

## ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

**ЖУКОВА ЕЛЕНА МИХАЙЛОВНА**, ORCID ID: 0000-0002-6156-8412; докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E-mail: zhukovaem.niit@yandex.ru

**МАЛЬКОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА**, ORCID ID: 0009-0008-2948-5888; врач-терапевт амбулаторно-консультативного отделения, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А.

**СЕРОВ ОЛЕГ АЛЕКСЕЕВИЧ**, ORCID ID: 0009-0006-3892-4083; канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А.

**Реферат. Введение.** Широкое распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью требует применения репрофилированных препаратов с учетом молекулярных механизмов лекарственной устойчивости. Комбинация ингибиторов эффлюксных помп микобактерий и противотуберкулезных препаратов представляется потенциальной синергетической комбинацией для лечения туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью. **Цель** – изучение эффективности лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при дополнительной терапии ингибитором протонной помпы в интенсивной фазе химиотерапии, включающей новые противотуберкулезные препараты бедаквилин и линезолид. **Материалы и методы исследования.** Проведено ретроспективное изучение медицинской документации 77 больных с инфильтративным/диссеминированным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью и туберкулезом с пре-широкой лекарственной устойчивостью, которые были разделены на 2 группы. Основную группу составили 35 пациентов с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта, которые помимо противотуберкулезной терапии получили курс лечения ингибитором протонной помпы. В группу сравнения включено 42 пациента без патологии желудочно-кишечного тракта, которым проводилась только противотуберкулезная терапия. Статистическую обработку данных выполняли в программе Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0 с использованием как непараметрических, так и параметрических методов. **Результаты и их обсуждение.** При терапии ингибитором протонной помпы установлена более выраженная позитивная динамика основного заболевания. Ни у одного пациента не было нежелательных реакций на комбинированную терапию ингибитором протонной помпы и противотуберкулезными препаратами. Достигнутый эффект связан не только со свойством препарата ингибировать экспорт противотуберкулезных средств у микобактерий, но и с его способностью активировать иммунокомпетентные клетки, макрофаги с возрастанием их бактерицидных свойств. **Выводы.** Применение ингибитора протонной помпы в интенсивной фазе режимов химиотерапии, включающих новые противотуберкулезные препараты бедаквилин, линезолид, у пациентов туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, безопасно и способствует повышению частоты закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения (к 4 месяцу на 29,2% и 30,1%, соответственно); а также ликвидации клинических проявлений заболевания. Полученные данные могут быть использованы при разработке комбинированной терапии туберкулеза с учетом молекулярных механизмов лекарственной устойчивости.

**Ключевые слова:** туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, МЛУ- туберкулез, ингибитор протонных помп, эффективность лечения, противотуберкулезные препараты.

**Для ссылки:** Жукова Е.М., Малькова Т.А., Серов О.А. Ингибиторы протонной помпы в комплексном лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.31–37. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).31-37.

## PROTON PUMP INHIBITORS IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANCE TUBERCULOSIS

**ZHUKOVA ELENA M.**, ORCID ID: 0000-0002-6156-84124; Dr. sc. med., Leading Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81A Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. E-mail: zhukovaem.niit@yandex.ru

**MALKOVA TATYANA A.**, ORCID ID: 0009-0008-2948-5888; Therapist, Outpatient Consultation Department, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81A Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia.

**SEROV OLEG A.**, ORCID ID: 0009-0006-3892-4083; Cand. sc. med., Senior Researcher, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81A Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia.

**Abstract. Introduction.** Prevalence of multidrug-resistance tuberculosis requires the use of repurposed drugs, considering the molecular mechanisms of drug resistance. Combining mycobacterium efflux pump inhibitors and anti-tuberculosis drugs appears to be a potential synergistic combination for the treatment of multidrug-resistance tuberculosis. **Aim of the study** was to examine the effectiveness of treatment of multidrug-resistance tuberculosis patients additionally managed with proton pump inhibitor in the intensive phase of chemotherapy, including new anti-tuberculosis drugs, bedaquiline and linezolid. **Materials and Methods.** A retrospective study was conducted in the medical records of 77 patients with infiltrative/disseminated multidrug-resistance tuberculosis/ pre-extensive drug resistance tuberculosis, who were divided into 2 groups. The main group consisted of 35 patients with concomitant gastrointestinal pathology who, in addition to anti-tuberculosis therapy, received treatment with a proton pump inhibitor. The comparison group included

