



Оценка эффективности 9 и 6-месячных режимов лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым или рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь

Н. В. ЯЦКЕВИЧ¹, Э. ГУРБАНОВА², Г. Л. ГУРЕВИЧ¹, Е. М. СКРЯГИНА¹

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно - практический центр пульмонологии и фтизиатрии», г. Минск, Беларусь

² Европейское региональное бюро ВОЗ, г. Копенгаген, Дания

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести оценку эффективности 39 и 24-недельных режимов лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым или рифампицин-устойчивым туберкулезом (МЛУ/ПУ-ТБ).

Материалы и методы. Проведена оценка эффективности 39 и 24-недельных режимов лечения, включающих бедаквалин, левофлоксацин, линезолид, клоfazимин и циклосерин или деламанид (модифицированные короткие режимы лечения – мКРЛ) и бедаквалин, претоманид, линезолид, моксифлоксацин (ВРPaLM), в когортах пациентов с МЛУ/ПУ-ТБ.

Результаты. Из 550 и 139 пациентов, включенных в исследование мКРЛ и SMARRTT (режим ВРPaLM) с декабря 2019 г. по октябрь 2021 г. и с марта 2022 г. по август 2022 г., у 90,7% (487/537) и 94,2% (131/139) был зарегистрирован успешный исход лечения соответственно, 13 пациентов были исключены из исследования мКРЛ, продолжив лечение по индивидуальной схеме. Медиана (МЕ) и квартили [Q1-Q3] времени конверсии культуры мокроты у пациентов, получавших мКРЛ и ВРPaLM, составили 30,0 (25,0-56,0) и 27,0 (25,0-29,8) дней ($p<0,01$) соответственно. Прогностическим фактором неблагоприятного исхода для режимов ВРPaLM и мКРЛ был положительный результат микроскопии мокроты до начала лечения (ОШ – 7,92, 95% ДИ 1,5-41,0, $p=0,014$; ОШ – 1,97, 95% ДИ 1,1–3,5, $p=0,02$ соответственно), а для режима мКРЛ – еще и срок конверсии посева мокроты >90 дней (ОШ – 3,35, 95% ДИ 1,2–9,5, $p=0,03$).

Выводы. Эффективность режимов мКРЛ и ВРPaLM у пациентов с МЛУ/ПУ-ТБ высокая (90,7% и 94,2% соответственно). Пациенты с положительным результатом микроскопии мокроты и поздней конверсией посева мокроты имеют более низкие шансы на излечение.

Ключевые слова: мультирезистентный/рифампицин-устойчивый туберкулез легких, эффективность лечения.

Для цитирования: Яцкевич Н. В., Гурбанова Э., Гуревич Г. Л., Скрягина Е. М. Оценка эффективности 9 и 6 месячных режимов лечения пациентов с множественно лекарственно-устойчивым или рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2023. – Т. 101, № 6. – С. 34–41. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-34-41>

Evaluation of Effectiveness of 9- and 6-Month Treatment Regimens in Patients with Multiple Drug Resistant or Rifampicin-Resistant Tuberculosis in the Republic of Belarus

N.V. YATSKEVICH¹, E. GURBANOVA², G.L. GUREVICH¹, E.M. SKRYAGINA¹

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

² WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of 39- and 24-week treatment regimens in patients with multiple drug resistant or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB).

Subjects and Methods. We evaluated the effectiveness of 39- and 24-week treatment regimens containing bedaquiline, levofloxacin, linezolid, clofazimine, and cycloserine or delamanid (modified short-course regimens - mSCR) and bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin (BPaLM), in cohorts of patients with MDR/RR-TB.

Results. Of the 550 and 139 patients were included in the mSCR and SMARRTT Studies (BPaLM regimen) from December 2019 to October 2021 and from March 2022 to August 2022, 90.7% (487/537) and 94.2% (131/139) achieved a successful treatment outcome, respectively, 13 patients were excluded from the mSCR Study and continued treatment according to an individual regimen. Median (ME) and quartiles [Q1-Q3] of sputum culture conversion time in patients treated with mSCR and BPaLM made 30.0 (25.0-56.0) and 27.0 (25.0-29.8) days ($p<0.01$) respectively. The prognostic factor for an unfavorable outcome for the BPaLM and mSCR regimens was a positive sputum microscopy result before treatment (OR – 7.92, 95% CI 1.5 – 41.0, $p = 0.014$; OR – 1.97, 95% CI 1.1–3.5, $p=0.02$, respectively), and for the mSCR regime, the time of sputum culture conversion >90 days was an additional prognostic factor (OR – 3.35, 95% CI 1.2–9.5, $p=0.03$).

