



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.1.005>
УДК 616-002.5:615.33.035.1



Яцкевич Н.В.¹✉, Гурбанова Э.², Гуревич Г.Л.¹, Ованнесян А.³, Скрыгина Е.М.¹

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

² Европейское региональное бюро ВОЗ, Тарту, Эстония

³ Европейское региональное бюро ВОЗ, Копенгаген, Дания

Предварительная оценка эффективности, прогностических факторов неблагоприятных исходов 9-месячных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Н.В. Яцкевич; концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста, редактирование – Э. Гурбанова, Е.М. Скрыгина; концепция и дизайн исследования – Г.Л. Гуревич; концепция и дизайн исследования, обработка материала – А. Ованнесян.

Подана: 30.11.2022

Принята: 09.01.2023

Контакты: yahoravanatallia@mail.ru

Резюме

Введение. Общая продолжительность лечения рифампицин-устойчивого туберкулеза (РУ-ТБ) составляет 18 месяцев. Эффективность применяемых режимов низкая (73% в когорте 2018 года). Разработка эффективных коротких режимов лечения РУ-ТБ является актуальной задачей. В Республике Беларусь применяются модифицированные короткие режимы лечения (мКРЛ) пациентов с РУ-ТБ в рамках операционного исследования.

Цель. Провести предварительную оценку эффективности, прогностических факторов неблагоприятных исходов мКРЛ у пациентов с РУ-ТБ.

Материалы и методы. Проведена предварительная оценка эффективности мКРЛ, содержащих бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин и циклосерин или деламанид, длительностью 39 недель в когорте пациентов с РУ-ТБ. Проведен однофакторный анализ с целью выявления прогностических факторов неблагоприятных исходов лечения пациентов с РУ-ТБ.

Результаты. Из 550 пациентов, включенных в исследование с декабря 2019 по октябрь 2021 года, 13 пациентов были исключены из исследования, продолжили лечение по индивидуальной схеме, у 90,7% (493/537) был зарегистрирован успешный исход лечения, у 2,6% – неудача в лечении, 2,8% – потеря для последующего наблюдения, 3,9% – умерли. Прогностическими факторами неблагоприятного исхода лечения были возраст старше 45 лет (ОШ – 2,9, 95% ДИ 1,5–5,8, $p=0,002$), наличие ишемической болезни сердца (ИБС) (ОШ – 2,2, 95% ДИ 1,1–4,5, $p=0,02$), развитие серьезных нежелательных явлений (СНЯ) (ОШ – 2,0, 95% ДИ 1,1–3,7, $p=0,004$), наличие полостей

распада в легких (ОШ – 2,0, 95% ДИ 1,1–3,7, $p=0,02$), срок конверсии посева мокроты >90 дней (ОШ – 3,35, 95% ДИ 1,2–9,5, $p=0,03$). Частота развития неблагоприятных исходов не зависела от пола, индекса массы тела, наличия инфекции ВИЧ, вирусного гепатита С.

Выводы. Эффективность мКРЛ у пациентов с РУ-ТБ высокая (90,7%). Пациенты с наличием полостей распада в легких до начала лечения, с более поздней конверсией посева мокроты, с наличием ИБС и развитием СНЯ имеют более низкие шансы на излечение.

Ключевые слова: мультирезистентный/рифампицин-устойчивый туберкулез, эффективность, прогностические факторы неблагоприятного исхода

Yatskevich N.¹✉, Gurbanova E.², Hurevich H.¹, Hovhannesian A.³, Skrahina A.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

² WHO Regional Office for Europe, Tartu, Estonia

³ WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

Preliminary Data on the Efficacy, Predictors of Unfavorable Outcomes of 9-Month Treatment Regimes in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: N. Yatskevich participated in developing the study concept and design, collecting and processing information, analyzing data, and writing and editing the article; E. Gurbanova, A. Skrahina participated in developing the study concept and design, analyzing data, and writing and editing the article; H. Hurevich participated in developing the study concept and design; A. Hovhannesian participated in developing the study concept and design, processing information.

Submitted: 30.11.2022

Accepted: 09.01.2023

Contacts: yahoravanatallia@mail.ru

Abstract

Introduction. The total duration of treatment for rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) is 18 months. The efficacy of these regimens is low (73% in the 2018 cohort). The development of effective short regimens for RR-TB treatment is an urgent task. In the Republic of Belarus modified short treatment regimens (mSTR) are used in patients with RR-TB under operational research condition.

