



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.052>
УДК 616-002.5:615.33.035.1



Яцкевич Н.В.¹✉, Синха А.², Альварез Х.Л.², Лакеналь Н.³, Солодовникова В.В.¹,
Данькова А.В.¹, Тышко М.А.¹, Гуревич Г.Л.¹, Скрыгина Е.М.¹

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

² MSF, Лондон, Соединенное Королевство

³ MSF, Женева, Швейцария

Предварительная оценка эффективности 6-месячных режимов ВРaLM/С у 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 – Яцкевич Н.В.; концепция и дизайн исследования, анализ данных, редактирование – Скрыгина Е.М.; концепция и дизайн исследования – Синха А., Альварез Х.Л., Гуревич Г.Л.; концепция и дизайн исследования, обработка материала – Лакеналь Н.; сбор материала – Солодовникова В.В., Данькова А.В., Тышко М.А.

Финансирование: Исследование проводилось при финансовой поддержке Ассоциации «Врачи без границ» (Médecins Sans Frontières (MSF)), Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, ВОЗ.

Подана: 31.05.2024

Принята: 17.06.2024

Контакты: yahoravanatallia@mail.ru

Резюме

Введение. Разработка эффективных коротких режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), в том числе с пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ-ТБ), является актуальной задачей. В Республике Беларусь применяются 6-месячные режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, в рамках операционного исследования SMARRTT.

Цель. Провести предварительную оценку эффективности режимов лечения длительностью 24 недели у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ.

Материалы и методы. Проведена предварительная оценка эффективности режимов лечения, содержащих бедаквилин, претоманид, линезолид и моксифлоксацин (ВРaLM) или клофазимин (ВРaLC) длительностью 24 недели у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, пре-ШЛУ-ТБ. Описаны результаты лечения, время до конверсии культуры. Многофакторный логистический регрессионный анализ проведен с целью выявления факторов, ассоциирующихся с развитием серьезного нежелательного явления.

Результаты. Из 348 пациентов, включенных в когорты ВРaLM и ВРaLC, 1 и 3 пациента соответственно были исключены, продолжили лечение по индивидуальному режиму, у 93,3% (182/195) и 92,6% (138/149) – был зарегистрирован успешный исход лечения, 8 и 8 – потеря для наблюдения, у 1 и 1 – неудача в лечении, 4 и 2 – умерли. Медиана [Q1; Q3] времени конверсии культуры мокроты у пациентов когорт ВРaLM и ВРaLC составила 27 [26; 36] дней.

Прогностическими факторами неблагоприятного исхода лечения являлись положительный результат микроскопии мокроты до начала лечения (aOR – 5,5, 95% CI 2,2–15,0, $p=0,0004$), наличие синдрома зависимости от алкоголя (aOR – 4,3, 95% CI 1,8–11,0, $p=0,001$), индекс массы тела $<18,5$ кг/м² (aOR – 2,9, 95% CI 1,1–7,5, $p=0,03$).

Заключение. Эффективность режимов BPALM и BPALC у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, высокая (93,3% и 92,6% соответственно). Пациенты с положительным результатом микроскопии мокроты до начала лечения, синдромом зависимости от алкоголя, дефицитом массы тела имеют более низкие шансы на излечение.

Ключевые слова: мультирезистентный/рифампицин-устойчивый туберкулез, пре-широкая лекарственная устойчивость, эффективность лечения

Yatskevich N.¹ ✉, Sinha A.², Alvarez J.L.², Lachenal N.³, Solodovnikova V.¹, Dankova N.¹, Tyshko M.¹, Hurevich H.¹, Skrahina A.¹

¹ Republic Scientific and Practical Centre of Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

² MSF, London, United Kingdom

³ MSF, Geneva, Switzerland

Preliminary Assessment of Effectiveness of Six Month All Oral Regimens BPALM/C in Patients with Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yatskevich N. – participated in developing the study concept and design, collecting and processing information, analyzing data, and writing and editing the article; Skrahina A. – participated in developing the study concept and design, analyzing data, and editing the article; Sinha A., Alvarez J.L., Hurevich H. – participated in developing the study concept and design; Lachenal N. – participated in developing the study concept and design, processing information; Solodovnikova V., Dankova N., Tyshko M. – collecting information.

Funding: this research received financial support from Doctors Without Borders (Médecins Sans Frontières (MSF)), Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, WHO.

Submitted: 31.05.2024

Accepted: 17.06.2024

Contacts: yahoravanatallia@mail.ru

Abstract

Introduction. The development of effective short regimens for multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), including pre-extensively drug-resistant tuberculosis (pre-XDR-TB) treatment is urgent. In Belarus Six Month All Oral Regimens are used in patients with MDR/RR-TB, including pre-XDR-TB under operational research condition SMARRTT.

Purpose. To conduct a preliminary assessment of the effectiveness of 24 weeks regimens for patients with MDR/RR-TB, including pre-XDR-TB.

Materials and methods. A preliminary assessment of the effectiveness of 24 weeks regimens containing bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin (BPALM) or clofazimine (BPALC) was performed in patients with MDR/RR-TB, pre-XDR-TB. Treatment

outcomes, time to culture conversion are described. Multivariate logistic regression analysis was used to detect factors associated with unfavourable treatment outcomes.

Results. Of 348 patients who were enrolled in BPaLM and BPaLC cohort, 1 and 3 patients were excluded, continued treatment under an individualized treatment regimen, 93,3% (182/195) and 92,6% (138/149) – had favourable treatment outcome, 8 and 8 patients were lost to follow-up, 1 and 1 – failed, 4 and 2 died respectively. Median (IQR) time to culture conversion was 27 [26; 36] days. Predictors of unfavourable treatment outcomes were sputum smear positive result at treatment start (aOR – 5,5, 95%CI 2,2–15,0, $p=0,0004$), alcohol abuse disorder (aOR – 4,3, 95%CI 1,8–11,0, $p=0,001$), body mass index $<18,5 \text{ kg/m}^2$ (aOR – 2,9, 95% CI 1,1–7,5, $p=0,03$).

Conclusion. The effectiveness of BPaLM and BPaLC regimens for patients with MDR/RR-TB, including pre-XDR-TB is high (93.3% and 92.6% respectively). Patients with sputum smear positive result at treatment start, alcohol abuse disorder, body weight deficiency have a lower chance of cure.

