



Оценка безопасности 9- и 6-месячных режимов лечения пациентов с 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 безопасности 39- и 24-недельных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ).

Материалы и методы. Когорты пациентов с РУ-ТБ, пролеченных по режимам: модифицированные короткие режимы лечения (мКРЛ) – 550 пациентов, и по режиму ВРPaLM – 139 пациентов. Оценка серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и особого интереса нежелательных явлений (ОИНЯ) 3 степени тяжести и выше проведена в соответствии со шкалой оценки степени тяжести EndTB, версия 5.

Результаты. В когорте мКРЛ выявлено 113 СНЯ, в когорте ВРPaLM – 12 СНЯ, как минимум 1 СНЯ выявлено у 16,0% и 7,2% пациентов соответственно. В когорте мКРЛ у 5,8% пациентов выявлены 37 ОИНЯ. Из 150 СНЯ/ОИНЯ, выявленных в когорте мКРЛ, 78,7% разрешились, 4,0% разрешаются, 0,7% разрешились с последствиями, 2,7% не были разрешены. Из 12 СНЯ в когорте ВРPaLM 66,7% разрешились, 16,7% разрешаются, 8,3% разрешились с последствиями. Препараты были отменены в 16,8% СНЯ, в 8,1% ОИНЯ в когорте мКРЛ, и в 25,0% СНЯ – в когорте ВРPaLM. В когорте мКРЛ во время лечения умер 21 пациент, лишь у 6 нельзя исключить влияния ПТП на летальный исход, у 15 такой связи не было. В когорте ВРPaLM умер 1 пациент вследствие прогрессирования сопутствующего онкологического заболевания.

Выводы. СНЯ/ОИНЯ возникают редко при применении режимов мКРЛ и ВРPaLM и редко приводят к прекращению лечения. Надлежащий мониторинг и ведение возникших СНЯ/ОИНЯ являются важным компонентом клинической практики.

Ключевые слова: множественно-лекарственно-устойчивый /рифампицин-устойчивый туберкулез, безопасность лечения.

Для цитирования: Яцкевич Н.В., Гурбанова Э., Гуревич Г.Л., Скрягина Е.М. Оценка безопасности 9- и 6-месячных режимов лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом в Республике Беларусь // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 1. – С. 34–39. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-34-39>

Evaluation of Safety of 9- and 6-Month Treatment Regimens in Patients with 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 safety of 39- and 24-week treatment regimens in the patients with rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB).

Subjects and Methods. Cohorts of patients with RR-TB were treated with the following regimens: 550 patients received modified short course treatment regimens (mSCT), and 139 patients were treated with BPaLM regimen. Serious adverse events (SAEs) and adverse events of special interest (AESI) of grade 3 or higher were assessed according to the EndTB Severity Grading Scale, Version 5.

Results. In mSCT cohort, 113 SAEs were reported, in BPaLM cohort, 12 SAEs were reported, at least 1 SAE was reported in 16.0% and 7.2% of patients, respectively. In mSCT cohort, 37 AESI were reported in 5.8% of patients. Of the 150 SAEs/AESI reported in mSCT cohort, 78.7% have resolved, 4.0% are being resolved, 0.7% have resolved with sequelae, and 2.7% have not resolved. Of the 12 SAEs in BPaLM cohort, 66.7% have resolved, 16.7% are being resolved, and 8.3% have resolved with sequelae. Drugs were discontinued in 16.8% of SAEs, 8.1% of AESI in mSCT cohort, and 25.0% of SAEs in BPaLM cohort. In mSCT cohort, 21 patients died during treatment, only in 6 patients the influence of anti-tuberculosis drugs on the fatal outcome could not be ruled out, in 15 cases there was no such a correlation. In BPaLM cohort, 1 patient died due to progression of concomitant cancer.

Conclusions. SAEs/AESI rarely occur with mSCT and BPaLM regimens and rarely lead to treatment discontinuation. Appropriate monitoring and management of SAEs/AESI is an important component of clinical practice.

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

For citation: Yatskevich N.V., Gurbanova E., Gurevich G.L., Skryagina E.M. Evaluation of safety of 9- and 6-month treatment regimens in patients with rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 1, pp. 34–39. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-1-34-39>

Для корреспонденции:

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

Correspondence:

Natalia V. Yatskevich
Email: yahoravanatallia@mail.ru

Введение

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью/рифампицин-устойчивый туберкулез (МЛУ/РУ-ТБ) представляет актуальную проблему 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 [2].