Purpose. To conduct a preliminary assessment of the efficacy, predictors of unfavourable outcomes of mSTR for patients with RR-TB.

Materials and methods. A preliminary assessment of the efficacy of 39-week mSTR containing bedaquiline, levofloxacin, linezolid, clofazimine, and cycloserine or delamanid was performed in a cohort of patients with RR-TB. Univariate analysis was used to detect factors associated with unfavourable outcomes.

Results. Of 550 patients who were enrolled from December 2019 to October 2021, 13 patients were excluded from the study, continued treatment according to the

individualized regimen, 90.7% (493/537) had favourable outcome of treatment, 2.6% failed, 2.8% were lost to follow-up, 3.9% died.

Predictors of unfavourable outcomes were age over 45 years (OR – 2.9, 95% CI 1.5–5.8, $p=0.002$), presence of Ischemic heart disease (IHD) (OR – 2.2, 95% CI 1.1–4.5, $p=0.02$), presence of serious adverse events (SAE) (OR – 2.0, 95% CI 1.1–3.7, $p=0.004$), presence of cavities (OR – 2.0, 95% CI 1.1–3.7, $p=0.02$), time to culture conversion >90 days (OR 3.35, 95% CI 1.2–9.5, $p=0.03$). Frequency of unfavourable outcomes did not depend on gender, body mass index, presence of HIV infection, viral hepatitis C.

Conclusion. The efficacy of mSTR for patients with RR-TB is high (90.7%). Patients with pulmonary cavitory lesions at treatment start and those, with later culture conversion, with IHD, with SAE have a lower chance of cure.

Keywords: multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis, treatment efficacy, predictors of unfavourable outcomes

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин-устойчивый туберкулез (МЛУ/РУ-ТБ) представляет актуальную проблему здравоохранения в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). В настоящее время в регионе достигнуты самые высокие в мире темпы снижения показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза (ТБ), однако сохраняется самый высокий в мире уровень МЛУ/РУ-ТБ [1].

В Республике Беларусь заболеваемость туберкулезом за последние десять лет снизилась на 68% (с 50,6 до 16,0 на 100 тысяч человек), а смертность – на 85% (с 7,8 до 1,2 на 100 тысяч человек), однако Республика Беларусь входит в число 30 стран мира с высоким бременем МЛУ/РУ-ТБ и 18 стран высокого приоритета Европейского региона по ТБ в связи с высоким удельным весом МЛУ/РУ-ТБ. Среди впервые выявленных пациентов уровень МЛУ/РУ-ТБ в 2021 году составил 37,6%, среди ранее леченных – 63%. Общая продолжительность существующих схем лечения МЛУ/РУ-ТБ составляет не менее 18 месяцев. Эффективность применяемых режимов низкая, составила 73% в когорте 2018 года, что выше по сравнению со средним показателем по региону (56% – в когорте 2018 года) [2, 3]. Высокая токсичность применяемых режимов химиотерапии способствует развитию нежелательных явлений и низкой приверженности пациентов лечению [4].

Распространенность МЛУ/РУ-ТБ в республике в 2021 году составила 11,5 на 100 тысяч человек. Организация лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ является сложной задачей в связи с длительностью проводимой химиотерапии, ее недостаточной эффективностью и высокими рисками инфицирования для окружающих лиц.

В Европейском регионе ВОЗ разработан План действий по борьбе с ТБ на 2023–2030 гг. [1], в котором определены целевые показатели, которые должны быть достигнуты к 2025 г. (по сравнению с уровнем 2015 г.): снижение смертности от ТБ на 75%, снижение заболеваемости ТБ на 50% и повышение показателя успешного лечения в когорте пациентов с МЛУ/РУ-ТБ до 80%.

