



Ветушко Д.А.¹, Скрягина Е.М.¹, Жаворонок С.В.², Глинская Т.Н.¹, Будник О.А.¹,
Дюсьмикеева М.И.¹

¹ Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,
Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Эффективность противотуберкулезного лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста, редактирование – Ветушко Д.А.; концепция и дизайн исследования – Скрягина Е.М., Жаворонок С.В., Глинская Т.Н.; обработка материала – Будник О.А.; написание текста, редактирование – Дюсьмикеева М.И.

Подана: 14.09.2022

Принята: 20.10.2022

Контакты: vetushko@bk.ru

Резюме

Преобладание в структуре заболеваемости туберкулезом в Республике Беларусь случаев, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя, делает особенно актуальным совершенствование профилактики и лечения заболевания у иммунокомпрометированных лиц, включая пациентов с коморбидными вирусными инфекциями, такими как ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С. Проведен ретроспективный анализ эффективности противотуберкулезного лечения пациентов с тройной коинфекцией – лекарственно-устойчивый туберкулез, ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С (ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС), находившихся на лечении в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в 2016–2020 гг. и продолживших лечение в противотуберкулезных организациях здравоохранения по месту жительства (всего 53 пациента, в том числе 44 мужчины и 9 женщин) с использованием «старых» и «новых» схем лечения. Все пациенты с лекарственно-устойчивым туберкулезом характеризовались наличием бактериовыделения. У 33 (62,3%) пациентов бактериовыделение было установлено при проведении микроскопии и культурального исследования мокроты, у 20 (37,7%) – только при проведении культурального исследования мокроты. Диагноз ВИЧ-инфекции у 24 из 53 пациентов (45,3%) был установлен в течение первого года на момент выявления туберкулеза, у 28 (52,8%) – от 3 до 10 лет, у 1 пациента с впервые выявленным туберкулезом длительность заболевания ВИЧ-инфекцией составила 22 года (1,9%). Установлено, что противотуберкулезные схемы лечения с использованием новых и перепрофилированных лекарственных средств у пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС по сравнению со «старыми» схемами, применяемыми ранее, были более эффективными по критерию «достижение абацеллирования» (в 1,3 раза, $\chi^2=4,908$; $p=0,027$) и характеризовались более низкой летальностью ($\chi^2=4,908$; $p=0,027$) с наличием тенденций более частого развития нежелательных



явлений (в 1,1 раза, $p > 0,05$) и более высокой эффективности по критерию «излечен» (в 1,4 раза, или $73,7 \pm 7,2\%$, $p > 0,05$).

Ключевые слова: лекарственно-устойчивый туберкулез, ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С, эффективность противотуберкулезного лечения

Vetushko D.¹, Skrahina A.¹, Zhavoronok S.², Glinskaya T.¹, Budnik O.¹, Dziusmikeyeva M.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Efficacy of Anti-Tuberculosis Treatment for Drug Resistant Tuberculosis Combined with HIV and Virus Hepatitis C

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of research, collection and processing of material, data analysis, text writing, editing – Vetushko D.; concept and design of research – Skrahina A., Zhavoronok S., Glinskaya T.; material processing – Budnik O.; text writing, editing – Dziusmikeyeva M.

Submitted: 14.09.2022

Accepted: 20.10.2022

Contacts: vetushko@bk.ru

Abstract

The predominance of cases caused by drug-resistant strains of the pathogen in the structure of tuberculosis incidence in the Republic of Belarus makes it especially important to improve the prevention and treatment of the disease in immunocompromised individuals, including patients with comorbid viral infections such as HIV infection and chronic viral hepatitis C. A retrospective analysis of the effectiveness of anti-tuberculosis treatment of patients with triple co-infection – drug-resistant tuberculosis, HIV infection, chronic viral hepatitis C, who were treated at the State Institution "Republican Scientific and Practical Center of Pulmonology and Phthisiology" in 2016–2020 and continued treatment in anti-tuberculosis healthcare organizations at the place of residence (a total of 53 patients, including 44 men and 9 women) using "old" and "new" treatment regimens. All patients with drug-resistant tuberculosis were characterized by the presence of bacterial excretion. 33 (62.3%) patients, bacterial excretion was established during microscopy and sputum culture, in 20 (37.7%) – only during sputum culture. The diagnosis of HIV infection in 24 out of 53 patients (45.3%) was established within the first year at the time of detection of tuberculosis, in 28 (52.8%) – from 3 to 10 years, in 1 patient with newly diagnosed tuberculosis, the duration HIV infection was 22 years (1.9%). It was established that anti-tuberculosis treatment regimens with using new and repurposed drugs in DR-TB/HIV/CVHC patients compared to the "old" regimens used previously were more effective in terms of "achieving abacillation" (by 1.3 times, $\chi^2=4.908$; $p=0.027$) and were characterized by lower mortality ($\chi^2=4.908$; $p=0.027$) with tendencies for more frequent development of adverse events (1.1 times, $p > 0.05$) and higher efficiency according to the criterion "cured" (by 1.4 times or $73.7 \pm 7.2\%$, $p > 0.05$).

