

УДК 616-002.5-08:616.98:578.828:616.36-002

## **МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ОРГАНИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И/ИЛИ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С: ОПЫТ РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА КОМОРБИДНОЙ (СОЧЕТАННОЙ) ПАТОЛОГИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

**Д.А.Ветушко, Т.Н.Глинская, Д.М.Журкин, Д.А.Климук, Ж.А.Саприкина,  
Е.М.Скрягина, В.В.Солодовникова, Г.Л.Гуревич**

Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии,  
Долгиновский тракт, 157, 220080, г. Минск, Республика Беларусь

*В рамках деятельности Республиканского центра коморбидной (сочетанной) патологии для пациентов с туберкулезом реализован междисциплинарный подход (взаимодействие врача-фтизиатра и врача-инфекциониста в процессе одновременного проведения пациенту с туберкулезом легких (МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ)) и коморбидными ВИЧ-инфекцией и /или вирусным гепатитом С противотуберкулезного и противовирусного лечения). Продемонстрированы организационные преимущества и клиническая эффективность одновременного проведения противотуберкулезного и противовирусного лечения.*

*Ключевые слова: туберкулез; ВИЧ-инфекция; гепатит С; междисциплинарный подход.*

Актуальной медико-социальной проблемой для стран Восточной Европы и Центральной Азии (ВЕЦА) является лекарственно устойчивый туберкулез, в том числе, с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). Регион ВЕЦА имеет самые высокие показатели распространенности МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, когда наблюдается устойчивость к противотуберкулезным лекарственным средствам (ПТЛС) первого ряда и имеется низкая эффективность лечения ПТЛС резервного ряда. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) поставила задачу к 2035 году добиться снижения смертности от туберкулеза на 95% и снижения заболеваемости туберкулезом на 90% по отношению к цифрам 2015 года; ликвидация эпидемии туберкулеза относится к задачам, поставленным в рамках достижения Целей устойчивого развития, и реализуется через стратегию по ликвидации туберкулеза [1].

Проблема ВИЧ-инфекции также актуальна для региона ВЕЦА, в котором за последние десять лет число ВИЧ-инфицированных лиц выросло в 20 раз и составляет около 1,4 млн чел. В странах ВЕЦА только в 2018г. диагностированы 141552 новых случая ВИЧ-инфекции (доклад ЮНЭЙДС, 2020).

По оценкам Международной организации труда (МОТ), 80% ВИЧ-инфицированных граждан, проживающих в странах Содружества Независимых Государств (СНГ), относятся к трудоспособному населению, 75% – моложе 30 лет (для сравнения – в Западной Европе их доля составляет 33%). В основном, новые случаи ВИЧ-инфекции возникают среди ключевых групп населения, особенно людей, употребляющих инъекционные наркотики [2].

У людей, живущих с ВИЧ, вероятность появления активного туберкулеза в 20–40 раз выше, чем у людей, не инфицированных ВИЧ. ВИЧ и туберкулез формируют смертельную комбинацию болезней, каждая из которых ускоряет прогрессирование другой, обуславливая снижение вероятности благоприятного исхода лечения. Поскольку в Европейском регионе ВОЗ есть тенденция к увеличению числа новых случаев ВИЧ-инфекции, частота сочетанной инфекции туберкулез/ВИЧ среди больных туберкулезом также резко возросла в период 2010–2019гг. с 7 до 12%. Жизненно важными являются незамедлительное выявление таких случаев и назначение соответствующего лечения. К сожалению, сравнение фактических данных с прогнозными цифрами математических

моделей демонстрирует, что пациенты выявляются недостаточно. В 2019г. были выявлены лишь 82% пациентов от расчетного количества лиц с сочетанной инфекцией туберкулез/ВИЧ, а в группе выявленных пациентов с данной сочетанной патологией антиретровирусная терапия (АРТ) была предложена только 76% пациентов. Общий пробел в предоставлении АРТ составил 38% [1].

