КОМБИНИРОВАННАЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНАЯ И АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАНИЕМ ТУБЕРКУЛЁЗА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В.Н. Зими́на¹, А.В. Кравченко², В.А. Кошечкин³

Combined antituberculosis and antiretroviral therapy in patients with tuberculosis concurrent with HIV infection

V.N. Zimina, A.V. Kravchenko, V.A. Koshechkin

Как фтизиатры, так и инфекционисты, осуществляющие лечение больных сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и туберкулёз), сталкиваются с несколькими существенными проблемами в назначении терапии этой категории пациентов: длительность противотуберкулёзной терапии, наличие показаний для начала и выбор наиболее эффективной и безопасной схемы противотуберкулёзной и АРВТ. На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнений, что у больных активным туберкулёзом лечение следует начинать с противотуберкулёзной терапии. Дискуссионным остаётся вопрос о назначении АРВТ больным ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом при исходном числе CD4+ лимфоцитов более 350 клеток/мкл (и, тем более, >500 клеток/мкл). Выбор стартовой схемы АРВТ зависит от исходного количества CD4+ лимфоцитов при развитии туберкулёза и необходимости использования рифампицина в схеме ПТТ, применение которого существенно сужает спектр антиретровирусных препаратов. Замена в схеме ПТТ рифампицина на рифабутин в значительной степени упрощает принятие решения о составе схемы АРВТ. В таком случае пациенту можно назначить как препараты из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, так и ингибиторы протеазы или интегразы ВИЧ.

Ключевые слова: туберкулёз, ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, противотуберкулёзная терапия, CD4+ лимфоциты.

Phthisiatrists and infectionists providing treatment of patients with co-infection (HIV and tuberculosis) are faced with several problems: how long the treatment should be, what kind of indications must be considered for beginning of the treatment and selection of effective and safe anti-tubercular and ARVT schemes. Today nobody is in doubt about that treatment of patients with active tuberculosis should be started with anti-tuberculosis treatment first. Still under discussion is the question of ARVT prescription for patients with co-infection HIV/tuberculosis still remains, when initial CD4+ lymphocytes count is > 350 cells/mkl (and especially >500 cells/mkl. The choice of ARVT starting scheme depends on initial number of CD4+ lymphocytes during development of tuberculosis and need of inclusion of rifampicin in the scheme anti-tuberculosis treatment, keeping in mind that use of it substantially narrow choice of ARV drugs. The replacement of rifampicin for rifabutin makes easier taking the decision about what scheme of ARVT should be. In this situation it is possible to prescribe the ARV drugs from the group of reverse-transcriptase inhibitors and from the groups of protease inhibitors or integrase inhibitor.

Key words: tuberculosis, HIV-infection, antiretroviral therapy, antituberculosis therapy, CD4+ lymphocytes.

¹ ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы».

² ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

³ ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», кафедра туберкулёза.

Лечение больных сочетанной патологией ВИЧ/туберкулёз довольно сложное, поскольку пациенту необходимо принимать большое количество лекарственных средств (4-6 противотуберкулёзных и 3-4 антиретровирусных препарата), между которыми существуют лекарственные взаимодействия. Кроме того, пациент, помимо ВИЧ-инфекции и туберкулёза, может страдать другими вторичными и сопутствующими заболеваниями (церебральный токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекции, пневмоцистная пневмония, хронические вирусные гепатиты и др.), лечение которых может создавать дополнительные сложности. Например, из 304 пациентов с впервые диагностированным туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, поступивших в клинику №2 МНПЦ борьбы с туберкулёзом (ранее Туберкулёзная клиническая больница №7 Департамента здравоохранения города Москвы) в период с 2006 по 2010 гг., 83,9% (255 чел.) страдали хроническими вирусными гепатитами [1].

