

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.98:578.828ВІЛ]-085-036.8:616.24-002.5](477.64)

Эффективность применения антиретровирусной терапии при СПИД-ассоциированном туберкулёзе в Запорожском областном противотуберкулёзном клиническом диспансере на примере клинических случаев

Скороходова Н. О., Пирог А. И., Ясинский Р. Н.,
Коваленко Е. А., Яновский А. В., Кудыльчак С. М.

КУ Запорожский областной противотуберкулёзный клинический диспансер ЗОС

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ (АРТ) ПРИ СНІД-АСОЦІЙОВАНОМУ ТУБЕРКУЛЬОЗІ В ЗАПОРІЗЬКОМУ ОБЛАСНОМУ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНОМУ КЛІНІЧНОМУ ДИСПАНСЕРІ НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНИХ ВИПАДКІВ
Скороходова Н. О., Пиріг А. І., Ясінський Р. М., Коваленко О. О., Яновський А. В., Кудильчак С. М.

Проаналізовано 43 історії хвороб пацієнтів, які лікувалися в Запорізькому обласному протитуберкульозному клінічному диспансері. Встановлено, що більшість побічних реакцій пов'язані із синдромом відновлення імунної відповіді та виникають у пацієнтів з вираженим імунodefіцитом. У більшості випадків АРТ мала позитивний вплив як на перебіг СНІДу, так і на перебіг туберкульозу.

EFFICIENCY OF PRESCRIPTION OF THE ANTIRETROVIRAL THERAPY (ART) UNDER AIDS-ASSOCIATED TUBERCULOSIS IN ZAPORIZHYA REGIONAL TUBERCULOSIS CLINICAL DISPENSARY BY THE EXAMPLE OF THE CLINICAL CASES
Skorohodova N. O., Pirog A. I., Yasinskiy R. M., Kovalenko O. O., Yanovskiy A. V., Kudilchak S. M.

43 case histories of patients treated in Zaporizhya regional clinical tuberculosis dispensary have been analyzed. It has been founded that most side effects are related to the syndrome of restoration of immune response and occur in patients with severe immunodeficiency. In most cases, ART has a positive influence both on the course of both AIDS and tuberculosis.

Вступление. В последние годы туберкулёз стал наиболее распространенным заболеванием среди ВИЧ-инфицированных, а рост эпидемии ВИЧ/СПИДа способствует росту эпидемии туберкулёза во всём мире. В Украине всё чаще происходит взаимное перекрестное инфицирование и отмечаются рекордно высокие темпы распространения этих инфекций [1-4, 7-8].

Чрезвычайно важным вопросом выступает лечение пациентов с сочетанной инфекцией. При лечении таких больных необходимо одновременное назначения противотуберкулёзной и противовирусной терапии. Более высокая эффективность комплексного лечения объясняется восстановлением и нормализацией иммунных реакций организма; это сопровождается повышением количества *CD4+* клеток в крови и реверсией туберкулиновых реакций. Возобнов-

ление иммунитета клинически проявляется парадоксальными реакциями в виде обострений туберкулёзного процесса на фоне комплексного лечения. Назначение антиретровирусных препаратов становится необходимым элементом лечения туберкулёза.

По рекомендациям ВОЗ, антиретровирусная терапия (АРТ) назначается в зависимости от [3]:

- стадии ВИЧ;
- количества *CD4+* клеток;
- величины вирусной нагрузки.

Показания к назначению АРТ, схемы лечения представлены в Приказе МОЗ Украины № 551 от 12.07.2010. АРТ назначают при наличии у пациента СПИД-индикаторного заболевания, при количестве клеток *CD4+* менее 350, а также вне зависимости от этого беременным женщинам, больным с ВИЧ-ассоциированной нефропатией, и

с ко-инфекцией вирусный гепатит В/ВИЧ. Рассматривается назначение АРТ и в других случаях [5].