Лечение МЛУ/РУ-ТБ должно соответствовать основным требованиям к режимам противотуберкулезной химиотерапии. Оно должно быть эффективным за счет использования комбинации противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП) с возможностью сокращения продолжительности терапии, безопасным за счет использования ПТЛП с доказанным профилем безопасности, простым и удобным для применения его пациентом, без инъекционных препаратов и с меньшим количеством таблеток, экономически доступным для национальной системы здравоохранения [5]. ВОЗ рекомендует странам использовать альтернативные модели оказания помощи, включая максимально возможное применение цифровых технологий в здравоохранении, следить за профилем безопасности лекарственных препаратов и режимов лечения с целью повышения приверженности пациентов лечению [5–9]. ВОЗ разработала пакет активного мониторинга и управления безопасностью противотуберкулезных лекарственных препаратов (аМБЛ), предлагая национальным программам осуществлять активную и систематическую клиническую и лабораторную оценку состояния пациентов, получающих лечение противотуберкулезными лекарственными препаратами, для выявления, лечения и репортирования о подозреваемой или подтвержденной токсичности лекарственных препаратов [4]. Разработанная ВОЗ система аМБЛ должна применяться всегда, независимо от получаемого пациентом режима химиотерапии МЛУ/РУ-ТБ, для принятия необходимых мер, обеспечения надлежащего уровня мониторинга и оперативного реагирования на нежелательные явления, наряду с контролем ответа на лечение и его результатов.

Внедрение безынтъекционных режимов с сокращением продолжительности химиотерапии должно привести к повышению эффективности и безопасности лечения, значительной оптимизации программных затрат, связанных с лечением МЛУ/РУ-ТБ, и предотвращению риска нозокомиальной передачи инфекции, что в итоге приведет к снижению бремени МЛУ/РУ-ТБ.

В настоящее время короткие схемы лечения пациентов с МЛУ-ТБ/РУ-ТБ окончательно не разработаны. ВОЗ рекомендует проводить дальнейшее изучение эффективности, безопасности и переносимости коротких режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при проведении операционных исследований [5, 9]. Международный опыт показывает, что у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ длительность лечения может быть существенно сокращена, что также позволит повысить приверженность пациентов лечению. В настоящее время продолжаются многоцентровые исследования с применением более коротких схем лечения с использованием новых противотуберкулезных лекарственных препаратов.

Стандартная короткая схема лечения, рекомендованная ВОЗ в 2020 году, имеет определенные ограничения для программного использования в странах Европейского региона ВОЗ из-за регионального профиля лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) к ПТЛП, используемым в схеме, таким как изониазид, пиразинамид, этамбутол и этионамид. В связи с этим ВОЗ рекомендует странам документально подтверждать эффективность замены любого из ПТЛП в стандартной схеме лечения МЛУ/РУ-ТБ в условиях операционных исследований.

В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [5, 9] разработаны и применяются короткие режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в рамках операционного исследования с использованием бедаквилина (Bdq), левофлоксацина (Lfx), линезолида (Lzd), клофазимина (Cfz), циклосерина (Cs) и деламанида (Dlm).

Длительность разработанных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ составляет 9 месяцев.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести предварительную оценку эффективности, прогностических факторов неблагоприятных исходов модифицированных коротких режимов лечения (мКРЛ), включающих бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин, циклосерин или деламанид, у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование эффективности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь, получавших мКРЛ. Протокол исследования одобрен независимым этическим комитетом государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии».

В исследование включены все пациенты с МЛУ/РУ-ТБ, которые начали лечение в Республике Беларусь с декабря 2019 года по октябрь 2021 года и соответствовали критериям включения (рис. 1).

Критерии включения в исследование:

- 1) туберкулез органов дыхания (A15), туберкулез других органов (A18.1–A18.8) с устойчивостью *M. tuberculosis* к рифампицину, чувствительностью к фторхинолонам (Fq);
- 2) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- 1) отсутствие результата теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к Fq;
- 2) установленная устойчивость МБТ к Bdq, Lzd, Cfz, Dlm (при включении Dlm в схему лечения);
- 3) туберкулез нервной системы, (A17), милиарный туберкулез (A19), туберкулез костей и суставов (A18.0);
- 4) туберкулез в анамнезе, при лечении которого были использованы Bdq, Lfx, Lzd, Cfz в течение как минимум одного месяца до назначения данной схемы. В случае использования Cs более 1 месяца до включения в исследование была назначена вторая схема мКРЛ, состоящая из Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Dlm. В случае использования и Cs, и Dlm более 1 месяца для лечения ТБ в анамнезе пациент не включался в исследование;
- 5) интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia) ≥ 501 мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови;
- 6) активность аспаратаминотрансферазы (АСаТ) или аланинаминотрансферазы (АЛаТ), превышающая верхнюю границу нормы в 3 раза и более;
- 7) уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²; тяжелое состояние пациента (индекс Карновского < 40).