Conclusions. The effectiveness of the mSCR and BPaLM regimens in patients with MDR/RR-TB is high (90.7% and 94.2%, respectively). Patients with positive sputum microscopy and late sputum culture conversion have a lower chance of cure.

Key words: multiple drug resistant/rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis, treatment effectiveness.

For citation: Yatskevich N.V., Gurbanova E., Gurevich G.L., Skryagina E.M. Evaluation of effectiveness of 9- and 6-month treatment regimens in patients with multiple drug resistant or rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023, vol. 101, no. 6, pp. 34–41. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-6-34-41>

Для корреспонденции:

Яцкевич Наталья Викторовна
E-mail: yahoravanatallia@mail.ru

Correspondence:

Natalia V. Yatskevich
Email: yahoravanatallia@mail.ru

Введение

Республика Беларусь входит в число 30 стран мира с высоким бременем множественно лекарственно-устойчивого и рифампицин-устойчивого туберкулеза (МЛУ/РУ-ТБ) и в число 18 стран высокого приоритета Европейского региона по туберкулезу (ТБ) в связи с высокой распространенностью МЛУ/РУ-ТБ [7]. Общая продолжительность режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ, применявшихся до декабря 2022 г., составляла не менее 18 месяцев. Эффективность этих режимов в Республике Беларусь составила 73% в когорте 2018 г., что выше по сравнению со средним показателем по региону (56% – в когорте 2018 г.) [1, 2]. Разработка эффективных и безопасных коротких режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ является актуальной задачей во всем мире.

Впервые применение стандартизированного короткого режима лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с сохраненной чувствительностью микобактерий туберкулеза (МБТ) к фторхинолонам (Fq) длительностью 9–12 месяцев было рекомендовано ВОЗ в 2016 г. В интенсивной фазе лечения в течение 4–6 месяцев применялись семь противотуберкулезных препаратов (ПТП), включая гатифлоксацин (или моксифлоксацин (Mfx), канамицин, протионамид (Pto), клофазимин (Cfz), изониазид в высокой дозе (Nh), пиразинамид (Z), этамбутол (E), а в фазе продолжения (в течение 5 мес.) четыре ПТП: гатифлоксацин (или Mfx), Cfz, Z, E. Эффективность лечения при данном режиме составила 84% по сравнению с 62% при использовании длительных режимов [9]. За последнее десятилетие три новых ПТП – бедаквилин (Bdq), деламанид (Dlm) и претоманид (Pa) были одобрены Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (USFDA) и Европейским медицинским агентством (EMA) на основании результатов II фазы клинических испытаний лекарственных препаратов. В ноябре 2019 г. ВОЗ созвала международную независимую группу экспертов для подготовки обновленного руководства по лечению МЛУ/РУ-ТБ на основе данных об эффективности режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием новых ПТП [3]. В июне 2020 г. ВОЗ

опубликовала обновленные рекомендации, в которых рекомендовала стандартный короткий режим лечения МЛУ/РУ-ТБ с заменой инъекционного препарата на бедаквилин в комбинации с левофлоксацином (Lfx)/Mfx, Cfz, Nh, этионамидом (Eto)/Pto, Z, E. Эффективность лечения этого короткого безинъекционного режима составила 73,0% [5]. Пациентам с устойчивостью возбудителя к Fq было предложено использовать режим лечения длительностью 6–9 месяцев, состоящий из Bdq, Pa, линезолида (Lzd) (BPaL) в рамках операционных исследований (ОИ) до получения дополнительных данных о эффективности [5].

