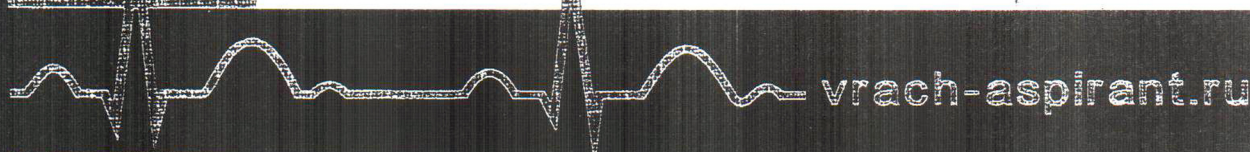
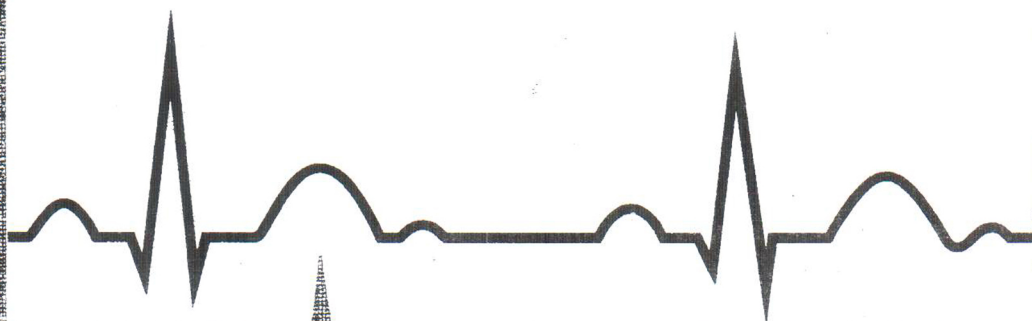


ISSN 1816-5214

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВРАЧ. АСПИРАНТ

Выпуск 1(38)



2010

5. Al-Hay A.A., Lincoln C. The left atrioventricular valve in partial atrioventricular septal defect: management, strategy and surgical outcome// Eur J Cardiothorac Surg. - 2004. - P. 754-761.

6. Ando M. et al. Prosthetic Mitral Valve Replacement After atrioventricular Septal Defect Repair: A Technique for Small Children. //Ann Thorac Surg. - 2001. – vol. 72. - P. 907-909.

7. Boening A., Scheewe J Long-term results after surgical correction of atrioventricular septal defects. //Eur J Cardiothorac Surg. - 2002. vol. 22(2). - p. 167-173.

8. Castro Neto J.V., Chaccur P. Surgical treatment of partial atrioventricular septal defect: functional analysis of the mitral valve in the postoperative period. //Arq Bras Cardiol. - 2002. - vol 79 (5). - p 446-453.

9. Fundarò P., et al. Mitral Valve Repair: Is There Still a Place for Suture Annuloplasty? //Asian Cardiovasc Thorac Ann 2007. - vol. 15. - p. 351-358.

10. Kuralay E., et al. Left atrioventricular valve repair technique in partial atrioventricular septal defects. //Ann Thorac Surg. - 1999. - vol 68. - p. 1746-1750.

11. Munetaka M., et al. Late results after mitral valve replacement with bileaflet mechanical prosthesis in children: evaluation of prosthesis-patient mismatch. //Ann Thorac Surg. - 2004. - vol 77. - p. 913-917.

12. Murashita T., Kubota T. Left atrioventricular valve regurgitation after repair of incomplete atrioventricular septal defect. //Ann Thorac Surg. - 2004. - vol. 77. – p. 2157-2162.

Бабаходжаева Д.И.

**ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА
«КОГЛУМЕТ» У БОЛЬНЫХ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫМ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

Республиканский центр по борьбе со СПИДом МЗРУз, Ташкент, Узбекистан

Известно, что ВИЧ-инфекция, развивающаяся в результате инфицирования вирусом иммунодефицита человека, прогрессирует поражение иммунной системы, приводящее к состоянию, известному под названием «синдром приобретенного иммунодефицита» (СПИД), при котором у больного развиваются вторичные, так называемые «оппортунистические заболевания»: тяжелые формы инфекций, вызванные условно-патогенными возбудителями, некоторые онкологические заболевания и др. [1]

Основным принципом подхода лечения больных ВИЧ-инфекцией является пожизненное применение антиретровирусных препаратов. Препаратами антиретровирусной терапии (АРВТ) добиться положительного эффекта удастся только у 70-80% больных (при терапии различных бактериальных заболеваний антибиотиками достигается более высокий положительный эффект). Терапия требует высокой дисциплины от больного [2].