Keywords: multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis, pre-extensively drug-resistance, treatment effectiveness

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез (ТБ) по-прежнему является актуальной проблемой в мире. Ежегодно, по оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулезом в мире болеет более 10 миллионов человек [1]. В Европейском регионе ВОЗ установлен самый низкий оценочный уровень заболеваемости туберкулезом в мире, а также самые высокие темпы снижения заболеваемости туберкулезом (по оценочным данным, с 33 на 100 тысяч человек в 2015 г. до 25 на 100 тысяч человек в 2022 г., то есть на 24%). Однако в Европейском регионе ВОЗ существует проблема высокого бремени туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ). На страны Восточной Европы и Центральной Азии приходится 24% от всех случаев МЛУ/РУ-ТБ в мире, а также 47% случаев туберкулеза с пре-широкой лекарственной устойчивостью (пре-ШЛУ-ТБ) [2].

По оценке ВОЗ, расчетная заболеваемость туберкулезом в Республике Беларусь в 2022 г. составила 28 на 100 тысяч человек, что на 45% ниже по сравнению с уровнем 2015 г. В 2022 г. оценочная доля МЛУ/РУ-ТБ в республике составила 40% среди впервые выявленных пациентов, 62% – среди ранее пролеченных пациентов. Оценочный уровень смертности от туберкулеза в Беларуси в период с 2015 по 2022 г. снизился на 39%. В 2022 и 2023 гг. в Республике Беларусь зарегистрировано 1,7 и 1,6 тысячи новых случаев и рецидивов туберкулеза, что составляет 18 и 17 на 100 тысяч человек соответственно [1]. Смертность от туберкулеза в республике в 2022 и 2023 гг. составила 1,1 и 0,9 на 100 тысяч человек соответственно.

Европейским бюро ВОЗ разработан План действий по борьбе с туберкулезом для стран Европейского региона ВОЗ на 2023–2030 гг. План действий по борьбе с туберкулезом полностью согласован со Стратегией по ликвидации туберкулеза и тремя ее структурными блоками: интегрированная и ориентированная на нужды людей помощь при туберкулезе и профилактика туберкулеза, решительные политические меры, активация исследовательской и инновационной деятельности [2, 3].

Региональными целевыми ориентирами к 2030 г. являются: снижение заболеваемости туберкулезом на 80% по сравнению с 2015 г., снижение смертности от туберкулеза на 90% по сравнению с 2015 г., достижение 85%-го уровня эффективности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ [1].

По данным Глобального отчета ВОЗ по туберкулезу за 2023 г., показатель успешности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ в когорте 2020 г. в Европейском регионе ВОЗ составил 55% и 51% соответственно. В Республике Беларусь показатель успешности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в когорте 2018 г. и 2020 г. был выше и составил 73% и 80% соответственно, в 2015 г. – 64%. Повышению эффективности лечения таких пациентов в республике с 64% в 2015 г. до 80% в 2020 г. способствовало внедрение пациент-ориентированной модели оказания противотуберкулезной помощи, диагностических молекулярных экспресс-тестов, рекомендованных ВОЗ, полностью пероральных режимов лечения с бедаквилином (Bdq), модифицированных коротких режимов лечения с ноября 2018 г. в рамках операционного исследования в соответствии с рекомендациями ВОЗ, пакета активного мониторинга и управления безопасностью противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП).

Общая продолжительность режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ, применявшихся в 2020 г. в программных условиях, составляла не менее 18 месяцев. Длительность и токсичность таких режимов терапии способствовала развитию нежелательных явлений, высокому уровню неэффективности лечения и низкой приверженности пациентов к лечению [4].

Стандартный короткий режим лечения, рекомендованный ВОЗ в 2020 г., имеет определенные ограничения для программного использования в республике и странах Европейского региона ВОЗ из-за регионального профиля лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* (МБТ) к ПТЛП, используемых в данном режиме лечения, таких как изониазид, пиразинамид, этамбутол и этионамид. ВОЗ рекомендует странам документально подтверждать эффективность замены любого из ПТЛП в стандартном коротком режиме лечения МЛУ/РУ-ТБ в условиях операционных исследований.

В декабре 2022 г., после анализа результатов клинических исследований TB-PRACTECAL [5], Nix-TB [6] и ZeNix [7] группой по разработке руководств, ВОЗ опубликовала обновленное руководство по лечению пациентов с МЛУ/РУ-ТБ [8]. В настоящее время предпочтительными режимами лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ являются режимы, состоящие из Bdq, претоманида (Pa), линезолида (Lzd) и моксифлоксацина (Mfx) (BPaLM) у пациентов с доказанной или неопределенной чувствительностью МБТ к фторхинолонам и BPaL – у пациентов с устойчивостью к фторхинолонам (пре-ШЛУ-ТБ). Длительность лечения составляет 26 недель с возможностью продления режима BPaL до 39 недель [8]. Учитывая то, что эта рекомендация носит условный характер, результаты дополнительных или текущих операционных исследований смогут быть использованы для корректировки и улучшения рекомендаций по внедрению режимов, содержащих Pa [8].

Таким образом, ВОЗ рекомендует проводить дальнейшее изучение эффективности, безопасности и переносимости модификаций в короткие режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при проведении операционных исследований [8, 9].

В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [8, 9] проводятся исследования модификаций в короткие режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ. В операционном исследовании SMARTT (Six-Month All-Oral

Regimens for Rifampi Cln-Resistant Tuberculosis Treatment: Evaluating their effectiveness, safety, and feasibility) применяются режимы лечения, состоящие из Bdq, Pa, Lzd и Mfx (BPaLM) или клофазимина (Cfz) (BPaLC). Длительность данных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, составляет 24 недели.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести предварительную оценку эффективности режимов лечения BPaLM и BPaLC длительностью 24 недели в когортах пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное исследование эффективности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, в Республике Беларусь, получавших режимы BPaLM и BPaLC (BPaLM/C). Протокол исследования одобрен Независимым этическим комитетом государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии».