Keywords: drug-resistant tuberculosis, HIV infection, chronic viral hepatitis C, effectiveness of anti-tuberculosis treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Преобладание в структуре заболеваемости туберкулезом в Республике Беларусь случаев, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами возбудителя туберкулеза (ЛУ-ТБ), делает особенно актуальным совершенствование профилактики и лечения заболевания у иммунокомпрометированных лиц, включая пациентов с коморбидными вирусными инфекциями, такими как ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С (ХВГС).

С одной стороны, все вышеназванные инфекционные заболевания, как правило, имеют прогрессирующее течение и высокий риск неблагоприятного исхода при отсутствии терапии [1].

С другой стороны, лекарственные средства, используемые для противотуберкулезного лечения, для комплексного лечения ВИЧ-инфекции (сочетание антиретровирусной терапии с другими лекарственными средствами) и химиотерапии прямыми противовирусными препаратами (лечение ХВГС), имеют противопоказания и вызывают нежелательные явления, их совместный прием дополнительно потенцирует опасность неблагоприятного лекарственного взаимодействия [1].

У пациентов с наличием ХВГС как третьего инфекционного заболевания всегда имеется значимый риск развития клинических симптомов, являющихся противопоказанием для проведения химиотерапии противотуберкулезными лекарственными средствами (ПТЛС) (в соответствии с действующим клиническим протоколом противопоказанием, в частности, являются выраженное повышение сывороточной активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, другие признаки активности цитолитического и/или холестатического синдрома) [2].

Все вышесказанное определяет необходимость выбора в процессе лечения каждого пациента с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС прежде всего стартового приоритета лечения инфекций (единовременное, ступенчатое или последовательное лечение) с оценкой взаимодействия лекарственных средств на основе новейших международных подходов и результатов тщательного мониторинга нежелательных явлений [3–5].

Сотрудниками РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии (в тесном сотрудничестве с врачами-инфекционистами и при поддержке ОО «Врачи без границ» (MSF)) начиная с 2018 года накоплен определенный опыт приоритетного проведения этиотропной терапии туберкулеза у пациентов с сочетанием лекарственно-устойчивого туберкулеза, ВИЧ-инфекции и ХВГС. Противотуберкулезное лечение пациентов в соответствии с моделью лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза первоначально проводилось с использованием так называемых старых схем назначения ПТЛС [4, 6], а позднее – «новых» схем, содержащих бедаквилин и/или деламанид и/или перепрофилированные ПТЛС (линезолид, клоfazимин), фторхинолоны и циклосерин [2, 4].

С перечисленных выше позиций (более высокая, чем при лечении одного заболевания, вероятность развития нежелательных явлений и неблагоприятных исходов)



представляется важным оценить в недавней ретроспективе эффективность противотуберкулезного лечения пациентов с тремя инфекционными заболеваниями в группах с использованием как «старых», так и «новых» схем химиотерапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести ретроспективный анализ эффективности противотуберкулезного лечения пациентов с тройной коинфекцией (ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС) с использованием «старых» и «новых» схем лечения.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ медицинской документации (медицинских карт стационарного пациента, карт лечения пациентов с рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ), форма № 081/2-у) пациентов с тройной коинфекцией – ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС, находившихся на лечении в РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии в 2016–2020 гг. и продолживших лечение в противотуберкулезных организациях здравоохранения по месту жительства (всего 53 пациента, в том числе 44 мужчины и 9 женщин). Медианный возраст пациентов (Ме [25; 75]) составил полных лет – 41 [38; 46], в том числе у мужчин – 41 [37,75; 47], у женщин – 42 [38; 43], достоверные различия в гендерных группах отсутствовали, $p > 0,05$.

