



М.І. Сахелашвілі¹, О.П. Костик¹, О.І. Сахелашвілі-Біль¹,
З.І. Піскур¹, Л.М. Рак², З.Р. Наконечний², Й.Й. Дідик², Р.М. Тупичак²,
М.В. Войтович³, Н.С. Чурсина³, С.Г. Гайващук⁴, В.М. Гамаль⁵

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² КНП ЛОР «Львівський регіональний фтизіопульмонологічний клінічний лікувально-діагностичний центр»

³ КНП «Волинський обласний фтизіопульмонологічний медичний центр» ВОР, Луцьк

⁴ КНП «Хмельницький обласний фтизіопульмонологічний медичний центр» ХОР

⁵ ОКНП «Чернівецький клінічний протитуберкульозний диспансер»

Клінічна ефективність лікування бедаквіліном і деламанидом дітей та підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз

Мета роботи — вивчити клінічну ефективність режимів хіміотерапії із застосуванням бедаквіліну (Bdq) і деламаниду (Dlm) у дітей і підлітків, хворих на множинну або широкую лікарсько-стійку (МЛС/ШЛС) форму туберкульозу (ТБ) легень.

Матеріали та методи. Проведено ретроспективний когортний аналіз даних медичної документації 40 хворих на ТБ легень з МЛС/ШЛС мікобактерій туберкульозу (МБТ), з них 25 (62,5 %) дітей до 14 років і 15 (37,5 %) підлітків віком від 15 до 17 років. Хлопчиків було 18 (47,5 %), дівчаток — 22 (52,5 %). Мікробіологічне дослідження передбачало виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка, посіву матеріалу на середовище Левенштейна—Єнсена, типування виділених мікобактерій на ВАСТЕС MGIT 960, проведення тесту медикаментозної чутливості штамів МБТ до антимікобактеріальних препаратів (АМБП) першого та другого ряду, а також молекулярно-генетичне дослідження мокротиння, зокрема методом GeneXpert MTB/RIF/Ultra і лінійного зонд-аналізу. Усі діти і підлітки отримували індивідуальний режим лікування залежно від резистентності МБТ до АМБП або резистентності МБТ у джерела інфекції.

Результати та обговорення. Серед обстежених дітей 44,0 % були віком до 4 років, 12,0 % — віком від 5 до 8 років, 44,0 % — віком від 9 до 14 років. Серед підлітків переважали пацієнти віком 17 (46,7 %) років. Резистентність до рифампіцину і МЛС констатували у 10 (40,0 %) дітей, яким призначали нову схему лікування з Bdq і Dlm, ШЛС-ТБ — у 3 (12,0 %), ризик мультирезистентного ТБ — у 12 (48,0 %). У підлітків у 1,7 разу частіше, ніж у дітей, відзначено наявність МЛС-ТБ, у 2,8 разу — ШЛС-ТБ, у 3,3 разу рідше — мультирезистентного ТБ. Первинний туберкульозний комплекс діагностували у 12 (48,0 %) дітей, ТБ з ураженням легень і кісток — у 4 (16,0 %), ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів — у 3 (12,0 %), ТБ легень і ЦНС — у 2 (8,0 %), інфільтративний ТБ легень — у 3 (12,0 %). У підлітків у 7,5 разу частіше, ніж у дітей, спостерігали інфільтративну форму туберкульозу легень і в 3,3 разу — дисеміновану форму. Протягом перших 2 міс лікування Bdq і Dlm констатовано знебацнення в усіх дітей. Однак припинення бактеріовиділення в усіх підлітків досягнуто за 3 міс хіміотерапії. Через 9 міс хіміотерапії зафіксовано значну позитивну рентгенологічну динаміку у 23 (92,0 %) дітей і 12 (80,0 %) підлітків. Через 9 міс лікування зміни в легенях зберігалися у 2 (8,0 %) дітей та 3 (20,0 %) підлітків, але по закінченні курсу лікування як у дітей, так і у підлітків рентгенологічно констатовано розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, формування фіброзу в легенях.

Висновки. Після курсу комплексного лікування із застосуванням Bdq і Dlm вилікування констатовано у 21 (84,0 %) дитини та 10 (66,7 %) підлітків. Лікування вважали завершеним удвічі частіше у підлітків порівняно з дітьми (33,3 проти 16,0 %; $p < 0,05$). Успішність лікування при застосуванні нових АМБП констатовано в усіх дітей і підлітків. По закінченні лікування у дітей та підлітків переважно виявляли формування малих залишкових змін (у 84,0 і 73,3 % відповідно).

Ключові слова

Туберкульоз, діти, підлітки, множинна лікарська стійкість, широка лікарська стійкість, лікування, бедаквілін, деламанид.