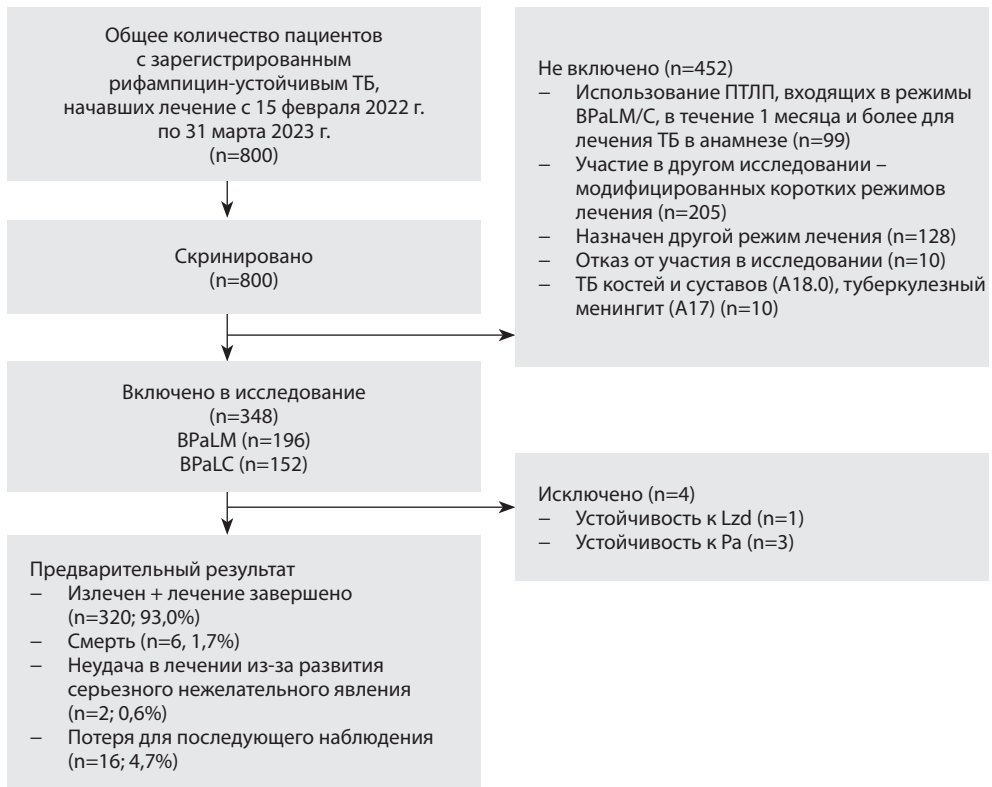


Рис. 1. Схема включения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, в операционное исследование SMARRTT, 15 февраля 2022 г. – 31 марта 2023 г.
Fig. 1. MDR/RR-TB, including pre-XDR-TB patients' enrolment flow diagram into SMARRTT operational research, the 15th of February 2022 – the 31th of March 2023

В исследование включены все пациенты с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, которые начали лечение в Республике Беларусь с 15 февраля 2022 г. по 31 марта 2023 г. 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 либо клинически диагностированный туберкулез на основании тесного контакта с подтвержденным случаем МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ;
- 2) возраст пациента на момент включения в исследование – 15 лет и старше;
- 3) подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения:

- 1) невозможность приема лекарственных препаратов внутрь;
- 2) беременность и кормление грудью;
- 3) установленная устойчивость МБТ к Bdq, Pa, Lzd, а также Cfz (при выявлении устойчивости к Mfx);
- 4) туберкулез в анамнезе, при лечении которого были использованы Bdq, Pa, Lzd, а также Cfz (при выявлении устойчивости к Mfx) в течение как минимум одного месяца до назначения данной схемы;
- 5) необходимость назначения лекарственных препаратов, одновременный прием которых противопоказан при назначении режимов BPaLM/C;
- 6) наличие в анамнезе аллергии к каким-либо лекарственным препаратам режимов BPaLM/C;
- 7) интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Frideri Cla) ≥ 501 мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови;
- 8) туберкулез нервной системы (A17), туберкулез костей и суставов (A18.0);
- 9) участие на момент скрининга в клиническом испытании другого лекарственного препарата;
- 10) лечение туберкулеза на момент скрининга в течение более 4 недель без признаков неэффективности лечения.

Критерии исключения из когорт пациентов, получающих режим BPaLM/C:

- 1) выявление устойчивости МБТ к Bdq, Pa, Lzd, а также Cfz (при выявлении устойчивости к Mfx) по результатам теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) из культуры диагностического материала, полученного до начала лечения;
- 2) отказ пациента от участия в исследовании.

У всех пациентов на этапе включения в исследование проведен анализ результатов микроскопии диагностического материала с окраской по методу Циля – Нильсена, культурального исследования, ТЛЧ МБТ с использованием плотной питательной среды и автоматизированной системы Bactec MGIT 960, молекулярно-генетического исследования методом Xpert MTB/Rif и/или методом амплификации и гибридизации с линейными зондами (LPA) или Xpert MTB/XDR, клинико-лабораторного и рентгенологического исследования органов грудной клетки. У 44 пациентов проведено бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование ткани легкого, полученной при видеоторакоскопии и/или торакотомии, у 9 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование плевральной жидкости и/или плевры, у 1 – отделяемого из уха, у 1 – ткани периферического лимфатического узла.



После проведения обследования и подписания информированного согласия пациентам назначался режим лечения, включающий комбинацию из 4 пероральных ПТЛП (Bdq, Pa, Lzd и Mfx или Cfz). Пациентам с МЛУ/РУ-ТБ при соответствии критериям включения, отсутствию критериев исключения и доказанной или неопределенной чувствительности МБТ к фторхинолонам назначался режим ВРaLM, пациентам с устойчивостью МБТ к фторхинолонам – режим ВРaLC. У одного пациента с чувствительностью к фторхинолонам была установлена аллергия при приеме фторхинолонов в анамнезе, пациенту назначен режим ВРaLC. Доза Lzd составляла 600 мг в течение 16 недель, затем – 300 мг в течение 8 недель.

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

Как видно из табл. 1, у пациентов, включенных в исследование, дефицит массы тела был выявлен у 59 (17,2%), рецидив ТБ – у 89 (25,9%), в исправительном учреждении находились 23 (6,7%) пациента.