В настоящее время в мире уже накоплен большой опыт лечения больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Однако многие аспекты терапии сочетанной инфекции ВИЧ/туберкулёз требуют дальнейшего изучения и уточнения. Так, окончательно не определена оптимальная длительность химиотерапии лекарственно-чувствительного туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией. Первоначально, до конца XX века, когда большинство пациентов были на «ранних» стадиях ВИЧ-инфекции, многие исследователи считали, что лечение туберкулёза и его эффективность не отличается от обычных режимов химиотерапии длительностью 6-8 месяцев [11, 23]. В дальнейшем было доказано, что краткосрочная 6-месячная противотуберкулёзная терапия (ПТТ) и интермиттирующий режим лечения малоэффективны в отношении больных ВИЧ-инфекцией [10, 17, 19]. Обзор 47 проспективных исследований, касающихся рецидивов туберкулёза после стандартного курса химиотерапии, показал, что риск развития рецидива растёт пропорционально уменьшению длительности химиотерапии [18].

В настоящее время в научной литературе широко обсуждаются показания, сроки начала и выбор оптимальной схемы АРВТ у больных сочетанной патологией (ВИЧ/ТБ). Так, в обновленной версии 2012 г. клинического протокола «Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков» для Европейского региона ВОЗ указано, что назначение АРВТ показано всем больным ВИЧ-инфекцией и активным туберкулёзом, вне зависимости от количества CD4+ лимфоцитов. При этом эксперты отмечают, что степень доказательности данной рекомендации низкая [6]. Подобной тактики придерживаются специалисты США и международного общества борьбы со СПИДом [15, 24].

В рекомендациях по началу АРВТ специалистов Европейского союза приведена таблица, в которой назначение АРВТ показано больным ВИЧ-инфекцией при наличии симптомов

вторичных заболеваний (категории В и С по классификации CDC&P – Центров по контролю и профилактики заболеваний США), включая туберкулёз, даже при количестве CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл. В тоже время в разделе рекомендаций, посвященном АРВТ у больных туберкулёзом, указано, что при количестве CD4+ лимфоцитов более 350 клеток/мкл решение о начале АРВТ принимает лечащий врач [14].

В соответствии с Российскими «Протоколами лечения больных ВИЧ-инфекцией», утвержденными Национальным научным обществом инфекционистов (2012 г.), у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом с низким числом CD4+ лимфоцитов (<100 клеток/мкл) терапию начинают с лечения туберкулёза. Если пациент хорошо переносит ПТТ, то, как можно раньше (в течение 2-3 недель), присоединяют АРВТ. При исходном количестве CD4+ лимфоцитов 100-350 клеток/мкл также начинают с лечения туберкулёза и АРВТ присоединяют как можно раньше (в течение первых двух месяцев после начала ПТТ). При наличии нежелательных реакций на противотуберкулёзные препараты (ПТП) и низкой приверженности пациента к лечению АРВТ присоединяют после окончания интенсивной фазы терапии туберкулёза. При снижении количества CD4+ лимфоцитов до уровня менее 100 клеток/мкл в процессе лечения туберкулёза АРВТ назначают незамедлительно. При количестве CD4+ лимфоцитов более 350 клеток/мкл назначают ПТТ и осуществляют мониторинг количества CD4-клеток. Если на фоне лечения туберкулёза количество CD4-клеток становится менее 350 клеток/мкл, назначают АРВТ. Кроме того, при прогрессировании туберкулёзного процесса у больных ВИЧ-инфекцией (даже у пациентов при количестве CD4+ лимфоцитов более 350 клеток/мкл) целесообразно назначить АРВТ. После завершения терапии туберкулёза АРВТ рекомендуется всем больным ВИЧ-инфекцией (даже при количестве CD4+ лимфоцитов более 500 клеток/мкл) с целью профилактики рецидива туберкулёза [7].

Еще совсем недавно некоторые специалисты рекомендовали отложить назначение АРВТ до завершения приема противотуберкулёзных средств: в этом случае ведение больного упрощается, лечение обеих инфекций идет по стандартным схемам, побочное действие препаратов не усиливается, значительно снижается риск развития воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (ВСВИС) [13]. Однако в настоящее время доказано, что у больных с низким числом CD4-лимфоцитов (менее 100 клеток/мкл, а тем более менее 50 клеток/мкл) задержка с началом АРВТ увеличивает вероятность возникновения новых осложнений ВИЧ-инфекции и даже летального исхода. Данное мнение основано на результатах трех крупных исследований, которые подтвердили, что одновременное назначение АРВТ и ПТТ у пациентов с количеством лимфоцитов менее 200 клеток/мкл значительно улучшает показатели выживаемости.

