



Н.А. Литвиненко¹, О.В. Сіомак², В.С. Дідик², А. Кім³, М. Дука³,
Чон-Ю Чень³, П. Ісаакідіс³, Д. Дончук³, Х. Малакян³,
М.В. Погребна¹, Я.С. Терлеєва⁴

¹ ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

² КНП «Обласний протитуберкульозний диспансер Житомирської обласної ради»

³ Благодійний фонд «Лікарі без кордонів-Бельгія», Київ

⁴ ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», Київ

Перші результати квазіекспериментального дослідження щодо лікування резистентного до рифампіцину туберкульозу за допомогою скороченого повністю перорального режиму з використанням нових препаратів у Житомирській області, Україна

Мета роботи — вивчити попередню ефективність лікування серед хворих на рифампіцин-резистентний туберкульоз (РифТБ) у Житомирській області, котрим призначали повністю пероральний режим з використанням бедаквіліну (та деламаніду) тривалістю 9–12 міс.

Матеріали та методи. Дизайн — квазіекспериментальне проспективне операційне дослідження у Житомирській області, що реалізується у партнерстві та за технічної підтримки MSF (Благодійний фонд «Лікарі без кордонів-Бельгія») та є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України». Попередні результати отримано у 74 хворих на РифТБ, що дали згоду на участь у дослідженні, а також розпочали лікування з березня 2019 р. та мають результат на 6-й місяць від його початку. Використано такий алгоритм лікування: пацієнтам, у яких немає ознак резистентності до фторхінолонів, призначали бедаквілін, левофлоксацин, клофазимін, циклосерин та лінезолід, при встановленні резистентності до фторхінолонів левофлоксацин замінювали на деламанід.

Результати та обговорення. Отримано такі результати протягом перших 6 міс: 65 хворих пройшли 6 міс лікування; 1 хворий був переведений на індивідуалізований режим через резистентність до фторхінолонів та лінезоліду; 8 — померли від прогресуючого туберкульозу. Встановлено, що в усіх хворих, котрі завершили перших 6 міс лікування, відбулась негативація культури мікобактерій туберкульозу (МБТ) за цей термін (або культура була негативною від початку та протягом наступних місяців лікування). У 54 хворих, у котрих від початку лікування отримано позитивну культуру МБТ, відбулося припинення бактеріовиділення у середньому через 2,0 міс (IQR: 1,0–2,9). У 14 (19,0 %) пацієнтів спостерігалися серйозні небажані явища, із них 9 пацієнтів — це ті, котрі або померли, або передчасно завершили лікування скороченими режимами, що вивчалися. Жодне серйозне небажане явище не пов'язане із безпосереднім впливом нових препаратів.

Висновки. Досягнуто порогу для продовження операційного дослідження; у 100 % (> 60,0 %) пацієнтів з позитивною культурою на вихідному рівні конверсія відбулася до 6-го місяця і у 19 % (< 25,0 %) були серйозні небажані явища.

Ключові слова

Мультирезистентний туберкульоз, скорочений пероральний режим лікування з використанням бедаквіліну (та деламаніду).

Туберкульоз продовжує залишатися провідним інфекційним убивцею у всьому світі. Його мультирезистентні (МРТБ) та рифампіцин-резистентні (РифТБ) форми урадили півмільйона нових пацієнтів у 2018 р. у світі, тільки третина з них отримали доступ до лікування, при цьому рівень успішного лікування, про який звітують, залишається низьким — 56,0 %. Україна — країна з високим рівнем тягаря хіміорезистентного туберкульозу, де за оцінками в 2018 р. виникло 13 000 випадків туберкульозу [19]. Національне опитування показало, що 24,0 % нових випадків та 58,0 % випадків, які раніше лікувалися від туберкульозу, мали МРТБ. Серед хворих на МРТБ 19,0 % мали резистентність до фторхінолонів [10].

Лікування МРТБ та туберкульозу із розширеною резистентністю (РРТБ) залишається складним, враховуючи довготривалість лікування (до 20–24 міс), токсичність антимікобактеріальних препаратів (АМБП) та їхню високу вартість, а найголовніше — низьку ефективність схем, що використовують для лікування такого контингенту хворих [13, 15].

За останні десятиліття докладено значних зусиль для складання стандартизованого режиму для лікування хворих із резистентними формами туберкульозу. У 2016 р. ВООЗ опублікувала нові рекомендації щодо лікування хворих на МРТБ [18].

Для хворих із новими випадками МРТБ або РифТБ, якщо немає резистентності до АМБП II ряду, немає ризику розвинення РРТБ (відсутній контакт із хворим на підтверджений випадок РРТБ) та препарати II ряду не використовувались раніше в лікуванні, рекомендовано призначати скорочений стандартний 9-місячний режим антимікобактеріальної терапії (АМБТ) — короткий режим лікування (КРЛ), рекомендований ВООЗ: 4–6 міс інтенсивної фази — піразинамід (Z), етамбутол (E), канаміцин (Km), моксифлокацин (Mfx), протіонамід (Pt), клофазимін (Cfz) та ізоніазид (H). У разі припинення бактеріовидалення лікування в наступних 5 міс таке: Z, E, Mfx, Cfz. Цей режим уперше було використано в Бангладеш та пізніше апробовано в інших країнах. Було досягнуто аналогічної високої ефективності лікування [9]. Саме це призвело до того, що ВООЗ рекомендувала використовувати цей режим для певної групи пацієнтів за відсутності критеріїв виключення [18].