Заболеваемость ТБ в Республике Беларусь составляет 15,0 на 100 тысяч человек, смертность – 1,1 на 100 тысяч человек. Среди впервые выявленных пациентов уровень МЛУ/РУ-ТБ в 2021 году составил 37,6%, среди ранее леченных – 63%. Токсичность применяемых режимов химиотерапии способствует развитию нежелательных явлений и низкой приверженности пациентов к лечению [1]. В настоящее время при лечении МЛУ/РУ-ТБ применяются три новых противотуберкулезных препарата (ПТП) – бедаквилин (*Bdq*), деламанид (*Dlm*) и претоманид (*Pa*), которые были одобрены Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США (US FDA) и Европейским медицинским агентством (ЕМА) на основании результатов *IIb* фазы клинических испытаний лекарственных препаратов. В 2015 году ВОЗ разработала пакет активного мониторинга и управления безопасностью противотуберкулезных лекарств (аМБЛ), предлагая национальным программам осуществлять активную и систематическую клиническую и лабораторную оценку состояния пациентов, получающих ПТП, для выявления, лечения и информирования о подозреваемой или подтвержденной токсичности лекарственных препаратов [1]. Разработанная ВОЗ система аМБЛ должна применяться всегда, независимо от получаемого пациентом режима химиотерапии МЛУ/РУ-ТБ, для принятия необходимых мер по обеспечению надлежащего уровня мониторинга и оперативного реагирования на нежелательные явления, наряду с контролем ответа на лечение и его результаты.

С 2016 года ВОЗ рекомендовала применять стандартизированный короткий режим лечения [5], а в случае замены ПТП в рекомендованных схемах лечения МЛУ/РУ-ТБ проводить операционные исследования для оценки эффективности и безопасности разработанных режимов. В 2020 году

ВОЗ рекомендовала применять режим, состоящий из *Bdq*, *Pa*, линезолида (*Lzd*) (ВРaL) длительностью 6-9 месяцев у пациентов с устойчивостью к фторхинолонам в рамках операционных исследований до получения дополнительных данных о его эффективности и безопасности [3]. Внедрение новых безинъекционных режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ с использованием новых ПТП с сокращением продолжительности химиотерапии должно привести к повышению безопасности лечения, приверженности пациентов к лечению, значительной оптимизации затрат, предотвращению риска нозокомиальной передачи инфекции, что в итоге приведет к снижению бремени МЛУ/РУ-ТБ.

В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [3, 4, 6] у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ применяются: в рамках операционного исследования модифицированный короткий режим лечения (мКРЛ) (включающий *Bdq*, левофлоксацина (*Lfz*), *Lzd*, клофазимина (*Cfz*) и циклосерина (*Cs*) или *Dlm*) и операционное исследование SMARTRT (это режим ВРaL дополненный моксифлоксацином (*Mfx*) – ВРaLM). Длительность мКРЛ у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ составляет 39 недель, режима ВРaLM – 24 недели.

Цель исследования

Провести оценку безопасности мКРЛ и режима ВРaLM длительностью 9 и 6 месяцев в когортах пациентов с МЛУ/РУ-ТБ.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование безопасности 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 безопасности мКРЛ и режима ВРaLM включены 550 пациентов с МЛУ/РУ-ТБ (436 мужчин, 114 женщин, средний возраст $\pm$ стандартное отклонение – $47,1 \pm 12,8$ лет) и 139 (107 мужчин, 32 женщины, средний возраст $\pm$ стандартное отклонение – $47,1 \pm 13,2$ лет) соответственно. Включенные в исследование пациенты получали лечение в Республике Беларусь с приме-

нением мКРЛ с декабря 2019 г. по октябрь 2021 г., а с применением режима ВРaLM – с марта 2022 г. по август 2022 г.

