

Эйсмонт Н.В.¹, Скорняков С.Н.²

Влияние высокоактивной антиретровирусной терапии на эффективность стационарного лечения туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции

1 - Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловский областной противотуберкулезный диспансер, 2 - ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Екатеринбург

Eismont N.V., Skorniyakov S.N.

Effects of highly active antiretroviral therapy on the effectiveness of inpatient treatment of tuberculosis in patients with advanced stages of HIV infection

Резюме

Проведено проспективное исследование результатов лечения туберкулеза у 389 больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции с началом проведения ВАРТ в период интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза. ВАРТ чаще назначали туберкулезом и 4В стадией ВИЧ-инфекцией. При отсутствии ВАРТ происходила генерализация туберкулеза. Пациенты, получавшие ВАРТ, достоверно чаще выбывали из стационара с хорошим результатом лечения туберкулеза и прекращением бактериовыделения и достоверно реже умирали в стационаре или имели при выписке неудовлетворительный результат лечения туберкулеза. Побочное действие ВАРТ зарегистрировано у каждого десятого пациента и возникало в 6,4 раза чаще, чем от приема противотуберкулезных препаратов. Купирование развившегося побочного действия ВАРТ происходило в течение 1-2-х месяцев. Схему ВАРТ в результате развившегося побочного действия антиретровирусных препаратов инфекционисту пришлось поменять только в 2,9% случаев. При лечении туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции ВАРТ необходимо назначать в период проведения интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза и совместно с врачом-инфекционистом в первые 2 месяца мониторировать возможность развития у больного побочных реакций.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, ВАРТ.

Summary

A prospective study of treatment outcomes of tuberculosis in 389 patients with advanced HIV infection with the initiation of HAART during the intensive phase of TB chemotherapy. HAART often prescribed TB and 4B advanced HIV infection. In the absence of HAART occurred generalization of tuberculosis. Patients receiving HAART were significantly more often dropped out of the hospital with a good result of treatment of tuberculosis and the cessation of bacterial isolation and significantly fewer were dying in hospital or at discharge had an unsatisfactory outcome of tuberculosis treatment. Side effects reported HAART one in ten patients and occurred 6.4 times more frequently than from taking anti-TB drugs. Cropped which developed side effects of HAART occurred within 1 to 2 months. Scheme of HAART as a result of established side effects of antiretroviral drugs infectious diseases had to change only in 2.9% of cases. In the treatment of tuberculosis in patients with advanced HIV infection, HAART should be necessary to appoint during the intensive phase of TB chemotherapy in association with infectious diseases physician in the first 2 months of monitored possibility of patient adverse reactions.

Keywords: tuberculosis, HIV-infected, HAART.

Введение

Лечение туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции сопряжено с большими трудностями [5-7]. Исследователи, оценивавшие результаты лечения туберкулеза у этих пациентов, отмечали не высокую его

эффективность: негативация мокроты - в 18,4-36,0% и закрытие полостей распада легочной ткани - в 4,1-38,9% случаев. Однако при назначении высокоактивной антиретровирусной терапии (ВАРТ), эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией повышалась до

Таблица 1. Основные характеристики больных туберкулезом в сочетании с поздними стадиями ВИЧ-инфекции

Характеристика больных		получавшие ВАРТ, n=202 (1-я группа)	не получавшие ВАРТ, n=187 (2-я группа)	значение непараметрического коэффициента «z»	уровень статистической значимости различий, «р»
		Показатель доли и 95% ДИ			
Пол:	мужчины	75,2 (66,4-83,6)	75,4 (67,0-84,2)	-0,072	0,943
Возраст:	до 24 лет	12,9 (12,3-24,3)	7,5 (-3,9-8,1)	1,538	0,113
	до 40 лет	94,1 (89,8-99,4)	93,6 (88,3-97,9)	0,006	0,995
	40 лет и старше	5,9 (0,3-10,2)	6,4 (2,1-11,7)	0,006	0,995
Работавшие		19,8 (14,1-29,7)	17,7 (7,8-23,4)	0,400	0,689
Общее состояние при поступлении в стационар:	удовлетворительное	54,4 (49,2-69,0)	49,7 (35,1-54,9)	0,826	0,409
	средней тяжести	34,2 (27,5-46,1)	31,6 (19,7-38,3)	0,437	0,662
	тяжелое	11,4 (-3,0-11,6)	18,7 (18,5-33,1)	1,877	0,060
Частота сопутствующей патологии в том числе, вирусные гепатиты В и С		93,1 (85,0-93,8)	96,8 (96,1-104,9)	1,424	0,154
	наркомания	90,1 (88,1-101,1)	85,6 (74,6-97,6)	1,206	0,228
	алкоголизм	70,3 (52,3-71,1)	79,7 (78,9-97,7)	2,017	0,201
		16,3 (2,9-18,5)	21,9 (19,7-35,3)	1,278	0,045
Стадии ВИЧ-инфекции:	4Б	17,3 (-25,1-40,9)	50,3 (26,7-92,7)	6,799	<0,001
	4В	82,7 (59,1-125,1)	49,7 (7,3-73,3)	6,799	<0,001
Генерализованный туберкулез (3 и более локализации)		9,9 (-8,1-13,7)	20,8 (17,0-38,8)	2,855	0,004