В 2022 г. группой по разработке руководств (ГРП) ВОЗ были проанализированы данные исследования TB-Practecal. На первом этапе изучались эффективность и безопасность трех режимов лечения длительностью 24 недели: BPaL с применением Mfx (BPaLM); BPaL с применением Cfz (BPaLC); BPaL в сравнении со стандартным режимом лечения. В изучаемых режимах Lzd назначался в дозе 600 мг в течение 16 недель, с 17 по 24 неделю – в дозе 300 мг. На втором этапе было продолжено изучение эффективности и безопасности режима BPaLM [6]. Также ГРП была проанализирована эффективность 6-месячных режимов лечения BPaL при проведении клинического исследования ZeNiX. Пациентам с МЛУ/РУ-ТБ линезолид назначался в дозе 1200 мг в течение 26 недель или 9 недель, а также в дозе 600 мг в течение 26 недель или 9 недель. В результате анализа были определены оптимальная доза Lzd – 600 мг и продолжительность приема Lzd – 26 недель [6].

В декабре 2022 г., после анализа данных о безопасности и эффективности коротких режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ, ВОЗ опубликовала обновленное руководство по лечению пациентов с МЛУ/РУ-ТБ [6]. На основании проведенного анализа в настоящее время предпочтительными режимами лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ являются BPaLM и BPaL. Длительность лечения составляет 26 недель с возможностью продления режима BPaL до 39 недель. При наличии противопоказаний для данных режимов может быть назначен стандартный короткий режим лечения, рекомендованный ВОЗ в 2020 г. с возможной заменой этионамида на линезолид [6].

Tack I., Dumicho A., Ohler L., et al. проведен мета-анализ применения стандартных коротких режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ длительностью 9-12 месяцев, рекомендованных ВОЗ. Авторами установлено, что эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при применении короткого режима с заменой инъекционного лекарственного препарата бедаквилином, а этионамида линезолидом составила 75,2% [4].

Стандартная короткая схема лечения МЛУ/РУ-ТБ, рекомендованная ВОЗ в 2020 г., имеет определенные ограничения для программного использования в странах Европейского региона ВОЗ из-за регионального профиля лекарственной устойчивости МБТ к ПТП, таким как изониазид, пиразинамид, этамбутол и этионамид. В связи с этим ВОЗ рекомендовала странам документально подтверждать эффективность замены любого из ПТП в стандартной схеме лечения МЛУ/РУ-ТБ в условиях операционных исследований [8]. В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [6, 9] применяются короткие режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в рамках ОИ модифицированных коротких режимов лечения (мКРЛ), состоящих из Bdq, Lfz, Lzd, Cfz и циклосерина (Cs) или Dlm и операционного исследования SMARRTT (режим ВРaLM). Длительность режима мКРЛ составляет 39 недель, режима ВРaLM – 24 недели.

Цель исследования

Провести оценку эффективности 39 и 24-недельных режимов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование эффективности лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь, получавших мКРЛ и режим ВРaLM. Протоколы исследования одобрены 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: в ОИ мКРЛ с декабря 2019 г. по октябрь 2021 г. и в ОИ SMARRTT (режим ВРaLM) с марта 2022 г. по август 2022 г. и соответствовали критериям включения (рис 1).

Критерии включения в исследование: ТБ органов дыхания, других органов (A15, A18.1-A18.8) с устойчивостью МБТ к рифампицину либо клинически диагностированный ТБ на основании тесного контакта с подтвержденным случаем МЛУ/РУ-ТБ; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