Лечение больных ВИЧ/СПИД-ассоциированным туберкулёзом регламентируется Приказом МОЗ Украины № 276 от 28.05.2008 [6].

Цель работы – на примере клинических случаев рассмотреть возможные проблемы, связанные с назначением АРТ, и определить пути их решения; оценить эффективность АРТ у пациентов с коинфекцией.

Материалы и методы. Проанализировано 43 истории болезней пациентов, которые находились на лечении в Запорожском областном противотуберкулёзном клиническом диспансере (ЗОПТКД).

Результаты и их обсуждение. Всего в ЗОПТКД АРТ в 2010-2011 гг. получало 43 человека (28 мужчин, 15 женщин). По возрасту пациенты были распределены следующим образом:

- от 20 до 29 лет – 9 (20,93 %) человек;
- от 30 до 39 лет – 22 (51,16 %);
- от 40 до 49 лет – 10 (23,26 %);
- лица старше 50 лет – два человека (4,65 %).

По окончании интенсивной фазы лечения туберкулёза АРТ назначено 15 пациентам; 18 человек начали получать АРТ до поступления в стационар. Минимальным показателем $CD4+$ клеток, при котором назначалась АРТ, было 7 клеток, максимальным – 334 клетки. Средний показатель $CD4+$ клеток до назначения АРТ составлял 125 клеток.

По количеству $CD4+$ клеток пациенты распределились следующим образом:

а) количество $CD4+$ клеток составило менее 50 у 14 пациентов; среди них:

- гипертермия развилась у 7 пациентов;
- менингоэнцефалит – у одного;
- умерло 5 пациентов;

б) количество $CD4+$ клеток было в пределах 50-100 у 15 пациентов; среди них:

- гипертермия развилась у трёх пациентов;
- менингоэнцефалит – у одного;
- умер один пациент;

в) количество $CD4+$ клеток было в пределах 100-200 у 6 пациентов; среди них:

- гипертермия развилась у двух пациентов;
- умерших не было.

г) количество $CD4+$ клеток в пределах 200-350 было отмечено у 8 пациентов, у них не зарегистрировано побочных реакций и летальных исходов.

Контрольное обследование показало, что средний показатель $CD4+$ клеток через 6-12 месяцев от назначения АРТ составил 243 клетки, а показатель вирусной нагрузки, который определялся у 26 человек через 6 месяцев лечения, составлял:

- 100 тыс. копий РНК вируса/мл – у одного пациента;

- 1000 копий РНК вируса/мл – у одного пациента;

- копии РНК вируса не обнаружены у 24 пациентов.

АРТ назначалась от 2 недель до 2 месяцев от начала приема противотуберкулёзных препаратов. Пациентам с ко-инфекцией назначались следующие схемы АРТ:

- 1) Зидовудин, Ламивудин, Ифавиренц;
- 2) Ставудин, Ламивудин, Ифавиренц;
- 3) Ламивудин, Тенофовир, Ифавиренц;
- 4) Тенофовир, Эмтрицитабин, Ифавиренц;
- 5) Тризивир.

В зависимости от применяемой схемы АРТ, пациенты распределились следующим образом:

а) АРТ по 1 схеме получал 31 пациент; из побочных эффектов отмечались:

- гипертермия – у 6 (19,4 %) пациентов;
- тошнота и рвота – у трёх (9,7 %), так что лишь у одного пациента потребовалось применение симптоматической терапии;
- анемия развилась у одного пациента (3,2 %), что потребовало дальнейшей смены схемы лечения;

б) АРТ по 2 схеме получали 5 пациентов; у двух из них (40 %) развилась гипертермия;

в) АРТ по 3 схеме получали 4 пациента; у двух из них (50 %) развилась гипертермия;

г) АРТ по 4 схеме получало два пациента; у одного из них (50 %) развилась гипертермия;

д) АРТ по схеме Тризивир получал один пациент; побочных эффектов не отмечалось.

