

## ОСОБЛИВОСТІ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ МАКСИЦИНОМ ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ТУБЕРКУЛЬОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД КЛІНІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМОРБІДНОСТІ

*Підвербецька О.В., Тодоріко Л.Д., Шаповалов В.П., Лесюк Ю.М.*

*Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці*

**Резюме.** У статті наведені дані щодо клінічної характеристики хворих з коморбідною патологією ВІЛ/ТБ. У ВІЛ-позитивних пацієнтів вірогідно частіше зустрічається дисемінований ТБ та позалегеневі форми туберкульозу, серед яких переважає туберкульоз лімфатичних вузлів. Клінічно ко-інфекція маніфестує через інтоксикаційний синдром, який вірогідно переважає бронхолегеневий, нагадуючи прояви самої ВІЛ-інфекції. Більш ніж у половині пацієнтів проба Манту була негативною або сумнівною. У засялому аналізі крові у переважній більшості обстежуваних домінують лімфоцитопенія, значне підвищення ШОЕ та анемія. Результати порівняння ефективності стандартного та емпіричного режимів протитуберкульозної хіміотерапії показали, що у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ з мультирезистентністю найбільш ефективними виявилися схеми інтенсивної терапії: ZK(Am)EtCsQ(Mox) або ZEPtKCsQ(Mox), що ґрунтувалися на використанні респіраторних фторхінолонів (Q), зокрема максіцину (препарат вітчизняного виробництва, ВАТ «Юрія-фарм»), по 400 мг щодня.

**Ключові слова:** інфузійна терапія, максіцин, ко-інфекція, туберкульоз, ВІЛ-позитивні, мультирезистентність.

**Вступ.** Лікування туберкульозу (ТБ), поєданого з ВІЛ-інфекцією, в сучасних умовах є надзвичайно важливою проблемою [1, 7, 13]. При лікуванні таких пацієнтів виникає необхідність одночасного прийому 4–5 протитуберкульозних препаратів та 3–4 антиретровірусних [3, 4, 8, 10]. Завдяки використанню такої програми хіміотерапії покращується якість життя пацієнтів та збільшується його тривалість [2, 6, 9, 12].

Проблема формування мультирезистентного туберкульозу у пацієнтів із коморбідною патологією ТБ/ВІЛ спонукає до диференційованого призначення антимікобактеріальних препаратів і, зокрема, ширшого застосування препаратів 2-го ряду з групи респіраторних фторхінолонів. Широке застосування левофлоксацину при лікуванні неспецифічних захворювань органів дихання призвело до формування, в окремих випадках, особливо при специфічних інфільтративних процесах у легенях, резистентності до цього ефективного при мультирезистентному туберкульозі засобу. Новий вітчизняний фторхінолон IV покоління моксифлоксацин (максіцин – виробник «Юрія-фарм»), що володіє високою активністю відносно грам-позитивних, грамнегативних, атипичних збудників і анаеробів, у т.ч. і полірезистентних, є перспективним засобом щодо лікування мультирезистентного туберкульозу у ВІЛ-позитивних пацієнтів [5]. Інноваційна та унікальна система приготування готової лікарської форми для інфузійного введення (солювен) у комплекті і можливість призначення препарату 1 раз на добу є особливо привабливими при лікуванні пацієнтів з коморбідністю ТБ/ВІЛ.

Механізми резистентності, які інактивують пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, макроліди і тетрацикліни, не впливають на антибактеріальну ефективність моксифлоксацину, що робить його перспективним для лікування ВІЛ-позитивних пацієнтів із мультирезистентним туберкульозом (МРТ). Цілий ряд досліджень показали, що перехресної резистентності між моксифлоксацином і переліченими антибіотиками не спостерігалось. До цих пір не виявлено і резистентності, опосередкованої плазмідами (міжвидова передача). Максіцин за механізмом дії принципово відрізняється від інших антимікробних препаратів, що забезпечує його активність відносно стійких, у т.ч. і полірезистентних, мікроорганізмів [4, 11].

**Мета роботи:** вивчити ефективність застосування у схемах протитуберкульозної терапії інноваційної інфузійної форми максіцину (солювен) залежно від клінічної характеристики туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було обстежено 15 хворих на ко-інфекцію ВІЛ і мультирезистентний туберкульоз, серед яких чоловіки становили 87% (13 хворих), жінки – 13% (2 хворі). Середній вік хворих – 37,5 років. Переважну більшість становили пацієнти віком старше 40 років (67%), хворі віком 35–40 років – 15%, 30–35 років – 11%, 20–30 років – 7%. Основну частину хворих становили міські жителі – 54%, 13% пацієнтів не мали

постійного місця проживання, решта – 33% були жителями сіл. Також було встановлено, що принаймні 7 пацієнтів вживають або вживали в минулому ін'єкційні наркотики.