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

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (%)

Table 1

Characteristics of patients included into the study, total number (%)

Показатель		Когорта пациентов		Всего	$\chi^2_{1-2}; p$
		ВРaLM, n=195	ВРaLC, n=149	ВРaLM/C, n=344	
		1	2	3	
Пол	Мужской	153 (78,5)	102 (68,5)	255 (74,1)	4,41; 0,04
	Женский	42 (21,5)	47 (31,5)	89 (25,9)	
Возраст, лет	<19	2 (1,0)	1 (0,7)	3 (0,9)	>0,05
	19–24	10 (5,1)	6 (4,0)	16 (4,7)	
	25–34	22 (11,3)	22 (14,8)	44 (12,8)	
	35–44	44 (22,6)	50 (33,6)	94 (27,3)	
	45–54	55 (28,2)	35 (23,5)	90 (26,2)	
	55–64	40 (20,5)	24 (16,1)	64 (18,6)	
	≥65	22 (11,3)	11 (7,4)	33 (9,6)	
Индекс массы тела менее 18,5 кг/м ²	Да	38 (19,5)	21 (14,1)	59 (17,2)	>0,05
	Нет	157 (80,5)	128 (85,9)	285 (82,8)	
Лечение ТБ в анамнезе	Да	43 (22,1)	46 (30,9)	89 (25,9)	>0,05
	Нет	152 (77,9)	103 (69,1)	255 (74,1)	
Лица без определенного места жительства	Да	3 (1,5)	3 (2,0)	6 (1,7)	>0,05
	Нет	192 (98,5)	146 (98,0)	338 (98,3)	
Употребление наркотиков	Да	4 (2,1)	7 (4,7)	11 (3,2)	>0,05
	Нет	191 (97,9)	142 (95,3)	333 (96,8)	
Безработные	Да	69 (35,4)	76 (51,0)	145 (42,2)	8,45; 0,004
	Нет	126 (64,6)	73 (49,0)	199 (57,8)	
Пребывание в исправительном учреждении	Да	13 (6,7)	10 (6,7)	23 (6,7)	>0,05
	Нет	182 (93,3)	139 (93,3)	321 (93,3)	

Сбор первичной информации осуществлялся с помощью форм, разработанных Ассоциацией «Врачи без границ» (Médecins Sans Frontières (MSF)), с использованием пакета Microsoft Word, базы RedCap, статистическая обработка – с применением пакетов R-studio, R version 4.3.1, Statistica, SPSS, ресурса MedCalc (<https://www.medcalc.org>).

Для проверки достоверности различий частот между двумя независимыми группами использовали χ^2 Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

У 272 пациентов, у которых установлен положительный результат бактериологического исследования мокроты до начала лечения, проведена оценка зависимости сроков конверсии мокроты от длительности лечения по Каплану – Майеру.

Однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса проведены с целью выявления прогностических факторов неблагоприятных исходов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, с использованием режимов BPaLM/C. Многофакторный анализ проводился с включением показателей, связь которых с неблагоприятным исходом была установлена на уровне $p < 0,1$ при однофакторном анализе. При наличии коллинеарности между двумя факторами в анализ включался только один из факторов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включено 348 пациентов, исключено 4 пациента из-за выявления устойчивости к Lzd и Ra из культуры мокроты, полученной до начала лечения (рис. 1).

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

Как видно из табл. 2, ишемическая болезнь сердца выявлена у 55 (16,0%), вирусный гепатит С – у 50 (14,5%), ВИЧ-инфекция – у 25 (7,3%), периферическая нейропатия – у 23 (6,7%) пациентов, включенных в исследование. ВИЧ-инфекция выявлена у 9 женщин, 16 мужчин, включенных в исследование, уровень CD4-клеток составил в среднем $\pm$ стандартное отклонение – $280,3 \pm 218,5$ клеток/мл. Минимальный уровень CD4-клеток был 23 клетки/мл, максимальный – 784 клеток/мл. Наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов, включенных в исследование, был синдром зависимости от алкоголя – у 104 (30,2%) пациентов.

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

Как видно из табл. 3, по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки двусторонние изменения в легких выявлялись у 138 (40,1%), полости распада в легких – у 137 (39,8%) пациентов, включенных в исследование. Экссудативный плеврит туберкулезной этиологии был выявлен у 17 (4,9%) пациентов, из них у 13 – также были выявлены изменения в легких.

Пропорция положительных микробиологических исследований на МБТ во времени с использованием среды Левенштейна – Йенсена у 272 пациентов обеих когорт с положительным результатом посева на МБТ до начала лечения представлена на рис. 2.



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

Показатель		Когорта пациентов		Всего	$\chi^2_{1-2}; p$
		BPaLM, n=195	BPaLC, n=149	BPaLM/C, n=344	
		1	2	3	
Вирусный гепатит В	Да	6 (3,1)	3 (2,0)	9 (2,6)	>0,05
	Нет	189 (96,9)	146 (98,0)	335 (97,4)	
Вирусный гепатит С	Да	23 (11,8)	27 (18,1)	50 (14,5)	>0,05
	Нет	172 (88,2)	122 (81,9)	294 (85,5)	
Сахарный диабет	Да	10 (5,1)	7 (4,7)	17 (4,9)	>0,05
	Нет	185 (94,9)	142 (95,3)	327 (95,1)	
ВИЧ-инфекция	Да	12 (6,2)	13 (8,7)	25 (7,3)	>0,05
	Нет	183 (93,8)	136 (91,3)	319 (92,7)	
Ишемическая болезнь сердца	Да	40 (20,5)	15 (10,1)	55 (16,0)	6,86; 0,01
	Нет	155 (79,5)	134 (89,9)	289 (84,0)	
Хроническая почечная недостаточность	Да	2 (1,0)	2 (1,3)	4 (1,2)	>0,05
	Нет	193 (99,0)	147 (98,7)	340 (98,8)	
Периферическая нейропатия	Да	12 (6,2)	11 (7,4)	23 (6,7)	>0,05
	Нет	183 (93,8)	138 (92,6)	321 (93,3)	
Синдром алкогольной зависимости	Да	52 (26,7)	52 (34,9)	104 (30,2)	>0,05
	Нет	143 (73,3)	97 (65,1)	240 (69,8)	

