



Эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии у пациентов с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ и вирусным гепатитом С

А.В. КУКУРИКА¹, А.Б. ПЕРЕГУДОВА¹, Л.Е. ПАРОЛИНА¹, Т.В. ПЬЯНЗОВА²,
Е.О. БРЮХАЧЕВА², О.В. СЕРДЮК³

¹ ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

² ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Кемерово, РФ

³ Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ ДНР, г. Донецк, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии по окончании интенсивной фазы у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) при наличии ВИЧ-инфекции (ВИЧ) и хронического гепатита С (ХГС).

Материалы и методы. У 68 пациентов с тройным инфекционным заболеванием МЛУ-ТБ/ВИЧ/ХГС изучена эффективность и безопасность режимов лечения МЛУ-ТБ, включающих бедаквилин, линезолид, деламанид и клофазимин в различных комбинациях. Группу контроля составили 64 пациента, получающих лечение без этих препаратов.

Результаты. Микробиологическая эффективность достигнута у всех пациентов. В группе новых препаратов сроки были короче: конверсия культуры на 30 дозах зарегистрирована у 70,6% против 43,8% пациентов в группе контроля. Положительная рентгенологическая динамика – уменьшение очагово-инфильтративных теней – отмечена у 41,1% по сравнению с 25%, закрытие полостей – у 18,1% по сравнению с 5,1% пациентов соответственно. Частота нежелательных реакций (НР) была выше в группе контроля (90,6% против 52,9%), наиболее частым исходом НР в обеих группах была отмена одного ПТП (69% против 42%).

Заключение. Режимы химиотерапии с включением новых противотуберкулезных препаратов являются более эффективными и имеют более благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С, эффективность и безопасность лечения.

Для цитирования: Кукурика А.В., Перегудова А.Б., Паролина Л.Е., Пьянзова Т.В., Брюхачева Е.О., Сердюк О.В. Эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии у пациентов с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ и вирусным гепатитом С // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 82–89. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-82-89>

Effectiveness and Safety of New Chemotherapy Regimens in Patients with HIV-associated MDR TB and Viral Hepatitis C

A.V. KUKURIKA¹, A.B. PEREGUDOVA¹, L.E. PAROLINA¹, T.V. PYANZOVA²,
E.O. BRYUKHACHEVA², O.V. SERDYUK³

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

² Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health, Kemerovo, Russia

³ Republican Clinical TB Hospital, Ministry of Health of Donetsk National Republic, Donetsk, Russia

ABSTRACT

The objective: to study the effectiveness and safety of new chemotherapy regimens at the end of the intensive phase in the patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis (MDR TB), concurrent HIV infection (HIV), and chronic hepatitis C (HCV).

Subjects and Methods. The effectiveness and safety of MDR TB treatment regimens containing bedaquiline, linezolid, delamanid, and clofazimine in various combinations were studied in 68 patients with the triple infectious disease MDR TB/HIV/HCV. The control group included 64 patients receiving treatment with the regimens free of these drugs.

Results. Bacteriological effectiveness was achieved in all patients. In the group of new drugs, the timing was shorter: culture conversion after taking 30 doses was registered in 70.6% versus 43.8% of patients in the control group. Positive radiographic changes such as decreased focal infiltrative shadows, were noted in 41.1% versus 25% of patients, cavity healing was observed

in 18.1% versus 5.1% of patients, respectively. The incidence of adverse reactions (ARs) was higher in the control group (90.6% vs. 52.9%). In both groups, the most common adverse event outcome was discontinuation of one anti-tuberculosis drug (69% vs. 42%).

Conclusion. Chemotherapy regimens containing new anti-tuberculosis drugs are more effective and have a more favorable safety profile.

Key words: multiple drug resistant tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis C, effectiveness and safety of treatment.

For citation: Kukurika A.V., Peregodova A.B., Parolina L.E., Pyanzova T.V., Bryukhacheva E.O., Serdyuk O.V. Effectiveness and safety of new chemotherapy regimens in patients with HIV-associated MDR TB and viral hepatitis C. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 82–89. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-82-89>

Для корреспонденции:

Кукурика Анастасия Владимировна
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Correspondence:

Anastasia V. Kukurika
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Введение

В настоящее время больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) имеют высокий индекс коморбидности, что отягощает подбор схем лечения, повышает лекарственную нагрузку и потенцирует токсическое действие лекарственных средств [11]. Сложной является задача по эффективности и безопасности лечения МЛУ-ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ) и хроническим вирусным гепатитом С (ХГС). Известно, что ВИЧ оказывает неблагоприятное влияние на естественное течение туберкулезного процесса, повышает частоту прогрессирования и генерализации [3, 8, 10]. В свою очередь, ХГС потенциально увеличивает риск и тяжесть лекарственно-индуцированного поражения печени, что способствует прерыванию курса химиотерапии и неблагоприятному исходу туберкулеза [6].

