65)	50 (20; 65)	<i>U</i> -тест Манна–Уитни, $p = 0,415$
R-балл ₆ , Ме (25 %-75 %)	10 (5; 55)	25 (10; 60)	<i>U</i> -тест Манна–Уитни, $p = 0,383$
	<i>t</i> -тест Уилкоксона, $p < 0,001$	<i>t</i> -тест Уилкоксона, $p = 0,013$	
К-во пациентов с улучшением рентгенограммы	23 (77 %) ($n = 30$)	18 (58 %) ($n = 31$)	ОР (95 % ДИ) = 1,32 (0,922–1,889), $p = 0,129$
Степень улучшения рентгенограммы (R-балл ₀ –R-балл ₆), балл, Ме (25 %-75 %)	15 (5; 45) ($n = 23$)	10 (5; 20) ($n = 18$)	<i>U</i> -тест Манна–Уитни $p = 0,821$

Примечание. Ме (25 %-75 %) – медиана (25–75-й процентиля); ИХТ – индивидуализированная химиотерапия; ММСК – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки; R-балл₀ – рентгенологический балл до начала ИХТ; R-балл₆ – рентгенологический балл после 6 мес. ИХТ.

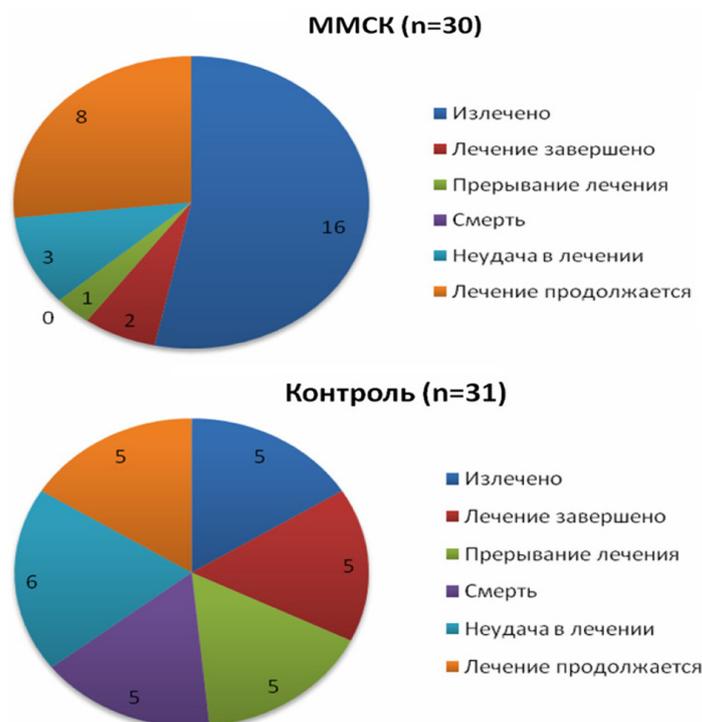


Рис. 3. Результаты когортного анализа у пациентов с М/ШЛУ-ТБ

Fig. 3. Results of cohort analysis of MDR/XDR-TB

генограмм, оцениваемая по снижению рентгенологического балла, была также выше, хотя и недостоверно, у пациентов, получивших ММСК (медиана (25–75-й процентиля) – 15 (5; 45) и 10 (5; 20), $p = 0,821$) (табл. 4).

Когортный анализ результатов лечения показал достоверное преимущество применения ММСК при М/ШЛУ-ТБ (рис. 3).

Без учета пациентов, продолжающих лечение, успешное лечение (излечение + лечение завершено) наблюдалось у 18 (82 %) из 22 пациентов из группы ИХТ + ММСК и только у 10 (38 %) из 26 пациентов из группы ИХТ (ОР (95 % ДИ) – 2,127 (1,250; 3,595), $p = 0,0048$).

Заключение. Предварительные результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой эффективности новых схем лечения М/ШЛУ-ТБ. При этом установлено, что Bdq и Dlm эффективны в сочетании с оптимизированными фоновыми схемами лечения, включающими в том числе и репрофилированные ПЛТС.

