



## Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом

С. Ю. ДЕГТЯРЕВА<sup>1</sup>, В. Н. ЗИМИНА<sup>1,2</sup>, А. В. ПОКРОВСКАЯ<sup>1,3</sup>, Г. В. ВОЛЧЕНКОВ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>3</sup>ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, РФ

<sup>4</sup>ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи», г. Владимир, РФ

РЕЗЮМЕ

**Цель:** провести сравнительный анализ частоты, спектра и влияния на исходы терапии туберкулеза нежелательных явлений (НЯ) при лечении пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и различным ВИЧ-статусом.

**Материалы методы:** ретроспективное наблюдательное исследование по типу случай – контроль пациентов, зарегистрированных на 4-й режим химиотерапии туберкулеза в г. Владимире и Владимирской области за период 2014-2016 гг.

**Результаты.** Доля пациентов, отмечавших любые НЯ за период лечения МЛУ-ТБ, среди ВИЧ-положительных и ВИЧ-негативных пациентов была одинаковой и составила 85,5%. Среди пациентов с сочетанием ВИЧ-инфекции (ВИЧ-и) и МЛУ-ТБ достоверно чаще встречались НЯ со стороны гемопоэза – анемия, тромбоцитопения, а при сравнении групп методом кумулятивной вероятности событий – и нейтропения. Для пациентов с МЛУ-ТБ было более характерно повышение уровня эозинофилов на фоне лечения. Исходы терапии в группе пациентов с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ были статистически достоверно хуже за счет большей частоты летальных исходов. При этом наличия взаимосвязи НЯ с неблагоприятными исходами лечения не установлено. Раннее начало комбинированной терапии с тщательным мониторингом гематологических показателей у пациентов с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ являлось безопасным и эффективным.

**Ключевые слова:** МЛУ-туберкулез, ВИЧ-инфекция, нежелательные явления

**Для цитирования:** Дегтярева С. Ю., Зиминова В. Н., Покровская А. В., Волченков Г. В. Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у пациентов с различным ВИЧ-статусом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2022. – Т. 100, № 1. – С. 33-40. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40>

## Safety and Efficacy of Multiple Drug Resistant Tuberculosis Treatment in Patients with Different HIV Statuses

S. YU. DEGTYAREVA<sup>1</sup>, V. N. ZIMINA<sup>1,2</sup>, A. V. POKROVSKAYA<sup>1,3</sup>, G. V. VOLCHENKOV<sup>4</sup>

<sup>1</sup>RUDN University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Central Research Institute of Epidemiology, the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Vladimir Regional Center for Specialized Phthisiopulmonary Care, Vladimir, Russia

ABSTRACT

**The objective:** to analyze and compare frequency and variety of adverse events (AEs) and their impact on outcomes of tuberculosis therapy when treating patients with multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB) and different HIV statuses.

**Subjects and Methods:** retrospective observational case-control study of patients registered for treatment with the 4th regimen of chemotherapy for tuberculosis in the city of Vladimir and Vladimir Region in 2014-2016.

**Results.** The proportion of patients who reported any AE during the MDR TB treatment was similar among HIV positive and HIV negative patients and made 85.5%. In patients with concurrent HIV infection and MDR TB, hematopoietic AEs such as anemia, thrombocytopenia were more frequent, while neutropenia was significantly more frequent when comparing groups by the cumulative event probability method. Elevated eosinophil level during treatment was more typical of MDR TB patients. Treatment outcomes in the group of patients with HIV and MDR TB were statistically significantly worse due to the higher frequency of fatal outcomes. At the same time, there was no correlation of AE with unfavorable treatment outcomes. The early initiation of combination therapy with thorough monitoring of hematologic parameters in patients with HIV and MDR TB was safe and effective.

**Key words:** MDR tuberculosis, HIV infection, adverse events

**For citations:** Degtyareva S.Yu., Zimina V.N., Pokrovskaya A.V., Volchenkov G.V. Safety and efficacy of multiple drug resistant tuberculosis treatment in patients with different HIV statuses. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, Vol. 100, no. 1, P. 33-40. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-1-33-40>

Для корреспонденции:  
Дегтярева Светлана Юрьевна  
E-mail: [degtyareva\\_svet@mail.ru](mailto:degtyareva_svet@mail.ru)

Correspondence:  
Svetlana Yu. Degtyareva  
Email: [degtyareva\\_svet@mail.ru](mailto:degtyareva_svet@mail.ru)

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) по-прежнему является глобальной проблемой и препятствием на пути достижения цели Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по искоренению туберкулеза (ТБ) [17]. В Российской Федерации за последние годы наметились существенные успехи в отношении снижения общей заболеваемости туберкулезом, однако в отношении МЛУ-ТБ и ВИЧ-и/ТБ ситуация менее благоприятна [2]. По данным многих исследований, в том числе Федерального регистра по борьбе с туберкулезом, риск МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией выше, чем среди ВИЧ-негативных, хотя по-прежнему нет однозначного ответа, связано ли это с патогенетическими механизмами или вызвано эпидемическими факторами – более высокой вероятностью контакта с больными МЛУ-ТБ (в местах лишения свободы, при употреблении психоактивных веществ – ПАВ) [11].

