

УДК 615.015.2+616.98:616-002.5

ПРИМЕНЕНИЕ ФУЗЕОНА У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ТУБЕРКУЛЕЗОМ

А.М.Пантелеев

Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

USING FUSEON IN PATIENTS WITH HIV INFECTION AND TUBERCULOSIS

A.M.Panteleev

First Pavlov State Medical University of Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia
City TB Hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

© А.М.Пантелеев, 2014 г.

Проведен анализ двух групп больных с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, одна из которых в схеме ВААРТ получала энфувиртид (фузеон) в течение шести месяцев. На фоне применения фузеона отмечен более быстрый и выраженный прирост уровня CD4-лимфоцитов, более быстрое снижение вирусной нагрузки ВИЧ по сравнению с контрольной группой. Продemonстрировано отсутствие повышения частоты развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета на фоне применения фузеона. Результаты противотуберкулезной терапии у пациентов, получавших фузеон в схеме ВААРТ, оказались более благоприятными, в первую очередь, по показателю снижения летальности. Отдаленные результаты наблюдения за пациентами продемонстрировали снижение частоты обострений туберкулеза в группе больных, получавших фузеон.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, фузеон, энфувиртид.

In one of two groups of HIV patients having tuberculosis, Enfuvirtid (Fuseon) was included in HAART regimen for 6 months. The use of Fuseon was associated with a more rapid and pronounced increase in CD4 cell counts and decrease in HIV load. The incidence of the was not increased in Fuseon-treated group. The results of TB treatment in patients who received HAART including Fuseon were more favorable, first of all, in that mortality rate decreased. The long-term results of follow-up show a decrease in the incidence of TB relapse in patients treated with Fuseon.

Key words: HIV infection, tuberculosis, Fuseon, Enfuvirtid.

Введение. Туберкулез остается одной из наиболее серьезных проблем ВИЧ-медицины. В настоящее время в России значительная часть пациентов с впервые выявленным туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции имеет глубокую иммуносупрессию. Как результат, туберкулез часто носит генерализованный остро прогрессирующий характер с низкими показателями эффективности лечения и высоким уровнем летальности.

Проведение больному с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом только противотуберкулезного лечения является абсолютно нерациональным и неэффективным подходом. Не вызывает сомнения тот факт, что только комбинация антиретровирусной и противотуберкулезной терапии способна привести к позитивному результату лечения больных с сочетанной инфекцией.

Задачей ВААРТ с точки зрения ВИЧ-медицины является увеличение продолжительности и качества жизни пациентов. Непосредственными задачами антиретровирусной терапии являются устойчивое подавление репликации вируса и длительное повыше-

ние уровня CD4-лимфоцитов в крови, то есть результаты, направленные на долговременную перспективу [1]. С точки зрения врача-фтизиатра, важной задачей в лечении больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции является проведение эффективного курса противотуберкулезной терапии, то есть более важны непосредственные, относительно краткосрочные результаты применения ВААРТ. Другими словами, в лечении больных с сочетанной инфекцией важную роль играет скорость восстановления популяции CD4-лимфоцитов на начальных этапах антиретровирусной терапии.

В последние годы в схемах антиретровирусной терапии применяется новый препарат класса ингибиторов слияния — энфувиртид (фузеон). Важным положительным моментом применения фузеона является отсутствие лекарственных взаимодействий с противотуберкулезными препаратами, в частности с рифампицином.

