

Ефективність нових протитуберкульозних препаратів у лікуванні дітей і підлітків, хворих на хіміорезистентний туберкульоз

М.І. Сахелашвілі, І.Л. Платонова, О.І. Сахелашвілі-Біль

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБГРУНТУВАННЯ. На тлі множинної та широкої лікарської стійкості *Mycobacterium tuberculosis* спостерігається істотне зниження ефективності лікування хворих на туберкульоз (ТБ). Тому останніми роками з метою підвищення ефективності лікування ТБ із множинною та широкою лікарською стійкістю (МЛС-/ШЛС-ТБ) у дорослих, дітей і підлітків упроваджуються нові антимікобактеріальні препарати, як-от бедаквілін (Bdq), деламанід (Dlm), претоманід.

МЕТА. Оцінити клініко-імунологічну ефективність застосування Bdq та Dlm у лікуванні дітей і підлітків, хворих на МЛС-/ШЛС-ТБ легень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Клінічну ефективність хіміотерапії з Bdq і Dlm оцінено на підставі ретроспективного когортного аналізу даних медичної документації пацієнтів. Основна група – 40 дітей і підлітків, хворих на МЛС-/ШЛС-ТБ легень, які отримували комплексну антимікобактеріальну терапію (АМБТ), поєднану з Bdq і Dlm. Контрольна група – 27 хворих, які отримували АМБТ без цих препаратів. Вікові межі – від 3 до 18 років.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. На тлі хіміотерапії впродовж перших 3 місяців лікування відзначали припинення бактеріовиділення в усіх пацієнтів основної та контрольної груп. У осіб контрольної групи порівняно з основною знебацilenня відбувалося значно повільніше ($p < 0,05$). На етапі завершення інтенсивної фази АМБТ нормалізація імунологічних показників наступала у $29,6 \pm 2,8$ % обстежених контрольної та $43,4 \pm 4,5$ % осіб основної групи ($p < 0,05$). Вірогідну різницю між групами отримано для показників імунорегуляторного індексу $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$, IgM і циркулювальних імунних комплексів. Позитивну динаміку імунологічних зрушень спостерігали в 1,5 раза частіше в дітей і підлітків основної групи.

Після завершення курсу хіміотерапії в усіх пацієнтів основної групи констатували розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, загоєння порожнин розпаду. У 77,5 % осіб лікування завершилося формуванням малих залишкових змін у легеневій тканині. У пацієнтів контрольної групи у 12,5 % випадків зберігалися деструкції, відновлювалося бактеріовиділення. Великі залишкові зміни у вигляді множинних щільних вогнищ, фіброзу та залишкових порожнин розпаду виявляли у 2,3 раза частіше в контрольній групі (51,9 %), аніж в основній (22,5 %); $p < 0,05$.

Застосування Bdq та Dlm у комплексній терапії МЛС-/ШЛС-ТБ легень у дітей і підлітків значно підвищувало її ефективність. Результат терапії «виліковано» констатували у 2,2 раза частіше серед пацієнтів основної групи (72,5 %) порівняно з контрольною (33,3 %), а «завершено» – в 1,5 раза рідше (27,5 та 51,8 % відповідно). Сумарний показник «успішне лікування» в дітей і підлітків, які отримували АМБТ з Bdq і Dlm, становив 100,0 %, без цих препаратів – 85,2 %.

ВИСНОВКИ. Використані критерії демонструють, що АМБТ, поєднана з Bdq та Dlm, у 1,5-2,2 раза (за окремо взятим критерієм) ефективніша, ніж АМБТ без цих препаратів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз, діти, підлітки, множинна та широка лікарська стійкість, лікування, бедаквілін, деламанід.

Effectiveness of new antituberculosis drugs in the treatment of children and adolescents with chemoresistant tuberculosis

M.I. Sakhelashvili, I.L. Platonova, O.I. Sakhelashvili-Bil

Lviv National Medical University named after Danylo Halytskyi, Lviv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. There is a significant decrease the effectiveness of antituberculous (anti-TB) treatment on the background of multidrug and extensive drug resistance (MDR/XDR) of *Mycobacterium tuberculosis*. Therefore, in order to increase the effectiveness of treatment MDR-/XDR-TB a new antimycobacterial drugs such as bedaquiline (Bdq), delamanid (Dlm) and pretomanid have been introduced both for adults, children and adolescents in recent years.

MATERIALS AND METHODS. On the basis of a retrospective cohort analysis of the data of patients' medical records the evaluation of the clinical effectiveness of chemotherapy with Bdq and Dlm was carried out. The main group: 40 children and adolescents with MDR-/XDR-TB of lungs, who received complex antimycobacterial therapy (AMBT) with Bdq and Dlm. The control group consisted of 27 patients who received complex AMBT without Bdq and Dlm. Age range – from 3 to 18 years.