Сочетание инфекционных заболеваний МЛУ-ТБ, ВИЧ и ХГС является актуальной проблемой общественного здравоохранения и требует мультидисциплинарного подхода. Каждое инфекционное заболевание характеризуется прогрессирующим течением и тенденцией к неблагоприятному исходу в отсутствие этиотропной терапии, а комплексное лечение пациента обусловлено сложными межлекарственными взаимодействиями и высоким риском нежелательных реакций (НР) [1, 4, 5]. Единый алгоритм оказания помощи данной категории пациентов отсутствует, а имеющиеся в литературе данные о лечении немногочисленны и разнородны.

Цель исследования

Изучить эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии по окончании интенсивной фазы у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью при наличии ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С.

Материалы и методы

Дизайн исследования, пациенты и мониторинг.

Проведено трехцентровое открытое нерандомизированное наблюдательное ретроспективно-проспективное когортное исследование.

Критерии включения:

- наличие туберкулеза легких;
- бактериологически подтвержденная МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ);
- лабораторно подтвержденное наличие ВИЧ, вируса гепатита С;
- прием противотуберкулезных препаратов (ПТП) и антиретровирусной терапии (АРТ);
- возраст ≥ 18 лет;
- получение не менее 60 доз ПТП в стационаре.

Критерии невключения:

- хронические формы туберкулеза;
- широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ (HR+Fq+Bdq/Lzd).

Критерии исключения:

- отрыв от лечения, выбыл (потеря для наблюдения).

Всем пациентам проводилось комплексное клинико-рентгенологическое обследование согласно актуальным клиническим рекомендациям. Перед назначением режима химиотерапии (РХТ) всем пациентам выполнено базовое обследование: сбор жалоб и анамнеза, физикальное исследование, общие клинические анализы, биохимический анализ крови, микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты на жидких и твердых питательных средах с дальнейшей постановкой теста на лекарственную чувствительность (ТЛЧ), определение антител к ВИЧ, гепатитам В и С, ЭКГ, рентгенография или компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), консультации специалистов по показаниям. Мониторинг клинических и лабораторных показателей, ЭКГ проводился ежемесячно, лучевые методы применялись каждые 60 доз.

Критерии эффективности и безопасности лечения. Критерии эффективности разделены на

Таблица 1. Критерии эффективности лечения

Table 1. Treatment effectiveness criteria

Критерии	Критерии оценки	Частота оценки
Микробиологические	Частота абациллирования культуральными методами	Каждые 30 доз
Рентгенологические	Уменьшение размеров и/или количества, закрытие полостей; Уменьшение размеров очагово-инfiltrативных изменений	Каждые 60 доз
Клинические	Инволюция интоксикационного и респираторного синдромов	Каждые 60 доз
Лабораторные	Динамика лейкоцитарной формулы, СОЭ	Каждые 60 доз

микробиологические, рентгенологические, клинические и лабораторные, для каждого критерия определены контрольные точки (табл. 1).

Критерии безопасности включали оценку частоты, сроков развития, спектра, степени тяжести и исходов НР у пациентов. Степень тяжести НР оценивали согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (общая шкала токсичности, СТСАЕ) v5.0 [7]. При оценке исходов НР использовали результаты: «купирована», «снижена дозировка ПТП», «отменен ПТП», «отменен РХТ туберкулеза», «отменен РХТ и АРТ».

Статистическая обработка данных. Для статистической обработки данных исследования использовали программное обеспечение Microsoft Excel и пакет программ IBM SPSS Statistics 24.0. Для сравнения различий между группами применяли χ^2 или точный критерий Фишера. В качестве критического уровня статистической достоверности был принят критерий 0,05.

Характеристика и группировка включенных пациентов. В исследование включено 132 пациента с тройным инфекционным заболеванием МЛУ-ТБ/ВИЧ/ХГС, завершивших интенсивную фазу лечения МЛУ-ТБ в период 2018-2022 гг. Набор пациентов осуществлялся в соответствии с критериями включения/невключения в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, противотуберкулезных учреждениях Кемерово и Донецка. Сравнение проводилось в двух группах пациентов в зависимости от получаемой схемы лечения МЛУ-ТБ: группу НП (новые препараты) составили 68 больных, получающих лечение с включением новых ПТП, группу контроля (ГК) – 64 человека, леченных базовыми режимами.

