

УДК 616.9-022-071:615.281.8

**ЛАБОРАТОРНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ПРИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ****Т. М. Мироненко², Е. Л. Красавцев¹, Е. И. Козорез¹, Е. П. Казначеева²**¹Гомельский государственный медицинский университет²Гомельская областная инфекционная клиническая больница

В статье представлены изменения показателей общего и биохимического анализов крови, а также и клинических проявлений у больных на различных схемах антиретровирусной терапии (АРВ-терапии), применяемых для лечения ВИЧ-инфицированных в Гомельской областной инфекционной больнице. Выявлено, что у ВИЧ-инфицированных, получающих различные схемы АРВ-терапии, через 1–6 месяцев лечения наблюдались единичные клинически выраженные побочные эффекты, приводящие к отмене или смене схемы АРВ-терапии. На схеме «комбивир + эфавир» регистрировались в 11,8% случаев гематологические изменения (развитие тяжелой анемии), приводящие к смене схемы АРВ-терапии. У больных, находившихся на схеме «комбивир + нелвир», через 1 месяц от начала лечения достоверно увеличивалось содержание общего билирубина в сыворотке крови. Среди пациентов, получавших эфавир + эпивир + ставир, через 1 месяц от начала лечения достоверно возрастала активность α -амилазы. У большинства больных с выявленными anti-HCVtot с наличием биохимической активности на фоне лечения показатели АЛТ нормализовались.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРВ-терапия, побочные эффекты, СПИД.

LABORATORY AND CLINICAL CHANGES OF ANTIRETROVIRAL THERAPY**T. M. Mironenka², E. L. Krasavtsev¹, E. I. Kozorez¹, E. P. Kaznatcheeva²**¹Gomel State Medical University²Gomel Regional Clinical Infectious Hospital

In the article we can determine changes of parameters of the general and biochemical analyses of blood, also we can find clinical displays at patients on the various schemes of antiretroviral therapy applied to treatment of a HIV-infected in the Gomel regional infectious hospital are presented. It is revealed, that at the HIV-infected receiving various schemes of antiretroviral therapy, in 1–6 months of treatment the individual clinically expressed by-effects leading a cancelling or change of the scheme of antiretroviral therapy were observed. On the scheme: combivir + stocrin leading change were registered hematologic changes (heavy anemia) in 11, 8% of cases therefore scheme of therapy was changed. At the patients was on the scheme combivir +virasept, in 1 month from the beginning of treatment the maintenance of the general bilirubin in whey of blood authentically increased. Among the patients received stocrin + epivir + zerit, in 1 month from the beginning of treatment activity α -amylase authentically increased. At the majority of patients with revealed anti-HCVtot with presence of biochemical activity on a background of treatment parameters ALT were normalized.

Key words: HIV-infection, antiretroviral therapy, by-effects, AIDS.

Введение

ВИЧ-инфекция — это заболевание, включающее комплекс клинических синдромов, а также ряд различных ассоциированных заболеваний. Прогрессирующее снижение иммунитета со временем приводит к развитию оппортунистических инфекций и опухолей, в конечном счете, определяющих клинику СПИДа и летальный исход [1].

В 1995–1997 гг. лечение ВИЧ-инфекции изменилось радикальным образом благодаря трем открытиям, сделанным почти одновременно. Во-первых, в 1995 г. ученым удалось показать, что на протяжении почти всей болезни скорость репродукции ВИЧ составляет не менее 1 млрд. вирусных частиц в сутки. Стало ясно, что главной мишенью любого терапевтического воздействия должен быть сам вирус. Во-вторых, в начале 1996 г. был разработан количественный

метод определения РНК ВИЧ в плазме, предназначенный для оценки прогноза и эффективности лечения. И, наконец, третьим открытием стали лекарственные средства: спустя десятилетия после открытия нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы появились два новых класса препаратов: нунуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторы протеазы ВИЧ. АРВ-терапия позволяет восстановить функцию иммунной системы, уменьшить число осложнений, улучшить качество жизни и продлить жизнь ВИЧ-инфицированным [2].

С появлением новых препаратов у врачей появились и новые проблемы, в частности, побочные эффекты антиретровирусной терапии [2, 5].