Не вызывают сомнений худшие исходы терапии в группе пациентов с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ, чем в группе МЛУ-ТБ. Метаанализ, проведенный европейскими исследователями по индивидуальному данным пациентов, продемонстрировал повышение риска летальных исходов при сочетании с ВИЧ-инфекцией в 2,4 раза [4]. Риски были несколько ниже, если пациенты получали антиретровирусную терапию (АРТ), но даже в этом случае доля летальных исходов статистически значимо была выше, чем среди ВИЧ-негативных лиц с МЛУ-ТБ. Пациенты, живущие с ВИЧ, вынуждены принимать одновременно большое количество препаратов (АРТ, противотуберкулезную терапию (ПТТ) и порой еще и препараты для лечения и/или профилактики различных оппортунистических инфекций), что может приводить к увеличению частоты нежелательных реакций на лекарственные препараты и их сочетания и, как следствие, к увеличению частоты перерывов и отрывов от терапии.

Для большинства противотуберкулезных препаратов (ПТП), используемых в терапии МЛУ-ТБ (за исключением бедаквилина и деламаида), не продемонстрировано значимых фармакодинамических взаимодействий с АРТ [8]. Это означает, что при комбинированной терапии не требуется коррекция режимов лечения и/или дозировок препаратов. В то же время немалое число нежелательных явлений (НЯ) характерно как для ПТТ, так и для АРТ, что позволяет предположить наличие как минимум аддитивного эффекта.

Вопрос о том, отмечают ли пациенты с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ большую частоту НЯ во время лечения по сравнению с пациентами с МЛУ-ТБ, остается спорным. Так, большинство исследований, изучавших весь спектр НЯ на фоне ПТТ, не выявили увеличения их частоты среди ВИЧ-позитивных пациентов [10, 14, 18], в то время как работы, посвященные отдельным НЯ, таким как, например, ото- и нейро-

токсичность, чаще демонстрировали худшую переносимость комбинированной терапии [5, 9]. Стоит отметить, что простой подсчет доли пациентов, отмечавших НЯ за период лечения, может быть не самым адекватным способом оценки и сравнения пациентов с коинфекцией и моноинфекцией, так как неблагоприятные исходы лечения встречаются чаще среди первых, а это означает, что у них часто короче срок наблюдения, что снижает вероятность регистрации НЯ. Наиболее крупное исследование по данной проблеме, проведенное в Южной Африке, достоверно продемонстрировало большую частоту НЯ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые начинали прием АРТ незадолго до или вскоре после старта ПТТ [12]. Нам не удалось найти подобных исследований, учитывающих различные НЯ на фоне комбинированной терапии, проведенных в когорте российских пациентов.

Цель исследования: изучить частоту, спектр и влияние на эффективность лечения НЯ при терапии туберкулеза легких с МЛУ у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных пациентов.

#### Материалы методы

Проведено ретроспективное наблюдательное исследование по типу случай – контроль. Проанализирована медицинская документация (карты стационарного и амбулаторного наблюдения) пациентов за весь период лечения МЛУ-ТБ, из которой в специально разработанную таблицу вносились информация о любых НЯ (клинических и лабораторных). Графы таблицы включали НЯ, для которых предполагалась связь с проводимой терапией и мониторинг которых рекомендован клиническими рекомендациями по лечению ВИЧ-и/ТБ [3]. Все НЯ, не включенные в данные рекомендации, отнесены в раздел «другие». Информация собиралась в деперсонализированном виде, каждому пациенту был присвоен уникальный идентификационный номер. В связи с тем что исследование проводилось ретроспективно на основании данных о рутинном клиническом обследовании в ходе курса лечения, согласие пациентов на участие в исследовании не требовалось.

В группу ВИЧ-и/МЛУ-ТБ включены все пациенты с документально подтвержденной ВИЧ-инфекцией, зарегистрированные на 4-й режим ПТТ за период 2014-2016 гг. в г. Владимире и Владимирской области (69 человек). Группу МЛУ-ТБ составили пациенты с МЛУ-ТБ и отрицательным ВИЧ-статусом из того же региона, зарегистрированные на 4-й РХТ в тот же/ближайший день по отношению к пациентам из основной группы (69 человек). В обе группы вошли пациенты, получавшие традиционные длительные режимы химиотерапии МЛУ-ТБ с применением инъекционных препаратов.