Критерии исключения:

- 1) выявление устойчивости МБТ к Bdq, Lzd, Cfz, Dlm (при включении Dlm в схему лечения) по результатам ТЛЧ из культуры диагностического материала, полученного до начала лечения;

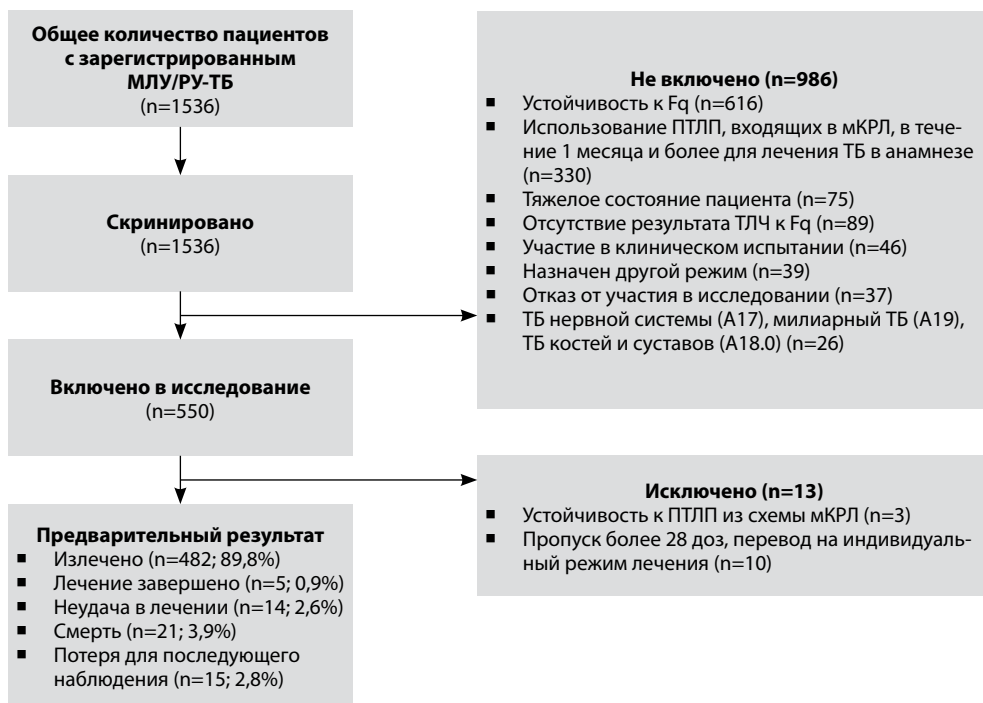


Рис. 1. Схема включения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в операционное исследование мКРЛ, декабрь 2019 – октябрь 2021 года

Fig. 1. MDR/RR-TB patients' enrolment flow diagram into mSTR operational research, December 2019 – October 2021

2) пропуск более 28 доз ПТЛП, при условии продолжения лечения по индивидуальному режиму терапии длительностью не менее 18 месяцев.

У всех пациентов на этапе включения в исследование проведен анализ результатов микроскопии диагностического материала с окраской по Цилю – Нильсену, культурального исследования, ТЛЧ *M. tuberculosis* с использованием плотной питательной среды и автоматизированной системы Bactec MGIT 960, методом Xpert MTB/Rif и/или методом амплификации и гибридизации с линейными зондами (LPA), клинико-лабораторного и рентгенологического исследования органов грудной клетки. У 21 пациента проведено бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование ткани легкого, полученной при видеоторакоскопии и/или торакотомии, у 9 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование плевральной жидкости, у 1 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование мочи.

После проведения обследования и подписания информированного согласия пациентам назначался мКРЛ, включающий комбинацию из 5 пероральных противотуберкулезных лекарственных препаратов (Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Cs или Dlm).

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1
Характеристика пациентов, включенных в исследование, абсолютное число, %
Table 1
Characteristics of patients included into the study, total number, %

Показатель		Количество случаев, %
		537 (100,0)
Пол	Мужской	427 (79,5)
	Женский	110 (20,5)
Возраст, лет	<15	1 (0,2)
	15–24	18 (3,4)
	25–34	69 (12,8)
	35–44	143 (26,6)
	45–54	144 (26,8)
	55–64	113 (21,0)
	≥65	49 (9,1)
Индекс массы тела менее 18,5 кг/м ²	Да	81 (15,1)
	Нет	456 (84,9)
Лечение ТБ в анамнезе	Да	162 (30,2)
	Нет	375 (69,8)
Лица без определенного места жительства	Да	17 (3,2)
	Нет	520 (96,8)
Употребление наркотиков	Да	4 (0,7)
	Нет	533 (99,3)
Курение	Да	395 (73,6)
	Нет	142 (26,4)
Безработные	Да	243 (45,3)
	Нет	294 (54,7)
Пребывание в исправительном учреждении	Да	105 (19,6)
	Нет	432 (80,4)

Как видно из табл. 1, у пациентов, включенных в исследование, дефицит массы тела был выявлен у 81 (15,1%), рецидив ТБ – у 162 (30,2%), в исправительном учреждении находились 105 (19,6%) пациентов.