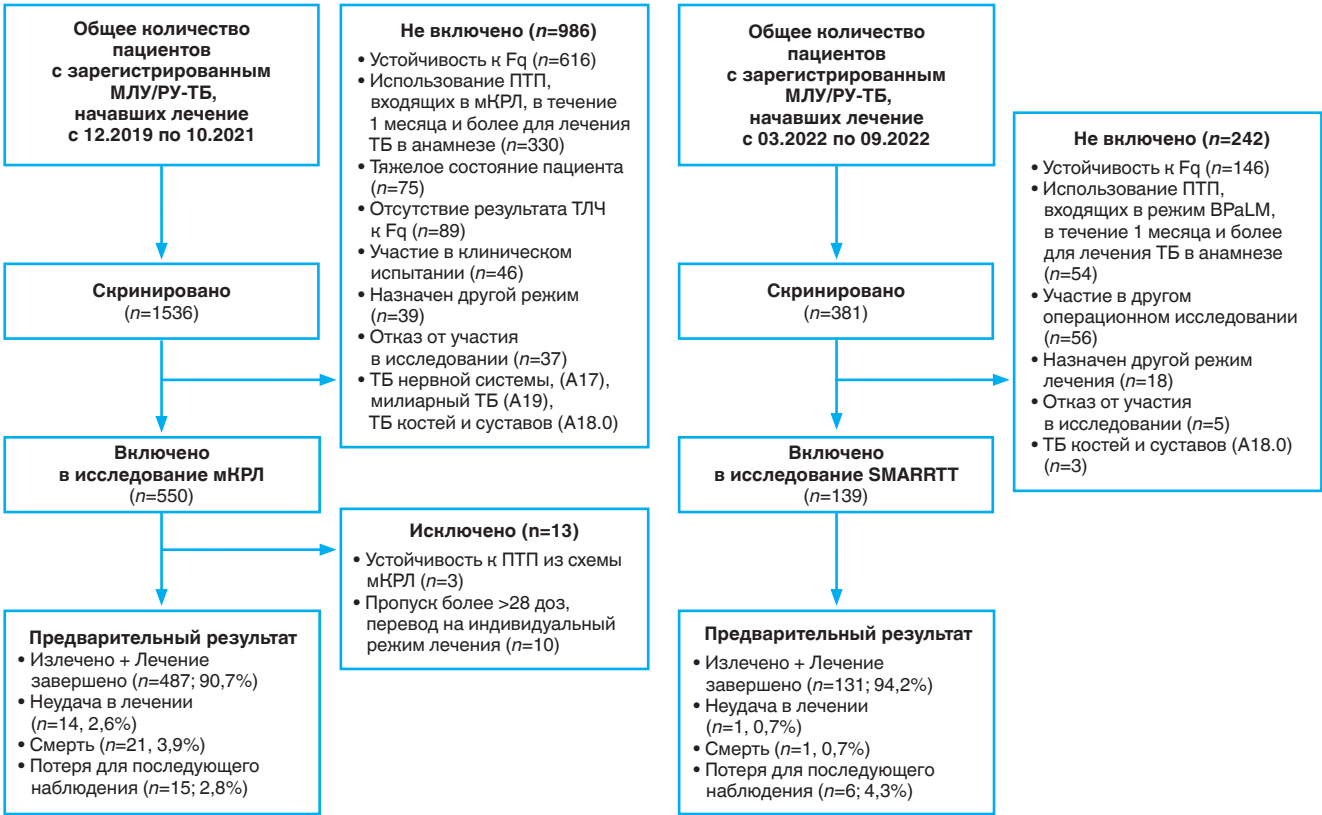


Рис. 1. Схема включения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в ОИ мКРЛ, декабрь 2019 – октябрь 2021 и ОИ SMARRTT, март 2022 – август 2022

Fig. 1. Scheme of inclusion of patients with MDR/RR-TB in the mSCR Study, December 2019 – October 2021, and the SMARRTT Study, March 2022 – August 2022

Критерии не включения: устойчивость МБТ к ПТП, применяемым в схеме лечения; ТБ нервной системы (A17); ТБ костей и суставов (A18.0); применение ПТП в течение одного месяца и более до назначения данной схемы; интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений по формуле L.S. Fridericia, ≥ 501 мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови. Также критериями не включения в исследование мКРЛ были отсутствие результата теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) к Fq; милиарный ТБ (A19); активность аспаратаминотрансферазы (АСаТ) или аланинаминотрансферазы (АЛаТ), превышающая верхнюю границу нормы в 3 раза и более; уровень расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) <30 мл/мин/1,73 м²; тяжелое состояние пациента (индекс Карновского <40).

Критериями исключения из когорты пациентов, получающих короткие режимы лечения, были: выявление устойчивости МБТ к ПТП, применяемым в схеме лечения, по результатам ТЛЧ из культуры диагностического материала, полученного до начала лечения; пропуск более 28 доз ПТП, 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 МБТ 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 41 пациента проведено бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование ткани легкого, полученной при видеоторакоскопии и/или торакотомии, у 15 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование плевральной жидкости и/или плевры, и/или фибрина, у 1 – бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование мочи.