Несмотря на то что значительное количество пациентов находилось на симптоматической терапии из-за предыдущей неудачи лечения, профиля лекарственной устойчивости МБТ, резко ограничивающего терапевтические возможности, и непереносимости ПЛТС, связанной с их токсичностью или с влиянием всех указанных выше факторов, литературные данные о том, что Bdq и Dlm хорошо переносятся, а нежелательные реакции встречаются реже, чем считалось ранее, подтверждаются нашими исследованиями. Известно, что оба новых ПЛТС вызывают удлинение интервала QTcF, что может приводить к аритмии и внезапной смерти. Более того, они часто применяются с фторхинолонами и клофазимином, которые, как известно, также увеличивают интервал QTcF. В то же время результаты нашего исследования показывают, что риск значительно ниже, чем указывается в доступных литературных источниках, хотя роль многих лекарственных средств с потенциалом удлинения QTcF (и их суммированием или синергическим эффектом) еще должна быть полностью осмыслена.

Результаты применения аутологичных ММСК при М/ШЛУ-ТБ на фоне ИХТ показывают, что аутоотрансплантат ММСК может быть получен в достаточном количестве путем экспансии в культуре из КМ пациентов с М/ШЛУ-ТБ, получающих терапию ПЛТС. При этом процедура реинфузии ММСК является безопасной и не требует дополнительного медикаментозного сопровождения. Установлено, что применение данного вида клеточной технологии на фоне ИХТ ускоряет конверсию мокроты и в конечном итоге достоверно улучшает конечные результаты лечения пациентов с М/ШЛУ-ТБ.

Следует отметить, что клеточные технологии в лечении ТБ недостаточно широко используются в настоящее время, однако эти методы, направленные на элиминацию МБТ и регенерацию поврежденной легочной ткани, будут широко востребованы в будущем, прежде всего из-за такого существенного преимущества в сравнении с применением ПЛТС, как отсутствие развития резистентности МБТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. Global tuberculosis report 2016 / World Health Organization. – Geneva : World Health Organization Publ., 2016. – 214 p.
2. Гуревич, Г. Л. Туберкулез: возбудитель, патогенез, риск заболевания, эпидемиология / Г. Л. Гуревич, О. М. Калечиц // Мир медицины. – 2012. – № 5. – С. 3–4.
3. World Health Organization, the HWO/IUATLD Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World: Forth Global Report. WHO/HTM/TB/2008.394. – Geneva : World Health Organization Publ., 2008. – 64 p.
4. Влияние множественной лекарственной устойчивости на эффективность лечения больных туберкулезом / Е. М. Скрягина [и др.] // Рецепт. – 2010. – № 1. – С. 61–66.
5. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors / A. Skrahina [et al.] // Bull. of the World Health Organization. – 2013. – Vol. 91, N 1. – P. 36–45.
6. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes / D. Falzon [et al.] // Europ. Respiratory J. – 2013. – Vol. 42, N 1. – P. 156–168.

