

ПАЦИЕНТ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ И КОМОРБИДНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ (ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, ПАРЕНТЕРАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ): ОДНОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ветушко Д.А., Жаворонок С.В., Солодовникова В.В., Глинская Т.Н., Яцкевич Н.В.

ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии»
УО "Белорусский государственный медицинский университет"

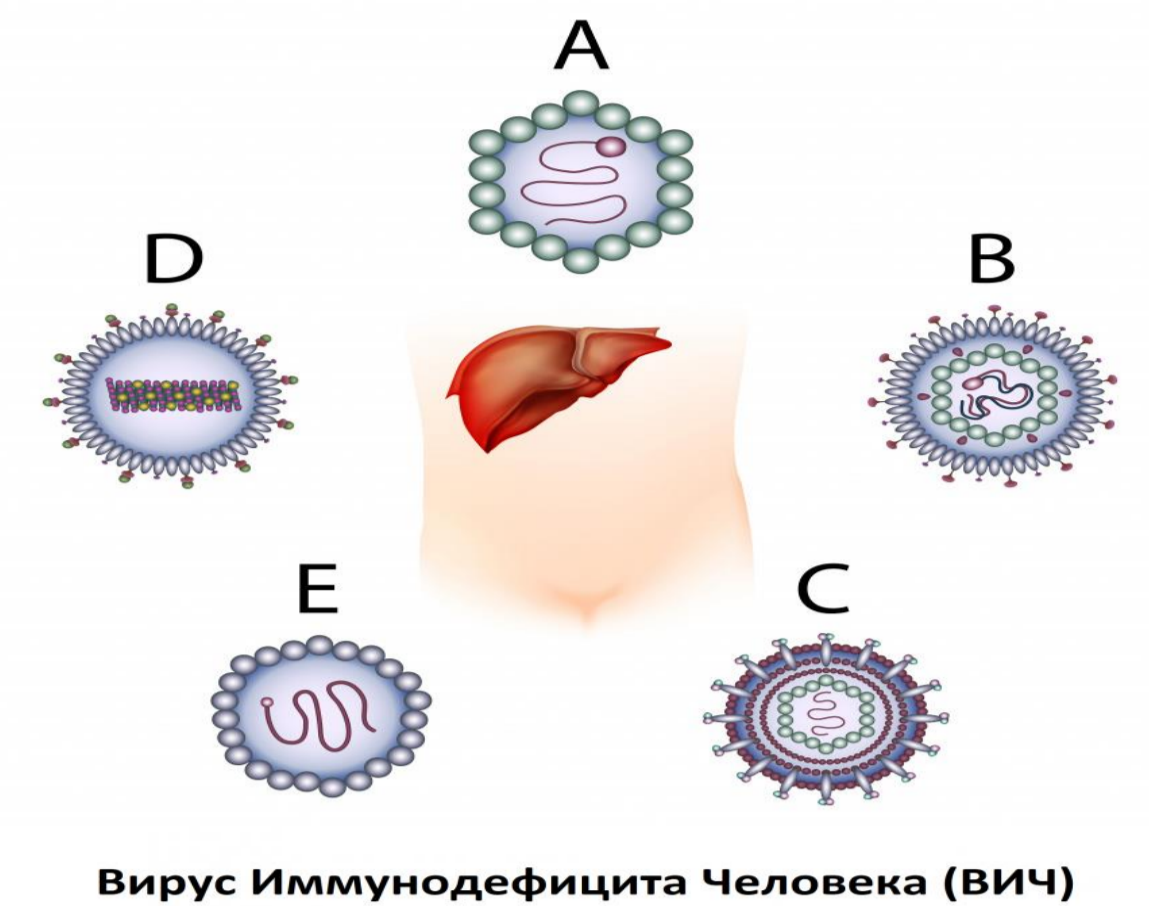
✓Туберкулез, ВИЧ - инфекция, парентеральные вирусные гепатиты - глобальная медицинская и социальная проблемы во многих странах мира.
✓Пациенты с ранее существовавшим заболеванием печени имеют повышенный риск развития лекарственного поражения печени (ЛПП) при противотуберкулезной терапии.
✓Алкоголизм и алкогольная болезнь печени являются независимыми факторами, связанными с повреждением печени при применении большинства противотуберкулезных лекарственных препаратов (ПТЛП), в том числе из-за снижения уровня глутатиона в плазме и печени.
✓Вирусные гепатиты В и С также в значительной степени способствуют повышению ЛПП при применении ПТЛП.
✓Среди больных туберкулезом органов дыхания с сопутствующим хроническим вирусным гепатитом В отмечается высокая распространенность ЛПП – до 80,8%.