Под новыми ПТП подразумевали бедаквилин (Bdq), линезолид (Lzd), деламанид (Dlm) и клофазимин (Cfz). РХТ подбирались в соответствии с ТЛЧ согласно актуальным на момент исследования клиническим рекомендациям. В группу НП включены пациенты, получавшие Bdq в комбинации с другими ПТП, отнесенными к новым. Длительность интенсивной фазы химиотерапии в обеих группах составила 240 доз. Все пациенты получали назначенную врачами-инфекционистами АРТ, однако до выявления МЛУ-ТБ АРТ была назначена лишь 17,5% в группе НП и 15,6% в группе контроля, медиана CD4-лимфоцитов составила 262 кл/мкл и 156 кл/мкл в группах соответственно. Гепатит С был диагностирован у 90% и 93% пациентов, микст-гепатит В+С – у 10% и 7% в группах соответственно. Лечение вирусного гепатита С противовирусными препаратами во время комплексного лечения не проводилось. Подробная информация о назначаемых РХТ и АРТ, включая число пациентов, получавших соответствующее лечение, приведена в табл. 2.

Таблица 2. Режимы химиотерапии и схемы антиретровирусной терапии

Table 2. Regimens of chemotherapy and antiretroviral therapy

Схема ПТП	Количество пациентов, n	Количество пациентов, %	Схема АРТ
I группа (n=68)			
Bdq+Lzd+Fq + др. ПТП	15	22,1	TDF/ABC+3TC+EFV/DTG
Bdq+Lzd+Fq+Cfz + др. ПТП	21	30,9	TDF/ABC+3TC/FTC+EFV/DTG
Bdq+Lzd+Fq+Inj + др. ПТП	11	16,2	TDF+FTC+EFV/DTG
Bdq+Fq+Inj + др. ПТП	9	13,2	TDF+3TC+EFV/DTG
Bdq+Lzd/Fq+Dlm+Cfz/Inj	12	17,6	TDF/ABC+3TC+EFV/DTG
II группа (n=64)			
Fq+Inj+Et/Pt+Cs/Tzd+Z/E/PAS	64	100	TDF/ABC+3TC/FTC+EFV/DTG

Примечание: Bdq – бедаквилин, Lzd – линезолид, Fq – фторхинолоны, Inj – аминогликозиды/полипептид, Cfz – клофазимин, Dlm – деламанид, Et/Pt – этионамид/протионамид, Cs/Tzd – циклосерин/теризидон, Z – пипразинамид, E – этамбутол, PAS – парааминосалициловая кислота, TDF – тенофовир, 3TC – ламивудин, FTC – эмтрицитабин, ABC – абакавир, EFV – эфавиренз, DTG – долутегравир.

Note: Bdq – bedaquiline, Lzd – linezolid, Fq – fluoroquinolones, Inj – aminoglycosides/polypeptide, Cfz – clofazimine, Dlm – delamanid, Et/Pt – ethionamide/prothionamide, Cs/Tzd – cycloserine/terizidone, Z – pyrazinamide, E – ethambutol, PAS – para-aminosalicylic acid, TDF – tenofovir, 3TC – lamivudine, FTC – emtricitabine, ABC – abacavir, EFV – efavirenz, DTG – dolutegravir.

Результаты исследования

Общие характеристики пациентов. Пациенты в сравниваемых группах были сопоставимы по возрастным характеристикам: в обеих группах преобладали мужчины трудоспособного возраста. При сравнении социально-демографических критериев пациентов статистически значимые отличия между группами получены в отношении употребления наркотических веществ ($p \leq 0,05$). Коморбидный фон имели 79,4% пациентов в группе НП и 79,7% в группе контроль. В группе контроль чаще встречались заболевания желудочно-кишечного тракта ($p \leq 0,05$). Подробная характеристика групп представлена в табл. 3.