В то же время отличительная черта всех антиретровирусных препаратов — высокая токсичность [3]. Поэтому при составлении схемы АРВТ возникает необходимость в оценке не только эффективности, но и безопасности назначаемого лечения. Также необходимо учитывать возможность взаимодействия антиретровирусных препаратов между собой - синергизм и антагонизм, влияние конкретного сочетания на токсические проявления препаратов, а также фактор возникновения перекрестной резистентности [4, 5].

Поэтому внедрение эффективных и сравнительно недорогих препаратов

в практику терапии ВИЧ инфицированных и больных СПИДом является одной из приоритетных задач.

Материалы и методы исследования. Критериями отбора больных для исследования клинической эффективности Коглумета являлись наличие клинических и лабораторных данных, позволяющих диагностировать ВИЧ-ассоциированный туберкулез. В исследование было включено в общей сложности 60 пациентов с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. При этом больные были разделены на три группы:

Первая группа (20 человек) считалась контрольной, и пациенты данной группы получали базисную АРВ терапию, включающий два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и один препарат из группы ингибиторов протеазы. Из общего числа больных данной контрольной группы женщин было 11, мужчин - 9. Средний возраст пациентов составил $37,1 \pm 3,1$ лет (от 28 до 52 лет). Продолжительность исследования больных первой контрольной группы в пределах исследования – 6 месяцев.

Вторую контрольную группу составляли 6 мужчин и 4 женщин, не принимающие АРВ-терапию, но находящиеся под постоянным контролем лечащего врача. Средний возраст пациентов составил $33,4 \pm 3,1$ лет (от 26 до 41 лет). Продолжительность наблюдений больных этой группы, пределах настоящего исследования составил 6 месяцев.

Третья (основная) группа состояла из больных, получавших Коглумет. Одним из основных критериев включения больных в основную группу было число CD4+ Т- лимфоцитов, уровень которых не должен был превышать 350 клеток/мкл крови.

В основную группу были включены 30 больных, в т.ч. 22 женщины и 8 мужчин. Средний возраст пациентов данной группы составил $34,4 \pm 2,9$ лет (от 24 до 58 лет). Продолжительность исследования больных основной группы 6 месяцев.

На основании показателей CD4, выявленных оппортунистических болезней, а также общей клинической картины у пациентов была установлена тяжесть ВИЧ инфекции (Классификация ВОЗ, 2004). В исследование не были включены беременные, кормящие матери и лица моложе 18 лет. В исследования также не были включены больные, принявшие участие в других клинических исследованиях в течение последних 30 дней. Критерием для исключения из испытания была индивидуальная непереносимость препарата.

В процессе лечения, для получения объективных данных об эффективности препарата, больным, получавшим Коглумет другие лекарственные средства (витамины, антианемичные средства), в том числе препараты АРВТ не назначались. Больным данной группы также не были назначены препараты для лечения или предупреждения оппортунистических заболеваний.

Обследование больных включало в себя:

1. Клиническое обследование: наблюдение за выраженностью жалоб больных характерных заболеванию проводилось до начала и по истечению каждого месяца лечения.

2. Биохимические анализы (АлАТ, АсАТ, ЩФ при сопутствующих заболеваниях печени).

3. Общеклинические анализы (общий анализ крови, включая лимфоциты и СОЭ).

4. Иммунологические исследования (определение уровня в крови CD4+Т-лимфоцитов в динамике – до начала исследований и по истечению каждого месяца лечения, исследование уровня γ -интерферона, интерлейкина 4 в крови методом иммуноферментного анализа).