После проведения обследования и подписания информированного согласия пациентам назначался мКРЛ, включающий комбинацию из 5 ПТП (Bdq, Lfx, Lzd, Cfz, Cs или Dlm) или режим лечения, включающий комбинацию из 4 ПТП (Bdq, Pa, Lzd, Mfx). При назначении режима ВРaLM доза линезолида 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 104 (15,4%), рецидив ТБ – у 196 (29,0%), в исправительном учреждении находились ранее 115 (17,0%) пациентов. Исходно и ежемесячно на протяжении

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (%)

Table 1. Characteristics of the patients enrolled in the study, absolute number (%)

Показатель		Когорта пациентов		p χ^2
		мКРЛ, n=537	ВРaLM, n=139	
		абс (%)	абс (%)	
Пол	Мужской	427 (79,5)	107 (77,0)	>0,05
	Женский	110 (20,5)	32 (23,0)	
Возраст, лет	< 15	1 (0,2)	0 (0,0)	>0,05
	15-24	18 (3,4)	6 (4,3)	
	25-34	69 (12,8)	17 (12,2)	
	35-44	143 (26,6)	34 (24,5)	
	45-54	144 (26,8)	43 (30,9)	
	55-64	113 (21,0)	28 (20,1)	
	≥ 65	49 (9,1)	11 (7,9)	
Индекс массы тела менее 18,5 кг/м ²	Да	81 (15,1)	23 (16,5)	>0,05
	Нет	456 (84,9)	116 (83,5)	
Лечение ТБ в анамнезе	Да	162 (30,2)	34 (24,5)	>0,05
	Нет	375 (69,8)	105 (75,5)	
Лица без определенного места жительства	Да	17 (3,2)	2 (1,4)	>0,05
	Нет	520 (96,8)	137 (98,6)	
Употребление наркотиков	Да	4 (0,7)	1 (0,7)	>0,05
	Нет	533 (99,3)	138 (99,3)	
Безработные	Да	243 (45,3)	48 (34,5)	5,17; 0,023
	Нет	294 (54,7)	91 (65,5)	
Пребывание в исправительном учреждении	Да	105 (19,6)	11 (7,9)	10,5; 0,001
	Нет	432 (80,4)	128 (92,1)	

всей терапии проводился регулярный мониторинг ЭКГ, лабораторных показателей. Оценивались предварительные результаты лечения по окончании химиотерапии.

Сбор первичной информации по характеристике профиля эффективности и безопасности осуществляли с помощью форм, разработанных Европейским региональным бюро ВОЗ, с использованием пакета Microsoft Word, Microsoft Excel, базы RedCap и EpiInfo; статистическую обработку – с применением пакетов EpiInfo, Statistica 8.0, Microsoft Excel, ресурса «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators.html>). Оценка зависимости сроков конверсии мокроты от длительности лечения выполнена по Каплану–Майеру. Для проверки достоверности различий частот между двумя независимыми группами использовали χ^2 Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера, медиан – U-критерий Манна-Уитни. Различия показателей между группами считали статистически значимыми при $p<0,05$. Однофакторный анализ проведен для вы-

явления прогностических факторов неблагоприятных исходов лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ при использовании режимов ВРaLM и мКРЛ, а также для сравнения результатов лечения в когортах. Многофакторный анализ проведен для выявления влияния различий показателей между группами на исход лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

Результаты исследования

В исследование мКРЛ и режима ВРaLM включены 550 и 139 пациентов соответственно, 13 пациентов были исключены из исследования мКРЛ и продолжили лечение по индивидуальной схеме (рис.1).

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

Как видно из табл. 2, у пациентов, включенных в исследование, синдром зависимости от алкоголя выявлен у 234 (34,6%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 95 (14,1%), вирусный гепатит С – у 60 (8,9%), ВИЧ-инфекция – у 40 (5,9%). ВИЧ-инфекция выявлена у 14 женщин и 26 мужчин. Минимальный уровень CD4 клеток был 23 клетки/мл, максимальный – 1155 клеток/мл. Статистически значимые различия между когортами выявлены только по синдрому алкогольной зависимости, по остальным заболеваниями показатели сопоставимы.