Туберкульоз (ТБ) є однією з важливих проблем сучасної медицини, що має прямий вплив на соціально-економічні показники розвитку суспільства у зв'язку з ростом кількості вперше виявлених пацієнтів зі специфічним процесом, спричиненим резистентними до **антимікобактеріальних препаратів (АМБП)** штамми мікобактерій туберкульозу (МБТ) [4, 6–8]. Множинну лікарську стійкість (МЛС) МБТ і наслідок її **мутатації** — широку лікарську стійкість (ШЛС) вважають основними чинниками, які знижують ефективність лікування хворих на ТБ у світі та зокрема в Україні [3, 4].

Зростання захворюваності на МЛС/ШЛС-ТБ серед дорослого населення спричинило збільшення рівня інфікування та захворювання на ТБ дітей і підлітків, що є важливим прогностичним епідеміологічним показником, який свідчить про погіршення загальної епідемічної ситуації на ТБ у країні. В умовах збільшення частоти захворюваності серед дорослого населення на резистентні форми ТБ легень найбільшої уваги потребують діти і підлітки з осередків мультирезистентної туберкульозної інфекції [1, 2, 10, 16].

Проблема лікування ТБ з МЛС/ШЛС залишається актуальною у світі та зокрема в Україні. Недостатня ефективність режимів хіміотерапії (ХТ), що ґрунтуються на традиційних ПТП другого ряду, і накопичення доказової бази щодо нових ПТП сприяли вдосконаленню схем лікування та створенню режимів із застосуванням нових антимікобактеріальних препаратів (АМБП), таких як бедаквілін (Bdq), деламанід (Dlm) і претоманід (Pa), як у дорослих, так і у дітей та підлітків [3, 5, 9, 11–15, 17].

У літературі у невеликій кількості праць наведено результати вивчення ефективності лікування Bdq і Dlm дітей та підлітків [3, 9, 12], тому актуальним є визначення ефективності і переносності нових ПТП у дітей та підлітків, хворих на МЛС/ШЛС-ТБ.

Мета роботи — вивчити клінічну ефективність режимів хіміотерапії із застосуванням бедаквіліну та деламаніду у дітей і підлітків, хворих на множинну або широку лікарсько-стійку форму туберкульозу легень.

Матеріали та методи

Для вивчення клінічної ефективності хіміотерапії з Bdq і Dlm проведено ретроспективний когортний аналіз даних медичної документації 40 хворих на МЛС/ШЛС-ТБ, з них 25 (62,5 %) дітей віком до 14 років (перша група) і 15 (37,5 %) підлітків віком від 15 до 17 років (друга група). Хлопчиків було 18 (47,5 %), дівчаток — 22 (52,5 %).

Для отримання даних використовували щорічні звіти протитуберкульозних медичних закладів Львівської, Волинської, Чернівецької і Хмельницької областей («Звіт про хворих на туберкульоз МОЗ України», № 33 — коротка, «Звіт про хворих на туберкульоз МОЗ України») і аналіз журналів центральної лікарсько-консультативної комісії хіміорезистентного ТБ (ХРТБ).

Мікробіологічне дослідження у дітей і підлітків передбачало виявлення МБТ у мокротинні методом мікроскопії мазка, посіву на живильні середовища, типування виділених МБТ на ВАСТЕС MGIT 960, проведення тесту медикаментозної чутливості (ТМЧ) штамів МБТ до АМБП першого та другого ряду, а також молекулярно-генетичне дослідження мокротиння, зокрема методом GeneXpert MTB/RIF/Ultra і лінійного зонд-аналізу.

Діти і підлітки лікувались у дитячих відділеннях Львівського центру легеневого здоров'я, Волинського обласного фтизіопульмонологічного медичного центру, Хмельницького обласного фтизіопульмонологічного медичного центру, Чернівецького клінічного протитуберкульозного диспансеру.

Дітям і підліткам призначали індивідуальну схему лікування залежно від результату ТМЧ у хворого або джерела інфекції. Якщо для лікування використовували один або два препарати групи А, то додавали два препарати з групи В. У разі неможливості створення ефективної схеми лікування із чотирьох препаратів групи А і В призначали АМБП із групи С (етамбутол, деламанід, піразинамід, іміпенем/циластин, меропенем, амікацин, етіонамід, парааміносаліцилову кислоту). Нашим пацієнтам найчастіше додавали Dlm. Лікування було тривалим (18–24 міс). Після культуральної конверсії мокротиння загальна тривалість терапії була скорочена до 15–17 міс.

Дозу препарату розраховували відповідно до маси тіла хворого. Моніторинг ефективності лікування проводили згідно з календарним моніторингом лікування хворих на ТБ.