Пізніше КРЛ було використано в міжнародному рандомізованому дослідженні (STREAM1). За його результатами у 78,8 % пацієнтів вдалося досягти ефективного лікування [9]. Тому дійшли висновку, що цей режим за певних умов є альтер-

нативною більш тривалому режиму, що рекомендує ВООЗ для лікування резистентного туберкульозу [9]. Але, на жаль, у КРЛ є недоліки та режим має поганий профіль безпечності: включає ін'єкційний препарат, що може призвести до нефротоксичних та ототоксичних побічних реакцій; включає низку препаратів із гепатотоксичною дією — піразинамід та тіоаміди [10]. Окрім того, КРЛ показаний невеликій кількості хворих: винятково тим, хто не лікований раніше, має обмежений процес у легенях та не має резистентності щонайменше до ін'єкційних препаратів.

Враховуючи недоліки КРЛ, у світі триває пошук інших скорочених стандартних режимів АМБТ, незалежно від профілю резистентності.

Глобальний альянс по туберкульозу провів дослідження 2 режимів: для чутливого ТБ та МРТБ (SimpliciTB) та для РРТБ (Nix-TB та Ze-Nix), котрі було проведено в Південній Африці [6]. Режим АМБТ Nix-TB складається з 3 АМБП, до яких на сьогодні існує мінімальна потенційна резистентність: бедаквілін (Bdq), претоманід та лінезолід (Lzd) (так званий режим ВРaL тривалістю 6–9 міс). При використанні цієї схеми АМБТ можливо досягти 85,0–90,0 % ефективності. Враховуючи, що в цьому режимі використовується тільки 3 АМБП, необхідно мінімізувати ризик виникнення резистентності до кожного з них [8]. SimpliciTB також включає Bdq, претоманід, Mfx та Z (так званий режим ВРaMZ тривалістю 4–6 міс). Режим ВРaMZ тестується для всіх типів туберкульозу як потенційно короткий «універсальний режим», його результатів очікують в 2021 р. [14].

До отримання результатів досліджень інші країни почали різні операційні дослідження щодо використання інших скорочених режимів. Зокрема в Україні за бази інституту для хворих на МРТБ було розроблено скорочені 12-місячні режими на основі Lzd (альтернатива КРЛ), котрі сприяли вилікуванню більше ніж у 90,0 % випадків [1, 3].

Але враховуючи те, що ці режими також включали ін'єкційний препарат, було розпочато операційне дослідження щодо розробки удосконаленого алгоритму лікування (альтернатива алгоритму ВООЗ), у котрому запропоновано стандартні скорочені 9-місячні режими лікування на основі бедаквіліну для МРТБ (зокрема і для хворих із поширеними процесами та із резистентністю до ін'єкційних препаратів) та індивідуалізовані режими лікування (ІРЛ) 12-місячної тривалості (що включають Bdq та деламаїд (Dlm)) [2, 4].

Відповідно до нещодавнього повідомлення ВООЗ, кілька країн (зокрема й Україна) також

розпочнуть використання повністю пероральних режимів, що містять Bdq для лікування хворих на МР/РифТБ. Дослідження матиме за мету оцінку ефективності та безпечності повністю пероральних коротших режимів лікування для цих пацієнтів. Але в цьому дослідженні передбачено включення тільки хворих на МРТБ (без резистентності до фторхінолонів) [16].

Вірогідність того, що в майбутньому буде використано лише один режим лікування резистентного туберкульозу, дуже низька. Скоріш за все використовуватимуть різні варіанти режимів АМБТ (за тривалістю, складом, дозуванням) залежно від профілю резистентності, попереднього лікування тощо [7, 12]. Кінцевий режим, скоріш за все, залежатиме від розуміння лікарської чутливості до нових АМБП завдяки використанню нових технологій, таких як секвенування [5]. Доступ до коротших, менш токсичних безін'єкційних режимів може сприяти досягненню глобальних цілей в усуненні страждань, пов'язаних з туберкульозом [17].

Мета роботи — вивчити попередню ефективність (за перших 6 міс від початку лікування) серед хворих на РифТБ у Житомирській області, котрим призначали повністю пероральний режим з використанням Bdq (та Dlm) тривалістю 9–12 міс. Другорядні цілі: вивчити демографічні та клінічні характеристики таких хворих; вивчити безпечність протягом перших 6 міс від початку лікування цими режимами.

Матеріали та методи

Квазіекспериментальне проспективне операційне дослідження (ОД) проводиться у Житомирській області з березня 2019 р. та триває до сьогодні. Є фрагментом науково-дослідної роботи ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України». ОД реалізується у партнерстві та за технічної підтримки MSF (Благодійний фонд «Лікарі без кордонів-Бельгія»). В рамках ОД запроваджуються повністю пероральні короткі схеми, що містять Bdq та Dlm, для хворих на РифТБ.

Алгоритм (каскад) набору хворих такий: набору підлягають усі пацієнти з РифТБ Житомирського обласного протитуберкульозного диспансеру.

Основні критерії залучення до ОД: нормальні показники інтервалу Q-T та рівня альбуміну, підписання поінформованої згоди на участь у дослідженні.