Для унификации данных и возможности сравнения с международными исследованиями регистра-

ция и классификация НЯ проводились на основании таблицы по СПИДу (DAIDS) [6].

Был проведен анализ не только простым методом сравнения частоты тех или иных НЯ, но и использован метод, который учитывает период наблюдения и вероятность конкурирующих событий. В качестве конкурирующих событий рассматривались любые исходы, приводящие к досрочному выбыванию из-под наблюдения: смерть пациента, прерывание лечения или выбывание в другой регион.

Для анализа использовали пакет программ SPSS и RStudio. Для сравнения между группами применяли  $\chi^2$  или точный критерий Фишера (в соответствии с рекомендациями), метод Грау для сравнения кумулятивной вероятности конкурирующих событий [7, 13], множественную логистическую регрессию, критерий Манна – Уитни для сравнения ненормально распределенных количественных показателей.

### Результаты исследования

Всего в исследование включено 138 пациентов. Медиана возраста – 37 лет (межквартильный размах (МКР) – 31-41 год). Подробная характеристика групп представлена в табл. 1.

При сравнении социально-демографических характеристик пациентов статистически достоверные

отличия между группами получены в отношении частоты курения, употребления алкоголя и наркотиков, наличия вирусного гепатита и пребывания в местах лишения свободы (табл. 1). Пациенты из группы ВИЧ-и/МЛУ-ТБ достоверно чаще курили и отмечали употребление ПАВ либо на момент установления туберкулеза, либо в анамнезе, а также страдали вирусными гепатитами. В то же время пациенты группы МЛУ-ТБ чаще употребляли алкоголь. В группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ достоверно чаще отмечалось пребывание в местах лишения свободы (МЛС) – 58,8% против 39,3% в группе МЛУ-ТБ, что, наиболее вероятно, связано с криминализацией употребления наркотиков.

Отличия в частоте выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) в мокроте, а также доля пациентов с повторными случаями туберкулеза и исходы предыдущей терапии были схожи в обеих группах (табл. 1). Ожидаемо выявлены отличия по частоте деструкции легочной ткани (достоверно чаще в группе МЛУ-ТБ) и вовлечению в туберкулезный процесс других органов, помимо легких (достоверно чаще в группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ). Данные особенности связаны с патогенезом развития туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией и значимым снижением уровня CD4-лимфоцитов [1].

В группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ в основном были пациенты со значимым снижением уровня

**Таблица 1. Социально-демографические и клинические характеристики пациентов в группах**

**Table 1. Social, demographic and clinical characteristics of patients in the groups**

Характеристики	Группы		p-value
	ВИЧ-и/МЛУ-ТБ (n = 69)	МЛУ-ТБ (n = 69)	
Возраст, лет (МКР)	36 (32-40)	38 (29,5-50,0)	0,14
Доля женщин, абс. (%)	18 (26,1)	14 (20,3)	0,54
Индекс массы тела перед началом лечения, кг/м <sup>2</sup> (МКР)	20,4 (18,6-21,9)	20,55 (18,25-23,75)	0,60
Повторные случаи лечения, абс. (%)	28 (40,6)	28 (40,6)	1,00
Курение, абс. (%)	61 (88,4)	42 (70,0)	0,017
Употребление алкоголя, абс. (%)	16 (23,1)	32 (50,0)	0,002
Употребление ПАВ, абс. (%)	36 (52,2)	0 (0)	< 0,0001
Наличие вирусных гепатитов, абс. (%)	43 (62,3)	11 (15,9)	< 0,001
Нахождение в МЛС, абс. (%)	40 (58,8)	24 (39,3)	0,042
Ранее леченные от туберкулеза, абс. (%)	28 (40,6)	28 (40,6)	1,00
Исход предыдущего случая лечения, абс. (%)			0,895
Успешное завершение лечения туберкулеза, абс. (%)	22 (31,88)	23 (33,33)	
Неудача терапии, абс. (%)	3 (4,3)	3 (4,3)	
Прерывание терапии/потеря из-под наблюдения, абс. (%)	3 (4,3)	2 (2,9)	
Наличие МБТ в мокроте, абс. (%)	65 (94,2)	67 (97,1)	0,68
Устойчивость к инъекционным препаратам, абс. (%) (n = 119)	28 (50,0)	33 (52,4)	0,94
Устойчивость к фторхинолонам, абс. (%) (n = 119)	8 (14,3)	10 (15,9)	0,81
Широкая лекарственная устойчивость*, абс. (%) (n = 119)	7 (10,1)	9 (13)	0,59
Наличие каверн, абс. (%)	20 (29,0)	43 (62,3)	< 0,0001
Двустороннее поражение легких, абс. (%)	36 (52,2)	41 (59,4)	0,49
Туберкулез внелегочных локализаций, абс. (%)	15 (21,7)	2 (2,9)	0,001

