



УДК 616-002.5:615.33.035.1

## ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОДИФИЦИРОВАННЫХ КОРОТКИХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ С УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ К РИФАМПИЦИНУ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Яцкевич Н. В.<sup>1,2</sup>, Гурбанова Э.<sup>3</sup>, Гуревич Г. Л.<sup>1</sup>, Солодовникова В. В.<sup>1</sup>, Ветушко Д. А.<sup>1</sup>,  
Тышко М. А.<sup>1</sup>, Данькова А. В.<sup>1</sup>, Скрягина Е. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр  
пульмонологии и фтизиатрии»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь;

<sup>3</sup> Клиника по лечению болезней легких, Тартуский университет,  
г. Тарту, Эстония

**Реферат.** В Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ разработаны модифицированные короткие режимы лечения (мКРЛ) пациентов с рифампицин устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ).

Цель исследования состояла в проведении предварительной оценки эффективности мКРЛ у пациентов с РУ-ТБ. Было проведено проспективное исследование эффективности мКРЛ, содержащих бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин и циклосерин или деламамид.

Из 506 пациентов, которые были включены с декабря 2019 по сентябрь 2021 г., 10 пациентов исключены из исследования, продолжили лечение по стандартному режиму, 89,9 % (446/496) имели бактериологически благоприятный исход, 4,2 % — умерло, у 2,8 % — зарегистрирована неудача в лечении, 3,0 % — были потеряны для последующего наблюдения.

Таким образом, эффективность мКРЛ у пациентов с РУ-ТБ высокая и составляет 89,9 %. Необходимо проведение дальнейшей оценки устойчивого успеха лечения.

**Ключевые слова:** туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, рифампицин устойчивый туберкулез, эффективность лечения.

**Введение.** Несмотря на то, что заболеваемость туберкулезом в Республике Беларусь за последние десять лет снизилась на 68 % (с 50,6 до 16,0 на 100 тыс. человек), а смертность — на 85 % (с 7,8 до 1,2 на 100 тыс. человек), Республика Беларусь входит в число стран с высоким бременем туберкулеза в связи с высоким удельным весом туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / рифампицин устойчивым туберкулезом (МЛУ/РУ-ТБ). Среди впервые выявленных пациентов уровень МЛУ/РУ-ТБ в 2021 г. составил 37,6 %, среди ранее леченных — 63 %. Лечение пациентов с МЛУ/РУ-ТБ по сравнению с лекарственно-чувствительным туберкулезом длительное, составляет не менее 18 месяцев, эффективность низкая. В когорте 2018 г. показатель успешного лечения МЛУ/РУ-ТБ в Республике Беларусь составил 73 % [1]. Низкая эффективность связана с длительностью стандартных режимов

лечения, их токсичностью и, как следствие, развитием нежелательных явлений и низкой приверженностью [2].

После нескольких десятилетий отсутствия новых противотуберкулезных лекарственных средств три новых лекарственных средства — бедаквилин, деламамид и претоманид — были одобрены Европейским агентством по лекарственным средствам и в случае бедаквилина — Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США при ускоренных процедурах регистрации для лечения МЛУ/РУ-ТБ [2, 3]. ВОЗ также разработала временные правила использования этих лекарственных средств в рамках новых режимов лечения МЛУ/РУ-ТБ и туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) [2].

В 2016 г. ВОЗ проанализировала данные об эффективности и безопасности стандартизованного укороченного режима лечения пациен-

тов с МЛУ/РУ-ТБ продолжительностью 9–12 месяцев, состоящего из инъекционного лекарственного средства второго ряда, фторхинолона, этионамида, этамбутола, изониазида в высоких дозах, пиразинамида, клофазимина (Cfz), и опубликовала условную рекомендацию по его применению. Эффективность данного режима составила 85 % [6, 7]. В 2019 г. ВОЗ проведен анализ результатов программного применения укороченного перорального режима, в котором инъекционное лекарственное средство второго ряда было заменено бедаквилином (Bdq). Эффективность данного режима сопоставима с эффективностью укороченного стандартизированного режима химиотерапии с применением инъекционного лекарственного средства. Тем не менее, схема лечения по-прежнему состояла из семи лекарственных средств, длительность лечения составляла 9–12 месяцев [4, 5]. В Республике Беларусь этот режим лечения не может быть использован из-за регионального профиля лекарственной устойчивости *M. Tuberculosis* (МБТ), например, к изониазиду и этионамиду.