42 patients without gastrointestinal pathology who received only anti-tuberculosis therapy. Statistical data processing was performed using Microsoft Excel 2007 and Statistica 6.0 by both nonparametric and parametric methods. **Results and Discussion.** During therapy with a proton pump inhibitor, more pronounced favorable changes were detected in the underlying disease. None of the patients had adverse reactions to combined therapy with a proton pump inhibitor and anti-tuberculosis drugs. The achieved effect is associated with the ability of this drug to both inhibit the export of anti-tuberculosis remedies in mycobacteria and activate immunocompetent cells, i.e., macrophages, with an increase in their bactericidal properties. **Conclusions.** The use of a proton pump inhibitor in the intensive phase of chemotherapy regimens, including new anti-tuberculosis drugs bedaquiline and linezolid, in multidrug-resistance tuberculosis patients is safe and increases the frequency of closure of decay cavities and cessation of bacterial excretion (by 29.2% and 30.1% by the 4<sup>th</sup> month, respectively); as well as the elimination of clinical manifestations of the disease. The data obtained can be used in the development of combination tuberculosis therapy, considering the molecular mechanisms of drug resistance.

**Keywords:** multidrug-resistance tuberculosis, MDR tuberculosis, proton pump inhibitor, treatment efficacy, anti-tuberculosis drugs.

**For reference:** Zhukova EM, Malkova TA, Serov OA. Proton pump inhibitors in the combined treatment of patients with multidrug-resistant tuberculosis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 31-37. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).31-37.

**В**ведение. Россия продолжает входить в перечень государств с высоким распространением среди больных туберкулезом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). Отмечается неуклонное расширение спектра лекарственной устойчивости штаммов микобактерий туберкулеза (МБТ) и их распространение в популяции. Успехи химиотерапии туберкулеза зависят от создания новых препаратов с противотуберкулезной активностью и от скорости формирования лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам (ПТП), уже имеющимся в клинической практике [1,2,3].

Лекарственная устойчивость (ЛУ) обусловлена мутациями в генах, кодирующих белки-мишени или белки-модификаторы ПТП. Одним из ключевых звеньев формирования лекарственной устойчивости (ЛУ) является повышенная экспрессия эффлюксных помп (ЭП) [4,2,5]. ЭП представляют собой комплексы белковых молекул, встроенных в клеточную стенку и осуществляющих эффективную избирательную транспортировку токсичных для них молекул лекарственных препаратов из бактериальной цитоплазмы в периплазму или во внешнюю среду [6,7,8].

Эффлюксные помпы обеспечивают МБТ возможность быстро адаптироваться к воздействию новых антимикробных препаратов. Сложная молекулярная организация эффлюксных насосов обеспечивает их большое функциональное разнообразие. Классификация бактериальных эффлюксных насосов основана на оценке следующих параметров: (1) источника энергии; (2) механизма транспорта субстрата; (3) размера и типа транспортируемых молекул [9]. В соответствии с классификацией, большинство ЭП МБТ относится к семейству ABC, меньшая доля приходится на семейства помп MFS, RND, MATE, small MDR, SMR [10,11,12,13,14,15,16,17]. Из вышеперечисленных суперсемейств особую роль в устойчивости к антимикробным препаратам играют эффлюксные насосы суперсемейства RND, выводящие молекулы субстратов из цитоплазмы сразу во внешнюю среду [18].

Поскольку микобактериальные эффлюксные помпы способствуют ЛУ, позволяя бактериям выживать, быстро адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды, то ингибирование ЭП,

ведущее к накоплению антибактериальных препаратов внутри возбудителя, может стать важным потенцирующим компонентом противотуберкулезной терапии. В обзоре [19] подробно рассматриваются точки приложения и механизмы действия различных лекарственных средств, направленных на ингибирование ЭП бактерий. Наиболее изученным ингибитором ЭП (ИЭП) МБТ является верапамил – препарат из группы блокаторов кальциевых каналов, широко применяемый в терапевтической практике. Механизм действия верапамила осуществляется через его конкурентное связывание с активным сайтом трансмембранных белков семейства MATE, что приводит к ингибированию экспорта ряда ПТП у МБТ [20,21]. Было установлено, что верапамил взаимодействует с двумя типами транспортеров других семейств – MATE, DinF и NorM, общий эффект ингибирования активности помпы одинаковый [22].

В работах с клиническими штаммами, устойчивыми к изониазиду, рифампицину, левофлоксацину, моксифлоксацину, бедаквилину, клофаземину показано, что комбинация каждого из этих ПТП с верапамилем приводит к снижению минимальной ингибирующей концентрации препаратов и реверсии лекарственной устойчивости возбудителя [23,20,24,25,26,27]. Отмечено, что включение верапамила в комбинированную химиотерапию было ассоциировано со снижением частоты рецидивов туберкулеза [28]. Верапамил способствует накоплению ПТП внутри МБТ и по эффективности превосходит такие ИЭП, как резерпин и хлорпромазин [29]. Исследования на животных моделях показали, что верапамил ускоряет элиминацию МБТ из инфицированных макрофагов, ингибирует рост и резистентность внутриклеточно расположенных МБТ, позволяет снизить дозировку ПТП и сократить продолжительность химиотерапии [23,28,24]. В другом экспериментальном исследовании продемонстрирована способность верапамила потенцировать бактерицидную активность бедаквилина, также было показано, что комбинированная терапия ассоциирована с меньшим числом лекарственно-устойчивых штаммов [30].