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у пациентов, включенных в исследование

Table 2. Comorbidities of patients enrolled in the study

Сопутствующие заболевания		Когорта пациентов		p χ^2
		мКРЛ, n=537	ВРaLM, n=139	
		абс (%)	абс (%)	
Вирусный гепатит В	Да	9 (1,7)	4 (2,9)	>0,05
	Нет	528 (98,3)	135 (97,1)	
Вирусный гепатит С	Да	46 (8,6)	14 (10,1)	>0,05
	Нет	491 (91,4)	125 (89,9)	
Сахарный диабет	Да	21 (3,9)	7 (5,0)	>0,05
	Нет	516 (96,1)	132 (95,0)	
Инфекция ВИЧ	Да	30 (5,6)	10 (7,2)	>0,05
	Нет	507 (94,4)	129 (92,8)	
Ишемическая болезнь сердца	Да	72 (13,4)	23 (16,5)	>0,05
	Нет	465 (86,6)	116 (83,5)	
Хроническая почечная недостаточность	Да	10 (1,9)	2 (1,4)	>0,05
	Нет	527 (98,1)	137 (98,6)	
Периферическая нейропатия	Да	13 (2,4)	3 (2,2)	>0,05
	Нет	524 (97,6)	136 (97,8)	
Синдром алкогольной зависимости	Да	198 (36,9)	36 (25,9)	0,015
	Нет	339 (63,1)	103 (74,1)	
Инфекция Covid-19	Да	26 (4,8)	3 (2,2)	>0,05
	Нет	511 (95,2)	136 (97,8)	

Таблица 3. Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование по когортам

Table 3. Main characteristics of the tuberculosis disease in the patients enrolled in the study, by cohorts

Показатель		Когорта пациентов		χ^2 ; p
		мКРЛ, n=537 (100,0)	ВРaLM, n=139 (100,0)	
		абс (%)	абс (%)	
Распространенность процесса в легких	Односторонние изменения	286 (53,3)	89 (64,0)	7,38; 0,025
	Двусторонние изменения	246 (45,8)	47 (33,8)	
	Нет	5 (0,9)	3 (2,2)	
Локализация процесса	Легочный	512 (95,3)	128 (92,1)	>0,05
	Легочный и внелегочный	20 (3,7)	8 (5,8)	
	Внелегочный	5 (0,9)	3 (2,2)	
Наличие полости распада в легких	Да	195 (36,3)	57 (41,0)	>0,05
	Нет	342 (63,7)	82 (59,0)	
Экссудативный плеврит туберкулезной этиологии	Да	18 (3,4)	8 (5,8)	>0,05
	Нет	519 (96,6)	131 (94,2)	
ТБ периферических лимфоузлов	Да	1 (0,2)	2 (1,4)	>0,05
	Нет	536 (99,8)	137 (98,6)	
ТБ гортани	Да	0 (0)	1 (0,7)	>0,05
	Нет	537 (100,0)	138 (99,3)	
ТБ внутригрудных лимфоузлов	Да	2 (0,4)	0 (0)	>0,05
	Нет	535 (99,6)	139 (100,0)	
ТБ кишечника	Да	1 (0,2)	0 (0)	>0,05
	Нет	536 (99,8)	139 (100,0)	
Мочеполовой ТБ	Да	3 (0,6)	0 (0)	>0,05
	Нет	534 (99,4)	139 (100,0)	

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

При проведении многофакторного регрессионного анализа не установлено влияния различий факторов (отсутствие работы, пребывание в исправительном учреждении, наличие синдрома зависимости от алкоголя и распространенность процесса в легких) на исход лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием режима ВРaLM и мКРЛ ($aR^2=0,009$, $p=0,048$).

При проведении бактериологического исследования диагностического материала было установлено, что у 100 и 486 пациентов, получавших режим ВРaLM и мКРЛ соответственно, был выявлен положительный результат посева мокроты. Конверсия мокроты на первом месяце лечения была достигнута у 77,0% (77/100) и 53,1% (258/486), на втором – у 19,0% (19/100) и у 31,1% (151/486), на третьем – у 4,0% (4/100) и 12,6% (61/486) пациентов соответственно, на четвертом – у 3,3% (16/486) пациентов, получавших мКРЛ (рис. 2). Медиана [интерквартильный интервал] времени

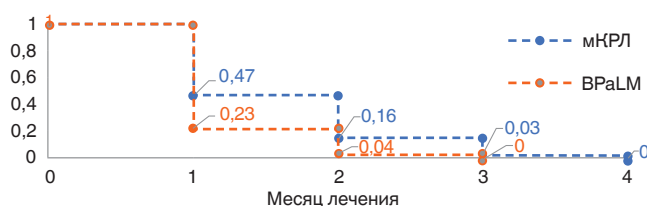


Рис. 2. Пропорция положительных microbiологических исследований (ось ординат) на МБТ во времени по Каплану–Майеру у пациентов когорт мКРЛ, $n = 486$ и ВРaLM, $n = 100$

