

Заключение

1. Социальный статус больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза значительно ниже, чем больных туберкулезом ВИЧ-отрицательных.

2. Основной сопутствующей патологией у пациентов ВИЧ-инфицированных являются гепатиты В и С, хронические заболевания ЖКТ и ЛОР-органов.

3. Выявление туберкулеза у ВИЧ-инфицированных чаще происходит при обращении в лечебные учреждения с жалобами.

4. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных протекает тяжелее, чем у ВИЧ-отрицательных: часто поражение лимфатической системы, осложнения, гематогенная диссеминация, смертельный исход.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ВИЧ-ассоциированный туберкулез в пенитенциарных учреждениях республики / П. С. Кри-

вонос [и др.] // Вестник пенитенциарной медицины. — 2002. — № 1(3). — С. 24–33.

2. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение. / В.В. Покровский [и др.]; под общ. ред. В. В. Покровского. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2003. — 488 с.

3. Каракунский, М. А. Туберкулез при ВИЧ-инфекции / М. А. Каракунский // Пробл. туб. — 2000. — № 1. — С. 47–51.

4. Туберкулез: патогенез, защита, контроль / под ред. Б. Р. Блума; пер. с англ. М. А. Каракунского. — М.: Медицина, 2002. — 678 с.

5. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом / А.Г. Рахманова [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — № 12. — С. 71–73.

6. Фролова, О. П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические и эпидемиологические аспекты / О. П. Фролова // Пробл. туб. — 2002. — № 4. — С. 30–33.

Поступила 20.11.2006

УДК 615.281.8:616.9

**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СХЕМЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
«ТИМАЗИД + ХИВИД + ВИРАСЕПТ» У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ**

Е. И. Козорез, С. В. Жаворонок, М. Э. Терешкова, Е. П. Казначеева

Гомельский государственный медицинский университет

В работе представлены результаты применения взрослыми и детьми первичной схемы антиретровирусной терапии «тимазид + хивид + виракепт». Также показано неудобство приема схемы, ее минимальная токсичность, вирусологическая и иммунологическая неэффективность через 12 месяцев у большинства пациентов.

Ключевые слова: высокоактивная антиретровирусная терапия, ВИЧ-инфекция, вирусологическая эффективность, иммунологическая эффективность.

**THE RESULTS OF THE FIRST SCHEME OF ANTIRETROVIRAL THERAPY
«TIMAZID+ HIVID + VIRACEPT» IMPLEMENTATION BY ADULTS AND CHILDREN**

E. I. Kozorez, S. V. Zhavoronok, M. E. Tereshkova, E. P. Kaznacheeva

Gomel State Medical University

In the task are introduced the results of the first scheme of antiretroviral therapy «Timazid+ Hivid + Viracept» implementation by adults and children. Also is showed the inconvenience of the scheme using by bigger quantity of patients, its minimum toxicity, virological and immunological efficiency after 12 months.

Key words: highly active antiretroviral therapy, HIV-infection, immunological efficiency, virological efficiency.

Введение

После 1983 г., когда был открыт возбудитель ВИЧ-инфекции, начались поиски препаратов, способных подавлять репли-

кацию вируса иммунодефицита человека. Начиная с 1987 г. и в течение нескольких последующих лет единственным препаратом для лечения больных был азидотими-

дин (ZDV, тимазид), который относится к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ. Применение ZDV улучшало качество жизни больных, снижало вероятность смерти и частоту возникновения оппортунистических заболеваний. В то же время клинические наблюдения показали, что вследствие появления штаммов ВИЧ, резистентных к ZDV, монотерапия тимазидом чаще оказывалась эффективной не более 2 лет. Поэтому уже в начале 1990-х годов возникла необходимость в создании новых лекарственных средств, которые бы позволили решить проблему резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам. Такие лекарства были разработаны и внедрены в практику [1, 4].

Наряду с хивидом (DDC), ламивудином (3TC), абакавиром (ABC), диданозином (DDI) и другими препаратами группы НИОТ ВИЧ в настоящее время широко используются и ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ, такие как невирапин, делавердин, эфавиренц.

Кроме того, начиная с 1997 г. в клинической практике широко применяются препараты из группы ингибиторов протеазы ВИЧ. Это — индинавир, саквинавир, ритонавир, нельфинавир и др. А в марте 2003 года на рынке антиретровирусных препаратов появился энфувиртид, являющийся представителем нового класса — ингибиторов слияния.