Важно отметить, что практически все международные исследования по изучению эффективности противотуберкулезной и антиретровирусной терапии проводятся в странах Африки и Юго-Восточной Азии. Особенностью эпидемии туберкулеза в этих регионах является низкий уровень первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к ПТП и, прежде всего, множественной лекарственной устойчивости. Кроме того, в этих странах из-за низкого уровня финансирования систем здравоохранения ограничен выбор как ПТП (прежде всего – малодоступен рифабутин), так и антиретровирусных препаратов. Это не позволяет в полной мере экстраполировать полученные результаты на популяцию российских пациентов. Однако рандомизированных исследований по данной проблеме в настоящее время в Российской Федерации не проводится, поэтому имеет смысл рассмотреть международный опыт одновременного лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

В 2009 г. опубликованы первые данные крупного исследования SAPiT, включившего анализ течения заболевания у 642 больных активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Исходный уровень CD4+ лимфоцитов колебался от 77 до 254 клеток/мкл (медиана 150 клеток/мкл). В зависимости от начала АРВТ пациенты были разделены на две группы: в первой группе АРВТ была начата во время основного курса лечения туберкулеза (интегрированное лечение); во второй – после полного завершения курса лечения туберкулеза (последовательное лечение). На основании анализа промежуточных результатов, в сентябре 2008 г. независимая комиссия остановила исследование в группе последовательной терапии и рекомендовала всем больным начать АРВТ. По окончательным результатам исследования оказалось, что эффективность лечения туберкулеза была сходна у пациентов обеих групп, но летальность в группе интегрированного лечения была достоверно ниже (6% против 13%). Хотя воспалительный

Таблица. Взаимодействие рифампицина, рифабутина и антиретровирусных препаратов

Препарат	Коррекция режима дозирования	
	Рифампицин (R)	Рифабутин (Rb)
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы		
Невирапин (NVP)	не используется	NVP – 200 мг 2 раза в сутки; Rb – 300 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Этравирин (ETR)	не используется	Если ETR не применяется вместе с усиленным ИП, то доза Rb – 300 мг/сут. Если ETR применяется вместе с LPV/r, то доза Rb – 150 мг/сут. или 3 раза в неделю.
Эфавиренз (EFV)	R – в стандартной дозе; EFV – 800 в сутки при массе тела 60 кг и более	EFV - в стандартной дозе; Rb – 450 мг/сут. или 600 мг 3 раза в неделю.
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир (ATV)	не используется	ATV – в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю.
Индинавир (IDV)	не используется	IDV – 1000 мг каждые 8 часов; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Лопинавир/Ритонавир (LPV/r)	не используется	LPV/r – в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю.
Нелфинавир (NFV)	не используется	NFV – 1000 мг 3 раза в сутки; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Саквинавир (Инвираса SQV)	не используется	Не рекомендуется без усиления ритонавириом
Фосампренавир (FPV)	не используется	FPV – в стандартной дозе; Rb – 150 мг/сут. или 300 мг 3 раза в неделю.
Схемы ингибиторов протеаз с усилением ритонавиром	не используется	ИП в стандартной дозе; Rb – 150 мг через день или 3 раза в неделю.
Ингибиторы интегразы		
Ралтегравир (RAL)	R – в стандартной дозе; RAL - 800 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов
Ингибиторы присоединения/слияния		
Маравирок (MVC)	R – в стандартной дозе; MVC – 600 мг 2 раза в сутки	Стандартные дозы обоих препаратов В сочетании с ингибитором СYP3A4 (например, ИП/r): MVC – 150 мг 2 раза в сутки
Энфувиртид (T-20)	Стандартные дозы обоих препаратов	Стандартные дозы обоих препаратов

синдром восстановления иммунной системы встречался в первой группе достоверно чаще (12,1% против 3,8%), тем не менее, он не повлиял на окончательные результаты лечения и смертность [8]. В этом исследовании было доказано, что у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией на фоне ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии АРВТ необходимо назначать в период основного курса лечения туберкулеза.