RESULTS AND DISCUSSION. On the background of AMBT during the first 3 months of treatment was established stopping bacterial secretion among all patients of main and control groups. However, in control group compare to main one stopping bacterial secretion was significant slowly ($p < 0.05$). At the stage of completion of the intensive phase of AMBT, the normalization of immunological indicators occurred in 29.6 ± 2.8 % of control group and in 43.4 ± 4.5 % of main one. A significant difference between the groups among the immunoregulatory index $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$, IgM and circulating immune complexes was obtained. Among children and adolescents of the main group positive dynamic of immunological changes were observed 1.5 times more often.

Among all patients of main group the resolution of the infiltration, consolidation of the focus and the absence of decay cavities were ascertained at the end of the anti-TB course. Anti-TB treatment with the formation of small residual changes into lung tissue ended in 77.5 % patients of main group. In 12.5 % cases of control group destructions persisted and bacterial excretion resumed. A large residual changes such as multiple dense foci, fibrosis and residual decay cavities in control group were observed 2.3 times more often (51.9 % vs 22.5 %), $p < 0.05$, than in main one.

Using Bdq and Dlm among children and adolescents with MDR-/XDR-TB significantly increased efficiency of complex treatment. Among main group (72.5 %) compare to control (33.3 %) one the results of treatment to be considered "cured" were 2.2 times more likely and 1.5 times less often – "completed" (27.5 % vs 51.8 % respectively). The success rate of treatment among children and adolescents who received Bdq and Dlm was 100.0 % and among patients without these new drugs – 85.2 %.

CONCLUSIONS. The criteria used show that AMBT combined with Bdq and Dlm is 1.5-2.2 times more effective (according to a separate criterion) than AMBT without these drugs.

KEY WORDS: tuberculosis, children, adolescents, multidrug resistance, extensive drug resistance, treatment, bedaquiline, delamanid.

Вступ

Україна є однією з десяти країн із найбільшим тягарем захворюваності на множинний лікарсько-стійкий туберкульоз (МЛС-ТБ) легень. На тлі позитивної динаміки щодо зниження смертності та захворюваності на нові випадки ТБ ситуація з МЛС-ТБ останніми роками була неоднозначною. Зокрема, в наукових роботах В.М. Мельника та співавторів [5] доведено, що негативними тенденціями в Україні є підвищення частоти МЛС-ТБ із 27,3 % у 2016 р. до 29,0 % у 2018 р., збільшення на 8,9 % кількості підтверджених випадків ТБ із широкою лікарською стійкістю (ШЛС-ТБ).

Останніми роками в Україні на тлі збільшення частоти захворюваності на резистентні форми ТБ легень серед дорослого населення в дітей до 18 років із вперше діагностованим ТБ частка МЛС, ШЛС і стійкості до рифампіцину мікобактерій туберкульозу (МБТ) значно збільшилася та становила 25,6 % [1-3, 7, 10, 20].

На тлі множинної та широкої лікарської стійкості МБТ спостерігається істотне зниження ефективності лікування хворих на ТБ як у нашій країні, так і у світі [8]. Недостатня ефективність режимів хіміотерапії (ХТ), що ґрунтувалися на традиційних протитуберкульозних препаратах (ПТП) другого ряду, та накопичення доказової бази щодо нових ПТП стали чинниками вдосконалення наявних схем лікування й формування режимів із застосуванням нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП), як-от бедаквілін (Bdq), деламанід (Dlm) і претоманід, у дорослих, дітей і підлітків [4, 6, 9, 11-13, 15-19, 22]. У медичній літературі незначна кількість робіт присвячена вивченню ефективності Bdq та Dlm у лікуванні дітей і підлітків, хворих на МЛС-/ШЛС-ТБ легень, що робить цей напрям досліджень актуальним [4, 14, 16, 20, 21].

Мета дослідження – оцінити клініко-імунологічну ефективність застосування Bdq та Dlm у комплексному лікуванні дітей і підлітків, хворих на МЛС-/ШЛС-ТБ легень.

Матеріали та методи

Клінічну ефективність хіміотерапії з Bdq і Dlm оцінено на підставі ретроспективного когортного аналізу даних медичної документації пацієнтів. Основна група – 40 дітей і підлітків, хворих на МЛС-/ШЛС-ТБ легень, які отримували комплексну антимікобактеріальну терапію (АМБТ), поєднану з Bdq і Dlm. У групі було 25 (62,5 %) дітей віком від 3 до 14 років і 15 (37,5 %) підлітків віком від 15 до 18 років; хлопців – 18 (47,5 %), дівчат – 22 (52,5 %). Контрольна група – 27 хворих, які отримували АМБТ без Bdq і Dlm. Дітей – 17 (62,9 %), підлітків – 10 (37,1 %); хлопців – 14 (51,9 %), дівчат – 13 (48,1 %).

