

Дегтярева Светлана Юрьевна

**Безопасность и эффективность терапии
туберкулеза с множественной
лекарственной устойчивостью
возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией**

3.1.26. Фтизиатрия
3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022г.

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Зими́на Вера Николаевна

кандидат медицинских наук

Покровская Анастасия Вадимовна

Официальные оппоненты:

Иванова Диана Александровна, доктор медицинских наук, ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», ученый секретарь

Сундуков Александр Вадимович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии, профессор

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «8» ноября 2022 г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета 24.1.264.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», по адресу: 107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, дом 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» (107564, г.Москва, ул.Яузская аллея, дом 2; www.critub.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 20___ г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, д.м.н.

Юхименко Наталья Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Туберкулез остается одной из ведущих причин смерти среди инфекционных заболеваний в мире, в странах с низким доходом и доходом ниже среднего он по-прежнему входит в десятку ведущих причин летальных исходов, несмотря на то, что является излечимым заболеванием. Данную ситуацию Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает недопустимой, именно поэтому была разработана стратегия по искоренению туберкулеза [Global tuberculosis programme, 2015], и 26 сентября 2018 года в рамках сессии Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций в Нью-Йорке состоялось первое заседание высокого уровня по туберкулезу [Совещание высокого уровня Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций по туберкулезу, 2018].

Существенными препятствиями на пути уменьшения заболеваемости и смертности от туберкулеза являются коинфекция ВИЧ/туберкулез, а также лекарственно устойчивый туберкулез. Так, согласно докладу ВОЗ, в 2019г от туберкулеза умерло 1,2 млн человек без ВИЧ-инфекции и около 208 000 ВИЧ-положительных людей, хотя общая доля людей с ВИЧ среди всех больных с впервые выявленным туберкулезом составляла 8,2%. Около полумиллиона среди всех случаев туберкулеза в 2019г составили пациенты с резистентностью как минимум к рифампицину, при этом Индия, Китай и Россия остаются странами, которые вносят наиболее значимый вклад в мировое бремя лекарственно устойчивого туберкулеза [Global tuberculosis report, 2020].

Эти данные, а также результаты исследований демонстрируют худшие исходы терапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез, особенно при наличии лекарственной устойчивости микобактерий [И.А. Васильева и соавт., 2017; Bisson G.P. et al., 2020]. Одна из трудностей лечения данной группы пациентов состоит в вынужденной полипрагмазии, так как необходим прием и противотуберкулезной, и антиретровирусной терапии одновременно. Препараты, применяемые в лечении туберкулеза с множественной лекарственной

устойчивостью, способны вызывать широкий спектр нежелательных реакций, которые рекомендуется мониторировать и своевременно купировать при проведении терапии [Seung K.J. et al., 2013]. Антиретровирусные же препараты обладают своим профилем токсичности, который во многом пересекается с таковым у противотуберкулезной терапии [Abah I.O et al., 2018; Manosuthi V., 2016]. Таким образом, при совместном их применении можно опасаться увеличения частоты и усиления тяжести нежелательных явлений (НЯ). Этим отчасти может объясняться меньшая доля успешно излеченных от туберкулеза пациентов среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ) – перерывы в приеме препаратов, отрывы от лечения из-за его плохой переносимости, летальные исходы как результат серьезных НЯ ухудшают эффективность терапии.

Понимание, действительно ли ВИЧ-положительные пациенты подвержены более частым или более тяжелым НЯ на фоне терапии туберкулеза с лекарственной устойчивостью; влияют ли отмечаемые НЯ на исходы лечения; каковы наиболее характерные НЯ в данной группе пациентов и в какие сроки они возникают, могут помочь разработать практические рекомендации по мониторингу и увеличить долю успешно пролеченных пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Опубликованные исследования по проблеме не дают окончательного ответа на выше изложенные вопросы. Результаты этих работ несколько противоречат друг другу. Так, большинство исследований, посвященных всему спектру НЯ на фоне терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-туберкулеза), не выявили достоверных отличий в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов [Brust J.C. et al., 2013; Smith J.P. et al., 2020; O'Donnell et al., 2013], в то время как работы, анализировавшие отдельные НЯ часто демонстрировали их более высокую частоту у ЛЖВ [Hong H., 2018]. Спектр НЯ также отличается по данным разных авторов, что может быть связано как с отличиями в социально-демографических и клинических характеристиках пациентов, так и с возможностями мониторинга. Лишь небольшая

доля всех исследований имела своей целью анализ взаимосвязи НЯ и исходов терапии.

Цель исследования: совершенствование мониторинга безопасности лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией и МЛУ-туберкулезом для повышения эффективности противотуберкулезной терапии.

Задачи исследования

1. Исследовать частоту, структуру и сроки развития нежелательных явлений на фоне комбинированной противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов с МЛУ-туберкулезом.

2. Сравнить частоту и сроки развития нежелательных явлений среди пациентов, получающих терапию МЛУ-туберкулеза, в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции.

3. Провести анализ влияния нежелательных явлений на эффективность противотуберкулезной терапии.

4. Изучить влияние социально-демографических и клинических характеристик пациентов, схемы антиретровирусной терапии (АРТ) и сроков начала АРТ по отношению к началу терапии МЛУ-туберкулеза на вероятность развития, частоту и структуру нежелательных явлений.