*Примечание:* \* – в соответствии с определением ВОЗ от 2016 г. [16]

CD4-лимфоцитов – медиана CD4 составила 194 кл/мкл (МКР 52-375 кл/мкл). Медиана вирусной нагрузки ВИЧ составила 34 000 коп/мл (МКР 2 730-415 000 коп/мл). Относительно небольшая доля (38 пациентов, 55,5%) получали АРТ на момент установления диагноза МЛУ-ТБ, при этом АРТ в течение более чем 1 мес. проводилась менее чем у половины пациентов (26 человек, 37,7%). Еще меньше пациентов имели подавленную вирусную нагрузку на фоне приема АРТ – только у 7 (11,7%) пациентов количество РНК ВИЧ составляло менее 250 коп/мл (порог определения используемых на момент исследования тест-систем). Данный факт можно объяснить в первую очередь тем, что у многих пациентов АРТ была начата незадолго до выявления туберкулеза и вирусная нагрузка просто не успела достичь неопределяемых значений, а также низкой приверженностью к АРТ среди пациентов, которые получали ее уже длительное время.

Схемы терапии МЛУ-ТБ подбирались в соответствии с результатами тестов лекарственной чувствительности МБТ и действовавшими на период исследования рекомендациями Российского общества фтизиатров по лечению туберкулеза [3]. Все препараты применялись с сопоставимой частотой в обеих группах. Наиболее часто в схему лечения входили: пиперазид (у 97,8% всех пациентов), левофлоксацин (89,1%), капреомицин (91,3%), циклосерин (93,5%), протионамид (98,5%). ПАСК применялся чуть реже (65,9%). Показаниями к терапии моксифлоксацином и канамицином слу-

жили наличие резистентности к фторхинолонам и наличие чувствительности к аминогликозидам по лабораторным данным.

В группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ среди всех получавших АРТ 41 (63,1%) пациенту проводилась АРТ на основе ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Чаще всего это был эфавиренз (58,5%), однако в единичных случаях также применялись и невирапин (3,1%), и этравирин (1,5%). АРТ на основе ингибиторов протеазы назначена 24 (36,9%) пациентам. В данном классе препаратов применялись: лопинавир/ритонавир (24,6%), атазанавир (в том числе бустированный ритонавиром – 9,2%) и дарунавир/ритонавир (3,1%). В качестве нуклеозидной основы использовались: ламивудин (у 98,5%), зидовудин (у 46,1%), абакавир (у 27,7%), диданозин (у 10,1%), фосфазид (у 7,7%), тенофовир (у 4,6%), ставудин (у 4,6%). У 1 пациента не было данных о схеме АРТ. Еще у 3 пациентов уровень CD4-лимфоцитов составлял более 350 кл/мкл, им не была назначена АРТ за период наблюдения (не смотря на наличие туберкулеза, которое являлось основанием для подключения АРТ независимо от уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки).

Доля пациентов, отмечавших любые НЯ за период лечения МЛУ-ТБ, в обеих группах была сопоставима и составила 85,5%, что еще раз демонстрирует неудовлетворительную переносимость этих схем лечения. В табл. 2 показана частота различных НЯ по группам. Статистически достоверные отличия получены в отношении гемопоэтических реакций:

**Таблица 2. Частота различных НЯ в группах**

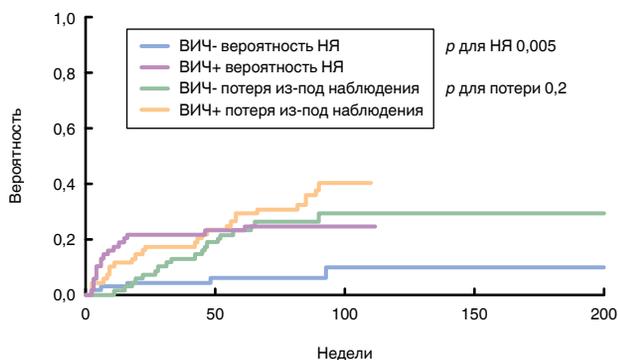
*Table 2. Frequency of different AEs in the groups*

