

На правах рукописи



ХИМОВА

Елена Сергеевна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА
С МНОЖЕСТВЕННОЙ И ПРЕ-ШИРОКОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ НОВЫМИ
И ПЕРЕПРОФИЛИРОВАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

3.1.26. Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Марьяндышев Андрей Олегович

Официальные оппоненты:

Плеханова Мария Александровна - доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер» Министерства здравоохранения Московской области, заместитель главного врача по научной работе

Комиссарова Оксана Геннадьевна - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства науки и высшего образования, заместитель директора по научной и лечебной работе

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.065.01 созданного на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4, тел. (812)775-75-55).

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации www.spbniif.ru и в научной библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4, тел. (812) 775-75-55).

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза (МБТ) – это один из существенных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Российская Федерация (РФ) продолжает оставаться одной из лидирующих стран с высокой распространенностью туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). К 2023 году показатель эффективного лечения МЛУ-ТБ в мире составил 64% в то время, как в России данный показатель оставался на уровне 51%. Уровень излечения пациентов с пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии (пре-ШЛУ-ТБ) также остается низким и составляет 46% в 2022 году (ВОЗ, 2023).

В 2019 году ВОЗ пересмотрела классификацию противотуберкулезных препаратов (ПТП) по результатам современных исследований их эффективности и безопасности. Так, три препарата группы А (левофлоксацин/моксифлоксацин, бедаквилин, линезолид) считаются первоочередными при составлении индивидуализированного режима лечения МЛУ-ТБ. Схема должна быть дополнена препаратами группы В, к которой отнесены клофазимин и циклосерин. Инъекционные препараты, протионамид, парааминосалициловая кислота, этамбутол и пиперазид, широко используемые в режимах лечения МЛУ-ТБ в России, отнесены к группе С и не являются приоритетными. Также применяемые в нашей стране канамицин и капреомицин полностью исключены из руководства ВОЗ, так как их применение было связано с ухудшением результатов лечения мировой когорты. Действующие клинические рекомендации РФ, опубликованные в 2022 году и действующие до января 2025 года, включают классификацию ВОЗ как основу для формирования новых режимов лечения МЛУ-ТБ (Клинические рекомендации МЗ РФ, 2022). Однако, инъекционные схемы, длительностью 18-20 месяцев продолжают широко использоваться в терапии МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ в российской практике.

Для достижения к 2025 году индикатора эффективности лечения МЛУ-ТБ на уровне 80% на 2025 год, рекомендованного ВОЗ и Поручением министра здравоохранения РФ № 19 от 07.02.2023, необходимы новые эффективные, короткие, безынъекционные и безопасные режимы этиотропной терапии устойчивого туберкулеза с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.

Степень разработанности темы исследования. На современном этапе развития науки химиотерапия является основным способом лечения туберкулеза. В условиях роста доли лекарственно-устойчивого туберкулеза на фоне сниженных показателей эффективности его лечения, а также в виду снижения приоритетности инъекционных препаратов, в Российской Федерации возникает необходимость изучения новых безынъекционных режимов этиотропной химиотерапии.

Малоизученной областью также является подбор эффективной комбинации препаратов для лечения пре-ШЛУ-ТБ, доля которого в России составляет 23,5%, когда применение фторхинолонов (группа А) не целесообразно. По данным ВОЗ, уровень излечения данной когорты пациентов в России составил лишь 46% к 2023 году.

Опыт применения деламанида и клофазимина в составе полностью пероральных схем лечения устойчивого туберкулеза, а также профиль безопасности новых комбинаций препаратов крайне ограничен для российской когорты пациентов, что связано с недавней регистрацией данных препаратов на территории страны.

Для достижения к 2025 году индикатора эффективности лечения МЛУ-ТБ на уровне 80%, рекомендованного ВОЗ и Поручением министра здравоохранения РФ № 19 от

07.02.2023, необходим поиск новых эффективных и безопасных режимов этиотропной терапии устойчивого туберкулеза.

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения новых укороченных пероральных режимов лечения туберкулеза легких с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью микобактерии.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный когортный анализ эффективности лечения пре-ШЛУ-ТБ длительными (18-20 месяцев) индивидуализированными режимами химиотерапии и укороченными (12 месяцев) режимами с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.

2. Оценить эффективность лечения МЛУ- и пре-ШЛУ-ТБ укороченными до 9 месяцев пероральными режимами химиотерапии с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.

3. Определить характер и долю нежелательных явлений химиотерапии с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов, включая уровень серьезных нежелательных явлений.

Научная новизна исследования

Впервые выполнен когортный анализ результатов лечения пре-ШЛУ-ТБ с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов.

Впервые клинически обосновано применение 4-компонентной безыньекционной схемы лечения (бедаквилин + деламаид + линезолид + клофазимин) длительностью 12 месяцев у больных пре-ШЛУ-ТБ.

Впервые для российской когорты пациентов изучена эффективность пероральных 4-компонентных 9-месячных режимов лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ.

Впервые для российской когорты выполнен анализ безопасности комбинации новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов в укороченных режимах лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ.

Впервые изучен спектр лекарственной устойчивости микобактерии к бедаквилину и линезолиду у больных с МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ в Архангельской области.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Разработанные безыньекционные схемы химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ позволили сократить сроки химиотерапии и повысить её эффективность.

Основные результаты исследования могут быть основой дальнейшего совершенствования схем химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза при воздействии дополнительных медицинских и социальных факторов с учетом отдаленных результатов лечения этой категории больных.

Результаты диссертационного исследования в комплексе с другими публикациями позволили обосновать регистрацию на территории Российской Федерации и включение в клинические рекомендации деламаида и клофазимина, а также внесение деламаида в список жизненно важных лекарственных средств.

Изученный профиль нежелательных явлений новых противотуберкулезных препаратов позволил внедрить активный мониторинг их безопасности в местах проведения исследования.

Методология и методы исследования

Методологической и теоретической основой диссертационного исследования послужили рекомендации ВОЗ, публикации зарубежных и российских ведущих ученых в области фтизиатрии.

Предметом исследования настоящей диссертации являются режимы химиотерапии с новыми противотуберкулезными препаратами и определяемый ими уровень эффективности и профиль безопасности лечения для исследуемой популяции.

Объектом исследования явились больные туберкулёзом органов дыхания, вызванным штаммами возбудителя с множественной и пре-широкой лекарственной устойчивостью в двух субъектах Российской Федерации (Архангельская и Владимирская области).

Для обоснования сокращения сроков лечения пре-ШЛУ-ТБ до 12 месяцев при включении новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов выполнен сравнительный ретроспективный когортный анализ их эффективности в Архангельской области за период с 2010 по 2021 годы. Объем выборки включает всех пациентов, зарегистрированных на территории в изучаемый период. Для сравнения характеристик и исходов лечения в группах сравнения использован критерий Хи-квадрат Пирсона. Методы Каплана-Мейера с доверительным интервалом 95% использованы для оценки времени до наступления конверсии культуры. Для расчета отношения рисков при оценке взаимосвязи между фактором риска и исходом химиотерапии использован логистический регрессионный анализ Кокса с соответствующим доверительным интервалом в 95% и р-значением менее 0,05.

Для оценки эффективности укороченных до 9 месяцев полностью пероральных режимов лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ выполнено проспективное операционное исследование в Архангельской и Владимирской областях Российской Федерации за период с 2021 по 2023 годы. Рассчитанный объем выборки операционного исследования составил 175 пациентов с МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ. Объем выборки рассчитан с учетом показателей заболеваемости ЛУ-ТБ в Архангельской и Владимирской областях и порога в 15% предполагаемого уровня согласия пациентов на лечение по данным других операционных исследований. При вероятности альфа-ошибки в 5%, доле благоприятных исходов $p=0,8$ и размере выборки $n=175$, допустимая погрешность при исчислении доли благоприятных исходов составляет $\pm 5,9\%$.

При анализе данных использованы методы параметрической и непараметрической статистики, реализуемые с помощью пакета статистических программ *Stata 14.2*. Для удобства сравнения с аналогичными исследованиями использованы 95% доверительные интервалы частот (95% ДИ). Для описания профиля безопасности различных схем лечения использованы описательные методы статистического анализа. Все статистические тесты выполнялись на двухстороннем уровне статистической значимости, равном 0,05.

Количества и пропорции различных исходов лечения туберкулеза рассчитаны с учетом исходов, которые появились первыми в течение периода исследования для неблагоприятных исходов (прерванный курс химиотерапии, смерть, неэффективный курс химиотерапии) или по завершении лечения для тех, кто излечился и завершил лечение (эффективный курс химиотерапии).

Положения, выносимые на защиту

1. Режимы химиотерапии пре-ШЛУ-ТБ органов дыхания с включением комбинации бедаквилина, деламанида, линезолида и клофазимина длительностью не менее 12 месяцев повышают долю излеченных больных, снижают долю пациентов с неэффективным курсом химиотерапии и ускоряют наступление конверсии культуры в сравнении с длительными индивидуализированными инъекционными режимами лечения.