5. Разработать научно-обоснованные алгоритмы мониторинга основных нежелательных явлений при лечении МЛУ-туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна диссертационной работы

В работе впервые получены и проанализированы данные обо всех нежелательных явлениях в когорте российских пациентов с коинфекцией ВИЧ/МЛУ-туберкулез за весь период терапии МЛУ-туберкулеза. Получены новые сведения о частоте, структуре, времени возникновения нежелательных явлений на фоне терапии МЛУ-туберкулеза в группе ВИЧ-инфицированных пациентов.

Впервые изучены риски нежелательных явлений на фоне терапии МЛУ-туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, в том числе с учетом различных демографических и клинических характеристик пациентов, а также сроков назначения антиретровирусной терапии. Впервые на когорте российских пациентов с коинфекцией ВИЧ/МЛУ-туберкулез исследовано влияние нежелательных явлений на исходы терапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложен алгоритм мониторинга нежелательных явлений при проведении комбинированной противотуберкулезной терапии МЛУ-туберкулеза и антиретровирусной с целью усовершенствования медицинской помощи в данной группе пациентов (повышение качества жизни и приверженности терапии). Получено обоснование раннего назначения антиретровирусной терапии после начала терапии МЛУ-туберкулеза в случае, если пациенту ранее не проводилось лечение ВИЧ-инфекции.

Методология и методы исследования

Предметом исследования явилось изучение спектра и частоты нежелательных явлений при терапии МЛУ-туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Объект исследования: больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и ВИЧ-инфекцией и больные туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с отрицательным ВИЧ-статусом.

Гипотеза исследования: у пациентов с коинфекцией ВИЧ/МЛУ-туберкулез отмечается более высокая частота нежелательных явлений по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции из-за одновременного назначения большего количества лекарственных средств, которые обладают перекрестной токсичностью; что сказывается на частоте неблагоприятных исходов терапии МЛУ-туберкулеза (прерываний терапии, летальных исходов, неэффективных случаев лечения) в данной группе пациентов.

Дизайн исследования: ретроспективное когортное исследование. В ходе исследования были применены клинические, лабораторные, аналитические и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту

1. Большинство пациентов, получающих комбинированную терапию МЛУ-туберкулеза и ВИЧ-инфекции, отмечают те или иные нежелательные явления (85.5% всех пациентов); однако частота большинства нежелательных явлений сопоставима с таковой среди ВИЧ-негативных пациентов, получающих терапию МЛУ-туберкулеза; отличия наблюдаются в отношении частоты регистрации анемии, тромбоцитопении, нейтропении и эозинофилии.

2. Сроки развития отдельных нежелательных явлений значительно отличаются в группах пациентов с коинфекцией ВИЧ и МЛУ-туберкулез и пациентов с моноинфекцией МЛУ-туберкулез, как в сторону более раннего начала (тошнота, повышение креатинина), так и более позднего (боли в суставах, повышение мочевой кислоты).

3. Доля эффективно пролеченных пациентов с МЛУ-туберкулезом значительно меньше среди ВИЧ-положительных пациентов, чем среди пациентов без ВИЧ-инфекции, за счет большего числа летальных исходов. При этом развитие нежелательных явлений в процессе терапии МЛУ-туберкулеза среди пациентов с ВИЧ не ассоциировано с повышенным риском неблагоприятных исходов терапии туберкулеза.

4. Пол, возраст пациента, злоупотребление алкоголем, наличие вирусных гепатитов, внелегочный туберкулез, тяжесть состояния при поступлении не влияли на риск развития нежелательных явлений. Раннее по отношению к противотуберкулезной терапии (ПТТ) начало АРТ (в период месяца до начала терапии МЛУ-туберкулеза или в течение двух месяцев после ее старта) также не повышало частоту нежелательных явлений.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует шифру специальностей научных работников 3.1.26. Фтизиатрия, медицинские науки, область диссертационного исследования соответствует пунктам 4, 6, 8; и 3.1.22. Инфекционные болезни, медицинские науки, область диссертационного исследования соответствует пунктам 2, 4.

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн исследования, соответствующий поставленной цели и решаемым задачам, использование современных методик исследования и статистического анализа, соответствующего критериям доказательной медицины, делают результаты и выводы диссертационного исследования обоснованными и достоверными.

Основные положения диссертации представлены на 6 научно-практических конференциях: X Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы», Москва (26-28 февраля 2018 года), Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи в Российской Федерации: консолидация усилий в борьбе с туберкулезом», Москва (31 мая-1 июня 2018 года), Научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез и другие социально-значимые инфекции: научные достижения и особенности медицинской практики», Иркутск (30-31 августа 2018 года), Международная научно-практическая конференция «Современные вызовы терапии инфекционных болезней», Москва (18-19 апреля 2019 года), IX конгресс Национальной ассоциации фтизиатров, Санкт-Петербург (23-24 ноября 2020 года), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Проблема туберкулеза и социально-значимых инфекций в новых эпидемических условиях», Москва (26-28 мая 2021 года).

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты научной работы внедрены в учебный процесс кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов, используются на сертификационных циклах последипломного образования в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора; а также использовались в подготовке «ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство» под редакцией Покровского В.В.