Исходно и ежемесячно на протяжении всей терапии проводился регулярный мониторинг ЭКГ, лабораторных показателей. Оценивались предварительные результаты лечения по окончании химиотерапии. Устойчивый успех лечения будет оцениваться через 1 год наблюдения после окончания лечения.

Сбор первичной информации по характеристике профиля эффективности и безопасности осуществляли с помощью разработанных Европейским региональным бюро ВОЗ форм с использованием пакета Microsoft Excel, базы EpiInfo, статистическую обработку – с применением пакетов Statistica, EpiInfo.

Оценка зависимости сроков конверсии мокроты от длительности лечения выполнена по Каплану – Майеру.

Однофакторный анализ проведен с целью выявления прогностических факторов неблагоприятных исходов разработанных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 550 пациентов (рис. 1), исключено 13 пациентов.

Три пациента были исключены из исследования в связи с выявлением устойчивости МБТ к Bdq, Lzd или Cfz из культуры мокроты, полученной до начала лечения. Десять пациентов были исключены из-за пропуска более 28 доз ПТЛП: у 2 возникли сложности при обучении видеоконтролируемому лечению на 6–7-м месяце лечения, у 3 развились серьезные нежелательные явления (СНЯ), не связанные с приемом ПТЛП (пневмония на 9-м месяце лечения, инфекция COVID-19 на 8-м месяце лечения), 6 пациентов пропустили более 28 доз вследствие неприверженности лечению на 4–9-м месяце терапии.

Все пациенты, исключенные из исследования, продолжили лечение по индивидуальному режиму в соответствии с ТЛЧ МБТ.

Режим лечения, включающий 273 дозы Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Cs согласно весу пациента в течение 39–43 недель, был назначен 532 (99,1%) пациентам, 5 (0,9%) пациентов получали следующий режим лечения: Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Dlm (273 дозы согласно весу пациента в течение 39–43 недель). Второй режим химиотерапии назначался в случае,

Таблица 2
Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число, %
Table 2
Concomitant diseases in patients included into the study, total number, %

Показатель		Количество случаев, % 537 (100,0)
Вирусный гепатит	Да	53 (9,9)
	В	7 (13,2)
	С	44 (83,0)
	В и С	2 (3,8)
	Нет	484 (90,1)
Вирусный гепатит В	Да	9 (1,7)
	Нет	528 (98,3)
Вирусный гепатит С	Да	46 (8,6)
	Нет	491 (91,4)
Сахарный диабет	Да	21 (3,9)
	Нет	516 (96,1)
Инфекция ВИЧ	Да	30 (5,6)
	Нет	507 (94,4)
Ишемическая болезнь сердца	Да	72 (13,4)
	Нет	465 (86,6)
Хроническая почечная недостаточность	Да	10 (1,9)
	Нет	527 (98,1)
Периферическая нейропатия	Да	13 (2,4)
	Нет	524 (97,6)
Синдром алкогольной зависимости	Да	198 (36,9)
	Нет	339 (63,1)
Инфекция COVID-19	Да	26 (4,8)
	Нет	270 (50,3)
	Неизвестно	241 (44,9)

если пациент ранее получал циклосерин более 1 месяца и при наличии противопоказаний к назначению Cs.

Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у пациентов, включенных в исследование, ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлена у 72 (13,4%), вирусный гепатит С – у 46 (8,6%), ВИЧ-инфекция – у 30 (5,6%) пациентов. ВИЧ-инфекция выявлена у 10 женщин, 20 мужчин, уровень CD4-клеток составил в среднем $\pm$ стандартное отклонение – $389,9 \pm 315,7$ клеток/мл. Минимальный уровень CD4-клеток был 34 клетки/мл, максимальный – 1155 клеток/мл.

Наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов, включенных в исследование, был синдром зависимости от алкоголя – у 198 (36,9%) пациентов. Согласно отчету ВОЗ, в Республике Беларусь общий объем употребления алкоголя составляет 11,2 литра на человека в год. Это почти в два раза больше среднемирового показателя – 6,4 литра на человека в год. Такая высокая распространенность употребления алкоголя является одной из основных проблем борьбы с туберкулезом в стране [10].

Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 3.

Таблица 3
Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число, %
Table 3
Characteristics of TB process in patients included into the study, total number, %

Показатель		Количество случаев, % 537 (100,0)
Распространенность процесса в легких	Односторонние изменения	286 (53,3)
	Двусторонние изменения	246 (45,8)
	Нет	5 (0,9)
Локализация процесса	Легочный	512 (95,3)
	Внелегочный	5 (0,9)
	Легочный и внелегочный	20 (3,7)
Наличие полости распада в легких	Односторонние	138 (25,7)
	Двусторонние	57 (10,6)
	Нет	342 (63,7)
ТБ кишечника	Да	1 (0,2)
	Нет	536 (99,8)
Мочеполовой ТБ	Да	3 (0,6)
	Нет	534 (99,4)
ТБ периферических лимфоузлов	Да	1 (0,2)
	Нет	536 (99,8)
ТБ внутригрудных лимфоузлов	Да	2 (0,4)
	Нет	535 (99,6)
Экссудативный плеврит туберкулезной этиологии	Да	18 (3,4)
	Нет	519 (96,6)

При проведении бактериологического исследования мокроты установлено, что прекращение бактериовыделения на первом месяце лечения было выявлено у 53,1% (258/486), на втором – у 31,1% (151/486), на третьем – у 12,6% (61/486), на четвертом – у 3,3% (16/486) пациентов (рис. 2). Медиана [интерквартильный интервал] времени конверсии культуры мокроты составила 30,0 [25,0–56,0] дня. У 84,2% пациентов конверсия культуры была достигнута в течение 2 месяцев от начала лечения.

Результаты лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включенных в исследование, представлены на рис. 3.

Как видно из рис. 3, у 90,7% пациентов с МЛУ/РУ-ТБ был достигнут исход лечения «излечен» и «лечение завершено», 15 (2,8%) – прервали лечение на 3–9-м месяце терапии. У 14 пациентов зарегистрирован исход «неудача в лечении» на 5–9-м месяце

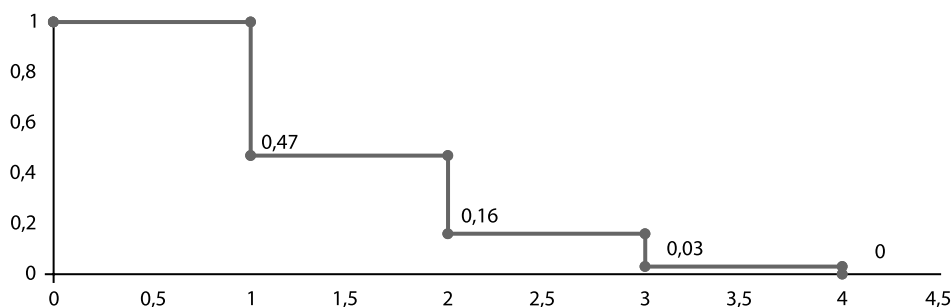


Рис. 2. Пропорция положительных микробиологических исследований на МБТ во времени по Каплану – Майеру у пациентов когорты, n=486

Fig. 2. The portion of positive results of microbiological tests for *M. tuberculosis* estimated as per Kaplan – Meier in the patients from the cohort, n=486