2. Пероральные режимы химиотерапии МЛУ- и пре-ШЛУ-ТБ легких с включением бедаквилина, линезолида, клофазимина и левофлоксацина или деламанида длительностью не менее 9 месяцев позволяют достичь индикатора эффективности, рекомендуемого Поручением министра здравоохранения РФ и ВОЗ (более 80%).

3. Пероральные укороченные режимы химиотерапии с новыми и перепрофилированными противотуберкулезными препаратами длительностью 9 месяцев наиболее часто ассоциированы с гепатотоксичностью (26,6%), анемией (13,8%), удлинением интервала QTcF (10,9%) и демонстрируют низкий уровень серьезных нежелательных явлений (9,3%).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Методология диссертационного исследования базируется на доказанных теоретических и практических положениях современной фтизиатрической науки и соответствует цели и задачам исследования. Степень достоверности исследования также подтверждается включением достаточного и репрезентативного объема выборок когортного и операционного исследований, использованием верифицированных методов диагностики и оценки эффективности исследуемых режимов химиотерапии. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Сформулированные в ходе диссертационного исследования научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на фактических данных. Результаты диссертационного исследования применяются для организации лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания с МЛУ и пре-ШЛУ МБТ в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический противотуберкулезный диспансер» (акт внедрения от 07.06.2024) и Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи» (акт внедрения от 01.07.2024). Результаты исследования используются в научно-исследовательской работе и учебном процессе на кафедре фтизиопульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» (акт внедрения № 65/3143 от 02.09.2024).

Результаты настоящего диссертационного исследования полностью пероральных режимов химиотерапии МЛУ-ТБ с новыми и перепрофилированными препаратами использованы при разработке обновленной версии клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2024 года и рекомендованы Российским обществом фтизиатров.

Материалы проведенного исследования представлены и обсуждены на: симпозиуме по инфекционным болезням XLIX, LI и LII Ломоносовских чтениях итоговой научной сессии ФГБОУ ВО «СГМУ» (Архангельск, 2020, 2022, 2023); 52-ой Конференции международного союза борьбы с туберкулезом «52-UNION-TB Conference» (2021); Межрегиональной научно-практической конференции (онлайн) «Актуальные вопросы фтизиатрии» (2021); Межрегиональной конференции «Московская школа фтизиатра» (5 сезон) (Москва, 2021); Всероссийской научно-практической конференции Российского общества фтизиатров с международным участием (Москва, 2022); Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука в теории и практике фтизиатрии и инфекционных заболеваний» (Москва, 2022); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы фтизиатрии» (Вологда, 2022); Областной научно-практической конференции «Туберкулез и сочетанные инфекции. Вызовы и перспективы» (Архангельск, 2022); European Congress of Clinical Microbiology and Infectious diseases (30-ECCMID, Paris, 2020; 31-ECCMID, virtual, 2021; 32-ECCMID, Portugal, 2022); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез и социально значимые инфекции: вызовы и решения в постковидный период» (Москва, 2024); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Короткие курсы лечения туберкулеза» (Архангельск, 2024).

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 работ, в том числе 3 – из Перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 работы опубликовано в зарубежных научных изданиях, входящих в международную реферативную базу данных Scopus, 3 работы опубликовано в материалах международных научно-практических мероприятий.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в определении цели, задач, плана и дизайна исследования, проведении поиска и анализ литературы, обследовании больных туберкулезом с МЛУ, пре-ШЛУ МБТ и назначении исследуемых режимов химиотерапии, контроле процесса лечения и оценке его результатов, активном мониторинге безопасности и купировании нежелательных явлений, наборе и обработке данных, формировании баз данных, а также их интерпретация, анализе практического применения полученных результатов, подготовке публикаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав (материалы и методы исследования, результаты собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, оценки перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Список литературы включает 210 работ, из которых 13 – отечественных и 197 – зарубежных источников. Работа содержит 13 таблиц и 20 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, определены цель и задачи исследования, научная новизна, практическое и теоретическое значение работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен анализ современной научной литературы в отдельности по каждому противотуберкулезному препарату изучаемых режимов химиотерапии, включая эффективность в отношении *M.tuberculosis*, возможные побочные эффекты химиотерапии и оценку лекарственных взаимодействий. Также представлен обзор клинических исследований комбинации новых ПТП в лечении устойчивого туберкулеза.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования.

На первом этапе выполнено ретроспективное когортное исследование, которое включает все случаи пре-ШЛУ-ТБ, зарегистрированные с 2010 по 2021 годы в Архангельской области. В работе использовано новое определение пре-ШЛУ-ТБ по ВОЗ от 2021, как заболевание вызванное МБТ, устойчивой к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам. До начала лечения мокрота каждого пациента исследовалась фенотипическим методом на жидких питательных средах (ВАСТЕС MGIT) и молекулярно-генетическими методами Xpert MTB/RIF, GenoTypeMTBDR*plus* и GenoTypeMTBDR*sl* с определением лекарственной устойчивости МБТ к препаратам первого и второго ряда.

Исследуемая когорта была разделена на две группы сравнения:

1) Группа пациентов с пре-ШЛУ-ТБ, которым назначено лечение индивидуализированными режимами в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями РФ длительностью 18-20 месяцев.

2) Группа пациентов с пре-ШЛУ-ТБ, которым назначено лечение укороченными до 12 месяцев режимами лечения с включением как минимум одного из новых противотуберкулезных препаратов (бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламамид).

Для первой группы сравнения режим лечения назначен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями: интенсивная фаза лечения сроком 8 месяцев с включением инъекционного препарата (капреомицина, канамицина или амикацина), фторхинолона (моксифлоксацина или левофлоксацина в дозировке 1000 мг), пипразинамида, циклосерина/теризидона, протионамида/этионамида, дополнительно мог быть назначен ПАСК, имипенем в комбинации с амоксициллином клавуланатом. При наличии положительной бактериологической и клинико-рентгенологической динамики пациенты переводились на фазу продолжения лечения с отменой инъекционного препарата сроком на 12-18 месяцев.

Формирование второй группы сравнения обусловлено тем, что с 2015 года включение в схему бедаквилина и линезолида стало возможным в рамках клинических рекомендаций. Включение деламанида и клофазимина осуществлялось по решению Врачебной комиссии по жизненным показаниям с разрешения Министерства Здравоохранения РФ в связи с отсутствием регистрации препаратов на территории страны. Поставка новых препаратов осуществлялась в рамках местной гуманитарной программы сострадательной помощи больным туберкулезом в Архангельской области.

Критерии включения:

1. Наличие у пациента МЛУ/РУ-ТБ легких с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам, подтвержденного молекулярными и/или фенотипическим ТЛЧ.
2. Наличие у пациента туберкулеза легких без подтверждения молекулярными или фенотипическим ТЛЧ при наличии контакта с бактериологически-подтвержденным случаев МЛУ-ТБ легких с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам при выявлении клинико-рентгенологических признаков туберкулеза легких.
3. Желание и возможность дать информированное согласие на включение новых препаратов в режим лечения.

В связи с назначением лечения по жизненным показаниям, клинический протокол не предусматривает критерии исключения.

Дозировка новых противотуберкулезных препаратов осуществлялась в соответствии с инструкцией производителя с учетом массы тела пациента и сопутствующих заболеваний.

На исследование получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 02/03-18 от 28.03.2018 года; № 08-10/21 от 08.10.2021 года).

На втором этапе диссертационной работы проведено проспективное когортное исследование полностью пероральных 9-месячных режимов лечения пациентов с МЛУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ во Владимирской и Архангельской областях РФ с 2021 по 2023 годы.

До начала химиотерапии бактериологическое исследование мокроты и/или иных образцов выполнялось для всех пациентов, включая исследование методом Xpert MTB/RIF и/или отечественной системой ПЦР в режиме реального времени «Амплитуб-РВ» и «Амплитуб-МЛУ-РВ», и молекулярными методами гибридизации с ДНК-зондами GenoTypeMTBDR*plus* и GenoTypeMTBDR*sl*. При определении роста микобактерий в системе Bactec MGIT определялся фенотипический тест лекарственной чувствительности к фторхинолонам, бедаквилину и линезолиду в соответствии с алгоритмами диагностики на территориях.

Критерии включения:

1. Наличие у пациента МЛУ и/или пре-ШЛУ-ТБ, подтвержденного молекулярно-генетическими и/или фенотипическими методами из образца мокроты (и/или иного материала), взятого в течение 90 дней до начала лечения.
2. Наличие зарегистрированного МЛУ и/или пре-ШЛУ-ТБ (клинически) на основании близкого контакта с больным туберкулезом, у которого ЛУ-ТБ задокументирован и подтвержден с использованием молекулярно-генетических и/или фенотипических методов.
3. Желание и возможность пациента или законного представителя дать информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее наблюдение.