Зидовудин имеет такие побочные эффекты, как угнетение костного мозга: у 5–10% пациентов развивается анемия, реже нейтропения; диспепсические расстройства (краткосрочные),

головные боли, изменение цвета ногтей. Ставудин может вызывать периферическую полинейропатию в 20% случаев, панкреатит, лактацидоз с жировой дистрофией печени, тошноту, рвоту, боли в животе. Применение стокрина может проявиться сыпью у 10% пациентов, редко тяжелой (<1%), гепатотоксичностью, у 40% пациентов легкими или умеренными симптомами со стороны ЦНС, обычно исчезающими со временем, у 3–10% пациентов расстройства ЦНС служат показанием к отмене препарата, головокружение, патологические сновидения, сонливость, бессонница. Побочными эффектами нелфинавира являются: диарея, у 10–30% пациентов в начале приема препарата в большинстве случаев диарея проходит без лечения; повышение активности трансаминаз. Ламивудин обладает минимальной токсичностью, редко может вызвать лактацитоз со стеатозом печени [2, 5]. Существует класс-специфическая токсичность: для ННИОТ — гепатотоксичность, сыпь, расстройства ЦНС; ингибиторов протеазы — диспепсические расстройства, липодистрофия, гипергликемия, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия [5].

Повышение уровня ферментов печени — одно из распространенных нарушений у ВИЧ-инфицированных пациентов, но установить его причину в большинстве случаев бывает крайне трудно, так как задействовано множество патологических механизмов. Гепатотоксичность, с одной стороны, может быть связана с прямым цитотоксическим эффектом АРВ-терапии, а с другой — с идиосинкразическим или иммуноаллергическим механизмом. Повышение ферментов печени сопровождается хронические гепатиты В и С. Наконец, воздействие алкоголя, использование лекарственных препаратов для лечения вторичных заболеваний, развитие стеатогепатита, вызванного метаболическими синдромами (гиперлипидемия, диабет, ожирение), могут способствовать нарушениям функции печени [3].

Цель: изучить лабораторные и клинические изменения при различных схемах АРВ-терапии, применяемых для лечения ВИЧ-инфи-

цированных в Гомельской областной инфекционной больнице.

Материалы и методы исследования

Лабораторные и клинические изменения изучались у 70 ВИЧ-инфицированных больных, получающих АРВ-терапию. Среди них было 42 (60%) женщины и 28 (40%) мужчин. Средний возраст составил $33 \pm 0,68$ года. В стадии А2 (по классификации ВИЧ-инфекции, предложенной центром по контролю за заболеваниями (CDC, США) в 1993 для подростков и взрослых) было 3 (4,3%) человека, А3 — 3 (4,3%) человека, В2 — 18 (25,7%), В3 — 30 (43%), С2 — 3 (4,3%), С3 — 11 (15,7%) человек. Не была установлена стадия у 2 (2,7%) человек. Было рассмотрено 5 схем лечения: 1) «комбивир + эфавир», 2) «комбивир + нелвир», 3) «комбивир + нелвир», 4) «зидовудин + дивир + эфавир», 5) «эфавир + эпивир + ставир». Лабораторные показатели: общий анализ крови (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты), биохимический анализ крови (общий билирубин, α -амилаза, мочевины, холестерин, АЛАТ) определялись общепринятыми методиками [4].

Результаты и обсуждение

51 больной находился на схеме «комбивир + эфавир». Среди них была 21 (42%) женщина и 30 (58%) мужчин. Средний возраст этих пациентов составил $32,5 \pm 0,69$ лет. Находились в стадии А2 3 (5,8%) человека (1 женщина и 2 мужчин), А3 — 2 (3,9%) человека (2 женщины), В2 — 16 (31,3%) человек (5 женщин и 11 мужчин), В3 — 20 (39,2%) человек (9 женщин и 11 мужчин), С2 — 2 (3,9%) мужчин, С3 — 8 (15,9%) человек (4 женщины и 4 мужчины). Переносимость схемы АРВ-терапии была удовлетворительной. У трети пациентов регистрировали диспепсические проявления легкой степени тяжести, которые купировались в течение 2 месяцев. Также треть пациентов предъявляли жалобы на нарушения сна, утомляемость, усталость, нарушение внимания, которые прошли через 3–4 недели терапии.

Лабораторные изменения у больных на схеме «комбивир + эфавир» представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Лабораторные изменения у больных на схеме «комбивир + эфавир»

Показатели	До лечения, n = 42	Через 1 месяц, n = 49	Через 3 месяца, n = 25	Через 6 месяцев, n = 9
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,14 \pm 0,078	4,15 \pm 0,06	4,24 \pm 0,09	4,28 \pm 0,18
Гемоглобин, г/л	137,15 \pm 2,6	138,06 \pm 2,24	140,52 \pm 3,34	142,44 \pm 6,47
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	234,24 \pm 14,7	252,58 \pm 16,1 n = 40	237,38 \pm 16,2 n = 18	277 \pm 26,5 n = 3
α -амилаза, мг/с.л	11,97 \pm 1,28 n = 42	10,2 \pm 0,71 n = 33	9,93 \pm 1,43 n = 8	—
Мочевина, ммоль/л	4,48 \pm 0,22 n = 45	4,84 \pm 0,24 n = 8	5,67 \pm 0,92 n = 4	—
Холестерин, ммоль/л	4,15 \pm 0,14 n = 25	3,8 \pm 0,24 n = 8	4,12 \pm 0,5 n = 4	—

Достоверных отличий в лабораторных изменениях не было выявлено.