Усім пацієнтам, у яких виявили мікобактерії туберкульозу (МБТ) та РифТБ за допомогою GeneXpert, проводили лінійний зонд-аналіз

(LPA), культуральне дослідження та тестування медикаментозної чутливості (ТМЧ) фенотиповим методом. Пацієнтам, у яких не було ознак резистентності до фторхінолонів, призначали Bdq, левофлоксацин (Lfx), Cfz, циклосерин (Cs) та Lzd — від 9 до 12 міс (АМБТ № 1). Тим, хто мав резистентність до фторхінолонів, Lfx замінювали на Dlm або призначали одразу цей режим, якщо до початку лікування було підтверджено резистентність до фторхінолонів (АМБТ № 2). Режим АМБТ призначався за принципом, що усі АМБП вважалися ефективними. Імовірно ефективний препарат: препарат вважався імовірно ефективним, якщо усі випробування цього препарату, про які було повідомлено, підтвердили чутливість; не повідомлялося про стійкість до препарату, і пацієнт раніше не отримував цей препарат протягом 1 міс або більше. В інших випадках препарат не розглядався як імовірно ефективний. Додатково до АМБТ усім пацієнтам було передбачено психосоціальну підтримку та щомісячні консультації з метою подальшого клінічного спостереження, включаючи моніторинг побічних реакцій.

Усі дані були зібрані з паперових медичних карт хворих і введені в електронні медичні карти endTB (Bahmni версія 2.2.0, побудована на платформі OpenMRS версія 2.0.4). Електронна медична карта надає інструменти для подальшого спостереження на рівні пацієнта, інструменти програмного моніторингу, а також анонімізований експорт для первинної обробки даних/якості та їх об'єднання для аналізу.

Алгоритм відбору хворих мав такий вигляд (рисунк). У період з березня до липня 2019 р. у 83 пацієнтів було встановлено діагноз РифТБ, а 76 пацієнтів погодились узяти участь у дослідженні. У 2 (2,6 %) пацієнтів з резистентністю до рифампіцину (РифР) за допомогою GeneXpert при подальшому дообстеженні за результатами LPA та ТМЧ МБТ було визначено чутливість до рифампіцину (R), та їх було виключено з дослідження. Так, надалі в дослідженні брали участь 74 пацієнти з РифТБ.

У 53 (72 %) пацієнтів розпочали схему АМБТ № 1, а у 21 (28 %) — схему АМБТ № 2. 8 (10,8 %) пацієнтів померли протягом 6 міс від початку лікування внаслідок прогресуючого туберкульозу (не курабельний процес у легенях). Один пацієнт мав резистентність до Lzd та фторхінолонів та перейшов на індивідуалізовану схему через 35 днів, та у нього відбулася конверсія мазка через 55 днів лікування за новою схемою. Так, протягом 6 міс від початку на лікуванні залишились 65 (88 %) пацієнтів. Серед них після того, як результати фТМЧ та гТМЧ були отримані,

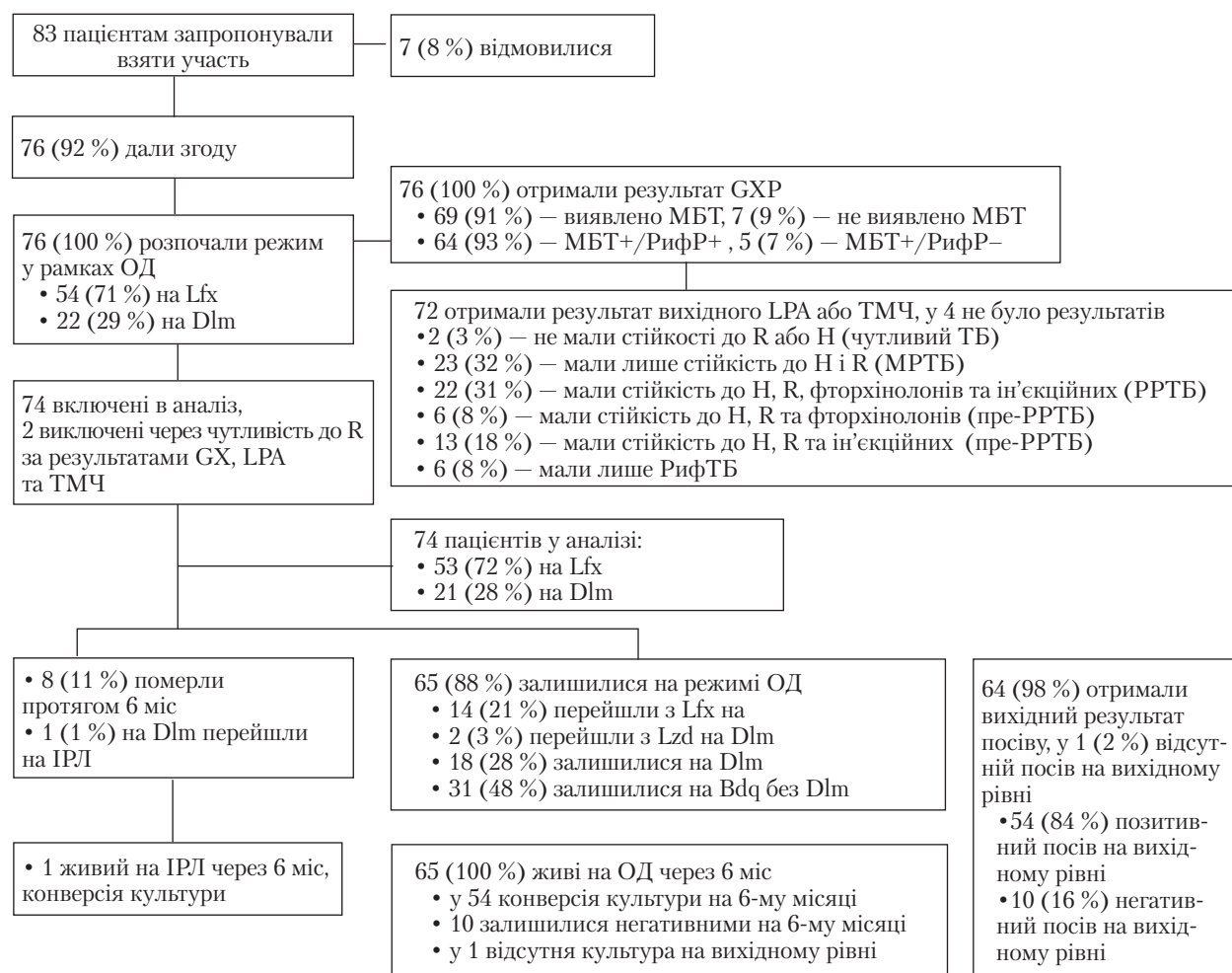


Рисунок. Каскад відбору та лікування пацієнтів, відібраних на повністю пероральний короткий режим з використанням бедаквіліну (та деламаніду) у Житомирській області, Україна, в період з березня до липня 2019 р.