В ходе проведения клинических исследований был использован и метод количественного ПЦР (количество копий РНК ВИЧ в 1 мл). Эти исследования также проводились в динамике.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что при использовании Коглумета наблюдается достаточно заметное увеличение числа CD4+ Т-лимфоцитов у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. При этом увеличение числа CD4+ Т-лимфоцитов к концу исследования составило 85 кл/мкл у больных с изначальным уровнем клеток менее 200 в 1 мкл, и 45 клеток в 1 мкл у пациентов с исходными показателями уровня CD4+ от 200 до 350 клеток в 1 мкл. В то же время достоверное повышение уровня CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ инфицированных с исходным показателем ниже 200 кл/мкл наблюдалось со второго месяца, а у больных с исходным уровнем 200 и более кл/мкл с третьего месяца применения препарата (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменения средних значений числа CD4+Т-лимфоцитов больных основной группы

Период наблюдения	Больные, с исходным показателем CD4+ ниже 200 кл/мкл, M \pm m (n=15)	Больные, с исходным показателем CD4+ 200 кл/мкл и более, M \pm m (n=15)
До начала лечения	119,73 \pm 26,08	305,67 \pm 30,60
Через 1 мес. лечения	113,61 \pm 24,97 (P > 0,5)	307,00 \pm 40,21 (P>0,5)
Через 2 мес. лечения	141,92 \pm 45,25 (P < 0,05)	314,53 \pm 30,35 (P>0,5)
Через 3 мес. лечения	141,50 \pm 40,04 (P < 0,05)	327,40 \pm 30,92 (P<0,05)
Через 4 мес. лечения	152,53 \pm 39,52 (P < 0,05)	341,47 \pm 28,17 (P<0,05)
Через 6 мес. лечения	204,80 \pm 42,30 (P < 0,01)	351,00 \pm 41,80 (P<0,01)

Следует отметить, что в соответствии с клиническими стандартами DHHS (Department of Health and Human Services - Департамент здравоохранения и социального обеспечения США) «иммунологическая удача» определяется как прирост количества CD4+ Т-лимфоцитов на 25-50 клеток в 1 мкл крови через год от начала АРВТ. Это, в свою очередь, указывает на достижение эффективного иммунологического ответа под влиянием Коглумета в течение первых 6-ти мес. его применения.

Исследования пациентов контрольной группы 1, получавших АРВТ, показало на достоверное возрастание числа CD4+Т-лимфоцитов, тогда как в контрольной группе 2 (пациенты не получавшие лечение) число CD4+ Т-лимфоцитов имело тенденцию к некоторому снижению (табл. 2).

Таблица 2

Средние значения числа CD4+ Т-лимфоцитов больных контрольных групп

Период наблюдения	Больные, с исходным показателем CD4+ ниже 200 кл/мкл, M±m	Больные, с исходным показателем CD4+ 200 кл/мкл и более, M±m
Контроль 1		
До начала лечения	142,21±22,29	247,67±36,51
После лечения в течение 6 мес.	194,43±41,71 (n=14, P<0,05)	351,33±22,49 (n=6, P<0,01)
Контроль 2		
До начала наблюдения	126,00 ± 45,14 (n = 5)	412,60 ± 140,13 (n=5)
После наблюдения в течение 6 мес.	114,40±36,47 (n=5, P>0,5)	390,20±125,86 (n=5, P>0,5)

Таблица 3

Направленность изменений ВН больных, принимавших Коглумет

Направленность изменений вирусной нагрузки	Количество больных			
	После применения препарата в течение 3 мес.		После применения препарата в течение 6 мес.	
	абс.	%	абс.	%
ВИЧ инфицированные II стадии				
Снижение	12	100	12	100
Увеличение	0	0	0	0
ВИЧ инфицированные III стадии				
Снижение	9	75,0	10	83,3
Увеличение	3	25,0	2	16,7
ВИЧ инфицированные IV стадии				
Снижение	5	83,3	3	50,0
Увеличение	1	16,7	3	50,0

Исследование влияния Коглумета на уровень вирусной нагрузки (ВН) у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом показало на позитивное влияние препарата, выражающееся, в большинстве случаев, снижением копий РНК ВИЧ при всех стадиях инфекции, включая и IV стадию (табл. 3).

Общее количество больных, у которых под влиянием исследуемого препарата происходило снижение ВН составило 86,7% к третьему месяцу, и 83,3% к концу наблюдения, т.е. после шести месяцев применения Коглумета.