Объект исследования: пациенты с туберкулезом органов дыхания в сочетании с ВИЧ-инфекцией и парентеральными вирусными гепатитами (ТБ/ВИЧ/ХВГС/ХВГВ), госпитализированные в клинику РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии.

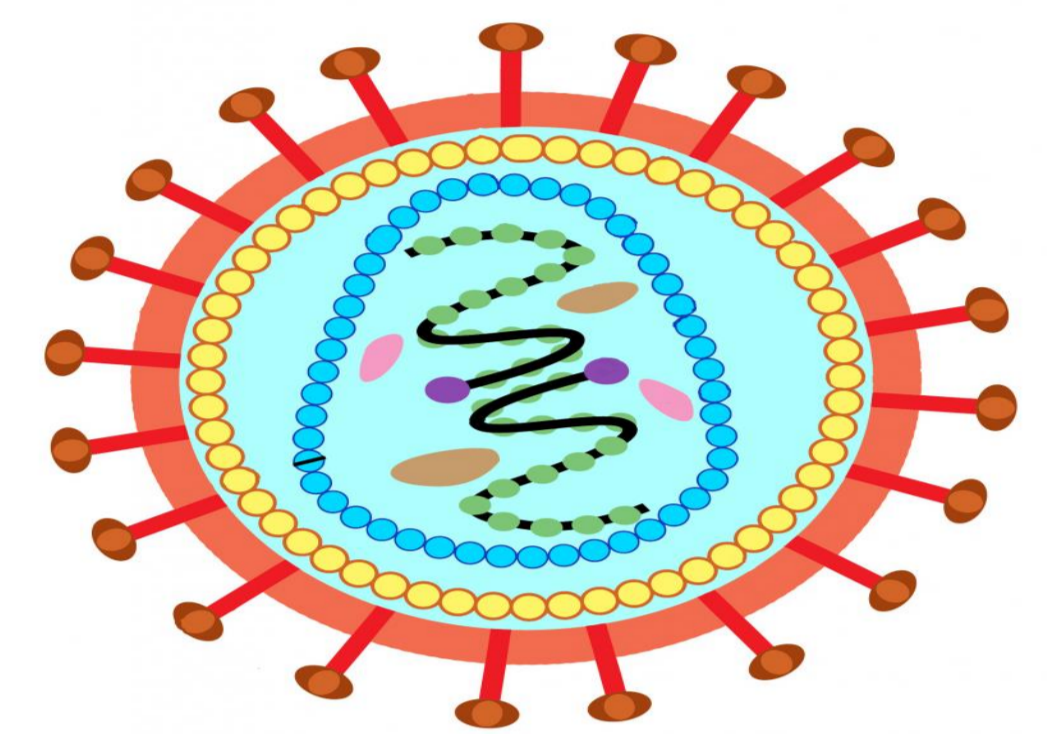
Предмет исследования: эффективность лечения пациентов с ко-инфекцией (ТБ/ВИЧ/ХВГС/ХВГВ), отличительные особенности клинических проявлений и наличие нежелательных явлений при различных схемах противотуберкулезной и противовирусной терапии у пациентов с ТБ/ВИЧ/ХВГС/ХВГВ, факторов, влияющих на эффективность лечения.

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

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ



Вирус Иммунодефицита Человека (ВИЧ)



С 2024 года начато формирование проспективной группы исследования с одновременным назначением пациентам химиотерапии ПТЛП, АРТ (постоянный прием), препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). В исследование включены 5 пациентов с ЛЧ-ТБ и коморбидным ВГС (подобрана схема ВРАL+Mfx), 8 пациентов с ЛУ-ТБ и коморбидными ВГС и/или ВГВ с /без ВИЧ-инфекции.