С 2018 г. в Республике Беларусь в соответствии с рекомендациями ВОЗ [4, 5] разработаны и применяются короткие режимы лечения пациентов с МЛУ/РУ-ТБ в рамках операционного исследования с использованием лекарственных средств из группы А (бедаквилин (Bdq), левофлоксацин (Lfx), линезолид (Lzd), группы В (Cfz, циклосерин (Cs) и группы С (деламанид (Dlm) [4, 5]. Длительность лечения составляет 9 месяцев.

**Цель работы** — проведение предварительной оценки эффективности модифицированных коротких режимов лечения, включающих бедаквилин, левофлоксацин, линезолид, клофазимин, циклосерин или деламанид у пациентов с рифампицин устойчивым туберкулезом.

**Материалы и методы.** В исследование включено 506 пациентов (409 мужчин, 97 женщин в возрасте от 13 до 87 лет), которые соответствовали критериям включения и начали лечение с декабря 2019 по сентябрь 2021 г. Режим лечения, включающий Bdq, Lfx, Lzd, Cfz и Cs был назначен 501 (99 %) пациенту, Bdq, Lfx, Lzd, Cfz и Dlm — 5 (1 %) пациентам. Все лекарственные средства применялись в течение 9 месяцев, пациенты получали 273 дозы в течение 39–43 недель. Режим лечения с заменой циклосерина деламанидом применялся в случаях, когда пациент ранее получал циклосерин более месяца и с учетом

индивидуальной переносимости химиотерапии.

**Критерии включения** в исследование:

- 1) информированное согласие на включение в данное исследование и участие в последующем наблюдении;
- 2) бактериологически подтвержденный туберкулез (ТБ), для которого получены первичные лабораторные данные об устойчивости как минимум к рифампицину.

**Критерии исключения:**

- 1) неспособность принимать лекарственные средства внутрь;
- 2) прием каких-либо лекарственных средств, для которых противопоказан одновременный прием лекарственных средств, используемых в мКРЛ в рамках исследования;
- 3) наличие в анамнезе аллергии или гиперчувствительности к каким-либо лекарственным средствам, включенным в мКРЛ;
- 4) наличие подтвержденной устойчивости к фторхинолону и другим лекарственным средствам мКРЛ с точными и воспроизводимыми результатами теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) (Bdq, Lzd, Cfz, Dlm);
- 5) лечение ТБ лекарственными средствами, входящими в мКРЛ в течение как минимум одного месяца;
- 6) туберкулезный менингит, милиарный туберкулез, туберкулезный остеомиелит;
- 7) интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращений (QT с поправкой по формуле Fridericia),  $\geq 500$  мс по ЭКГ на момент скрининга на фоне коррекции водно-электролитного баланса сыворотки крови;
- 8) уровень аспарагинаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы, превышающий верхнюю границу нормы в 3 раза и более;
- 9) клиренс креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела;
- 10) очень тяжелое клиническое состояние (индекс Карновского < 40 или шкала ECOG = 4).

Всем пациентам проведены общеклинические исследования, микроскопическое, бактериологическое (на плотной среде и с использованием Bactec MGIT), молекулярно-генетическое (Xpert MTB/Rif и LPA) исследование мокроты, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. У 6 пациентов проведено микроскопическое, бактериологическое, молекулярно-генетическое исследование ткани легкого, полученной при видеоторако-

скопии и/или торакотомии, плевральной жидкости, мочи или периферического лимфоузла.

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

Сбор первичной информации по характеристике профиля эффективности осуществляли с помощью разработанных Европейским

региональным бюро ВОЗ форм с использованием пакета Microsoft Excel, базы EpiInfo, статистическую обработку — с применением пакетов Statistica, EpiInfo.