Хворі основної групи отримували 6 місяців Bdq + Dlm + лінезолід (Lzd) + клофазимін (Cfz) + циклосерин (Cs) та 12-14 місяців Bdq + Dlm + Lzd + Cfz або за потреби інші АМБП залежно від тесту медикаментозної чутливості хворого чи джерела інфекції. Якщо в лікуванні використовували один або два препарати групи А, то долучали два препарати групи В. За неможливості скласти ефективну схему лікування з чотирьох препаратів групи А та В призначали АМБП групи С: етамбутол, Dlm, піразинамід (Z), іміпенем/циластатин, меропенем, амікацин, етіонамід, парааміносаліцилову кислоту. Індивідуалізований режим лікування тривав 18-20 місяців. Після культуральної конверсії мокротиння загальна тривалість терапії була скорочена до 15-17 місяців.

Контрольна група хворих отримувала схему лікування без Bdq і Dlm. Їм призначали 8 місяців Z + канаміцин або капреоміцин + левофлоксацин (Lef) або моксифлоксацин (Mfx) + протіонамід (Pt) + Cs та 12 місяців Z + Lef (Mfx) + Pt + Cs. Дозу препарату розраховували відповідно до маси тіла хворого. Моніторинг ефективності терапії проводили відповідно до календарного моніторингу лікування хворих на ТБ [11].

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ефективність лікування оцінювали за такими критеріями: загальна клінічна картина стану пацієнта, частота й терміни припинення бактеріовиділення за даними мікроскопії та посіву на живильні середовища, нормалізація імунологічних показників, динаміка рентгенологічних і рентгеномографічних змін, наявність залишкових змін у легенях після перенесеного ТБ, показники успішності лікування.

Діти та підлітки з МЛС-ТБ проходили лікування в дитячих відділеннях Львівського центру легеневого здоров'я, Волинського обласного фізіопульмонологічного медичного центру, Хмельницького обласного фізіопульмонологічного медичного центру, Чернівецького клінічного протитуберкульозного диспансеру.

Статистичний аналіз результатів здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм у системі Excel.

Результати та їх обговорення

Порівняльний когортний аналіз ефективності лікування із застосуванням нових АМБП бедаквіліну й деляманіду (основна група) та без цих препаратів (контрольна група) проведено в дітей і підлітків, хворих на МЛС-/ШЛС-ТБ легень. Досліджувані групи були практично ідентичними за розподілом клінічних форм, наявністю деструктивних змін у легеневій тканині та структурою резистентності збудника до АМБП (табл. 1).

Одним із важливих критеріїв оцінювання ефективності лікування ТБ є показник знебацелення хворого. Було встановлено, що впродовж перших 3 місяців АМБТ знебацелення досягнуто в обох групах у 100 % випадків. Разом із тим припинення бактеріовиділення відбувалося швидше

в пацієнтів, які отримували АМБТ з Bdq та Dlm. Найвищий показник знебацелення констатовано у хворих основної групи за перший місяць лікування – 61,5 % (16) осіб, тоді як у групі контролю цей показник становив 36,8 % (7); $p < 0,05$. За 2 місяці бактеріовиділення припинялося в 96,2 % (25) і 89,5 % (17) хворих відповідно. На тлі 3-місячної терапії – у 100 % пацієнтів.

Рентгенологічно в цей період лікування позитивну динаміку часткового розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у легенях спостерігали у 18,5 % (5) осіб, які отримували АМБТ без Bdq та Dlm, і в 37,5 % (15) пацієнтів, у схеми лікування котрих було включено ці нові препарати ($p < 0,05$; табл. 2).

У перші 6 місяців ХТ позитивні рентгенологічні зміни в легенях виявляли в 1,8 раза частіше в дітей і підлітків основної групи: у 80,0 % (32) порівняно із 44,4 % (12) у контрольній групі ($p < 0,05$). На тлі 9-місячної ХТ позитивну рентгенологічну динаміку відзначали в 90,0 % (36) осіб основної й у 81,5 % (22) пацієнтів контрольної групи. Вогнища й інфільтрації в легенях зберігалися в 10,0 % (4) та 18,5 % (5) обстежених відповідно. Розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ запалення відбувалися значно швидше в пацієнтів, які отримували Bdq і Dlm.

На початковому етапі ХТ при рентгеномографічному обстеженні деструкції в легенях були наявні у 26 (65,0 %) обстежених основної групи. Упродовж 6 місяців терапії загоєння порожнин розпаду відбулося в 73,1 % (19) осіб. Іще в 15,4 % (4) пацієнтів загоєння тривало до 9 місяців, що становило сумарно 88,5 % (23), деструкція зберігалася в 7,7 % (2) хворих, у яких до кінця курсу ХТ наставало загоєння всіх порожнин розпаду (рис. 1).

