

## **ТРОЙНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ТУБЕРКУЛЕЗ, ВИЧ-ТБ, ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ. КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

*Ветушко Д.А., Скрягина Е.М., Яцкевич Н.В., Солодовникова В.В.,  
Гуревич Г.Л., Глинская Т.Н., Данькова А.В.*

*ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»  
Минск, Беларусь  
nipulm@tut.by*

*Проведен анализ особенностей клинических проявлений и эффективности лечения пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) в сочетании ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом (ХВГ), факторов, влияющих на эффективность лечения этих пациентов. Отражена проблема сочетанной инфекции – ЛУ–ТБ, ВИЧ-инфекции и ВГС в современной фтизиатрии и необходимость пациентоориентированного и мультидисциплинарного подхода.*

***Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ, гепатит, клинические проявления, эффективность лечения.*

## **TRIPLE INFECTION: TUBERCULOSIS, HIV-TB, VIRAL HEPATITIS. CLINIC AND TREATMENT**

*Viatushka D.A., Skrahina A.M., Yatskevich N.V., Solodovnikova V.V.,  
Hurevich H.L., Glinskaya T.N., Dankova A.V.  
RSPC for Pulmonology and Tuberculosis  
Minsk, Belarus*

*Clinical manifestations and treatment effectiveness in patients with drug-resistant tuberculosis (DR-TB) combined with HIV infection and chronic viral hepatitis (HCV) were analyzed, factors affecting treatment effectiveness were evaluated. The problem of combined infection - DR-TB, HIV infection and HCV in modern phthisiology and the need for a patient-oriented and multidisciplinary approach is reflected.*

***Key words:** tuberculosis, HIV, hepatitis, clinical manifestations, treatment effectiveness.*

Лекарственно-устойчивый туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом С (ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС) является актуальной проблемой здравоохранения в Республике Беларусь в связи с высоким удельным весом ЛУ-ТБ в структуре заболеваемости туберкулезом, высоким риском развития нежелательных реакций, соответственно, низкой приверженностью к лечению.

Цель работы: провести ретроспективный анализ эффективности лечения пациентов с тройной ко-инфекцией (ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС), выявить отличительные особенности клинических проявлений ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС, факторов, влияющих на эффективность лечения этих пациентов.

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (медицинских карт стационарного пациента, карт лечения пациентов рифампицин-устойчивым туберкулезом (РУ-ТБ), форма № 081/2-у) 53 пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС (44 мужчин, 9 женщин, в возрасте от 33 до 57

лет, средний возраст 42 года), которые находились на лечении в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии» в 2016-2020 гг. и продолжили лечение в противотуберкулезных учреждениях по месту жительства.

Впервые выявленный туберкулез был зарегистрирован у 30 пациентов, рецидив и неудача в лечении – у 22, другие случаи – у 1 пациента. Инфильтративный туберкулез был выявлен у 34 (64,2%) пациентов, диссеминированный – у 15 (28,3%), очаговый туберкулез – у 3 (5,6%), туберкулома – у 1 (1,9%) пациента.

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* (МБТ) в мокроте).

Всем пациентам было проведено микроскопическое исследование мазка мокроты с окраской по Цилю-Нильсону, культуральное исследование (посев на плотные и в жидкие питательные среды в автоматизированной системе ВАСТЕС MGIT 960), молекулярно-генетические исследования мокроты методом Xpert MTB/Rif и гибридизации с ДНК-зондами (LPA), тест лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ к противотуберкулезным лекарственным препаратам (ПТЛП). У 37 пациентов проведено исследование уровня вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ, CD4-клеток до и после лечения, только у 14 пациентов были определены ВН ВГС и генотип ВГС.

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.

У 11 (23,4%) пациентов абацилирование было установлено - на 1 месяце лечения, у 11 (23,4%) – на 2, у 15 (31,9%) – на 3, у 9 (19,1%) пациентов – на 4 и более месяце лечения. Таким образом, прекращение бактериовыделения в первые два месяца лечения достигнуто у 46,8% пациентов.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) МБТ у впервые выявленных и повторно леченных пациентов была выявлена в 8 (26,7%) и 3 (13,6%) случаев, МЛУ МБТ в сочетании с устойчивостью МБТ к аминогликозидам – в 14 (46,7%) и 5 (22,7%) МЛУ МБТ в сочетании с устойчивостью МБТ к фторхинолонам – в 5 (16,7%) и 3 (13,6%), широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) МБТ – в 3 (13,6%) и 11 (50,0%) случаев соответственно, а у 1 пациента (другие случаи) - ШЛУ.

Таким образом, у повторно леченных пациентов (с рецидивом туберкулеза и неудачей в лечении) наблюдается амплификация лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза [3, 4].

Лечение пациентов с ЛУ-ТБ проводилось в соответствии с моделью лекарственной чувствительности МБТ после решения консилиума по организации и лечению МЛУ-ТБ. Новые ПТЛП (бедаквилин), перепрофилированные (линезолид, клофазимин), фторхинолоны и циклосерин получали 38 пациентов, схемы лечения без использования бедаквилина были назначены 15 пациентам, лечение которых начато до 2018 года.

Проведена оценка эффективности лечения пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГС. Успешно завершили лечение 32 (60,4%) пациента, потеря для

наблюдения зарегистрирована у 9 (17,0%), неудача в лечении – у 1 (1,9%), умерло – 6 (11,3%), продолжают лечение – 5 пациентов (9,4%).

У 24 (45,3%) пациентов диагноз ВИЧ инфекция был установлен в течение первого года, после выявления туберкулеза, у 1 пациента с впервые выявленным туберкулезом длительность заболевания ВИЧ инфекцией составила 22 года, у 28 (52,8%) - от 3 до 10 лет.