Критерии исключения:

1. Наличие в анамнезе аллергических реакций или реакций гиперчувствительности к любому из препаратов, входящих в предлагаемую схему лечения.
2. Наличие туберкулезного менингита, туберкулёза центральной нервной или костно-суставной систем.

3. Регистрация не корректируемого лечением интервала QT по формуле Фредерика продолжительностью свыше 500 миллисекунд (мс) в течение 30 дней до начала исследования.

4. Регистрация не корректируемых лечением уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) более пяти норм.

5. Предыдущее лечение ТБ с использованием любых препаратов из предложенного режима на протяжении больше одного месяца, если нет данных ТЛЧ о наличии чувствительности к предложенным препаратам.

6. Устойчивость к бедаквилину и/или линезолиду до начала или в процессе лечения.

7. Применение любого из препаратов, прием которых противопоказан на фоне лечения МЛУ/РУ-ТБ по укороченной схеме.

8. Отсутствие возможности перорального приема препаратов.

9. Отзыв согласия на участие в исследовании.

10. Переход пациентов в иное лечебное учреждения, где не может быть предоставлено лечение в соответствии с клиническим протоколом.

При наличии критериев исключения, выходу из исследования или отказе от участия, пациентам был назначен режим лечения в соответствии с результатом ТЛЧ и действующими клиническими рекомендациями.

Для взрослых, включая беременных женщин и детей от 6 лет, без установленной устойчивости к фторхинолонам одновременно назначались: бедаквилин, линезолид, левофлоксацин, клофазимин; при выявлении устойчивости микобактерии к фторхинолонам режим лечения включал: бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламамид, длительностью не менее 9 месяцев. В случае отсутствия конверсии культуры после трех месяцев лечения выполнялся контрольный ТЛЧ к препаратам схемы. При сохранении чувствительности лечение могло быть продлено до 10-11 месяцев. Подбор дозы осуществлялся в соответствии с рекомендациями ВОЗ и инструкции к препарату с учетом веса пациента и сопутствующих заболеваний.

Исходы химиотерапии оценивались на основании бактериологической, клинической, рентгенологической динамики в соответствии с клиническим протоколом:

1. «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный бактериологическими методами» регистрировался в случае, когда пациент с бактериологически подтвержденным МЛУ-ТБ завершил 9-11 месяцев лечения согласно утвержденного протоколом режима без доказательств неэффективного лечения, при наличии как минимум двух отрицательных результатов последовательных посевов, сделанных с перерывом как минимум в 30 дней, на конец лечения и как минимум за месяц до него.

2. «Эффективный курс химиотерапии, подтвержденный клинико-рентгенологически» регистрировался, если пациент завершил 9-11 месяцев лечения согласно утвержденного протоколом режима без доказательств неэффективного лечения, но без бактериологических доказательств (отрицательный результат посева или микроскопии мокроты до начала лечения).

3. «Неэффективный курс химиотерапии» относился к больному, лечение которого было прекращено или в постоянной схеме лечения требуется замена как минимум двух ПТП из-за: отсутствия конверсии культуры после 5 месяцев лечения, или бактериологической реверсии культуры через 5 месяцев лечения среди пациентов с предыдущей конверсией культуры; или получения дополнительной приобретенной устойчивости к исследуемым препаратам; или развития нежелательной реакции на препараты (которая ведет к замене как минимум двух противотуберкулезных препаратов в режиме).

4. Исход «Умер» регистрировался в случае смерти пациента по любой из причин во время курса лечения.

5. «Прерванный курс химиотерапии» устанавливался пациентам, лечение которых было прервано на два месяца подряд или более.

Клинический протокол исследования рассмотрен и одобрен Локальным Комитетом по Этике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2/04-20 от 27.04.2020 года; № 01/02-21 от 17.02.2021 года).

Оценка безопасности. При применения новых и перепрофилированных ПТП в укороченных режимах химиотерапии производился активный мониторинг выявления нежелательных явлений и их регистрация. Клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг безопасности и купирование побочных реакций осуществлялся в соответствии с клиническим протоколом с учетом сопутствующих заболеваний пациента.

В рамках когортного анализа 12-месячных курсов лечения выполнен ретроспективный анализ побочных реакций с использованием классификации «*Division of AIDS*» (DAIDS, таблица для оценки тяжести неблагоприятных событий у взрослых и детей, версии 1.0, от 2009 года, затем версия 2.1 от июня 2017 года Национального института здравоохранения, аллергии и инфекционных заболеваний, отдел СПИДа, США). В рамках операционного исследования 9-месячных пероральных курсов лечения выполнен проспективный анализ всех нежелательных явлений с использованием классификации «*Common Terminology Criteria for Adverse Events*» (CTCAE, «Общие терминологические критерии для нежелательных явлений», версия 5.0 от ноября 2017 года отдела лечения и диагностики рака Национального института рака, США).

Серьезные нежелательные явления (СНЯ) определены как любые нежелательные явления или реакции на фоне химиотерапии, которые приводят к одному из следующих исходов: смерти; постоянной/значительной потери трудоспособности; госпитализации или продлению госпитализации для купирования нежелательного явления; угрозе жизни, а также иные, серьезные с медицинской точки зрения обстоятельства.

При каждом визите пациента проводился опрос на предмет клинических проявлений различных НЯ. К нежелательным явлениям особого интереса относились: удлинение интервала QTcF, неврит зрительного нерва, периферическая полинейропатия, миелосупрессия, гепатит, а также любые нежелательные явления, ведущие к постоянной коррекции режима лечения, вне зависимости от степени тяжести, беременность во время лечения. С целью раннего выявления побочных эффектов линезолида был внедрен неврологический скрининг периферической полинейропатии и неврита зрительного нерва (тест цветоощущения Ишихара и оценка остроты зрения).

Третья глава диссертационной работы посвящена рассмотрению результатов лечения укороченными режимами химиотерапии с применением новых и перепрофилированных ПТП и оценке профиля их безопасности.

Первый этап. Изучена эпидемиологическая ситуация пре-ШЛУ-ТБ в Архангельской области с учетом новых определений ВОЗ от 2021 года. За период с 2010 по 2021 годы были зарегистрированы 269 случаев пре-ШЛУ-ТБ в гражданском и пенитенциарном обществах (рисунок 1). В первую группу сравнения вошли 196 пациентов, которым было назначено лечение в соответствии с клиническими рекомендациями длительностью 18-20 месяцев. Вторая группа сравнения включает 73 пациента, получавших режимы, укороченные до 12 месяцев с новыми и перепрофилированными ПТП. За изучаемый период доля пре-ШЛУ-ТБ пациентов варьирует от 13 до 22% и не превышает средний показатель по стране.

Бактериологическое и/или молекулярно-генетическое подтверждение диагноза составило 98% для обеих групп сравнения (n=198 и n=72 соответственно). Отмечена высокая частота бактериовыделения в 1-ой и 2-ой группах: у 140 (71,4%) и 48 (65,8%) больных, установленная методом прямой бактериоскопии мазка мокроты. В разные годы от 50 до 90% больных пре-ШЛУ-ТБ уже имели устойчивость к инъекционным препаратам.

В обеих группах сравнения преобладали мужчины – 159 (81,1%) в 1-ой группе и 56 (76,7%) во 2-ой группе, преимущественно молодого возраста 40 лет (31;48) в 1-ой группе и 39,5 лет (32;47) во 2-ой группе. В структуре категории случая преобладали пациенты с новым случаем туберкулеза 73 пациента (37,2%) в 1-ой группе и 24 (32,9%) во 2-ой группе, и из категории «после неэффективного курса ХТ» – 58 пациентов (29,6%) из 1-ой группы и 19 (26,0%) пациентов 2-ой группы. Статистически значимых отличий по клинико-демографическим параметрам в группах сравнения не выявлено.