Таблиця 1. Розподіл хворих на ТБ в обстежених групах із різними режимами лікування за клінічними формами, наявністю деструкції в легенях

	Контрольна група (n=27)		Основна група (n=40)	
	Всього, абс. (%)	Деструкція, абс. (%)	Всього, абс. (%)	Деструкція, абс. (%)
Інфільтративний ТБ	9 (33,43)	6 (66,7)	15 (37,5)	10 (66,7)
Дисемінований ТБ	8 (29,6)	6 (75,0)	13 (32,5)	10 (76,9)
Первинний туберкульозний комплекс	5 (18,5)	3 (60,0)	9 (22,5)	5 (55,5)
ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів	5 (18,5)	1 (20,0)	3 (7,5)	1 (33,3)
Всього	27	16 (59,3)	40	26 (65,0)

Таблиця 2. Частота й терміни припинення бактеріовиділення, розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін у дітей і підлітків, хворих на МЛС-/ШЛС-ТБ залежно від режиму лікування

Групи хворих	Бактеріовиділювачі	Частота припинення бактеріовиділення				Всього обстежено	Позитивна рентгенодинаміка (за частотою часткового розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін)		
		1	2	3	3		6	9	
Термін (місяці)									
Контрольна	абс. (%)	19 (70,3)	7 (36,8)	10 (52,6)	2 (10,6)	27	5 (18,5)	7 (25,9)	10 (37,1)
Основна	абс. (%)	26 (65,0)	16 (61,5*)	9 (34,6)	1 (3,9*)	40	15 (37,5*)	17 (42,5)	4 (10,0*)

Примітка. * Різниця вірогідна відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

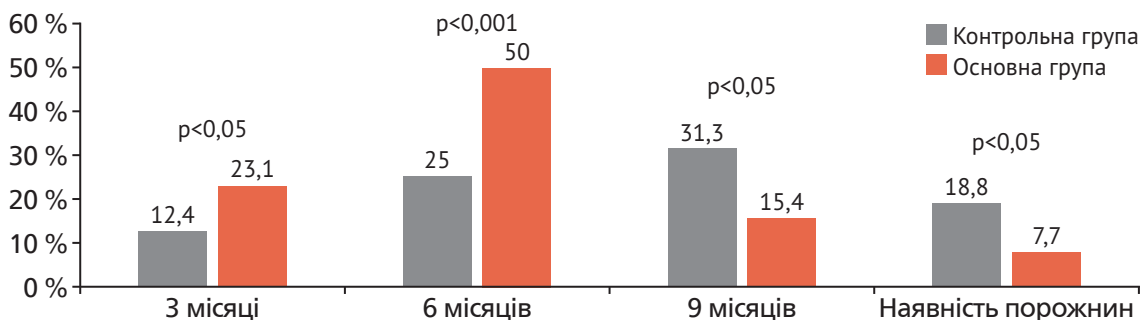


Рис. 1. Частота й терміни закриття порожнин розпаду в динаміці в обстежених групах

У контрольній групі деструктивні зміни в легенях виявляли в 59,2 % (16) осіб. На тлі 6-місячної АМБТ частота закриття порожнин розпаду була в 1,8 раза нижчою, ніж в основній групі (37,4 проти 73,1 % хворих відповідно; $p < 0,05$), за 9 місяців загоєння досягнуто ще в 31,3 % (6) осіб. Сумарна частка закриття порожнин у легенях на тлі 9-місячного лікування становила 81,2 % (11), деструкції зберігалися у 18,8 % (3) пацієнтів. При завершенні повного курсу АМБТ деструктивні зміни в легеневої тканині зберігалися у 12,5 % (2) осіб.

Клініко-лабораторні тести значно ширше розкривають стан систем і організму загалом, є чутливими та реагують на присутність чужорідних агентів, доповнюють інформацію про тяжкість й активність процесу, можуть прогнозувати перебіг і клінічне розрешення хвороби, вказувати напрями корекції лікування, серед таких – показники імунного гомеостазу. Напруженість у системі імунітету перебуває в лінійній залежності від антигенного навантаження. У міру його спадання за ефективної терапії усуваються порушення в системі захисту, вщухає активність запальних реакцій. Для аналізу результативності лікування туберкульозного

запалення обрано чутливі до цієї інфекції імунологічні тести. Це тести, які характеризували стан системного Т-клітинного захисту, що відновлюється повільно в міру одужання, зокрема $CD3^+$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ та індикатори активності процесу: $TNF-\alpha/IL-10$, $IL-6/IL-10$, IgM , IgA , циркулювальні імунні комплекси – ЦІК (табл. 3).

Дослідження показали, що на етапі завершення інтенсивної фази ХТ (6 місяців) система імунного захисту відновлювалася активніше в пацієнтів основної групи. Нормалізація загальної кількості Т-лімфоцитів $CD3^+$ наставала у 25,0 % (3) хворих контрольної групи та в 36,4 % (4) – основної ($p > 0,05$); чисельності пулу Т-хелперних лімфоцитів $CD3^+CD4^+$ – у 33,3 % (4) та 36,4 % (4) осіб відповідно ($p > 0,05$); Т-супресорно/цитотоксичних $CD3^+CD8^+$ – у 25,0 % (3) та 36,4 % (4) хворих ($p > 0,05$); відновлення стану рівноваги в механізмах міжклітинної взаємодії між популяціями $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ – у 33,3 % (4) та 54,5 % (6) хворих ($p < 0,05$); ослаблення продукції антитілотворення й комплексоутворення з нормалізацією показників IgA – в 33,3 % (4) та 45,5 % (5) осіб ($p > 0,05$); IgM – у 33,3 % (4) та 54,5 % (6) осіб ($p < 0,05$); ЦІК – у 33,3 % (4) та 54,5 % (6) хворих відповідно