У програму антимікобактеральної терапії (АМБТ) хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ упродовж 14 днів призначався препарат з групи респіраторних фторхінолонів «максіцин» по 400 мг у вигляді концентрату для приготування розчину для інфузій у флаконі 20 мл з темного скла у комплекті з розчинником (солювен). Застосовувалися сучасні клінічні, лабораторні, біохімічні, імунологічні, імуноферментні, рентгенологічні та статистичні методи дослідження.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження нами було встановлено такі типи туберкульозного процесу у хворих на ко-інфекцію: вперше діагностований туберкульоз – 9 хворих; рецидив туберкульозу – 1 хворий; хронічний туберкульоз – 5 хворих. У 30% пацієнтів встановлена мультирезистентність. Серед клінічних форм переважав дисемінований туберкульоз – 60% випадків (9 хворих, серед яких в одного пацієнта було поєднання дисемінованого ТБ легень та позалегенового ТБ), позалегеновий ТБ – 13% (2 пацієнти з ТБ лімфатичних вузлів), вогнищевий – 13% (2 хворих), інфільтративний – 7% (1 хворий), циротичний – 7% (1 хворий).

Клінічно інтоксикаційний синдром зустрічався у 100% хворих, причому домінантним він був у 11 пацієнтів (73%). Незначно вираженим інтоксикаційний синдром був лише у 2 хворих (13%), помірним – у 4 хворих (27%), вираженим – у 9 хворих (60%). Проявами інтоксикаційного синдрому у хворих на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ були: підвищення температури тіла (до 37,5 °С – у 3 хворих, 37,5–38,5 °С – у 4 хворих, більше 38,5 °С – у 8 хворих); загальна слабкість (незначна – у 2 хворих, помірна – у 7, виражена – у 6); втрата маси тіла (від 5 до 10 кг – у 4 хворих, 10–15 кг – у 8 хворих, більше 15 кг – у 3 хворих). Бронхолегеневий синдром був виявлений у 85% хворих на легеневі форми ТБ і домінував лише у 26,7% пацієнтів. Проявлявся кашлем (нами була застосована 3-бальна оціночна шкала): 2 бали – у 1 хворого (7%), 1 бал – у 11 хворих (73%), відсутній – у 3 хворих (20%); задишкою – у 9 хворих (60%), серед них при незначному фізичному навантаженні – у 1 хворого (ХТБ); боєм у грудній клітці – у 2 хворих (13%).

При фізикальному обстеженні було виявлено: збільшення периферичних лімфатичних вузлів – у 12 хворих, зміни перкуторного звуку при перкусії – у 26% обстежуваних (коробковий у 2 хворих, у 2–притуплення), аускультативно у 4 хворих не було ніяких змін, у 3 хворих – лише жорстке дихання, в 1–ослаблене, у 6–ослаблене або жорстке дихання з наявністю хрипів.

У загальному аналізі крові виявлено такі зміни: анемія – 73% (11 хворих, з них у 2 пацієнтів була виражена анемія), підвищення ШОЕ – 73% (11 хворих, серед них у 9 хворих – більше 30 мм/год.), помірний лейкоцитоз та зсув лейкоцитарної формули вліво – 20% (у 3 хворих), помірний лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво та лімфоцитопенія – 27% (у 4 хворих), лейкопенія, лімфоцитопенія, зсув лейкоцитарної формули вліво – 40% (у 6 хворих, серед яких у 2–виражена лімфоцитопенія), лімфоцитопенія – 7% (у 1 хворого), норма – у 1 хворого.

Проба Манту була негативною у 6 хворих (40%) (у 4 хворих була повна анергія – 0 мм), сумнівною – у 3 хворих (20%), позитивною – у 6 хворих (40%). При бактеріоскопічному дослідженні харкотиння мікобактерії було виявлено у 61% пацієнтів з легневими формами ТБ (8 хворих), при бактеріологічному дослідженні харкотиння позитивний результат встановлений у 38% пацієнтів з легневими формами ТБ (5 хворих).