Диагноз «активный туберкулез легких» был установлен на основании клинико-лабораторных данных: признаков интоксикации, респираторной симптоматики, рентгенологической картины, характерной для туберкулеза, микробиологического исследования (наличия *M. tuberculosis* в мокроте). Всем пациентам были проведены микроскопическое исследование мазка мокроты с окраской по Цилю – Нильсену, культуральное исследование (посев на плотные и в жидкие питательные среды в автоматизированной системе BACTEC MGIT 960), молекулярно-генетические исследования мокроты методом Xpert MTB/Rif и гибридизации с ДНК-зондами (LPA), тест лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* к ПТЛС.

Пациенты получали назначенную врачами-инфекционистами антиретровирусную терапию (АРТ) ВИЧ-инфекции (при выявлении ВИЧ-инфекции впервые в условиях фтизиатрического стационара лечение назначалось через две недели); противотуберкулезное лечение (по «старым» или «новым» схемам) в соответствии с моделью лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза назначалось по решению консилиума по организации и лечению множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза (МЛУ-ТБ), этиотропное лечение вирусного гепатита С не проводилось.

Подробная информация об общем перечне схем химиотерапии с перечислением ПТЛС (2 «старые» схемы и 4 «новые» схемы) и компонентов антиретровирусной терапии и/или иных лекарственных средств для лечения ВИЧ-инфекции, включая число пациентов, получавших соответствующее лечение, приведена в табл. 1.

Систематизация материала, учитывая небольшое число наблюдений, проводилась в двух группах пациентов в зависимости от получаемой схемы лечения туберкулеза: леченные по «старым» схемам – 15 пациентов; по «новым» схемам – 38 пациентов.

В каждой из групп были выделены пациенты с впервые выявленным туберкулезом и повторно леченные (сюда включались лица, ранее получавшие лечение ПТЛС,

Таблица 1

Схемы противотуберкулезного лечения и антиретровирусной терапии, назначенные пациентам с тройной коинфекцией (ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС) с учетом типа лекарственной чувствительности возбудителя туберкулеза, n=53

Table 1

Anti-tuberculosis drugs and antiretroviral therapy regimens prescribed to patients with triple co-infection (drug-resistant tuberculosis / HIV infection / chronic viral hepatitis C) taking into account the type of drug sensitivity of the causative agent of tuberculosis, n=53

| Группа лечения, число наблюдений | Схемы противотуберкулезного лечения и сроки их применения | Тип лекарственной чувствительности в группе лечения | Схемы антиретровирусной терапии |
|--|---|---|--|
| Группа 1 – «старые» схемы, n=15 | | | |
| Подгруппа 1.1, n=10 | Fq (Lfx) + Z Pto PAS Cm Cs и др., 18 месяцев | МЛУ МЛУ+In | EFV + TDF/FTC или ЗТС/ AZT + DTG |
| Подгруппа 1.2, n=5 | LZD + Fq (Mfx) + Imp/Cst Amx/Clv Pto PAS Cm Cs, 18–20 месяцев | МЛУ МЛУ+In ШЛУ | ЗТС/AZT или EFV + TDF / FTC |
| Группа 2 – «новые» схемы, n=38 | | | |
| Подгруппа 2.1, n=11 | DLM + LZD + Fq + Amx/Clv Cfz Imp/Amx Cs Cm Dlm, 18–20 месяцев | МЛУ МЛУ+In МЛУ+Fq ШЛУ | EFV или LPV/r + ЗТС AZT или TDF / FTC |
| Подгруппа 2.2, n=17 | Bdq + LZD + Fq + Cfz Cs Amx/Clv Imp, от 9 до 18–20 месяцев | МЛУ МЛУ+In МЛУ+Fq ШЛУ | NVP, или LPV/r, или DTG + TDF / FTC или ЗТС / AZT |
| Подгруппа 2.3, n=9 | Dlm + Bdq + LZD + Fq Amx/Clv Cfz Imp/Amx Cs Cm, 20 месяцев | МЛУ+In МЛУ+Fq ШЛУ | NVP или DTG + FTC/TDF или ЗТС / AZT |
| Подгруппа 2.4, n=1 | Pa + Bdq + Lzd + Cfz, 5,5 месяца | МЛУ+Fq | DTG + FTC / TDF |