Следующим был вопрос: как быстро после начала ПТТ необходимо присоединять АРВТ? В 2011 г. опубликованы данные еще двух крупных исследований лечения больных активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией: CAMELIA (661 пациент с медианой CD4+ лимфоцитов – 25 клеток/мкл) и STRIDE (806 пациентов с медианой CD4+ лимфоцитов – 77 клеток/мкл) [9, 16]. В зависимости от начала АРВТ, пациенты были разделены на две группы: в первой группе АРВТ была начата в течение первых двух недель от начала лечения туберкулеза (ранняя терапия); во второй – в течение двух месяцев после начала ПТТ (отложенная терапия). По окончательным результатам исследования оказалось, что эффективность лечения туберкулеза была сходна у пациентов обеих групп, но летальность в группе раннего лечения была достоверно ниже (17,8% против 26,4% в исследовании CAMELIA) [9]. В исследовании STRIDE оценивали частоту смерти или развитие СПИД-индикаторных заболеваний (помимо туберкулеза). Оказалось, что в группе ранней терапии эти состояния регистрировали в 13,0% случаев, а в группе отложенной терапии – в 16,1% ($p > 0,05$) [16]. В обоих исследованиях авторы выделили группу пациентов с исходно очень низким количеством CD4+ лимфоцитов (менее 50 клеток/мкл). При немедленном начале АРВТ (в течение двух недель после начала ПТТ) исследователи отметили снижение частоты летальных исходов на 34% (CAMELIA, $p = 0,004$) и 42% (STRIDE, $p = 0,02$). Вместе с тем, у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом с исходным количеством CD4+ лимфоцитов более 50 клеток/мкл различий в частоте летальных исходов в зависимости от сроков начала АРВТ выявлено не было [9, 16].

Несмотря на то, что больным с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза показано одновременное лечение обеих инфекций, все базовые рекомендации едины во мнении, что лечение туберкулеза всегда клинически более важно, чем лечение ВИЧ-инфекции [7, 14, 15]. Сначала рекомендуется начать лечение туберкулеза и отложить АРВТ хотя бы на 2-4 недели. Если противотуберкулезные препараты хорошо переносятся, можно начинать АРВТ.

Особые рекомендации по назначению АРВТ имеются при развитии туберкулезного менингита у больных ВИЧ-инфекцией с выраженной иммуносупрессией. Необходима осторожность при назначении АРВТ таким пациентам, так как в этих случаях при немедленно начатой АРВТ наблюдали больше тяжелых побочных эффектов и случаев клинического ухудшения, связанного со ВСВИС, по сравнению с началом

АРВТ через 2 месяца после начала противотуберкулезного лечения [25].

Дискуссионным остается вопрос о назначении АРВТ больным туберкулезом с количеством CD4+ лимфоцитов более 350-500 клеток/мкл. Все международные рекомендации для таких больных основаны только на мнении экспертов и недостаточно обоснованы, так как в этой группе больных рандомизированных клинических исследований проведено не было.

Нами проведен анализ иммунологической эффективности и переносимости терапии у 149 больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в клинике № 2 МНПЦ борьбы с туберкулезом в 2006-2010 гг.. Пациенты были разделены на две группы: первую группу составили 103 больных, получавших комбинированную ПТТ и АРВТ (медиана количества CD4+ лимфоцитов – 78 клеток/мкл), во вторую группу вошли 46 больных с ВИЧ-инфекцией, которым АРВТ назначена не была (медиана количества CD4+ лимфоцитов – 394 клетки/мкл). Длительность наблюдения за больными составляла минимум 12 недель.