Личное участие диссертанта в получении научных результатов

Автором изучены научные публикации по теме исследования, спланирован дизайн исследования и статистические методы обработки данных, проведен анализ первичной медицинской документации, отбор пациентов для исследуемой и контрольной группы, создание электронной базы данных, выполнен сравнительный анализ, обобщены полученные данные и научно обоснованы выводы.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, 7 из них в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, в том числе - 6 статьи в журналах из Международной базы данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений и библиографического списка, включающего 138 источников, в том числе 92 иностранных. Диссертация иллюстрирована 50 рисунками и документирована 30 таблицами, 2 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика материалов и методов исследования

Тип исследования – ретроспективное когортное.

В исследование были включены 138 пациентов, по 69 человек в каждой группе. Основную группу составили ВИЧ-положительные пациенты с коинфекцией ВИЧ/туберкулез с множественной или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, которые были зарегистрированы на IV режим противотуберкулезной терапии согласно клиническим рекомендациям профессионального сообщества 2014г и методическим рекомендациям Министерства здравоохранения [Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, 2014; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951] в г.Владимир или Владимирской области за период 2014-2016 гг врачебной комиссией ГБУЗ ВО «Центр специализированной фтизиопульмонологической помощи» (главный врач – Волченков Г.В.). Пациенты в группу сравнения подбирались среди ВИЧ-отрицательных пациентов с моноинфекцией МЛУ-туберкулез по дате регистрации на лечение (согласно «Журналу регистрации больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза» N 03-ТБ/у) среди тех, кто был зарегистрирован в тот же или ближайший последующий/предыдущий день, что и пациенты из основной группы.

В исследовании был прослежен полный курс лечения, исходы терапии согласно рекомендациям РОФ; были подробно изучены результаты рутинно проводимого обследования и лечения пациентов, входящие в алгоритм обследования и мониторинга случая лечения туберкулеза. Анализировались карты стационарного, амбулаторного лечения пациентов, данные форм регистрации НЯ, а также исходы на основании данных «Журнала регистрации больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза» N 03-ТБ/у. Результаты обследования каждого пациента в обезличенной форме (включавшие уникальный индивидуальный

идентификационный номер пациента) заносились в специально разработанную электронную базу данных.

Регистрация и классификация НЯ в нашей работе проводилась в соответствии с рекомендациями DAIDS (Подразделения по СПИДу) с целью унификации и возможности сравнения с исследованиями, проводимыми в других странах. НЯ регистрировались при наличии значимых отклонений в результатах обследования на фоне терапии или записи лечащего врача о наличии жалоб, даже если форма регистрации НЯ не заполнялась в каждом конкретном случае.

Анализ данных проводился при помощи программ IBM SPSS Statistics version 27.0 (IBM, USA, лицензия lic-spss.ucl.ac.uk) и RStudio (RStudio Team (2019). RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc., Boston, MA URL <http://www.rstudio.com/>).

Характеристика больных, включенных в исследование

По основным социально-демографическим и клиническим параметрам – пол, возраст, индекс массы тела, случаи повторного лечения туберкулеза, выявление микобактерий туберкулеза (МБТ) наличие дополнительной устойчивости к фторхинолонам и инъекционным препаратам – группы были сопоставимы между собой (Таблица 1). Выявленные отличия в отношении факта пребывания в местах лишения свободы, курения, употребления алкоголя и наркотиков, а также наличия полостей в легких и внелегочного туберкулеза являются достаточно характерными для случайных выборок пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез и моноинфекцией туберкулеза (ТБ) в нашей стране.

Таблица 1 – Социально-демографические и клинические характеристики пациентов в группах

	Все пациенты (N = 138)	ВИЧ-положительные (N = 69)	ВИЧ-отрицательные (N = 69)	p-value
Возраст, медиана (межквартильный размах [МКР])	37 (31-41)	36 (32-40)	38 (29,5-50)	0,137
Доля женщин, N (%)	32 (23,2)	18 (26,1)	14 (20,3)	0,545
Индекс массы тела (ИМТ) на момент начала терапии, кг/м ² (МКР)	20,5 (18,4-22,75)	20,4 (18,6-21,9)	20,5 (18,3-23,8)	0,603
Курение, N (%)	103 (79,8)	61 (88,4)	42 (70,0)	0,017
Употребление алкоголя, N (%)	48 (36,1)	16 (23,1)	32 (50,0)	0,002
Употребление наркотиков, N (%)	36 (28,1)	36 (52,2)	0 (0)	< 0,0001
Пребывание в местах лишения свободы, N (%)	64 (49,6)	40 (58,8)	24 (39,3)	0,042
Ранее леченные от ТБ, N (%)	56 (40,6)	28 (40,6)	28 (40,6)	1,00
Наличие МБТ в мокроте, N (%)	132 (95,7)	65 (94,2)	67 (97,1)	0,681
Устойчивость к инъекционным препаратам, N (%) (N = 119)	61 (51,3)	28 (50,0)	33 (52,4)	0,940
Устойчивость к фторхинолонам, N (%) (N = 119)	18 (15,1)	8 (14,3)	10 (15,9)	0,809
Наличие широкой лекарственной устойчивости, n (%) (N = 119)	16 (11,6)	7 (10,1)	9 (13,0)	0,595
Наличие каверн	63 (45,7)	20 (29,0)	43 (62,3)	< 0,0001
Двустороннее поражение	77 (55,8)	36 (52,2)	41 (59,4)	0,493
ТБ внелегочных локализаций	17 (12,3)	15 (21,7)	2 (2,9)	0,001

Доля пациентов, получавших различные препараты в схеме противотуберкулезной терапии (ПТТ) также была сопоставима между группами и показана на Рисунке 1.