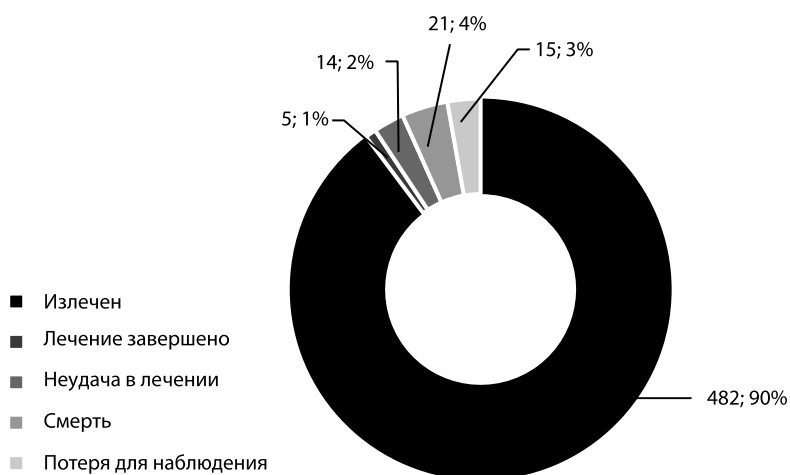


Рис. 3. Результаты лечения пациентов, включенных в исследование, n=537

Fig. 3. The results of treatment of patients included into the study, n=537

лечения. Основной причиной исхода «неудача в лечении» (6 пациентов) являлись развитие СНЯ на 2–9-м месяце лечения и временная приостановка приема или отмена ПТЛП, вследствие чего пациентам не удавалось принять 273 дозы в течение 43 недель. У 1 пациента была выявлена инфекция COVID-19 и диарея на 2-м месяце лечения, у 1 – повторный инфаркт миокарда на 9-м месяце лечения, у 1 – увеличение активности АСаТ на 7-м месяце лечения, у 1 – развитие нейропатии на 7-м месяце лечения, у 1 – удлинение интервала QTcF на 4-м месяце лечения, у 1 – удлинение интервала QTcF и диарея на 5-м месяце лечения. Данные пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения, или им было необходимо отменить ПТЛП. Один пациент отказался от лечения в связи наличием онкологической патологии. У 3 пациентов не было выявлено улучшения по данным рентгенологического исследования, было принято решение продолжить лечение до 18 месяцев. У 4 пациентов была выявлена реверсия мокроты на 5–9-м месяце лечения, пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности МБТ.

Двадцать один пациент умер во время лечения. В большинстве случаев смертельный исход не был связан с приемом ПТЛП. У 6 пациентов нельзя исключить влияния ПТЛП на смертельный исход: 4 пациента умерли от прогрессирования ишемической болезни сердца / сердечной недостаточности, 1 – вследствие суицида, 1 – колита. Шесть пациентов умерло вследствие прогрессирования онкологической патологии, 1 – тяжелой открытой черепно-мозговой травмы, 1 – ВИЧ-ассоциированного энцефалита, 3 – инфекции COVID-19, 1 – легочного кровотечения, 1 – абсцесса печени, 1 – прогрессирования ХОБЛ.

Таким образом, эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием мКРЛ высокая, составила 90,7%.

При проведении однофакторного анализа установлены прогностические факторы неблагоприятного исхода лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием мКРЛ (табл. 4).

Таблица 4
Прогностические факторы неблагоприятного исхода лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием мКРЛ, n=537

Table 4
Predictors of unfavorable outcomes in RR/MDR-TB patients treated mSTR, n=537

Фактор	ОШ	95% ДИ	P-уровень
Возраст >45 лет	2,9	1,5–5,8	0,002
Ишемическая болезнь сердца	2,2	1,1–4,5	0,02
Срок конверсии посева мокроты >90 дней	3,35	1,2–9,5	0,03
Наличие полости распада в легких	2,0	1,1–3,7	0,02
СНЯ (без учета случаев с летальным исходом)	3,7	1,6–8,5	0,004
Нежелательные явления особого интереса 3-й и 4-й степени тяжести	1,2	0,3–4,0	1,0
Индекс массы тела менее 18,5 кг/м ²	1,3	0,6–2,7	0,54
Синдром алкогольной зависимости	1,5	0,8–2,7	0,16
Инфекция ВИЧ	1,1	0,3–3,7	0,75
Вирусный гепатит С	1,9	0,8–4,4	0,18

Прогностическими факторами неблагоприятного исхода лечения были возраст старше 45 лет (ОШ – 2,9, 95% ДИ 1,5–5,8, $p=0,002$), наличие ишемической болезни сердца (ОШ – 2,2, 95% ДИ 1,1–4,5, $p=0,02$), развитие СНЯ (ОШ – 3,7, 95% ДИ 1,6–8,5, $p=0,004$), наличие полостей распада в легких (ОШ – 2,0, 95% ДИ 1,1–3,7, $p=0,02$), срок конверсии посева мокроты >90 дней от начала лечения (ОШ – 3,35, 95% ДИ 1,2–9,5, $p=0,03$). Частота развития неблагоприятных исходов не зависела от пола, индекса массы тела, наличия инфекции ВИЧ, вирусного гепатита С.

Эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в сочетании с инфекцией ВИЧ с использованием разработанных схем химиотерапии составила 90,0% (27/30). Эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в сочетании с вирусным гепатитом В и/или вирусным гепатитом С при использовании мКРЛ составила 84,9% (45/53).