До лечения антитела к вирусу гепатита С (anti-HCVtot) выявлялись у 28 (54,9%) человек (обследовано 47). У 7 человек (25%) АЛАТ была выше нормы: умеренная активность регистрировалась у 3 (42,85%) человек, минимальная активность — у 3 (42,85%), высокая активность — у 1 (14,29%). Уровень общего билирубина составил $11,94 \pm 0,75$ мкмоль/л у 26 обследованных, АЛАТ — $0,2 \pm 0,04$ мкат/л. Через 1 месяц от начала лечения содержание общего билирубина также оставалось в пределах нормы — $16,77 \pm 3,25$ мкмоль/л (обследовано 18 человек); АЛАТ — $0,15 \pm 0,02$ мкат/л — у 18 обследованных. У 6 человек (33,33%) АЛАТ была выше нормы: минимальной активности регистрировалась у 5 (83,33%), умеренная активность — у 1 (16,67%). У 2 больных, у которых до лечения АЛАТ была выше нормы, ее активность нормализовалась; но сохранялась минимальная активность у 3 других пациентов и умеренная активность еще у 1. Через 3 месяца у 4 больных с выявленными anti-HCVtot уровень общего билирубина составил $21,13 \pm 8,02$ мкмоль/л, АЛАТ — $0,32 \pm 0,18$ мкат/л (у 2 пациентов регистрировалась минимальная и умеренная активность).

У 19 человек, получающих данную схему лечения, маркеры вирусных гепатитов не выявлялись. Среди них до лечения лишь у 1 (5,26%) был билирубин выше нормы. Содержание общего билирубина в эти сроки было $11,6 \pm 1,34$ мкмоль/л, АЛАТ — $0,09 \pm 0,01$ мкат/л у 17 обследованных больных в эти сроки; только у 2 (11,76%) пациентов АЛАТ была выше нормы. Через 1 ме-

сяц от начала лечения уровень билирубина был равен $13,41 \pm 0,8$ мкмоль/л, АЛАТ — $0,09 \pm 0,01$ мкат/л (обследовано 14 больных); только у 1 (7,14%) пациента стала расти АЛАТ. Через 3 месяца содержание билирубина у 3 обследованных в эти сроки также оставалась в пределах нормы ($13,77 \pm 1,25$ мкмоль/л), как и АЛАТ ($0,12 \pm 0,06$ мкат/л); лишь у одного больного сохранялась АЛАТ выше нормы.

До лечения у 11 человек была анемия, которая сохранялась на том же уровне через 1 месяц от начала лечения у 5 человек, и еще у 3 наблюдалось снижение гемоглобина и эритроцитов. Необходимо отметить, что у этих же больных продолжало отмечаться дальнейшее снижение этих показателей через 3 месяца от начала терапии. Через 3 месяца от начала лечения и еще у 1 пациента зарегистрировано снижение содержания гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови. Смена терапии в результате появления побочных эффектов произошла у 13 (25,5%) пациентов. У 3 больных была зарегистрирована тяжелая анемия, у 2 — тяжелая анемия и нейтропения, у 1 — тяжелая анемия с депрессией (11,8%). Выраженные психические нарушения наблюдались у 3 пациентов, тяжелая депрессия — у 2. Сыпь с поражением кожи и слизистых была у 2 больных.