7. Drug resistance beyond extensively drug resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis / G. B. Migliori [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2013. – Vol. 42, N 1. – P. 169–179.
8. Frequency of recurrence among MDR-TB cases «successfully» treated with standardised short-course chemotherapy / G. B. Migliori [et al.] // *Intern. J. of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2002. – Vol. 6, N 10. – P. 858–864.
9. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation / R. Diel [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2014. – Vol. 43, N 2. – P. 554–565.
10. Caminero, J. A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence / J. A. Caminero, A. Scardigli // *European Respiratory J.* – 2014. – Vol. 46, N 4. – P. 887–893.
11. Sotgiu, G. Linezolid to treat MDR-/XDR-Tuberculosis: available evidence and future scenarios / G. Sotgiu, E. Pontali, G. B. Migliori // *Europ. Respiratory J.* – 2015. – Vol. 45, N 1. – P. 25–29.
12. Tuberculosis: cost of illness in Germany / R. Diel [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2012. – Vol. 40, N 1. – P. 143–151.
13. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs / G. B. Migliori [et al.] // *Eurosurveillance (Weekly releases).* – 2007. – Vol. 12, N 5. – E070517.1.
14. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence / E. Pontali [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2016. – Vol. 47, N 2. – P. 394–402.
15. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update / D. Falzon [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2011. – Vol. 38, N 3. – P. 516–528.
16. Caminero, J. A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence / J. A. Caminero, A. Scardigli // *Europ. Respiratory J.* – 2015. – Vol. 46, N 4. – P. 887–893.
17. Bedaquiline in the treatment of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis / A. S. Pym [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2016. – Vol. 47, N 2. – P. 564–574.
18. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis / A. H. Diacon [et al.] // *New England J. of Medicine.* – 2009. – Vol. 360, N 23. – P. 2397–2405.
19. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline / A. H. Diacon [et al.] // *New England J. of Medicine.* – 2014. – Vol. 371, N 8. – P. 723–732.
20. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort / L. Guglielmetti [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2015. – Vol. 60, N 2. – P. 188–194.
21. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis / N. Ndjeka [et al.] // *Intern. J. of Tuberculosis and Lung Disease.* – 2015. – Vol. 19, N 8. – P. 979–985.
22. Bedaquiline in MDR/XDR-TB cases: first experience on compassionate use / S. Tiberi [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2014. – Vol. 43, N 1. – P. 289–292.
23. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline / M. Tadolini [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2016. – Vol. 48, N 3. – P. 935–938.
24. Wallis, R. S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine / R. S. Wallis // *Europ. Respiratory J.* – 2016. – Vol. 48, N 5. – P. 1526–1527.
25. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine / M. Tadolini [et al.] // *Europ. Respiratory J.* – 2016. – Vol. 48, N 5. – P. 1527–1529.
26. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase / R. Meisel [et al.] // *Leukemia.* – 2011. – Vol. 25, N 4. – P. 648–654.
27. Mesenchymal stem cells improve murine acute coxsackievirus B3-induced myocarditis / S. Van Linthout [et al.] // *Europ. Heart J.* – 2010. – Vol. 32, N 17. – P. 2168–2178.
28. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis / Sh. H. J. Mei [et al.] // *Amer. J. of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 2010. – Vol. 182, N 8. – P. 1047–1057.
29. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37 / A. Krasnodembskaya [et al.] // *Stem Cells.* – 2010. – Vol. 28, N 12. – P. 2229–2238.
30. Stem cell transplantation: the lung barrier / S. Schrepfer [et al.] // *Transplantation Proc.* – 2007. – Vol. 39, N 2. – P. 573–576.
31. *Ex vivo* glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone / R. Sackstein [et al.] // *Nature Medicine.* – 2008. – Vol. 14, N 2. – P. 181–187.
32. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. / J. Gao [et al.] // *Cells Tissues Organs.* – 2001. – Vol. 169, N 1. – P. 12–20.
33. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. / I. M. Barbash [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, N 7. – P. 863–868.
34. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6 / R. H. Lee [et al.] // *Cell Stem Cell.* – 2009. – Vol. 5, N 1. – P. 54–63.
35. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for severe acute lung injury / M. A. Matthay [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138, N 4. – P. 965–972.
36. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice / N. Gupta [et al.] // *J. of Immunology.* – 2007. – Vol. 179, N 3. – P. 1855–1863.
37. Therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells engraftment on bleomycin-induced lung injury in rats / F. Zhao [et al.] // *Transplantation Proc.* – 2008. – Vol. 40, N 5. – P. 1700–1705.
38. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects / L. A. Ortiz [et al.] // *Proc. of the Nat. Acad. of Sciences.* – 2003. – Vol. 100, N 14. – P. 8407–8411.