В последние годы в литературе появились указания, что ингибиторы протонных помп (омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол)

являются аналогами верапамила по механизму регуляции работы ЭП [31,32,33]. Ингибиторы протонных помп (ИПП) хорошо зарекомендовали себя в клинической практике при лечении кислотозависимых заболеваний (язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагита и других), они обладают высокой эффективностью, имеют хороший профиль безопасности, их отличает невысокая стоимость.

ИПП содержат замещенные бензимидазольные кольца, которые вступают в реакцию с H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> атфазой («протонный насос») в париетальных клетках желудка, ингибируя секрецию кислоты. Протонирование азота пиридина и бензимидазола приводит к образованию тетрациклического сульфаниламида, который ковалентно связывается с открытыми остатками цистеина в мишени. При этом протонирование происходит в периплазме бактерий перед связыванием образующейся тиоловой группы в канале эффлюксного насоса [34,35].

В исследовании M. Alexandra Lakea [33] было показано, что ИПП воздействуют на ЭП, подавляя отток рифампицина из МБТ даже при концентрации, намного (в 40-160 раз) ниже предельно допустимой концентрации препарата. Было подтверждено, что воздействие ИПП на ЭП было специфичным, а не связано с изменением жизнеспособности бактерий, влияющим на проницаемость клеточной стенки. ИПП подавляли рост МБТ внутри макрофагов, препятствовали развитию МЛУ МБТ аналогично верапамилу [31,32].

Исходя из представленных данных, следует, что добавление давно известных ИПП к стандартной противотуберкулезной терапии повышает бактерицидную активность в отношении МБТ с МЛУ. Комбинация ИПП и ПТТ представляется потенциальной синергетической комбинацией для лечения МЛУ-ТБ. Перепрофилирование существующих препаратов открывает перспективы для формирования новых схем химиотерапии без дополнительных финансовых затрат, необходимых для создания новых лекарственных средств. Поиск и изучение химических соединений, обладающих способностью ингибировать ЭП бактерий и восстанавливать лекарственную чувствительность, проводится в течение последних 20 лет. Практически все эти исследования были проведены на лабораторных штаммах *in vitro*, сведения об экспериментальных исследованиях немногочисленны. За все это время ни один ИЭП не был внедрен в клиническую практику, опыт применения этих препаратов для лечения пациентов туберкулезом весьма ограничен и противоречив. Так, нельзя не упомянуть сообщение о выявлении связи между использованием ИПП и развитием рецидива туберкулеза легких, остаются неизученными вопросы фармакокинетики и безопасности сочетания ПТТ и ИЭП [36,37,38,39,33,34,40].

Малочисленность представленных в литературе данных диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении. Неуклонный рост множественной лекарственной устойчивости МБТ; а также результаты исследований, выполненных *in vitro* и в условиях эксперимента,

свидетельствующих о возможности ИЭП, ИПП усиливать бактерицидную активность ключевых ПТТ, послужили предпосылками для применения нами ИПП для повышения результатов лечения МЛУ-ТБ.

**Цель исследования** – изучить эффективность лечения больных МЛУ туберкулезом при дополнительной терапии ингибитором протонной помпы в интенсивной фазе химиотерапии, включающей новые противотуберкулезные препараты бедаквилин и линезолид.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное изучение медицинской документации 302 больных с туберкулезом легких, находившихся на лечении в терапевтическом отделении ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России (ФГБУ «ННИИТ») в 2021-2022 году. Среди них были отобраны 77 пациентов последующим критериям: возраст старше 18 лет; наличие МЛУ либо пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) возбудителя; инфильтративная/диссеминированная форма туберкулеза легких, срок лечения в ФГБУ «ННИИТ» 4-5 месяцев; отсутствие ВИЧ-инфекции, других сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: основную группу (ОГ) составили 35 пациентов ТЛ с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые помимо ПТТ получили курс лечения ИПП. В группу сравнения (ГС) включено 42 пациента ТЛ без сопутствующей патологии ЖКТ, которым проводилась только ПТТ. Пациентам ОГ со второй недели на фоне полностью развернутой противотуберкулезной химиотерапии проводили лечение омепразолом по 1 капсуле (20 мг) два раза в сутки в течение 4 недель. Противотуберкулезную терапию пациентам ОГ, ГС проводили в интенсивной фазе по режимам химиотерапии МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Основой режимов химиотерапии, включавших пять-шесть противотуберкулезных препаратов, служила комбинация моксифлоксацин/левофлоксацин, бедаквилин, линезолид, циклосерин.