Количество и виды НЯ	Группы		p-value
	ВИЧ-и/МЛУ-ТБ (n = 69) абс. (%)	МЛУ-ТБ (n = 69) абс. (%)	
По меньшей мере одно НЯ	59 (85,5)	59 (85,5)	1,00
Тошнота	31 (44,9)	32 (46,4)	0,86
Боль в животе	7 (10,1)	6 (8,7)	0,77
Диарея	10 (14,5)	6 (8,7)	0,29
Артралгия	13 (18,8)	13 (18,8)	1,00
Гиперурикемия	12 (17,4)	17 (24,6)	0,30
Гиперкалиемия	1 (1,4)	1 (1,4)	1,00
Гипербилирубинемия	5 (7,2)	9 (13,0)	0,259
Повышение уровня трансаминаз	21 (30,4)	24 (34,8)	0,59
Ототоксичность	10 (14,5)	4 (5,8)	0,09
Вестибулотоксичность	4 (5,8)	6 (8,7)	0,51
Аллергия	11 (16,0)	12 (17,4)	0,82
Анемия	17 (24,6)	5 (7,2)	0,005
Нейтропения	5 (7,2)	0 (0,0)	0,066
Тромбоцитопения	10 (14,5)	1 (1,4)	0,005
Эозинофилия	14 (20,2)	45 (65,2)	< 0,001
Гиперкреатининемия	6 (8,6)	7 (10,2)	0,77
Полинейропатия	1 (1,4)	3 (4,3)	0,62
НЯ со стороны центральной нервной системы	8 (11,6)	14 (20,2)	0,16
Другие	4 (5,8)	10 (14,5)	0,09

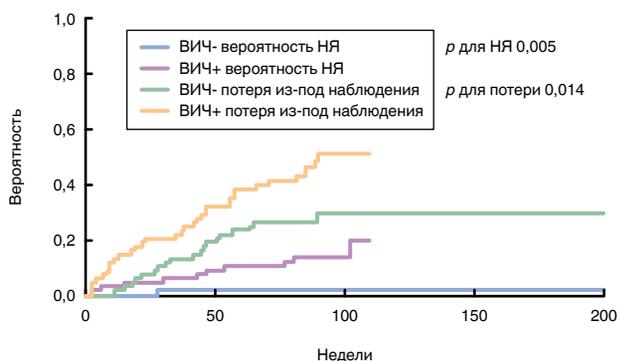
анемия и тромбоцитопения статистически достоверно чаще встречались в группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ, в то время как эозинофилия была характерна для группы МЛУ-ТБ. В классе «другие» НЯ наиболее часто регистрировались инфильтраты и боли в местах внутримышечных инъекций, а также развитие кандидоза слизистых.

При анализе вероятности развития НЯ с учетом конкурирующих событий (смерть, прерывание лечения, переезд в другой регион) результаты получились сопоставимы с полученными при помощи  $\chi^2$  или критерия Фишера. Статистически достоверно между группами отличалась кумулятивная вероятность анемии, тромбоцитопении и эозинофилии (рис. 1-3). Однако в этом случае нейтропения (рис. 4), отличия по которой при сравнении предыдущим методом ( $p = 0,066$ ), оказалась достоверно более характерной для группы ВИЧ-и/МЛУ-ТБ.

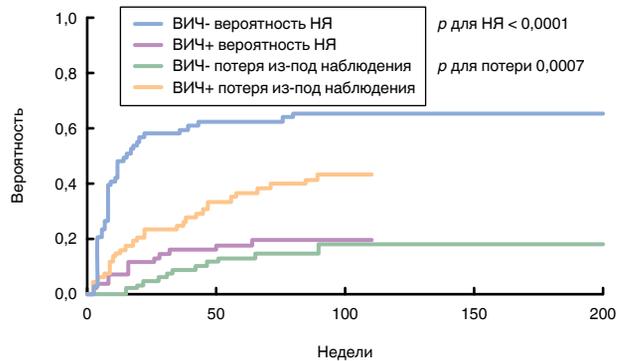
Исходы терапии в группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ оказались статистически достоверно хуже, чем в группе МЛУ-ТБ ( $p = 0,002$ ). Эффективно законченный курс