При оцінці ефективності лікування основну увагу приділяли таким об'єктивним критеріям: зникненню клінічних симптомів, частоті та терміну припинення бактеріовиділення за даними мікроскопії і посіву на живильні середовища, терміном закриття порожнин розпаду.

Результати та обговорення

Вивчення вікової структури дітей виявило однакову (44,0 %) частку дітей віком до 4 та 9–14 років, тоді як 12,0 % мали вік від 5 до 8 років (рис. 1). Пік захворювання на ХРТБ дітей, яким

призначали нові схеми лікування, становив 3–4 роки (24 %).

Серед підлітків найчастіше МЛС/ШЛС-ТБ діагностували у віці 17 років (46,7 %) і 16 років (40,0 %) і лише в 13,3 % випадках вік становив 16 років ($p < 0,01$), (рис. 2).

Дані щодо характеру резистентності МБТ до АМБП у дітей та підлітків наведено на рис. 3. Бактеріовиділювачами були 13 (52,0 %) дітей і 13 (86,7 %) підлітків, у яких за результатами ТМЧ виявлено МЛС/ШЛС-ТБ та резистентність до рифампіцину. У підлітків у 1,7 разу частіше, ніж у дітей, констатували МЛС-ТБ (20,0 проти 12,0 %; $p < 0,0501$), у 2,8 разу – ШЛС-ТБ (33,3 проти 12,0 %; $p < 0,05$), тоді як **ризик мультирезистентного ТБ (РМР-ТБ)** – у 3,3 разу рідше (13,4 проти 48,0 %; $p < 0,01$).

У більшості дітей (92,0 %) та підлітків (73,3 %) спостерігали вперше діагностований ТБ, невдачу лікування – у 8 % дітей і 20,0 % підлітків, рецидив ТБ – лише в 1 (6,7 %) підлітка.

Найчастіше хворих дітей (60,0 %) і підлітків (73,3 %) виявляли під час самозвернення до лікаря загальної мережі. Більшість хворих дітей (80,0 %) та підлітків (73,3 %) мали скарги у вигляді інтоксикації (60,0 і 46,6 %; $p < 0,05$), кашлю з виділенням мокротиння (32,0 та 60,0 %; $p < 0,05$), субфебрильної (48,0 і 60,0 %; $p < 0,05$) та фебрильної (28,0 і 26,7 %; $p > 0,05$) температури (рис. 4).

У 11 (44,0 %) дітей виявлено первинний туберкульозний комплекс, у 3 (12,0 %) – ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, у 4 (16,0 %) – ТБ з ураженням легень і кісток, у 2 (8,0 %) – ТБ легень і центральної нервової системи (ЦНС), у 2 (8,0 %) – інфільтративний ТБ і у 3 (12,0 %) – дисемінований ТБ (рис. 5). У підлітків, яким призначали бедаквілін і деламанід, діагностували лише інфільтративний (40,0 %) і дисемінований (60,0 %) туберкульоз, при цьому у них у 5 разів частіше, ніж у дітей, спостерігали інфільтративну форму ТБ в 3,3 разу – дисеміновану форму.

У дітей і підлітків переважало однобічне ураження легень (відповідно у 84,0 та 60,0 %).