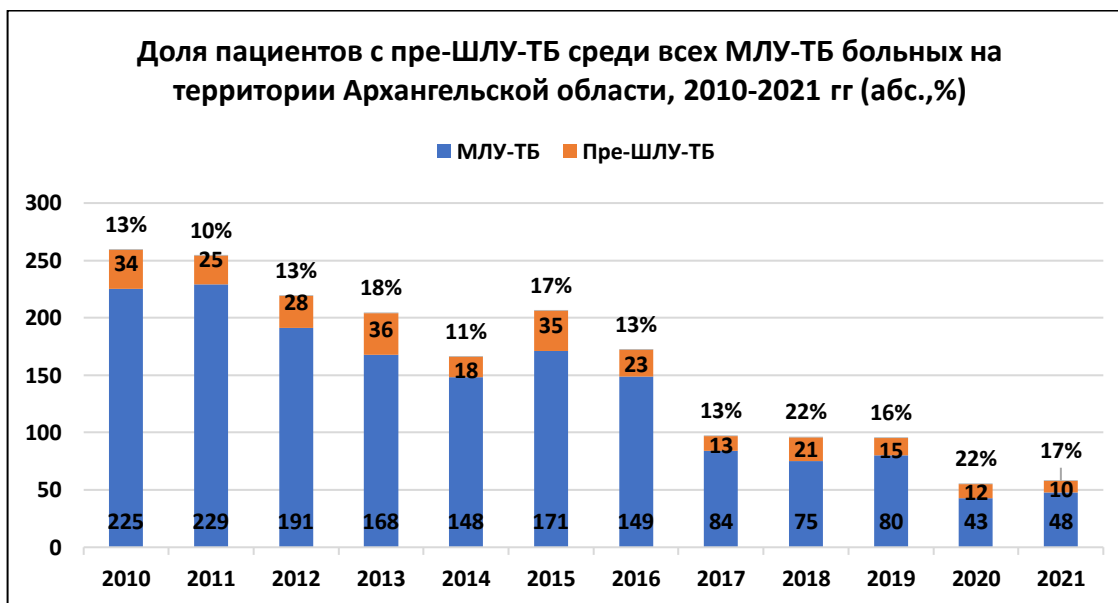


Рисунок 1 – Абсолютные показатели заболеваемости МЛУ-ТБ и доля пре-ШЛУ-ТБ в Архангельской области за 2010-2021 годы

Из 269 зарегистрированных случаев пре-ШЛУ-ТБ 73 пациента не начали лечение по следующим причинам: смерть от туберкулеза до начала курса ХТ (n=30; 40,5%), смерть от других причин до начала курса ХТ (n=5; 6,8%), пациенты, получали только паллиативную помощь по решению врачебной комиссии (n=11; 14,9%), отказ от лечения (n=1; 1,4%), выбытие на другую территорию (n=11; 14,9%), потеря пациента до начала лечения (n=4; 5,4%), отсутствие данных из системы УФСИН о схеме лечения и/или исходе лечения (n=11; 16,2%). Таким образом, исход имеют 196 пациентов, начавших лечение, из них 124 пациента получили индивидуализированный режим химиотерапии в соответствии с клиническими рекомендациями и 72 пациента получили укороченный до 12 месяцев курс химиотерапии с добавлением новых ПТП. Режимы лечения пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Состав режимов химиотерапии туберкулеза легких с пре-ШЛУ-ТБ, Архангельская область, 2010-2021 гг.

Режимы в соответствии с клиническими рекомендациями РОФ (n=124)
8 Z Mfx Pto PAS Cs Cm/12-18 Z Mfx Pto PAS Cs
8 Z Lfx Pto PAS Cs Cm/12-18 Z Lfx Pto PAS Cs
8 Z Cm Mfx Pto Cs /12-18 Z Mfx Pto Cs
8 Z Mfx Pto PAS Cs Cm Clr Amx [Bdq] [Lzd]/12-18 Z Mfx Pto PAS Cs Clr Amx
Укороченные 12-месячные режимы с включением новых препаратов (n=72)

Bdq Lzd Dlm Cfz (n=24)
Bdq Dlm Cfz Lzd Imp+Amx/clv (n=9)
Bdq Dlm Cfz Amx/clv (n=1)
Bdq Dlm Lzd Pto Cs Cm (n=1)
Bdq Dlm Lzd Mfx Imp+Amx/clv Cm (n=1)
Bdq Lzd Cfz Cm Pto Z (n=1)
Dlm Lzd Cm Z Imp+Amx/clv Pto Cs (n=1)

Продолжение таблицы 1

Укороченные 12-месячные режимы с включением новых препаратов (n=72)
Dlm Mfx Cm Imp+Amx/clv (n=1)
Lzd Mfx Cm Pto Cs PAS (n=1)
Lzd E Mfx Cm Imp+Amx/clv Pto Cs SQ109 (n=1)
Lzd Mfx Cm Imp+Amx/clv Pto Cs (n=1)
Lzd Cm Lfx Z Cs PAS Pto Imp+Amx/clv (n=1)
Lzd Cm Mfx Z Cs Pto Imp+Amx/clv (n=1)
Bdq Cm Mfx Cs Pto Z Imp+Amx/clv (n=4)
Bdq Lzd Cm Mfx/Lfx Z Cs Pto Imp+Amx/clv (PAS) (n=22)
Bdq Lzd Imp+Amx/clv 9 (n=1)
Bdq Cfz Km Lfx Cs Pto Z (n=1)

Исходы курсов химиотерапии в 1 и 2 группах сравнения (соответственно): эффективный курс ХТ зарегистрирован у 59 (47,6%) и 45 (62,5%); прервали курс ХТ 22 (17,7%) и 13 (18%); неэффективный курс ХТ установлен у 27 (21,8%) и 6 (8,3%); смерть от иных причин наступила у 5 (4,0%) и 6 (8,3%); умерли от туберкулеза 7 (5,6%) и 1 (1,4%); переведены – 4 (3,2%) и 1 (1,4%) пациентов. При применении метода Хи-квадрат Пирсона для сравнения исходов лечения выявлена статистически значимые различия в группах сравнения ($p=0,001$, $F=24,73$) (таблица 2). Из пациентов первой группы, имевших эффективный курс химиотерапии, у четырех пациентов (6,8%) был зарегистрирован рецидив заболевания.

Таблица 2 – Исходы курсов химиотерапии в группах сравнения, Архангельская область, 2010-2021 гг. (n=196)

Исходы лечения	Первая группа (n=124)	Вторая группа (n=72)
Эффективный курс ХТ	59 (47,6%)	45 (62,5%)
Прерванный курс ХТ	22 (17,7%)	13 (18%)
Неэффективный курс ХТ	27 (21,8%)	6 (8,3%)
Смерть от иных причин	5 (4,0%)	6 (8,3%)
Смерть от ТБ	7 (5,6%)	1 (1,4%)
Переведены	4 (3,2%)	1 (1,4%)
Рецидивы	4 (6,8%)	0
<i>F для теста Хи-квадрат Пирсона=24,73, p=0,001</i>		

Для определения факторов, влияющих на конверсию культуры в изучаемой когорте, также был выполнен регрессионный анализ Кокса. В качестве учитываемых переменных включались: пол, возраст, место жительства, употребление алкоголя, категория случая,

исход, результаты теста лекарственной чувствительности, схема лечения, наличие полостей деструкции, место проживания, путь выявления заболевания (таблица 3).

Наличие полостей распада, методы выявления туберкулеза, место проживания пациента, а также факт злоупотребления алкоголем не влияли на конверсию культуры в данной регрессионной модели. Наличие мужского пола и наличие неэффективного исхода лечения в прошлом увеличивает шанс неблагоприятного исхода в 2 раза ($p < 0,05$). Наличие дополнительной устойчивости к инъекционным препаратам у фторхинолон-резистентных случаев МЛУ-ТБ и категория «рецидив МЛУ-ТБ» повышало шанс неблагоприятного исхода в 1,4 раза ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Факторы, влияющие на конверсию культуры по данным логистического регрессионного анализа Кокса среди пациентов, получающих химиотерапию туберкулеза за 2010-2021 гг. (n=196)

Факторы риска	Отношение рисков (OR)	95% ДИ	p-value
Мужской пол	0,596	[0,336-1,055]	0,076
Возраст	1,004	[0,982-1,027]	0,712
<i>Категория случая</i>			
Рецидив	0,767	[0,378-1,555]	0,463
Рецидив МЛУ-ТБ	0,416	[0,169-1,02]	0,055
После прерванного лечения	0,613	[0,247-1,519]	0,29
После неэффективного лечения	0,518	[0,28-0,957]	0,036
Прибывший	1,086	[0,238-4,955]	0,915
<i>Место проживания</i>			
Село	1,174	[0,723-1,906]	0,517
ФСИН	6,193	[1,288-29,771]	0,023
<i>Путь выявления</i>			
При обращении с жалобами	1,143	[0,68-1,923]	0,614
Скрининговое обследование	1,11	[0,471-2,616]	0,812
Наличие полостей распада в легких	1,222	[0,648-2,307]	0,536
Наличие устойчивости к инъекционным препаратам	0,433	[0,257-0,73]	0,002
Включение в режим лечения одного из новых лекарственных препаратов	2,088	[1,173-3,715]	0,012
Включение в схему лечения 4-х новых лекарственных препаратов	4,143	[2,22-7,732]	0
Злоупотребление алкоголем	1,059	[0,66-1,696]	0,813

Добавление в схему химиотерапии хотя бы одного из новых лекарственных препаратов увеличивает шанс наступления конверсии культуры в 2 раза ($p < 0,05$), а при назначении 4-компонентного режима (бедаквилин + линезолид + клофазимин + деламаид) повышает вероятность наступления конверсии культуры в 4 раза ($p < 0,05$).

График Каплана-Мейера демонстрирует время наступления конверсии культуры (в месяцах) в зависимости от схемы лечения (рисунок 2).