Четверо больных находились на схеме «комбивир + нелвир». Среди них были 1 (25%) женщина и 3 (75%) мужчин. Средний возраст был равен $36,75 \pm 3,68$ лет. Находились все в стадии В3. Гематологические изменения у больных на схеме «комбивир + нелвир» представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Гематологические изменения у больных на схеме «комбивир + нелвир»

Показатели	До лечения, n = 3	Через 1 месяц, n = 3	Через 3 месяца, n = 4
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,9 \pm 0,09$	$4,22 \pm 0,11^*$	$4,35 \pm 0,14^*$
Гемоглобин, г/л	$128,5 \pm 2,95$	$141 \pm 3,87^*$	$146,75 \pm 3,56^*$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$179,76 \pm 14,8$	$311,16 \pm 87,13$	$282,9$ n = 1
α -амилаза, мг/с.л	$7,53 \pm 1,52$	$8,9 \pm 2,25$ n = 2	7 n = 1
Мочевина, ммоль/л	$4,55 \pm 0,24$ n = 4	$5,02 \pm 0,73$ n = 2	$6,7$ n = 1
Холестерин, ммоль/л	—	$3,75 \pm 1,05$ n = 2	—
Общий билирубин, мкмоль/л	$7,36 \pm 2,03$	$13,62 \pm 1,78^*$	$15,03$ n = 1
АЛАТ, мкат/л	$0,175 \pm 0,06$	$0,175 \pm 0,06$	$0,08$ n = 1

* — $p < 0,05$ в сравнении с показателями больных до лечения.

Anti-HCVtot выявлялись у 1 пациента на этой схеме, у которого до лечения была мини-

мальная активность, через 1 месяц после назначения АРВ терапии АЛАТ стала снижаться,

а через 3 месяца нормализовалась. У остальных больных до лечения АЛАТ была выше нормы у 1 человека, через 1 месяц после лечения наблюдался рост АЛАТ у того же человека и повышение этого показателя еще у 1. До лечения у 2 человек была анемия, у которых на фоне лечения показатели гемоглобина нормализовались.

Пять больных находились на схеме «дивир + эпивир + эфавир». Среди них была 1 (20%) женщина и 4 (80%) мужчин. Средний возраст был $37,6 \pm 4,33$ лет. Находились в стадии В3 — 1 (20%) человек, С3 — 1 (20%), В2 — 2 (40%) и у 1 (20%) не была определена стадия (не обследован иммунологически). Гематологические изменения у больных на данной схеме представлены в таблице 3.

Достоверных отличий в лабораторных изменениях не было выявлено.

У 3 пациентов на данной схеме выявлялись anti-HCVtot: у 1 больного до лечения содержание билирубин и у 2 активность АЛАТ были выше нормы. Через 1 месяц после лечения эти показатели нормализовались. У 2 больных, у которых не выявлялись маркеры вирусных гепатитов, до лечения АЛАТ была выше нормы у 1 человека, через 1 месяц после лечения наблюдается нормализация этого показателя.

5 больных получали препараты по схеме «зидовудин + дивир + эфавир». Среди них были 1 (20%) женщина и 4 (80%) мужчин. Средний возраст этих больных составил $31,6 \pm 1,63$ лет. Находились в стадии В3 — 3 (60%) человека, С2 — 1 (20%) человек и у 1 (20%) не была определена стадия. Гематологические изменения у больных на данной схеме представлены в таблице 4.

Таблица 3 — Гематологические изменения у больных на схеме «дивир + эпивир + эфавир»

Показатели	До лечения, n = 5	Через 1 месяц, n = 5	Через 3 месяца, n = 1
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,58 \pm 0,12$	$4,6 \pm 0,1$	5,1
Гемоглобин, г/л	$150,4 \pm 4,72$	$152,4 \pm 3,2$	169
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$269,12 \pm 54,7$	$212,94 \pm 15,15$	260,1
α -амилаза, мг/с.л	$16,94 \pm 5,75$ n = 2	$15,96 \pm 1,78$	—
Мочевина, ммоль/л	$4,24 \pm 0,53$ n = 2	$3,96 \pm 0,82$	—
Холестерин, ммоль/л	$4,25 \pm 0,15$ n = 2	—	—
Общий билирубин, мкмоль/л	$13,15 \pm 2,45$ n = 2	$13,52 \pm 1,61$	—
АЛАТ, мкат/л	$0,2 \pm 0,06$ n = 2	$0,2 \pm 0,1$	—

Таблица 4 — Гематологические изменения у больных на схеме «зидовудин + дивир + эфавир»

Показатели	До лечения, n = 5	Через 1 месяц, n = 5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$4,22 \pm 0,16$	$4,27 \pm 0,18$
Гемоглобин, г/л	$134,5 \pm 5,25$	$130,5 \pm 5,26$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$249,68 \pm 47,13$	$200,48 \pm 47,36$
α -амилаза, мг/с.л	$17,44 \pm 4,43$ n = 4	$25,15 \pm 9,88$ n = 4
Мочевина, ммоль/л	$4,7 \pm 0,9$ n = 4	$4,75 \pm 0,58$ n = 4
Холестерин, ммоль/л	$3,26 \pm 0,12$ n = 3	$3,2 \pm 0,15$ n = 3
Общий билирубин, мкмоль/л	$15,7 \pm 0,98$ n = 4	$14,09 \pm 1,21$ n = 4
АЛАТ, мкат/л	$0,64 \pm 0,4$ n = 4	$0,15 \pm 0,07$ n = 4

Достоверных отличий в лабораторных изменениях не было выявлено.

