

Ветушко Д.А.¹, Жаворонок С.В.², Яцкевич Н.В.¹, Солодовникова В.В.¹,
Данькова А.В.¹, Каткова А.Д.¹, Глинская Т.Н.¹

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

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

ПОДХОДЫ К ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ И КОМОРБИДНЫМИ ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (ПАРЕНТЕРАЛЬНЫМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ)

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения туберкулез, ВИЧ-инфекция и парентеральные гепатиты относятся к опасным инфекционным заболеваниям: ежегодно в мире регистрируется около 8,2 млн новых случаев туберкулеза, из которых 14% является сочетанным с ВИЧ-инфекцией, 7,1% пациентов с туберкулезом инфицированы вирусом гепатита В, еще около 7,0% пациентов – инфицированы вирусом гепатита С. В 2023 г. в мире от туберкулеза

умерли 1,25 млн человек, в том числе 161 тыс. инфицированных ВИЧ, а от парентеральных вирусных гепатитов – 1,3 млн. человек (83% от ВГВ, 17% – от ВГС).

Наличие у пациента нескольких инфекционных заболеваний является неблагоприятным как из-за высокой тяжести течения каждой из коморбидных инфекций, так и из-за высокого риска развития лекарственного поражения печени (ЛПП) при противотуберкулезной и антиретровирусной терапии. Пациенты с туберкулезом и вирусным гепатитом В подвержены развитию нежелательных явлений в 6 раз чаще, а с вирусным гепатитом С – в 5 раз чаще, чем пациенты без коморбидных парентеральных инфекций.

Цель. Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания при его сочетании с парентеральными вирусными гепатитами и ВИЧ – инфекцией.

Задачи:

1. Разработать и апробировать алгоритм выбора схем лечения пациентов с лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) и лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) органов дыхания при их сочетании с парентеральными вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией.
2. Оценить эффективность, безопасность и переносимость одновременного применения ПТЛП, антиретровирусной терапии (АРТ) и противовирусного лечения вирусных гепатитов В и С (ВГВ, ВГС).

Материалы и методы. Материалом для исследования явилась медицинская документация пациентов, получавших одновременное лечение, включающее химиотерапию ПТЛП, АРТ (в режиме постоянного приема) и препараты прямого противовирусного действия (ПППД).

В исследование включены:

- 9 пациентов с ЛЧ-ТБ и коморбидным ВГС, которым была назначена схема VPaL+Mfx;
- 13 пациентов с ЛУ-ТБ и сопутствующими ВГС и/или ВГВ, с наличием или без ВИЧ-инфекции, получавших лечение в стационарных условиях в ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии».

На этапе включения проводилось: микроскопическое и микробиологическое исследование для выявления микобактерий туберкулеза; молекулярно-генетическое исследование биологического материала;

тестирование на лекарственную чувствительность к ПТЛП; определение маркеров вирусных гепатитов; исследование крови на ВИЧ-инфекцию; а также иные обследования в соответствии с действующими клиническими протоколами.

Результаты. Всего обследовано 22 пациента (17 мужчин и 5 женщин) в возрасте от 31 до 61 лет. Средний возраст мужчин составил 44,3 года, женщин – 36,0 года. В группе преобладали мужчины.

У большинства пациентов выявлены генотипы 1 и 3. Среди женщин: у одной – генотип 3, у трех – генотип 1. У пациента с тройной коинфекцией (ЛЧ-ТБ + ВГС/ВИЧ) выявлен генотип 1. У пациентов с двойной коинфекцией (ЛЧ-ТБ + ВГС): генотип 1 установлен у 3 человек, генотип 3 – у 2-х.

Таким образом, генотип 1 преобладал во всех группах, особенно при ЛУ-ТБ; генотип 3 также встречался часто, тогда как генотип 2 был выявлен лишь у одного пациента (ЛЧ-ТБ + ВГС).

Среди пациентов с ЛЧ-ТБ/ВГС ± ВИЧ фиброз печени F4 (цирроз печени) не выявлялся. Большинство пациентов (n=8) имели стадии фиброза F0–F2, у одного пациента установлен F3.

Всем пациентам определялись уровни коллагена IV (C IV) и проколлагена III типа (P III N-P) в сыворотке крови. Известно, что повышенная продукция этих маркеров гепатоцитами играет ключевую роль в формировании и прогрессировании фиброза при хроническом вирусном гепатите С.

Установлено, что:

- при F0–F2 показатели составили: коллаген IV – $45,3 \pm 24,2$ ng/ml; проколлаген P III N-P – $345,3 \pm 302,1$ ng/ml;
- при F3: коллаген IV – $432,3 \pm 145,2$ ng/ml; проколлаген P III N-P – $624,1 \pm 248,3$ ng/ml (при норме <30 ng/ml).

В процессе противовирусного лечения отмечалось снижение исходно повышенного содержания аутоантител к коллагенам III и IV типов. У пациентов с фиброзом F0–F2 показатели нормализовались, тогда как при F3 – снижались, оставаясь при этом достоверно выше нормы.