Примечания: Am – амикацин; Amx/Clv – амоксициллин/клавулановая кислота; Bdq – бедаквилин; Dlm – деламанид; Eto – этионамид; FQ – фторхинолоны (Lfx, Mfx); I – инъекционные ПТЛС (Am, Km, Cm); H – изониазид; Imp – имипенем/циластатин; Km – канамицин; Cm – каприомицин; Cfz – клофазимин; Lfx – левофлоксацин; Lzd – линезолид; Mfx – моксифлоксацин; Pto – протинамид; R – рифампицин; Cs – циклосерин; Z – пиразинамид; Pa – претоманид; PAS – ПАСК; EFV – эфавиренз; TDF – тенофовир; FTC – эмтрицитабин; DTG – долутегравири, LPV/r – лопинавир/ритонавир; ЗТС – ламивудин; AZT – зидовудин; NVP – невирапин; МЛУ – множественная лекарственная устойчивость; ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость.

независимо от факта завершения лечения, то есть лица с неудачей в лечении, с рецидивом, с потерей для наблюдения), их распределение приведено в табл. 2.

Состав сравниваемых групп был сопоставим по квотам лиц с впервые выявленным туберкулезом и повторно леченных пациентов. Сравнимые группы и подгруппы были также сопоставимы по половозрастному составу и форме туберкулеза. У пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС преобладали распространенные формы туберкулеза легких ($92,4 \pm 3,6\%$, $p < 0,05$): инфильтративный туберкулез с поражением более 2 сегментов был выявлен у 34 (64,2%) пациентов, диссеминированный – у 15 (28,3%).

Анализировались результаты мониторинга нежелательных явлений и результаты их коррекции, клинико-лабораторные данные, отражающие течение каждой из трех коморбидных инфекций, исходы лечения туберкулеза.



Таблица 2
Распределение пациентов с тройной коинфекцией (лекарственно-устойчивый туберкулез / ВИЧ-инфекция / хронический вирусный гепатит С)
Table 2
Distribution of patients with triple co-infection (drug-resistant tuberculosis / HIV infection / chronic viral hepatitis C)

| Схема противотуберкулезного лечения | Пациенты с активным туберкулезом | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|-----------|
| | Впервые выявленные, n=30 | Повторно леченные, n=23 | Всего |
| «Старые» схемы | 9 (60,0%) | 6 (40,0%) | 15 (100%) |
| «Новые» схемы | 21 (55,3%) | 17 (44,7%) | 38 (100%) |
| Итого | 30 (56,6%) | 23 (43,4%) | 53 (100%) |

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты с лекарственно-устойчивым туберкулезом характеризовались наличием бактериовыделения. У 33 (62,3%) пациентов бактериовыделение было установлено при проведении микроскопии и культурального исследования мокроты, у 20 (37,7%) – только при проведении культурального исследования мокроты.

Диагноз ВИЧ-инфекции у 24 из 53 пациентов (45,3%) был установлен в течение первого года на момент выявления туберкулеза, у 28 (52,8%) – от 3 до 10 лет, у 1 пациента с впервые выявленным туберкулезом длительность заболевания ВИЧ-инфекцией составила 22 года (1,9%). Пациентам определяли уровень вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ и содержания CD4-клеток в условиях фтизиатрического стационара, что позволило мониторировать эффективность антиретровирусной терапии.

Пациенты, получающие антиретровирусную терапию, демонстрировали достоверно не определяемую вирусную нагрузку РНК ВИЧ по сравнению с пациентами, не получавшими специфического лечения ВИЧ-инфекции.

Вирусный гепатит С у 43 пациентов (81,1±5,4%) протекал в изолированном варианте, а у части пациентов (18,9±5,4%) наблюдался в микст-варианте: в сочетании с вирусным гепатитом В (8 пациентов, или 15,1±4,9% случаев), в сочетании С+В+D (2 пациента, или 3,8%).