Эффективность лечения МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь с использованием стандартных режимов лечения длительностью не менее 18 месяцев в когорте 2018 года составила 73%. Tack I., Dumicho A., Ohler L. et al. проведен метаанализ применения стандартных коротких режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ длительностью 9–12 месяцев, рекомендованных ВОЗ в 2020 году. Авторами установлено, что эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при применении короткого режима с заменой инъекционного лекарственного препарата бедаквилином составила 73,0% [10]. При проведении ретроспективного анализа эффективности короткого режима лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, рекомендованного ВОЗ, с заменой инъекционного лекарственного препарата бедаквилином, а этионамида линезолидом было установлено, что успех лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ был достигнут в 75,2% случаев [11].

При применении разработанных нами режимов лечения прием препаратов пациентами с МЛУ/РУ-ТБ осуществлялся 7 дней в неделю. Контроль принятых доз осуществлялся на протяжении всего курса лечения, в том числе с использованием цифровых технологий в формате видеоконтролируемой химиотерапии, что позволяло повысить приверженность пациентов лечению [12]. Также проводился активный мониторинг безопасности химиотерапии с целью раннего выявления и ведения нежелательных явлений.

Развитие СНЯ было одним из факторов неблагоприятного исхода лечения. Из однофакторного анализа факторов неблагоприятного исхода лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием мКРЛ были исключены случаи СНЯ с летальным исходом, но даже в этом случае ОШ составило 3,7, $p=0,004$. При развитии несерьезных нежелательных явлений ОШ составило 1,2, $p=1,0$. Таким образом, надлежащий мониторинг безопасности химиотерапии и надлежащее ведение серьезных нежелательных явлений – важный компонент надлежащей клинической практики при лечении пациентов с туберкулезом, который может способствовать повышению эффективности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

■ ВЫВОДЫ

1. Эффективность модифицированных коротких режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом высокая, составила, по предварительным данным, 90,7% (487/537). Необходимо проведение дальнейшей оценки устойчивого успеха лечения.

2. Пациенты с наличием полостей распада в легких до начала лечения, с более поздней конверсией посева мокроты, с наличием ИБС и развитием серьезных нежелательных явлений имеют более низкие шансы на излечение.
3. Надлежащий мониторинг безопасности химиотерапии и ведение серьезных нежелательных явлений – важный компонент надлежащей клинической практики при лечении пациентов с туберкулезом, который может способствовать повышению эффективности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. *Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2023–2030*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/361921/72bg06e-AP-TB.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 26 December 2022).
2. WHO 2020 Global TB Report, 20 October 2020. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/20-10-2020-who-2020-global-tb-report-app-now-available-in-english-french-and-russian> (accessed 27 June 2022).
3. World Health Organization (WHO). *WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025, 2021*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341980/9789240029439-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
4. Halleux C.M., Falzon D., Merle C. (2018) The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis *Eur Respir J*, vol. 51, no 3, pp. 1–5. doi: 10.1183/13993003.01643-2017
5. World Health Organization (WHO). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2020*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332397/9789240007048-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
6. World Health Organization (WHO). *The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance, 2013*. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf (accessed 27 June 2022).
7. World Health Organization (WHO). *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance, 2014*. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137334/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf (accessed 27 June 2022).
8. World Health Organization (WHO) (2016) *The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 26 December 2022).
9. World Health Organization (WHO) (2020) *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332398/9789240006997-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 27 June 2022).
10. World Health Organization (WHO) (2018) *Global status report on alcohol and health 2018*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274603/9789241565639-eng.pdf> (accessed 27 June 2022).
11. Mirzayev F., Vinay K., Linh N.N. (2021) World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur Respir J*, vol. 57: 2003300. doi: 10.1183/13993003.03300-2020
12. Tack I., Dumicho A., Ohler L. (2021) Safety and effectiveness of an all-oral, bedaquiline-based, shorter treatment regimen for rifampicin-resistant tuberculosis in high human immunodeficiency virus (HIV) burden rural South Africa: a retrospective cohort analysis. *Clin Infect Dis*, vol. 73, no 9, pp. e3563–e3571. doi: 10.1093/cid/ciaa1894
13. (2020) *Quick guide to video-supported treatment of tuberculosis. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335900/9789289055222-eng.pdf> (accessed 26 December 2022).