Отказались от приема АРТ:

- один пациент, который страдал от алкоголизма;

- два пациента – вследствие плохой переносимости (повышение температуры тела, слабость, снижение аппетита).

Отменена АРТ одному пациенту – потребителю инъекционных наркотиков, которому не удавалось устранить гипертермию.

Приводим клинические примеры эффективности АРТ у разных больных, которые лечились в 2010-2011 гг. в ЗОПТКД.

Больной А., 34 года. СПИД выявлен в июне 2008 г. Потребитель инъекционных наркотиков. Впервые туберкулёзом заболел в 2009 г., лечился 1,5 месяца в стационаре ЗОПТКД по 1 категории с диагнозом: диссеминированный туберкулёз легких в фазе инфильтрации без деструкций и бактериовыделения, левосторонний экссудативный плеврит. Выписан за нарушение больничного режима. Продолжал лечение амбулаторно. В середине марта 2011 г. отмечалось ухудшение общего состояния в виде повышения температуры тела, появления кашля, одышки. Лечился в течение двух недель в КУ «Центр СПИД» Запорожского областного совета по поводу пневмонии, получал неспецифическую антибиотикотерапию. В клинику ЗОПТКД поступил в середине апреля

2011 г. Общее состояние пациента расценивалось как средней степени тяжести. В легких перкуторно справа – укорочение легочного звука, аускультативно с обеих сторон – жесткое дыхание и сухие хрипы. На рентгенограмме (рис. 1) в верхней доле левого легкого на фоне ранее определяющейся инфильтрации – множественные деструкции размерами от 2 до 3 см, дорожка к корню. Справа от уровня 6 ребра – однородное затемнение с косым выпуклым контуром. На верхушке правого легкого – плотные очаги. На фоне проведения неспецифической антибиотикотерапии произошло накопление жидкости справа.

По лабораторным данным, в крови отмечалась:

- анемия (Hb – 68 г/л, эритроциты – $2,35 \times 10^{12}$);
- незначительный лейкоцитоз;
- увеличение относительной величины палочко-ядерных нейтрофилов;
- СОЭ (лейкоциты – $11,4 \times 10^9$, палочко-ядерных нейтрофилов – 10, СОЭ – 78 мм/час).

В мокроте КСП отсутствовали. Количество $CD4+$ клеток составило 16. Выставлен диагноз: ВДТБ (02.2009) верхней доли левого легкого (инфильтративный) Дестр – МБТ – М – К – Резист 0 Гист 0. ПТБ: экссудативный правосторонний плеврит, фаза рассасывания, Кат 2 Ког 3 (2011). В 20.0 4 клиническая стадия.

Пациент получал противотуберкулезную терапию по 2 категории по схеме:



Рисунок 1. Больной А., 34 года, до начала лечения

- 60 доз Изониазида, Рифампицина, Пиразинамида, Стрептомицина, Этамбутола;
- 30 доз Изониазида, Рифампицина, Пиразинамида, Этамбутола;
- преднизолон с 20 мг по 7-дневной схеме;
- гепатопротекторы, витамины;
- проведены 2 плевральные пункции:

1) во время первой из плевральной полости эвакуировано 200 мл экссудата;

2) при повторной пункции через месяц экссудата не обнаружено.

Пациенту назначено АРТ по схеме Ставудин, Ламивудин, Ифавиренц. Через 3 месяца лечения АРТ (в конце августа) общее состояние пациента расценивалось как удовлетворительное, сохранялся лишь умеренный кашель, температура тела нормализовалась, одышка значительно уменьшилась. Рентгенологически (рис. 2) в верхней доле слева – фиброз, единичные уплотненные очаги, справа на верхушке – плотные очаги. Жидкость в плевральных полостях не определялась.

По лабораторным показателям:

- анемия устранена (Hb – 128 г/л, эритроциты – $4,2 \times 10^{12}$);
- признаков воспаления нет.