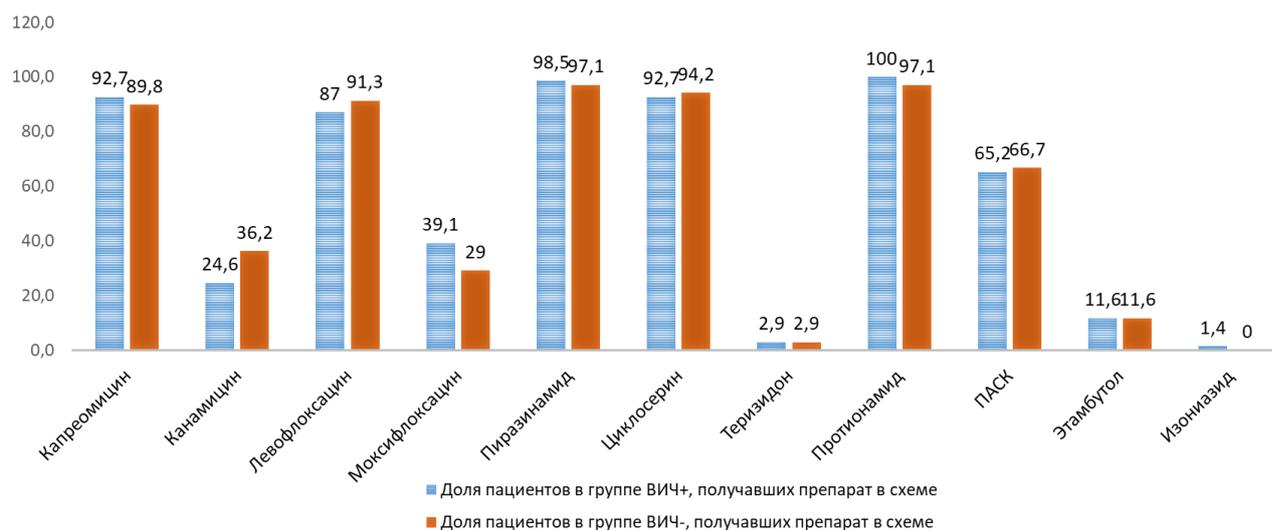


Рисунок 1 – Доля пациентов в группах, получавших различные препараты в схеме противотуберкулезной терапии.

Достаточно большую долю пациентов в основной группе составляли пациенты с иммуносупрессией. Медиана CD4-лимфоцитов в группе составила 197 (МКР 52-375) кл/мкл, доля пациентов с количеством CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл – 47,8% (33 человека), менее 50 кл/мкл – 21,7% (15 пациентов). Медиана вирусной нагрузки составила 34 000 (межквартильный размах 2730-415 000) коп/мл.

На момент начала противотуберкулезной терапии по IV режиму антиретровирусную терапию (АРТ) получали чуть более половины пациентов - 38 (55,0%), при этом АРТ в течение более, чем 1 месяца, проводилась менее, чем у половины пациентов (26 человек, 37,7%). Доля пациентов с подавленной вирусной нагрузкой была существенно ниже, чем число пациентов, получавших АРТ – всего 7 человек (11,7%). Данный факт можно объяснить, отчасти долей пациентов, получавших АРТ еще недостаточный промежуток времени на момент установления диагноза ТБ, у которых вирусная нагрузка не успела снизиться до неопределяемых цифр, отчасти – низкой приверженностью к АРТ.

АРТ у ВИЧ-положительных пациентов, согласно российским и международным рекомендациям, в качестве основы включала два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), а в качестве

третьего препарата в схеме выступали или ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) – 63,1% всех пациентов на АРТ; или ингибитор протеазы (ИП) – 36,9% всех пациентов на АРТ. Ингибиторы интегразы в период проведения исследования в изучаемом регионе не применялись. Среди ННИОТ наиболее часто применявшимся препаратом был эфавиренз (58% пациентов), среди ИП – лопинавир/ритонавир (25% пациентов). На Рисунке 2 представлена доля пациентов в основной группе, получавших различные ННИОТ и ИП в основе АРТ.