76,3-76,7% [1-3].

Одни исследователи, занимавшиеся проблемой лечения больных с сочетанной патологией, рекомендовали вначале завершить фазу интенсивного лечения туберкулеза, а затем назначать больным ВАРТ, считая, что такая тактика позволяла избежать токсических реакций, связанных с взаимодействием противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов. Другие полагали, что ВАРТ надо начинать одновременно с проведением интенсивной фазы лечения туберкулеза. Однако при этом всегда отмечалась угроза развития побочных эффектов ВАРТ. Причем риск развития побочных явлений терапии был индивидуален и трудно предсказуем [4,8-9].

Цель работы. Оценить эффективность стационарно-го лечения туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции при одновременном назначении ВАРТ.

Материалы и методы

Проведено проспективное исследование результатов лечения туберкулеза у 389 больных с 4Б и 4В стадиями ВИЧ-инфекции. Стадии ВИЧ-инфекции определяли согласно Российской классификации ВИЧ-инфекции В.И. Покровского от 2001 г. Пациенты были из специализированных отделений для лечения туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции областных противотуберкулезных диспансеров Свердловской области в 2006-2007 годах и были разделены на две группы. В 1-ю вошло 202 человека, получавших ВАРТ, во 2-ю - 187

человека, которым ВАРТ была показана, но больные ее не получали по причине отсутствия приверженности.

Лечение туберкулеза изученные пациенты получали по стандартным режимам химиотерапии, согласно Приказу от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Высокоактивная антиретровирусная терапия у больных с сочетанной патологией проводилась в соответствии с Клиническими протоколами для Европейского региона Всемирной Организации Здравоохранения.

С инфильтративным туберкулезом легких было - 39,5%, диссеминированным - 17,6%, туберкулезом внутригрудных лимфоузлов - 15,7%, генерализованным (3 и более локализации) туберкулезом - 6,2%, и у 21,0% пациентов регистрировались прочие клинические формы туберкулеза.

Результаты стационарного лечения туберкулеза оценивали на момент выписки пациентов из стационара. Критериями эффективности лечения туберкулеза было закрытие полости распада легочной ткани и подтвержденное методом посева мокроты на твердые питательные среды прекращение бактериовыделения.

Непосредственные результаты лечения оценивали как хорошие при нормализации самочувствия пациента, закрытии полости распада легочной ткани, рассасывании инфильтрации в легких и исчезновении воспалительной реакции во внутригрудных лимфатических узлах, подтвержденного рентгенологически, прекращении бактери-

Таблица 2. Результаты стационарного лечения туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции

Индикаторы эффективности	Исходы лечения	получавшие ВАРТ, n=202 (1-я группа)		не получавшие ВАРТ, n=187 (2-я группа)		ОШ 95% ДИ	критерий Пирсона χ^2	уровень статистической значимости различий, «р»
		абс.ч	%	абс.ч	%			
закрытие полостей распада легочной ткани	полость распада закрылась	13	23,6	12	15,4	0,22<0,59<1,53	0,95	0,330 (<0,05)
	имели полость распада легочной ткани всего	55	100,0	78	100,0	1,22<1,91<2,99	8,42	0,004 (<0,01)
прекращение бактериовыделения	прекратилось бактериовыделение	84	62,2	39	28,5	0,14<0,24<0,41	29,93	<0,001
	всего было бактериовыделителей	135	100,0	137	100,0	0,86<1,36<2,16	1,62	0,204 (>0,05)
непосредственные результаты лечения	хороший	72	35,7	24	12,8	0,15<0,27<0,46	25,97	0,000003 (<0,001)
	удовлетворительный	55	27,2	36	19,3	0,38<0,64<1,06	3,02	0,082 (>0,05)
	неудовлетворительный	75	37,1	127	67,9	2,31<3,58<5,58	35,64	<0,001
	в том числе, умерли	18	8,9	47	25,1	1,84<3,43<6,44	17,22	0,00033 (<0,001)