На фоне АРВТ у пациентов с исходно очень низким количеством CD4+клеток (медиана – 78 клеток/мкл) к 12 неделям лечения отмечена значительная положительная динамика прироста CD4+ лимфоцитов (+146 клеток/мкл по медиане). В свою очередь, эффективная противотуберкулезная терапия у пациентов с достаточно сохранной иммунной системой ($CD4 > 350$ клеток/мкл) привела к существенному увеличению количества CD4+ лимфоцитов даже без применения АРВТ (+187 клеток/мкл по медиане). Только у 5 из 46 пациентов этой группы (10,9%), при прогрессировании или замедленной положительной динамике туберкулезного процесса, было отмечено снижение исходного количества CD4+ лимфоцитов, и им была назначена АРВТ. У больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получавших одновременно ПТТ и АРВТ, безопасность и переносимость комбинированного лечения была существенно хуже, чем у больных сочетанной патологией, получавших только ПТТ: достоверно чаще наблюдали развитие гепатотоксических реакций (38,8% и 19,5% соответственно, $p < 0,05$), токсической анемии (18,5% и 0%, $p < 0,05$) и гранулоцитопении (17,5% и 0%, $p < 0,05$). Вследствие развития нежелательных явлений у больных, получавших одновременно ПТТ и АРВТ, в 1,6 раза чаще приходилось корректировать стартовый режим ПТТ (56,3% и 34,8% соответственно, $p < 0,05$) [3].

Результаты проведенного исследования показали, что у больных сочетанной инфекцией с относительно сохранной иммунной системой ($CD4+$ лимфоцитов более 350 клеток/мкл), для своевременного назначения АРВТ иммунологический мониторинг необходимо проводить раз в месяц при тенденции к снижению CD4+ лимфоцитов, и не реже раза в три месяца при наличии их прироста. При уменьшении количества CD4+ лимфоцитов менее 350 клеток/мкл к ПТТ рекомендуется присоединять АРВТ.

Помимо показаний для начала АРВТ и сроков ее назначения у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, серьезной проблемой является выбор оптимальной схемы АРВТ с учетом наличия лекарственных взаимодействий между антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами.

АРВТ при назначении рифампицина имеет свои особенности. Это связано с тем что, рифампицин индуцирует активность ферментов системы цитохрома Р450 (в первую очередь, фермента СYP3A4), осуществляющих метаболизм ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов протеазы (ИП), т. е. снижает сывороточные концентрации этих антиретровирусных препаратов. В свою очередь, ННИОТ и ИП через тот же самый механизм повышают сывороточные концентрации рифампицина. Таким образом, лекарственные взаимодействия могут привести к неэффективности антиретровирусных средств и повышению токсичности противотуберкулезных.

В соответствии с Российскими «Протоколами лечения больных ВИЧ-инфекцией», утвержденными Национальным научным обществом инфекционистов (2012 г.), предпочтительной схемой антиретровирусной терапии для лечения больных ВИЧ-инфекцией, страдающих туберкулезом, является нуклеозидная основа — зидовудин (или тенофовир или абакавир) + ламивудин, а также эфавиренз (в стандартных суточных дозировках) [7].

Поскольку сывороточные концентрации ИП ВИЧ существенно снижаются при сочетании их с рифампицином, большинство специалистов не рекомендуют одновременный прием этих препаратов. Однако доказано, что при использовании в схемах АРВТ «усиленных» ритонавиром ИП ВИЧ отмечено более быстрое и выраженное (по сравнению со схемой, включающей ННИОТ) увеличение количества CD4+ лимфоцитов [20, 21]. В связи с этим, в Европейских и Российских протоколах лечения ВИЧ-инфекции указано, что больным ВИЧ-инфекцией без туберкулеза, с исходно низким (менее 50 клеток/мкл) количеством CD4+ лимфоцитов, в схему АРВТ рекомендовано включать ингибиторы протеаз, усиленные ритонавиром [6, 7].