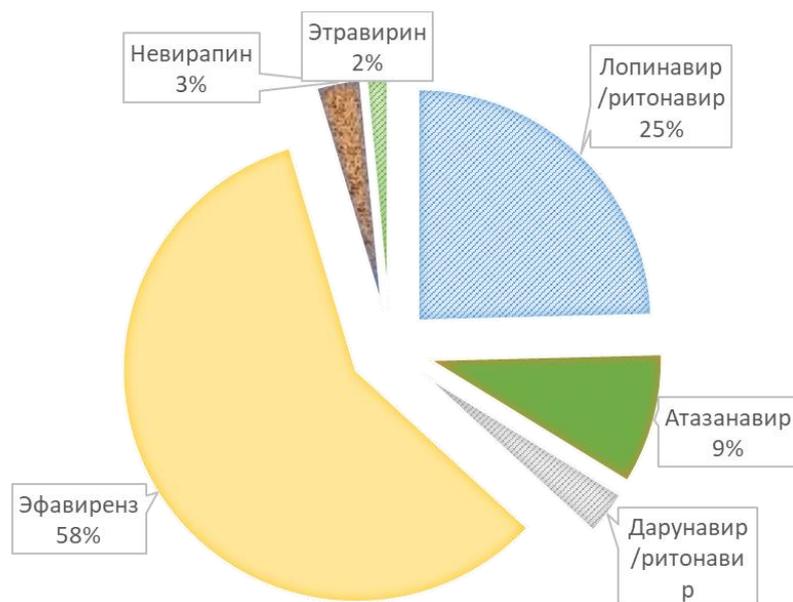


Рисунок 2 – Распределение пациентов основной группы в зависимости от третьего препарата в схеме АРТ.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали, что НЯ на фоне комбинированной терапии встречались с высокой частотой (85,5% всех пациентов за время лечения отмечали те или иные НЯ). Частота любых НЯ, а также большинства отдельных НЯ оказалась сопоставима между группами (Таблица 2, в квадратных скобках указан доверительный интервал с уровнем значимости 0,05 [95% ДИ]). Наиболее частыми НЯ среди ЛЖВ были: тошнота (44,9%), повышение трансаминаз (30,4%), анемия (24,6%), эозинофилия (20,2%). Такая структура НЯ среди ЛЖВ оказалась во многом сопоставима с проводившимися в других странах исследованиями с тем

исключением, что, по данным иностранных коллег, чаще регистрировали снижение слуха, полинейропатию, нейропсихические НЯ. Подобные отличия могут объясняться трудностями выявления перечисленных НЯ в исследованной когорте (отсутствие возможности проведения аудиометрии, регулярных неврологических осмотров).

Таблица 2 – Отличия в частоте НЯ в период лечения ТБ в зависимости от ВИЧ-статуса пациента

	Все пациенты, N (%)	ВИЧ-положительные, N (% [95% ДИ])	ВИЧ-отрицательные, N (% [95% ДИ])	p-value
По меньшей мере одно НЯ	118 (85,5)	59 (85,5 [75,3-91,9])	59 (85,5 [75,3-91,9])	1,0
Тошнота	63 (45,7)	31 (44,9 [33,8-56,6])	32 (46,4 [35,1-58,0])	0,86
Боль в животе	13 (9,4)	7 (10,1 [5,0-19,5])	6 (8,7 [4,0-17,7])	0,77
Диарея	16 (11,6)	10 (14,5 [8,1-24,7])	6 (8,7 [4,0-17,7])	0,29
Запор	2 (1,4)	2 (2,9 [0,8-10,0])	0 (0 [0,0-5,2])	0,50
Панкреатит	2 (1,4)	2 (2,9 [0,8-10,0])	0 (0 [0,0-5,2])	0,50
Стоматит	1 (0,7)	1 (1,4 [0,2-7,8])	0 (0 [0,0-5,2])	1,0
Гастроинтестинальные НЯ	71 (51,4)	36 (52,2 [40,6-63,5])	35 (50,7 [39,2-62,2])	0,86
Артралгия	26 (18,8)	13 (18,8 [11,3-29,6])	13 (18,8 [11,3-29,6])	1,0
Повышение мочевой кислоты	29 (21,0)	12 (17,4 [10,2-28,0])	17 (24,6 [16,0-36,0])	0,30
Повышение К ⁺	2 (1,4)	1 (1,4 [0,2-7,8])	1 (1,4 [0,2-7,8])	1,0
Снижение К ⁺	2 (1,4)	2 (2,9 [0,8-10,0])	0 (0 [0,0-5,2])	0,50
Повышение билирубина	14 (10,1)	5 (7,2 [3,1-15,9])	9 (13,0 [7,0-23,0])	0,26
Повышение трансаминаз	45 (32,6)	21 (30,4 [20,8-42,1])	24 (34,8 [24,6-46,6])	0,59
Гепатотоксические НЯ	49 (35,5)	23 (33,3 [23,3-45,1])	26 (37,7 [27,2-49,5])	0,72
Кровоточивость	2 (1,4)	2 (2,9 [0,8-10,0])	0 (0 [0,0-5,2])	0,50
Ототоксичность	14 (10,1)	10 (14,5 [8,1-24,7])	4 (5,8 [2,3-14,0])	0,09
Вестибулотоксичность	10 (7,2)	4 (5,8 [2,3-14,0])	6 (8,7 [4,0-17,7])	0,51
Аллергические реакции	22 (15,9)	11 (15,9 [9,1-26,3])	12 (17,4 [10,2-28,0])	0,82
Снижение гемоглобина	22 (15,9)	17 (24,6 [16,0-36,0])	5 (7,2 [3,1-15,9])	0,005
Нейтропения	5 (3,6)	5 (7,2 [3,1-15,9])	0 (0 [0,0-5,2])	0,06
Тромбоцитопения	11 (8,0)	10 (14,5 [8,1-24,7])	1 (1,4 [0,2-7,8])	0,005
Эозинофилия	59 (42,8)	14 (20,3 [12,5-31,2])	45 (65,2 [53,4-75,4])	< 0,001