овыделения, нормализацией показателей анализов крови и мочи, затихания внелегочных локализаций туберкулеза. Удовлетворительным результат лечения определяли при достижении у больного общего удовлетворительного состояния, рассасывании инфильтративных изменений в органах дыхания, положительной динамике результатов анализов крови, мочи, мокроты. При отсутствии объективной положительной динамики, прогрессировании туберкулеза и ВИЧ-инфекции на фоне лечения или смерти пациента результаты расценивались, как неудовлетворительные.

Статистическую значимость различий между группами оценивали по доверительным интервалам (ДИ) долей, непараметрическому критерию «z», отношению шансов (ОШ) с 95%ДИ, критерию Пирсона χ^2 . Различия полагали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов обеих групп преобладали мужчины: 75,2% в 1-й и 75,4% - во 2-й, в возрасте до 40 лет: 94,1% и 93,6% соответственно. Средний возраст пациентов составил $30,1 \pm 0,3$ и $30,1 \pm 0,6$ лет соответственно. Работающих было немного: 19,8% в 1-й и 17,7% во 2-й группе. Половина пациентов поступила в стационар в удовлетворительном состоянии (54,4% и 49,7% соответственно), каждый третий - в состоянии средней тяжести (34,2% и 31,6% соответственно), остальные были госпитализированы в тяжелом состоянии (11,4% и 18,7% соответственно). У подавляющего большинства пациентов регистрировались сопутствующие заболевания: в 93,1% в 1-й и 96,8% во 2-й группе. Чаще всего это были вирусные гепатиты С и В: 90,1% и 85,6%, а также наркомания: 70,3% и 79,7% соответственно (таблица 1). Итак, по социальному статусу, общему состоянию при госпитализации, наличию сопутствующей патологии пациенты обеих групп не различались ($p = 0,060-0,995$).

Доля бактериовыделителей перед началом противотуберкулезной терапии оказалась одинаковой: 66,8% и 73,3% соответственно ($p = 0,204$). Соответственно режимы химиотерапии туберкулеза, включавшие препараты резерва, одинаково часто применялись в обеих группах изучения: 51,5% и 53,5%, ($p = 0,769$).

В 1-й группе намного чаще (82,7%) по сравнению со 2-й (49,7%) встречалась 4В стадия ВИЧ-инфекции ($p < 0,001$), в связи с чем частота наличия полостей распада легочной ткани у изученных пациентов перед началом лечения туберкулеза оказались различными: в 1-й их было всего 27,2%, во 2-й - 41,7%, $p = 0,004$. Это определялось патогенетической особенностью течения туберкулеза при поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Генерализованные формы туберкулеза реже регистрировалась у пациентов 1-й (9,9%), чем 2-й (20,8%) группы изучения, $p = 0,004$, из-за отсутствия применения ВАРТ во 2-й группе.

Более половины изученных пациентов (55,3%) поступили в стационар с наличием глубокого иммунодефицита, уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл. в 1 мкл крови. В 1-й группе таких больных оказалось 72,8%. Именно им ВАРТ назначалась в период интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии, остальным ВАРТ присоединялась через 1 месяц после начала лечения туберкулеза.

Результаты сравнения эффективности стационарного лечения туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции представлены в таблице 2.

Закрытие полостей распада легочной ткани при выписке из стационара одинаково часто наблюдалось у больных 1-й (23,6%, 95%ДИ 18,3-45,3%), и 2-й (15,4%, 95%ДИ 6,3-20,7%) группы, $p = 0,204$. Однако, прекращение бактериовыделения в 2,2 раза чаще наблюдалась у больных 1-й группы (62,2%, 95%ДИ 52,0-75,0%), чем 2-й (28,5% 95%ДИ 15,7-38,7%), $p < 0,001$.

С хорошим результатом лечения в 2,9 раза чаще

выписывались пациенты 1-й группы (35,6%, 95%ДИ 21,4-67,0%), чем 2-й (12,8%, 95%ДИ -18,6-27,0%), $p=0,0000003$.

С удовлетворительным результатом выбывали из стационара одинаково часто пациенты обеих групп (27,2%, 95%ДИ 26,8-43,6%) и (19,2%, 95%ДИ 2,8-19,6%) соответственно, $p=0,082$.