Таблиця 3. Частота нормалізації імунологічних показників на етапі завершення інтенсивної фази лікування у хворих на МЛС-/ШЛС-ТБ легень

Показники	Групи хворих			
	Контрольна (n=12)		Основна (n=11)	
	абс.	%	абс.	%
$CD3^+$	3	25,0	4	36,4
$CD3^+CD4^+$	4	33,3	4	36,4
$CD3^+CD8^+$	3	25,0	4	36,4
$CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$	4	33,3	6	54,5*
$TNF-\alpha/IL-10$	3	25,0	4	36,4
$IL-6/IL-10$	3	25,0	4	36,4
IgA	4	33,3	5	45,5
IgM	4	33,3	6	54,5*
ЦІК	4	33,3	6	54,5*
У середньому (%)	29,6±2,8		43,4±4,5*	

Примітка. * Різниця вірогідна відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

($p < 0,05$); встановлення балансу в регуляторній системі проти протизапальних цитокінів TNF- α /IL-10 й IL-6/IL-10 – у 25,0 % (3) та 36,4 % (4) осіб ($p > 0,05$).

Відповідно, на етапі завершення інтенсивної фази лікування порушення в системі імунного захисту усувалися активніше в пацієнтів, у режимах лікування котрих були Bdq і Dlm. Сумарно нормалізацію імунологічних показників відзначали у 29,6 \pm 2,8 % обстежених контрольної та в 43,4 \pm 4,5 % осіб основної групи ($p < 0,05$). Вірогідну різницю між групами отримано для показників імунорегуляторного індексу (IPI) CD3 $^+$ CD4 $^+$ /CD3 $^+$ CD8 $^+$, IgM і ЦІК. Позитивну динаміку імунологічних зрушень виявляли в 1,5 раза частіше в дітей і підлітків основної групи, що вказувало на зменшення явищ туберкульозної інтоксикації й антигенного навантаження в системі імунітету та кращу результативність лікування.

Ефективність індивідуалізованих режимів лікування оцінено на підставі когортного аналізу: в 72,5 % (29) хворих основної групи результат терапії визначено як «виліковано», а у 27,5 % (11) – «завершено» (рис. 2).

У контрольній групі порівняно з основною результатом «виліковано» констатували у 2,2 раза рідше – в 33,4 % (9) осіб ($p < 0,05$), а «завершено» – в 1,9 раза частіше – в 51,8 % (14) осіб ($p < 0,05$); «невдача» – в 14,8 % (4). Загалом успішність лікування в основній групі становила 100,0 %, у контрольній – 85,2 %. При завершенні повного курсу лікування рентгенологічно в усіх хворих основної групи наставали розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, формування фіброзу в легенях. У 14,8 % (4) пацієнтів контрольної групи фіксували невдачу лікування.

Важливим підсумковим показником успішності лікування ТБ легень є залишкові зміни в легенях після завершення курсу терапії, зокрема їх частота й характер. Дослідження показали, що в 77,5 % пацієнтів (31) основної групи та в 48,1 % (13) – контрольної лікування завершилося формуванням малих залишкових змін. Великі залишкові зміни у вигляді множинних щільних вогнищ, фіброзу

та залишкових порожнин розпаду у 2,3 раза частіше спостерігали в контрольній групі – в 51,9 % (14) проти 22,5 % (9) в основній групі ($p < 0,05$), що вказує на перевагу АМБТ з Bdq та Dlm (рис. 3).

Отже, впродовж перших 3 місяців індивідуалізованих режимів терапії в 70,3 % хворих контрольної групи (АМБТ без Bdq і Dlm) та 87,5 % – основної (АМБТ з Bdq і Dlm) спостерігали зменшення симптомів інтоксикації, припинення кашлю та катаральних явищ у легенях. В обох групах у 100 % випадків припинилося бактеріовиділення. Знебацелення на тлі АМБТ з Bdq і Dlm відбувалося швидше, ніж на тлі АМБТ без Bdq і Dlm. Упродовж першого місяця лікування знебацелення наставало в 61,5 % хворих основної групи та в 36,8 % – контрольної ($p < 0,05$).

Наприкінці інтенсивної фази АМБТ нормалізацію імунологічних показників констатували у 29,6 \pm 2,8 % обстежених контрольної та 43,4 \pm 4,5 % осіб основної групи ($p < 0,05$). Вірогідну різницю між групами отримано для показників IPI CD3 $^+$ CD4 $^+$ /CD3 $^+$ CD8 $^+$, IgM і ЦІК. Позитивну динаміку імунологічних зрушень виявляли в 1,5 раза частіше в дітей і підлітків, які отримували Bdq та Dlm, що вказувало на зменшення антигенного навантаження, явищ туберкульозної інтоксикації й, відповідно, на вищу результативність лікування.