Повышение креатинина	13 (9,4)	6 (8,6 [4,0-17,7])	7 (10,2 [5,0-19,5])	0,77
Гематурия	5 (3,6)	2 (2,9 [0,8-10,0])	3 (4,3 [1,5-12,0])	1,0
Полинейропатия	4 (2,9)	3 (4,3 [1,5-12,0])	1 (1,4 [0,2-7,8])	0,62
НЯ со стороны ЦНС	22 (15,9)	8 (11,6 [6,0-21,2])	14 (20,3 [12,5-31,2])	0,16
Снижение зрения	3 (2,2)	2 (2,9 [0,8-10,0])	1 (1,4 [0,2-7,8])	1,0
Удлинение интервала QT	2 (1,4)	1 (1,4 [0,2-7,8])	0 (0 [0,0-5,2])	1,0
Гипотиреоз	2 (1,4)	1 (1,4 [0,2-7,8])	1 (1,4 [0,2-7,8])	1,0
Другие	14 (10,1)	4 (5,8 [2,3-14,0])	10 (14,5 [8,1-24,7])	0,91

Выявленные отличия в частоте встречаемости НЯ между группами касались преимущественно НЯ, связанных с гемопоэзом. При сравнении простых частот в основной группе чаще встречались: анемия (24,6% и 7,2% пациентов соответственно, $p = 0,005$), тромбоцитопения (14,5% и 1,4%, $p = 0,005$) и реже – эозинофилия (20,2% и 65,2%, $p < 0,001$) (Таблица 2). При проведении анализа методом инцидентности, а также методом кумулятивной вероятности событий с учетом конкурирующих событий результаты оказались схожими. Однако в этом случае отличия в регистрации нейтропении между группами были также статистически достоверны ($p = 0,036$ и $0,023$ соответственно). В качестве конкурирующих событий мы рассматривали любое досрочное выбывание из-под наблюдения (летальный исход, прерывание терапии, а также переезд в другой регион), которые могли препятствовать выявлению отложенных во времени НЯ.

Большинство НЯ отмечались на протяжении всего периода терапии МЛУ-туберкулеза, и медиана их регистрации была сопоставима между группами. Отчетливая тенденция к развитию в ранние сроки отмечалась для нефротоксических реакций и тошноты в основной группе (медиана регистрации – 6,5 недель и 8 недель; $p = 0,047$ и $0,003$ соответственно); а также для повышения мочевой кислоты и артралгий в группе сравнения (медиана регистрации – 4 недели и 6 недель, $p = 0,049$ и $0,014$ соответственно).

Коррекция ПТТ (временная или постоянная отмена препарата, его замена или снижение дозы) потребовалась в 40 случаях в группе пациентов с коинфекцией и в 45 случаях у пациентов с моноинфекцией. Препараты, наиболее часто требовавшие коррекции в основной группе – парааминосалициловая кислота и капреомицин (по

10 случаев). Коррекция схемы АРТ была более редкой (13 случаев), что, по-видимому, связано как с более благоприятным профилем безопасности, так и с невозможностью отмены одного препарата и снижения дозировок.

Среди зарегистрированных серьезных НЯ предположительная связь с применяемыми препаратами наиболее часто отмечалась в отношении аминогликозидов и капреомицина - 10 эпизодов ототоксичности среди ВИЧ-положительных пациентов, 4 случая снижения слуха среди ВИЧ-отрицательных и 2 случая выраженной почечной недостаточности в основной группе пациентов.

С целью выявить влияние НЯ на риск неблагоприятных исходов терапии (отрывов от лечения, летальных исходов и неэффективного курса лечения) мы провели анализ методом логистической регрессии. Эффективный курс терапии среди ВИЧ-положительных пациентов регистрировался достоверно реже, чем среди ВИЧ-отрицательных (44,9% и 62,3% пациентов соответственно, $p = 0,002$), что было обусловлено большей частотой летальных исходов в этой группе (31,9% и 10,1% пациентов).

При проведении как однофакторного анализа в каждой группе, так и многофакторного среди всех пациентов с коррекцией по ВИЧ-статусу результаты оказались сходными. Регистрация НЯ в процессе терапии достоверно не увеличивала риск неблагоприятных исходов (Таблица 3).

Таблица 3 - Взаимосвязь наличия/отсутствия НЯ и ВИЧ-инфекции и неблагоприятных исходов терапии

	Отношение шансов	95% ДИ	p-value
Отсутствие НЯ у ВИЧ-положительных пациентов	5,44	1,06 - 27,86	0,042
Отсутствие НЯ у ВИЧ-отрицательных пациентов	3,71	0,93 - 14,80	0,064
Отсутствие НЯ в многофакторном анализе	4,38	1,54- 12,42	0,005
Отсутствие ВИЧ-инфекции в многофакторном анализе	0,52	0,26 - 1,07	0,075

В группе пациентов с коинфекцией даже наблюдалась обратная взаимосвязь – при отсутствии НЯ риск неблагоприятных исходов лечения оказался выше, что, вероятно, обусловлено более ранним выбыванием из-под наблюдения при неблагоприятных исходах и снижением вероятности выявления отдаленных НЯ.

При анализе рисков НЯ в зависимости от различных демографических и клинических характеристик пациентов в многофакторном анализе методом логистической регрессии на один из проанализированных факторов: ВИЧ-инфекция, пол, возраст пациента, наличие вирусных гепатитов, внелегочных очагов туберкулеза, тяжесть состояния на момент начала ПТТ, употребление алкоголя, не продемонстрировал статистически достоверного влияния на вероятность развития НЯ.