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

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

После проведения обследования и подписания информированного согласия пациентам назначался мКРЛ, включающий комбинацию из 5 пероральных препаратов (*Bdq*, *Lfx*, *Lzd*, *Cfx*, *Cs* или *Dlm*) или режим лечения ВРaLM, включающий комбинацию из 4 пероральных препаратов (*Bdq*, *Pa*, *Lzd*, *Mfx*). При назначении режима доза линезолида составляла 600 мг в течение 16 недель, затем – 300 мг в течение 8 недель. Были исключены из исследования эффективности мКРЛ 13 пациентов, у которых получена устойчивость МБТ к препаратам, применяемым в схеме, или они пропустили более 28 доз. Эти пациенты вошли в оценку безопасности мКРЛ до момента исключения из исследования.

Исходно и ежемесячно на протяжении всей терапии проводился регулярный мониторинг ЭКГ, лабораторных показателей. Сбор первичной информации по характеристике профиля безопасности осуществляли с помощью форм, разработанных Европейским региональным бюро ВОЗ, с использованием пакета Microsoft Word и Microsoft Excel, базы RedCap и EpiInfo; статистическую обработку проводили с применением пакетов EpiInfo, Statistica 8.0 и Microsoft Excel. Для проверки достоверности различий частот между двумя независимыми группами использовали χ^2 Пирсона, в том числе с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера. Для проверки достоверности различий медиан применяли U-критерий Манна–Уитни. Различия показателей между группами считали

статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценка серьезных нежелательных явлений (СНЯ) и особого интереса нежелательных явлений (ОИНЯ) 3 степени тяжести и выше проведена в соответствии со шкалой оценки степени тяжести EndTB, версия 5 от 14.11.2016, разработанной экспертами EndTB на основе шкалы оценки степени тяжести Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний США (НИИ) от ноября 2007 г. и шкалы общих терминологических критериев нежелательных явлений (CTCAE) Национального института онкологии США (NCI), версия 4.03 от 14.06.2010. Однофакторный анализ проведен с целью выявления прогностических факторов развития СНЯ у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с использованием мКРЛ и режима ВРaLM, а также с целью сравнения безопасности лечения в когортах.

Результаты исследования

У пациентов, включенных в исследование мКРЛ и режима ВРaLM, дефицит массы тела был выявлен у 84/550 (15,2%) и 23/139 (16,5%) ($p > 0,05$), рецидив ТБ – у 166/550 (30,2%) и 34/139 (24,5%) ($p > 0,05$), в исправительном учреждении находились 107/550 (19,5%) и 11/139 (7,9%) ($\chi^2 - 10,4$; $p = 0,001$) пациентов соответственно. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были: синдром зависимости от алкоголя – у 206/550 (37,5%) и 36/139 (25,9%) ($\chi^2 - 6,5$; $p = 0,01$); ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 72/550 (13,1%) и 23/139 (16,5%) ($p > 0,05$); вирусный гепатит С – у 50/550 (9,1%) и 14/139 (10,1%) ($p > 0,05$); ВИЧ-инфекция – у 33/550 (6,0%) и 10/139 (7,2%) ($p > 0,05$) пациентов соответственно. Односторонние изменения в легких были выявлены у 294/550 (53,5%) и 89/139 (64,0%) ($\chi^2 - 5,03$; $p = 0,03$), двусторонние – у 251/550 (45,6%) и 47/139 (33,8%) ($\chi^2 - 6,32$; $p = 0,01$), полости распада в легких – у 202/550 (36,7%) и 57/139 (41,0%) ($p > 0,05$), внелегочный ТБ – у 26/550 (4,7%) и 11/139 (7,9%) ($p > 0,05$) пациентов соответственно.

У пациентов, включенных в исследование, проведена оценка частоты СНЯ и ОИНЯ 3 степени и выше, зарегистрированных во время лечения с применением мКРЛ и режима ВРaLM. Общее количество СНЯ, выявленных у пациентов и включенных в исследование, представлено в табл. 1. Как видно из табл. 1, статистически значимой разницы по количеству СНЯ между когортами не установлено. У 2 пациентов, получавших режим ВРaLM, было выявлено увеличение активности амилазы, у пациентов когорты мКРЛ таких случаев не зарегистрировано (разница рисков (РР) = 0,014, 95% ДИ 0,004 – 0,05).

Общее количество ОИНЯ 3 и 4 степени у пациентов когорты мКРЛ представлено в табл. 2.

Наиболее частыми ОИНЯ 3 и 4 степени при применении мКРЛ были миелосупрессия в 78,4% (29/37) случаев и нейропатия – в 10,8% (4/37) случаев.