Fig. 2. Proportion of positive results of microbiological tests (y-axis) for M. tuberculosis over time according to Kaplan-Meier in patients from the cohorts of mSCR, $n = 486$, and BPaLM, $n = 100$

конверсии культуры мокроты у пациентов, получавших ВРaLM и мКРЛ, составила 27,0 (25,0–29,8) и 30,0 (25,0–56,0) дней ($p < 0,01$) соответственно. У 96,0% и 84,2% пациентов конверсия культуры была достигнута в течение 2 месяцев от начала лечения с использованием режима ВРaLM и мКРЛ соответственно.

У пациентов, получавших мКРЛ и ВРaLM, исход лечения «излечен» и «лечение завершено» был достигнут у 90,7% (487/537) и 94,2% (131/139) пациентов соответственно, исход «потеря для последующего наблюдения» – у 2,8% (15/537) и 4,8% (6/139) пациентов, исход «неудача в лечении» – у 14 (2,6%) и 1 (0,7%) пациента (рис. 1). Исход «неудача в лечении» у пациента, получавшего режим ВРaLM, зарегистрирован вследствие возникновения серьезного нежелательного явления (СНЯ) – желудочковой экстрасистолии на первом месяце лечения, необходимости отмены исследуемого режима лечения и назначения пациенту индивидуального режима лечения длительностью не менее 18 месяцев.

Основной причиной исхода «неудача в лечении» у пациентов, получавших мКРЛ (6 пациентов), являлось развитие одного или несколько СНЯ (инфекция Covid-19, инфаркт миокарда, увеличение активности АСаТ, нейропатия, удлинение интервала QTcF, диарея) на 2–9 месяце лечения и временная приостановка приема или отмена ПТП, вследствие чего пациентам не удавалось принять 273 дозы в течение 43 недель. Данные пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения или им было необходимо отменить ПТП. Отказался от лечения 1 пациент в связи с 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, получавших мКРЛ, была выявлена реверсия мокроты на 5–9 месяце лечения, пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения в соответствии с результатами ТЛЧ МБТ.

У пациентов с сочетанием легочного и внелегочного МЛУ/РУ-ТБ, получавших мКРЛ и ВРaLM,

исход «излечен» и «лечение завершено» был достигнут у 88,0% (22/25) и 90,9% (10/11) соответственно. У 1 пациента с экссудативным плевритом и режимом ВРaLM зарегистрирован исход «потеря для последующего наблюдения». Умерли во время лечения с применением мКРЛ 2 пациента с сочетанием легочного туберкулеза с экссудативным плевритом туберкулезной этиологии. Смертельный исход не был связан с приемом ПТП: 1 пациент умер вследствие COVID-19, 1 – вследствие абсцесса печени. Еще у 1 пациента с сочетанием легочного туберкулеза и экссудативного плеврита туберкулезной этиологии зарегистрирован исход «неудача в лечении» в связи с реверсией мокроты на 5-м месяце лечения, пациент был переведен на индивидуальный режим лечения в соответствии с результатами ТЛЧ МБТ.

При проведении однофакторного анализа установлено, что прогностическим фактором неблагоприятного исхода режима ВРaLM и мКРЛ был положительный результат микроскопии мокроты до начала лечения (ОШ=7,92; 95%ДИ 1,5–41,0; $p=0,014$; ОШ=1,97; 95%ДИ 1,1–3,5; $p=0,02$ соответственно), а еще для мКРЛ – возраст старше 45 лет (ОШ=2,9; 95%ДИ 1,5–5,8; $p=0,002$), наличие ИБС (ОШ=2,2; 95%ДИ 1,1–4,5; $p=0,02$), развитие СНЯ (без учета СНЯ со смертельным исходом) (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; $p=0,03$).

* В республике Беларусь экссудативный плеврит относится к внелегочному туберкулезу

Выводы

1. В результате проведенного оперативного исследования установлено, что эффективность лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с применением мКРЛ и режима ВРaLM является высокой и составляет 90,7% (487/537) и 94,2% (131/139) соответственно.