Динамика изменения вирусной нагрузки больных основной группы, в зависимости от степени тяжести ВИЧ инфекции, показывает, что под влиянием препарата происходит заметное уменьшение копий РНК ВИЧ. Однако у больных с IV степенью ВИЧ инфекции к концу наблюдения происходит некоторое повышение ВН относительно третьего месяца лечения, что связано по всей вероятности с рецидивом ранее перенесенных оппортунистических заболеваний и активацией хронических инфекционных заболеваний (в основном туберкулеза легких) у части пациентов данной группы.

Применение препаратов АРВТ у больных контрольной группы 1 в течение 6 мес. способствовало снижению вирусной нагрузки у 90,0% больных (табл. 4).

Как и следовало ожидать, ВН больных контрольной группы 2 имела тенденцию роста. И только у двух больных данной группы наблюдалось не-

которое снижение ВН, что по всей вероятности является следствием временной активации защитных механизмов иммунной системы.

Таблица 4

Параметры улучшения и увеличения ВН больных, принимавших Коглумет

Направленность изменений вирусной нагрузки	Показатели 3-х месячного применения		Показатели 6-ти месячного применения	
	абс.	%	абс.	%
Снижение (всего)	26	86,7	25	83,4
в том числе до 2 раз	12	40,0	2	6,7
от 2 до 5 раз	9	30,0	5	16,7
от 5 до 10 раз	-	0	-	0
от 10 до 50 раз	2	6,7	2	6,7
от 50 до 100 раз	-	0	3	10,0
от 100 до 200 раз	2	6,7	3	10,0
от 200 до 300 раз	-	-	4	13,3
Уменьшение до следовых значений (<200 копий/мкл)	1	3,3	6	20,0
Увеличение (всего)	4	13,3	5	16,6
в том числе до 2 раз	4	13,3	1	3,3
от 2 до 5 раз	-	0	-	0
более 5 раз	-	0	4	13,3

В процессе исследования было установлено, что по мере удлинения сроков применения Коглумета увеличивается число больных, у которых снижение ВН имеет более выраженный характер. Так, применение Коглумета в течение первых трех месяцев характеризовалось преимущественным снижением ВН до 5 раз у 80,8% больных. В то же время к концу исследования эта цифра составил 35,0%, тогда как удельный вес больных, у которых снижение ВН составило от 10 до 300 раз, составил 48,0%.

Следует также отметить, что применение Коглумета в течение первых 3-х месяцев способствовало снижению ВН до следовых значений только у 1 (3,8%) больного. К концу исследований (к 6-му месяцу) число больных со следовыми значениями ВН составило 6 человек или 24,0% от их общего числа, у которых наблюдалось снижение титров РНК ВИЧ (табл. 4, 5). Однако снижение ВН до следовых значения было характерным только для ВИЧ инфицированных II стадии.

В ходе проведенных исследований было установлено, что Коглумет сравнительно в большей степени индуцировал γ -ИФ у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом II степени. Например, под влиянием препарата в течение первых трех месяцев уровень γ -ИФ у обследуемых больных возрос на 24,2 МЕ или на 2,2 раза относительно исходного уровня. Уровень γ -ИФ продолжала возрастать и в последующие сроки наблюдения (рис. 1).

В то же время данный показатель в группе ВИЧ инфицированных III степени оставался практически неизменным во все сроки наблюдения. Тенденция роста γ -ИФ наблюдалась у ВИЧ-инфицированных IV степени. При этом рост γ -ИФ в динамике был достоверным - около 3 МЕ или 10% и 4 МЕ или 15% к третьему месяцу и к концу наблюдения соответственно.

Несколько иная картина наблюдается в показателях ИЛ-4 (рис. 2).

Таблица 5

Показатели ВН до начала лечения Коглуметом и в динамике лечения

Показатели ВН (РНК ВИЧ, копий/мл)	Больные основной группы (n=30)					
	до лечения		Через 3 мес.		через 6 мес.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
следовые количества	-	0	1	3,3	6	20,1
до 2000	1	3,3	9	30,2	8	26,8
от 2000 до 5000	12	40,3	8	26,7	9	30,0
от 5000 до 10000	3	10,0	2	6,6	1	3,3
от 10000 до 30000	-	0	-	0	-	0
от 30000 до 100000	2	6,6	1	3,3	1	3,3
от 100000 до 200000	-	0	3	10,0	-	0
от 200000 до 300000	2	6,6	-	0	2	6,6
от 300000 до 400000	3	10,0	3	10,0	-	0
от 400000 до 500000	2	6,6	1	3,3	-	0
от 500000 до 600000	3	10,0	2	6,6	1	3,3
от 600000 до 700000	1	3,3	-	0	1	3,3
от 700000 до 800000	1	3,3	-	0	1	3,3