Таблица 1. Количество серьезных нежелательных явлений у пациентов обеих когорт

Table 1. Number of serious adverse events in the patients from both cohorts

Вид СНЯ	Количество СНЯ	
	мКРЛ абс(%)	ВРaLM абс(%)
Диарея	20 (17,7)	(0)
Увеличение активности трансаминаз	18 (15,9)	2 (16,7)
Удлинение QTcF	12 (10,6)	0 (0)
Острая почечная недостаточность	13 (11,5)	2 (16,7)
COVID-19	10 (8,8)	0 (0)
Миелосупрессия	6 (5,3)	1 (8,3)
Онкологическое заболевание	6 (5,3)	2 (16,7)
Колит/ <i>C. difficile</i> инфекция	5 (4,4)	1 (8,3)
Прогрессирование Ишемической болезни сердца/ Острая сердечная недостаточность	5 (4,4)	0 (0)
Гепатит	2 (1,8)	0 (0)
Увеличение уровня билирубина	2 (1,8)	0 (0)
Увеличение активности амилазы	0 (0)	2 (16,7)
Желудочковая экстрасистолия	0 (0)	1 (8,3)
Запор	0 (0)	1 (8,3)
Другие *	14 (12,4)	0 (0)
Всего	113 (100,0)	12 (100,0)

Примечание: * абсцесс печени – 1 (0,9%), аллергическая реакция – 1 (0,9%), ВИЧ-ассоциированный энцефалит – 1 (0,9%), кишечная непроходимость – 1 (0,9%), легочное кровотечение – 1 (0,9%), многоформная экссудативная эритема – 1 (0,9%), неврит зрительного нерва – 1 (0,9%), острое нарушение мозгового кровообращения – 1 (0,9%), отравление этиловым спиртом – 1 (0,9%), перелом – 1 (0,9%), прогрессирование хронической обструктивной болезни легких – 1 (0,9%), судороги – 1 (0,9%), суицид – 1 (0,9%), тяжелая открытая черепно-мозговая травма – 1 (0,9%)
Note: * liver abscess – 1 (0.9%), allergic reaction – 1 (0.9%), HIV-associated encephalitis – 1 (0.9%), intestinal obstruction – 1 (0.9%), pulmonary bleeding – 1 (0.9%), exudative erythema multiforme – 1 (0.9%), optic neuritis – 1 (0.9%), acute cerebrovascular accident – 1 (0.9%), ethyl alcohol poisoning – 1 (0.9%), fracture – 1 (0.9%), progression of chronic obstructive pulmonary disease – 1 (0.9%), seizures – 1 (0.9%), suicide – 1 (0.9%), and severe open craniocerebral injury – 1 (0.9%)

Таблица 2. Общее количество нежелательных явлений особого интереса 3 и 4 степени у пациентов когорты мКРЛ

Table 2. Total number of grade 3 and 4 adverse events of special interest in the patients from mSCT cohort

Вид ОИНЯ 3 и 4 степени тяжести	В когорте мКРЛ абс (%)
Миелосупрессия	29 (78,4)
Нейропатия	4 (10,8)
Увеличение активности аспаратаминотрансферазы	3 (8,1)
Увеличение уровня билирубина	1 (2,7)
Всего	37 (100,0)

Таблица 3. Количество серьезных нежелательных явлений и особого интереса нежелательных явлений 3 и 4 степени по месяцам лечения у пациентов обеих когорт

Table 3. Number of serious adverse events and grade 3 and 4 adverse events of special interest by treatment month in the patients from both cohorts

Месяц лечения	Количество СНЯ/ОИНЯ		χ^2 ; p
	мКРЛ абс (%)	ВРaLM абс (%)	
1	20 (13,3)	5 (42,7)	4,84; 0,03
2	34 (22,7)	1 (8,3)	>0,05
3	22 (14,7)	1 (8,3)	>0,05
4	12 (8,0)	1 (8,3)	>0,05
5	13 (8,7)	2 (16,7)	>0,05
6	14 (9,3)	2 (16,7)	>0,05
7	10 (6,7)	–	–
8	13 (8,7)	–	–
9	12 (8,0)	–	–
Всего	150 (100,0)	12 (100,0)	–

Количество СНЯ и ОИНЯ 3 и 4 степени по месяцам лечения у пациентов, включенных в исследование мКРЛ и режима ВРaLM, представлено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, максимальное количество СНЯ и ОИНЯ 3 и 4 степени при применении мКРЛ и режима ВРaLM было выявлено на 1-3 и 1 месяце лечения соответственно. Медиана (IQR) времени до появления нежелательных явлений в когорте пациентов, получавших мКРЛ, составила 87,0 (43,0-177,0) дней, режим ВРaLM – 66,5 (15,3; 140,0) дней (U – 636,0; p = 0,09).