Группы пациентов были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. В ОГ, ГС преобладали пациенты в возрасте до 50 лет ((28 (80%) и 40 (95,2%)), мужчин было 20(57,1%) и 24 (57,1%). В ОГ и ГС туберкулез легких был впервые выявлен у большинства ((22 (62,9%) и 29 (69%)) больных, рецидив заболевания – в 12 (34,3%) и в 13 (31%) случаях. У пациентов ОГ, ГС превалировал инфильтративный туберкулез ((26 (74,3%), 34 (81%)), реже диагностировали диссеминированный процесс ((9 (25,7%) и 8 (19%)). В ОГ, ГС у всех пациентов была обнаружена МЛУ МБТ; включая пре-ШЛУ в 11 (31,4%) и 8 (19%) случаях.

У всех пациентов ОГ (35 человек, 100%) установлена патология желудочно-кишечного тракта: у 32 – хронический гастрит, у 2 – хронический гастродуоденит, у 1 – хронический эзофагит. Сопутствующие заболевания выявлены у всех (100%) пациентов ОГ, ГС. Наиболее часто встречались хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, ги-

перитоническая болезнь, заболевания ЛОР-органов, различий между группами по спектру сопутствующих заболеваний, кроме патологии ЖКТ, не было.

Эффективность лечения в группах оценивалась на сроке получения 60 и 120 доз противотуберкулезных препаратов – точки контроля через 2 и 4 месяца. Критериями эффективности химиотерапии были: частота и сроки прекращения бактериовыделения методами микроскопии и посева на жидкие питательные среды с использованием автоматизированной системы Bactec MGIT 960; динамика инволюции деструктивных изменений легочной ткани по рентгенологическим исследованиям.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием стандартного пакета программ Microsoft Excel 2007, Statistica 6.0. При этом определяли такие статистические показатели, как среднюю арифметическую величину ( $M$ ), стандартное отклонение ( $m$ ), стандартную ошибку средней ( $\sigma$ ). При выполнении условий нормальности распределения (тест Колмогорова – Смирнова) статистическую значимость различий ( $p$ ) определяли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента,  $\chi^2$  Пирсона, точного теста Фишера (ТТФ), использовали критерий хи-квадрата с поправкой Йетса. Отношение шансов (ОШ) определяли как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе при разных условиях. Статистическую точность оценки наблюдаемой величины эффекта выражали с помощью 95%-ного доверительного интервала (ДИ 95%). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

При начале лечения симптомы туберкулезной интоксикации в ОГ и ГС выявлены с равной частотой (у 20 (57,1%) и у 23 (54,8%) пациентов, ( $p = 0,8$ )). Исчезновение признаков туберкулезной интоксикации является показателем угасания активности туберкулезного процесса, его обратного развития. В точке контроля через 4 месяца число пациентов с симптомами интоксикации в ОГ было значительно меньше, чем в ГС ((13/20 (65%) и 8/23(34,8%), ( $p=0,07$ )). При начале лечения в общем анализе крови повышение СОЭ зарегистрировано у равного числа пациентов ОГ и ГС: у 18 (51,4%) и у 14 (35%) ( $p=0,11$ ) (таблица 1). На фоне лечения комбинацией ИПП и ПТТ в точке контроля через 4 месяца в ОГ отмечено значимое уменьшение доли пациентов с повышенными значениями СОЭ, а также снижение

уровня среднего значения показателя. В ГС в этот срок число лиц с повышением СОЭ и среднее значение показателя значимо не изменились. Анализ полученных данных показал, что использование ИПП в интенсивную фазу химиотерапии по режимам МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ позволило добиться положительной динамики заболевания.

Динамика бактериовыделения у пациентов обеих групп представлена в таблице 2. Бактериовыделение было зарегистрировано методом микроскопии почти у каждого третьего пациента ОГ и ГС (34,3% и 28,6%). В точке контроля через 2 месяца лечения КУМ перестали определяться у всех пациентов ОГ, имевших бактериовыделение до начала лечения. В группе сравнения в этот срок негативация мазка мокроты наблюдалась значимо реже – лишь в 50% случаев. В точке контроля через 4 месяца лечения у всех пациентов ОГ сохранялась отрицательная бактериоскопия мокроты. В этот срок в ГС КУМ перестали определяться бактериоскопическим методом у 11 из 12 (91,7%) пациентов, имевших бактериовыделение до начала лечения. Следует обратить внимание, что прекращение бактериовыделения в ОГ (в 100% случаев) произошло в ранние сроки, в течение первых двух месяцев лечения. В ГС сходный эффект лечения – негативация мокроты в 91,7% случаях – был достигнут на 2 месяца позднее, чем в ОГ.