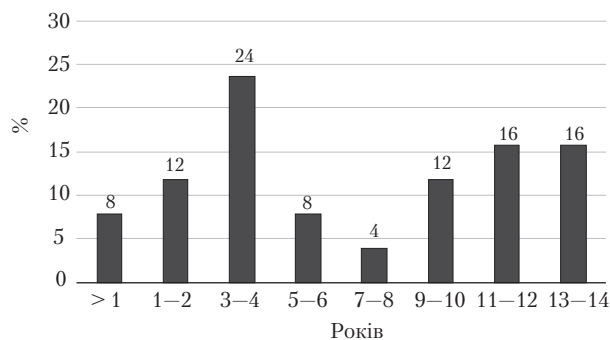


Рис. 1. Вікова структура дітей, які отримували бедаквілін і деламанід

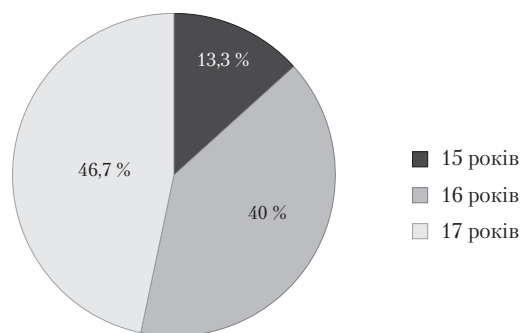


Рис. 2. Вікова структура підлітків, які отримували бедаквілін і деламанід

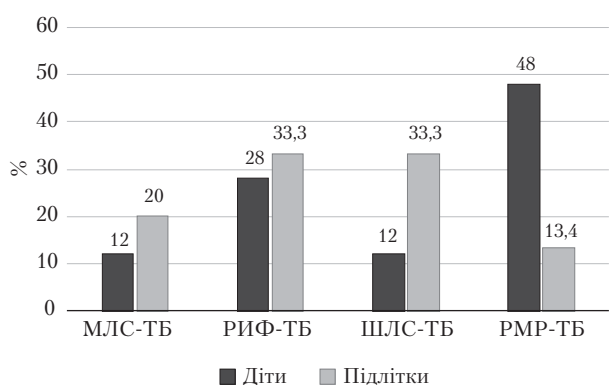


Рис. 3. Профіль резистентності МБТ до АМБП у дітей і підлітків, що отримували бедаквілін та деламанід

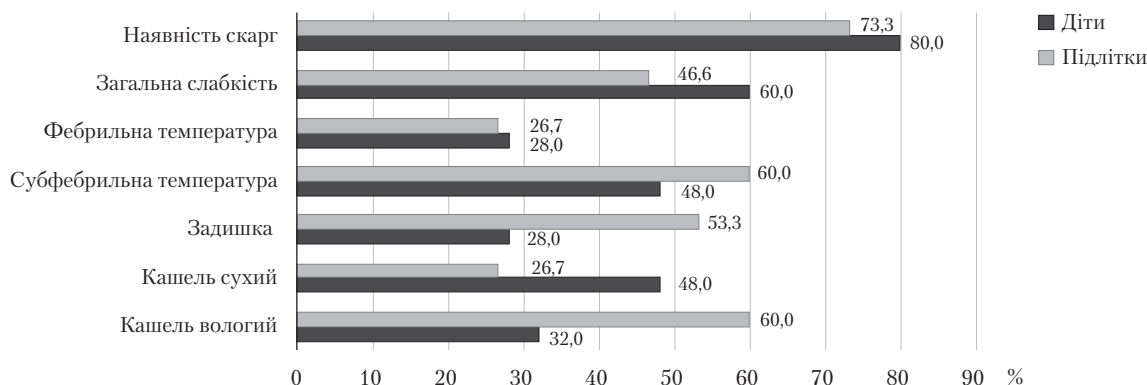


Рис. 4. Клінічні симптоми у дітей і підлітків при госпіталізації у стаціонар

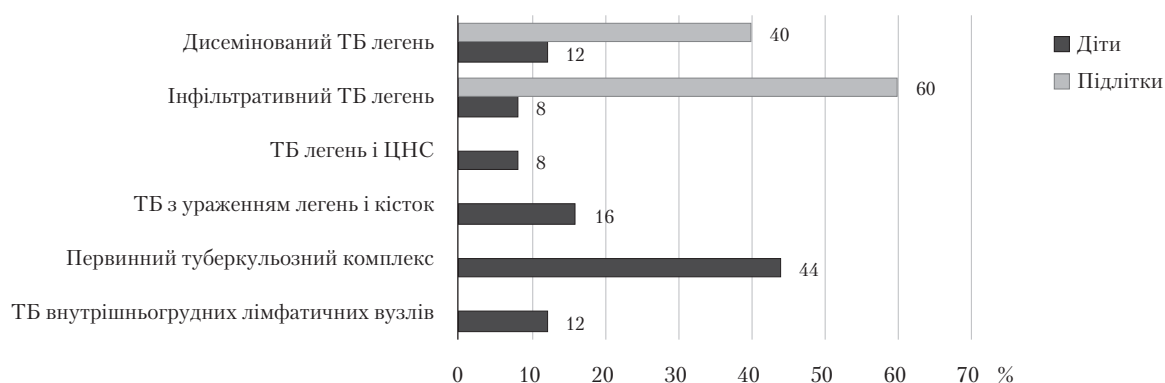


Рис. 5. Порівняльна характеристика клінічних форм туберкульозу у дітей і підлітків, яким призначали нові схеми лікування

Деструкції частіше виявляли у підлітків (53,3 %), ніж у дітей (28,0 %). Ускладнення специфічного процесу у дітей виявлялось туберкульозом бронха (12,0 %) та ексудативним плевритом (12 %), а у підлітків — бронхогенним відсівом (20,0 %), кровохарканням (6,7 %) і ексудативним плевритом (20,0 %). У підлітків також спостерігали дихальну недостатність I—II ступеня (40,0 %) і бронхообструктивний синдром (46,6 %).

Цукровий діабет діагностували у 1 (4,0 %) дитини та 3 (20,0 %) підлітків, шизофренію — у 1 (4,0 %) дитини, епілептичну енцефалопатію — у 1 (6,7 %) підлітка, вторинну анемію — у 2 (8,0 %) дітей і 3 (20,0 %) підлітків.