Anti-HCVtot выявлялись у 4 человек (80%): до лечения у 2 активность АЛАТ была

выше нормы, а через 1 месяц после лечения этот показатель нормализовался у этих больных и возросла активность АЛАТ у другого больного. У одного больного до лечения ге-

моглобин был ниже нормы, а через 1 месяц еще больше снизился.

5 больных получали схему «эфавир + эпивир + ставир»: 4 (80%) женщин и 1 (20%) мужчина. Средний возраст составил $32 \pm 3,43$

лет. Находились в стадии В3 — 2 (40%) человека, С3 — 2 (40%) человека, А3 — 1 (20%) человек. Гематологические изменения у больных на данной схеме представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Гематологические изменения у больных на схеме «эфавир + эпивир + ставир»

Показатели	До лечения, n = 5	Через 1 месяц, n = 5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	$3,46 \pm 0,13$	$3,95 \pm 0,06^*$
Гемоглобин, г/л	$113,6 \pm 4,7$	$130 \pm 1,41^*$
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	$187,02 \pm 7,42$	$224,6 \pm 26,49$ n = 3
α -амилаза, мг/с.л	$5,26 \pm 1,38$ n = 3	$12,35 \pm 2,31^*$ n = 4
Мочевина, ммоль/л	$3,55 \pm 0,3$ n = 4	$35,62 \pm 1,46$ n = 4
Холестерин, ммоль/л	$4,46 \pm 0,9$ n = 3	5,1 n = 1
Общий билирубин, мкмоль/л	$18,31 \pm 4,22$ n = 4	$12,68 \pm 0,47$ n = 4
АЛАТ, мкат/л	$0,2 \pm 0,14$ n = 4	$0,22 \pm 0,16$ n = 4

* — $p < 0,05$ в сравнении с показателями больных до лечения.

У 1 больного с выявленными anti-HCVtot показатели биохимического анализа крови были без изменений. Среди остальных пациентов (4 человека) у 1 наблюдалась активность АЛАТ выше нормы и через 1 месяц лечения наблюдается дальнейший рост АЛАТ; общий билирубин был без изменений. У 1 больного через 3 месяца от начала АРВ, находившегося на данной схеме, стали наблюдаться следующие побочные эффекты: слабость в руках и ногах, отложение жира в области бедер, живота, похудение рук и ног. В связи с побочным действием ставудина данная схема была изменена на «эпивир + эфавир + инвираз». У 4 больных до лечения регистрировалась анемия, через 1 месяц показатели гемоглобина и эритроцитов нормализовались.

Выводы

У ВИЧ-инфицированных, получающих различные схемы АРВ-терапии, через 1–6 месяцев лечения наблюдались единичные клинически выраженные побочные эффекты (депрессия, липодистрофия и т. д.), приводящие к отмене или смене схемы АРВ-терапии. На схеме «комбивир + эфавир» регистрировались в 11,8% случаев гематологические изменения (развитие тяжелой анемии), приводящие к смене схемы

АРВ терапии. У больных, находившихся на схеме «комбивир + нелвир», через 1 месяц от начала лечения достоверно увеличивалось содержание общего билирубина в сыворотке крови. Среди пациентов, получавших «эфавир + эпивир + ставир», через 1 месяц от начала лечения достоверно возрастала активность α -амилазы. У большинства больных с выявленными anti-HCVtot с наличием биохимической активности на фоне лечения показатели АЛТ нормализовались.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский [и др.]. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.
2. Клинические стандарты (протоколы проведения) антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. Диагностика, лечение и профилактика оппортунистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом взрослых и подростков / И. А. Карпов [и др.]. — Мн.: Белсэкс, 2005. — 130 с.
3. Гепатотоксичность у больных ВИЧ-инфекцией, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию / В. Г. Канстри [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Научно-практический журнал. — 2006. — № 6. — С. 31–34.
4. Клинический анализ лабораторных данных / А. А. Чиркин. — М.: Мед. литература, 2004. — 380 с.
5. Введение в антиретровирусную терапию // Модуль Гален № 8. — электр. дан. и прогр. (4,68МБ), 2006. — электр. опт. диск. (CD-ROM).

Поступила 14.03.2008