С неудовлетворительным результатом в 1,8 раза реже выписывались больные 1-й группы (37,1%, 95%ДИ доли -3,2-58,0%), чем 2-й (67,9%, 95%ДИ доли 47,0-108,6%), $p<0,001$. Вероятность неудовлетворительного исхода лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, получавших ВАРТ, при расчете ОШ оказалась в 3,58 (95%ДИ для ОШ 2,31-5,58) раза ниже, чем у не получавших ВАРТ. В том числе, летальность также в 2,8 раза реже регистрировалась в группе больных ВИЧ-инфекцией, получавших ВАРТ (8,9%, 95%ДИ -14,7-17,7%), чем в группе больных ВАРТ не получавших (25,1%, 95%ДИ 16,3-48,7%), $p=0,00033$. Вероятность уметь в стационаре у больных 2-й группы при расчете ОШ оказалась в 3,43 (95%ДИ для ОШ 1,84-6,41) раза выше, чем 1-й (таблица 2).

Как видим, больные с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, получавшие наряду с противотуберкулезными препаратами одновременно назначенную ВАРТ, достоверно чаще выбывали из стационара с хорошим результатом лечения туберкулеза и прекращением бактериовыделения, при этом эти же пациенты достоверно реже умирали в стационаре или имели при выписке неудовлетворительный результат лечения туберкулеза.

Побочные действия от приема противотуберкулезных препаратов наблюдались редко. В группе с ВАРТ – только в 2,0% случаев (95%ДИ 2,0-2,4%) в виде не резко выраженных и легко купированных гепато-токсических реакций (тошнота, незначительное повышение уровня трансаминаз в биохимическом анализе крови) на такие противотуберкулезные препараты, как рифампицин, пизазинамид и протинамид, а в группе без ВАРТ у больных непереносимости противотуберкулезных препаратов не было отмечено ($p=0,149$).

В схемах ВАРТ использовались комбинации 3-4 противовирусных препарата. При выборе антиретровирусных препаратов в 71,3±3,2% случаев врач-инфекционист назначал комбинированный препарат, включавший ламивудин и зидовудин (группа нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ), в 90,1±2,1% - эфавиренц, относящийся к той же группе, в 30,2±3,2% - ламивудин, в 15,3±2,5% - зидовудин, в 10,4±2,1% - комбинированный препарат, состоящий из лопинавира и ритонавира – ингибиторов протеазы ВИЧ (ИП), в 7,9±1,9% - диданозин (НИОТ), в 5,4±1,6% - ставудин (НИОТ), в 1,5±0,8% - фосфазид (НИОТ), в 1,5±0,8% - неврирапин, относящийся к группе не нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ), в 0,5±0,4% - абакавир (НИОТ) и в 0,5±0,4% - атазанавир (ИП). Подавляющее большинство пациентов – 67,3±3,3% - получали схему ВАРТ, состоящую из комбинированного препарата, включавший ламивудин и зидовудин и эфавиренца.

Побочное действие антиретровирусных препаратов

было отмечено в 12,8% случаев. Реакции на прием антиретровирусных препаратов, констатированные врачом-инфекционистом, развивались в первые 1-2 недели после начала ВАРТ и длились не более 1-2-х месяцев и зарегистрированы у 26 человек. В таких случаях пациент находился под ежедневным наблюдением врача-фтизиатра и врача-инфекциониста до исчезновения побочного эффекта, либо побочное действие купировалось медикаментозно. Срок купирования побочных действий антиретровирусных препаратов составил от 2-х недель до 2-х месяцев. В случае, когда побочное действие ВАРТ не могли купировать, ее схема менялась врачом-инфекционистом.

Анемия была зафиксирована на прием комбинации ламивудина и зидовудина у 10 человек. Для ее купирования троим понадобилась трансфузия эритроцитарной массы, двоим назначался курс железо-содержащих препаратов. У остальных уровень гемоглобина крови достиг нижней границы физиологической нормы без дополнительных медикаментозных вмешательств.

Цитопения на прием комбинации ламивудина и зидовудина развилась у шести человек. Одному потребовалось проведение гемотрансфузии, у двоих купирование цитопении произошло без дополнительных вмешательств, остальным врачу-инфекционисту пришлось комбинацию ламивудина и зидовудина заменить на комбинацию ламивудина и ставудина из-за прогрессирования цитопении.

Психические расстройства на прием эфавиренца были зафиксированы у троих человек и купированы приемом психотропных средств.