Туберкулез органов дыхания чаще встречался в группе НП ($p \leq 0,05$), генерализованный процесс – в группе контроль ($p \leq 0,05$). В группе контроль, кроме

Таблица 3. Гендерно-возрастные и социально-демографические характеристики пациентов

Table 3. Gender, age and socio-demographic characteristics of patients

Критерии	I группа (n=68)		II группа (n=64)	
	n, абс.	%	n, абс.	%
Гендерно-возрастные				
Мужчины	52	76,5	52	81,2
Женщины	16	23,5	12	18,8
Средний возраст	43		41	
до 30 лет	2	2,9	5	7,8
31-40 лет	22	32,4	27	42,2
41-50 лет	37	54,4	25	39,1
более 50 лет	7	10,3	7	10,9
Социально-демографические				
Курение	60	89,6	52	81,2
Алкоголизм	30	44,1	33	51,6
Наркомания	32	47,1	47	73,4*
Сопутствующие заболевания	54	79,4	51	79,7
1-2 заболевания	38	55,9	34	53,1
3 и более заболеваний	12	17,6	11	17,2
5 и более заболеваний	3	4,7	1	1,5
Сердечно-сосудистые болезни	7	10,3	7	10,9
Патология желудочно-кишечного тракта	15	22,1	22	34,4*
Патология гепатобилиарной системы	11	16,2	10	15,6
Неспецифические заболевания дыхательной системы	12	17,6	4	6,2
Заболевания мочеполовой системы	12	17,6	10	15,6
Неврологические заболевания	21	30,9	16	25,0
Нарушение зрения	16	23,5	15	23,4
Нарушение слуха	8	11,8	10	15,6

* статистически значимые различия

* statistically significant difference

поражения легочной ткани, чаще были поражения внутригрудных лимфатических узлов и центральной нервной системы. Деструкция легочной ткани определялась с высокой частотой в обеих группах (64,7% и 60,9%). Выявлены различия по локализации туберкулезного поражения легких: в группе НП преобладали двусторонние распространенные процессы в пределах 1 доли (30,9% против 14,1%), в группе контроль – распространенное поражение обеих легких (17,2% против 1,5%). Группы были сопоставимы по количеству полостей распада в легком, однако в группе НП чаще встречались полости размером от 2 до 4 см (табл. 4).

Таблица 4. Характеристики туберкулезного процесса

Table 4. Characteristics of tuberculosis lesions

Локализация	I группа (n=68)		II группа (n=64)	
	n, абс.	%	n, абс.	%
ТБ органов дыхания	43	63,2*	26	40,6
Генерализованный ТБ	25	36,8	38	59,4*
Клинические формы				
Инфильтративный	41	60,3*	27	42,2
Диссеминированный	27	39,7	37	57,8*
Внегочные локализации				
Бронхи	5	7,4	1	1,6
Плеврит	10	14,7	15	23,4
ВГЛУ	15	22,1	28	43,8*
ПЛУ	7	10,3	9	14,1
ЦНС	1	1,5	7	10,9*
ЖКТ	2	2,9	2	3,1
Паренхиматозные органы	6	8,8	6	9,4
Спондилит	1	1,5	3	4,7
Распространенность процесса в легких				
1-2 сегмента односторонний	2	2,9	5	7,8
1-2 сегмента двусторонний	8	11,8	7	10,9
1 доля односторонний	6	8,8	4	6,2
1 доля двусторонний	21	30,9*	9	14,1
2 доли односторонний	2	2,9	4	6,2
2 доли двусторонний	28	41,2	24	37,5
2 легких	1	1,5	1	1,5*
Деструкция легочной ткани	44	64,7	39	60,9
Единичная полость	14	20,6	12	18,8
Множественные полости	38	55,9	42	65,6
До 2 см	28	41,2	30	46,9
От 2 до 4 см	16	23,5*	7	10,9
Более 4 см	-		2	3,1

Примечание: ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы; ПЛУ – периферические лимфатические узлы; ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; *статистически значимые различия.

Note: VCLU – intrathoracic lymph nodes; PLU – peripheral lymph nodes; CNS – central nervous system; GIT – gastrointestinal tract; * statistically significant difference.

По данным ТЛЧ, в группе НП преобладали пациенты МЛУ-ТБ с устойчивостью к изониазиду и рифампицину (HR) ($p \leq 0,05$) и пре-ШЛУ-ТБ с устойчивостью к ПТП 1 ряда, фторхинолонам и другим препаратам 2 ряда ($p \leq 0,05$), в группе контроль преобладала ($p \leq 0,05$) МЛУ-ТБ типа H+R+Z/E/S (табл. 5). Несмотря на более высокую частоту генерализации туберкулезного процесса среди лиц группы контроль, в целом пациенты в обеих группах были сопоставимы по общим характеристикам.

Эффективность лечения. Эффективность лечения изучена согласно установленным критериям. Все пациенты, закончившие интенсивную фазу лечения, были стойко абацелированы. Выявлена разница в сроках конверсии мокроты (табл. 5): в группе НП данный процесс протекал быстрее, на 30 дозах отрицательный посев мокроты был получен в 70,6% против 43,8% в группе контроля ($p \leq 0,05$).