Оценка зависимости сроков абациллирования от длительности лечения выполнена по Каплану — Майеру.

**Результаты и их обсуждение.** Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1.

У пациентов, включенных в исследование, были зарегистрированы сопутствующие заболевания (таблица 2).

Таблица 1 — Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Абсолютное число	Удельный вес, %
Количество пациентов	506	100,0
Количество мужчин/женщин	409/97	80,8/19,2
Возраст:		
<18	7	1,4
18–29	31	6,1
30–39	102	20,2
40–49	149	29,4
50–59	132	26,1
≥60	85	16,8
Не работают	236	46,6
Учащиеся	7	1,4
Пенсионеры	55	10,9
Лечение туберкулеза в анамнезе	159	31,4

Таблица 2 — Сопутствующие заболевания пациентов с РУ/МЛУ-ТБ

Диагноз	Абсолютное число	Удельный вес, %
Количество пациентов	506	100,0
Синдром зависимости от алкоголя	193	38,1
Дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м <sup>2</sup> )	74	14,6
Ишемическая болезнь сердца	68	13,4
Вирусный гепатит:		
В	7	1,4
С	44	8,7
В и С	2	0,4
ВИЧ-инфекция	27	5,3
Сахарный диабет	20	4,0
Периферическая полинейропатия	13	2,6
Хроническая болезнь почек	11	2,2

Наиболее частым сопутствующим заболеванием у пациентов, включенных в исследование, был синдром зависимости от алкоголя — у 193 пациентов (38,1 %), ишемическая болезнь сердца — у 68 (13,4 %), вирусный ге-

патит С — 44 (8,7 %), ВИЧ-инфекция — 27 (5,3 %). ВИЧ-инфекция выявлена у 8 женщин, 19 мужчин, уровень CD4 клеток составил в среднем  $\pm$  стандартное отклонение —  $390,2 \pm 310,8$  клеток/мл (таблица 3).

Таблица 3 — Уровень CD4 клеток у пациентов с ВИЧ-ассоциированным РУ/МЛУ-ТБ, включенных в исследование

ВИЧ-инфицированные	Количество пациентов	Уровень CD4, клеток/мл		
		Средний	Минимальный	Максимальный
Мужчины	19	355,5	47,0	637,0
Женщины	8	520,1	117,0	1355
Всего	27	390,2	47,0	1355,0

При проведении рентгенологического исследования органов грудной клетки распад легочной ткани был выявлен у 183 (36,2 %) пациентов с РУ/МЛУ-ТБ (таблица 4). Односторонний процесс без распада был выявлен у 200, с распадом — у 71, двусторонний процесс

без распада — у 119, с распадом — у 112, экссудативный плеврит туберкулезной этиологии был выявлен у 17, туберкулез внутригрудных лимфоузлов — у 2, периферических лимфоузлов — у 1, мочеполовой туберкулез — у 3, туберкулез кишечника — у 1 пациента.

Таблица 4 — Распространенность процесса по данным рентгенологического обследования у пациентов с РУ/МЛУ-ТБ

Распространенность процесса	Количество пациентов	Удельный вес, %
Односторонний процесс:		
с распадом	71	14,0
без распада	200	39,5
Двусторонний процесс:		
с односторонним распадом	60	11,9
с двусторонним распадом	52	10,3
без распада	119	23,5
Легочное и внелегочное поражение	20	4,0
В том числе экссудативный плеврит туберкулезной этиологии	16	3,2
Туберкулез внутригрудных лимфоузлов	2	0,4
Мочеполовой туберкулез	1	0,2
Туберкулез кишечника	1	0,2
Внелегочное поражение	4	0,8
В том числе экссудативный плеврит туберкулезной этиологии	1	0,2
Туберкулез периферических лимфоузлов	1	0,2
Мочеполовой туберкулез	2	0,4

При проведении бактериологического исследования биологического материала до начала лечения культура МБТ была выявлена у 489 пациентов. Пять пациентов, у которых в посеве мокроты была выявлена культура МБТ, умерли до конверсии мокроты, 4 — были потеряны для последующего наблюдения до конверсии мокроты, 1 пациент отказался от лечения из-за наличия онкологического заболевания. У 11 пациентов с отрицательным посевом мокроты устойчивость к рифампици-