Гепато-токсические реакции в виде тошноты, рвоты, увеличения уровня трансаминаз в биохимическом анализе крови, дерматита развилась у 7 человек на прием ламивудина, зидовудина и эфавиренца. При купировании указанных реакций использовались гепатопротекторы и дезинтоксикационная терапия, а в одном случае пришлось провести короткий курс парентерального введения преднизолона. Только одному больному врач-инфекционист заменил в схеме ВАРТ эфавиренц на комбинацию лопинавира и ритонавира.

Диарея в самом начале приема ламивудина и зидовудина была отмечена у троих человек и купирована при помощи симптоматической терапии.

Необходимость изменения схемы ВАРТ из-за неудовлетворительной ее переносимости больными возникла только в 2,9% случаев. Тяжелой степени непереносимости противотуберкулезных или антиретровирусных препаратов, когда их необходимо было отменять, не было отмечено.

Выводы

1. ВАРТ чаще назначалась инфекционистом больным туберкулезом с 4В стадией ВИЧ-инфекцией. При отсутствии ВАРТ чаще происходила генерализация туберкулеза.

2. Больные с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, получавшие ВАРТ в период интенсивной фазы лечения туберкулеза, достоверно чаще выбывали из стационара

с хорошим результатом лечения туберкулеза и прекращением бактериовыделения, при этом эти же пациенты достоверно реже умирали в стационаре или имели при выписке неудовлетворительный результат лечения туберкулеза.

3. Побочное действие противотуберкулезных препаратов регистрировалось в 6,4 раза реже, чем побочное действие ВАРТ. Побочное действие от приема антиретровирусных препаратов возникло у каждого десятого пациента и подтверждалось врачом-инфекционистом. Купирование развившегося побочного действия ВАРТ происходило в течение 1-2-х месяцев. Схему ВАРТ в результате развившегося побочного действия антиретровирусных препаратов инфекционисту пришлось поменять только в 2,9% случаев. Одновременное применение противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов характеризовалось неплохой переносимостью их больными, и относительно редким развитием побочного дей-

ствия.

4. При лечении туберкулеза у больных с поздними стадиями ВИЧ-инфекции необходимо ВАРТ необходимо назначать в период проведения интенсивной фазы химиотерапии туберкулеза. Совместно с врачом-инфекционистом фтизиатрам необходимо в первые 2 месяца лечения сочетанной патологии мониторировать возможность развития побочных реакций у больного на прием антиретровирусных препаратов.■

Эйсмонт Н.В., к.м.н., заведующая диспансерным противотуберкулезным отделением № 1 ГБУЗ СО ПТД, г. Екатеринбург; Скорняков С.Н., ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Эйсмонт Наталья Владимировна - 620026, г. Екатеринбург, ул. Розы Люксембург, 75. Тел. (факс) +7343 251 63 78, com.89126854402, E-mail: nvehiv@mail.ru.

Литература:

1. Ерохин В.В., Корнилова З.Х., Алексеева Л.П. Особенности выявления, клинических проявлений лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных. Пробл. тубер. и бол. лег.; 2005; 10: 20-28.
2. Зимица В.Н., Васильева И.А., Батыров Ф.А. Особенности течения и эффективность лечения больных туберкулезом на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Туб. и бол. лег.; 2010; 87(3): 23-27.
3. Конончук О.Н., Копылова И.Ф. Оценка эффективности исходов лечения больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Матер. III Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участ. «Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией»; 2009; Москва: 41-44.
4. Теняева Н.А., Львова Н.В., Долженко Е.Н. Эффективность антиретровирусной терапии при лечении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Матер. III Всеросс. науч.-практ. конф. с междунар. участ. «Туберкулез с лекарственной устойчивостью микобактерий у больных ВИЧ-инфекцией»; 2009; Москва: 9-10.
5. Тилляшайхов М.Н., Белоцерковец В.Г., Парпиева Н.Н. и др. Лечение больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез. Туберк. и бол. лег.; 2011; 5: 185.
6. Фролова О.П., Якубовяк В., Коробичин А.А. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в России. Пробл. туб. и бол. лег.; 2005; 10: 16-20.
7. Фролова О.П., Кравченко А.В., Мартынов А.А. и др. Организация противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией. Пособие для врачей; 2006; 120.
8. Salim S., Karim A. et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. N. Engl. J. Med.; 2010; 362: 697-706.
9. Severe P. et al. Early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected adults in Haiti. N. Engl. J. Med.; 2010; 363: 257-265.