Основной точкой приложения данного лекарственного средства являются случаи лечения больных с предшествовавшей неэффективностью антиретро-

вирусной терапии [2, 3]. При этом в ряде исследований было установлено, что применение энфувирида приводило к более быстрому снижению уровня вирусной нагрузки ВИЧ в крови и повышению уровня CD4-лимфоцитов [4–6]. Так, исследования TORO 1 и TORO 2 продемонстрировали прирост количества CD4-лимфоцитов в группе пациентов, получавших энфувирид, в два раза по сравнению с контролем [7, 8]. Данный аспект действия препарата представляет потенциальный интерес для применения во фтизиатрической практике у больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции. При анализе зарубежной литературы информации об исследованиях эффектов действия фузеона в данной популяции больных найдено не было. Единственным исследованием на эту тему является работа А.В.Кравченко [9], в которой автор продемонстрировал снижение уровня летальности при присоединении энфувирида к стандартному режиму ВААРТ (3,8% против 10,9%). Помимо этого, установлено, что при применении фузеона прирост CD4-лимфоцитов на 24-й неделе лечения в основной группе составил 110 клеток, тогда как в группе контроля только 69 клеток.

Цель исследования. Оценить эффективность применения фузеона при лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Провести анализ ре-

с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, проходивших лечение в ГБУЗ «Городская туберкулезная больница № 2» Санкт-Петербурга в период 2010–2013 гг., и начавших ВААРТ по стандартной схеме (2НИОТ+ННИОТ или 2НИОТ+ИП) с присоединением к ней дополнительным препаратом энфувирида (фузеона) в дозе 90 мкг два раза в день подкожно. Продолжительность применения фузеона составила 24 недели (6 месяцев).

Группу сравнения (ГС) составили 126 наивных по АРВТ пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, которым начата антиретровирусная терапия по стандартной схеме без применения энфувирида (соотношение ОГ:ГС 1:3).

Критерием включения в исследование было отсутствие анамнестических указаний на применение ВААРТ в прошлом, отсутствие активных оппортунистических заболеваний, требовавших лечения в период проведения наблюдения, а также отсутствие декомпенсированного цирроза печени.

Социально-демографические и клинические характеристики обеих групп представлены в таблице 1. Достоверных различий в половозрастной и социальной структуре обеих групп получено не было.

В исследование были включены пациенты, уровень CD4-лимфоцитов у которых перед началом

Таблица 1

Социально-демографические и клинические характеристики больных ОГ и ГС

Характеристика	ОГ	ГС
Возраст, лет	34,5	34,5
Пол, абс. (%):		
Мужской	37 (82,2)	93 (73,8)
Женский	8 (17,8)	33 (26,2)
Употребление наркотических веществ, абс. (%):		
Не употребляют	9 (20,0)	48 (38,1)
Ремиссия	19 (42,2)	42 (33,3)
Активное употребление	17 (37,8)	36 (28,6)
Пребывание в МЛС, абс. (%)	26 (57,8)	49 (38,9)
Средний уровень CD4-лимфоцитов, кл/мкл	31,5±5,8	34,7±3,7
Средний уровень ПЦР ВИЧ в крови (log10)	13,81	14,05
Схема ВААРТ, абс. %:		
2НИОТ+ННИОТ	32 (71,1)	87 (69,0)
2НИОТ+ИП	13 (28,9)	39 (31,0)
Диагноз туберкулеза, абс. %:		
Туберкулез органов грудной клетки	12 (26,7)	39 (30,9)
Генерализованный туберкулез	33 (73,3)	87 (69,1)
Бактериовыделение, абс., %	36 (80,0)	90 (71,4)
Наличие МЛУ МБТ, абс., %	18 (60,0)	52 (70,3)

зультатов противотуберкулезной терапии на фоне применения фузеона.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ группы из 45 больных (основная группа, ОГ)

ВААРТ был менее 100 кл/мкл. Так, в ОГ средний уровень CD4-лимфоцитов до начала антиретровирусной терапии составил 31,5±8,7 кл/мкл, в ГС — 34,7±3,8 кл/мкл (различия не достоверны).

В обеих группах проведено проспективное наблюдение за динамикой иммунологических и вирусологических показателей (уровень CD4-лимфоцитов, вирусная нагрузка — ВН) в течение 52 недель. Дополнительно проведена оценка частоты развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ).