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

Показатель		Когорта пациентов		Всего	$\chi^2_{1-2}; p$
		BPaLM, n=195	BPaLC, n=149	BPaLM/C, n=344	
		1	2	3	
Распространенность процесса в легких	Односторонние изменения	113 (57,9)	87 (58,4)	200 (58,1)	>0,05
	Двусторонние изменения	78 (40,0)	60 (40,3)	138 (40,1)	
	Нет	4 (2,1)	2 (1,3)	6 (1,7)	
Локализация процесса	Легочный	179 (91,8)	143 (96,0)	322 (93,6)	>0,05
	Внелегочный	3 (1,5)	2 (1,3)	5 (1,5)	
	Легочный и внелегочный	13 (6,7)	4 (2,7)	17 (4,9)	
Наличие полости распада в легких	Односторонние	33 (16,9)	30 (20,1)	63 (18,3)	>0,05
	Двусторонние	42 (21,5)	32 (21,5)	74 (21,5)	
	Нет	120 (61,5)	87 (58,4)	207 (60,2)	
Экссудативный плеврит туберкулезной этиологии	Да	13 (6,7)	4 (2,7)	17 (4,9)	>0,05
	Нет	182 (93,3)	145 (97,3)	327 (95,1)	
ТБ периферических лимфоузлов	Да	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	>0,05
	Нет	193 (99,0)	149 (100,0)	342 (99,4)	
ТБ внутригрудных лимфоузлов [^]	Да	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	>0,05
	Нет	194 (99,5)	149 (100,0)	343 (99,7)	

Окончание таблицы 3

ТБ гортани	Да	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,3)	>0,05
	Нет	194 (99,5)	149 (100,0)	343 (99,7)	
Мочеполовой ТБ	Да	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,3)	>0,05
	Нет	195 (100,0)	148 (99,3)	343 (99,7)	
ТБ отит	Да	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,3)	>0,05
	Нет	195 (100,0)	148 (99,3)	343 (99,7)	

Примечание: ^ у одного пациента с ВИЧ-инфекцией был выявлен ТБ легких, внутригрудных и периферических лимфатических узлов.

Медиана [интерквартильный интервал (Q1; Q3)] времени конверсии культуры мокроты составила 27,0 [26,2; 35,8] дня. У 96,3% пациентов конверсия культуры была достигнута в течение 2 месяцев от начала лечения. У четырех пациентов неблагоприятный исход был зарегистрирован до конверсии мокроты.

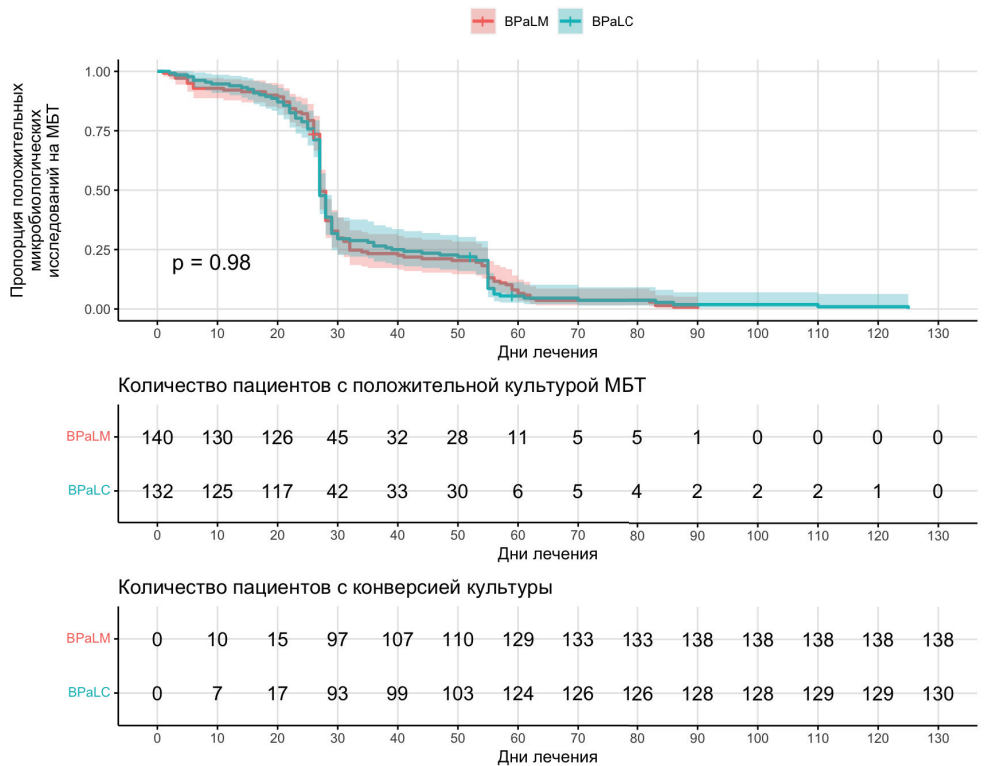


Рис. 2. Пропорция положительных микробиологических исследований на МБТ (ось ординат) во времени с использованием среды Левенштейна – Йенсена по Каплану – Майеру у пациентов когорт BPaLM и BPaLC, n=272
Fig. 2. Proportion of positive results of microbiological tests for M. tuberculosis using the Lowenstein – Jensen medium (y-axis) over time according to Kaplan – Meier in the patients from BPaLM and BPaLC cohorts, n=272



Таблица 4
Результаты лечения пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (%)
Table 4
The results of treatment of patients included into the study, total number (%)

Показатель	Когорта пациентов		Всего	$\chi^2_{1-2};$ p
	ВPaLM, n=195	ВPaLC, n=149	ВPaLM/C, n=344	
	1	2	3	
Излечен + лечение завершено	182 (93,3)	139 (92,6)	320 (93,0)	>0,05
Неудача в лечении	1 (0,5)	1 (0,7)	2 (0,6)	>0,05
Смерть	4 (2,1)	2 (1,3)	6 (1,7)	>0,05
Потеря для наблюдения	8 (4,1)	8 (5,4)	16 (4,7)	>0,05

У 41 пациента МБТ и/или ДНК МБТ были выявлены только при бактериологическом и/или молекулярно-генетическом исследовании методом Xpert MTB/Rif и/или LPA ткани легкого, плевральной жидкости, плевры или отделяемого уха. У 29 пациентов диагноз был подтвержден только по результатам молекулярно-генетического исследования мокроты и выявления ДНК МБТ, у 2 – бактериологического и молекулярно-генетического исследования ткани легкого или плевральной жидкости/плевры и молекулярно-генетического исследования мокроты.