Информация об исследовании вирусной нагрузки при ВГС и генотипа вируса на момент начала химиотерапии ПТЛС имела менее чем у трети пациентов – у 15 из 53 (28,3%). Анализ результатов определения ВН ВГС у этих 15 пациентов показал, что только трое, или 20,0% обследованных лиц, не нуждались в противовирусной терапии по результатам ПЦР-диагностики (отсутствие ВН, определяемой качественным методом). У 12 из 15 пациентов уровень вирусной нагрузки определялся и являлся основанием для назначения противовирусных препаратов прямого действия.

Поскольку пациенты не получали препараты прямого противовирусного действия для лечения ХВГС, наиболее важным в рамках мониторинга нежелательных явлений при приеме ПТЛС было своевременное выявление признаков токсического гепатита и принятие мер для коррекции данного состояния.

Следует отметить, что и «старые», и «новые» схемы противотуберкулезной химиотерапии включают лекарственные средства с известной гепатотоксичностью: пиразинамид, этионамид/протионамид, ПАСК, бедаквилин, линезолид, клофазимин [2, 7, 8]. При лечении коморбидной ВИЧ-инфекции причиной развития токсического гепатита могут стать ко-тримоксазол и такие компоненты АРТ, как невирапин и др. [1, 6].

Анализ частоты и характера нежелательных явлений с использованием единого методологического подхода (полученные схемы противотуберкулезного лечения, первичные и «повторные» пациенты) позволил оценить изучаемые показатели в указанных группах (табл. 3).

Нежелательные явления той или иной степени тяжести, требующие назначения терапии сопровождения, временной остановки лечения или отмены ПТЛС, регистрировались в 67,9% случаев (36 пациентов), или у 2/3 анализируемой когорты, в том числе у 11 пациентов (73,4%), получавших «старые» схемы лечения, и у 25 пациентов (65,8%), получавших «новые» схемы лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями в изучаемых группах были токсический гепатит (22,1–38,1% пациентов) и миелосупрессия (5,9–23,8% пациентов), реже – нефротоксическое действие. В 60,0% случаев токсический гепатит развивался на первом-втором месяце лечения, у трети пациентов обеих групп – на третьем-четвертом месяце лечения. Развитие токсического поражения печени (которое сопровождалось подъемом уровня печеночных ферментов более чем в 5 раз) привело к временной остановке проведения противотуберкулезной терапии либо к переносу сроков назначения химиотерапии на более длительное время для 10 пациентов – 18,9% от всех пациентов или 58,8% в когорте лиц с токсическим гепатитом.

Помимо вышеперечисленных нежелательных явлений, у пациентов также выявлялись тошнота, аллергические реакции, неврит зрительного нерва, депрессия. Имелась тенденция к более частой регистрации нежелательных явлений у пациентов, получавших «новые» схемы лечения (60,5±7,9%), по сравнению с группой пациентов, получавших «старые» схемы лечения (46,7±13,3%); достоверные различия при использовании параметрических и непараметрических методов статистической оценки отсутствовали ($p > 0,05$).

Таблица 3
Нежелательные явления у пациентов с активным туберкулезом
Table 3
Adverse events in patients with active tuberculosis

| Нежелательные явления (НЯ) | Пациенты с активным туберкулезом | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|------------|--------------------|-------------------|------------|
| | «Старые» схемы | | | «Новые» схемы | | |
| | Впервые выявленные | Повторно леченные | Всего | Впервые выявленные | Повторно леченные | Всего |
| Токсический гепатит | 2 (22,5%) | 2 (33,3%) | 4 (26,6%) | 8 (38,1%) | 5 (29,4%) | 13 (34,2%) |
| Нефротоксическое действие | – | 1 (16,7%) | 1 (6,7%) | 1 (4,8%) | 2 (11,8%) | 3 (7,9%) |
| Миелосупрессия | 2 (22,2%) | – | 2 (13,3%) | 5 (23,8%) | 1 (5,9%) | 6 (15,8%) |
| Всего НЯ (трех типов) | 4 (44,4%) | 3 (50,0%) | 7 (46,7%) | 14 (66,7%) | 8 (47,1%) | 22 (57,9%) |
| Всего пациентов / из них с НЯ | 9/4 | 6/3 | 15/7 | 21/15 | 17/13 | 38/28 |
| Итого / из них умерло | 9/2 | 6/2 | 15/4 | 21/1 | 17/1 | 38/2 |
| Пациенты без НЯ | 3 (33,3%) | 1 (16,7%) | 4 (26,6%) | 5 (23,8%) | 8 (47,1%) | 13 (34,2%) |
| Пациенты с НЯ | 4 (44,4%) | 3 (50,0%) | 7 (46,7%) | 15 (71,4%) | 8 (47,1%) | 23 (60,5%) |
| С НЯ и умершие | 6 (66,7%) | 5 (83,3%) | 11 (73,4%) | 16 (76,2%) | 9 (52,9%) | 25 (65,8%) |
| Всего пациентов | 9 (100%) | 6 (100%) | 15 (100%) | 21 (100%) | 17 (100%) | 38 (100%) |