При назначении хотя бы одного из новых или перепрофилированных препаратов («Схема 2», красная линия) или 4-компонентная терапия Bdq+Dlm+Lzd+Cfz («Схема 3», зеленая линия) ускоряют наступление конверсии культуры и повышают долю излеченных

пациентов в сравнении с индивидуализированным режимом лечения («Схема 1», синяя линия).

Второй этап. С 2021 по 2023 годы в гражданском секторе Архангельской и Владимирской областей зарегистрировано 470 случаев МЛУ-ТБ легких, из них 91 пациент с пре-ШЛУ-ТБ и два пациента с ШЛУ-ТБ. Критериям включения в операционное исследование соответствовали 175 пациентов, которые начали лечение полностью пероральными укороченными схемами химиотерапии (рисунок 3).

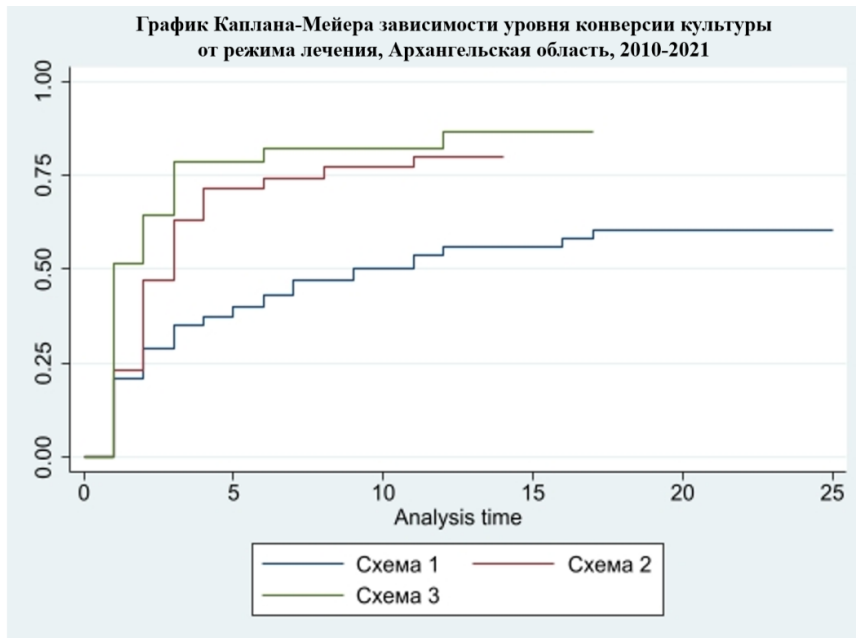


Рисунок 2 – График Каплана-Мейера зависимости уровня конверсии культуры от режима лечения, Архангельская область, 2010-2021

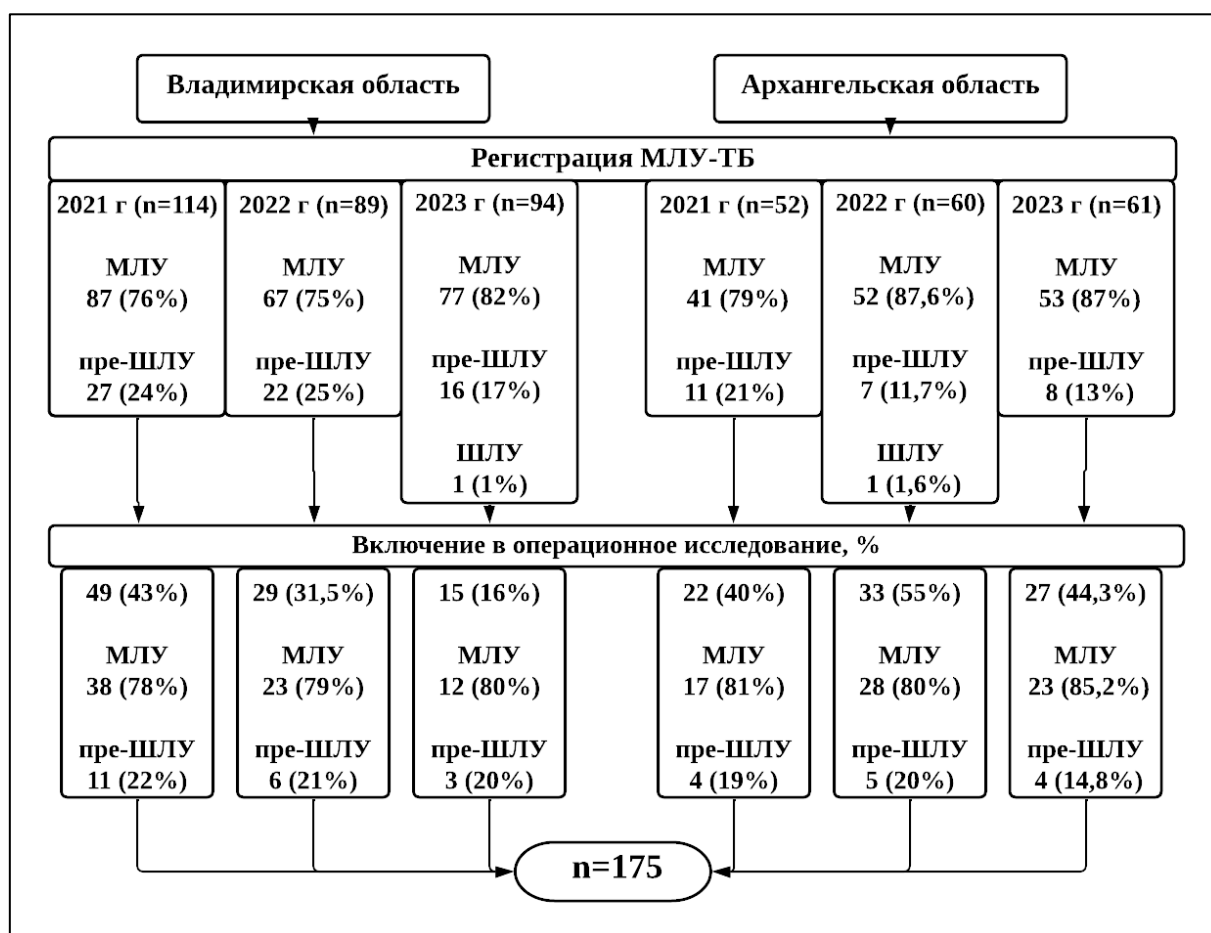


Рисунок 3 – Регистрация и включение в операционное исследование пациентов с МЛУ/пре-ШЛУ-ТБ во Владимирской и Архангельской областях, 2021-2023 гг.

Критерии исключения на каждом этапе исследования представлены на блок-схеме (рисунок 4). Преобладающими критериями исключения среди 295 исключенных пациентов стали: получение индивидуального режима химиотерапии с включением исследуемых препаратов более 4-х недель (n=45, 9,6%), ожидание результата теста лекарственной чувствительности к фторхинолонам более 4-х недель (n=23, 4,9%), а также временные перерывы в поставках лекарственных препаратов, не зарегистрированных в РФ на момент исследования (n=17, 3,6%).

Последующий анализ эффективности выполнен для всех пациентов, имеющих исход 9-месячного курса лечения (n=167).