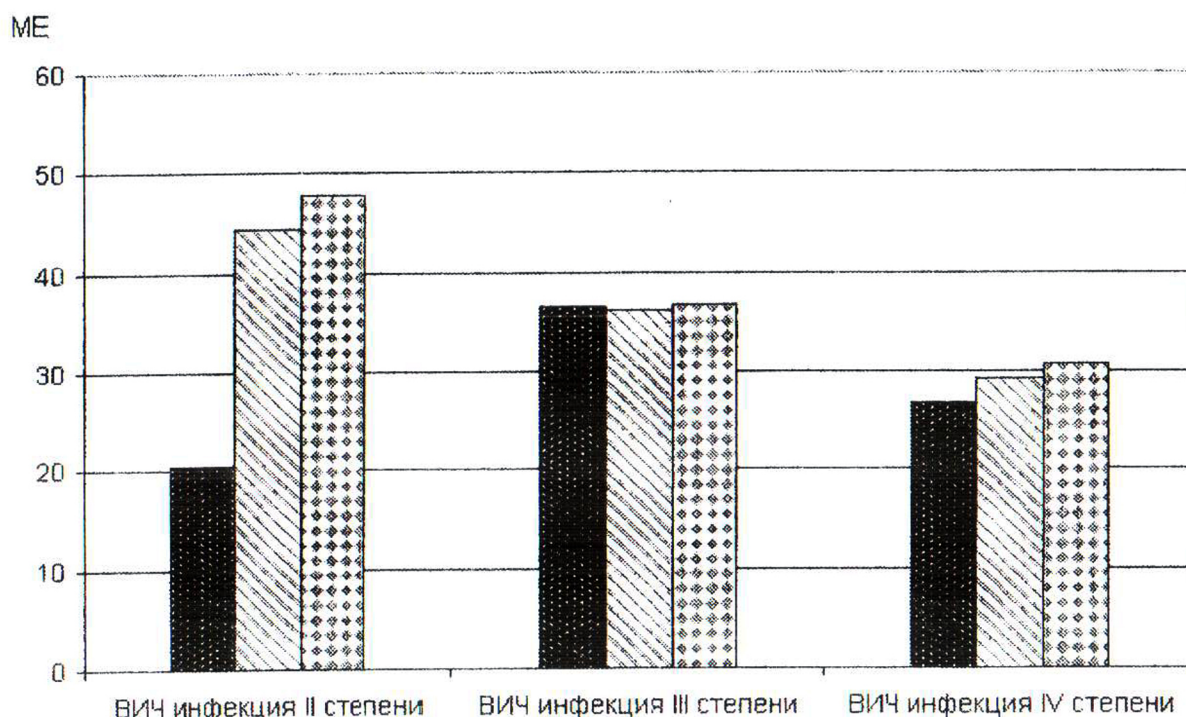


Рис. 1. Влияние Коглумета на индукцию γ -интерферона. 1-й столбец – до лечения, 2-й – через 3 мес. лечения, 3-й – к концу лечения

Уровень ИЛ-4 у ВИЧ инфицированных II степени в течение первых трех месяцев имела тенденцию к небольшому росту (2,2 МЕ или 9,1%), а в последующий срок наблюдения несколько снизился. Данный показатель в группе ВИЧ инфицированных III степени имел более высокий показатель роста относительно исходного уровня: 3,8 - 4 МЕ или 15 - 17% на протяжении всего срока наблюдения. Наибольшая тенденция роста наблюдалась у ВИЧ инфицированных IV степени. При этом возрастание уровня ИЛ-4 составило около

10 МЕ или 39% к концу наблюдения (рис. 2).