В группе пациентов с ЛЧ-ТБ ДНК ВГВ (по данным ПЦР) выявлена лишь у одного больного из 9 (11,1%), при вирусной нагрузке <100 МЕ/мл; терапия не потребовалась. В группе ЛУ-ТБ ДНК ВГВ (качественно)

выявлена у 6 пациентов (46,2%); у одного из них вирусная нагрузка превышала 2000 МЕ/мл, в связи с чем была назначена терапия тенофовиром в дозе 300 мг/сут постоянно.

У пациентов с ЛЧ-ТБ/ВГС показатели биохимического анализа крови при поступлении находились в пределах нормы или не превышали допустимые значения для начала приема ПТЛП (первой степени).

Пациентам с ЛЧ-ТБ назначалась схема химиотерапии с учетом минимизации риска лекарственного взаимодействия между ПТЛП и ПППД. В схему включались новые и перепрофилированные препараты: беквакин, линезолид, моксифлоксацин, претоманид

АРТ назначалась с использованием схем на основе долутегравира, тенофовира, эмтрицитабина или ламивудина, характеризующихся безопасным лекарственным взаимодействием.

В схемы противовирусного лечения ВГС у 5 пациентов включались софосбувир и даклатасвир, у 4-х софосбувир и велпатасвир. По данным ПЦР РНК ВГС, через 4 недели лечения у 6 пациентов вирусная нагрузка не определялась, еще у 2 пациентов – через 8 недель. Общая продолжительность курса составила 12 недель, по окончании лечения ПЦР РНК ВГС не выявлялась в 100% случаях.

Анализ переносимости комбинированного лечения (ПТЛП, АРТ и противовирусной терапии ВГС) показал:

- среди пациентов с ЛЧ-ТБ/ВГС ± ВИЧ нежелательные явления (НЯ) зарегистрированы в 11,1% случаев (1 из 9) – у одного пациента развилась антибиотик-ассоциированная диарея, отмена ПТЛП не требовалась;
- среди пациентов с ЛУ-ТБ/ВГС ± ВИЧ частота НЯ составила 30,8% (4 из 13): у трех пациентов зарегистрирована антибиотик-ассоциированная диарея, у одного – удлинение интервала QTcF I степени.

Антибиотик-ассоциированная диарея наблюдалась при приеме фторхинолонов и линезолида; в кале пациентов выявлялись токсины А и В *Clostridium difficile*. Купирование симптомов достигалось временной отменой указанных препаратов и проведением курса ванкомицина per os.

Удлинение интервала QTcF на ЭКГ фиксировалось до I степени и не превышало 500 мс; коррекции терапии не требовалось, проводился мониторинг электролитов и ЭКГ в динамике.

Выводы:

- У пациентов с ЛЧ-ТБ/ВИЧ/ВГС проведение противовирусной терапии ВГС необходимо для предупреждения развития токсического гепатита. Хронический ВГС увеличивает риск лекарственного повреждения печени (ЛПП) у этих пациентов.
- Частота нежелательных явлений при одновременном применении ПТЛП, АРТ и ПППД составила 22,7%. Серьезных отклонений в состоянии здоровья в группе исследования не зарегистрировано.
- У пациентов с ЛЧ-ТБ и сопутствующим ВГС возможно одновременное проведение лечения туберкулеза и противовирусной терапии, что позволяет снизить риск развития лекарственного поражения печени. Наиболее целесообразным является использование коротких режимов лечения туберкулеза препаратами второго ряда в сочетании с ПППД.
- Исследование сывороточных маркеров фиброза (коллаген IV, проколлаген Р III N-Р) может применяться для оценки наличия и выраженности фиброза печени у пациентов с хроническим ВГС.

Литература

1. Доклад ВОЗ о глобальном гепатите за 2024 год // <https://www.who.int/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day>.
2. Мордык А.В., Кондря А. В., Гапоненко Г. Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туберкулез и болезни легких. – 2010.
3. Возненко А.А., Аксенова В. А., Одинец В. С. Опыт применения Урсосана в качестве гепатопротекторного средства у больных туберкулезом органов дыхания. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 5. – С. 26–32.
4. Ashkin A, Alexis A, Ninneman M, Tresgallo RR, Ashkin D, Peloquin CA. Concomitant Treatment of Tuberculosis and Hepatitis C Virus in Coinfected Patients Using Serum Drug Concentration Monitoring. Open Forum Infect Dis. 2023 May 4;10(6):ofad237. doi: 10.1093/ofid/ofad237.

Материалы I Международного конгресса специалистов СНГ
в области респираторного здоровья

5. Kempker RR, Alghamdi WA, Al-Shaer MH, Burch G, Peloquin CA. 2019. A Pharmacology Perspective on Simultaneous Tuberculosis and Hepatitis C Treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 63:10.1128/aac.01215-19. <https://doi.org/10.1128/aac.01215-19>

Исполнительный комитет Содружества Независимых Государств
Министерство здравоохранения Республики Беларусь
ГУ «Республиканский научно-практический центр
пульмонологии и фтизиатрии»

Актуальные вопросы респираторного здоровья

Материалы I Международного конгресса
специалистов СНГ
в области респираторного здоровья

(30–31 октября 2025, Минск)

Научное электронное издание

Минск
«Профессиональные издания»
2025