Клинические критерии эффективности лечения туберкулеза включали срок наступления абациллирования. В совокупной когорте прекращение бактериовыделения в первые два месяца лечения достигнуто у 41,6% пациентов, из них у 11 (20,8%) – на 1-м месяце лечения, у 11 (20,8%) – на 2-м месяце. У 15 (28,3%) пациентов достигнуто абациллирование на 3-м месяце, у 10 (18,9%) пациентов – на 4-м и более месяце лечения.

Распределение пациентов по срокам наступления абациллирования в сравниваемых группах («старые» и «новые» схемы лечения; первично диагностированный туберкулез и повторно леченные пациенты) приведено в табл. 4.

В обеих сравниваемых группах имелась тенденция к наличию более высоких показателей абациллирования у пациентов с впервые выявленным туберкулезом по сравнению с повторно лечеными: для пациентов, получающих «старые» схемы, – 77,8% против 66,7% ($p > 0,05$); для пациентов, получающих «новые» схемы, – 95,2% против 94,0% ($p > 0,05$). Эффективность достижения абациллирования до 3 месяцев лечения имела тенденцию к более высоким значениям в группе пациентов, получающих «новые» схемы ($76,3 \pm 6,9\%$), по сравнению с пациентами, получавшими «старые» схемы ($53,3 \pm 13,3\%$); достоверные различия при использовании параметрических и непараметрических методов статистической оценки отсутствовали ($p > 0,05$).

Наиболее высоким был показатель абациллирования в срок до 3 месяцев лечения в подгруппе пациентов, получавших «новые» схемы при впервые выявленном туберкулезе, – $80,9 \pm 8,8\%$ ($p < 0,05$).

Таблица 4
Сроки абациллирования пациентов с активным туберкулезом и коморбидными ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С в зависимости от получаемых схем противотуберкулезного лечения
Table 4

Terms of abacillation of patients with active tuberculosis and comorbid HIV infection and viral hepatitis C, depending on the received anti-tuberculosis treatment regimens

| Месяц абациллирования | Пациенты с активным туберкулезом | | | | | | Все пациенты |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------|--------------------|-------------------|------------|--------------|
| | «Старые» схемы | | | «Новые» схемы | | | |
| | Впервые выявленные | Повторно леченные | Всего | Впервые выявленные | Повторно леченные | Всего | |
| До 3 месяцев, в том числе: | 6 (66,6%) | 2 (33,3%) | 8 (53,3%) | 17 (80,9%) | 12 (70,6%) | 29 (76,3%) | 37 (69,8%) |
| – на 1-м месяце лечения | 2 (22,2%) | – | 2 (13,3%) | 5 (23,7%) | 4 (23,5%) | 9 (23,7%) | 11 (20,8%) |
| – на 2-м месяце лечения | 2 (22,2%) | – | 2 (13,3%) | 6 (28,6%) | 3 (17,6%) | 9 (23,7%) | 11 (20,8%) |
| – на 3-м месяце лечения | 2 (22,2%) | 2 (33,3%) | 4 (26,6%) | 6 (28,6%) | 5 (29,4%) | 11 (28,9%) | 15 (28,3%) |
| На 4-м месяце лечения и позднее | 1 (11,2%) | 2 (33,3%) | 3 (20,0%) | 3 (14,3%) | 4 (23,5%) | 7 (18,4%) | 10 (18,9%) |
| Не наступило | 2 (22,2%) | 2 (33,3%) | 4 (26,6%) | 1 (4,8%) | 1 (6,0%) | 2 (5,3%) | 6 (11,3%) |
| Итого | 9 (100%) | 6 (100%) | 15 (100%) | 21 (100%) | 17 (100%) | 38 (100%) | 53 (100%) |