За 3 міс лікування спостерігали такі зміни у клінічному перебігу ТБ: зменшення симптомів інтоксикації, припинення кашлю у 92,0 % дітей і 73,3 % підлітків, припинення катаральних явищ у легенях, позитивну динаміку показників крові.

Протягом перших 2 міс лікування Bdq і Dlm констатовано знебацилення в усіх дітей. Однак припинення бактеріовиділення в усіх підлітків досягнуто через 3 міс ХТ (таблиця).

Протягом перших 3 міс ХТ часткове розсмоктування вогнищ і інфільтрації в 1,3 разу частіше констатували у дітей порівняно з підлітками

($p < 0,05$), через 6 та 9 міс лікування відзначено подальшу позитивну динаміку. Через 9 міс ХТ зареєстровано значну позитивну рентгенодинаміку у 23 (92,0 %) дітей і 12 (80,0 %) підлітків, зміни в легенях зберігалися відповідно у 2 (8,0 %) та 3 (20,0 %). По завершенні курсу лікування як у дітей, так і у підлітків рентгенологічно констатовано розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, формування фіброзу в легенях.

Під час рентгеномографічного обстеження деструкції в легенях виявлено у 15 пацієнтів (7 дітей і 8 підлітків). Протягом 6 міс лікування у більшості дітей (71,4 %), хворих на мультирезистентну форму ТБ, які мали на момент госпіталізації у стаціонар порожнину розпаду ($n = 7$), відбулося загоєння порожнин розпаду. Через 9 міс спостерігали ще по одному випадку загоєння порожнини розпаду та закриття деструкції (рис. 6).

У підлітків загоєння порожнин розпаду відбувалося повільніше через великий розмір деструкції. Так, через 6 міс лікування закриття деструкції констатовано у 5 із 8 підлітків (62,5 %), через 9 міс — ще у 2 підлітків (див. рис. 6).

Виліковування констатовано у 21 (84,0 %) дитини і 10 (66,7 %) підлітків. У підлітків удвічі частіше, ніж у дітей, лікування розцінено як

Таблиця. Частота і термін припинення бактеріовиділення і розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін при застосуванні бедаквіліну і деламаніду ($n = 40$)

Група	Бактеріовиділювачі	Частота припинення бактеріовиділення			Позитивна рентгенодинаміка (за частотою часткового розсмоктування вогнищевих та інфільтративних змін)		
		Термін спостереження, міс					
		1	2	3	3	6	9
Діти, $n = 25$	13 (52,0 %)	9 (69,2 %)	4 (30,8 %)	—	15 (60,0 %)	5 (20,0 %)	3 (12,0 %)
Підлітки, $n = 15$	13 (86,7 %)	6 (46,1 %)*	6 (46,1 %)	1 (7,8 %)	6 (40,0 %)*	4 (26,7 %)	2 (13,3 %)
Разом	26 (65,0 %)	15 (57,7 %)	10 (38,4 %)	1 (3,9 %)	25 (62,5 %)	8 (20,0 %)	4 (10,0 %)

Примітка. *Різниця статистично значуща щодо показників дітей ($p < 0,05$).

завершене ($p < 0,05$). Успішність лікування при застосуванні Bdq і Dlm констатовано в усіх дітей та підлітків (рис. 7).

У більшості дітей (84,0 %) і підлітків (73,3 %) лікування завершилось формуванням малих залишкових змін, але великі залишкові зміни в 1,7 разу частіше (26,7 проти 16,0 %; $p < 0,05$) спостерігали у підлітків у вигляді множинних щільних вогнищ, фіброзу і залишкових порожнин розпаду (рис. 8).

Загалом переносність протитуберкульозних препаратів у дітей і підлітків була доброю. Побічні реакції у вигляді подовження інтервалу QT на електрокардіограмі спостерігали у 2 (8,0 %) дітей та 3 (20,0 %) підлітків, блокаду пучка Гіса — відповідно у 1 (4,0 %) та 3 (20,0 %), анемію — у 2 (8,0 %) і 2 (13,3 %).

Висновки

1. Серед 25 дітей, яким було призначено бедаквілін і деламанід, однаковою (44,0 %) була частка дітей віком до 4 та 9–14 років, тоді як 12,0 % мали вік від 5 до 8 років. Серед 15 підлітків переважали пацієнти віком 17 років (46,7 %).

2. Резистентність до рифампіцину та МЛС-ТБ констатували у 10 (40,0 %) дітей, яким призначали нову схему лікування з бедаквіліном і деламанідом, ШЛС-ТБ — у 3 (12,0 %), РМР-ТБ — у 12 (48,0 %). У підлітків у 1,7 разу частіше, ніж у дітей, реєстрували МЛС-ТБ, у 2,8 разу — ШЛС-ТБ, тоді як РМР-ТБ — у 3,3 разу рідше.