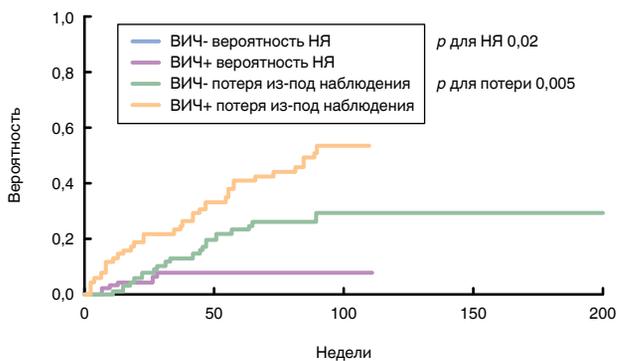
**Рис. 1.** Частота встречаемости и сроки возникновения анемии в группах в зависимости от ВИЧ-статуса и конкурирующих событий  
**Fig. 1.** Frequency and timing of anemia development in the groups based on HIV status and concurrent events



**Рис. 2.** Частота встречаемости и сроки возникновения тромбоцитопении в группах в зависимости от ВИЧ-статуса и конкурирующих событий  
**Fig. 2.** Frequency and timing of thrombocytopenia development in the groups based on HIV status and concurrent events



**Рис. 3.** Частота встречаемости и сроки возникновения эозинофилии в группах в зависимости от ВИЧ-статуса и конкурирующих событий  
**Fig. 3.** Frequency and timing of eosinophilia development in the groups based on HIV status and concurrent events



**Рис. 4.** Частота встречаемости и сроки возникновения нейтропении в группах в зависимости от ВИЧ-статуса и конкурирующих событий  
**Fig. 4.** Frequency and time of neutropenia development in the groups based on HIV status and concurrent events

был зарегистрирован лишь у 31 (44,9%) и 43 (62,3%) пациентов соответственно. Отличия в первую очередь были обусловлены большей частотой летальных исходов в группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ – 22 (31,9%) пациента умерли за период лечения. В группе МЛУ-ТБ летальный исход был зарегистрирован у 7 (10,1%) человек. В то же время по приверженности терапии и выбыванию из-под наблюдения группы статистически не отличались. Прервали терапию 10 (14,5%) и 9 (13,0%) пациентов выбыли в другой регион аналогично 5 (7,2%) и 3 (4,3%) пациентам в группах соответственно. Неэффективный курс ПТТ даже чаще отмечался среди ВИЧ-негативных пациентов (группа МЛУ-ТБ) – 7 (10,1%) против 1 (1,4%) в группе ВИЧ-позитивных пациентов.

Также мы проанализировали взаимосвязь НЯ в ходе ПТТ и неблагоприятных исходов с коррекцией по ВИЧ-статусу пациента методом множественной логистической регрессии (табл. 3). К неблагоприятным исходам мы отнесли: неэффективный курс терапии, смерть и прерывание терапии. В группу благоприятных исходов отнесены: эффективно проведенный курс ПТТ и выбывание в другой регион

**Таблица 3. Связь исходов терапии с наличием НЯ и ВИЧ-инфекции. Метод логистической регрессии**

*Table 3. Association of therapy outcomes with AEs and HIV infection. Logistic regression method*

Показатель	В (SE)	95%-ный ДИ для exp В			Р
			Exp	Upper	
Константа	0,05 (0,25)		1,05		0,84
Отсутствие НЯ	1,20 (0,53)	1,16	3,30	9,33	0,025
Отсутствие ВИЧ-инфекции	-0,74 (0,355)	0,24	0,48	0,96	0,038

в случае отсутствия критериев неэффективности проводимой терапии. Отсутствие ВИЧ-инфекции статистически значимо снижало вероятность неблагоприятного исхода терапии почти в половину. При отсутствии же НЯ вероятность неблагоприятного исхода лечения достоверно повышалась в 3,3 раза. Данный, казалось бы, парадоксальный факт может быть связан с ранним наступлением неблагоприятных исходов терапии (смертью или прерыванием терапии), что уменьшает период выявления НЯ.

### Заключение

Общая частота НЯ при терапии МЛУ-ТБ была высокой (85,5%), в то же время этот показатель, как и частота большинства отдельных НЯ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, значимо не превышала таковую в группе ВИЧ-негативных лиц. Немаловажно, что развитие НЯ в процессе терапии не увеличивало риски неблагоприятных исходов лечения. Все это демонстрирует необходимость как можно более раннего подключения АРТ к лечению пациентов с ВИЧ-и/МЛУ-ТБ.

В то же время в группе пациентов ВИЧ-и/МЛУ-ТБ достоверно чаще встречались НЯ со сто-

роны гематопоза – анемия, тромбоцитопения и нейтропения, что делает актуальным тщательный и, возможно, более частый мониторинг данных показателей. Число пациентов в группах было недостаточным для оценки взаимосвязи отдельных препаратов в схемах терапии и НЯ. Можно предполагать, что применение зидовудина и фосфазида было одним из факторов развития цитопенических реакций (анемии, тромбоцитопении, нейтропении). Эти препараты все реже применяются в качестве нуклеозидной основы АРТ, особенно среди пациентов с туберкулезом, однако, учитывая более широкое внедрение в практику линезолида в соответствии с новыми рекомендациями ВОЗ [15], необходимость контроля гематологических показателей в данной группе пациентов остается актуальной.