Таблица 5. Спектр лекарственной устойчивости исследуемой когорты

Table 5. Drug resistance pattern of the studied cohort

Диагноз	Спектр устойчивости	I группа (n=68)		II группа (n=64)	
		п, абс	%	п, абс	%
МЛУ-ТБ	H+R	9	13,2*	1	1,6
	H+R+Z/E/S	27	39,7	40	62,5*
	H+R+Z/E/S+др.ПТП	9	13,2	7	10,9
Пре-ШЛУ-ТБ	H+R+Z/E/S+Fq	5	6,4	10	15,6
	H+R+Z/E/S+Fq+др.ПТП	19	27,9*	6	9,4

Примечание: H – изониазид; R – рифампицин; Z – пиразинамид; E – этамбутол; S – стрептомицин; Fq – фторхинолоны; *статистически значимые различия.

Note: H – isoniazid; R – rifampicin; Z – pyrazinamide; E – ethambutol; S – streptomycin; Fq – fluoroquinolones;

* statistically significant difference.

При оценке рентгенологических критериев (табл. 6) в группе НП выявлена тенденция к более быстрым срокам уменьшения очагово-инфильтративных теней на 120 дозах ($p \leq 0,05$), уменьшения размеров полостей на 120 дозах ($p \leq 0,05$) и по окончании интенсивной фазы ($p \leq 0,05$). У пациентов группы НП по окончании интенсивной фазы чаще регистрировалось ($p \leq 0,05$) уменьшение количества полостей распада (22,7% против 7,6%) и ($p \leq 0,05$) закрытие полостей (18,1% против 5,1%).

Клинические синдромы (табл. 6) имели более тяжелое течение ($p \leq 0,05$) у пациентов группы НП: на 120 дозах интоксикационный синдром сохранялся у 42,2% против с 13,2% в группе контроля, по окончании интенсивной фазы ХТ продуктивный кашель имели 21,9% против 4,4%, одышку – 17,2% против 4,4% в группе контроля. По лабораторным критериям (табл. 6) в динамике достоверных различий между группами сравнения не выявлено. Частота

Таблица 6. Эффективность лечения согласно критериям
Table 6. Treatment effectiveness according to the criteria

Критерии эффективности	I группа (n=68)		II группа (n=64)	
	п, абс	%	п, абс	%
Микробиологические				
Сроки абацелирования методом посева				
На 30 дозах лечения	48	70,6*	28	43,8
На 60 дозах лечения	64	94,1	57	89,1
На 90 дозах лечения	66	97,1	61	95,3
На 120 дозах	68	100	62	96,8
На 240 дозах	68	100	64	100
Рентгенологические				
Уменьшение размеров очагово-инфильтративных теней				
На 120 дозах	28	41,1*	16	25,0
На 240 дозах	41	60,2	33	51,6
Уменьшение размера CV на 1/2				
CV	44		39	
На 120 дозах	10	22,7*	2	5,1
На 240 дозах	27	61,3*	13	33,3
Уменьшение количества CV				
На 240 дозах	10	22,7*	3	7,6
Закрытие CV				
На 240 дозах	8	18,1*	2	5,1
Клинические				
Интоксикационный синдром				
Начало	54	79,4	55	85,9
На 60 дозах	48	70,6	52	81,2
На 120 дозах	9	13,2	27	42,2*
На 240 дозах	1	1,5	4	6,2
Респираторный синдром (кашель с мокротой)				
Начало	48	70,6	42	65,6
На 60 дозах	43	63,2	41	64,1
На 120 дозах	27	39,7	33	51,6
На 240 дозах	3	4,4	14	21,9*
Респираторный синдром (одышка)				
Начало	34	50,0	28	43,8
На 60 дозах	30	44,1	26	40,6
На 120 дозах	15	22,1	21	32,8
На 240 дозах	3	4,4	11	17,2*

* статистически значимые различия

* statistically significant difference

неблагоприятных исходов по окончании интенсивной фазы лечения (табл. 7) была выше ($p \leq 0,05$) в группе контроль (25% по сравнению с 5,8% в группе НП), в том числе по летальным исходам $p \leq 0,05$ (17,2% против 5,8%).