14 пацієнтів перевели зі схеми № 1 на схему № 2 (у зв'язку з резистентністю до фторхінолону), 2 — через резистентність до Lzd (замінили Lzd на Dlm). Так, на призначеному режимі АМБТ від початку та без наступних змін залишилися 31 (47,7 %) на схемі № 1 та 18 (27,7 %) на схемі № 2 хворих відповідно, а у 16 (24,6 %) режим АМБТ було змінено у процесі лікування з тих чи інших причин. Так, остаточний АМБТ № 1 призначено 31, АМБТ № 2 — 34 пацієнтам відповідно.

Розподіл пацієнтів за статтю, віком, результатами ТМЧ, анамнезом попереднього лікування, наявністю супутньої патології та остаточним режимом лікування наведено в табл. 1. Серед 74 хворих з РифР середній вік — міжквартильний діапазон (IQR) становив 41 рік (34–53), 20 (27,0 %) були жінками, 14 (20,0 %) — були ВІЛ-позитивними, 17 (27,0 %) — небезпечно вживання алкоголю та 35 (47,0 %) — раніше лікувалися протитуберкульозними препаратами.

Результати лікування оцінювали за наведеними нижче критеріями.

Результат посіву і мазка на вихідному рівні визначається як результат посіву (мазка) зразка мокротиння, узятого протягом 30 днів, що передують (і найближчих) до початку прийому Bdq або Dlm. Якщо результату культури (мазка) за 30 днів до початку прийому немає, то враховують результати аж до 15 днів після початку прийому Bdq або Dlm.

Конверсія культури протягом 6 міс визначалася у пацієнтів з позитивною вихідною культурою мокротиння як дві послідовно негативні культури, зібрані з інтервалом не менше 15 днів. Оскільки вихідний стан культури визначався аж до 15 днів після дати початку прийому Dlm або Bdq, конверсія могла відбутися вже починаючи з 16-го дня після початку лікування. Пацієнти спостерігалися протягом 210 днів після початку прийому Bdq або Dlm для реєстрації другого послідовного негативного результату посіву. Пацієнти, у яких не брали культури при спостереженні, а також ті, які померли або втрачені для подальшого спостереження до настання конвер-

Таблиця 1. Вихідна характеристика пацієнтів з РифР, набраних на повністю пероральний КРЛ з використанням бедаквіліну (та деламаніду) у Житомирській області у період між березнем та липнем 2019 р., абс. (%)

Характеристика	Разом ^a		
	Усі пацієнти (n = 74)	Остаточний режим з бедаквіліном/лево- флоксацином (n = 37)	Остаточний режим з бедаквіліном/ деламанідом (n = 37)
<i>Демографічні</i>			
Стать, жінки	20 (27)	11 (30)	9 (24)
Середній вік на момент початку (IQR)	41 (34–53; 5–75)	45 (33–55; 5–75)	40 (36–47; 25–60)
Вік ≤ 18 років	2 (3)	2 (5)	0
Вік ≤ 25 років	6 (8)	5 (14)	1 (3)
У шлюбі або живе з партнером	32 (43)	15 (41)	17 (46)
Ув'язнення (у минулому/тепер)	11 (15)	3 (8)	8 (22)
Індекс маси тіла	24 (32)	12 (32)	12 (32)
<i>Супутні захворювання</i>			
Цукровий діабет	5 (8)	2 (6)	3 (9)
ВІЛ	14 (20)	7 (19)	7 (20)
Позитивний результат серологічного обстеження на вірус гепатиту В	1 (2)	1 (3)	0
Позитивний результат серологічного обстеження на вірус гепатиту С	10 (16)	4 (13)	6 (18)
Небезпечне вживання алкоголю (для жінок: ≥ 8–13; для чоловіків > 8–15 балів)	13 (20)	5 (17)	8 (24)
Небезпечне вживання алкоголю (для жінок: ≥ 13; для чоловіків > 15 балів)	17 (27)	7 (23)	10 (29)
Вживання неін'єкційних наркотиків	6 (8)	3 (8)	3 (8)
Вживання ін'єкційних наркотиків	3 (4)	2 (5)	1 (3)
Принаймні ще одне супутнє захворювання ^b	39 (53)	19 (51)	20 (54)
<i>Пов'язані з туберкульозом</i>			
Раніше лікований від туберкульозу	35 (47)	12 (32)	23 (62)
• Протитуберкульозні препарати I ряду ^c	13 (37)	8 (67)	5 (22)
• Протитуберкульозні препарати II ряду ^c	16 (46)	0	16 (70)
• Невідомо ^c	6 (17)	4 (33)	2 (8)
Позалежене захворювання	7 (9)	5 (14)	2 (5)
Рентгенографія: двостороння	55 (74)	25 (68)	30 (81)
Позитивна культура на вихідному рівні	54 (83)	24 (75)	30 (91)
<i>Профіль резистентності після отримання результатів ТМЧ/LPA</i>			
H/S резистентність	0	0	0
R резистентність/H чутливість	0	0	0
GeneXpert RIF резистентність тільки	6 (8)	6 (16)	0
Підтверджений МРТБ	23 (31)	18 (49)	5 (14)
Підтверджений пре-РРТБ (фторхінолони)	5 (7)	0	5 (14)
Підтверджений пре-РРТБ (ін'єкційні)	13 (18)	10 (27)	3 (8)
Підтверджений РРТБ	23 (31)	1 (3)	22 (59)
Невідомо	4 (5)	2 (5)	2 (5)
<i>Вихідний режим</i>			
Бедаквілін	74 (100)	37 (100)	37 (100)
Деламанід	21 (28)	0	21 (57)
Левовфлоксацин	53 (72)	37 (100)	16 (43)
Клофазимін	74 (100)	37 (100)	37 (100)
Циклосерин	74 (100)	37 (100)	37 (100)
Лінезолід	74 (100)	37 (100)	37 (100)