По данным бактериологического метода бактериовыделение на старте химиотерапии в ОГ и ГС зарегистрировано в равном числе случаев (18 и 17). В точке контроля через 2 месяца в ОГ прекращение бактериовыделения наблюдалось значимо чаще, чем у лиц ГС. Лучшие темпы этого показателя в ОГ сохранялись и в дальнейшем. Так, в точке контроля через 4 месяца – прекращение бактериовыделения достигнуто в ОГ у 16/18 (88,9%) пациентов, что на 30,1% выше показателя в ГС (10/17 (58,8%) ( $p = 0,06$ )). Следует подчеркнуть, что в ОГ достигнутый эффект был не только лучше, но и отмечался в более ранние сроки (через 2 месяца лечения).

Рентгенологическое обследование показало преобладание распространенных деструктивных процессов в легких. В ОГ, ГС поражение в пределах одной доли легкого было отмечено у 7 (20%) и 10 (23,8%) человек; поражение в пределах двух долей легкого зарегистрировано у 7 (20%) и 4 (9,5%) человек, поражение свыше двух долей легкого наблюдали у 11 (31,4%) и 8 (19%) пациентов ( $p = 0,62$ ).

Таблица 1

Динамика СОЭ крови пациентов ОГ и ГС

Table 1

Blood ESR changes in MG and CG patients

Показатель	При поступлении	Точка контроля Через 4 месяца лечения	P
	абс. %	абс. %	
Пациенты с повышением СОЭ в ОГ, n (%)	18 51,4	8 22,5	0,03
Пациенты с повышением СОЭ в ГС n (%)	14 35	10 25	0,47
Среднее значение СОЭ (ОГ), (мм/час)	33,5 ± 4,8	20,9±2,5	<0,01
Среднее значение СОЭ (ГС), (мм/час)	27,7 ± 4,1	19,7 ± 1,8	> 0,05

\*ОГ – основная группа; ГС – группа сравнения; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

## Динамика бактериовыделения у больных групп ОГ, ГС

Table 2

## Bacterial excretion dynamics in MG and CG patients

Группы	Число больных			
	Бактериоскопия (+) до лечения	Бактериоскопия (-) в точке контроля через 2 месяца лечения	Посев (Bactec) +до лечения	Посев (Bactec) – в точке контроля через 2 месяца лечения
	абс. %	абс. %	абс. %	абс. %
ОГ	1234,3*	12100**	1851,4*	14 77,8**
p		0,057		0,04
ГС	12 28,6*	650**	1740,5*	7 41,2**

Примечание: \* – доля (%) относительно всех больных в группе; \*\* – доля (%) относительно выборки с бактериовыделением. ОГ – основная группа; ГС – группа сравнения

Ограниченные (1-2 сегмента) процессы в легких выявлены у 10 (28,6%) пациентов ОГ и у 20 (47,6%) человек ГС. Следует подчеркнуть, что у большинства больных ОГ и ГС преобладал экссудативный тип воспаления (26 (74,3%) и 30 (71,4%), продуктивный тип встречался реже (в 9 (25,7%) и в 12 (28,6%) случаях, соответственно, ( $p = 0,8$ ).

Инволюция воспалительных изменений в легочной паренхиме происходила успешнее в ОГ, чем в ГС. Так, в точке контроля через 4 месяца частичное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений установлено у 28/35 (80%) и лишь у 24/42 (57,1%) больных соответственно группам ( $p=0,05$ ). В ОГ, ГС наличие полостей в легких зарегистрировано у 23/35 (65,7%) и 25/42 (59,5%) пациентов. Деструктивные изменения легочной ткани, характеризовались, преимущественно, множественными полостными изменениями (чаще две полости распада мелких размеров) – у 13/23 (56,5%) больных ОГ и у 12/25 (48%) ГС ( $p = 0,6$ ). Одиночные пневмониегенные полости, преимущественно, мелких и средних размеров встречались в ОГ и ГС также с равной частотой (10/23(42,5%) и 13/25 (52%) больных).