К сожалению, развитие туберкулеза у большинства больных ВИЧ-инфекцией происходит на фоне выраженного иммунодефицита. Под нашим наблюдением находилось 304 больных с впервые выявленным туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Медиана количества CD4+ лимфоцитов в дебюте развития туберкулеза была равна 140 клеток/мкл, при этом доля больных с иммунодефицитом менее 200 клеток/мкл составила 63,2%, а у 21,4% пациентов исходное количество CD4+ лимфоцитов не превышало 50 клеток/мкл [2]. Таким образом, с позиции прогностической иммунологической эффективности большой доле пациентов ВИЧ/ТБ назначение ИП ВИЧ является более предпочтительным, чем ННИОТ. Кроме того, эфавиренз женщинам детородного возраста необходимо назначать с

осторожностью, а беременным или планирующим беременность, назначать его не рекомендуется [7, 14, 15]. Это еще больше расширяет показания для включения ИП ВИЧ в схемы АРВТ у больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

По нашим данным, схема АРВТ для «наивных» пациентов с впервые выявленным туберкулезом в 65,0% случаев включала ННИОТ (эфавиренз) и в 35,0% – ингибиторы протеазы ВИЧ, а в аналогичной группе больных ВИЧ-инфекцией без туберкулеза — в 85,6 и 14,4% соответственно. В качестве базовой терапии у всех пациентов включали два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) [4]. Серьезным ограничением назначения ИП ВИЧ является включение в схему ПТТ рифампицина. Однако рифампицин может быть заменен на рифабутин, который существенно меньше влияет на метаболизм антиретровирусных препаратов. Рифабутин можно использовать совместно со всеми ингибиторами протеазы (за исключением саквинавира, не усиленного ритонавиром), снижая дозу до 150 мг в сутки. Рифабутин также можно назначать со всеми ННИОТ, а также с ИП ВИЧ и препаратами, блокирующими присоединение ВИЧ к клетке (ингибиторы фузии и рецепторов CCR5) [15]. Важно отметить, что по своей противотуберкулезной активности рифабутин не уступает рифампицину [12].

В ряде случаев в схеме противотуберкулезной терапии необходимо все же сохранять рифампицин (например, для парентерального введения при развитии менингоэнцефалита или тяжелого эзофагита). В этом случае в составе АРВТ третьим препаратом, в дополнение к нуклеозидной основе, можно использовать эфавиренз (увеличивая его дозу с 600 до 800 мг/сутки при массе тела пациента более 60 кг), или ралтегравир (увеличивая его суточную дозу в два раза), или энфувиртид (ингибитор процесса фузии), при этом дозы рифампицина и энфувиртида остаются неизменными [7].

Возможные варианты совместного применения рифампицина/рифабутина с различными антиретровирусными препаратами представлены в таблице.

Нами было проведено сравнение эффективности и безопасности применения схем АРВТ, включавших и не включавших препарат энфувиртид (ингибитор процесса фузии), у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [5].

81 больной ВИЧ-инфекцией и туберкулезом был распределен на 2 группы: 1 группу составили 26 пациентов, которым к стандартной схеме АРВТ, включавшей два препарата из группы НИОТ и один «усиленный» ритонавиром ИП или ННИОТ, был добавлен препарат энфувиртид; во 2 группу были включены 55 больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получавших стандартную схему АРВТ. Данное исследование не было рандомизированным и проведено в условиях реальной клинической практики. Все пациенты получали ПТТ, содержащую рифабутин.

Включение в схемы АРВТ энфувиртида способствовало увеличению доли пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и более существенному росту количества CD4+ лимфоцитов. Через 24 недели лечения при оценке вирусологической эффективности АРВТ, учитывающей всех начавших терапию пациентов (ИТТ-анализ; выбывшие или умершие пациенты приравнивались к неудаче лечения), среди больных 1 группы неопределяемый уровень РНК ВИЧ был зарегистрирован в 76% случаев, а среди больных 2 группы – только в 50% ($p < 0,05$). Прирост медианы количества CD4+ лимфоцитов спустя 24 недели АРВТ составил 110 клеток/мкл у пациентов 1 группы и 69 клеток/мкл – у 2 группы ($p < 0,05$).

Приверженность пациентов АРВТ в течение 24 недель лечения существенно не отличалась у больных обеих групп, однако среди пациентов 1 группы с уровнем приверженности менее 95% доля больных с неопределяемой вирусной нагрузкой была выше. Добавление к стандартной схеме АРВТ препарата ENF существенно не влияло на частоту развития клинических или лабораторных нежелательных явлений, обусловленных лечением [5].