Примітка. ^a Якщо не зазначено іншого; ^b інші супутні захворювання включають цироз, хронічну ниркову недостатність, хронічне обструктивне захворювання легень, рак, серцеві захворювання, судоми, депресію; ^c від кількості хворих, що раніше ліковані.

Таблиця 2. Результати на 6-му місяці пацієнтів з РифР, набраних на повністю пероральний КРЛ з використанням бедаквіліну (та деламаніду) у Житомирській області у період між березнем та липнем 2019 р.

Популяція	Пацієнти на 6-му місяці лікування, n (%)	Середня кількість днів до отримання результату, n (IQR)
Усі хворі з РифТБ розпочали з режиму ОД (n = 74)	<ul style="list-style-type: none"> • 8 (11) померли • 0 (0) втрачені для подальшого спостереження • 0 (0) невдача лікування • 1 (1) змінили схему • 65 (88) живі на лікуванні 	42 (14,5–89,5; 1–138)
Усі хворі, що вижили у процесі лікування позитивною культурою на вихідному рівні (n = 54)	54 (100) відбулася конверсія	60,5 (31–86; 28–155)

сії протягом перших 180 днів лікування, були враховані як такі, у яких не відбулася конверсія.

Дата конверсії культури була визначена протягом 180 днів після початку прийому Bdq або Dlm як дата першого з двох отриманих негативних результатів культури.

Дослідження щодо профілю стійкості були виконані відповідно до місцевих стандартів і зазвичай включав аналізи на стійкість принаймні до H, R, ін'єкційних препаратів і фторхінолонів. Стійкість на початку прийому Bdq або Dlm визначається як будь-яка документально підтверджена стійкість у зразках мокротиння, зібраних у будь-який час до початку прийому Bdq або Dlm і аж до 15 днів після початку лікування. Тести на стійкість включали: фенотиповий аналіз на чутливість до препаратів, аналіз олігону-клеотидними зондами Hain (MTBDRplus і MTBDRsl) і Xpert. Стійкість, виявлена за допомогою будь-якого з цих тестів, достатня для класифікації штаму як стійкого до досліджуваного препарату; чутливість може бути визначена лише в тому випадку, якщо результати всіх тестів свідчили про чутливість. Профілі стійкості пацієнтів були класифіковані в такі взаємовиключні, вичерпні групи: Риф/МРТБ без стійкості до ін'єкційних препаратів або фторхінолонів, Риф/МРТБ зі стійкістю до ін'єкційних препаратів, Риф/МРТБ зі стійкістю до фторхінолонів і Риф/МРТБ зі стійкістю до ін'єкційних препаратів і фторхінолонів (РРТБ) або з відсутнім результатом.

Профіль безпечності режимів АМБТ визначали за такими показниками.

Серйозні небажані явища (СНЯ) визначаються як будь-які небажані явища (НЯ) чи реакції, результатами яких можуть бути смерть, постійне/суттєве обмеження фізичних можливостей чи недієздатність, госпіталізація чи продовження госпіталізації для подолання НЯ, загроза життю.

Вивчалися такі НЯ, що становлять особливий інтерес:

- подовження інтервалу Q-T з коригуванням за формулою Фредеріка будь-якого ступеня, тобто ≥ 450 мс — для чоловіків, ≥ 470 мс — для жінок;
- неврит зорового нерва будь-якого ступеня;
- критерії закону Хая для порушень функцій печінки, які включають перевищення АЛТ та АСТ у понад 3 рази вище верхньої межі норми та перевищення загального білірубіну у понад 2 рази вище верхньої межі норми, і жодних інших причин для підвищення цих показників немає;
- будь-яке НЯ, яке спричинює постійну зміну в режимі лікування, незалежно від ступеня серйозності зазначеного явища;
- вагітність, яка виникає під час лікування РифТБ/МРТБ. Буде здійснюватися спостереження за усіма випадками вагітності, незалежно від того, чи учасниця все ще перебуває в дослідженні, чи ні.

Результати та обговорення

Через 6 міс після початку 65 (88,0 %) пацієнтів продовжили лікування в рамках ОД (табл. 2). В 11 хворих культура МБТ була негативною від початку та протягом усього періоду спостереження. У 54 хворих культура МБТ була позитивною від початку лікування, та в них усіх культура МБТ була негативною на 6-й місяць.

Термін припинення бактеріовиділення культуральним методом (час конверсії мокротиння) становив у середньому 2 міс (IQR: 1,0–2,9). Не було виявлено значних зв'язків між характеристиками пацієнта та часом конверсії мокротиння (табл. 3).