В настоящее время монотерапия известными антиретровирусными препаратами для лечения больных ВИЧ-инфекцией не используется. Практикуется одновременное назначение 3 и более препаратов — высокоактивная антиретровирусная терапия (ВА-АРТ). Одновременное назначение трех НИОТ, двух НИОТ и либо ИП, либо ННИОТ оказывает воздействие на разные участки жизненного цикла вируса и в значительной степени снижает его жизнеспособность. Лишь использование ВААРТ позволяет полностью подавить репликацию ВИЧ и снизить уровень РНК ВИЧ крови до неопределенного уровня у абсолютного большинства больных. В то же время с увеличением количества применяемых антиретровирусных препаратов и схем лечения увеличивается частота побочных эффектов при их сочетании. Сохраняется и основная проблема антиретровирусной терапии —

возникновение и преодоление резистентности ВИЧ к используемым лекарствам [1, 4].

Ведущий принцип, которым следует руководствоваться при выборе схемы начальной терапии, лучше всего формулируется так: «необходимо подобрать такую схему лечения, чтобы она была заведомо эффективной по всем параметрам». Начальная схема антиретровирусной терапии должна подавлять репликацию вируса, быть максимально простой для соблюдения и минимально токсичной. Считается, что эффективность схемы оптимальна, если уровень РНК ВИЧ-1 в плазме крови на фоне терапии удерживается ниже 50 копий/мл. Несмотря на то, что эта величина исходно отражала предел чувствительности количественных диагностических методик, впоследствии была доказана ее объективная диагностическая значимость: достижение этого уровня обеспечивает длительную супрессию репликации вируса [6].

В Гомельской области высокоактивная антиретровирусная терапия начала применяться с 2003 года со схемы «тимазид (НИОТ) + хивид (НИОТ) + вирасепт (ИП)». Вирасепт произведен фирмой «Hoffman-La Roche», хивид — фирмой «Hoffman-La Roche» (далее у взрослых был заменен на белорусский замицит), тимазид — российской ассоциацией «АЗТ» (также использовался ретровир и зидовудин фирмы «GlaxoWellcome»).

Целью настоящей работы явился анализ эффективности начальной схемы антиретровирусной терапии «тимазид + хивид + вирасепт» в лечении ВИЧ-инфицированных больных Гомельской области в современных условиях.

Материалы и методы

Комбинация «тимазид + хивид + вирасепт» была первоначальной антиретровирусной схемой у 26 взрослых и 17 детей.

Из 26 взрослых 1 пациент отказался от дальнейшего лечения через 2 недели из-за тяжести приема, 1 — через месяц из-за развития высокой активности хронического вирусного гепатита С; 2 умерли через месяц от начала лечения (находились на стадии С3 с абсолютным содержанием СД4-клеток в мкл менее 50).

По возрасту на момент начала ВААРТ дети были распределены по следующим группам: 0–1 года — 2 ребенка (8,4%), 1–5 лет — 16 (66,6%), 6–12 лет — 6 (25%). В соответ-

ствии с классификацией ВИЧ-инфекции у детей до 13 лет, предложенной CDC (США) в 1994 году, на начало терапии в стадии A3 находилось 2 детей, B2 — 4, B3 — 10, C2 — 1 и C3 — 7. Для каждого ребенка были рекомендованы индивидуальные схемы приема антиретровирусных препаратов с учетом особенностей их применения. Инфицированные взрослые были разделены по следующим возрастным группам: 15–19 лет — 1 пациент (3,85%), 20–29 лет — 12 (46,16%), 30–39 лет — 11 (42,31%), 40 лет и старше — 2 (7,68%). В соответствии с классификацией ВИЧ-инфекции у взрослых, предложенной CDC (США) в 1993 году, на начало терапии в стадии A2 находился 1 взрослый пациент, A3 — 2, B1 — 1, B2 — 4, B3 — 7, C1 — 1, C2 — 1 и C3 — 9.

У взрослых суточная доза составляла 18 таблеток за 6 приемов. Детские дозы рассчитывались по массе и площади тела. При всей сложности схемы у большинства больных была высокая приверженность к терапии.