ну, чувствительность к фторхинолонам подтверждена молекулярно-генетическими тестами (Xpert MTB/Rif и LPA), у 6 пациентов — только при исследовании ткани легкого, плевральной жидкости, мочи или периферического лимфоузла. Прекращение бактериовыделения на первом месяце лечения было выявлено у 55,3 % (265/479), на втором — у 28,8 % (138/479), на третьем — у 11,7 % (56/479), на четвертом — у 4,2 % (20/479) пациентов (таблица 5, рисунок 1).

Таблица 5 — Сроки конверсии мокроты у пациентов с РУ/МЛУ-ТБ, включенных в исследование ( $n = 482$ )

Конверсия мокроты	Количество пациентов	Удельный вес, %
На 1-м месяце	265	55,3
На 2-м месяце	138	28,8
На 3-м месяце	56	11,7
На 4-м месяце и более	20	4,2
Всего	479	100,0

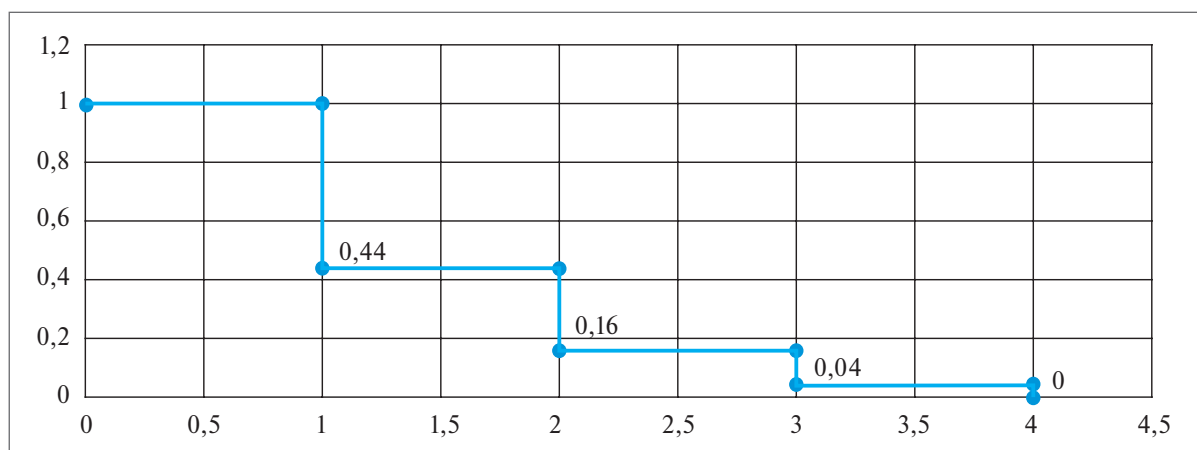


Рисунок 1 — Пропорция положительных посевов на МБТ во времени по Каплану – Майеру у пациентов когорты

Из 506 пациентов 446 (88,1 %) имели бактериологически благоприятный исход (3 последовательных отрицательных посева с интервалом в 30 дней в конце лечения), 21 (4,2 %) — умер, у 14 (2,8 %) — зарегистрирована неудача в лечении, 15 (3,0 %) — были потеряны для последующего наблюдения (рисунок 2). Десять

пациентов выбыли из исследования, переведены на стандартный режим лечения в связи с тем, что пропустили более 28 доз и не представлялось возможным получить 273 дозы лекарств в течение 39–43 недель. Эффективность лечения с учетом выбывших пациентов составила 89,9 % (446 из 496).