Для оценки влияния энфувиртида на эффективность лечения туберкулеза проанализированы непосредственные (эффективность проводимой противотуберкулезной терапии) и отдаленные (частота обострений и рецидивов) результаты лечения туберкулеза в обеих группах. В связи с тем, что доля больных генерализованным туберкулезом составила 73,3% в ОГ и 69,1% в ГС, результаты лечения туберкулеза оценивались не только по российским стандартным показателям (абациллирование мокроты, закрытие полостей распада), но и по критериям эффективности лечения туберкулеза ВОЗ (излечен, лечение завершено, неудача лечения, летальный исход, выбыл из-под наблюдения). Общая продолжительность проспективного наблюдения за больными составила в ОГ 2,6 года, в ГС — 2,2 года.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с применением программы PASW Statistics 18.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Динамика уровня CD4-лимфоцитов представлена на рис. 1. Через 4 недели от начала ВААРТ в обеих группах отмечалось повышение уровня CD4-лимфоцитов, однако у больных, получавших фузеон, он оказался досто-

и $125,7 \pm 20,1$ кл/мкл, $p < 0,05$). После окончания применения фузеона в исследуемой группе различия в уровне CD4-лимфоцитов оставались достоверными в течение всего периода наблюдения.

Так, на 52-й неделе наблюдения средний уровень CD4-лимфоцитов в ОГ был $183,3 \pm 12,2$ кл/мкл, а в ГС — $145,5 \pm 18,6$ кл/мкл ($p < 0,05$).

При оценке среднего прироста CD4-лимфоцитов установлено, что к 24-й неделе лечения (окончание применения фузеона в ОГ) он составил $126,7 \pm 8,5$ кл/мкл в ОГ и $98,9 \pm 12,8$ кл/мкл в ГС, достоверно отличаясь ($p < 0,05$). К 52-й неделе ВААРТ средний прирост CD4-лимфоцитов в ОГ также достоверно превышал таковой в ГС ($148,8 \pm 12,6$ кл/мкл и $102,4 \pm 12,9$ кл/мкл соответственно, $p < 0,05$).

Анализ уровня ВН ВИЧ в крови на фоне ВААРТ продемонстрировал более высокую вирусологическую эффективность у пациентов ОГ (рис. 2). На восьмой неделе лечения доля больных с неопределяемой вирусной нагрузкой в ОГ составила 15%, в ГС — 13,6% (различия не достоверны). Начиная с 12-й недели антиретровирусной терапии различия в наблюдаемых группах стали достоверными с превышением доли больных с неопределяемой вирусной нагрузкой в ОГ по сравнению с больными ГС (35% и 14,3% соответственно, $p < 0,05$). На 24-й неделе лечения (окончание курса применения фузеона) доля больных с неопределяемой ВН в ОГ оставалась достоверно более высокой, чем в ГС (83,3% и 72,2% соответственно, $p < 0,05$). При дальнейшем наблюдении у паци-