Показанием к началу ВААРТ явились либо клинические симптомы СПИДа, либо выраженная иммуносупрессия (менее 15%), либо высокий уровень вирусной нагрузки (более 80000–100000). Эффективность антиретровирусной терапии оценивалась согласно принятым стандартам на основании клинических, иммунологических и (или) вирусологических критерии. Иммунологическая эффективность определялась согласно рекомендациям МЗ РБ 2004 года и ВОЗ — 2003 года, уровень CD4-клеток в плазме крови измерялся непосредственно перед началом антиретровирусной терапии и каждые 6 месяцев (большей частью через 4–8 и 16–24 недели от начала ВААРТ, в последующем — каждые 3–4 месяца в процессе лечения) [2, 3, 5]. Уровень CD4-клеток определялся на аппарате FACScan с использованием моноклональных антител CD3+CD4+. Вирусологическая эффективность — до терапии, после 8–12 недель и 4–6 месяцев от ее начала, в последующем — постоянно, с интервалом 3–6 месяцев. Вирусная нагрузка определялась с помощью тест-систем «Amplicor HIV-1 Monitor v. 1.5», фирма-производитель «Roche» (динамический диапазон — 400–750 000 копий РНК/мл).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием статистического модуля программы Micro-

soft Excel 2000, а также пакета статистического анализа данных STATISTICA v.5.0. Применялся метод вариационной статистики Фишера-Стьюдента, статистически значимой считалась 95-процентная вероятность различий ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Абсолютное большинство жалоб, предъявленных больными в процессе лечения по этой схеме, были связаны с нарушениями функции желудочно-кишечного тракта в виде тошноты, рвоты, тяжести в эпигастриальной области. Обычно интенсивность этих явлений была невысока и в течение 2–4 недель они исчезали. Кроме того, у одного больного (ребенок в возрасте 1 года) развилась тяжелая анемия, у 8 — анемия легкой степени тяжести. У 1 пациента терапия осложнилась появлением лихорадки, желтухи и высокой активности трансаминаз (начинал на фоне хронического вирусного гепатита С (aHCV core +, aHCV NS +) с переходом в цирроз с умеренной биохимической активностью — терапия была отменена), у одного — острым панкреатитом, у одного — нейропатией. В уровне холестерина и β -ЛП не было обнаружено каких-либо изменений.

У всех исследованных больных в течение 12 месяцев наблюдался клинический эффект антиретровирусной терапии. В период наблюдения он характеризовался отсутствием прогрессирования заболевания, рецидивов оппортунистических инфекций. Дети начали расти, улучшилось их психомоторное развитие, через 1–2 месяца у всех у них уменьшились размеры лимфатических узлов, печени и селезенки. Однако через 12–24 мес приема стали определяться клинические признаки неэффективности лечения: потеря прибавки массы тела, появление и прогрессирование неврологических расстройств, появление новых и рецидивирование имеющихся оппортунистических заболеваний.

Учитывая разное количество абсолютного числа СД4-клеток в зависимости от возраста, были отдельно рассмотрены эффективность схемы у детей до 1 года, от 1 до 5 лет, старше 5 лет.

В возрасте до одного года начали получать лечение двое пациентов на стадии С3. При этом их вирусная нагрузка составляла более 1000000 копий РНК ВИЧ/мл до

терапии (при рождении обычно она составляет менее 10000 мл⁻¹ и затем, в течение двух месяцев, медленно растет до 100000 мл⁻¹, снижаясь к 4–5 годам [3, 4]), через 6 месяцев лечения она снизилась до 21000 копий/мл, а через 12 месяцев поднялась до 3532989,5 копий/мл. За 18 месяцев у этих больных наблюдался подъем CD4-клеток и в абсолютном значении (от 257,32 клеток в мкл до терапии и до 1591,275 через 12 месяцев), и в процентах (от 10,5% до терапии до 16% через 12 месяцев). В данном случае наблюдался вирусологический критерий не-

эффективности используемой схемы в виде отсутствия неопределенного уровня РНК ВИЧ после 6 месяцев ВААРТ и повторного повышения уровня РНК ВИЧ у детей, давших весомый ответ по снижению РНК ВИЧ. У обоих больных в течение 12 месяцев наблюдалась клиническая и иммунологическая эффективность терапии.

Десять пациентов начали терапию в возрасте от 2 до 5 лет. Динамика CD4-клеток в абсолютном количестве и в процентах у этих детей представлена в таблице 1, динамика вирусной нагрузки — в таблице 2.