References

1. *Global tuberculosis report 2016*. Geneva, World Health Organization Publ., 2016. 214 p.
2. Gurevich G. L., Kalechits O. M. Tuberculosis: pathogen, pathogenesis, risk of disease, epidemiology. *Mir meditsiny* [World of Medicine], 2012, no. 5, pp. 3–4 (in Russian).
3. World Health Organization, the HWO/IUATLD Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Anti-tuberculosis Drug Resistance in the World: Forth Global Report. WHO/HTM/TB/2008.394*. Geneva, World Health Organization Publ., 2008. 64 p.
4. Skryagina E. M., Astrovko A. P., Gurevich G. L., Dyus'mikeeva M. I., Skryagin A. E., Zalutskaya O. M., Solodovnikova V. V. The effect of multiple drug resistance on the effectiveness of treatment of patients with tuberculosis. *Retsept = Recipe*, 2010, no. 1, pp. 61–66 (in Russian).
5. Skrahina A., Hurevich H., Zalutskaya A., Sahalchik E., Astrauko A., Hoffner S., Rusovich V., Dadu A., de Colombani P., Dara M., van Gemert W., Zignol M. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bulletin of the World Health Organization*, 2013, vol. 91, no. 1, pp. 36–45. DOI: 10.2471/blt.12.104588
6. Falzon D., Gandhi N., Migliori G. B., Sotgiu G., Cox H., Holtz T. H., Hollm-Delgado M. G., Keshavjee S., DeRiemer K., Centis R., D'Ambrosio L., Lange C. G., Bauer M., Menzies D. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: impact on multidrug-resistant TB outcomes. *European Respiratory Journal*, 2013, vol. 42, no. 1, pp. 156–168. DOI: 10.1183/09031936.00134712
7. Migliori G. B., Sotgiu G., Gandhi N. R., Falzon D., DeRiemer K., Centis R., Hollm-Delgado M. G., Palmero D., Pérez-Guzmán C., Vargas M. H., D'Ambrosio L., Spanevello A., Bauer M., Chan E. D., Schaaf H. S., Keshavjee S., Holtz T. H., Menzies D. Drug resistance beyond extensively drug resistant tuberculosis: individual patient data meta-analysis. *European Respiratory Journal*, 2013, vol. 42, no. 1, pp. 169–179. DOI: 10.1183/09031936.00136312
8. Migliori G. B., Espinal M., Danilova I. D., Punga V. V., Grzemska M., Raviglione M. C. Frequency of recurrence among MDR-TB cases «successfully» treated with standardised short-course chemotherapy. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2002, vol. 6, no. 10, pp. 858–864.
9. Diel R., Vandeputte J., de Vries G., Stillo J., Wanlin M., Nienhaus A. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *European Respiratory Journal*, 2014, vol. 43, no. 2, pp. 554–565. DOI: 10.1183/09031936.00079413
10. Caminero J. A., Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *European Respiratory Journal*, 2015, vol. 46, no. 4, pp. 887–893. DOI: 10.1183/13993003.00432-2015
11. Sotgiu G., Pontali E., Migliori G. B. Linezolid to treat MDR-/XDR-Tuberculosis: available evidence and future scenarios. *European Respiratory Journal*, 2015, vol. 45, no. 1, pp. 25–29. DOI: 10.1183/09031936.00145014
12. Diel R., Rutz S., Castell S., Schaberg T. Tuberculosis: cost of illness in Germany. *European Respiratory Journal*, 2012, vol. 40, no. 1, pp. 143–150. DOI: 10.1183/09031936.00204611
13. Migliori G. B., de Iaco G., Besozzi G., Centis R., Cirillo D. M. First tuberculosis cases in Italy resistant to all tested drugs. *Eurosurveillance (Weekly releases)*, 2007, vol. 12, no. 5, E070517.1.
14. Pontali E., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Centis R., Migliori G. B. Bedaquiline and MDR-TB: a systematic and critical analysis of the evidence. *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 394–402. DOI: 10.1183/13993003.01891-2015
15. Falzon D., Jaramillo E., Schünemann H. J., Arentz M., Bauer M., Bayona J., Blanc L., Caminero J. A., Daley C. L., Duncombe C., Fitzpatrick C., Gebhard A., Getahun H., Henskens M., Holtz T. H., Keravec J., Keshavjee S., Khan A. J., Kulier R., Leimane V., Lienhardt C., Lu C., Mariandyshev A., Migliori G. B., Mirzayev F., Mitnick C. D., Nunn P., Nwagboniwe G., Oxlade O., Palmero D., Pavlinac P., Quelapio M. I., Raviglione M. C., Rich M. L., Royce S., Rüsç-Gerdes S., Salakaia A., Sarin R., Sculier D., Varaine F., Vitoria M., Walson J. L., Wares F., Weyer K., White R. A., Zignol M. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. *European Respiratory Journal*, 2011, vol. 38, no. 3, pp. 516–528. DOI: 10.1183/09031936.00073611
16. Caminero J. A., Scardigli A. Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence. *European Respiratory Journal*, 2015, vol. 46, no. 4, pp. 887–893. DOI: 10.1183/13993003.00432-2015
17. Pym A. S., Diacon A. H., Tang Sh.-J., Conradie F., Danilovits M., Chuchottaworn C., Vasilyeva I., Andries K., Bakare N., de Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., van Baelen B., van Heeswijk R. P. G., Dannemann B. Bedaquiline in the treatment of multi- and extensively drug-resistant tuberculosis. *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 47, no. 2, pp. 564–574. DOI: 10.1183/13993003.00724-2015
18. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M., Patientia R., Rustomjee R., Page-Shipp L., Pistorius C., Krause R., Bogoshi M., Churchyard G., Venter A., Allen J., Palomino J. C., De Marez T., van Heeswijk R. P., Lounis N., Meyvisch P., Verbeeck J., Parys W., de Beule K., Andries K., Mc Neeley D. F. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *New England Journal of Medicine*, 2009, vol. 360, no. 23, pp. 2397–2405. DOI: 10.1056/NEJMoa0808427.
19. Diacon A. H., Pym A., Grobusch M. P., de los Rios J. M., Gotuzzo E., Vasilyeva I., Leimane V., Andries K., Bakare N., De Marez T., Haxaire-Theeuwes M., Lounis N., Meyvisch P., De Paepe E., van Heeswijk R. P., Dannemann B. Multidrug-

resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *New England Journal of Medicine*, 2014, vol. 371, no. 8, pp. 723–732. DOI: 10.1056/NEJMoa1313865

20. Guglielmetti L., Le Dù D., Jachym M., Henry B., Martin D., Caumes E., Veziris N., Métivier N., Robert J. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clinical Infectious Diseases*, 2015, vol. 60, no. 2, pp. 188–194. DOI: 10.1093/cid/ciu786

21. Ndjeka N., Conradie F., Schnippel K., Hughes J., Bantubani N., Ferreira H., Maartens G., Mamejta D., Meintjes G., Padanilam X., Variava E., Pym A., Pillay Y. Treatment of drug-resistant tuberculosis with bedaquiline in a high HIV prevalence setting: an interim cohort analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 2015, vol. 19, no. 8, pp. 979–985. DOI: 10.5588/ijtld.14.0944

22. Tiberi S., de Lorenzo S., Centis R., Viggiani P., D'Ambrosio L., Migliori G. B. Bedaquiline in MDR/XDR-TB cases: first experience on compassionate use. *European Respiratory Journal*, 2014, vol. 43, no. 1, pp. 289–292. DOI: 10.1183/09031936.00122313

23. Tadolini M., Lingsang R. D., Tiberi S., Enwerem M., D'Ambrosio L., Sadutshang T. D., Centis R., Migliori G. B. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 48, no. 3, pp. 935–938. DOI: 10.1183/13993003.00637-2016

24. Wallis R. S. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 48, no. 5, pp. 1526–1527. DOI: 10.1183/13993003.01207-2016

25. Tadolini M., Lingsang R. D., Tiberi S., Enwerem M., D'Ambrosio L., Sadutshang T. D., Centis R., Migliori G. B. Cardiac safety of extensively drug-resistant tuberculosis regimens including bedaquiline, delamanid and clofazimine. *European Respiratory Journal*, 2016, vol. 48, no. 5, pp. 1527–1529. DOI: 10.1183/13993003.01552-2016

26. Meisel R., Brockers S., Heseler K., Degistirici O., Bülle H., Woite C., Stuhlsatz S., Schwippert W., Jäger M., Sorg R., Henschler R., Seissler J., Dilloo D., Däubener W. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Leukemia*, 2011, vol. 25, no. 4, pp. 648–654. DOI: 10.1038/leu.2010.310

27. Van Linthout S., Savvatis K., Miteva K., Peng J., Ringe J., Warstat K., Schmidt-Lucke C., Sittlinger M., Schultheiss H. P., Tschöpe C. Mesenchymal stem cells improve murine acute coxsackievirus B3-induced myocarditis. *European Heart Journal*, 2010, vol. 32, no. 17, pp. 2168–2178. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq467

28. Mei Sh. H. J., Haitzma J. J., Dos Santos C. C., Deng Y., Lai P. F. H., Slutsky A. S., Liles W. C., Stewart D. J. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2010, vol. 182, no. 8, pp. 1047–1057. DOI: 10.1164/rccm.201001-0010OC