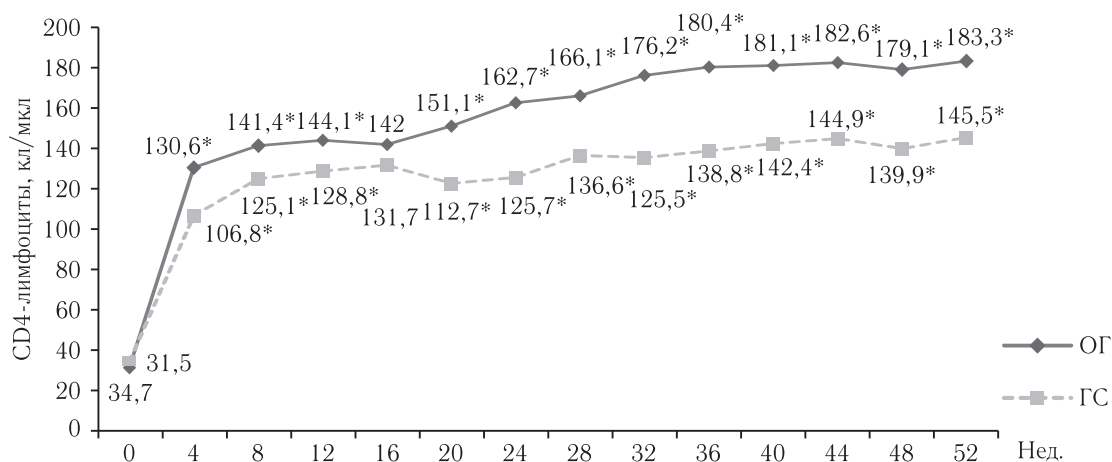


Рис. 1. Динамика уровня CD4-лимфоцитов у больных ОГ и ГС, (* $p < 0,05$).

верно выше, чем в группе сравнения ($130,6 \pm 8,4$ кл/мкл и $106,8 \pm 4,2$ кл/мкл соответственно). Аналогичная тенденция сохранилась на всем протяжении периода применения энфувиртида. Ко времени окончания применения препарата уровень CD4-лимфоцитов в ОГ по сравнению с больными ГС оставался достоверно более высоким ($162,7 \pm 12,6$ кл/мкл

у больных, получавших фузеон, доля больных с вирусологической эффективностью ВААРТ существенно не изменялась, в ГС после 24-й недели лечения отмечено продолжение прироста доли больных с неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ в крови. Начиная с 32-й недели ВААРТ различия между группами стали недостоверными. Ко времени окончания наблюде-

ния (52-я неделя ВААРТ) доля больных с неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ в ОГ составила 85,1%, в ГС — 82,2%, достоверно не отличаясь.

Анализ частоты развития ВСВИ в группах наблюдения не выявил достоверных различий. Так в ОГ его частота составила 36,4%, в ГС — 38,5% (различия

Одной из важнейших задач начальных этапов терапии туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией, особенно в условиях глубокой иммуносупрессии, является осуществление максимального прироста количества CD4-лимфоцитов в минимально возможное время. Отсутствие клеточного гранулематозного барьера, от-

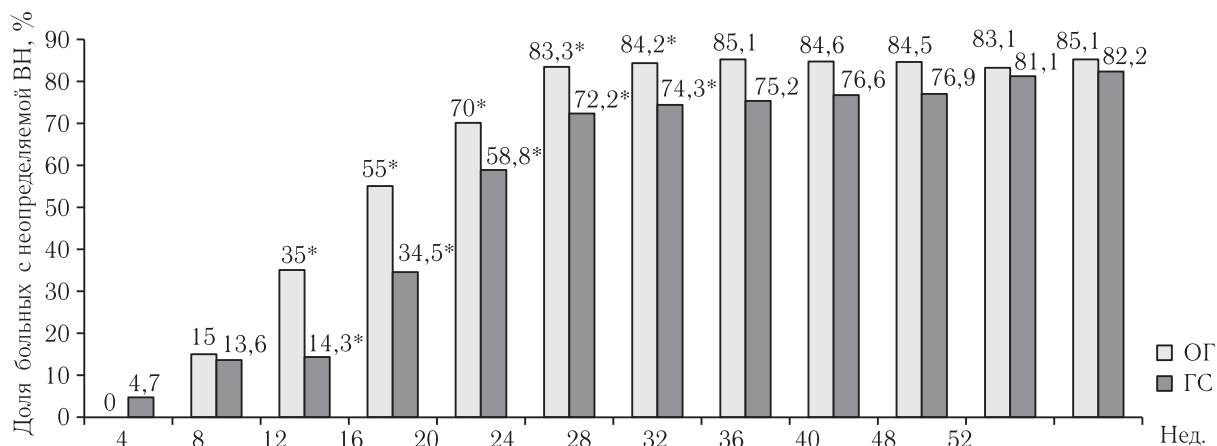


Рис. 2. Доля больных с неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ в крови у больных ОГ и ГС, (* $p < 0,05$).