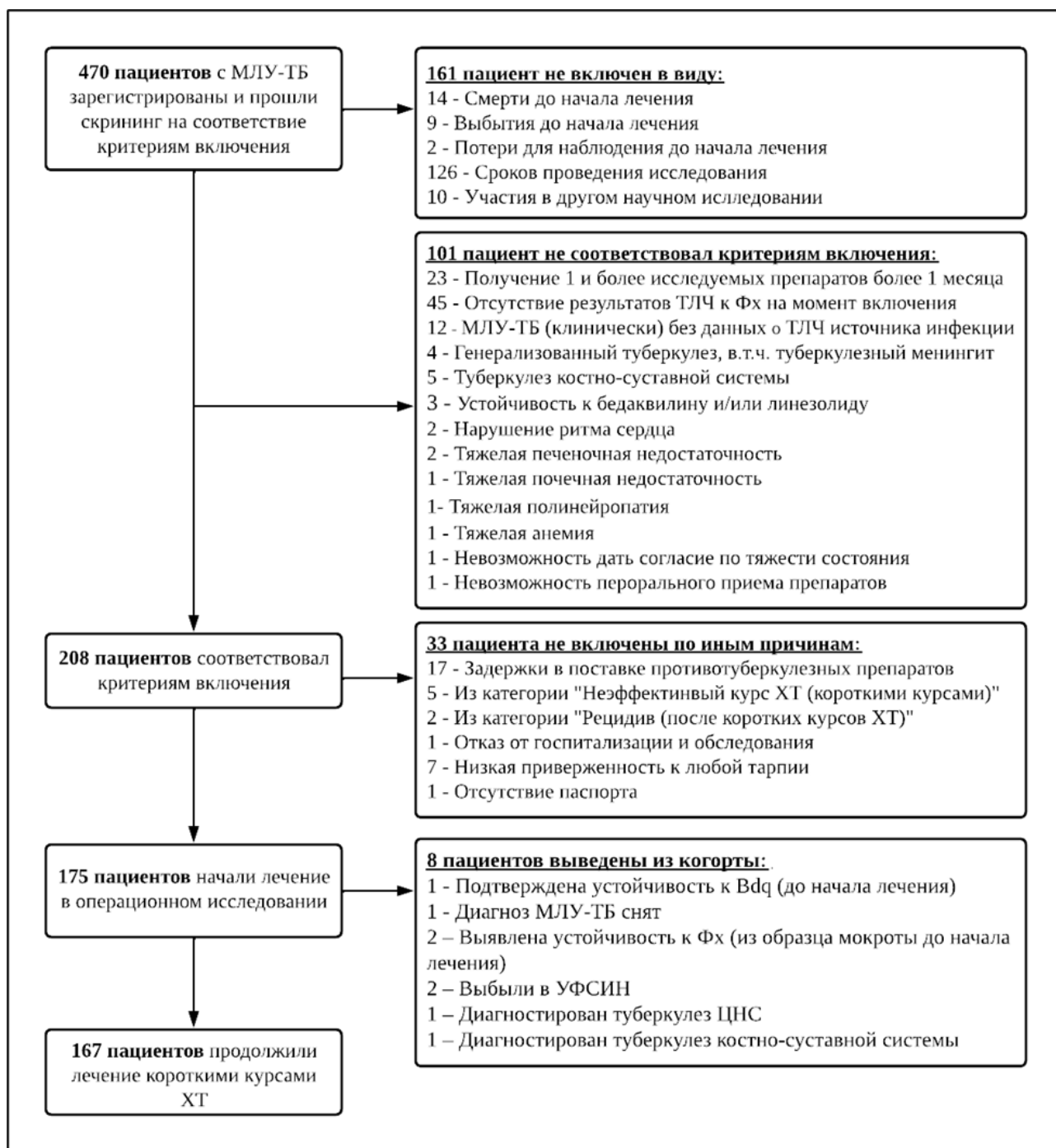


Рисунок 4 – Критерии исключения пациентов с МЛУ-ТБ из операционного исследования, Архангельская и Владимирская области, 2021-2023 гг.

Лечение по схеме МЛУ-ТБ (9 Lfx + Vdq + Lzd + Cfz) начали 134 пациента (79%): у 128 из них чувствительность к фторхинолонам подтверждена лабораторными методами, у трех пациентов МЛУ-ТБ зарегистрирован клинически, еще у трех пациентов, начавших лечение по схеме МЛУ-ТБ результат ТЛЧ к фторхинолонам не верифицирован. У двух больных режим был скорректирован: в одном случае линезолид заменен на деламаид по причине детского церебрального паралича и хронической анемии, в другом – замена левофлоксацина на деламаид обусловлена непереносимостью фторхинолонов в анамнезе и комплексной сопутствующей патологией.

Лечение по схеме пре-ШЛУ-ТБ (9 Vdq + Lzd + Cfz + Dlm) начали 30 пациентов с подтвержденной устойчивостью к фторхинолонам (18,0%), и пациента ТЛЧ к определена

схема пре-ШЛУ-ТБ в связи с высокой вероятностью устойчивости к фторхинолонам (лечение МЛУ-ТБ в анамнезе). Информация о назначении схем этиотропной терапии суммирована в таблице 4.

Таблица 4 – Режимы химиотерапии в зависимости от результатов теста лекарственной устойчивости (ТЛЧ) к фторхинолонам в объединенной когорте Архангельской и Владимирской областей, 2021-2023 годы (n=167)

ТЛЧ к фторхинолонам	Количество	Схема лечения
Чувствительность сохранена	130	Lfx Bdq Lzd Cfz (n=134)
МЛУ-ТБ (клинически)	3	Lfx Bdq Dlm Cfz (n=1)
ТЛЧ не верифицирован	3	Bdq Lzd Cfz Dlm (n=1)
	1	Bdq Lzd Cfz Dlm (n=31)
Устойчивость	30	

Из 167 у 137 пациентов (82%) зарегистрирован эффективный курс терапии. Среди них у двух больных (1,5%) диагностирован рецидив МЛУ-ТБ в первые 12 месяцев после излечения. Единственный случай лечения беременной женщины завершился излечением, родоразрешение прошло без осложнений и завершилось рождением здорового ребенка. В 15 случаях (9%) был зарегистрирован «прерванный курс химиотерапии». Проводимое лечение оказалось неэффективным в семи случаях (4,2%) из-за отсутствия конверсии мокроты (n=3), необходимости замены двух препаратов (непереносимость Lzd и Dlm, n=1), появления резистентности к Bdq (n=2), и негативной рентгенологической динамикой туберкулезного плеврита (n=1). У трех пациентов наступила смерть от осложнений туберкулеза, еще трое больных скончались от прогрессирования ЗНО, два пациента умерли от госпитальной и коронавирусной пневмоний соответственно. Таким образом, смерть на фоне химиотерапии наступила у восьми человек (4,8%).

Таблица 5 – Исходы 9-месячных полностью пероральных курсов химиотерапии МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ объединенной когорты Архангельской и Владимирской областей, 2021-2023 гг. (n=167)

Исход лечения	Количество пациентов (%)
Эффективный курс химиотерапии	137 (82%)
Прерванный курс химиотерапии	15 (9%)
Неэффективный курс химиотерапии	7 (4,2%)
Смерть от туберкулеза	3 (1,8%)
Смерть от других причин	5 (2,9%)

Скорость наступления конверсии культуры для излеченных больных представлена на графике Каплана-Мейера (рисунок 5). В среднем конверсия среди излеченных больных наступила через один месяц лечения (1; 3).

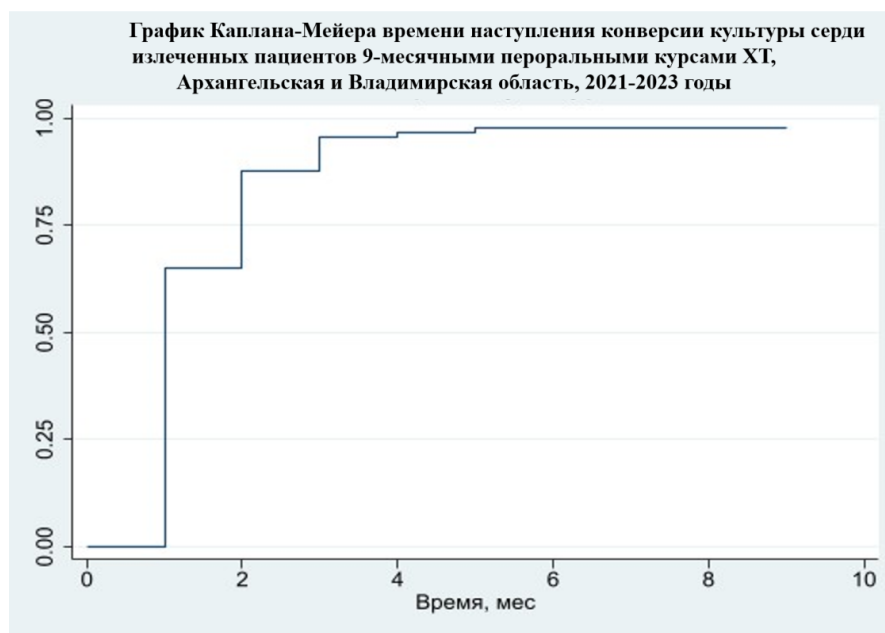


Рисунок 5 – Время наступления конверсии культуры мокроты среди излеченных пациентов при применении 9-месячного укороченного режима, 2021-2023 гг.

Безопасность. При ретроспективном анализе безопасности 12-месячных курсов лечения с применением новых и перепрофилированных противотуберкулезных препаратов выявлено 417 нежелательных явления (таблица 6). Наиболее частые нежелательные явления были представлены: гепатотоксической и нефротоксической реакциями (по 12,9% в равных долях), аллергические реакции в 11,3% и гипокалиемией 10,8% случаев. Остальные НЯ составили менее 10% случаев (таблица 6).