Результаты лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включенных в исследование, представлены в табл. 4 и на рис. 3.

Как видно из табл. 4, у 93,0% пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, был достигнут исход лечения «излечен» и «лечение завершено», 16 (4,7%) – прервали лечение на 2–5-м месяце терапии, у 6 (1,7%) пациентов зарегистрирован смертельный исход. У трех пациентов причиной смертельного исхода была острая сердечная недостаточность, у двух – прогрессирование онкологического заболевания, у одного – ишемия кишечника.

Исход «неудача в лечении» был зарегистрирован у 2 (0,6%) пациентов из-за развития серьезного нежелательного явления на первом и втором месяце лечения. У одного пациента была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия, потребовалась отмена Bdq, у одного – повышение трансаминаз более чем в 5 раз и впервые выявленный вирусный гепатит С после начала лечения МЛУ/РУ-ТБ, потребовалось прерывание лечения более чем на 28 дней. Эти пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения длительностью не менее 18 месяцев.

Прогностические факторы неблагоприятного исхода у пациентов, включенных в исследование, представлены на рис. 4 и в табл. 5.

При проведении однофакторного анализа установлено, что такие факторы, как возраст старше 44 лет (отношение шансов (OR) – 0,99, 95% доверительный интервал (95% CI) 0,4–2,3, p=0,98), лечение туберкулеза в анамнезе (OR – 0,95, 95% CI 0,4–2,5, p=0,92), наличие ВИЧ-инфекции (OR – 1,2, 95% CI 0,3–5,3, p=0,8), вирусного гепатита С (OR – 2,1, 95% CI 0,7–5,3, p=0,14), принадлежность к мужскому полу пациента (OR – 0,84, 95% CI 0,3–2,1, p=0,7), наличие ишемической болезни сердца в анамнезе (OR – 2,3, 95% CI 0,9–5,7, p=0,75) и отсутствие трудоустройства у пациентов (OR – 1,2, 95% CI 0,5–2,7, p=0,7), не влияли на эффективность лечения пациентов, включенных в исследование. Эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с

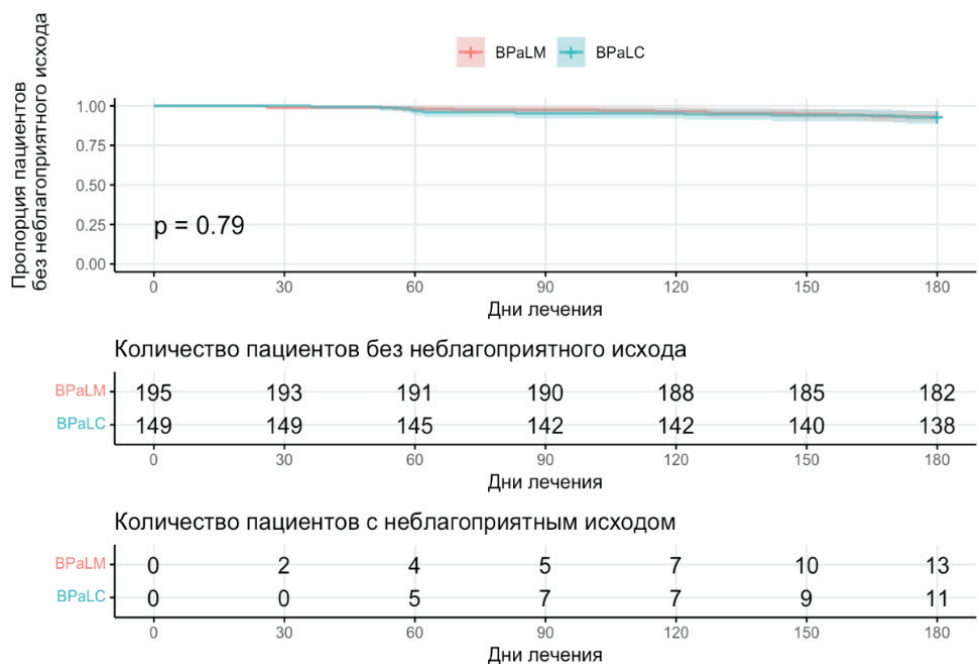


Рис. 3. Пропорция пациентов когорт BPaLM и BPaLC без неблагоприятного исхода (ось ординат) во времени по Каплану – Майеру, n=344

Fig. 3. Proportion of patients from BPaLM and BPaLC cohorts without unfavorable treatment outcome (y-axis) over time according to Kaplan – Meier, n=344

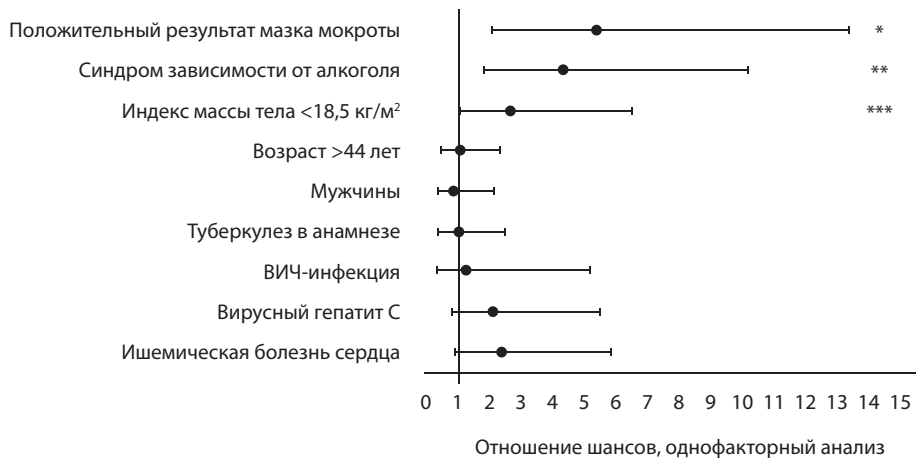


Рис. 4. Факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным исходом лечения у пациентов, включенных в исследование (однофакторный анализ)

Fig. 4. Factors, asso Clated with unfavorable treatment outcome in MDR/RR-TB patients included into the study (univariate analysis)

Примечания: * p=0,0003, ** p=0,0009, *** p=0,03.