У пациентов, получавших мКРЛ, по сравнению с пациентами, получавшими режим ВРaLM, в 2,2 раза чаще были выявлены СНЯ – у 88/550 (16,0%) и 10/139 (7,2%) пациентов соответственно, отношение рисков (ОР)=2,2; 95% ДИ 1,19–4,16; p=0,01) (табл. 4).

Таблица 4. Частота развития серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (%)

Table 4. Incidence of serious adverse events in the patients included in the study, absolute number (%)

Параметры	Число пациентов		χ^2 ; p
	мКРЛ, n=550 абс (%)	ВРaLM, n=139 абс (%)	
СНЯ не было	462 (84,0)	129 (92,8)	7,05; 0,008
СНЯ были	88 (16,0)	10 (7,2)	7,05; 0,008
1 СНЯ	70 (12,7)	8 (5,8)	4,70; 0,03
2 СНЯ	12 (2,2)	2 (1,4)	>0,05
3 СНЯ	5 (0,9)	0 (0)	>0,05
4 СНЯ	1 (0,2)	0 (0)	>0,05

У 5,8% (32/550) пациентов когорты мКРЛ были выявлены ОИНЯ 3 или 4 степени, из них у 28 пациентов выявлен один вид, у 3 – два вида, у 1 пациента – 3 вида. У пациентов, получавших режим

Таблица 5. Последствия серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование, абсолютное число (%)

Table 5. Sequelae of serious adverse events in the patients included in the study, absolute number (%)

Последствия СНЯ	Число пациентов		χ^2 ; p
	мКРЛ абс (%)	ВРaLM абс (%)	
Смерть	11 (9,7)	1 (8,3)	>0,05
Угроза жизни	20 (17,7)	3 (25,0)	>0,05
Госпитализация/продление госпитализации	35 (31,0)	1 (8,3)	6,04; 0,01
Стойкая или значительная нетрудоспособность/инвалидность	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Иное	47 (41,6)	7 (58,3)	>0,05
Всего	113 (100,0)	12 (100,0)	–

ВРaLM, ОИНЯ 3 или 4 степени зарегистрированы не были (разница рисков (РР)=0,058; 95% ДИ 0,03–0,08). Последствия серьезных нежелательных явлений у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, у пациентов, получавших мКРЛ и режим ВРaLM, наиболее частым последствием СНЯ были состояния, отнесенные к категории «Иное», которые не угрожали жизни, но требовали снижения дозы ПТП, приостановки лечения или отмены ПТП. У пациентов, получавших мКРЛ, по сравнению с пациентами, получавшими режим ВРaLM, в 3,73 раза чаще была необходима госпитализация или ее продление из-за развития СНЯ (ОР=8,8, 95% ДИ 1,22–64,0, p=0,03). В когорте мКРЛ один или несколько ПТП были отменены – в 16,8% (19/113) случаев СНЯ и 8,1% (3/37) случаев ОИНЯ. В когорте ВРaLM – в 16,7% (2/12) случаев СНЯ был отменен линезолид, режим лечения отменен у 1/12 (8,3%) пациента из-за развития экстрасистолии на первом месяце лечения. После отмены исследуемого режима пациенту был назначен индивидуальный режим длительностью не менее 18 месяцев. Исходы СНЯ и ОИНЯ 3 и 4 степени у пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 6.