Количество $CD4+$ клеток составило 250.

Пациент переведен в поддерживающую фазу и с дальнейшей положительной динамикой выписан в октябре 2011 г. на амбулаторное лечение.

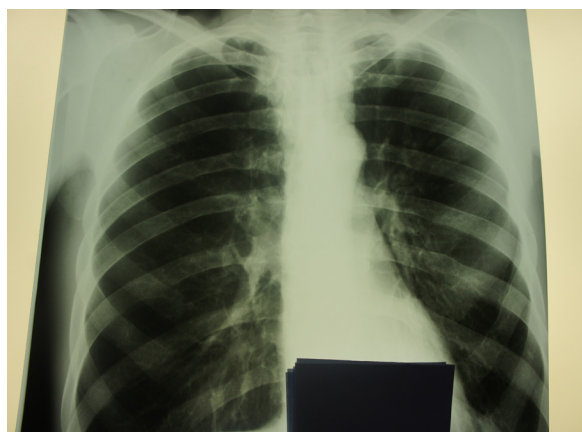


Рисунок 2. Больной А., 34 года, через 3 месяца лечения

Больная Б., 24 года. ВИЧ выявлен в мае 2006 г., пациентка не наблюдалась и не обследовалась. Туберкулез выявлен при профосмотре, дообследована, в мокроте обнаружены КСП. При поступлении в клинику ЗОПТКД жалоб не предъявляла. При объективном осмотре в легких выслушивалось жесткое дыхание, существенных изменений со стороны других органов и систем не выявлено. Рентгенологически (рис. 3): справа в верхней доле – очагово-фокусная инфильтрация неоднородной структуры за счет полостей распада до 4 см в диаметре, широкая отточная дорожка к корню легкого. В базальных сегментах с обеих сторон – очаги отсева. По лабораторным данным в крови выявлено повышение СОЭ (45 мм/час) и несколько сниженный уровень лимфоцитов (17), в мокроте и микроскопическим методом, и методом посева обнаружены МБТ.

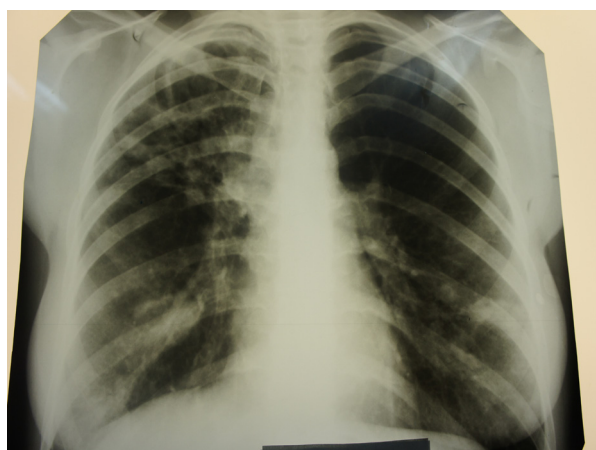


Рисунок 3. Больная Б., 24 года, до начала лечения

Количество $CD4+$ клеток составило 135. Выставлен диагноз: ВДТБ (07.2010) верхней доли правого легкого (инфильтративный), фаза обсеменения, Дестр + МБТ + М + К + Резист 0 Гист 0 Кат 1 Ког 3 (2010). В 20.0 4 клиническая стадия.

Пациентка начала получать лечение по 1 категории:
 - преднизолон с 20 мг по 7-дневной схеме;
 - гепатопротекторы;
 - ингаляции с хлорофиллиптом и эктерицидом;
 - витамины.

Через 3 месяца лечения бактериовыделение сохранялось, по результату теста медикаментозной устойчивости выявлена резистентность до Изониазида, Рифампицина, Стрептомицина, Этамбутола. Пациентка переведена в 4 категорию и сначала лечи-



Рисунок 4. Больная Б., 24 года, через 3 месяца лечения

Выводы. Анализируя полученные результаты, видим, что побочные реакции, возникающие при назначении АРТ, связаны преимущественно с развитием синдрома восстановления иммунного ответа и проявляются в большей степени у лиц с выраженным иммунодефицитом при позднем ее назначении. Большинство из них не требуют дополнительного лечения.