В точке контроля через 4 месяца лечения в ОГ отметили закрытие полостей распада у 15/23 (65,2%) пациентов, что на 29,2%, в 1,8 раза выше показателя в ГС (у 9/25 (36%),  $\chi^2=3,3$ ;  $p < 0,05$ ). К этому сроку в ОГ, ГС полости распада сохранялись у 8 и 16 пациентов. В ОГ по сравнению с ГС среди этих пациентов положительная рентгенологическая динамика в виде уменьшения размеров деструктивных изменений в легочной паренхиме отмечалась чаще (7/8 (87,5%) и 6/16 (37,5%), ( $p = 0,03$ )). Кроме того, в отличие от ОГ в ГС была зарегистрирована отрицательная рентгенологическая динамика – увеличение размеров полостей (у 8/16 (50%) пациентов). Отсутствие динамики сохранявшихся деструктивных изменений в ОГ и ГС зарегистрировали с равной частотой (1/8 (12,5%) и в 2/16 (12,5%)). То есть, ПТТ, дополненная курсом лечения ИПП, способствовала ускорению репаративных процессов в легочной паренхиме больных с МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ.

Как показало исследование, из 35 пациентов ОГ ни у одного не было нежелательных реакций на прием ИПП, курс лечения препаратом хорошо сочетался

с современными режимами противотуберкулезной химиотерапии.

Итак, широкое распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью требует применения дополнительных способов повышения эффективности лечения, включения перепрофилированных препаратов. Проведенное нами ретроспективное исследование является единственной во фтизиатрии клинической работой, посвященной изучению возможности повышения результатов лечения МЛУ-ТБ путем применения ИЭП. Продемонстрировано положительное влияние ингибитора протонной помпы на течение туберкулезного процесса у больных МЛУ-ТБ в интенсивной фазе режимов химиотерапии, включающих новые ПТП (бедаквилин, линезолид). Показана безопасность сочетания ИПП с современными схемами лечения МЛУ-ТБ. Установлено при терапии ИПП уменьшение выраженности клинических проявлений туберкулеза и сроков их купирования, повышение частоты закрытия полостей распада (на 29,2%) и прекращение бактериовыделения к 4 месяцу химиотерапии (на 30,1%).

Вероятно, такая позитивная динамика основного заболевания связана не только со свойством ИПП ингибировать экспорт противотуберкулезных препаратов у МБТ, приводя к их накоплению внутри МБТ, снижению минимальных ингибирующих концентраций ПТП, но и с его способностью активировать иммунокомпетентные клетки, макрофаги с возрастанием их бактерицидных свойств. Достигнутый эффект был обусловлен способностью ИПП потенцировать бактерицидную активность ПТП при лечении пациентов МЛУ-ТБ. Синергидный бактерицидный эффект совместного применения ИПП и ПТТ был описан ранее другими авторами при проведении исследований *in vitro* и в условиях эксперимента [19, 21, 22]. Полученные нами данные не только согласуются, но дополняют и расширяют эти исследования.

Малочисленность представленных в литературе данных диктует необходимость изучения подходов к разработке комбинированной терапии МЛУ-ТБ, учитывающей молекулярные механизмы лекарственной устойчивости. Требуется проспективные

дальнейшие исследования, чтобы подтвердить возможность ИПП путем ингибирования ЭП «восстановить» активность ключевых ПТП и ответить на актуальные для клинициста вопросы: снижает ли применение ИПП риск развития туберкулеза и может ли дополнительное применение ИПП сократить сроки лечения туберкулеза, уменьшить появление штаммов с лекарственной устойчивостью?

#### Выводы

1. Применение ингибитора протонной помпы в интенсивной фазе режимов химиотерапии, включающих новые ПТП (бедаквилин, линезолид), у пациентов МЛУ-ТБ способствует повышению частоты закрытия полостей распада и прекращения бактериовыделения (к 4 месяцу на 29,2% и 30,1%, соответственно); а также ликвидации клинических проявлений заболевания.

2. Показана безопасность сочетания ИПП с современными схемами лечения пациентов МЛУ-ТБ.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зимина В.Н., [и др.]. Химиотерапия туберкулеза в России – история продолжается // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – № 101 (2). – С.8–12. [Vasil'eva IA, Samojlova AG, Zimina VN, et al. Himioterapiya tuberkuleza v Rossii – istoriya prodolzhaetsya [Tuberculosis chemotherapy in Russia – the story continues]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih [Tuberculosis and lung diseases]*. 2023; 101 (2): 8–12. (In Russ.). DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12
2. Кукурика А.В., Веселова Е.И., Перегудова А.Б. Генетические аспекты лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к новым препаратам с противотуберкулезной активностью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 4. – С.87–93. [Kukurika AV, Veselova EI, Peregudova AB. Geneticheskie aspekty lekarstvennoj ustojchivosti mikobakterij tuberkuleza k novym preparatam s protivotuberkuleznoj aktivnost'yu [Genetic aspects of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis to new drugs with anti-tuberculosis activity] *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih [Tuberculosis and lung diseases]*. 2023; 101 (4): 87–93 (In Russ.). DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-4-87-93
3. Можоккина ГН, Самойлова АГ, Абрамченко АВ, [и др.]. Стратегия «терапии хозяина» при туберкулезе. Значение интерферона - гамма в патогенезе и терапии туберкулезной инфекции // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, №1. – С.72–81. [Mozhokkina GN, Samojlova AG, Abramchenko AV, et al. Strategiya «terapii hozyaina» pri tuberkuleze; Znachenie interferona-gamma v patogeneze iterapii tuberkuleznoj infekcii [The strategy of “host therapy” in tuberculosis; The importance of interferon-gamma in the pathogenesis and therapy of tuberculosis infection]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih [Tuberculosis and lung diseases]*. 2024; 102 (1): 72–81. (In Russ.). DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-1-72-81