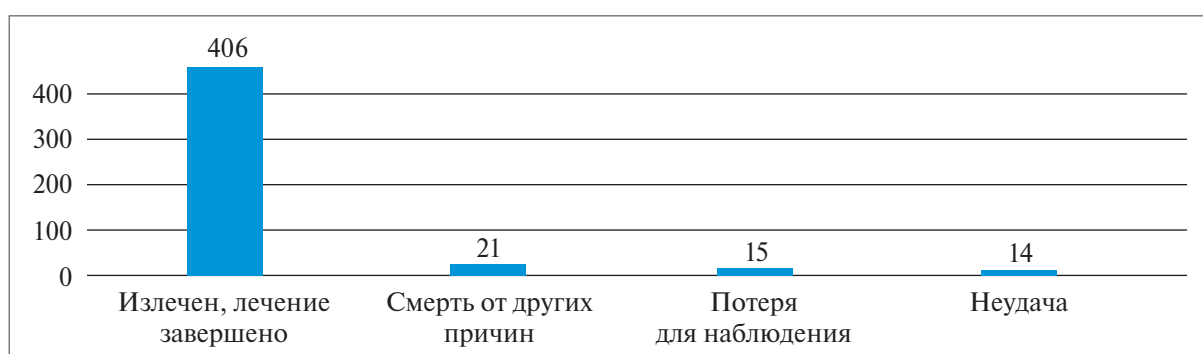
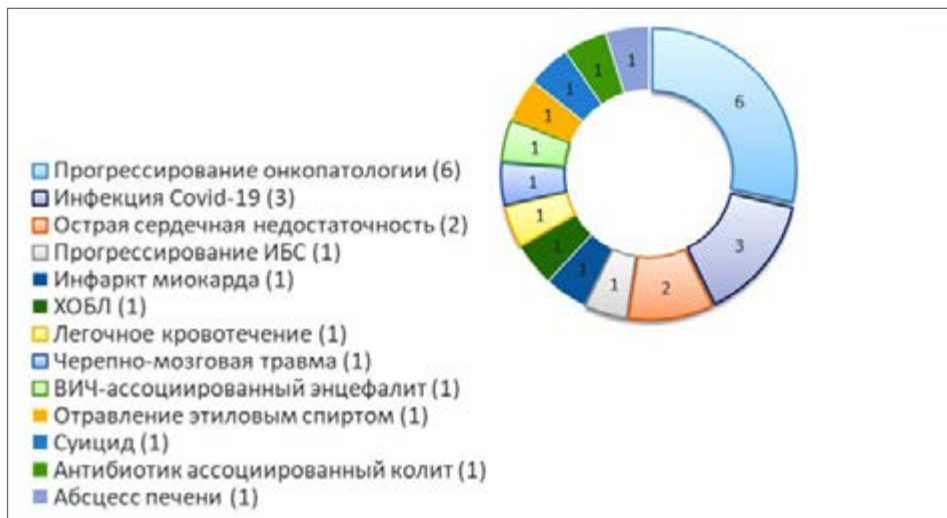


Рисунок 2 — Результаты лечения пациентов, включенных в исследование

Так, 21 пациент умер на 1–8 месяце лечения (рисунок 3). В большинстве случаев смертельный исход не был связан с приемом противотуберкулезных лекарственных средств. Шесть пациентов умерло от прогрессирования онкопатологии на 1–7 месяце лечения, 3 — от инфекции Covid-19 на 3–8 месяце лечения. У

шести пациентов нельзя исключить влияния химиотерапии на смертельный исход: 2 пациента умерло от острой сердечной недостаточности, 1 — от прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), 1 — от инфаркта миокарда, 1 — антибиотик ассоциированного колита, 1 пациент — вследствие суицида.



**Рисунок 3 — Причины смертельного исхода у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включенных в исследование (n = 21)**

Основной причиной исхода «Неудача в лечении» являлось развитие серьезных нежелательных явлений, в том числе у 1 пациента — антибиотик ассоциированная диарея и инфекция Covid-19, у 1 — антибиотик ассоциирован-

ная диарея и удлинение интервала QTcF, у 2 — удлинение QTcF, у 1 — инфаркт миокарда, у 1 — полинейропатия, у 1 — увеличение уровня АСТ (рисунок 4).



**Рисунок 4 — Причины исхода «Неудача в лечении» у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, включенных в исследование (n = 14)**

В большинстве случаев при развитии нежелательных явлений была необходима временная приостановка приема лекарств, вследствие чего не удалось принять 273 дозы в течение 43 недель, и пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения.