Профіль безпечності та частоту виникнення НЯ наведено в табл. 4. У 14 (19,0 %) пацієнтів спостерігалися СНЯ. Серед них у 8 (11,0 %) хворих було констатовано смерть унаслідок прогресування туберкульозу; в 1 (1,3 %) хворого

Таблиця 3. Конверсія культури на 6-му місяці лікування відібраних та живих пацієнтів, які перебувають на повністю пероральному КРЛ з використанням бедаквіліну (та деламаніду) у Житомирській області у період між березнем та липнем 2019 р.

Популяція	Конверсія культури протягом 6 міс, %	Середня кількість місяців до конверсії, n (IQR)
Усі включені (n = 54)	100	2 (1–2,9; 0,9–5,2)
Жінки (n = 14)	100	1,7 (1–2; 0,9–2)
Чоловіки (n = 40)	100	2,1 (1,2–3; 0,9–5,2)
Вік ≤ 25 (n = 3)	100	1 (1–1,4; 1–1,4)
ВІЛ-позитивний (n = 13)	100	1,9 (1–2,3; 0,9–5,2)
ВГС-позитивний (n = 9)	100	2,9 (2–3,1; 1–3,1)
Шкідливе вживання алкоголю (n = 10)	100	2,3 (1–3; 1–3,9)
Небезпечне вживання алкоголю* (n = 13)	100	2,1 (2–2,9; 0,9–5,2)
Позалегеновий туберкульоз (n = 4)	100	1,2 (1–3,3; 1–5,2)
РРТБ або МРТБ з резистентністю до фторхінолонів (n = 23)	100	2 (1–3; 1–3,9)

Примітка. *Включаючи розлад, пов'язаний з уживанням алкоголю.

Таблиця 4. Частота виникнення відповідних НЯ у пацієнтів, набраних на повністю пероральний КРЛ з використанням бедаквіліну (та деламаніду) у Житомирській області, у період між березнем та липнем 2019 р.

Небажане явище	Кількість пацієнтів, n (%)	Кількість епізодів, n	Час до першого виникнення НЯ у місяцях, середнє значення (IQR)	Середня кількість епізодів в одній особі	Частота виникнення НЯ/100 людино-місяців, %
Будь-яке НЯ (перелічене нижче)	26 (35)	38	3,8 (2–4,7)	1 (1–2)	9,4
СНЯ	14 (19)**	15	3,1 (0,8–4,6)	1 (1–1)	3,7
<i>НЯ, що становить особливий інтерес</i>					
Подовження інтервалу Q-TcF, мс*	8 (11)*	10	3,8 (1–4,6)	1 (1–1)	2,5
Критерії закону Хая при порушеннях функції печінки	0	0	0	0	0,0
Неврит зорового нерва	1 (1)	1	5,9	1	0,2
Стало причиною зміни лікування	1 (1)	1	5,9	1	0,2
Вагітність	0	0	0	0	0,0
Смерть	8 (11)	8	1,4 (0,5–3)	1	2,0

Примітка. 74 пацієнтів залучено до аналізу, тобто деномінатор становить 74; * ≥ 450 мс для чоловіків, ≥ 470 мс для жінок; ** серед пацієнтів з будь-якими серйозними побічними явищами один був з невритом зорового нерва, що призвів до остаточної заміни лінезоліду на деламанід. Вісім пацієнтів померли під час лікування; *серед пацієнтів із подовженням Q-TcF усі мали НЯ І ступеня, і жоден показник не перевищував 470 мс.

Таблиця 5. Дотримання порогу безпеки та ефективності на 6-му місяці лікування пацієнтів, відібраних на повністю пероральний КРЛ з використанням бедаквіліну (та деламаніду) у Житомирській області у період між березнем та липнем 2019 р.

Поріг для продовження курсів лікування в рамках операційного дослідження	Критерії включення	Результат	Відповідність порога
y < 25 % пацієнтів розвинулися СНЯ	Усі пацієнти, які розпочали курс лікування в рамках ОД	19 %	Так
y > 60 % пацієнтів відбулася конверсія культури до 6-го місяця	Пацієнти з позитивною культурою на вихідному рівні	100 %	Так

виник неврит зорового нерва (4 грейд), що призвело до повної відміни лінезоліду та зміни лікування; в 1 (3,7 %) хворого виникло кілька НЯ (міалгія, парестезія та судоми генералізова-

ного характеру (імовірно, пов'язані з алкогольною інтоксикацією) через 49 днів від початку лікування та підвищення рівня ферментів печінки через 3 міс, але котрі зникли після тимчасової

відміни лікування та не призвели до зміни режиму АМБТ. Обидва пацієнта продовжили АМБТ у рамках ОД. Серед пацієнтів із НЯ, що становлять особливий інтерес, подовження інтервалу Q-TcF (Q-T з коригуванням за формулою Фредеріка) констатували у 8 (11,0 %) хворих; усі вони були чоловіками, мали НЯ І ступеня; жодне подовження інтервалу Q-TcF не перевищувало 470 мс та не призвело до зміни режиму АМБТ.

Досягнуто порога для продовження операційного дослідження; у 100 % (> 60,0 %) пацієнтів з позитивною культурою на вихідному рівні конверсія відбулася до 6-го місяця і у 19 % (< 25,0 %) були СНЯ (табл. 5).