Заключение

Как фтизиатры, так и инфекционисты, осуществляющие лечение больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулёза, сталкиваются с несколькими существенными проблемами. Это — определение оптимальной длительности ПТТ, определение показаний для начала АРВТ и срока ее назначения, выбор наиболее эффективной и безопасной схемы противотуберкулёзной и АРВТ с учетом наличия лекарственных взаимодействий и сопутствующей патологии (употребление алкоголя, психоактивных веществ, наличие хронических вирусных гепатитов и др.)

На сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнений, что у больных активным туберкулёзом лечение следует начинать с противотуберкулёзной терапии. Вопрос о присоединении АРВТ напрямую зависит от исходного количества CD4-лимфоцитов у пациента. При низком количестве CD4-лимфоцитов (менее 100 клеток/мкл, и, тем более, ниже 50 клеток/мкл) подключать АРВТ следует как можно раньше, в течение 2-3 недель после начала ПТТ, при адаптации больного

к противотуберкулёзным препаратам и уменьшению проявлений интоксикации. При количестве CD4-лимфоцитов 100-350 клеток/мкл также не следует откладывать начало АРВТ, однако при плохой переносимости ПТП можно подключить АРВТ на втором месяце ПТТ (через 4-8 недель). Дискуссионным остается вопрос о назначении АРВТ больным ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом при исходном числе CD4-лимфоцитов более 350 клеток/мкл (и, тем более, свыше 500 клеток/мкл).

По нашему мнению, для решения вопроса о начале АРВТ у этой группы пациентов необходимо учитывать наличие других вторичных заболеваний (кроме туберкулёза), клинкорентгенологическую динамику туберкулёзного процесса, а также результаты лабораторных исследований (количество CD4+ лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ). При количестве CD4+ лимфоцитов более 350-500 клеток/мкл, АРВТ целесообразно отложить до окончания курса лечения туберкулёза. Если у пациента отмечается замедленная положительная динамика туберкулёзного процесса или его прогрессирование, при появлении клинической симптоматики других вторичных заболеваний, при снижении количества CD4-лимфоцитов в течение 1-2 месяцев после начала ПТТ или сохраняющимся высоким уровне РНК ВИЧ (более 100×10^3 копий/мл) целесообразно назначить АРВТ.

Особую группу составляют больные ВИЧ-инфекцией и туберкулёзным менингитом, у них назначение АРВТ показано через 2 месяца после начала ПТТ.

Выбор стартовой схемы АРВТ зависит от исходного количества CD4+ лимфоцитов при развитии туберкулёза и необходимости использования рифампицина в схеме ПТТ, применение которого существенно сужает спектр антиретровирусных препаратов. Замена в схеме ПТТ рифампицина на рифабутин в значительной степени упрощает принятие решения о составе схемы АРВТ. В таком случае пациенту можно назначить как препараты из группы ННИОТ, так и ингибиторы протеазы или интегразы ВИЧ.

Добавление к трехкомпонентной схеме АРВТ препарата энфувиртида у больных сочетанной инфекцией (ВИЧ/туберкулёз) способствует увеличению доли пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ и более существенному росту количества CD4+ лимфоцитов.

Литература

1. Зими́на В.Н. Совершенство диагностики и эффективность лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.16 / В.Н. Зими́на – М., 2012. – 299 с.
2. Зими́на В.Н., Баты́ров Ф.А., Кравченко А.В. и соавт. Клинико-рентгенологические особенности течения впервые выявленного туберкулёза у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от исходного количества CD4+ лимфоцитов // Туберкулёз и болезни лёгких 2011. – № 12. – С. 35-41.
3. Зими́на В.Н., Кравченко А.В., Баты́ров Ф.А. и соавт. Комбинированная противотуберкулёзная и антиретровирусная терапия у больных туберкулёзом в сочетании с ВИЧ-инфекцией: эффективность и переносимость // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2012. – № 2. – С. 37-43.
4. Канестри В.Г., Зими́на В.Н., Кравченко А.В. и соавт. Сочетанная терапия ВИЧ-инфекции и туберкулёза: анализ безопасности и переносимости // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10. – № 3. – С. 5-9.