Таблица 5

Эффективность лечения / исходы в группах пациентов с тройной инфекцией (с диагнозом туберкулеза, установленным впервые, и с рецидивом заболевания или неудачей в лечении) с учетом назначаемой схемы лечения

Table 5

Treatment efficacy / outcomes in groups of patients with triple infection (with a diagnosis of tuberculosis, established for the first time, and with a relapse of the disease or treatment failure), taking into account the prescribed treatment regimen

| Результат лечения | Пациенты с активным туберкулезом | | | | | | Все пациенты |
|------------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------------|-------------|--------------|
| | «Старые» схемы | | | «Новые» схемы | | | |
| | Впервые выявленные | Повторно леченные | Всего | Впервые выявленные | Повторно леченные | Всего | |
| Излечение, n (%) | 5 (55,6%) | 3 (50,0%) | 8 (53,3%) | 15 (71,4%) | 13 (76,5%) | 28 (73,7%) | 36 (67,9%) |
| Потеря для наблюдения, n (%) | 2 (22,2%) | – | 2 (13,3%) | 5 (23,8%) | 2 (11,8%) | 7 (18,4%) | 9 (17,0%) |
| Неудача в лечении, n (%) | – | 1 (16,7%) | 1 (6,7%) | – | 1 (5,9%) | 1 (2,6%) | 2 (3,8%) |
| Смерть, n (%) | 2 (22,2%) | 2 (33,3%) | 4 (26,7%) | 1 (4,8%) | 1 (5,9%) | 2 (5,3%) | 6 (11,3%) |
| Итого | 9 (100,0%) | 6 (100,0%) | 15 (100,0%) | 21 (100,0%) | 17 (100,0%) | 38 (100,0%) | 53 (100,0%) |

В целом абациллирование в изучаемых группах было достигнуто у достоверно большего числа пациентов, получавших «новые» схемы лечения ($94,7 \pm 3,6\%$), по сравнению с пациентами, получавшими «старые» схемы лечения ($73,3 \pm 11,8\%$), $\chi^2=4,908$; $p=0,027$.

В совокупной когорте пациентов (53 человека) лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза с исходом «излечен» завершили 36 пациентов (67,9%), из них 20 – с впервые выявленным туберкулезом, 16 – пациенты с рецидивом, неудачей в лечении; потеря для наблюдения имела место в 9 случаях, летальный исход – в 6 наблюдениях (11,3%).

Летальность составила 26,7% в группе пациентов, леченных по «старым» схемам, и 5,3% – в группе пациентов, леченных по «новым» схемам ($\chi^2=4,908$; $p=0,027$).

В табл. 5 результаты лечения систематизированы в группах пациентов в зависимости от получаемых схем химиотерапии («новые» и «старые») и с учетом деления на пациентов подгруппы с впервые выявленным ЛУ-ТБ и ранее леченных.

Так, эффективность лечения пациентов при использовании «новых» схем химиотерапии среди впервые выявленных и повторно леченных пациентов была сопоставима и составила 71,4% и 76,5% соответственно, при использовании «старых» схем – 55,6% и 50,0% (статистически значимые различия в подгруппах впервые выявленных и повторно леченных пациентов отсутствовали). При анализе эффективности лечения по критерию «излечен» с учетом разных схем лечения установлено, что в группе пациентов с применением новых и перепрофилированных ПТЛС имела недостоверная тенденция ($p>0,05$) к повышению эффективности противотуберкулезного лечения пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС в 1,3–1,5 раза: соответственно $73,7 \pm 7,2\%$ в группе пациентов с назначением «новых» схем противотуберкулезной терапии и $53,3 \pm 13,3\%$ в группе пациентов, получавших «старые» схемы.



■ ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования подтверждают необходимость выбора стартового приоритета в последовательности лечения инфекций.
2. Нежелательные явления той или иной степени тяжести, требующие назначения терапии сопровождения, временной остановки лечения или отмены ПТЛС, имеют недостоверную тенденцию к более частой регистрации в группе пациентов, получавших «новые» схемы лечения (73,4%), по сравнению с пациентами, лечеными по «старым» схемам (65,8%).
3. Наиболее частым нежелательным явлением у пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС являлся токсический гепатит (32,1% случаев), который в 2/3 случаев развивался на первом-втором месяце лечения. Токсический гепатит и/или прогрессирование ХВГС приводили к временной остановке проведения противотуберкулезной терапии либо к переносу сроков назначения химиотерапии на более длительное время более чем у половины (58,8%) лиц с токсическим гепатитом.
4. Результаты мониторинга вирусной нагрузки и содержания CD4-клеток у пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС позволяют своевременно судить об эффективности проводимого лечения ВИЧ-инфекции.
5. Абациллирование в изучаемых группах было достигнуто у достоверно большего числа пациентов, получавших «новые» схемы лечения ($94,7 \pm 3,6\%$), по сравнению с пациентами, получавшими «старые» схемы лечения ($73,3 \pm 11,8\%$), $\chi^2=4,908$; $p=0,027$.
6. Эффективность лечения пациентов по критерию «излечен» при использовании «новых» схем химиотерапии имела тенденцию к лучшим в 1,3–1,5 раза результатам по сравнению с использованием «старых» схем (соответственно $73,7 \pm 7,2\%$ в группе пациентов с назначением «новых» схем ПТЛС и $53,3 \pm 13,3\%$ в группе пациентов, получавших «старые» схемы). Летальность в группе пациентов, леченных по «новым» схемам, была ниже и составила 5,3% по сравнению с группой пациентов, леченных по «старым» схемам, – 26,7% ($\chi^2=4,908$; $p=0,027$).

Таким образом, противотуберкулезные схемы лечения с использованием новых и перепрофилированных лекарственных средств у пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС по сравнению со «старыми» схемами, применяемыми ранее, были более эффективными по критерию «достижение абациллирования» (в 1,3 раза, $\chi^2=4,908$; $p=0,027$) и характеризовались более низкой летальностью ($\chi^2=4,908$; $p=0,027$) с наличием тенденций более частого развития нежелательных явлений (в 1,1 раза, $p>0,05$) и более высокой эффективности по критерию «излечен» (в 1,4 раза, или $73,7 \pm 7,2\%$, $p>0,05$).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nechaev V.V., Ivanov A.K., Sakra A.A. Chronic viral hepatitis, tuberculosis and HIV infection as comorbidities: from theory to practice. *Journal of Infectology*. 2017;4:126. (in Russian)
2. *Diagnosis and treatment of patients with tuberculosis (adults, children)*. Clinical protocol. Minsk: Ministry of Health of the Republic of Belarus. 2019. Available at: <http://www.rncpcf.by/ru/organizacionno-metodicheskaya-rabota/normativno-pravovye-akty-po-službe.html?start=15>. (in Russian)
3. *Global tuberculosis report 2021*. Geneva: World Health Organization. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
4. Skryagina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V. Efficacy of using new anti-tuberculosis drugs in patients with drug-resistant tuberculosis. *Medical business*. 2019;1:30. (in Russian)
5. Huerga H., Khan U., Bastard M. Safety and effectiveness outcomes from a 14-country cohort of patients with multi-drug resistant tuberculosis treated concomitantly with bedaquiline, delamanid and other second-line drugs. *Clinical Infectious Diseases*. 2022. Available at: <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/ciac176/6542212>
6. Gurevich G.L., Skryagina E.M., Astrovko A.P. Compliance as one of the problems of drug therapy on the example of TB and TB/HIV treatment. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2014;3:86–94. (in Russian)
7. Skryagina E.M., Klimuk D.A., Vetushko D.A. *New and repurposed drugs in the treatment of rifampicin-resistant tuberculosis in the Republic of Belarus*. Paper presented at the conference *Topical issues of microbiology, immunology and infectology*, Grodno, 29 October, 2021.
8. Salina T.Yu., Morozova T.I. Clinical manifestations and effectiveness of treatment of patients with tuberculosis coinfection. *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;9:95. (in Russian)