Уровень CD4-лимфоцитов у пациентов, включенных в исследование, составил 280 клеток/мкл (от 5 до 747 клеток/мкл). В дальнейшем, при окончании противотуберкулезной терапии у этих пациентов отмечалось повышение уровня CD4-лимфоцитов до 384 клеток/мкл (от 67 до 1067 клеток/мкл).

Уровень ВН у 11 (20,8%) пациентов, принимавших антиретровирусную терапию (АРВТ) до выявления и начала противотуберкулезной терапии, составил менее 500 копий/мл. У 37 из 45 пациентов при окончании противотуберкулезной терапии уровень ВН также составил менее 500 копий/мл. У 8 (17,7%) пациентов уровень ВН при окончании противотуберкулезной терапии составил более 500 копий/мл, что говорит о неэффективности АРВТ, развитии устойчивости ВИЧ к противовирусным лекарственным препаратам или не приверженности пациентов к АРВТ. Таким образом, важен регулярный мониторинг ВН и CD4 в ходе лечения пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ВГС, а также контроль со стороны медицинских работников (DOT) приема ПТЛП и АРВТ пациентами, альтернативой может служить видеоконтролируемое (VDOT) лечение.

Гепатит С был выявлен у 43 (81,1%) пациентов, гепатит С+В – у 8 (15,1%), гепатит С+В+Д – 2 (3,8%) пациентов. Начиная с 2019 года появилась возможность проведения у пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ВГС исследования ВН к гепатиту С и генотип. Данное исследование и дальнейшее назначение пациентам препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) осуществлялось за счет средств ОО «Врачи без границ». Доступ для пациентов, больных туберкулезом, к углубленному обследованию на ВГС и к ПППД очень ограничен. 12 из 14 пациентов нуждались в назначении ПППД, у 3 из 15 пациентов ВН к ВГС не определялась. У 8 пациентов определялся генотип 1, у одного – 1А, у двух – генотип 3, у одного – генотип 3А.

Отмена ПТЛП из-за развития нежелательных явлений, потеря для наблюдения и перевод пациентов с туберкулезом на симптоматическое лечение, несвоевременное назначение противотуберкулезной химиотерапии снижают эффективность лечения МЛУ-ТБ и приводят к распространению лекарственно устойчивого туберкулеза среди населения [2,5].

В анализируемой группе пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ВГС на фоне проводимого лечения ПТЛП и АРВТ у 17 (32,0%) развился токсический гепатит. Развитие токсического поражения печени, резкий подъем уровня печеночных ферментов на фоне приема ПТЛП и АРВТ приводило к остановке противотуберкулезной терапии, либо к переносу назначения химиотерапии на длительное время, что снижало эффективность проводимого лечения.

У 10 пациентов токсический гепатит развился на 1-2 месяце применения ПТЛП, у 5 – на 3-4 месяце лечения, у 2 - после 8 месяцев лечения. Среди

нежелательных явлений также выявлялись – тошнота, аллергические реакции, миелосупрессия, токсическая нефропатия, неврит зрительного нерва, депрессия.

У 36 пациентов (67,9%) из анализируемой группы были выявлены нежелательные явления той или иной степени тяжести, требующие назначения терапии сопровождения, временной остановки лечения или отмены ПТЛП.

#### **Выводы:**

1. Ко-инфекция ЛУ-ТБ/ВИЧ и ХВГС чаще регистрируется у людей трудоспособного возраста от 33 лет до 57 лет, средний возраст 42 года.

2. У повторно леченых пациентов отмечается амплификация устойчивости МБТ, что требует назначения новых эффективных ПТЛП.

3. Эффективность противотуберкулезной терапии в анализируемой группе пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ВГС остается низкой (60,4%) и требует комплексного подхода к проводимому лечению и мониторингу для ее повышения.

4. Необходимо своевременно определять ВН и CD4 у пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ВГС для своевременной корректировки лечения и выявления причин снижения иммунитета.

5. Для предупреждения развития токсического гепатита необходимо лечение ВГС у пациентов с ЛУ-ТБ/ВИЧ/ВГС. Хронический ВГС увеличивает риск лекарственного повреждения печени (DILI) у этих пациентов.

6. Важен ежедневный мониторинг нежелательных явлений для своевременного выявления и купирования.

7. Проблема сочетанной инфекции – ЛУ–ТБ, ВИЧ-инфекции и ВГС является актуальной в современной фтизиатрии и требует пациентоориентированного и мультидисциплинарного подхода.

#### **Список литературы**

1. Global Tuberculosis Report WHO, 2020 // <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>

2. Dara, M. Tuberculosis, HIV, and viral hepatitis diagnostics in Eastern Europe and Central Asia: high time for integrated and people-centred services / M. Dara, A.M. Skrahina, [et. al] - L.: Lancet Infect Dis., 2020.

3. Салина, Т.Ю. Клинические проявления и эффективность лечения больных коинфекцией туберкулез / ВИЧ-инфекция и гепатитом / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. - Т. 95, № 9.

4. Хронические вирусные гепатиты, туберкулез и ВИЧ-инфекция как сочетанные заболевания: от теории к практике / В.В. Нечаев, А.К. Иванов, А.А. Сакра, Е.С. Романова, Л.В. Лялина, Л.Н. Пожидаева // Журнал инфектологии. – 2017, № 4. – 126 с.

5. Эффективность использования новых противотуберкулезных лекарственных средств у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом / Е.М. Скрягина, Г.Л. Гуревич, В.В. Солодовникова, М.И. Дюсьмикеева, С.Б. Сеткина, Д.М. Журкин // Лечебное дело. – 2019. – № 1. – 30 с.