Таблица 7. Характеристика неблагоприятных исходов
Table 7. Characteristics of unfavorable outcomes

Исход	I группа (n=68)		II группа (n=64)	
	n, абс	%	n, абс	%
Неблагоприятный	4	5,8	16	25*
Неэффективный	-	-	5	7,8
Умер	4	5,8	11	17,2*

* статистически значимые различия
* statistically significant difference

Безопасность лечения. НР различной степени тяжести в течение интенсивной фазы лечения встречались значимо чаще в группе контроль: частота составила 90,6% против 52,9% ($p \leq 0,05$), общее количество – 84 против 50 НР при сравнении с группой НП. У 26,5% пациентов группы контроль зарегистрировано две и более НР. Средний срок раз-

Таблица 8. Безопасность лечения
Table 8. Treatment safety

ННР	I группа (n=68)		II группа (n=64)	
	n, абс	%	n, абс	%
Частота	36	52,9	58	90,6*
2 и более ННР	7	10,3	17	26,5*
Количество, n	50		84	
Сроки возникновения, дней	76		86	
Спектр (расчет по количеству)				
Гепатотоксичность	13	26	34	40,5*
Нейротоксичность	7	14*	1	1,2
Нефротоксичность	8	16	19	22,6
Ототоксичность	2	4	9	10,7
Диспепсия	5	8,3	17	20,2*
Нарушения психики	5	8,3	5	5,9
Дерматологические	6	12	2	2,3
Миелосупрессия	1	2	1	1,2
Артралгия	3	6	2	2,3
Степень тяжести				
1-2 степень	44	88	71	84,5
3-4 степень	6	12	13	15,5
Исходы				
Купирована	12	24*	2	2,3
Снижение дозировки	13	26	18	21,4
Отмена 1 ПТП	21	42	58	69*
Отмена РХТ	1	2	6	7,1
Отмена РХТ и АРТ	3	6	-	-

* статистически значимые различия
* statistically significant difference

вития НР в обеих группах был сопоставим и составил 76-86 дней. Статистически значимые различия по спектру НР получены в группе контроль по гепатотоксическим реакциям (40,5% против 26%) и диспепсическим нарушениям (20,2% против 8,3%), в группе НП были значимо чаще нейротоксические реакции (14% против 1,2%). Пациенты обеих групп были сопоставимы по степеням тяжести НР. Частота тяжелых НР была невысокой и составила 12% в группе НП и 15,5% в группе контроль.

Развитие НР приводило к снижению дозировок, отмене 1 ПТП, реже – к отмене всего РХТ, схемы АРТ. Наиболее частым исходом в обеих группах была отмена 1 ПТП, в группе контроль данный показатель статистически значимо отличался от группы НП (69% против 42%). Успешная медикаментозная коррекция НР фиксировалась в меньшинстве случаев, статистически чаще у пациентов группы НП (24% против 2,3%). Несмотря на то, что в группе НП отмечалась более низкая частота НР, исходом 6% НР тяжелой степени тяжести была отмена РХТ и АРТ. Подробная характеристика представлена в табл. 8.

Обсуждение. В настоящем исследовании изучены эффективность и безопасность лечения МЛУ/пре-ШЛУ туберкулеза у сложной категории пациентов с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С.

Полученные результаты согласуются с ранее проведенным исследованием [1], где у пациентов, имевших три инфекционных заболевания и принимающих ХТ для лечения МЛУ ТБ с включением новых препаратов, отмечалась более высокая эффективность лечения по сравнению со стандартом по микробиологическому критерию. Спектр НР был сопоставим, но частота была выше в группе пациентов, принимающих новые препараты (73,4% против 65,8% при стандартном лечении). Летальность составила 5,3% у пациентов на новых режимах против 26,7% на стандартных схемах.

Другое исследование [5] показывает, что эффективность лечения туберкулеза у пациентов с тройной инфекцией была вдвое ниже (25,9%), чем в когорте пациентов с двойной инфекцией ТБ/ВИЧ (45,1%), что может свидетельствовать о косвенном влиянии вирусных гепатитов на результаты лечения. Также изучена летальность пациентов с сочетанием туберкулеза, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов за долгосрочный период [2], данный показатель составил 24,7%, причем наиболее часто неблагоприятные исходы зарегистрированы в когорте микст-гепатитов В+С (34,3%). В зарубежной литературе данных о лечении тройной инфекции не найдено, что подчеркивает значимость изучения проблемы.

Наше исследование имело ряд ограничений: не было разделения пациентов в зависимости от туберкулезного анамнеза; не было проведено генотипирование и определение вирусной нагрузки ВГС;

Заключение

пациенты не получали лечение ВГС противовирусными препаратами прямого действия. Учитывая, что в настоящем исследовании изучались схемы химиотерапии с включением высокоэффективных противотуберкулезных препаратов и все пациенты принимали АРТ, ожидаемым результатом даже среди столь сложной категории пациентов была более высокая эффективность и безопасность лечения [9].