29. Krasnodembskaya A., Song Y., Fang X., Gupta N., Serikov V., Lee J.-W., Matthay M. A. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells*, 2010, vol. 28, no. 12, pp. 2229–2238. DOI: 10.1002/stem.544

30. Schrepfer S., Deuse T., Reichenspurner H., Fischbein M. P., Robbins R. C., Pelletier M. P. Stem cell transplantation: the lung barrier. *Transplantation Proceedings*, 2007, vol. 39, no. 2, pp. 573–576. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2006.12.019>

31. Sackstein R., Merzaban J. S., Cain D. W., Dagia N. M., Spencer J. A., Lin Ch. P., Wohlgemuth R. *Ex vivo* glycan engineering of CD44 programs human multipotent mesenchymal stromal cell trafficking to bone. *Nature Medicine*, 2008, vol. 14, no. 2, pp. 181–187. DOI: 10.1038/nm1703

32. Gao J., Dennis J. E., Muzic R. F., Lundberg M., Caplan A. I. The dynamic in vivo distribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after infusion. *Cells Tissues Organs*, 2001, vol. 169, no. 1, pp. 12–20. DOI: 10.1159/000047856

33. Barbash I. M., Chouraqui P., Baron J., Feinberg M. S., Etzion Sh., Tessone A., Miller L., Guetta E., Zipori D., Kedes L. H., Kloner R. A., Leor J. Systemic delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium: feasibility, cell migration, and body distribution. *Circulation*, 2003, vol. 108, no. 7, pp. 863–868. DOI: 10.1161/01.CIR.0000084828.50310.6A

34. Lee R. H., Pulin A. A., Seo M. J., Kota D. J., Ylostalo J., Larson B. L., Semprun-Prieto L., Delafontaine P., Prockop D. J. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6. *Cell Stem Cell*, 2009, vol. 5, no. 1, pp. 54–63. DOI: 10.1016/j.stem.2009.05.003

35. Matthay M. A., Thompson B. T., Read E. J., McKenna D. H., Liu K. D., Calfee C. S., Lee J. W. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for severe acute lung injury. *Chest*, 2010, vol. 138, no. 4, pp. 965–972. DOI: 10.1378/chest.10-0518

36. Gupta N., Su X., Popov B., Lee J. W., Serikov V., Matthay M. A. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *Journal of Immunology*, 2007, vol. 179, no. 3, pp. 1855–1863. DOI: 10.4049/jimmunol.179.3.1855

37. Zhao F., Zhang Y. F., Liu Y. G., Zhou J. J., Li Z. K., Wu C. G., Qi H. W. Therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells engraftment on bleomycin-induced lung injury in rats. *Transplantation Proceedings*, 2008, vol. 40, no. 5, pp. 1700–1705. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.01.080

38. Ortiz L. A., Gambelli F., McBride C., Gaupp D., Baddoo M., Kaminski N., Phinney D. G. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003, vol. 100, no. 14, pp. 8407–8411. DOI: 10.1073/pnas.1432929100

Информация об авторах

Гуревич Геннадий Львович – д-р мед. наук, профессор, директор Республиканского научно-практического центра пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: ge.gurev@gmail.com.

Скрягина Елена Михайловна – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: alena.skrahina@gmail.com.

Дюсьмикеева Марина Игоревна – канд. мед. наук, заведующий отделением. Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии (Долгиновский тракт, 157, 220053, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: trimige@inbox.ru.

Исайкина Янина Ивановна – канд. биол. наук, заведующий лабораторией. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: yaninai@mail.ru.

Information about the authors

Gennady L. Hurevich – D. Sc. (Med.), Professor, Director. Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus (157, Dolginovskii Tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ge.gurev@gmail.com.

Elena M. Skryahina – D. Sc. (Med.), Deputy Director for Research. Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus (157, Dolginovskii Tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: alena.skrahina@gmail.com.

Marina I. Dziusmikeyeva – Ph. D. (Med.), Head of the Department. Republican Research and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Republic of Belarus (157, Dolginovskii Tract, 220053, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: trimige@inbox.ru.

Janina I. Isaykina – Ph. D. (Biol.), Head of the Laboratory. Republican Research and Practical Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: yaninai@mail.ru.