2. Выявлено, что пациенты с положительным результатом микроскопии мокроты до начала применения мКРЛ и режима ВРaLM имеют более низкие шансы на излечение (ОШ=7,92; 95%ДИ 1,5–41,0; $p=0,014$; и ОШ=1,97; 95%ДИ 1,1–3,5; $p=0,02$ соответственно), а при использовании мКРЛ еще и при более поздней конверсии посева мокроты (ОШ=3,35; 95%ДИ 1,2–9,5; $p=0,03$).

3. Применение эффективных коротких режимов лечения повышает приверженность пациентов к лечению. Исход «потеря для последующего наблюдения» зарегистрирован у 2,8% и 4,3% пациентов, получавших мКРЛ и режим ВРaLM соответственно. Повышение приверженности пациентов с МЛУ/РУ-ТБ к лечению будет способствовать улучшению эпидемической обстановке в стране.

Исследование мКРЛ проводилось при финансовой поддержке «Специальной программы по научным исследованиям и подготовке специалистов в области тропических болезней», спонсорами которой выступают ЮНИСЕФ, ПРООН, Всемирный банк и ВОЗ, исследование режима ВРaLM – при финансовой поддержке Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, ВОЗ.

The Study mSCR was supported by the Special Program for Research and Training in Tropical Diseases, sponsored by UNICEF, UNDP, the World Bank, and WHO, and the ВРaLM Study was funded by Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria, and WHO.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global tuberculosis Report 2021. – Geneva : World Health Organization, 2021. – 43 p.
2. 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. – Vol. 51: 1701643. – P. 1-5.
3. Mirzayev F., Viney K., Linh N.N., et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 57: 2003300. – P. 1-19.
4. Tack I., Dumicho A., Ohler L., et al. 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.* – 2021. – Vol. 73, N 9. – P. e3563-e3571.
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 98 p.
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. – Geneva: World Health Organization, 2022. – 112 p.
7. WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025: background document. – Geneva: World Health Organization, 2021. – 13 p.
8. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 75 p.
9. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 56 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии»
220053, Беларусь, г. Минск, Долгиновский тракт, 157

Яцкевич Наталья Викторовна

Кандидат медицинских наук, доцент,
ведущий научный сотрудник
E-mail: yahoravanatallia@mail.ru

Гуревич Геннадий Львович

Доктор медицинских наук, профессор, директор,
член-корреспондент Национальной академии наук
Беларуси
E-mail: ge.guver@gmail.com

REFERENCES

1. Global tuberculosis Report 2021. Geneva, World Health Organization, 2021, 43 p.
2. 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, vol. 51:1701643, pp. 1-5.
3. Mirzayev F., Viney K., Linh N.N. et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur. Respir. J.*, 2021, vol. 57:2003300, pp. 1-19.
4. Tack I., Dumicho A., Ohler L. et al. 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.*, 2021, vol. 73, no. 9, pp. e3563-e3571.
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020, 98 p.
6. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, World Health Organization, 2022, 112 p.
7. WHO global lists of high burden countries for tuberculosis (TB), TB/HIV and multidrug/rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB), 2021–2025: background document. Geneva, World Health Organization, 2021, 13 p.
8. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, World Health Organization, 2020, 75 p.
9. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva, World Health Organization, 2016, 56 p.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Republican Scientific and Practical Center
of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus
157 Dolginovsky Road,
Minsk, Belarus Republic, 220053

Natalia V. Yatskevich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Leading Researcher
Email: yahoravanatallia@mail.ru

Gennady L. Gurevich

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Director, Correspondent Member
of the Belarus National Academy of Sciences
Email: ge.guver@gmail.com

Скрягина Елена Михайловна
Доктор медицинских наук, профессор,
заместитель директора по научной работе
E-mail: alena.skrahina@gmail.com

Европейское региональное бюро ВОЗ
DK-2100 Дания, Копенгаген, Мармореvej 51

Гурбанова Эльмира
Доктор медицинских наук, профессор, консультант
E-mail: gurbanovae@who.int

Elena M. Skryagina
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Deputy Director for Research
Email: alena.skrahina@gmail.com

WHO Regional Office for Europe
Marmorvej 51, Copenhagen, Denmark DK-2100

Elmira Gurbanova
Doctor of Medical Sciences, Professor, Advisor
Email: gurbanovae@who.int

Поступила 31.03.2023

Submitted as of 31.03.2023