Также мы разделили основную группу пациентов на подгруппы. В одном случае – в зависимости от третьего препарата в схеме АРТ (41 пациент получал ННИОТ, 24 - ИП), вторая классификация была основана на времени начала АРТ по отношению к ПТТ:

- пациенты, получавшие АРТ в течение более, чем 1 месяц до диагностики туберкулеза и, соответственно, начала ПТТ (N=26)
- пациенты, которым АРТ была назначена за месяц или в течение двух месяцев после начала ПТТ (N=32)
- пациенты, которым АРТ была подключена более, чем через два месяца после начала ПТТ или вовсе не проводилась в период проведения ПТТ (N=11).

В обоих случаях был проведен анализ частоты НЯ и сравнение между подгруппами. Среди пациентов, получавших АРТ на основе ИП, достоверно чаще встречались повышение креатинина и НЯ со стороны центральной нервной системы (20,8% и 25% соответственно, в отличие от 2,4% и 4,9% в подгруппе получавших ННИОТ, $p = 0,023$ и $0,044$). Причина таких отличий остается не вполне ясной и требует дальнейших исследований. При сравнении частоты НЯ в зависимости от сроков назначения АРТ получено, что эозинофилия развивалась чаще у пациентов, начавших АРТ ранее ПТТ и среди тех, кому АРТ была

подключена в более поздние сроки (30,8% и 36,4% в отличие от 6,3% в подгруппе пациентов, начинавших АРТ почти одновременно с ПТТ). Раннее начало АРТ не увеличивало риск развития ни одного из рассмотренных НЯ.

Учитывая полученные нами результаты, в дополнение к имеющимся рекомендациям по коррекции НЯ на фоне терапии туберкулеза мы предлагаем:

- проводить более частый (1 раз в 2 недели в течение первых 6 месяцев терапии) контроль показателей общего анализа крови у пациентов, получающих комбинированную терапию (АРТ и ПТТ)
- в случае наличия анемии или ее развития на фоне лечения, тактику по коррекции снижения уровня гемоглобина выбирать, исходя из показателей среднего объема эритроцита (исследование уровня железа, В12, фолиевой кислоты, коррекция их недостаточности; терапия основного заболевания)
- при наличии в схеме ПТТ инъекционных препаратов проводить контроль креатинина в течение первых 8 недель терапии как минимум каждые 2 недели, а при наличии дополнительных факторов риска (недавнее назначение АРТ, сахарный диабет, злоупотребление алкоголем, пожилой возраст, применение других нефротоксичных препаратов, изначально повышенный уровень креатинина) – 1 раз в неделю; затем, в соответствии с рекомендациями – 1 раз в месяц до окончания интенсивной фазы лечения
- при повышении креатинина сыворотки на этапе обследования до начала терапии МЛУ-туберкулеза по возможности избегать применения инъекционных препаратов, отдавать предпочтение современным пероральным схемам терапии МЛУ-туберкулеза
- при выявлении отклонений при первичном осмотре невролога повторять контрольные осмотры не реже 1 раза в месяц в интенсивную фазу лечения или чаще (в зависимости от рекомендаций врача и вновь возникающих симптомов).

Внедрение в практику данных рекомендаций поможет уменьшить риски НЯ, усовершенствовать мониторинг на фоне терапии МЛУ-туберкулеза среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, улучшить качество жизни пациентов, что в конечном

итоге, позволит совершенствовать оказание медицинской помощи больным сочетанной инфекцией ВИЧ и МЛУ-туберкулез.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что частота всех нежелательных явлений на фоне терапии МЛУ-туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 85,5%. Наиболее часто встречались следующие нежелательные явления: тошнота (44,9%), повышение трансаминаз (30,4%), анемия (24,6%), эозинофилия (20,2%).

2. Результаты исследования показали, что частота большинства нежелательных явлений в группе ВИЧ-положительных пациентов сопоставима с их частотой в группе ВИЧ-негативных пациентов. Статистически значимые отличия выявлены в отношении частоты регистрации гематологических нежелательных явлений: анемии (24,6% и 7,2% соответственно), нейтропении (7,2% и 0% соответственно), тромбоцитопении (14,5% и 1,4% соответственно), эозинофилии (20,3% и 65,2% соответственно).

3. Полученные данные демонстрируют, что для таких нежелательных явлений, как тошнота и повышение креатинина, характерно более раннее развитие среди ВИЧ-положительных пациентов, чем среди ВИЧ-отрицательных (медиана сроков регистрации тошноты в группах - 8 и 20 недель; и повышения креатинина - 6,5 и 32 недели соответственно), в то время как боли в суставах и повышение мочевой кислоты в основной группе развивались достоверно позже.

4. Выявлены статистически значимые отличия в доле эффективно излеченных пациентов среди ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с ВИЧ-отрицательными (44,9% и 62,3% соответственно), преимущественно за счет большей доли летальных исходов (31,9% против 10,1% соответственно). Наличие нежелательных явлений в ходе комбинированной терапии, согласно полученным данным, не повышало риски неблагоприятных исходов лечения МЛУ-туберкулеза.

5. Проведенный анализ позволил установить отсутствие статистически значимого влияния проанализированных социально-демографических и

клинических характеристик пациентов (пол, возраст пациента, злоупотребление алкоголем, наличие вирусных гепатитов, внелегочный туберкулез, тяжесть состояния при поступлении) на риск развития нежелательных явлений.