не достоверны). Сроки развития ВСВИ от начала ВААРТ у больных ОГ были несколько меньше, чем в ГС, достоверно не отличаясь ($8,2 \pm 2,0$ дня и $25,1 \pm 14,7$ дней соответственно). Необходимо отметить, что ВСВИ с тяжелым течением, закончившимся летальным исходом ни в основной, ни в контрольной группах не наблюдали.

Анализ эффективности противотуберкулезной терапии показал отсутствие достоверных различий по частоте абациллирования в группах наблюдения. У больных ОГ она составила 69,4% (25 из 36 больных с бактериовыделением), в ГС — 68,9% (62 из 90 больных с бактериовыделением), различия не достоверны. Закрытие полостей распада произошло с равной частотой в обеих наблюдаемых группах (66,6% в ОГ и 68,8% в ГС, различия не достоверны).

Характеристика эффективности противотуберкулезной терапии в соответствии с критериями ВОЗ представлена в табл. 2. Положительные результаты лечения (излечение и лечение завершено) встречались с одинаковой частотой в обеих группах (77,7% в ОГ и 65,9% в ГС, различия не достоверны). Частота летальных исходов у больных ГС достоверно превышала таковую у больных ОГ (20,6% и 8,9% соответственно, $p < 0,05$).

Анализ отдаленных результатов лечения туберкулеза при проспективном наблюдении продемонстрировал более высокую частоту обострений туберкулеза после окончания основного курса лечения у пациентов ГС по сравнению с больными ОГ (45 больных — 45% и 12 больных — 29,3% соответственно).

граничивающего зоны туберкулезного воспаления приводит к быстрой диссеминации микобактерий туберкулеза всеми возможными путями с последовательно развивающимися волнами лимфогенного и гематогенного распространения. Поскольку большая часть пациентов с туберкулезом начинают лечение уже на этапе лимфогенной генерализации, чрезвычайно важной задачей является недопущение развития волны гематогенной диссеминации, как правило,

Таблица 2
Эффективность противотуберкулезной терапии больных ОГ и ГС (критерии ВОЗ)

Критерий	Группа наблюдения			
	ОГ		ГС	
	Абс.	%	Абс.	%
Излечен	25	55,5	62	49,2
Лечение завершено	10	22,2	21	16,7
Неудача лечения	3	6,7	12	9,5
Летальный исход	4	8,9*	26	20,6*
Выбыл из-под наблюдения	3	6,7	5	4,0
Всего	45	100,0	126	100,0

* $p < 0,05$

приводящей к развитию туберкулезного поражения центральной нервной системы с крайне высоким уровнем летальности.

Результаты анализа применения энфувиртида в группе больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом продемонстрировали высокую эффективность как по иммунологическим и вирусологическим показателям,

так и по влиянию на результат лечения туберкулеза. Важно отметить, что повышение уровня CD4-лимфоцитов опережающими темпами на фоне применения фузеона начался уже с первых недель ВААРТ, демонстрируя стабильный прирост на всем протяжении применения лекарственного препарата. Снижение вирусной нагрузки ВИЧ в крови более выраженными темпами происходило именно в наиболее значимые начальные этапы лечения сочетанной патологии. В результате, мы наблюдали более быстрое «выведение» пациентов из области максимальной иммуносупрессии, предотвращая, таким образом, волну гематогенной генерализации МБТ, что, в конечном итоге, привело к снижению уровня летальности у пациентов ОГ. Таким образом, применение фузеона способствует более быстрому и выраженному росту показателей иммунного статуса, оказывая позитивное воздействие на течение туберкулеза у данной категории больных. При этом более быстрый и выраженный рост уровня CD4-лимфоцитов не привел к повышению частоты воспалительного синдрома восстановления иммунитета.