Розсмоктування вогнищ запалення й інфільтрації після 9-місячної ХТ досягнуто в 90,0 % хворих основної групи та 81,5 % – контрольної, закриття порожнин розпаду – в 92,3 та 81,3 % обстежених відповідно. Загоєння деструкцій відбувалося активніше в пацієнтів, які отримували Bdq і Dlm. Максимальний показник позитивних змін у рентгенологічній, рентгеномографічній картині у хворих основної групи припадав на 6-місячний термін ХТ (у 80,0 % пацієнтів констатували розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ запалення проти 44,4 % у контрольній групі, $p < 0,05$; загоєння порожнин розпаду відзначали в 73,1 та 37,4 % осіб відповідно, $p < 0,05$). У контрольній групі пік позитивної динаміки зміщувався на 9-місячний термін АМБТ.

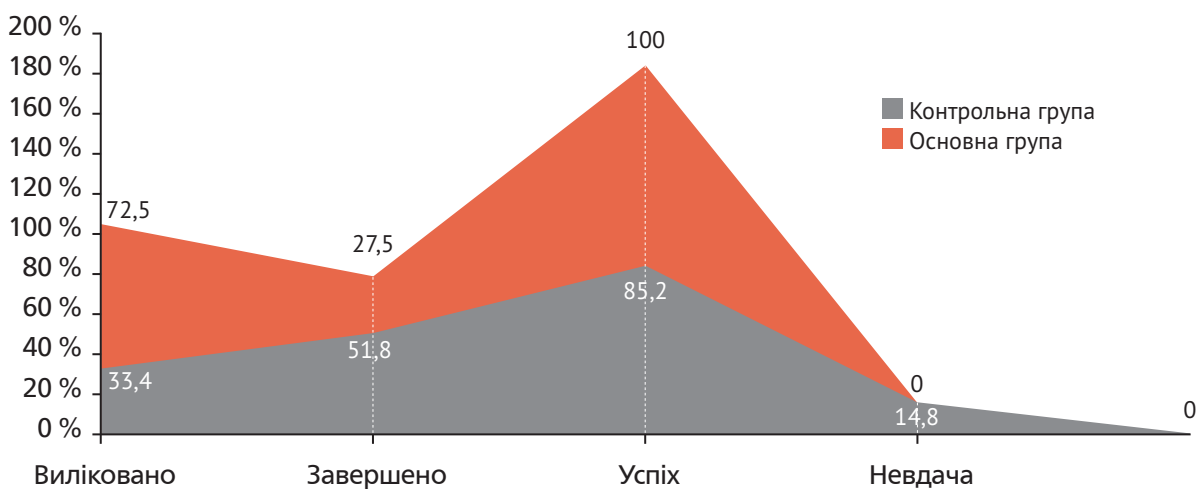


Рис. 2. Показники результативності лікування пацієнтів основної та контрольної груп на підставі когортного аналізу Примітка. Різниця вірогідна відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

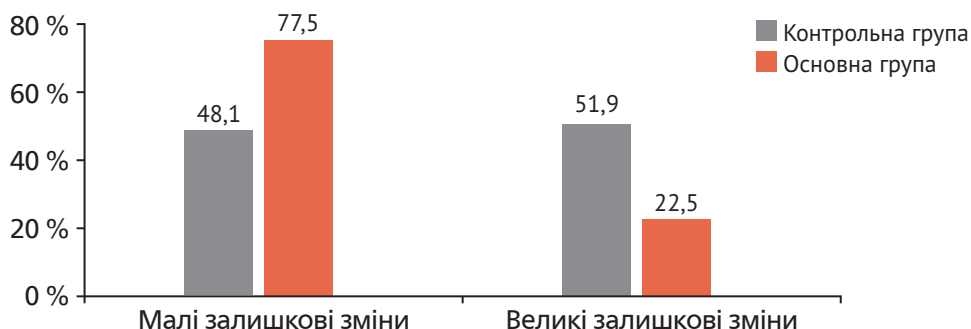


Рис. 3. Частота й характер залишкових змін у легенях після завершення курсу лікування у хворих на ТБ залежно від режиму терапії

Після завершення повного курсу лікування в усіх пацієнтів основної групи констатували розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, відсутність порожнин розпаду. У 77,5 % осіб лікування завершилося формуванням малих залишкових змін у легеневій тканині. У пацієнтів контрольної групи у 12,5 % випадків зберігалися деструкції, у 12,5 % відновлювалося бактеріовиділення, у 2,3 раза частіше (в 51,9 % осіб порівняно з 22,5 % в основній групі) були великі залишкові зміни в легенях у вигляді множинних щільних вогнищ, фіброзу та залишкових порожнин розпаду ($p < 0,05$). У дітей і підлітків, які отримували разом з іншими АМБП Bdq та Dlm, показник «успішне лікування» становив 100 %, у контрольній групі – 85,2 %.