Таблица 6 – Характер, время возникновения, максимальная степень тяжести нежелательных явлений, зарегистрированных за период лечения пре-ШЛУ-ТБ 12-месячными режимами химиотерапии, Архангельская область, 2015-2021 гг. (n=417)

Нежелательное явление (НЯ)	Количество абс. (%)	Количество серьезных НЯ, %	Время возникновения НЯ, (месяц лечения) Медиана (Q1; Q3)	Средняя длительность НЯ, (в днях) Медиана (Q1; Q3)	Макс. степень тяжести НЯ
Всего	417	8 (1,9%)			
Гепатотоксическая	54 (12,9%)	3 (5,6%)	3 (1; 6)	29 (12,25; 60)	4
Нефротоксическая	54 (12,9%)	0	2,5 (2; 4)	17 (10; 52,25)	3
Аллергическая реакция	47 (11,3%)	0	3 (2; 7,25)	31 (20; 72)	3
Гипокалиемия	45 (10,8%)	0	3 (2; 6)	13 (8,5; 26)	2
Анемия	34 (8,2%)	2 (5,9%)	3 (2; 6)	61 (30; 114)	4
Полинейропатия	29 (6,95%)	0	4 (2; 6)	139 (56; 196,25)	2

Продолжение таблицы 6

Нежелательное явление (НЯ)	Количество абс. (%)	Количество серьезных НЯ, %	Время возникновения НЯ, (месяц лечения) Медиана (Q1; Q3)	Средняя длительность НЯ, (в днях) Медиана (Q1; Q3)	Макс. степень тяжести НЯ
Тошнота/рвота	27 (6,5%)	0	2 (1; 3,5)	15 (7; 39,25)	3
Удлинение QTcF	18 (4,3%)	2 (11,1%)	4 (2; 9,25)	15 (7,75; 38,25)	4
Гипомагниемия	13 (3,1%)	0	2 (2,3,75)	30,5 (25,75; 66,5)	2
Диарея	12 (2,9%)	0	4 (2; 7)	28 (9;43)	1
Артралгия/миалгия	12 (2,9%)	0	6 (2,5; 7)	31,5 (10; 56,75)	2
Нарушение ритма сердца	11 (2,6%)	0	1 (1; 5)	23 (9; 25)	1
Гастрит	10 (2,4%)	0	6 (2; 6,5)	18,5 (6; 31,25)	2
Судорожный синдром	9 (2,2%)	0	2 (1; 4)	1,5 (1; 39,75)	2
Гиперурикемия	9 (2,2%)	0	2 (2; 5)	130 (95; 235)	3
Гипотиреоз	7 (1,7%)	0	7 (7; 9)	120 (92; 138)	1
Панкреатит	4 (0,96%)	0	4,5 (3,5; 5,25)	65 (37,5; 90,25)	3
Ототоксичность	4 (0,96%)	0	8 (7; 10)	–	3
Тромбоцитопения	4 (0,96%)	0	5 (1,75; 9)	60 (55;60)	3
Гипоальбуминемия	3 (0,7%)	0	2 (1,5; 7)	32 (25; 103)	3
Офтальмологическая токсичность	3 (0,7%)	1 (33,3%)	7 (7; 8,5)	90 (90; 122,5)	4
Токсическая энцефалопатия	3 (0,7%)	0	1 (1; 3)	35 (25,5; 39,5)	2
Гипокальциемия	1 (0,2%)	0	7	23	1
Серотониновый синдром	1 (0,2%)	0	6	16	1
Депрессия	1 (0,2%)	0	9	14	2
Гинекомастия	1 (0,2%)	0	1	90	1

Общая доля серьезных нежелательных явлений низкая и составляет 1,9% (n=8). Ни одно СНЯ не привело к смерти пациента. Одно СНЯ в виде офтальмотоксичности обоих глаз привело к инвалидизации пациента с ко-инфекцией ВИЧ и ТБ. Проявления данного нежелательного явления включали значительное ухудшение зрения, паралич глазодвигательных мышц, и вероятнее было связано с коррекцией АРВТ по показаниям. Также у одной из пациенток зарегистрировано редкое, но потенциально опасное нежелательное явление – серотониновый синдром, который соответствовал легкой степени тяжести и был купирован после отмены линезолида.

При расширенном проспективном мониторинге безопасности пероральных 9-месячных схем лечения МЛУ и пре-ШЛУ-ТБ зарегистрировано 493 нежелательных явления (таблица 7). Определены наиболее частые нежелательные явления: гепатотоксическая реакция (131; 26,6%), анемия (68; 13,8%), удлинение QTcF (54; 10,9%).

Общая доля серьезных нежелательных явлений – 9,3% (n=46). Большинство серьезных НЯ были представлены анемией (n=12), вероятнее связанной с линезолидом и потребовали временной остановки терапии. Все СНЯ в виде токсического гепатита были успешно купированы медикаментозной терапией и временной отменой ПТП. Зафиксированы три эпизода нарушения ритма сердца в виде фибрилляции предсердий (ФП), которые

возникли на ранних этапах лечения. Эпизоды расценены, как серьезные, потребовали временной отмены ПТП и антиаритмического лечения.

Таблица 7 – Характер, время возникновения, максимальная степень тяжести нежелательных явлений, зарегистрированных за период лечения 9-месячными режимами химиотерапии, Архангельская и Владимирская области, 2021-2024 гг. (n=493)

Нежелательное явление (НЯ)	Количество абс. (%)	Количество серьезных НЯ, %	Время возникновения НЯ, (месяц лечения) Медиана (Q1; Q3)	Средняя длительность НЯ, (в днях) Медиана (Q1; Q3)	Макс. степень тяжести НЯ
Всего	493	46 (9,3%)			
Гепатотоксическая	131 (26,6%)	13	2 (1; 5)	45 (21,75; 89)	3
Анемия	68 (13,8%)	12	3 (1; 6)	79 (30; 141)	4
Тромбоцитопения	12 (2,4%)	1	2 (1; 3)	33 (25,25; 93,75)	3
Удлинение QTcF	54 (10,95%)	6	4 (3; 6)	15 (7; 31)	3
Нарушение ритма сердца	6 (1,2%)	3	2,5 (2; 3,75)	–	4
Полинейропатия	48 (9,7%)	1	3 (1; 6)	86 (35,5; 190)	3
Диспепсия	24 (4,9%)	0	1 (1; 2)	8 (2; 23)	2
Инфекции	23 (4,7%)	4	3 (2; 5)	15 (7; 18)	4
Артралгия/миалгия	22 (4,5%)	0	1 (1; 4)	74 (29,75; 125,25)	2
Аллергическая реакция	21 (3,9%)	0	2 (1; 3)	29 (9,5; 49,75)	2
Гипомагниемия	21 (4,3%)	0	3 (1; 4,75)	30 (19,75; 43,75)	3
Нефротоксическая	19 (3,9%)	4	3 (1; 5,25)	51,5 (37; 161)	4
Гипокалиемия	13 (2,6%)	0	2 (1; 3,25)	15 (10; 30,25)	2
Диарея	6 (1,2%)	0	1 (1; 2)	4 (3,75; 15,5)	2
Гипоальбуминемия	5 (1,0%)	0	1; 3	14; 19	2
Гипокальциемия	4 (0,5%)	0	1; 3	17; 19	3
Панкреатит	4 (0,8%)	0	3 (1,75; 4,25)	33 (18,5; 75,5)	3
Гиперурикемия	3 (0,6%)	0	2 (1; 3)	29 (16,25; 31,25)	3
Головокружение	2 (0,4%)	0	4; 8	13; 198	2
Абдоминальная боль	2 (0,4%)	0	3; 5	10; 1	2
Острый гастрит	2 (0,4%)	0	2; 3	10; 11	2
Снижение остроты зрения	2 (0,4%)	0	9	89	1
Изменение цветовосприятия	1 (0,2%)	0	3	185	1
Лейкоцитоз	2 (0,5%)	0	1; 2	122; 32	2
Пигментация/зуд/раздражение кожи	2 (0,4%)	0	2; 6	13; 45	2
Судорожный синдром	1 (0,2%)	0	4	1	2
Паралич нижних конечностей	1 (0,2%)	1	8	5	3
Тревожность	1 (0,2%)	0	1	–	1
Делирий	1 (0,2%)	0	2	29	2

Продолжение таблицы 7

Нежелательное явление (НЯ)	Количество абс. (%)	Количество серьезных НЯ, %	Время возникновения НЯ, (месяц лечения) Медиана (Q1; Q3)	Средняя длительность НЯ, (в днях) Медиана (Q1; Q3)	Макс. степень тяжести НЯ
Фотодерматит	1 (0,2%)	0	3	7	2
Головная боль	1 (0,2%)	0	4	4	2
Лихорадка	1 (0,2%)	0	1	32	2
Выпотной артрит	1 (0,2%)	1	1	1	3
Острая задержка мочи	1 (0,2%)	0	3	2	2
Гипергликемия	1 (0,2%)	0	9	28	1
Гиперкалиемия	1 (0,2%)	0	1	14	1
Артериальная гипертензия	1 (0,2%)	0	2	30	2
Артериальная гипотензия	1 (0,2%)	0	6	–	2
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (0,2%)	0	8	1	1
Дисбактериоз	1 (0,2%)	0	3	28	1
Плеврит, большой гидроперикард	1 (0,2%)	0	1	3	3

Все эпизоды аритмии были успешно купированы. У одной пациентки эпизод ФП сопровождался выпотным перикардитом, с выделением ДНК МБТ при исследовании перикардиальной жидкости на фоне ВИЧ-инфекции. У шести больных зарегистрировано удлинение QTcF более 500 мс, которые были успешно купированы медикаментозным лечением. Для одного пациента хроническая болезнь почек имела прогрессирующее течение на фоне химиотерапии со снижением скорости клубочковой фильтрации до 5 мл/мин. Данный эпизод привел к прерыванию химиотерапии по медицинским показаниям и проведения процедуры гемодиализа.