Таблица 5
Факторы, ассоциирующиеся с неблагоприятным исходом лечения у пациентов, включенных в исследование (однофакторный и многофакторный анализ)
Table 5
Factors, asso Clated with unfavorable treatment outcome in MDR/RR-TB patients included into the study (univariate and multivariate analysis)

Показа- тели	Всего, n	Исход лечения		OR (95% CI)	p	aOR (95% CI)	p	aHR (95% CI)	p
		Успеш- ный исход	Неуспеш- ный исход						
		n (%)	n (%)						
Всего	344								
Положительный результат микроскопии мокроты до начала лечения									
Да	117	100 (85,5)	17 (14,5)	5,3 (2,2–14,2)	<0,001	5,5 (2,2– 15,0)	<0,001	5,0 (2,1–12,0)	<0,001
Нет	227	220 (96,9)	7 (3,1)						
Наличие синдрома зависимости от алкоголя									
Да	104	89 (85,6)	15 (14,4)	4,3 (1,9–10,6)	<0,001	4,3 (1,8– 11,0)	0,001	4,0 (1,7–9,1)	0,001
Нет	240	231 (96,2)	9 (3,8)						
Индекс массы тела менее 18,5 кг/м²									
Да	59	51 (86,4)	8 (13,6)	2,6 (1,0–6,0)	0,03	2,9 (1,1–7,5)	0,03	2,6 (1,1–6,1)	0,03
Нет	285	269 (94,4)	16 (5,6)						
Наличие гепатита С									
Да	50	44 (88,0)	6 (12,0)	2,1 (0,7–5,3)	0,14	–	–	–	–
Нет	294	276 (90,9)	18 (9,1)						
Наличие сахарного диабета	344								
Да	17	15 (88,0)	2 (12,0)	1,9 (0,3–7,1)	0,43	–	–	–	–
Нет	327	305 (93,3)	22 (6,7)						
Наличие ишемической болезни сердца									
Да	55	48 (87,3)	7 (12,7)	2,3 (0,9–5,7)	0,75	–	–	–	–
Нет	289	272 (94,1)	17 (5,9)						

Примечания: OR – отношение шансов, aOR – скорректированное отношение шансов, aHR – скорректированное отношение рисков (adjusted Hazard ratio).

пре-ШЛУ-ТБ, в сочетании с вирусным гепатитом С или ВИЧ-инфекцией и использованием режимов BPaLM/C составила 88,0% (44/50) и 92,0% (23/25) соответственно.

При проведении однофакторного и многофакторного логистического регрессионного анализа также установлено, что факторами, ассоциирующимися с неблагоприятным исходом лечения у пациентов, включенных в исследование, являлись положительные результаты микроскопии мокроты до начала лечения (OR 5,3, 95% CI 2,2–14,2, p=0,0003), скорректированное отношение шансов (aOR) – 5,5, 95% CI 2,2–15,0, p=0,0004), наличие синдрома зависимости от алкоголя (OR – 4,3, 95% CI 1,9–10,6, p=0,0009, aOR – 4,3, 95% CI 1,8–11,0, p=0,001), индекс массы тела <18,5 кг/м² (OR– 2,6, 95% CI 1,0–6,0, p=0,03, aOR – 2,9, 95% CI 1,1–7,5, p=0,03).

При проведении однофакторного и многофакторного регрессионного анализа методом пропорциональных рисков Кокса также установлено, что такие факторы, как положительные результаты микроскопии мокроты до начала лечения (отношение рисков (Hazard ratio) (HR) 5,0, 95% CI 2,1–12,1, $p=0,0003$, скорректированное отношение рисков (adjusted Hazard ratio) (aHR) – 5,0, 95% CI 2,1–12,0, $p=0,0004$), наличие синдрома зависимости от алкоголя (HR – 4,1, 95% CI 1,8–9,3, $p=0,0009$, aHR – 4,0, 95% CI 1,7–9,1, $p=0,001$), индекс массы тела $<18,5$ кг/м² (HR – 2,5, 95% CI 1,1–5,8, $p=0,03$, aHR – 2,6, 95% CI 1,1–6,1, $p=0,03$), являются факторами неблагоприятного исхода лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием режимов BPaLM и BPaLC.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы показали предварительные результаты эффективности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, с использованием полностью пероральных режимов лечения BPaLM и BPaLC длительностью 24 недели. Наши данные по эффективности режима BPaLM согласуются с данными исследования TB-PRACTECAL, проведенного в Республике Узбекистан, Южно-Африканской Республике и Республике Беларусь [5].

Включение пациентов в наше исследование было начато 15 февраля 2022 г. – до публикации обновленного руководства ВОЗ по лечению МЛУ/РУ-ТБ, в котором новой условной рекомендацией было предпочтительное использование режима BPaL и BPaLM длительностью 26 недель. Результаты дополнительных или текущих операционных исследований смогут быть использованы для корректировки и улучшения рекомендаций по внедрению режимов на основе BPaL [8].

В нашем исследовании мы также показали, что режим лечения BPaLC у пациентов с пре-ШЛУ-ТБ является сопоставимым по эффективности с режимом BPaLM у пациентов с МЛУ-ТБ, различия эффективности этих двух режимов лечения статистически не значимы ($p>0,05$). Добавление Cfz к схеме BPaL может способствовать повышению эффективности лечения пациентов с пре-ШЛУ-ТБ. Медиана [Q1; Q3] времени конверсии культуры мокроты составила 27,0 [26,2; 35,8] дня. У 96,3% пациентов конверсия культуры была достигнута в течение 2 месяцев от начала лечения.