3. Первинний туберкульозний комплекс діагностували в 11 (44,0 %) дітей, ТБ внутрішньогрудних лімфатичних вузлів — у 3 (12,0 %), ТБ з ураженням легень і кісток — у 4 (16,0 %), ТБ легень і ЦНС — у 2 (8,0 %), інфільтративний туберкульоз легень — у 2 (8,0 %). У підлітків у 7,5 разу частіше, ніж у дітей, спостерігали інфільтративну форму туберкульозу і в 3,3 разу — дисеміновану форму.

4. Протягом перших 2 міс лікування бедаквіліном і деламанідом констатовано знебацелення в усіх дітей, але припинення бактеріовиділення в усіх підлітків досягнуто через 3 міс ХТ. За 9 міс ХТ зареєстровано значну позитивну рентгенологічну динаміку у 23 (92,0 %) дітей і 12 (80,0 %) підлітків. Через 9 міс лікування зберігалися зміни в легенях у 2 (8,0 %) дітей та 3 (20,0 %) підлітків. По завершенні курсу лікування як у дітей, так і у підлітків рентгенологічно констатовано розсмоктування інфільтрації, ущільнення вогнищ, формування фіброзу в легенях.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — М.І. Сахелашвілі, О.П. Костик, О.І. Сахелашвілі-Біль; обробка матеріалу — О.І. Сахелашвілі-Біль, З.І. Піскур, Л.М. Рак, З.Р. Наконечный, Й.Й. Дідик, Р.М. Тулічак, М.В. Войтович, Н.С. Чурсина, С.Г. Гайващук, В.М. Гамаль; написання тексту — М.І. Сахелашвілі, О.П. Костик; статистичне опрацювання даних М.І. Сахелашвілі, О.І. Сахелашвілі-Біль; редагування тексту — М.І. Сахелашвілі, О.П. Костик, З.І. Піскур.

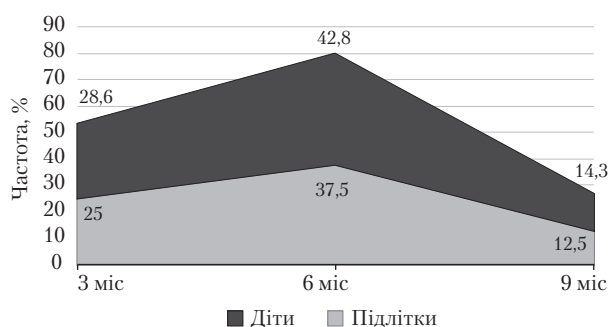


Рис. 6. Частота і терміни закриття порожнин розпаду у дітей і підлітків, що отримували бедаквілін та деламанід

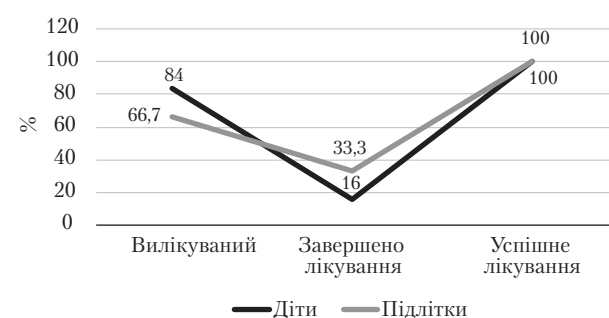


Рис. 7. Результати лікування у дітей і підлітків, які отримували бедаквілін та деламанід, %

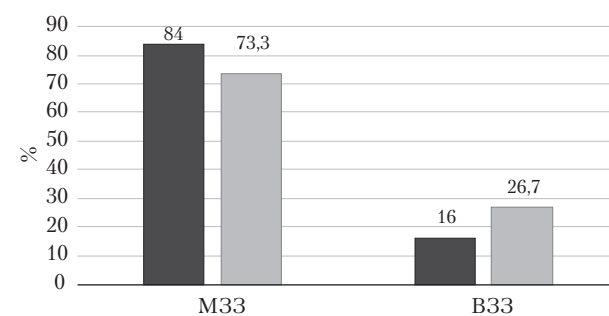


Рис. 8. Частота і характер залишкових змін у легенях по завершенні курсу лікування у дітей та підлітків, які отримували бедаквілін і деламанід

МЗЗ — малі залишкові зміни; ВЗЗ — великі залишкові зміни.