При скрининге полинейропатии выявлено 48 эпизодов (9,7%) полинейропатии. В половине случаев (n=24, 50%) полинейропатия не разрешилась к окончанию лечения.

ВЫВОДЫ

1. Включение в режим лечения пре-ШЛУ-ТБ хотя бы одного из новых или перепрофилированных лекарственных препаратов (бедаквилин, линезолид, клофазимин, деламаид) повышает вероятность наступление конверсии культуры в 2 раза ($p < 0,05$). Одновременное назначение 4-компонентного режима лечения пре-ШЛУ-ТБ сроком не менее 12 месяцев (бедаквилин + линезолид + клофазимин + деламаид) повышает наступление конверсии культуры в 4 раза ($p < 0,01$). Включение новых и перепрофилированных ПТП в укороченных до 12 месяцев схемах терапии пре-ШЛУ-ТБ снижало неэффективный исход лечения с 21,8% до 8,3% и повышало долю эффективно излеченных больных с 47,6% до 62,5% в сравнении с индивидуализированными длительными инъекционными режимами лечения ($p < 0,05$).

2. Применение укороченных полностью пероральных 4-компонентных режимов лечения МЛУ-ТБ (левофлоксацин + бедаквилин + линезолид + клофазимин) и пре-ШЛУ-ТБ (бедаквилин + линезолид + клофазимин + деламаид) сроком не менее 9 месяцев позволило

достичь эффективного курса химиотерапии у 82% пациентов, начавших лечение и впервые достичь индикаторы эффективности, установленные Поручением министра здравоохранения РФ № 19 от 07.02.2023 и ВОЗ.

3. В рамках активного мониторинга безопасности определены основные типы побочных реакций комбинированной химиотерапии и организован фармаконадзор за новыми противотуберкулезными препаратами. При применении 9-месячных полностью пероральных режимов лечения зарегистрировано 493 нежелательных явления, самыми частыми из которых стали: гепатотоксическая реакция (26,6%), анемия (13,8%), удлинение QTcF (10,9%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии рекомендуется режим химиотерапии, состоящий из левофлоксацина, бедаквилина, линезолида и клофазимина длительностью не менее 9 месяцев.

2. Для повышения эффективности лечения больных туберкулезом легких с преширокой лекарственной устойчивостью микобактерии рекомендуется режим химиотерапии, состоящий из бедаквилина, линезолида, клофазимина и деламаманида длительностью не менее 9 месяцев.

3. Для повышения безопасности химиотерапии рекомендуется внедрение активного мониторинга побочных реакций вне зависимости от схемы лечения. Активный мониторинг должен быть направлен в первую очередь на раннее выявление токсического гепатита, миелосупрессии, кардиотоксичности, полинейропатии и офтальмотоксичности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные об эффективности применения новых и перепрофилированных препаратов в составе полностью пероральных режимов лечения могут быть основой дальнейшего совершенствования схем химиотерапии лекарственно-устойчивого туберкулеза, ориентированных на пациента. Необходимо проведение дополнительных научных исследований по изучению отдаленных результатов лечения больных, получивших укороченный полностью пероральный режим химиотерапии.

Описанный профиль нежелательных явлений требует дальнейшего анализа их связи с новыми и перепрофилированными препаратами, что будет являться основой для расширения информации о безопасности новых режимов лечения. В связи с недавней регистрацией деламаманида и клофазимина, полученные данные о безопасности могут быть использованы для совершенствования системы фармаконадзора и разработки эффективного алгоритма раннего предупреждения и купирования побочных реакций с целью повышения безопасности пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ исследования

Работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации:

1. Деламамид в лечении МЛУ/пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области в 2019-2021 годах / **Е. С. Химова**, Д. В. Перхин, О. М. Свешникова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2023. – Т. 101, № 3. – С. 62-68. – doi: 10.58838/2075-1230-2023-101-3-62-68.

2. Эффективность и безопасность применения деламаманида в лечении пре-ШЛУ ТБ в Архангельской области в 2019-2021 гг. / **Е. С. Химова** // Вестник Центрального научно-

исследовательского института туберкулеза. – 2022. – № S1. – С. 106-107. – doi: 10.57014/2587-6678-2022-5-106-107.

3. Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу? / Д. Ю. Рузанов, Е. М. Скрыгина, И. В. Буйневич, С. В. Гопоняко, Г. С. Баласанянц, **Е. С. Химова** // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 27-42. – doi: 10.36488/смас.2021.1.27-42.

Работы, опубликованные в зарубежных научных изданиях, входящих в международную реферативную базу данных в Web of Science или Scopus

1. Outcome of treatment of MDR-TB or drug-resistant patients treated with bedaquiline and delamanid: Results from a large global cohort / S. Koirala, S. Borisov, E. Belilovski, **Е. Khimova** [et al.] // Pulmonology. – 2021. – Vol. 27, No. 5. – P. 403-412. – doi: 10.1016/j.pulmo.2021.02.006.

2. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: A global feasibility study / O. Akkerman, A. Aleksa, J. W. Alffenaar, **Е. Khimova** [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 83. – P. 72-76. – doi: 10.1016/j.ijid.2019.03.036.

3. Surveillance of adverse events in the treatment of drug-resistant tuberculosis: First global report / S. Borisov, E. Belilovski, A. Filippov, **Е. Khimova** [et al.] // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 54, No. 6. – P. 1901522. – doi: 10.1183/13993003.01522-2019.

Работы, опубликованные в других изданиях:

1. The safety of prolonged delamanid-bedaquiline-containing regimen for pre-XDR-TB treatment in Arkhangelsk Region in 2019-2021 / V. Privolnev, **Е. Khimova**, A. Maryandyshev, D. Perkhin [et al.]. // The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. – 2021. – Vol. 25, No. 10. – P. S96. – URL: https://conf2021.theunion.org/pdfs/UNION2021_Abstracts_High.pdf.

2. Combined delamanid-bedaquiline regimen for 12 months in patients with pre-XDR TB: safety and efficacy in a limited cohort / **Е. Khimova**, D. Perkhin, O. Sveshnikova, S. Mahmaeva, V. Verhovaya, P. Eliseev, E. Nikishova, M. Samsonov, V. Privolnev, A. Mariandyshev // ECCMID 2022 Apr 23-26. – Лиссабон, Португалия, 2022. – URL: <https://elibrary.escmid.org/?search%5Bfrom%5D=0&search%5Bquery%5D=Khimova#results>.

3. Delamanid in MDR/XDR pulmonary tuberculosis in Russia: first experience / A. Maryandyshev, S. Lorsanov, Z. Khaidarkhanova, D. Perkhin, O. Sveshnikova, A. Gaida, **Е. Khimova**, V. Privolnev // ECCMID 2020 Apr 18-21. – Франция, Париж; Аннотационная книга, 2020. – 2120 p. – URL: https://www.escmid.org/guidelines_publications/eccmid_2020_abstract_book/.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВИЧ	– Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГБУЗ АО «АКПТД»	– Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельского клинического противотуберкулезного диспансера»
ДИ	– Доверительный интервал
ЛУ-ТБ	– Лекарственно-устойчивый туберкулез
МБТ	– Микобактерия туберкулеза
МЛУ-ТБ	– Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью
НЯ	– Нежелательное явление
Пре-ШЛУ-ТБ	– Туберкулез с пре-широкой лекарственной устойчивостью
ПТП	– Противотуберкулезные препараты
СКФ	– Скорость клубочковой фильтрации
СНЯ	– Серьезное нежелательное явление
ТЛЧ	– Тест лекарственной чувствительности
ШЛУ-ТБ	– Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью
ФГБОУ ВО «СГМУ»	– Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет»
ФСИН	– Федеральная система исполнения наказания
ЭКГ	– Электрокардиография
Am	– Амикацин
Amx/Clv	– Амоксициллин с клавулановой кислотой,
Bdq	– Бедаквилин
Cfz	– Клофазимин
Cm	– Капреомицин
Cs	– Циклосерин,
Dlm	– Деламамид
E	– Этамбутол,
Eto	– Этионамид,
Lfx	– Левофлоксацин
Lzd	– Линезолид
Km	– Канамицин
Mfx	– Моксифлоксацин,
MGIT	– (англ. Mycobacteria Growth Indicator Tube) – автоматизированная система обнаружения роста микобактерий
OR	– относительный риск
PAS	– Парааминосалициловая кислота, ПАСК
Pto	– Протионамид
Z	– Пиразинамид