Всемирная ассамблея здравоохранения на своей шестьдесят девятой сессии одобрила новую Глобальную стратегию сектора здравоохранения по ВИЧ на 2016–2021гг. Координационный совет Объединенной программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС) консенсусом принял новую Глобальную стратегию по СПИДу на 2021–2026 гг., чтобы каждая страна и каждое сообщество вышли на путь искоренения СПИДа как угрозы общественному здоровью к 2030 году. На смену стратегии 90-90-90 приходит стратегия 95-95-95 (удельный вес выявленных, знающих про свой статус, получающих АРТ, достигающих результативного лечения – снижения вирусной нагрузки) [2]. Для снижения смертности ВОЗ рекомендует применять 12-компонентный подход на основе сотрудничества в области туберкулеза и ВИЧ-инфекции, включая меры по профилактике и лечению инфекции и болезни [3].

Около 185–200 миллионов человек в мире заражены вирусом хронического гепатита С (ВГС), две трети из них проживают в регионе ВЕЦА. Самый высокий показатель инфицирования ВГС отмечен у лиц, употребляющих наркотики (80–90%). ВГС-инфекция является одной из основных причин печеночной и внепеченочной заболеваемости и смертности. В 2019г. от заболеваний печени, связанных с ВГС, умерли 290000 человек.

В мае 2016г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла первую Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусным гепатитам на 2016–2021гг. Стратегия подчеркивает важнейшую роль всеобщего охвата услугами здравоохранения и устанавливает целевые показатели, согласующиеся с Целями ООН в области устойчивого развития. Стратегия направлена на ликвидацию вирусного гепатита как проблемы общественного здравоохранения путем снижения числа новых случаев заражения вирусным гепатитом на 90% и снижения смертности от вирусного гепатита на 65% к 2030г. Для устранения вирусного гепатита как угрозы общественному здоровью необходимо, чтобы 90% инфицированных были диагностированы, а 80% из них прошли лечение [4].

В настоящее время междисциплинарный подход к лечению пациентов, страдающих одновре-

менно МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ), ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, предусматривающий одновременное лечение трех коморбидных инфекционных заболеваний, находится в стадии становления. Традиционная тактика основана на последовательном лечении инфекций, что создает дополнительные эпидемиологические риски и повышает вероятность неблагоприятного течения того заболевания, лечение которого отсрочено. Прогрессирование у пациента одного из коморбидных инфекционных заболеваний ведет к наличию противопоказаний к специфической терапии сопутствующей патологии либо к непереносимости/плохой переносимости лечения из-за более частого развития выраженных нежелательных явлений. Как правило, при диагностировании туберкулеза пациента переводят в противотуберкулезную организацию. Фтизиатрам приходится решать проблемы, связанные с применением ПТЛС и неблагоприятным течением коморбидных заболеваний. Развитие токсического поражения печени, резкий подъем уровня печеночных ферментов на фоне приема ПТЛС могут привести к прекращению лечения МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ) либо к переносу назначения химиотерапии на неопределенное время [5]. По нашим данным, 32,0% пациентов с МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ) в сочетании с коморбидной патологией имеют повышение печеночных ферментов и нуждаются в прерывании лечения в течение длительной химиотерапии.

Возникающие нежелательные явления, непереносимость лечения, потеря для наблюдения и перевод пациентов с туберкулезом на симптоматическое лечение, несвоевременное назначение противотуберкулезной химиотерапии снижают эффективность лечения МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ) и приводят к распространению лекарственно устойчивого туберкулеза среди населения [5]. Таким образом, проблема сочетанной инфекции – МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ), ВИЧ-инфекции и/или ВГС – актуальна в современной фтизиатрии. Нами апробирован междисциплинарный подход, основанный на тесном взаимодействии врача-фтизиатра и врача-инфекциониста в процессе одновременного проведения пациенту двух или трех видов лекарственной терапии: химиотерапии туберкулеза современными ПТЛС, АРТ и/или применения препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) (для лечения ВГС) [6].

**Цель** исследования – оценить эффективность оказания высокотехнологичной медицинской помощи в стационарных условиях пациентам с лекарственно устойчивым туберкулезом легких (МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ)) в сочетании с другими ин-

фекционными заболеваниями (ВИЧ-инфекция и/или вирусный гепатит С) в рамках междисциплинарного подхода (при взаимодействии врача-фтизиатра и врача-инфекциониста в процессе одновременного проведения пациенту противотуберкулезного и противовирусного лечения).

**Материал и методы.** Объектом исследования явились 34 пациента с туберкулезом легких (МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ)) в сочетании с коморбидной инфекционной патологией (ВИЧ-инфекция и/или вирусный гепатит С), получающие одновременное лечение имеющихся инфекционных заболеваний в стационарных условиях государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии» (РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии).