Висновки

Проведений аналіз результативності АМБТ на підставі загальної клінічної картини стану пацієнта, термінів і частоти припинення бактеріовиділення, нормалізації імунологічних показників, динаміки рентгенологічних і рентгено-томографічних змін, наявності залишкових змін у легенях після перенесеного ТБ, показників успішності лікування вказує на високу клінічну ефективність Bdq і Dlm у лікуванні дітей і підлітків, хворих на МЛС-/ШЛС-ТБ легень.

Використані критерії демонструють, що АМБТ, поєднана з бедаквіліном і деламанідом, у 1,5-2,2 раза (за окремо взятим критерієм) ефективніша, ніж АМБТ без цих препаратів.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTORS

Сахелашвілі Манана Іванівна

Професор кафедри фізіотерії та пульмонології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Д-р мед. наук.

69, вул. Пекарська, м. Львів, 79010, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-2503-5440

Платонова Ірина Львівна

Провідний науковий співробітник Центральної науково-дослідної лабораторії та лабораторії промислової токсикології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Канд. біол. наук.

69, вул. Пекарська, м. Львів, 79010, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-3171-5706

Сахелашвілі-Біль Ольга Іванівна

Асистентка кафедри фізіотерії та пульмонології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Д-р філософії.

477, вул. Зелена, м. Львів, 79060, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9817-5989

Sakhelashvili Manana Ivanivna

Professor of the department of phthisiology and pulmonology at the Lviv National Medical University named after Danylo Halatskyi.

MD.

69, Pekarska st., Lviv, 79010, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-2503-5440

Platonova Iryna Lvivna

Leading researcher of the Central research laboratory and the laboratory of industrial toxicology at the Lviv National Medical University named after Danylo Halatskyi.

PhD.

69, Pekarska st., Lviv, 79010, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-3171-5706

Sakhelashvili-Bil Olha Ivanivna

Assistant professor of phthisiology and pulmonology department at the Lviv National Medical University named after Danylo Halatskyi.

Doctor of philosophy.

477, Zelena st., Lviv, 79060, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9817-5989

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Сахелашвілі Манана Іванівна

69, вул. Пекарська, м. Львів, 79010, Україна.

E-mail: sakhelashvilimanana@gmail.com

DOI: [10.32902/2663-0338-2024-3-21-27](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2024-3-21-27)

Література

1. Білогорцева О.І., Суханова Л.А., Шехтер І.Є. та ін. Розповсюдженість мультирезистентного туберкульозу в Україні в контексті загальної захворюваності на туберкульоз. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2019; 1 (додаток): 15-20.
2. Білогорцева О.І., Барбова А.І., Доценко Я.І. та ін. Структура хіміорезистентності в дітей, хворих на туберкульоз органів дихання (тези конференції). *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 43.
3. Білогорцева О.І., Барбова А.І., Шехтер І.Є. та ін. Туберкульоз із множинною та широкою лікарською стійкістю в дітей в Україні. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 42-43.
4. Иванова Л.В., Овсянкина Е.С., Хитева А.Ю., Крушинская Е.А. Опыт применения двух курсов бедаквилина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019; 97 (7): 56-60. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60.
5. Мельник В.М., Матусевич В.Г., Новожилова І.О., Веселовський Л.В. Мультирезистентний туберкульоз легень: ситуація в Україні (тези конференції). *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 66-67.
6. Мельник В.П., Садова-Андрианова В.П., Антонюк І.В. та ін. Бедаквілін у лікуванні резистентного туберкульозу. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020; 2 (41): 93.
7. Лобанова О.О., Чайгірева Л.В., Голубчак О.Б. Показники захворюваності на лікарсько-резистентний туберкульоз за 2015-2019 рр. у дітей (тези конференції). *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 62-63.
8. Литвиненко Н.А., Давиденко В.В. Лікування випадку прерозширеної резистентності бедаквіліном та перепрофільованими ліками: клінічний випадок. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2019; 1 (додаток): 39-40.
9. Процюк Р.Г., Петренко В.І., Галан І.О. та ін. Лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз (тези конференції). *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 75-76.
10. Разнатовська О.М., Москалюк А.С. Характеристика контактів із хворим на мультирезистентний туберкульоз у межах домогосподарств (тези конференції). *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 76.
11. Стандарти охорони здоров'я при туберкульозі. Наказ МОЗ України № 2161 від 06.10.2021.
12. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Гранкіна Н.В. та ін. Оптимальна тривалість індивідуальних режимів антимікобактеріальної терапії для хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз із включення бедаквіліну та перепрофільованих ліків. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2022; 2-3: 5-11. DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-2-5-11.
13. Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Погребна М.В. та ін. Порівняння перших результатів дослідження ефективності різних скорочених стандартних або модифікованих режимів лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз (тези конференції). *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 2.1: 31. DOI: 10.32902/2663-0338-2021-2.1-26.
14. Achar J., Hewison C., Cavalheiro Ana P., et al. Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2017 Oct; 23 (10): 1711-1713. DOI: 10.3201/eid2310.170303.
15. Kakkar A.K., Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: promises and pitfalls. *Tuberculosis*. 94; 4: 357-362.
16. Becerra M.C., et al. TB in children exposed at home to multidrug-resistant TB. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013 Feb; 32 (2): 115-119. DOI: 10.1097/INF.0b013e31826f6063.
17. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausillio A., et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy. *Health Policy*. 2017; 48: 48-51.
18. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2017; 2: 41-51.
19. Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z., et al. Bedaquiline and delamanid in tuberculosis. *Expert on Pharmacotherapy*. 2015; 16 (15): 2319-2330. DOI: 10.1517/14656566.2015.1080-240.
20. Seddon J.A., et al. Multidrug-resistant TB in children and adolescents: current strategies for prevention and treatment. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020; 221-237. Published online: 10 Oct 2020.
21. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J. Thoracic Disease*. 2017 Jul; 9 (7): 1711-1713.
22. Wang M.G., Wu S.Q., He J.Q. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC. Infect. Dis.* 2021; 21: 970. DOI: 10.1186/s12879-021-06666-8.