5. Кравченко А.В., Кузнецова А.В., Козырев О.А. и соавт. Ингибитор слияния энфувиртид в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2. – № 4. – С. 35-41.
6. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков // Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.) – ВОЗ, Копенгаген, 2012. – 91 с.
7. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и соавт. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 6, приложение. – 28 с.
8. Abdool Karim S.S., Naidoo K., Grobler A. et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – N. 16. – P. 1492-1501.
9. Blanc F.X., Sok T., Laureillard D. et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. //N. Engl. J. Med. – 2011– Vol. 365. – N. 16. – P. 1471-1481.
10. Burman W., Benator D., Vernon A. et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 173. – N 3. – P. 350-356.
11. Bwire R., Borgdorff M.W., Sticht-Groh V. et al. Tuberculosis chemotherapy and sputum conversion among HIV-seropositive and HIV-seronegative patients in south-eastern Uganda // East. Afr. Med. J. – 1999. – Vol. 76. – N. 6. – P. 307-313.
12. Davies G., Cerri S., Richeldi L. Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 17. – N. 4. – CD005159.
13. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, June 18, 2008 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
14. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 6.1; November, 2012) // European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidscinicalsociety.org>).
15. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents // Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) March 27, 2012 (<http://AIDSinfo.nih.gov>).
16. Havlir D.V., Kendall M.A., Ive P. et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis //N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – N. 16. – P. 1482-1491.
17. Klautau G.B., Kuschnaroff T.M. Clinical forms and outcome of tuberculosis in HIV-infected patients in a tertiary hospital in São Paulo – Brazil // Braz. J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 9. – N. 6. – P. 464-478.
18. Korenromp E.L., Scano F., Williams B.G. et al. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37. – N. 1. – P. 101-112.
19. Lopez-Cortes L.F., Marin-Niebla A., Lopez-Cortes L.E. et al. Influence of treatment and immunological recovery on tuberculosis relapses in HIV-infected patients //Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9. – N. 12. – P. 1385–1390.
20. Mills A., Nelson M., Jayaweera D. et al. ARTEMIS: Efficacy and safety of darunavir/ritonavir (DRV/r) 800/100 mg once-daily vs lopinavir/ritonavir (LPV/r) in treatment-naïve, HIV-1-infected patients at 96 Wks // 48th Intern. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: Program and abstracts. – Washington, 2008. – Abstract H-1250c.
21. Molina J.M., Andrade-Villanueva J., Echevarria J. et al. Atazanavir/ ritonavir vs lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: CASTLE 96 week efficacy and safety // 48th Intern. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: Program and abstracts. – Washington, 2008. – Abstract H-1250d.
22. Rustomjee R., Levin J.B., Onyebujoh P.C. et al. The effect of HIV co-infection on TB treatment outcomes //15th Int. Conf. AIDS. - Bangkok, Thailand. – 2004. – Abstract № MoPeB3220.
23. Sterling T.R., Alwood K., Gachuhi R. et al. Relapse rates after short-course (6-month) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons // AIDS. – 1999. – Vol. 13. – N. 14. – P. 1899-1904.
24. Thompson M.A., Aberg J.A., Hoy J.F. et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International AIDS Society-USA panel // JAMA. – 2012. – Vol. 308. – N 4. – P. 387-402.
25. Torok M.E., Yen N.T., Chau T.T. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 52. – N. 11. – P. 1374–1383.

Сведения об авторах

Зими́на Вера Николаевна – заместитель главного врача ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулёзом Департамента здравоохранения города Москвы» по медицинской части по работе с больными сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулёз; доктор медицинских наук.

Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10

тел. 8-499-268-27-46;

e-mail: vera-zim@yandex.ru

Кравченко Алексей Викторович – ведущий научный сотрудник Специализированной научно-исследовательской лаборатории эпидемиологии и профилактики СПИДа ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, доктор медицинских наук, профессор.

Адрес: 105275, г. Москва, 8-я ул. Соколиной горы, д. 15, корп. 2

тел. 8-495-366-0518;

e-mail: kravtchenko@hivruussia.net

Кошечкин Владимир Анатольевич, заведующий кафедрой туберкулёза ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Тел. 8-916-919-2854

e-mail: asept@starnet.ru