**Результаты и обсуждение.** Для реализации междисциплинарного подхода были предприняты организационные решения: налажены тесные связи с инфекционной службой и центрами СПИД в части постановки диагнозов коморбидной инфекционной патологии (ВИЧ-инфекция и/или ВГС), информирования пациента, эпидемиологическим аспектам, консультативной помощи, вопросам назначения специфической терапии и ее коррекции, логистики лекарственного обеспечения (АРТ и противовирусные препараты прямого действия) по принципу «вслед за пациентом», мониторинга иммунологических параметров (вирусная нагрузка) и данных ультразвуковой эластографии печени. Важным шагом явилось создание на базе РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии Центра коморбидной (сочетанной) патологии для пациентов с туберкулезом (далее – Центр коморбидной патологии) [7]. Перечень коморбидной патологии у пациентов с туберкулезом в действительности гораздо шире, чем обсуждаемый в данной статье спектр. Создание данной структуры, ее нормативное и кадровое обеспечение позволили систематизировать процесс отбора и направления профильных пациентов для получения лечения совокупности имеющихся инфекционных заболеваний (туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВГС).

За 10 месяцев работы в Центр коморбидной патологии были госпитализированы 34 пациента с туберкулезом легких (МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ)) и коморбидной инфекционной патологией: 15 пациентов с туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией и ВГС (44,1%); 19 пациентов – в сочетании только с ВГС (55,9%). У 21 пациента из 34 был диагностирован впервые выявленный туберкулез, у 13 пациентов – рецидив заболевания либо иной ранее леченый случай туберкулеза (соответственно 61,8% и 38,2%).

Пациентам проводился весь комплекс обследований, осуществлялось лечение согласно действующим протоколам (в отношении основного и коморбидных инфекционных заболеваний), организовывались консультации других врачей-специалистов.

Все пациенты с туберкулезом легких (МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ)) получали химиотерапию с учетом тестов лекарственной чувствительности микобактерий туберкулеза, в схему входили новые и перепрофилированные ПТЛС (бедаквилин, линезолид, клофазимин, циклосерин, левофлоксацин/моксифлоксацин или деламанид, претоманид).

Впервые была диагностирована ВИЧ-инфекция у 4 пациентов с туберкулезом легких (МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ)): с соблюдением регламентированной процедуры информирования данным пациентам назначена показанная АРВТ. Подход к назначению сочетанной лекарственной терапии основывался на международных подходах и современных рекомендациях ВОЗ при непосредственном участии врача-инфекциониста. С учетом безопасного лекарственного взаимодействия пациенты с коморбидной ВИЧ-инфекцией получали АРВТ – долутегравир, тенофовир, эмтрицитабин. Из 15 пациентов с ВИЧ-инфекцией у 11 пациентов (73,3%) потребовалась коррекция ранее назначенной терапии для успешного проведения противотуберкулезного лечения. В рамках коррекции АРВТ, в частности, проводилась замена эфавиренза или невирапина, в связи с нежелательным их взаимодействием с компонентом противотуберкулезной химиотерапии бедаквилином (эфавиренз и невирапин снижают уровень или эффективность бедаквилина, влияя на метаболизм печеночного/кишечного фермента CYP3A4, а также увеличивают интервал QTc) на долутегравир. Были обеспечены мониторинг концентрации РНК ВИЧ в плазме крови (вирусная нагрузка ВИЧ) и исследование количества CD4+ лимфоцитов всем пациентам. Положительная динамика показателей в процессе лечения (АРВТ) отмечена у 12 пациентов (80%), вирусная супрессия достигнута у 13 пациентов (86,7%).

После установления окончательных результатов теста на лекарственную чувствительность возбудителя туберкулеза корректировалась схема химиотерапии. Из 21 пациента с впервые выявленным лекарственно устойчивым туберкулезом шести пациентам (в 28,6% первичных случаев), потребовалась коррекция противотуберкулезного лечения с учетом выявления устойчивости к фторхинолонам (Fq). В стандартной схеме левофлоксацин был заменен на деламанид. Абациллирова-

ние было достигнуто у 20 пациентов (95,2%), в том числе, в сроки менее 3 месяцев – у 18 (85,7%); положительная клинико-рентгенологическая динамика отмечена у 20 пациентов (95,2%). В настоящее время 38,0% пациентов продолжают химиотерапевтическое лечение туберкулеза.