References

1. Bilogortseva O.I., Sukhanova L.A., Shekhter I.Ye., et al. Prevalence of multidrug-resistant tuberculosis in Ukraine in the context of the general incidence of tuberculosis. *Ukr. Pulmonology Journal*. 2019; 1 (suppl.): 15-20.
2. Belogortseva O.I., Barbova A.I., Dotsenko Ya., et al. The structure of chemoresistance in children with respiratory tuberculosis. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 43.
3. Bilogortseva O.I., Barbova A.I., Shekhter I.Ye., et al. Tuberculosis with multiple and extensive drug resistance in children in Ukraine. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 42-43.
4. Ivanova L.V., Ovsyankina E.S., Hiteva A.Yu., Krushinskaya E.A. Experience of using two courses of bedaquiline in a teenager with fibrous-cavernous tuberculosis and extensive drug resistance of mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019; 97 (7): 56-60. DOI: 10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60.
5. Melnyk V.M., Matusевич V.G., Novozhylova I.O., Veselovskyi L.V. Multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis: the situation in Ukraine. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 66-67.
6. Melnyk V.P., Sadomova-Andrianova V.P., Antonyuk I.V., et al. Bedaquiline in the treatment of resistant tuberculosis. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2020; 2 (41): 93.
7. Lobanova O.O., Chaygyreva L.V., Golubchak O.B. Incidence rates of drug-resistant tuberculosis in children for 2015-2019. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 62-63.
8. Lytvynenko N.A., Davydenko V.V. Treatment of a case of pre-developed resistance with bedaquiline and repurposed drugs: a clinical case. *Ukr. Pulmonology Journal*; 2019; 1 (suppl.): 39-40.
9. Protsyuk R.G., Petrenko V.I., Galan I.O., et al. Treatment of patients with drug-resistant tuberculosis. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 75-76.
10. Raznatovska O.M., Moskaliuk A.S. Characteristics of contacts with patients with multidrug-resistant tuberculosis within households. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 1: 76.
11. Health care standards for tuberculosis. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2161 dated 06.10.2021.
12. Feshchenko Yu.I., Lytvynenko N.A., Grankina N.V., et al. Optimal duration of individual regimens of antimycobacterial therapy for patients with drug-resistant tuberculosis including bedaquiline and repurposed drugs. *Ukr. Pulmonology Journal*. 2022; 2-3: 5-11. DOI: 10.31215/2306-4927-2022-30-2-5-11.
13. Feshchenko Yu.I., Lytvynenko N.A., Pogrebna M.V., et al. Comparison of the first results of the study of the effectiveness of different shortened standard or modified treatment regimens for patients with drug-resistant tuberculosis. *Infusion & Chemotherapy*. 2021; 2.1: 31. DOI: 10.32902/2663-0338-2021-2.1-26.
14. Achar J., Hewison C., Cavalheiro Ana P., et al. Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis. *Emerg. Infect. Dis.* 2017 Oct; 23 (10): 1711-1713. DOI: 10.3201/eid2310.170303.
15. Kakkar A.K., Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: promises and pitfalls. *Tuberculosis*. 94; 4: 357-362.
16. Becerra M.C., et al. TB in children exposed at home to multidrug-resistant TB. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013 Feb; 32 (2): 115-119. DOI: 10.1097/INF.0b013e31826f6063.
17. Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausillio A., et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy. *Health Policy*. 2017; 48: 48-51.
18. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2017; 2: 41-51.
19. Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z., et al. Bedaquiline and delamanid in tuberculosis. *Expert on Pharmacotherapy*. 2015; 16 (15): 2319-2330. DOI: 10.1517/14656566.2015.1080-240.
20. Seddon J.A., et al. Multidrug-resistant TB in children and adolescents: current strategies for prevention and treatment. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2020; 221-237. Published online: 10 Oct 2020.
21. D'Ambrosio L., Centis R., Tiberi S., et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *J. Thoracic Disease*. 2017 Jul; 9 (7): 1711-1713.
22. Wang M.G., Wu S.Q., He J.Q. Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC. Infect. Dis.* 2021; 21: 970. DOI: 10.1186/s12879-021-06666-8.