Висновки

Серед 74 хворих, що підписали поінформовану згоду щодо участі у дослідженні та розпочали АМБТ повністю пероральними скороченими

режимами лікування з новими препаратами, отримано високі попередні результати (за перших 6 міс від початку лікування): 65 (88,0 %) пацієнтів на 6-й місяць продовжували лікування та в усіх бактеріовиділення припинилося (або було відсутнє) за короткий термін (у середньому протягом перших 2 міс); не було встановлено жодного результату «невдача лікування» або «вибув з-під нагляду»; 8 (10,8 %) хворих померли внаслідок прогресування туберкульозу та в 1 хворого АМБТ було змінено на індивідуалізований режим стандартної тривалості через резистентність до основних АМБП.

Попередні дані щодо профілю безпечності безін'єкційних скорочених режимів АМБТ із новими препаратами обнадійливі: НЯ, що становили інтерес, виникли у 26 (35,0 %) хворих; із них серйозні — у 14 (19,0 %) хворих відповідно.

Досягнуто порога для продовження операційного дослідження.

Конфлікт інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — П. Ісаакідіс, Д. Дончук, Х. Малакян, Н.А. Литвиненко, Я.С. Терлеєва; збір матеріалу — М. Дука; обробка матеріалу — Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна; написання тексту — Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна; статистичне опрацювання даних — Чон-Ю Чень; редагування тексту — О.В. Сіомак, В.С. Дідик, А. Кім, Н.А. Литвиненко, М.В. Погребна.

Список літератури

1. Литвиненко Н.А., Погребна М.В., Сенько Ю.О. та ін. Алгоритми призначення скорочених 12-місячних режимів лікування на основі лінезоліду для хворих на мультирезистентний туберкульоз: перші обнадійливі результати // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2018. — № 3 (34). — С. 55–64.
2. Литвиненко Н.А., Феценко Ю.І., Гамазхіна К.О. та ін. Перші результати впровадження бедаквіліну для хворих на мультирезистентний туберкульоз в Україні: рекомендації для практичних лікарів // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2019. — № 4 (35). — С. 19–26.
3. Феценко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Алгоритм призначення скорочених 12-місячних режимів лікування на основі лінезоліду для хворих на туберкульоз з пре-розширеною резистентністю МБТ // Журнал Національної академії медичних наук України. — 2019. — № 3. — С. 278–284.
4. Феценко Ю.І., Литвиненко Н.А., Щербакова Л.В. та ін. Проміжні результати лікування із бедаквіліном у хворих на туберкульоз із пре-розширеною та розширеною резистентністю МБТ залежно від анамнезу попереднього лікування // Укр. пульмонол. журн. — 2019. — № 1. — С. 7–10.
5. Cabibbe A.M., Walker T.M., Niemann S. et al. Whole genome sequencing of *Mycobacterium tuberculosis* // Eur. Respir. J. — 2018. — Vol. 52. — P. 1801163. doi: 10.1183/13993003.01163-2018.
6. Conradie F., Diacon A., Howell P. et al. Sustained high rate of successful treatment outcomes: Interim results of 75 patients in the Nix-TB clinical study of pretomanid, bedaquiline and linezolid // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2018. — Vol. 22 (2). — P. 69.
7. Ezewudo M., Borens A., Chiner-Oms A. et al. Integrating standardized whole genome sequence analysis with a global *Mycobacterium tuberculosis* antibiotic resistance knowledgebase // Sci. Rep. — 2018. — P. 15382. doi: 10.1038/s41598-018-33731-1.
8. Makhado N.A., Matabane E., Faccin M. et al. Outbreak of multidrug-resistant tuberculosis in South Africa undetected by WHO-endorsed commercial tests: an observational study // Lancet Infect. Dis. — 2018. — Vol. 18 (12). — P. 1350–1359. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30496-1.
9. Nunn A.J., Phillips P., Meredith S. et al. A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. — 2019. — Vol. 380 (13). — P. 1201–1213. doi: 10.1056/NEJMoa1811867.
10. Pavlenko E., Barbova A., Hovhannesian A. et al. Alarming levels of multidrug-resistant tuberculosis in Ukraine: results from the first national survey // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2018. — Vol. 22 (2). — P. 197–205. doi: 10.5588/ijtld.17.0254.
11. Piubello A., Harouna S., Souleymane M. et al. High cure rate with standardised short-course multidrug-resistant tuberculosis treatment in Niger: no relapses // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2014. — Vol. 18 (10). — P. 1188–1194. doi: 10.5588/ijtld.13.0075.
12. Pontali E., Raviglione M.C., Migliori G.B. et al. Regimens to treat multidrug-resistant tuberculosis: past, present and future perspectives // Eur. Respir. Rev. — 2019. — Vol. 28. — P. 190035. doi: 10.1183/16000617.0035-2019(1).
13. Pontali E., Visca D., Centis R. et al. Multi and extensively drug-resistant pulmonary tuberculosis: advances in diagnosis and management // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2018. — Vol. 24 (3). — P. 244–252. doi: 10.1097/MCP.0000000000000477.
14. Sun F., Li Y., Chen Y. et al. Introducing molecular testing of pyrazinamide susceptibility improves multidrug-resistant tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study // Eur. Respir. J. — 2019. — Vol. 53 (3). — P. 1801770. doi: 10.1183/13993003.01770-2018.
15. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019/WHO. — Geneva: WHO, 2018. — 243 p.
16. World Health Organization. Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis [Internet]. 2019 [cited 2019 Dec 21]. <http://apps.who.int/bookorders>.
17. World Health Organization. The End TB Strategy [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 21]. https://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=1.
18. World Health Organization. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis — 2016 update/WHO. — Geneva: WHO, 2016. — 60 p.
19. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019/WHO. — Geneva: WHO, 2019. — 297 p.