Длительность химиотерапии с использованием коротких режимов у ЛЧ-ТБ составит 4 до 6 месяцев, ЛУ-ТБ от 5,5 до 9 месяцев (и более), длительность противовирусного лечения ВГС – 12 недель, при необходимости до 24 недель, противовирусное лечение ВИЧ – постоянно.

Все пациенты получают химиотерапию с учетом тестов лекарственной чувствительности к МБТ, у пациентов с ЛЧ-ТБ не включаются в схему изониазид и рифампицин (рифапетин) в связи с нежелательным лекарственным взаимодействием с ПППД, в схему входят новые и перепрофилированные ПТЛП (бедаквилин, линезолид, клофазимин, циклосерин, левофлоксацин/моксифлоксацин или даламанид, претоманид); с учетом безопасного лекарственного взаимодействия получают АРВТ – долутегравир, тенофовир, эмтрицитабин (или ламивудин). В схему лечения ВГС включены софосбувир и даклатасвир (или велпатасвир).

Схемы комбинированного лечения пациентов с ТБ/ВГС/ВИЧ (основная группа и группа сравнения (проспективное исследование))

Лекарственная чувствительность микобактерий	Схема ПТЛП	Схема АРВТ	Схема ПППД	Количество пациентов
1	2	3	4	
ЛЧ-ТБ	Bdq, Lzd, Mfx, Pa	-	SOF/ DCV	4
ЛЧ-ТБ/ВИЧ	Bdq, Lzd, Mfx, Pa	DTG TDF FTC или ЗТС	SOF/ DCV	1
ЛУ-ТБ	Bdq, Lzd, Cfz, Cs, Lfx или Dlm	-	SOF / VEL SOF/ DCV	2 3
ЛУ-ТБ/ВИЧ	Bdq, Lzd, Cfz, Cs, Lfx или Dlm	DTG TDF FTC или ЗТС	SOF/ VEL SOF/ DCV	2 1
итого				13

Анализ соответствия химиотерапии ПТЛП моделям лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза и оценка переносимости химиотерапии ПТЛП, АРТ и противовирусного лечения ВГС показал, что среди пациентов ЛЧ-ТБ/ВГС ± ВИЧ нежелательные явления (НЯ) развивались в 20,0% (1 из 5) случаев (у одного пациента развилась антибиотик ассоциированная диарея), отмена ПТЛП не требовалась. У пациентов ЛУ-ТБ/ВГС ± ВИЧ НЯ регистрировалось в 37,5% (3 из 8), (у двух пациентов регистрировалась антибиотик ассоциированная диарея, у одного удлинение интервала QTcf до 1 степени).

Антибиотик ассоциированная диарея развивалась при приеме фторхинолонов и линезолида, в анализах кала пациентов определялись токсины А и В *Cl. difficile*.

Временная отмена выше указанных антибиотиков (фторхинолонов и линезолида) и курс ванкомицина per os по схеме позволяло купировать проявления данного нежелательного явления.

Удлинение интервала QTcf на ЭКГ фиксировалось до I степени и не превышало 500 мс., требовалось наблюдение и контроль электролитов, ЭКГ в динамике, связано с приемом ПТЛП удлиняющих QTcf.



Выводы:

1. Ко-инфекция ЛЧ-ТБ/ВИЧ-инфекция и ВГС чаще регистрируется у людей трудоспособного возраста от 28 лет до 56 лет, средний возраст 42,7 года.
2. Эффективность противотуберкулезной терапии в ретроспективной группе пациентов с ЛЧ-ТБ/ВИЧ/ВГС остается низкой (88,6%) и требует комплексного подхода к проводимому лечению и мониторингу для ее повышения.
3. Для предупреждения развития токсического гепатита необходимо лечение ВГС у пациентов с ЛЧ-ТБ/ВИЧ/ВГС. Хронический ВГС увеличивает риск лекарственного повреждения печени (DILI) у этих пациентов;
4. Пациентов с ЛЧ-ТБ и сочетанным вирусным гепатитом С возможно одновременно лечить и предотвращать развитие лекарственного поражения печени при назначении коротких режимов лечения ТБ препаратами второго ряда и ПППД.
5. Изучение сывороточных маркеров фиброза (коллаген IV, проколлагена, гиалуроновой кислоты) позволит с высокой вероятностью оценить его наличие и тяжесть у больных циррозом печени.