Таблица 6. Исходы серьезных нежелательных явлений и особого интереса нежелательных явлений 3 и 4 степени в когортах пациентов

Table 6. Outcomes of serious adverse events and grade 3 and 4 adverse events of special interest in the cohorts

Исход СНЯ и ОИНЯ	Число пациентов		χ^2 ; p
	мКРЛ абс (%)	ВРaLM абс (%)	
Разрешилось	118 (78,7)	8 (66,7)	4,2; 0,04
Разрешается	6 (4,0)	2 (16,7)	>0,05
Разрешилось с последствиями	1 (0,7)	1 (8,3)	>0,05
Не разрешилось	4 (2,7)	0 (0)	–
Умер	21 (14,0)	1 (8,3)	>0,05
Всего	150 (100,0)	12 (100,0)	–

У пациентов когорты мКРЛ и когорты ВРaLM большинство СНЯ и ОИНЯ 3 и 4 степени (78,7% и 63,6% соответственно) разрешились. Во время лечения с применением мКРЛ умер 21 пациент. У 6 пациентов нельзя исключить влияния ПТП на смертельный исход: 4 пациента умерли от прогрессирования ИБС/сердечной недостаточности; 1 – вследствие суицида; 1 – в результате развития колита. В 15 случаях летальный исход не был связан с приемом ПТП: 6 пациентов умерло вследствие прогрессирования онкологической патологии; 1 – от тяжелой открытой черепно-мозговой травмы; 1 – от ВИЧ-ассоциированного энцефалита; 3 – от COVID-19; 1 – от легочного кровотечения; 1 – от абсцесса печени; 1 – от прогрессирования ХОБЛ. В когорте ВРaLM умер 1 пациент – летальный исход не был связан с приемом ПТП и был следствием прогрессирования онкологического заболевания.

При проведении однофакторного анализа установлено, что прогностическим фактором развития СНЯ без летального исхода в когорте мКРЛ было наличие сопутствующей патологии: хронической почечной недостаточности (отношение шансов (ОШ)=5,8, 95% ДИ 1,7–19,4, p=0,009) и ИБС (ОШ=3,68; 95% ДИ 2,1–6,6; p<0,0001). Прогностическим фактором развития СНЯ без летального исхода в когорте ВРaLM было наличие ИБС (ОШ=7,78; 95% ДИ 1,9–31,7; p<0,004). Случаи с летальным исходом были исключены из анализа прогностических факторов развития СНЯ.

Выводы

1. Модифицированные короткие режимы лечения и режим ВРaLM при назначении пациентам с рифампицин-устойчивым туберкулезом характеризуются хорошим профилем безопасности. СНЯ и ОИНЯ возникают при применении мКРЛ и режима ВРaLM, однако возникают нечасто (у 16,0% и 7,2% пациентов соответственно) и редко приводят к прекращению лечения по этим режимам. Отмена одного или нескольких ПТП была необходима в 16,8% случаев развития СНЯ и в 8,1% случаев развития ОИНЯ в когорте мКРЛ, а также в 25,0% случаев развития СНЯ в когорте ВРaLM.

2. Выявлено, что пациенты с наличием хронической почечной недостаточности и ИБС при применении мКРЛ (ОШ=5,8, 95% ДИ 1,7–19,4, p=0,009; ОШ=3,68, 95% ДИ 2,1–6,6, p<0,0001 соответственно) и ИБС при применении режима ВРaLM (ОШ=7,78, 95% ДИ 1,9–31,7, p<0,004) имеют более высокие шансы развития СНЯ.

3. Мониторинг и ведение нежелательных явлений является важным компонентом надлежащей клинической практики при лечении пациентов с ТБ.

Поддержка публикации. 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.

Publication Support. The study of mSCT was sponsored by Special Program for Research and Training in Tropical Diseases and co-sponsored by UNICEF, UNDP, World Bank, 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. 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, № 3. – P.1701643.

2. Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2023–2030. – Geneva: World Health Organization, 2022. – 67 p.

3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 98 p.

4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. – Geneva: World Health Organization, 2022. – 112 p.

5. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. – Geneva: World Health Organization, 2016. – 56 p.

6. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. – Geneva: World Health Organization, 2020. – 75 p.

REFERENCES

1. 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, no. 3, – P. 1701643.

2. Tuberculosis Action Plan for the WHO European Region 2023–2030. Geneva, World Health Organization, 2022, 67 p.

3. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. Geneva, World Health Organization, 2020, 98 p.

4. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, World Health Organization, 2022, 112 p.

5. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Geneva, World Health Organization, 2016, 56 p.

6. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2020. Geneva, World Health Organization, 2020, 75 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.gurev@gmail.com

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

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

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

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.gurev@gmail.com

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