Н.А. Литвиненко¹, О.В. Сиомак², В.С. Дидик², А. Ким³, М. Дука³, Чон-Ю Чень³, П. Исакидис³, Д. Дончук³,
Х. Малакян³, М.В. Погребна¹, Я.С. Терлеева⁴

¹ ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

² КНП «Областной противотуберкулезный диспансер Житомирского областного совета»

³ Благотворительный фонд «Врачи без границ-Бельгия», Киев

⁴ ГУ «Центр общественного здоровья МЗ Украины», Киев

Первые результаты квазиэкспериментального исследования по лечению резистентного к рифампицину туберкулеза с помощью сокращенного полностью перорального режима с использованием новых препаратов в Житомирской области, Украина

Цель работы — изучить предварительную эффективность лечения среди больных рифампицин-резистентным туберкулезом (РифТВ) в Житомирской области, которым назначали полностью пероральный режим с использованием бедаквилина (и деламанида) продолжительностью 9—12 мес.

Материалы и методы. Дизайн — квазиэкспериментальное проспективное операционное исследование в Житомирской области, реализуется в партнерстве и при технической поддержке MSF (Благотворительный фонд «Врачи без границ-Бельгия») и является фрагментом научно-исследовательской работы ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины». Предварительные результаты получены у 74 больных РифТВ, которые дали согласие на участие в исследовании, начали лечение с марта 2019 г. и имеют результат на 6-й месяц от начала лечения. Использовали следующий алгоритм лечения: пациентам, у которых нет признаков резистентности к фторхинолонам, назначали бедаквилин, левофлоксацин, клоfazимин, цикloserин и линезолид, при определении резистентности к фторхинолонам левофлоксацин заменяли деламанидом.

Результаты и обсуждение. Получены следующие результаты в течение первых 6 мес: 65 больных прошли 6 мес лечения; 1 больной был переведен на индивидуализированный режим по причине резистентности к фторхинолонам и линезолиду; 8 — умерли от прогрессирующего туберкулеза. Установлено, что у всех больных, которые завершили первые 6 мес лечения, произошла негативация культуры микобактерий туберкулеза за этот срок (или культура была отрицательной от начала лечения и в течение следующих месяцев). У 54 больных с положительной культурой микобактерий туберкулеза от начала лечения произошло прекращение бактериовыделения в среднем через 2,0 мес (IQR: 1,0—2,9). У 14 (19,0 %) пациентов наблюдались серьезные нежелательные явления, из них 9 пациентов — это те, которые либо умерли, либо преждевременно завершили лечение сокращенными режимами, которые изучались. Ни одно серьезное нежелательное явление не связано с непосредственным воздействием новых препаратов.

Выводы. Достигнут порог для продолжения операционного исследования; у 100 % (> 60,0 %) пациентов с положительной культурой на исходном уровне конверсия состоялась до 6-го месяца и у 19 % (< 25,0 %) были серьезные нежелательные явления.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, сокращенный пероральный режим лечения с использованием бедаквилина (и деламанида).

N.A. Lytvynenko¹, O.V. Siomak², V.S. Didyk², A. Kim³, M. Duka³, Chung-Yu Chen³, P. Isaakidis³, D. Donchuk³,
Kh. Malakyan³, M.V. Pohrebna¹, Ya.S. Terleeva⁴

¹ SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

² MNP «Regional TB dispensary Zhytomyr Regional Council», Zhytomyr, Ukraine

³ Charitable Fund «Medecins Sans Frontieres-Belgium», Kyiv, Ukraine

⁴ Public Health Center of the MOH of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Preliminary results of a quasi-experimental study of treatment of rifampin-resistant tuberculosis with an all-oral regimen containing new drugs in Zhytomyr oblast, Ukraine

Objective — to study preliminary effectiveness among patients with RR-TB in Zhytomyr Oblast, who were prescribed treatment with an all-oral 9 to 12-month regimen containing bedaquiline (and delamanid).

Materials and methods. The design is a quasi-experimental prospective operational research in Zhytomyr Oblast implemented in partnership with and with the technical assistance from MSF (Charitable Fund «Medecins Sans Frontieres-Belgium») and is a part of scientific and research work of the SI «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine». Preliminary results were obtained from 74 RR-TB patients who consented to participate in the study and initiated treatment since March 2019 and have results at the 6th month after its start. The following treatment algorithm was used: patients with no signs of resistance to fluoroquinolones were prescribed bedaquiline, levofloxacin, clofazimine, cycloserine, and linezolid; if fluoroquinolones resistance was discovered, levofloxacin was changed to delamanid.

Results and discussion. The following results were obtained during first 6 months: 65 patients completed 6 months of treatment; 1 patient switched to an individualized treatment regimen due to linezolid and fluoroquinolones resistance; 8 patients died due to progressive TB. It was found that during this period, culture of all patients who completed the first 6 months of treatment converted to negative (or culture was negative from the start and during following months of treatment). 54 patients with a positive baseline culture converted after an average of 2.0 (IQR: 1.0–2.9) months. 14 (19.0 %) patients had severe adverse events, including 9 patients who died or early completed treatment with short regimens under study. Neither severe adverse event is linked to direct effect of new drugs.

Conclusions. The threshold for continuation of the operational research study has been met; 100 % (> 60 %) of patients with a positive baseline culture converted by six months, and 19 % (< 25 %) had severe adverse events.

Key words: multidrug-resistant tuberculosis, oral short regimen containing bedaquiline (and delamanid).

Контактна інформація:

Литвиненко Наталія Анатоліївна, д. мед. н., зав. відділу хіміорезистентного туберкульозу
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
E-mail: dr.n.lytvynenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 10 червня 2020 р.