4. Андреевская С.Н., Ларионова Е.Е., Киселева Е.А., [и др.]. Сравнительная молекулярно-генетическая характеристика культур *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных в Европейской части Российской Федерации в 1998–2003 гг. и 2016–2021 гг. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, №3. – С.27–36. [Andreevskaya SN, Larionova EE, Kiseleva EA, et al. Sravnitel'naya molekulyarno-geneticheskaya harakteristika kul'tur *Mycobacterium tuberculosis*, vydelennyh v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii v 1998–2003 i 2016–2021 godah [Comparative molecular and genetic characteristics of *Mycobacterium tuberculosis* cultures isolated in the European part of the Russian Federation in 1998–2003 and 2016–2021]. *Tuberkulyoz i bolezni lyogkih [Tuberculosis and lung diseases]*. 2023; 101 (3): 27–36. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-27-36
5. Swain SS, Sharma D, Hussain T, Pati S. Molecular mechanisms of underlying genetic factors and associated mutations for drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9(1): 1651–1663.
6. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol*. 2015; 13 (1): 42–51.
7. Marquez B. Bacterial efflux systems and efflux pumps inhibitors. *Biochimie*. 2005; 87: 1137–1147.
8. Tegos GP, Haynes M, Strouse JJ, et al. Microbial Efflux Pump Inhibition: Tactics and Strategies. *Curr Pharm Des*. 2011; 17 (13): 1291–1302. DOI: 10.2174/138161211795703726
9. Saier MH Jr. A Functional-Phylogenetic Classification System for Transmembrane Solute Transporters. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000; 64 (2): 354–411. DOI: 10.1128/MMBR.64.2.354-411.2000
10. Bapna A, Federici L, Venter H, et al. Two proton translocation pathways in a secondary active multidrug transporter. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2007; 12: 197–209.
11. Braibant M, Gilot P, Content J. The ATP binding cassette (ABC) transport systems of *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Microbiol Rev*. 2000; 24 (4): 449–467.
12. Grzegorzewicz AE, Pham H, Gundi V, et al. Inhibition of mycolic acid transport across the *Mycobacterium tuberculosis* plasma membrane. *Nat Chem Biol*. 2012; 8: 334–341.
13. Lingjun Z, Wang J, Wang L, Qin C. The correlation of drug resistance and virulence in *Mycobacterium tuberculosis*. *Biosaf Health*. 2020; 2 (1): 18–24.
14. Mazurkiewicz P, Poelarends GJ, Driessen AJ, Konings WN. Facilitated drug influx by an energy-uncoupled secondary multidrug transporter. *J Biol Chem*. 2004; 279: 103–108.
15. Melly G, Purdy GE. MmpL Proteins in physiology and pathogenesis of *M tuberculosis*. *Microorganisms*. 2019; 7 (3): 70. DOI:10.3390/microorganisms7030070
16. Rodriguez JE, Ramirez A, Salas L, et al. Transcription of genes involved in sulfolipid and polyacyltrehalose biosynthesis of *Mycobacterium tuberculosis* in experimental latent tuberculosis infection. *PLoS One*. 2013; 8 (3): e58378. DOI:10.1371/journal.pone.0058378
17. Sharma A, Gupta VK, Pathania R. Efflux pump inhibitors for bacterial pathogens: From bench to bedside. *Indian J Med Res*. 2019; 149 (2): 129–145.
18. Nakashima R, Sakurai K, Yamasaki S, Nishino K, Yamaguchi A. Structures of the multidrug exporter AcrB reveal a proximal multisite drug-binding pocket. *Nature*. 2011; 480: 565–569. DOI: 10.1038/nature10641
19. Фелькер И.Г., Гордеева Е.И., Ставицкая Н.В., [и др.]. Перспективы и препятствия для клинического применения ингибиторов эффлюксных помп *Mycobacterium tuberculosis*. Биологические мембраны. – 2021. – Т.38, №5. – С. 317–339. [Fel'ker IG, Gordeeva EI, Stavickaya