Специфическая терапия ВГС за период функционирования Центра коморбидной патологии была начата 32 пациентам (94,1%), в том числе, у 26 (76,5%) она к настоящему времени завершена. В схему лечения ВГС у 20 пациентов в стационарных условиях были включены софосбувир и даклатасвир, у 12 пациентов – софосбувир и велпатасвир, относящиеся к ПППД. Курс приема пациентами ПППД для лечения ВГС составил 12 недель. В настоящее время 6 пациентов (17,6%) продолжают лечение ВГС. Результативность лечения достигнута у 28 пациентов, или в 82,3% случаев (вирусная нагрузка не определялась через 4 недели лечения у 24; на 8-й неделе – у 4 пациентов). Из завершивших лечение (26 пациентов, 76,5%), достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 12 недель (УВО12) у 20 пациентов (ПЦР РНК качественно и количественно с чувствительностью менее 15МЕ/мл не определялась); через 24 недели (УВО24) – у 12 пациентов, остальные пациенты еще не прошли контрольные точки обследования. У двух пациентов с впервые диагностированным ВГС (впервые выявлен anti-HCV(+) положительный) проводится дальнейшее исследование ВГС методом ПЦР качественно и количественно, определение вирусной нагрузки (ВН) и генотипа ВГС для назначения противовирусного лечения.

Особое внимание при лечении пациентов с туберкулезом и коморбидными инфекционными заболеваниями уделяется отслеживанию нежелательных явлений, возникающих при комплексном лечении пациентов, а также лекарственному взаимодействию. Для определения степени тяжести развившегося нежелательного явления используется «Шкала оценки степени тяжести» – Справочный документ PV-TB-D12, версия: 5.0; дата: 27 ноября 2017г. Взаимодействие лекарственных средств оценивается с помощью международных интернет-порталов Medscape [8] и HIV Drug Interactions Liverpool [9].

С учетом степени тяжести нежелательных явлений, других отклонений в состоянии здоровья пациента принимается решение (включая рекомендации врача-инфекциониста, других врачей-специалистов) о целесообразности продолжения данной схемы химиотерапии туберкулеза, ее модификации (дозы, кратность, длительность, отмена)

и противовирусного лечения. Данный подход используется на протяжении всего периода проведения химиотерапии, в том числе, при ее смене или модификации, позволяет предотвратить развитие нежелательных явлений, либо избежать снижения эффективности одного из лекарственных средств.

В рамках описываемого периода деятельности Центром коморбидной патологии обеспечены преемственность с другими противотуберкулезными организациями в вопросах отбора и направления профильных пациентов; с организациями здравоохранения, оказывающими медицинскую помощь пациентам с инфекционной патологией (ВИЧ-инфекцией и ВГС), в вопросах диагностики и лечения коморбидных инфекционных заболеваний, включая получение пациентами компонентов АРВТ и противовирусного лечения ВГС и мониторинг вирусологического ответа на проводимое специфическое лечение. На постоянной основе Центр коморбидной патологии принимает участие в заседаниях Республиканского консилиума по организации и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза, осуществляет консультации организаций здравоохранения посредством телемедицинского консультирования.

**Вывод.** Реализуемый в стационарных условиях Центром коморбидной патологии междисциплинарный подход по организации оказания централизованной медицинской помощи пациентам с туберкулезом легких (МЛУ-ТБ (ШЛУ-ТБ)) и коморбидными ВИЧ-инфекцией и/или ВГС достаточно эффективен.

### Литература

1. Global Tuberculosis Report WHO, 2020 [Electronic resource]. – Mode of access: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>. – Date of access: 04.06.2021.
2. Координационный совет программы ЮНЭЙДС принял новую Глобальную стратегию по СПИДу, которая прокладывает путь к искоренению СПИДа к 2030 году [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://belarus.un.org/ru/123234-koordinacionnyy-sovet-programmy-yuneyds-prinyal-novuyu-globalnuyu-strategiyu-po-spidu>. – Дата доступа: 04.06.2021.
3. Туберкулез: основные факты [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. – Дата доступа: 04.06.2021.
4. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусным гепатитам на 2016–2021гг. [Электронный ресурс]. – ВОЗ, 2016 июнь. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250042>. – Дата доступа: 21.06.2022.