Таблица 1

Динамика CD4-клеток на фоне ВААРТ у детей, начавших терапию в возрасте от 2 до 5 лет (n = 10)

Длительность терапии	Абсолютное число CD4-клеток в мкл	% CD4-клеток
До терапии	562,32±90,60	18,55±2,65
1 мес	580,36±94,32	23,34±2,29
6 мес	619,49±177,8	18,33±2,29
12 мес	1139,49±497,12	23,5±3,52
15 мес	889,41±193,83	30,5±3,33

Таблица 2

Динамика вирусной нагрузки на фоне ВААРТ у детей, начавших терапию в возрасте от 2 до 5 лет (n = 10)

Длительность терапии	Вирусная нагрузка
До терапии	276861±204901
3 мес	232886±230801
9 мес	96245±82859
12 мес	24594±16215

Начальная вирусная нагрузка варьировала у детей от 2159 (терапия назначена по клиническим показаниям — генерализованная цитомегаловирусная инфекция) до 1 648 551 РНК ВИЧ копий в мл. Лишь у одного ребенка через 3 месяца ВААРТ вирусная нагрузка составляла менее 500 копий/мл (до терапии она была 306366), но после снижения приверженности к терапии она увеличилась до 35000. У двоих — через 24 месяца процент CD4-клеток был 15,5 при начальных 10. У всех этих пациентов присутствовала клиническая эффектив-

ность на фоне вирусологической неэффективности. Достоверно значимых отличий в абсолютном числе и в процентах CD4-клеток в процессе терапии не было выявлено.

Пятеро пациентов начали терапию в возрасте старше 5 лет. У этой группы в течение 12 месяцев отмечалась клиническая и иммунологическая эффективность. Вирусная нагрузка через 12–15 месяцев варьировала от 14165 до 1105000 копий РНК ВИЧ в мл. Динамика CD4-клеток в абсолютном количестве и в процентах у этих детей представлена в таблице 3.

Таблица 3

Динамика CD4-клеток на фоне ВААРТ у детей, начавших терапию в возрасте старше 5 лет (n = 5)

Длительность терапии	Абсолютное число CD4-клеток в мкл	% CD4-клеток
До терапии	110,51±38,16	5,94±1,72
1 мес	247,14±91,67	9±2,88
6 мес	418,96±155,04	10,75±0,47* (p = 0,006734)
9 мес	400,19±43,69	16,66±2,18* (p = 0,022547)
12 мес	596,79±346,51	18,34±5,2

Взрослые также были разделены на 3 группы в зависимости от абсолютного числа СД4-клеток на начало лечения: менее 200 клеток в мкл, от 200 до 500, более 500.

Большинство пациентов, взятых на лечение, составили группу с числом СД4-лимфоцитов менее 200. У 12 больных наблюдалась клиническая эффективность: не было рецидивов оппортунистических инфекций (у одного больного прекратился рост элементов саркомы Капоши на коже), прекратилось персистирование орофарингеального кандидоза и прогрессирование

ВИЧ-энцефалопатии. Абсолютное число СД4-клеток в мкл до терапии варьировало от 24,5 до 179, а вирусной нагрузки — от 80000 до 6.183.000 копий в мл. Только у 1 пациента из 12 через 6 месяцев ВААРТ ВН была менее 500 копий в мл, но к 12 месяцам ВААРТ она поднялась до 800 копий в мл. При существенной тенденции к приросту СД4-лимфоцитов достоверного повышения клеток не было выявлено. Динамика СД4-клеток и вирусной нагрузки у взрослых, чей начальный уровень СД4 составил менее 200 клеток, представлена в таблице 4.

Таблица 4

Динамика СД4-клеток и ВН на фоне ВААРТ у взрослых, начавших терапию с СД4-клетками менее 200 клеток (n = 12)

	Абсолютное число СД4-клеток в мкл	ВН
До терапии	128,28±15,12	97238,67±56409,36
1 мес	231,86±49,35	—
3 мес	278,8±85,7	43442±32938,44
6 мес	304,92±88,34	8415,37±4909,37
9 мес	202,69±44,63	76697,5±68809,19
12 мес	299,78±76,09	28275,8±13923,47

Шестеро пациентов начали терапию с абсолютным числом СД4-клеток от 200 до 500. Решающим фактором в назначении этим пациентам терапии стал высокий уровень вирусной нагрузки (от 373 454 до 1 732 630). При этом только у одного из них ВН к 12 месяцам ВААРТ была менее 500 в мл. Динамика СД4-клеток и вирусной нагрузки у взрослых, чей начальный уровень СД4 составил от 200 до 500 клеток в мкл, представлена в таблице 5. У всех этих пациентов также отмечалась вирусологическая и иммунологическая неэффективность.