- NV, et al. Perspektivy i prepyatstviya dlya klinicheskogo primeneniya inhibitorov efflyuksnyh pomp Mycobacterium tuberculosis [Prospects and obstacles for the clinical use of Mycobacterium tuberculosis efflux pump inhibitors]. *Biologicheskie membrany* [Biological membranes]. 2021; 38 (5): 317–339. (In Russ.). DOI:10.31857/S0233475521050054
20. Gupta S, Cohen KA, Winglee K, et al. Efflux inhibition with verapamil potentiates bedaquiline in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (1): 574–576.
  21. Singh M, Jadaun GP, Srivastava K, et al. Effect of efflux pump inhibitors on drug susceptibility of ofloxacin resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. *Indian J Med Res*. 2011; 133 (5): 535–540.
  22. Radchenko M, Symersky J, Nie R, Lu M. Structural basis for the blockade of MATE multidrug efflux pumps. *Nat Commun*. 2015; 6: 7995. DOI:10.1038/ncomms8995
  23. Adams KN, Szumowski JD, Ramakrishnan L. Verapamil and its metabolite norverapamil, inhibit macrophage-induced, bacterial efflux pump-mediated tolerance to multiple anti-tubercular drugs. *J Infect Dis*. 2014; 210 (3): 456–466.
  24. Gupta S, Tyagi S, Almeida DV, et al. Acceleration of tuberculosis treatment by adjunctive therapy with verapamil as an efflux inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (5): 600–607.
  25. Li G, Zhang J, Guo Q, et al. Study of efflux pump gene expression in rifampicin-monoresistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates. *J Antibiot (Tokyo)*. 2015; 68 (7): 431–435 (2015). DOI: 10.1038/ja.2015.9
  26. Machado D, Couto I, Perdigao J, Rodrigues L, Portugal I, et al. Contribution of efflux to the emergence of isoniazid and multidrug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *PLoS One*. 2012; 7 (4): e34538. DOI: 10.1371/journal.pone.0034538
  27. Singh K, Kumar M, Pavadai E, et al. Synthesis of new verapamil analogues and their evaluation in combination with rifampicin against Mycobacterium tuberculosis and molecular docking studies in the binding site of efflux protein Rv1258c. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24 (14): 2985–2990.
  28. Adams KN, Takaki K, Connolly LE, et al. Drug tolerance in replicating mycobacteria mediated by a macrophage-induced efflux mechanism. *Cell*. 2011; 145 (1): 39–53.
  29. Roy SK, Pahwa S, Nandanwar H, Jachak SM. Phenylpropanoids of *Alpinia galanga* as efflux pump inhibitors in Mycobacterium smegmatis mc2 155. *Fitoterapia*. 2012; 83 (7): 1248–1255.
  30. Gupta S, Tyagi S, Bishai WR. Verapamil increases the bactericidal activity of bedaquiline against Mycobacterium tuberculosis in a mouse model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59 (1): 673–676.
  31. Jones RM, Adams KN, Eldesouky HE, Sherman DR. The evolving biology of Mycobacterium tuberculosis drug resistance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 1027394.
  32. Kim RD, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease: Prospective study of a distinct preexisting syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 1066–1074.
  33. Lakea MA, Adams KN, Nied F, et al. The human proton pump inhibitors inhibit Mycobacterium tuberculosis rifampicin efflux and macrophage-induced rifampicin tolerance. *Microbiology*. 2023; 120 (7): 1–10, e2215512120. DOI: 10.1073/pnas.2215512120
  34. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: What the practising physician needs to know. *Drugs*. 2003; 63: 2739–2754.
  35. Rybniker J, et al. Lansoprazole is an antituberculous prodrug targeting cytochrome bc1. *Nat Commun*. 2015; 6: 7659.
  36. Fan WC et al. Increased risk of pulmonary tuberculosis in patients with gastroesophageal reflux disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016; 20: 265–270.
  37. Hsu WH et al. Acid suppressive agents and risk of Mycobacterium tuberculosis: Case-control study. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14: 91.
  38. Ishizaki T, Horai Y. Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors - emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13: 27–36.
  39. Kamiya C, et al. Effect of co-administered inducer or inhibitor on omeprazole pharmacokinetics based on CYP2C19 genotype. *J Pharmacol Sci*. 2019; 139: 361–366.
  40. Song HJ, Park H, Park S, Kwon J-W. The association between proton pump inhibitor use and the risk of tuberculosis: A case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019; 28: 830–839.