5. Виліковування констатовано у 21 (84,0 %) дитини та 11 (66,7 %) підлітків. Лікування вважали завершеним удвічі частіше у підлітків, ніж у дітей. Успішність лікування при застосуванні бедаквіліну і деламаніду відзначено в усіх дітей і підлітків. У дітей і підлітків лікування переважно завершилось формуванням малих залишкових змін (у 84,0 і 73,3 % відповідно), великі залишкові зміни в 1,7 разу частіше спостерігали у підлітків.

Список літератури

- Білогорцева О.І., Лоценко Я.І., Сіваченко О.Є. та ін. Прогнозування ризику розвитку локальної форми туберкульозу у дітей з латентною туберкульозною інфекцією // Укр. пульмонол. журн.— 2021.— №4.— С. 5–9. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-4-5-9.
- Білогорцева О.І., Суханова Л.А., Шехтер І.Є. та ін. Росповсюдження мультирезистентного туберкульозу в Україні в контексті загальної захворюваності на туберкульоз // Укр. пульмонол. журн.— 2019.— № 1 (дод.).— С. 15–20.
- Иванова Л.В., Овсянкина Е.С., Хитева А.Ю., Крушинская Е.А. Опыт применения двух курсов беклавитина у подростка с фиброзно-кавернозным туберкулезом и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких.— 2019.— Т. 97, № 7.— С. 56–60. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-7-56-60.
- Литвиненко Н.А., Давиденко В.В. Лікування випадку прерозширеної резистентності беклавіном та перепрофілюваними ліками: клінічний випадок // Укр. пульмонол. журн.— 2019.— № 1 (дод.).— С. 39–40.
- Мельник В.П., Садова-Андріанова, Антонюк І.В. та ін. Беклавілін у лікуванні резистентного туберкульозу // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2020.— № 2.— С. 93–94.
- Процюк Р.Г., Петренко В.І., Галан І.О. та ін. Лікування хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз // Infusion & Chemotherapy.— 2020.— № 1.— С. 75–76.
- Фещенко Ю.І., Литвиненко Н.А., Гранкіна Н.В. та ін. Оптимізація тривалості індивідуальних режимів антимікобактеріальної терапії для хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз із включення беклавіліну та перепрофілюваних ліків // Укр. пульмонол. журн.— 2022.— № 2–3.— С. 5–11. doi: 10.31215/2306-4927-2022-30-2-5-11.
- 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 // Infusion & Chemotherapy.— 2021.— № 21.— С. 31–76.
- Achar J., Hewison C., Cavallheiro Ana P. et al. Off-label use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug-resistant tuberculosis // Emerg. Infect. Dis.— 2017.— Vol. 23 (10).— P. 1711–1713. doi: 10.3201/eid2310.170303.
- Becerra M.C. et al. Tuberculosis in children exposed at home to multidrug-resistant tuberculosis // Pediatr. Infect. Dis. J.— 2013.— Vol. 32 (2).— P. 115–119. doi: 10.1097/INF.0b013e31826f6063.
- Codecasa L.R., Toumi M., D'Ausillio et al. Cost-effectiveness of bedaquiline in MDR and XDR tuberculosis in Italy // Health Policy.— 2017.— Vol. 48.— P. 48–51.
- 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.— Vol. 9 (7).— P. 1711–1713. doi: 10.21037/jtd.2017.06.16.
- Esposito S., Bianchini S., Francesco B. Bedaquiline and delamanid in tuberculosis // Expert. Opin. Pharmacother.— 2015.— Vol. 16 (15).— P. 2319–2330. doi: 10.1517/14656566.2015.1080240.
- Guglielmetti L., Hewison C., Avaliani Z. et al. Examples of bedaquiline introduction for the management of multidrug-resistant tuberculosis in five countries // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2017.— Vol. 2.— P. 41–51.
- Kakkar A.K., Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: Promises and pitfalls // Tuberculosis (Edinb).— 2014.— Vol. 94 (4).— P. 357–362.
- Seddon J.A. et al. Multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: current strategies for prevention and treatment // Expert Rev. Respir. Med.— 2020.— Vol. 15 (2).— P. 221–237. doi: 10.1080/17476348.2021.1828069.
- 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.— Vol. 21.— P. 970. doi: 10.1186/s12879-021-06666-8.

M.I. Sakhelashvili¹, O.P. Kostyk¹, O.I. Sakhelashvili-Bil¹, Z.I. Piskur¹, L.M. Rak², Z.R. Nakonechnyi², J.J. Didyk², R.M. Tupyachak³, M.V. Voitovych³, N.S. Chursyna³, S.H. Haivashchuk⁴, V.M. Hamal⁵

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Pulmonology Lviv Regional Diagnostic Center, Lviv, Ukraine

³ MNE Volyn Regional Phthysiopulmonological Medical Center of the Volyn Regional Council

⁴ MNE Khmelnytskyi Regional Phthysiopulmonological Medical Center of the Khmelnytskyi Regional Council, Khmelnytskyi, Ukraine

⁵ RMNE Chernivtsi Oblast Clinical TB Dispensary, Chernivtsi, Ukraine

Clinical effectiveness of bedaquiline and delamanid treatment of children and adolescents with drug-resistant tuberculosis

Objective — to study the clinical effectiveness of chemotherapy using bedaquiline (Bdq) and delamanid (Dlm) in children and adolescents with multidrug-resistant (MDR) and extensive drug resistant (XDR) pulmonary tuberculosis of lungs (TBL).