Полученные результаты по исходам терапии МЛУ-ТБ среди пациентов с ВИЧ-инфекцией схожи с данными литературы [4]. По-видимому, большая доля летальных исходов в группе ВИЧ-и/МЛУ-ТБ обусловлена как большей скоростью прогрессирования туберкулеза в случае неэффективности терапии, так и оппортунистическими инфекциями, большей вероятностью смерти от других причин (передозировка ПАВ, травмы, декомпенсация цирроза печени).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Зими́на В. Н., Васи́льева И. А., Баты́ров Ф. А., Ярова́я Ж. Ю. Особенности течения туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции // Туб. и болезни лёгких. - 2010. - № 3. - С. 23-27.
2. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. - 2020. - С. 121. Доступно по ссылке: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_1).
3. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. - М., 2014. - 34 с. Доступно по ссылке: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec4.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec4.pdf)
4. Bisson G. P., Bastos M., Campbell J. R., Bang D., Brust J. C., Isaakadis P. et al. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis // *Lancet*. - 2020. - Vol. 396, № 10248. - P. 402-411.
5. Conradie F., Mabiletsa T., Sefoka M., Mabaso S., Louw R., Evans D. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB // *South African Med. J.* - 2014. - Vol. 104, № 1. - P. 24-26.

### REFERENCES

1. Zimina V.N., Vasilyeva I.A., Batyrov F.A., Yarovaya Zh.Yu. The specific course of tuberculosis in the advanced stages of HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, no. 3, pp. 23-27. (In Russ.)
2. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, *Tuberkulez u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii*. [Tuberculosis in adults. Guidelines]. 2020, pp. 121. Available: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/16_1).
3. Rossiyskoe Obschestvo Ftiziatrov Publ., *Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiyey*. [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculosis in HIV patients]. Moscow, 2014, 34 p. Available: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec4.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec4.pdf)
4. Bisson G.P., Bastos M., Campbell J.R., Bang D., Brust J.C., Isaakadis P. et al. Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis. *Lancet*, 2020, vol. 396, no. 10248, pp. 402-411.
5. Conradie F., Mabiletsa T., Sefoka M., Mabaso S., Louw R., Evans D. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB. *South African Med. J.*, 2014, vol. 104, no. 1, pp. 24-26.

6. DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Corrected version 2.1 [Электронный ресурс]. Доступно по ссылке: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf> (дата обращения: 24.06.2021).
7. Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk // *Ann. Stat.* - 1988. - № 16. - P. 1141-1154.
8. hiv-druginteractions [Электронный ресурс]. Доступно по ссылке: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> (дата обращения: 24.06.2021).
9. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDRTB patients with HIV coinfection // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2018. - Vol. 6, № 22. - P. 667-674.
10. Huerga H., Bastard M., Kamene M., Wanjala S., Arnold A., Ouchou N. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya // *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2017. - Vol. 3, № 21. - P. 314-319.
11. Mesfin Y.M., Hailemariam D., Biadglign S., Kibret K.T., Glaziou P. Association between HIV/AIDS and Multi-Drug Resistance Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Shukla D., editor // *PLoS ONE*. - 2014. - Vol. 1, № 9. - e82235.
12. Schnippel K., Berhanu R.H., Black A., Firnhaber C., Maitisa N., Evans D. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV Co-infection in South Africa: A retrospective cohort study // *BMC Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 1, № 16. - P. 1-10.
13. Scrucca L., Santucci A., Aversa F. Competing risk analysis using R: An easy guide for clinicians // *Bone Marrow Transplantation*. - 2007. - Vol. 4, № 40. - P. 381-387.
14. Smith J.P., Gandhi N.R., Shah N.S., Mlisana K., Moodley P., Johnson B.A. et al. The Impact of Concurrent Antiretroviral Therapy and MDR-TB Treatment on Adverse Events // *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes*. - 2020. - Vol. 1, № 83. - P. 47-55.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
16. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016. Доступно по ссылке: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>.
17. World Health Organisation End TB Strategy // *World Health Organisation*. - 2013. - Vol. 9, № 53. - P. 1689-1699.
18. Wu S., Zhang Y., Sun F., Chen M., Zhou L., Wang N., et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis // *Am. J. Therapeutics*. - 2016. - Vol. 2, № 23. - P. e521-530.
6. DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events. Corrected version 2.1 [Epub]. Available: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf> (Accessed: 24.06.2021).
7. Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann. Stat.*, 1988, no. 16, pp. 1141-1154.
8. hiv-druginteractions [Epub]. Available: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker> (Accessed: 24.06.2021).
9. Hong H., Budhathoki C., Farley J.E. Increased risk of aminoglycoside-induced hearing loss in MDRTB patients with HIV coinfection. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2018, vol. 6, no. 22, pp. 667-674.
10. Huerga H., Bastard M., Kamene M., Wanjala S., Arnold A., Ouchou N. et al. Outcomes from the first multidrug-resistant tuberculosis programme in Kenya. *Intern. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 3, no. 21, pp. 314-319.
11. Mesfin Y.M., Hailemariam D., Biadglign S., Kibret K.T., Glaziou P. Association between HIV/AIDS and Multi-Drug Resistance Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Shukla D., editor. *PLoS ONE*, 2014, vol. 1, no. 9, pp. e82235.
12. Schnippel K., Berhanu R.H., Black A., Firnhaber C., Maitisa N., Evans D. et al. Severe adverse events during second-line tuberculosis treatment in the context of high HIV Co-infection in South Africa: A retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2016, vol. 1, no. 16, pp. 1-10.
13. Scrucca L., Santucci A., Aversa F. Competing risk analysis using R: An easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplantation*, 2007, vol. 4, no. 40, pp. 381-387.
14. Smith J.P., Gandhi N.R., Shah N.S., Mlisana K., Moodley P., Johnson B.A. et al. The Impact of Concurrent Antiretroviral Therapy and MDR-TB Treatment on Adverse Events. *J. Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2020, vol. 1, no. 83, pp. 47-55.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment, 2019. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240007048>.
16. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549639>.
17. World Health Organisation End TB Strategy. *World Health Organization*. 2013, vol. 9, no. 53, pp. 1689-1699.
18. Wu S., Zhang Y., Sun F., Chen M., Zhou L., Wang N., et al. Adverse events associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Therapeutics*, 2016, vol. 2, no. 23, pp. e521-530.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,  
117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.  
Тел./факс: 8 (495) 365-25-33.

**Дегтярева Светлана Юрьевна**

ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами  
эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института.  
E-mail: [degtyareva\\_svet@mail.ru](mailto:degtyareva_svet@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-4447>

**Зимина Вера Николаевна**

доктор медицинских наук, профессор кафедры  
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии  
и фтизиатрии Медицинского института.  
E-mail: [vera-zim@yandex.ru](mailto:vera-zim@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>

**Покровская Анастасия Вадимовна**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
инфекционных болезней с курсами эпидемиологии  
и фтизиатрии Медицинского института.

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

RUDN University,  
6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198.  
Phone/Fax: +7 (495) 365-25-33.

**Svetlana Yu. Degtyareva**

Assistant of Infectious Diseases Department with Training Courses  
in Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.  
Email: [degtyareva\\_svet@mail.ru](mailto:degtyareva_svet@mail.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8836-4447>

**Vera N. Zimina**

Doctor of Medical Sciences, Professor of Infectious Diseases  
Department with Training Courses in Epidemiology and  
Phthisiology of the Medical Institute.  
Email: [vera-zim@yandex.ru](mailto:vera-zim@yandex.ru)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-9022>

**Anastasia V. Pokrovskaya**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of  
Infectious Diseases Department with Training Courses in  
Epidemiology and Phthisiology of the Medical Institute.

*E-mail:* pokrovskaya\_av@mail.ru  
*Тел.:* 8 (495) 974-96-46  
*ORCID:* <https://orcid.org/0000-0002-2677-0404>

**Волченков Григорий Васильевич**

ГБУЗ Владимирской области «Центр специализированной  
фтизиопульмонологической помощи»,  
главный врач.  
600023, г. Владимир, Судогодское шоссе, д. 63.  
*Тел.:* 8 (492) 242-50-92.  
*E-mail:* root@tubdisp.elcom.ru

*Email:* pokrovskaya\_av@mail.ru  
*Phone:* +7 (495) 974-96-46  
*ORCID:* <https://orcid.org/0000-0002-2677-0404>

**Grigory V. Volchenkov**

Vladimir Regional Center for Specialized Phthisiopulmonary  
Care,  
Head Physician.  
63, Sudogodskoye Rd., Vladimir, 600023.  
*Phone:* +7 (492) 242-50-92.  
*Email:* root@tubdisp.elcom.ru

Поступила 28.04.2021

Submitted as of 28.04.2021