Четверо пациентов начали антиретровирусную терапию без иммunoупрессии, но с

высокой ВН (от 487207 до 3 179630 копий РНК в мл). У этих пациентов, напротив, наблюдалась тенденция к снижению абсолютного числа СД4-клеток, а вирусная нагрузка хоть и снижалась к 3–6 месяцам ВААРТ, но не исчезала к 12 месяцам лечения. У 1 пациента при начальной ВН 487000 копий РНК в мл и сохранении через 12 месяцев 10000 копий РНК в мл через 15 месяцев она составила 500 копий при снижении СД4 с 654 клеток в начале лечения до 520 через 15 месяцев. Динамика СД4-клеток и вирусной нагрузки у взрослых, чей начальный уровень СД4 был более 500 клеток в мкл, представлена в таблице 6.

Таблица 5

Динамика CD4-клеток и ВН на фоне ВААРТ у взрослых, начавших терапию с СД4- клетками от 200 до 500 клеток (n = 6)

	Абсолютное число CD4-клеток в мкл	ВН
До терапии	294,28±28,08	647187,5±285585,9
1 мес	332,01±17,29	—
3 мес	352,3±17,35	69347,25±61201,72
6 мес	316,32±17,17	11789,67±10355,61
9 мес	437,89±113,91	13191±2197,68
12 мес	398,8±62,2	14225±7995,16

Таблица 6

Динамика CD4-клеток и ВН на фоне ВААРТ у взрослых, начавших терапию с СД4- клетками более 500 клеток (n = 4)

	Абсолютное число CD4-клеток в мкл	ВН
До терапии	673,5±45,69	335628,5±207762
1 мес	622,42±144,65	—
6 мес	458,98±122,46	—
9 мес	586,43±99,18	144785±83515,84
12 мес	452,3±109,3	6539±3032

Выходы

Схема «тимазид + хивид + вирабен» является минимально токсичной, тяжелой в соблюдении правильного приема. У всех взрослых и детей, получавших схему «тимазид + хивид + вирабен», наблюдалась клиническая тенденция к иммунологической эффективности на фоне вирусологической неэффективности. Учитывая снижение вирусной нагрузки к 6 месяцам менее 2 log, сохранение и даже повышение ВН к 12 месяцам выше первоначального уровня к 12 месяцам от начала приема, схема является относительно эффективной (только у 3 взрослых спустя 12–15 месяцев не потребовалось изменение схемы). Схема не рекомендована в качестве 1-го уровня терапии ВИЧ-инфицированных пациентов.

Заключение

При назначении терапии по вирусной нагрузке главным показателем эффективности является вирусологический критерий, а при назначении по иммуносупрессии — иммунологический критерий. Сохранение высокой вирусной нагрузки предрасполагает к возникновению резистентности к препаратам схемы и развитию перекрестной резистентности к препаратам группы, а следовательно, к неэффективности последующих схем. Определение резистентности позволило бы разумно подходить к замене отдельных препаратов, не меняя схему лечения в целом, и сохранять возможность выбора антиретрови-

русных препаратов для лечения в будущем. Таким образом, наилучшим является определение генотипической или фенотипической резистентности вируса к препаратам до терапии (учитывая профилактический прием тимазида матерью и ребенком) и при смене терапии в случае неэффективности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский [и др.]; под общ. ред. В.В. Покровского. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 488 с.
2. Клинический протокол лечения детей с ВИЧ/СПИДом (инструкция по применению): утв. МЗ РБ 13.05.05. — Мин. : Белсэнс, 2005. — 77 с.
3. Антиретровирусная терапия у детей: пособие для практических врачей / А. А. Ключарева [и др.]. — Мин. : БелМАПО, 2004. — 48 с.
4. Рахманова, А. Г. ВИЧ-инфекция у детей / А. Г. Рахманова, Е. Е. Воронин, Ю. А. Фомин. — СПб. : Питер, 2003. — 448 с.
5. Клинические стандарты (протоколы) проведения антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков: утв. МЗ РБ 25.03.05. — Мин. : Белсэнс, 2005. — 130 с.
6. Deeks, S. G. Duration and predictors of CD4 T-cell gains in patients who continue combination therapy despite detectable plasma viremia / S.G. Deeks [et al] // AIDS. — 2002. — № 16. — P. 201–207.

Поступила 20.11.2006