5. Асратян, А.А. Туберкулез в сочетании с парентеральными вирусными гепатитами: заболеваемость сочетанными формами [Электронный ресурс] / А.А.Асратян, Д.В.Соловьев, Е.В.Русакова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №11. – С.54–57. – Режим доступа: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-11-54-57>. – Дата доступа: 21.06.2022.
6. Tuberculosis, HIV, and viral hepatitis diagnostics in Eastern Europe and Central Asia: high time for integrated and people-centred services [Electronic resource] / M.Dara [et. al] // Lancet Infect Dis. – 2020 Feb. – V.20, Iss.2. – e47–e53. – Mode of access: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30524-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30524-9/fulltext). – Date of access: 21.06.2022.
7. О создании Республиканского центра коморбидной патологии: приказ Министерства здравоохранения Респ. Беларусь, 24 авг. 2021г., №1012.
8. Medscape: Drug Interaction Checker. – Mode of access: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>. – Date of access: 21.06.2022.
9. HIV Drug Interactions: Drug Interaction Checker Lite. – Mode of access: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>. – Date of access: 21.06.2022.

**INTERDISCIPLINARY APPROACH TO ORGANIZING OF HOSPITAL TREATMENT OF PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS, HIV INFECTION AND/OR VIRAL HEPATITIS C: EXPERIENCE OF THE REPUBLICAN CENTER FOR COMORBID (CONCOMITANT) PATHOLOGY FOR PATIENTS WITH TUBERCULOSIS**

**D.A.Viatushka, T.N.Glinskaya, D.M.Zhurkin, D.A.Klimuk, Zh.A.Saprykina, A.M.Skrahina, V.V.Solodovnikova, H.L.Hurevich**

Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and Phtisiology, 157, Dolginovsky tract, 220080, Minsk, Republic of Belarus

An interdisciplinary approach (interaction of a phthisiatrician and an infectious disease physician in process of simultaneously providing anti-tuberculosis and antiviral treatment to patients with drug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB (XDR-TB)) and comorbid HIV infection and/or viral hepatitis C) has been implemented as a part of activities of the Republican Center for Comorbid (Combined) Pathology for patients with tuberculosis. Organizational advantages and clinical effectiveness of simultaneous anti-tuberculosis and antiviral treatment have been demonstrated.

Keywords: tuberculosis; HIV-infection; hepatitis C; interdisciplinary approach.

**Сведения об авторах:**

**Ветущко Дмитрий Александрович;** ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», врач-фтизиатр (заведующий) туберкулезного (легочного множественно лекарственно-устойчивых форм) отделения для взрослых №2, зав. республиканским центром коморбидной патологии; тел.: (+37517) 3954356; e-mail: da\_vetushko@bk.ru.

**Глинская Татьяна Николаевна,** канд. мед. наук, доцент; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», ученый секретарь; тел.: (+37517) 3610361; e-mail: glinsky@tut.by.

**Журкин Дмитрий Михайлович;** ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», зам. директора по организационно-методической работе; тел.: (+37529) 7766352; e-mail: dmitry\_zhurkin@yahoo.com.

**Климук Дмитрий Александрович;** ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», зав. фтизиопульмонологическим отделом мониторинга и оценки; тел.: (+37529) 9823266; e-mail: dzklm99@yahoo.com.

**Саприкина Жанна Александровна;** ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», зав. отделом мониторинга и оценки противотуберкулезных мероприятий; тел.: (+37517) 3738749; e-mail: zhanna.sapr@gmail.com.

**Скрягина Елена Михайловна,** д-р мед. наук, профессор; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», зам. директора по научной работе; тел.: (+37529) 6799871; e-mail: niipulm@tut.by, niipulm@rncpcf.by, alena.skrahina@gmail.com.

**Солодовникова Варвара Валерьевна;** ГУ «РНПЦ пульмонологии и фтизиатрии», отдел лабораторной диагностики и лечения туберкулеза, ведущий научный сотрудник; тел.: (+37517) 3738795; e-mail: varvaras@tut.by.

**Гуревич Геннадий Львович,** д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент НАН Беларуси; ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии», директор; тел.: (+37517) 3738795; e-mail: niipulm@tut.by; niipulm@rncpcf.by.