6. Показано, что у пациентов, получающих АРТ на основе ингибиторов протеазы, достоверно чаще отмечаются такие нежелательные явления, как повышение креатинина (20,8% по сравнению с 2,4% пациентов на фоне ННИОТ) и нежелательные явления со стороны центральной нервной системы (25,0% и 4,9% пациентов соответственно). Назначение АРТ в ближайшие сроки до или после начала терапии МЛУ-туберкулеза не увеличивало частоту нежелательных явлений.

7. Усовершенствован алгоритм мониторинга на фоне комбинированной терапии МЛУ-туберкулеза и ВИЧ-инфекции за счет включения более частого контроля гематологических показателей (1 раз в 2 недели в течение первых 6 месяцев терапии); при назначении инъекционных препаратов в схеме противотуберкулезной терапии – уровня и клиренса креатинина (не реже 1 раз в 2 недели; при наличии дополнительных факторов риска – 1 раз в неделю в течение первых 8 недель терапии); а также осмотра невролога как минимум до начала терапии вне зависимости от назначаемой схемы лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам, проводящим диспансерное наблюдение и лечение больных ВИЧ-инфекцией, необходимо:

- При проведении терапии МЛУ-туберкулеза среди ЛЖВ назначать АРТ как можно быстрее (при удовлетворительной переносимости ПТТ), независимо от уровня CD4-лимфоцитов, так как это уменьшает риски оппортунистических инфекций; не повышает риски развития нежелательных явлений; а адекватный мониторинг и своевременное купирование нежелательных явлений помогают избежать их неблагоприятного влияния на исходы терапии

- Пациентам с коинфекцией проводить более частый мониторинг гематологических показателей (уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов), а

также уровня креатинина по крайней мере в первые 2 месяца комбинированной терапии, принимая во внимание более высокую частоту данных нежелательных явлений среди ЛЖВ и характерные для них сроки развития

2. Организаторам здравоохранения – расширить доступ к методам диагностики и этиотропной терапии оппортунистических инфекций и вирусных гепатитов в противотуберкулезных учреждениях, учитывая высокую частоту летальных исходов в группе пациентов с коинфекцией ВИЧ/МЛУ-туберкулез, которые нередко обусловлены данными факторами

3. При разработке клинических рекомендаций и планировании закупок лекарственных препаратов в регионы для терапии МЛУ-туберкулеза, особенно на фоне ВИЧ-инфекции – в максимально возможном объеме обеспечить переход на новые режимы терапии, не содержащие инъекционные препараты, принимая во внимание частоту серьезных нежелательных явлений, предположительно связанных с применением данной группы препаратов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1) Выявление микобактерий туберкулеза в крови у пациентов с подозрением на туберкулезный сепсис // Зими́на В.Н., Микова О.Е., Оборин Д.А., Дегтярева С.Ю., Викторова И.Б. / Туберкулез и болезни легких. - 2016. - Т.94, №8. - С. 5-13.*

2) Обнаружение *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез различными методами // Викторова И.Б., Дегтярева С.Ю., Кулабухова Е.И., Белобородова Е.Н., Зими́на В.Н. / Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, №2. – С. 30-38.*

3) Дегтярева С.Ю. Безопасность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя у больных ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию // Дегтярева С.Ю., Белобородова Е.Н., Покровская А.В., Климова Ю.А., Викторова И.Б., Зими́на В.Н. / Туберкулез и болезни легких. - 2019. – Т.97, №3. – С. 46-53.*

4) Лечебно-диагностическая тактика при заболеваниях легких у больных ВИЧ-инфекцией // Викторова И.Б., Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Кравченко А.В. / Журнал инфектологии. - 2020. – Т.12, № 2. – С. 12–18.*

5) Заболевания легких при ВИЧ-инфекции // Викторова И.Б., Зими́на В.Н., Дегтярева С.Ю., Кравченко А.В. / Журнал инфектологии. - 2020. – Т.12, №4. – С. 5-18. *

6) Дегтярева С.Ю. Спектр нежелательных явлений при терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью среди лиц, получающих антиретровирусную терапию // Дегтярева С.Ю., Зими́на В.Н., Покровская А.В., Коновалова А.А., Волченков Г.В. / Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. - Т.11, №2. – С. 100–105.*

7) Дегтярева С.Ю. Безопасность и эффективность терапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с различным ВИЧ-статусом // Дегтярева С.Ю., Зими́на В.Н., Покровская А.В., Волченков Г.В. / Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т.100, № 1. – С. 33-40.*

8) Дегтярева С.Ю. Структура нежелательных явлений на фоне терапии МЛУ-туберкулеза среди пациентов с различным ВИЧ-статусом // Дегтярева С.Ю., Зими́на В.Н., Покровская А.В., Волченков Г.В. / Материалы XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» - Москва, 2021. – С. 56.

* поименованы в перечне ВАК

Список сокращений

АРТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ/ туберкулез – сочетанная ВИЧ-инфекция и туберкулез

ВИЧ/МЛУ-туберкулез – сочетанная ВИЧ-инфекция и туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ИП – ингибиторы протеазы

ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ

МБТ – микобактерии туберкулеза

МКР – межквартильный размах

МЛУ-туберкулез – туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя

НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

ННИОТ – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

НЯ – нежелательные явления

ПТТ – противотуберкулезная терапия

ТБ – туберкулез