По результатам анализа полученных данных выявлены различия в когортах пациентов, получавших режим BPaLM и BPaLC. В когорту пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, получавших режим BPaLM, достоверно чаще были включены мужчины ($\chi^2=4,41$, $p=0,04$) и пациенты с сопутствующей ишемической болезнью сердца ($\chi^2=6,86$, $p=0,01$), а в когорту пациентов, получавших режим BPaLC, – безработные пациенты ($\chi^2=8,45$, $p=0,004$). При проведении логистического регрессионного анализа установлено, что принадлежность к мужскому полу, наличие ишемической болезни сердца и отсутствие трудоустройства не влияли на эффективность лечения пациентов, включенных в исследование.

Все пациенты имели равный доступ к участию в исследовании независимо от пола, однако женщины составили лишь 25,9% пациентов в исследуемых когортах. Это соответствует доле женщин среди всех зарегистрированных случаев туберкулеза в Беларуси, которая составила 24% в 2022 г., а также данным Глобального доклада ВОЗ по туберкулезу [1].

Наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов, включенных в исследование, был синдром зависимости от алкоголя – у 104 (30,2%) пациентов. Такая

высокая частота данного сопутствующего заболевания остается одной из основных проблем борьбы с туберкулезом в стране и влияет на эффективность лечения пациентов с ТБ (aOR – 4,3, 95% CI 1,8–11,0, $p=0,001$, aHR – 4,0, 95% CI 1,7–9,1, $p=0,001$).

По данным исследования Nix-TB, которое было проведено в трех центрах Южной Африки, эффективность лечения через 6 месяцев после окончания терапии у 109 пациентов (71 – с пре-ШЛУ-ТБ по классификации ВОЗ 2021 г., и 38 – с МЛУ/РУ-ТБ без устойчивости к фторхинолонам) с применением 6–9-месячных режимов лечения BPaL и использованием Lzd в дозе 1200 мг в сутки составила 90% (89% и 92% соответственно) [10]. Повторное заболевание после окончания лечения было выявлено у 2 пациентов. У одного из двух пациентов был зарегистрирован рецидив туберкулеза, что было подтверждено при проведении полногеномного секвенирования изолятов МБТ, полученных до включения в исследование и при выявлении повторного заболевания [10].

По данным исследования ZeNix, проведенного в Южно-Африканской Республике, Грузии, Республике Молдова и Российской Федерации, – 181 пациент (160 – с пре-ШЛУ-ТБ по классификации ВОЗ 2021 г. и 21 – с МЛУ/РУ-ТБ без устойчивости к фторхинолонам), – эффективность лечения пациентов, получавших режим BPaL, через 26 недель после окончания терапии составила 88% (159/181). У 4 пациентов, успешно завершивших лечение, был выявлен рецидив ТБ в течение 26 недель после окончания лечения [7].

По данным исследования TB-PRACTECAL, проведенного в Республике Узбекистан, Южно-Африканской Республике и Республике Беларусь, у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, получавших стандартный режим лечения, BPaLM, BPaLC или BPaL эффективность лечения составила 52%, 89%, 81%, 77% соответственно. В когорте пациентов, получавших режимы лечения BPaLC и BPaL, в течение 72 недель от начала лечения были выявлены 1 и 3 рецидива или реинфекции соответственно [5]. Низкая эффективность стандартного режима лечения, установленная в исследовании, была обусловлена необходимостью приостановки или прекращения приема ПТЛП до окончания курса лечения из-за развития серьезного нежелательного явления и регистрации исхода лечения в соответствии с протоколом исследования [5].

В нашем исследовании было несколько сильных сторон, одной из которых являлось то, что исследование было общенациональным, условия его проведения приближались к программным: в исследование были включены пациенты национальной когорты, которые соответствовали критериям включения. Еще одной из сильных сторон было наличие механизмов пациент-ориентированной модели оказания противотуберкулезной помощи пациентам с МЛУ/РУ-ТБ, включающих при необходимости индивидуальное социальное сопровождение.

Ограничением исследования был недостаточный доступ к препаратам из режимов лечения с декабря 2022 г. и, как следствие, невозможность включить всех пациентов в исследование.

Таким образом, применение коротких эффективных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, BPaLM, BPaLC будет способствовать повышению эффективности лечения в первую очередь за счет повышения приверженности пациентов к лечению.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, в том числе с пре-ШЛУ-ТБ, с применением режимов ВРaLM и ВРaLC высокая и составляет, по предварительным данным, 93,3% (182/195) и 92,6% (138/149), $p > 0,05$, соответственно. Необходимо проведение дальнейшей оценки устойчивого успеха лечения.

Пациенты с положительным результатом микроскопии мокроты до начала лечения, синдромом зависимости от алкоголя, дефицитом массы тела имеют более низкие шансы на излечение.

Повышение приверженности пациентов с туберкулезом к лечению при применении режимов ВРaLM и ВРaLC будет способствовать улучшению эпидемической обстановки в стране.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization (WHO). The WHO Global Tuberculosis Report 2023. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373828/9789240083851-eng.pdf?sequence=1> (accessed 28 February 2024).
2. World Health Organization (WHO). Regional Office for Europe. Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2023–2030, 2023 Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/361921/72bg06e-AP-TB.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (accessed 28 February 2024).
3. World Health Organization The end TB strategy, 2015 Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/331326> (accessed 28 February 2024).
4. Halleux C.M., Falzon D., Merle C., et al. The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2018;22;51(3):1701643. doi: 10.1183/13993003.01643-2017.
5. Nyang'wa B.T., Berry C., Kazounis E., et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;22;387(25):2331-2343. doi: 10.1056/NEJMoa2117166.
6. Solans B.P., Imperial M.Z., Olugbosi M., et al Analysis of Dynamic Efficacy Endpoints of the Nix-TB Trial. *Clin Infect Dis.* 2023;8;76(11):1903–1910. doi: 10.1093/cid/ciad051.
7. Conradie F., Bagdasaryan T.R., Borisov S., et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022 Sep 1;387(9):810–823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.
8. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> (accessed 28 February 2024).
9. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240065116> (accessed 28 February 2024).
10. Conradie F., Diacon A.H., Ngubane N., et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020;382:893–902. doi: 10.1056/NEJMoa1901814.