Один пациент отказался от проводимого лечения из-за наличия сопутствующей патологии.

У 4 пациентов выявлена реверсия мокроты, в том числе у 3 — на пятом месяце лечения, у 1 — на 6 месяце лечения, пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения в соответствии с результатами теста лекарственной чувствительности.

У 2 пациентов причиной исхода «Неудача в лечении» являлось отсутствие положительной рентгенологической динамики. Пациенты были переведены на индивидуальный режим лечения.

**Заключение.** На основании результатов проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Эффективность модифицированных коротких режимов лечения пациентов с рифампицин устойчивым туберкулезом высокая, составила по предварительным данным 89,9 %. Необходимо проведение дальнейшей оценки устойчивого успеха лечения.

2. Сокращение длительности лечения позволяет существенно снизить количество нежелательных явлений, число потерь для последующего наблюдения и, соответственно, повысить эффективность химиотерапии, улучшить качество жизни пациентов, ускорит процесс возвращения к трудовой деятельности, будет способствовать снижению трансмиссии заболевания.

### Список цитированных источников

1. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения Глобальный отчет ВОЗ по туберкулезу [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/20-10-2020-who-2020-global-tb-report-app-now-available-in-english-french-and-russian> — Дата доступа: 01.05.2022.

2. The World Health Organization global aDSM database: generating evidence on the safety of new treatment regimens for drug-resistant tuberculosis. / С. М. Halleux [et al.] // *Eur Respir J.* — 2018. — Vol. 51, № 3. — P. 1–5.

3. Official website of the European Medicines Agency. Human medicine European public assessment report (EPAR) Dovprela (previously Pteromanid FGK) [Electronic resource]. — Mode of access: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dovprela-previously-pretomanid-fgk>. — Date of access: 10.05.2022.

4. Сводное руководство ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение (лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза). — Копенгаген : Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021. — 121 с.

5. Практический справочник ВОЗ по туберкулезу. Модуль 4. Лечение — Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза. — Копенгаген : Европейское региональное бюро ВОЗ, 2021. — 96 с.

6. High effectiveness of a 12-month regimen for MDR-TB patients in Cameroon. / С. Kuaban [et al.] // *Int. J. of Tuberc. and Lung Dis.* — 2015. — Vol. 19, № 5. — P. 517–524.

7. Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients. / K. J. M. Aung [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* — 2014. — Vol. 18, № 10. — P. 1180–1187.

## Preliminary data on the efficacy of modified short treatment regimens for patients with rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus

*Yatskevich N. V.<sup>1,2</sup>, Gurbanova E.<sup>3</sup>, Hurevich H. L.<sup>1</sup>, Solodovnikova V. V.<sup>1</sup>, Viatushka D. A.<sup>1</sup>, Tyshko M. A.<sup>1</sup>, Dankova N. V.<sup>1</sup>, Skrahina A. M.<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *State Institution "Republican Scientific and Practical Center for Pulmonology and Tuberculosis", Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>2</sup> *Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;*

<sup>3</sup> *Tartu University Hospital, Lung Clinic, Tartu, Estonia*

Modified short all-oral treatment regimens (mSTR) for patients with rifampicin resistant (RR) tuberculosis (TB) were developed in the Republic of Belarus following WHO recommendations.

**Aim:** To conduct a preliminary assessment of the efficacy of mSTR for patients with RR-TB.

**Methods:** This was a prospective study of mSTR containing bedaquiline, levofloxacin, linezolid, clofazimine and cycloserine or delamanid.

**Results:** Of 506 patients who were enrolled from December 2019 to September 2021, 10 patients were excluded from the study, continued treatment according to the standard regimen, 89,9 % (446/496) had bacteriologically favorable outcome, 4,2 % died, 2,8 % failed and 3,0 % were lost to follow-up.

**Conclusions:** The efficacy of mSTR for patients with RR-TB is high (89,9 %). Further study is necessary to compare sustained treatment success.

**Keywords:** multidrug resistant tuberculosis, rifampicin resistant tuberculosis, treatment efficacy.

*Поступила 13.06.2022*