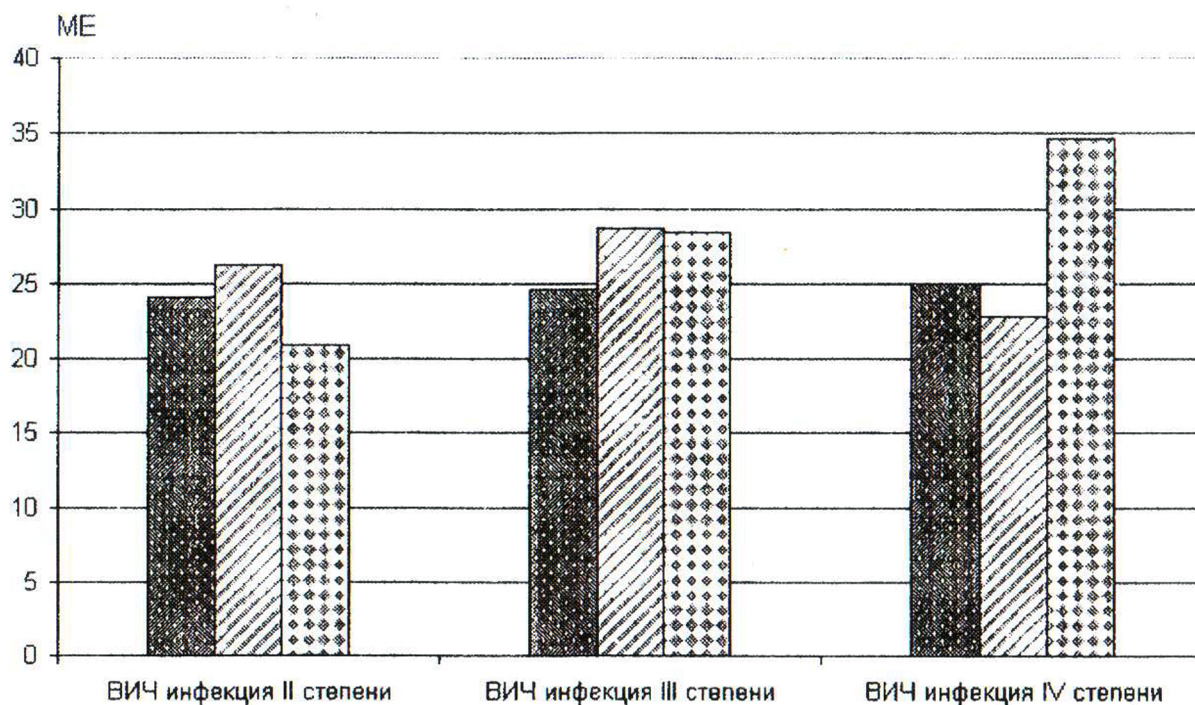


Рис. 2. Влияние Коглумета на индукцию интерлейкин-4. 1-й столбец – до лечения, 2-й – через 3 мес. лечения, 3-й – к концу лечения.

Полученные результаты указывают, что Коглумет проявляет свойства индуктора смешанного иммунного ответа: при сравнительно легких формах ВИЧ инфекции (II степень) под влиянием препарата превалирует активация клеточного иммунитета (Th1-тип), а при сравнительно более тяжелых формах заболевания (III и IV степени) активируются в большей степени гуморальный тип (Th2-тип) иммунного ответа.

В ходе проведения исследования было установлено, что под влиянием Коглумета наблюдается уменьшение сроков регрессии оппортунистических заболеваний и состояний, связанных с ВИЧ инфекцией. Так, генерализованная лимфаденопатия до начала лечения наблюдалась у 90,0% больных. Регрессия лимфаденопатии (у 14,8% больных) наблюдалась со второго месяца лечения, и к 4 мес. применения препарата только у 13,3% больных наблюдали генерализованную лимфаденопатию. Персистирующая лихорадка наблюдаемая у более 43% больных до начала лечения, к 4 месяцу применения препарата сохранилась лишь у 6,7% ВИЧ инфицированных. Сроки регрессии инфекции мочеполовых путей, множественных фурункулов, герпетических и грибковых поражений составило от 1 до 3 мес.

Выводы

1. Коглумет, в большинстве случаев, способствует достаточно выраженному снижению вирусной нагрузки у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.
2. Оказывает иммуностимулирующий эффект, и как результат заметно возрастает уровень CD4+ Т-лимфоцитов у обследуемых больных.
3. Коглумет проявляет свойства индуктора смешанного иммунного отве-