Частота развития побочных реакций практи-

ЛИТЕРАТУРА

1. ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулёз в Запорожской области / А. А. Растворов, И. М. Шарапова, Н. О. Скороходова [и др.] // Дальневосточный вестник дерматовенерологии, дерматокосметологии и сексопатологии. – 2007. - № 1. – С. 72-74.
2. ВИЧ/СПИД-ассоциированный туберкулёз в первые годы XXI века в Запорожской области / А. А. Растворов, А. И. Ахтырский, С. Д. Лихолит [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2008. - № 5. – С. 45-47.
3. ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз / О. М. Разнатовська, О. А. Растворов, Н. О. Скороходова [та ін.]: Навч. посібник. – Запоріжжя, 2011. – 104 с.
4. Мельник В. П. Захворюваність та летальність хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфікуванням та СНІДом / В. П. Мельник,

лась по схеме: Пиразинамид, Канамицин, Офлоксацин, Протамид, Паск, начала получать АРТ по схеме: Зидовудин, Ламивудин, Ифавиренц. Через 3 месяца от смены схемы лечения и начала приема АРТ больная стойко абациллирована, рентгенологически (рис. 4) на фоне уменьшения размеров очагов и фокусов в правом легком в верхней доле – уменьшение размеров полости, нарастание фиброза. Показатели анализа крови нормализовались.

Через 6 месяцев от начала АРТ рентгенологически (рис. 5) отмечалось уплотнение очагово-фокусных теней с обеих сторон, распад не определялся. Уровень $CD4+$ клеток составил 806, вирусная нагрузка – менее 40 копий РНК вируса в 1 мл. Пациентка была переведена в поддерживающую фазу лечения.

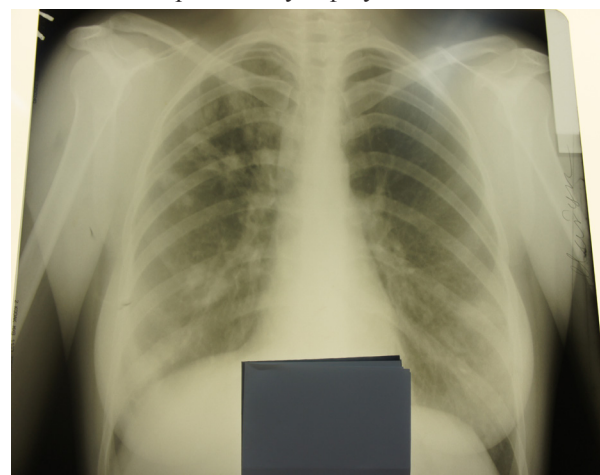


Рисунок 5. Больная Б., 24 года, через 6 месяцев лечения

чески не зависит от схемы АРТ.

В подавляющем большинстве случаев АРТ имела положительный эффект в виде увеличения количества $CD4+$ клеток и уменьшения вирусной нагрузки.

На примере клинических случаев отмечаем и положительную клиничко-рентгенологическую динамику туберкулёзного процесса после назначения АРТ.

- Т. Г. Світлична // Украинский пульмонологический журнал. – 2006. - № 2. – С. 34-36.
5. Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 «Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків».
6. Наказ МОЗ України № 276 від 28.05.2008 «Про затвердження клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим на поєднанні захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію».
7. AIDS epidemic update. – UNAIDS/WHO, December 2003. – P. 3-28.
8. Apers L. Accuracy of routine diagnosis of pulmonary tuberculosis in an area high HIV prevalence / L. Apers, C. Wijarajah, J. Mutsvangwa // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8, No 8. – P. 945-951.