Интересным является факт отсутствия различий в показателях эффективности лечения туберкулеза

по показателю абациллирования и закрытия полос-тей распада. Это подтверждает нашу позицию в отношении того, что ВААРТ, с точки зрения лечения туберкулеза, является истинным патогенетическим методом терапии, не влияющим на популяцию микобактерий туберкулеза, а способствующим созданию патогенетических условий для более благоприятного результата лечения заболевания.

Отдаленные результаты лечения пациентов были более благоприятными, поскольку они были заложены на начальных этапах лечения за счет более быстрого прироста уровня CD4-лимфоцитов на фоне применения фузеона.

Заключение. Присоединение энфувиртида (фузеона) в схему ВААРТ у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом в качестве дополнительного препарата продемонстрировало более выраженную иммунологическую и вирусологическую эффективность по сравнению со схемами без его применения. Более быстрый рост уровня CD4-лимфоцитов на фоне применения фузеона привел к повышению эффективности лечения туберкулеза у данной категории больных, в первую очередь за счет снижения летальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2012. — № S6. — С. 1–28.
2. Кравченко А.В., Голохвастова Е.Л., Виноградова Е.Н., Волова Л.Ю. Высокоактивная антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией с множественной резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 3. — С. 51–54.
3. Madruga J.V., Cahn P., Grinsztejn B., Haubrich R., Lalezari J., Mills A., Pialoux G., Wilkin T., Peeters M., Vingerhoets J., de Smedt G., Leopold L., Trefiglio R., Woodfall B. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. — 2007. — Vol. 370 (9581). — P. 29–38.
4. Soria A., Cavarelli M., Sala S., Alessandrini A. I., Scarlatti G., Lazzarin A., Castagna A. Unexpected dramatic increase in CD4+ cell count in a patient with AIDS after enfuvirtide treatment despite persistent viremia and resistance mutations // J. Med. Virol. — 2008. — Vol. 80 (6). — P. 937–941.
5. Bonora S., Calcagno A., Cometto C. Short-term additional enfuvirtide therapy is associated with a greater immunological recovery in HIV very late presenters: a controlled pilot study // Infection. — 2012. — Vol. 40 (1). — P. 69–75.
6. Clotet B., Capetti A., Soto-Ramirez L.E. A randomized, controlled study evaluating an induction treatment strategy in which enfuvirtide was added to an oral, highly active antiretroviral therapy regimen in treatment-experienced patients: the INTENSE study // J. Antimicrob. Chemother. — 2008. — Vol. 62 (6). — P. 1374–1378.
7. Reynes J., Arasth K., Clotet B., Cohen C., Cooper D.A., Delfraissy J.F., Eron J.J., Henry K., Katlama C. Kuritzkes TORO: ninety-six-week virologic and immunologic response and safety evaluation of enfuvirtide with an optimized background of antiretrovirals // AIDS Patient Care STDS. — 2007. — Vol. 21 (8). — P. 533–543.
8. Nelson M., Arasteh K., Clotet B. Durable efficacy of enfuvirtide over 48 weeks in heavily treatment-experienced HIV-1-infected patients in the T-20 versus optimized background regimen only 1 and 2 clinical trials // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. — 2005. — Vol. 40 (4). — P. 404–412.
9. Кравченко А.В., Кузнецова А.В., Козырев О.А. Ингибитор слияния энфувиртид в схемах АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 35–41.

Статья поступила 05.10.2014 г.

Контактная информация: Пантелеев Александр Михайлович, e-mail: alpanteleev@gmail.com

Сведения о авторе:

Пантелеев Александр Михайлович — д.м.н., профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова; зав отделением Городской туберкулезной больницы № 2, 194214 г. Санкт-Петербург, просп. Мориса Тореза, д. 93, (812) 553-37-24.