У пациентов с МЛУ-ТБ при наличии ВИЧ-инфекции и ХГС режимы химиотерапии туберкулеза с включением новых препаратов оправдывают свое применение как значимо более эффективные и имеющие благоприятный профиль безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Ветушко Д.А., Скрягина Е.М., Жаворонков С.В., Глинская Т.Н., Будник О.А., Дюсмикеева М.И. Эффективность противотуберкулезного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С // Рецепт. – 2022. – Т. 25. – № 5. – С. 642-651. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.008>
2. Иванов А.К., Нечаев В.В., Пожидаева Л.Н., Мусатов В.Б., Беляков В.С., Гузий Н.С. Летальность больных туберкулезом, сочетанным с вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией, в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 2. С. 42-47. <http://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-42-47>
3. Кукурика А.В., Веселова Е.И., Паролина Л.Е., Ловачева О.В. Безопасность химиотерапии у больных МЛУ/ШЛУ-ТБ в условиях широкой распространенности вич-инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 11. – С. 56-65. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65>
4. Нечаев В.В., Иванов А.К., Сакра А.А., Романова Е.С., Лялина Л.В., Пожидаева Л.Н. Хронические вирусные гепатиты, туберкулез и ВИЧ-инфекция как сочетанные заболевания: от теории к практике // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 4. – С.126-132. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-126-132>
5. Салина Т.Ю., Морозова Т.И. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез/ВИЧ-инфекция и гепатитом // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 9. – С. 25-29. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29>
6. Chang T.E., Huang Y.S., Chang C.H., Perng C.L., Huang Y.H., Hou M.C. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis // J Chin Med Assoc. – 2018. – Т. 81, № 2. – P. 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.10.002>
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017 Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf [Accessed Oct 10, 2023]
8. Edessa D., Sisay M., Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 8. – P. e0237534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237534>
9. Govender T., Jham M.A., Zhang J.C., Pillay S., Pak Y., Pillay P., Furin J., Malenfant J., Murphy R.A. Decentralized, Integrated Treatment of RR/MDR-TB and HIV Using a Bedaquiline-Based, Short-Course Regimen Is Effective and Associated With Improved HIV Disease Control // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2023. – Vol. 92, № 5. – P. 385-392. <https://doi.org/10.1097/QAI.00000000000003150>
10. Magis-Escurra C., Günther G., Lange C., Alexandru S., Altet N., Avsar K., Bang D., Barbuta R., Bothamley G., Ciobanu A., Crudu V., Davilovits M., Dedicat M., Duarte R., Gualano G., Kunst H., de Lange W., Leimane V., McLaughlin A.M., Muylle I., Polcová V., Popa C., Rumetshofer R., Skrahina A., Solodovnikova V., Spinu V., Tiberi S., Viiklepp P., van Leth F., for TBnet. // Treatment outcomes of MDR-TB and HIV co-infection in Europe // Eur Respir J. – 2017. – Vol. 49, № 6. – P.1602363. <https://doi.org/10.1183/13993003.02363-2016>
11. Starshinova A., Nazarenko M., Belyaeva E., Chuzhov A., Osipov N., Kudlay D. Assessment of Comorbidity in Patients with Drug-Resistant Tuberculosis // Pathogens. – 2023. – Vol. 12, № 12. – P. 1394. <https://doi.org/10.3390/pathogens12121394>
1. Vetushko D.A., Skryagina E.M., Zhavoronok S.V., Glinskaya T.N., Budnik O.A., Dyusmikeeva M.I. Efficacy of anti-tuberculosis treatment for drug resistant tuberculosis combined with HIV and virus hepatitis C. *Retsept*, 2022, vol. 25, no. 5, pp. 642-651. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.5.008>
2. Ivanov A.K., Nechaev V.V., Pozhidaeva L.N., Musatov V.B., Belyakov V.S., Guziy N.S. Lethality of TB patients, combined with the viral hepatitis and HIV infection in Saint-Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 42-47. (In Russ.) <http://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-2-42-47>
3. Kukurika A.V., Veselova E.I., Parolina L.E., Lovacheva O.V. Safety of chemotherapy of MDR/XDR-TB patients in high HIV prevalence settings. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022, vol. 100, no. 11, pp. 56-65. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-56-65>
4. Nechaev V.V., Ivanov A.K., Sakra A.A., Romanova E.S., Lyalina L.V., Pozhidaeva L.N. Chronic viral hepatitis, tuberculosis, and HIV as comorbidity: from theory to practice. *Journal Infectology*, 2017, vol. 9, no. 4, pp. 126-132. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-126-132>
5. Salina T.Yu., Morozova T.I. Clinical manifestations and treatment efficiency of those suffering from TB/HIV co-infection infection and hepatitis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 9, pp. 25-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-25-29>
6. Chang T.E., Huang Y.S., Chang C.H., Perng C.L., Huang Y.H., Hou M.C. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis. *J. Chin. Med. Res.*, 2018, vol. 81, no. 2, pp. 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.10.002>
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 Publish Date: November 27, 2017 Available: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf Accessed October 10, 2023
8. Edessa D., Sisay M., Dessie Y. Unfavorable outcomes to second-line tuberculosis therapy among HIV-infected versus HIV-uninfected patients in sub-Saharan Africa: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 8, pp. e0237534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237534>
9. Govender T., Jham M.A., Zhang J.C., Pillay S., Pak Y., Pillay P., Furin J., Malenfant J., Murphy R.A. Decentralized, Integrated Treatment of RR/MDR-TB and HIV Using a Bedaquiline-Based, Short-Course Regimen is effective and associated with improved HIV disease control. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2023, vol. 92, no. 5, pp. 385-392. <https://doi.org/10.1097/QAI.00000000000003150>
10. Magis-Escurra C., Günther G., Lange C., Alexandru S., Altet N., Avsar K., Bang D., Barbuta R., Bothamley G., Ciobanu A., Crudu V., Davilovits M., Dedicat M., Duarte R., Gualano G., Kunst H., de Lange W., Leimane V., McLaughlin A.M., Muylle I., Polcová V., Popa C., Rumetshofer R., Skrahina A., Solodovnikova V., Spinu V., Tiberi S., Viiklepp P., van Leth F., for TBnet. Treatment outcomes of MDR-TB and HIV co-infection in Europe. *Eur. Respir. J.*, 2017, vol. 49, no. 6, pp. 1602363. <https://doi.org/10.1183/13993003.02363-2016>
11. Starshinova A., Nazarenko M., Belyaeva E., Chuzhov A., Osipov N., Kudlay D. assessment of comorbidity in patients with drug-resistant tuberculosis. *Pathogens*, 2023, vol. 12, no. 12, pp. 1394. <https://doi.org/10.3390/pathogens12121394>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр
фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. + 7 (495) 681-11-66