Materials and methods. A retrospective cohort analysis of the medical records of 40 patients with pulmonary tuberculosis (TB) with MDR/XDR was conducted in order to study the clinical effectiveness of chemotherapy with Bdq and Dlm. Among 40 patients were 25 (62.5 %) children aged 0 to 14 years and 15 (37.5 %) — teenagers aged 15 to 17; there were 18 (47.5 %) boys, 22 (52.5 %) girls. The patients were divided into two groups: the first group — 25 children and the second group — 15 teenagers. Microbiological research in children and adolescents included: detection of Mycobacterium tuberculosis (MTB) in sputum by smear microscopy, sowing of material on Levenstein—Jensen medium, typing of isolated mycobacteria on BACTEC MGIT 960, determination of the drug sensitivity test of strains of MTB to antituberculosis drugs (ATBDs) of first- and second-line, as well as molecular genetic research of sputum, in particular by GeneXpert MTB/RIF/Ultra and linear probe analysis. All children and adolescents received an individualized treatment regimen depending on the resistance of MTB to ATBDs or on the resistance of MTB at the source of infection.

Results and discussion. Among the examined children (25), who were prescribed Bdq and Dlm, almost half (44.0 %) were aged from 0 to 4 years, 12.0 % – from 5 to 8 years and 44.0 % – from 9 to 14 years. Patients aged 17 years (46.7 %) prevailed among teenagers (15). MDR/RIF-TB was diagnosed in 10 (40.0%), XDR-TB determined in 3 (12.0 %) and risk of MDR-TB (RMDR-TB) – in 12 (48.0 %) children who were prescribed a new treatment regimen with Bdq and Dlm. At the same time, MDR-TB diagnosed 1.7 times more often, XDR-TB 2.8 times more often and RMDR-TB 3.3 times less often among adolescents compared to children.

The primary tuberculous complex found in 12 (48.0 %) children, TB damage of lung and bone – in 4 (16.0 %), TB of the intrathoracic lymph nodes – in 3 (12.0 %), TB of the lungs and central nervous system – in 2 (8.0 %) and infiltrative TB of the lungs – in 3 (12.0 %). The infiltrative pulmonary TB was observed 7.5 times more often and the disseminated form 3.3 times more often in adolescents than in children.

All children didn't excretion of MTB after the two months of treatment with Bdq and Dlm. However, non-bacterial excretion in all adolescents was achieved within 3 months of chemotherapy (CT). Significant positive X-ray dynamics were found in 23 (92.0 %) children and 12 (80.0 %) adolescents during 9 months of CT. Lung changes remained in 2 (8.0 %) children and 3 (20.0 %) adolescents after 9 months of treatment. However, in both children and adolescents resolution of infiltration, densification of foci and formation of fibrosis in the lungs were confirmed radiologically at the end of the course of treatment.

Conclusions. Among 21 (84.0%) children and 10 (66.7 %) adolescents were cured at the end of the course of complex treatment with the use of Bdq and Dlm. Treatment was completed 2 times more often in adolescents than in children (33.3 vs. 16.0 %, $p < 0.05$). The success of the treatment at the occurrence of new ATBDs was established in all children and adolescents. In addition, among 84.0 % children and 73.3 % adolescents the treatment ended with the formation of small residual changes.

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

Контактна інформація:

Сахелашвілі Манана Іванівна, д. мед. н., проф. кафедри фтизіатрії і пульмонології
79000, Львів, вул. Зелена, 477
E-mail: sakhelashvilimanana@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 8 серпня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Сахелашвілі М.І., Костик О.П., Сахелашвілі-Біль О.І. та ін. Клінічна ефективність лікування бедаквіліном і деламанідом дітей та підлітків, хворих на лікарсько-стійкий туберкульоз // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2022. – № 4 – С. 5–55. doi: 10.30978/TB-2022-4-5.
- Sakhelashvili MI, Kostyk OP, Sakhelashvili-Bil OI, Piskur ZI, Rak LM, Nakonechnyi ZR, et al. Clinical effectiveness of bedaquilin and delamanid treatment of children and adolescents with drug-resistant tuberculosis. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;4:5-55. doi:10.30978/TB-2022-4-5.