Кукурика Анастасия Владимировна
Специалист центра социально значимых инфекций
E-mail: nastya_kukurika@mail.ru

Перегудова Алла Борисовна
К.м.н., заведующая инфекционным отделением
E-mail: PeregudovaAB@nmrc.ru

Паролина Любовь Евгеньевна
Д.м.н., профессор, руководитель Центра образования
E-mail: ParolinaLE@nmrc.ru

ФГБОУ «Кемеровский государственный медицинский
университет» МЗ РФ
650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22 А
Тел. + 7 (3842) 73-48-56

Пьянзова Татьяна Владимировна
Д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии
E-mail: kemphtiza@mail.ru

Брюхачева Екатерина Олеговна
Ассистент кафедры фтизиатрии
E-mail: catia.bek@yandex.ru

Республиканская клиническая туберкулезная больница
МЗ ДНР
283032, Россия, г. Донецк, пр. Ильича, д. 104а
Тел. + 7(856) 300-12-89

Сердюк Оксана Викторовна
Заведующая туберкулезным легочным отделением
для больных мультирезистентным туберкулезом
E-mail: se_oksana@list.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health,
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: + 7 (495) 681-11-66

Anastasia V. Kukurika
Specialist of Socially Important Infections Center
Email: nastya_kukurika@mail.ru

Alla B. Peregudova
Candidate of Medical Sciences,
Head of Infectious Diseases Department
Email: PeregudovaAB@nmrc.ru

Lyubov E. Parolina
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Training Center
Email: ParolinaLE@nmrc.ru

Kemerovo State Medical University, Russian Ministry of Health
22A Voroshilova St., Kemerovo, Russia, 650029
Phone: + 7 (3842) 73-48-56

Tatiana V. Pyanzova
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of Phthisiology Department
Email: kemphtiza@mail.ru

Ekaterina O. Bryukhacheva
Assistant of Phthisiology Department
Email: catia.bek@yandex.ru

Republican Clinical TB Hospital,
104a Iliicha Ave., Donetsk, Russia, 283032
Phone: + 7(856) 300-12-89

Oksana V. Serdyuk
Head of Pulmonary Tuberculosis Department for Patients with
Multiple Drug Resistance
Email: se_oksana@list.ru

Поступила 06.01.2024

Submitted as of 06.01.2024