Рентгенологічні зміни: зливні вогнища малої інтенсивності у 2 пацієнтів, середньої інтенсивності – у 3 хворих, ураження середніх відділів легень – в 1 випадку, ураження нижніх відділів легень – у 4 (ізолюване – в 1), вогнища малої інтенсивності – в 1 особи, вогнища середньої інтенсивності та інтенсивні – у 6 осіб, наявність каверн – у 3, циротичні зміни в легенях – у 1, плевральний випіт – у 1 хворого. Ураження внутрішньогрудних лімфатичних вузлів виявлено у 2 пацієнтів. У 3 пацієнтів рентгенологічно було виявлено дисемінований туберкульоз легень без наявності деструкції та бактеріовиділення, з них 2 випадки завершилися летально.

У програму антимікобактеральної терапії (АМБТ) хворим на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ з мультирезистентністю упродовж 14 днів був включений препарат з групи респіраторних фторхінолонів «максіцин» по 400 мг у вигляді концентрату для приготування розчину для інфузій у флаконі 20 мл з темного скла у комплекті з розчинником (солювен). Результати порівняння ефективності стандартного та емпіричного режимів протитуберкульозної хіміотерапії показали, що у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ з мультирезистентністю найбільш ефективними виявилися схеми інтенсивної терапії: ZK(Аm)EtCsQ(Мох) або ZEPtKCsQ(Мох), що ґрунтувалися на використанні респіраторних фторхінолонів (Q), зокрема максіцину (препарат вітчизняно-

го виробництва, ВАТ «Юрія-фарм»), щодня. Курс інтенсивного лікування тривав 14 днів, тобто до отримання тесту медикаментозної чутливості, з метою збереження досить високої імовірності того, що, у цілому, ще хоча б до 3-х препаратів у мікобактерій туберкульозу збережена чутливість.

### ВИСНОВКИ

1. У загальному аналізі крові у переважній більшості обстежуваних домінують лімфоцитопенія, значне підвищення ШОЕ та анемія.

2. У ВІЛ-позитивних пацієнтів вірогідно частіше зустрічається дисемінований ТБ та позалегеневі форми туберкульозу, серед яких переважає туберкульоз лімфатичних вузлів. Клінічно ко-інфекція маніфестує через інтоксикаційний синдром, який достовірно переважає бронхолегеневий.

3. У загальному аналізі крові у переважній більшості обстежуваних домінують лімфоцитопенія, значне підвищення ШОЕ та анемія. Більш ніж у половини пацієнтів проба Манту була негативною або сумнівною.

4. Результати порівняння ефективності стандартного та емпіричного режимів протитуберкульозної хіміотерапії показали, що у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ТБ з мультирезистентністю найбільш ефективними виявилися схеми інтенсивної терапії: ZK(Am)EtCsQ(Мох) або ZEPtKCsQ(Мох), що ґрунтувалися на використанні респіраторних фторхінолонів (Q), зокрема максіцину.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Шевченко О.С., Матвеева С.Л., Сенчева Т.В. и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез: масштабы проблемы в Харьковской области. Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2011; № 1: 35–39.
2. Петренко В.І. Медико-соціальні проблеми ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні. Там же. 2010; № 2: 5–9.
3. Процюк Р.Г., Москаленко В.Ф., Петренко В.І. Туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД. К.: Медицина 2009: 424 с.
4. Світлична С.Г. Туберкульоз в поєднанні з ВІЛ-інфекцією: особливості діагностики та лікування в умовах стаціонару. Укр. пульмон. журн. 2007; № 7: 14–15.
5. Феценко Ю.І., Черенько С.О. Рациональний вибір фторхінолонів для лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та порівняльна оцінка їх ефективності та переносимості. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2011; № 4: 6–14.
6. Черенько С.О., Щербакова Л.В. Проблеми ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ в Україні. Там же. 2010; № 1: 18–23.
7. Todoriko D., Boiko A.V., Yeremenchuk I.V., Lesuk U.M. Analysis of the efficacy of chemotherapy of multidrug-resistant tuberculosis under the conditions of the spread HIV/AIDS epidemic. Буковинський мед. вісник. 2011; № 3: 249–253.
8. Agard C., Hoang A. T., Dietrich J. et al. Multistage Tuberculosis Vaccine that Confers Efficient Protection Before and After Exposure. Nature Medicine 2011; № 17: 189–194.
9. *Beyond the Midpoint: Achieving the Millennium Development Goals.* – UNDP, 2010: 13 p.
10. Caminero J.A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding. The Int. J. of Tuberc. Lung Dis. 2010; 14, № 4: 382–390.
11. Cobat A. High heritability of antimycobacterial immunity in an area of hyperendemicity for tuberculosis disease/ J. Infect. Dis. 2011; № 201: 15–19.
12. *Global Tuberculosis Control*, World Health Organization, 2011.
13. Palacios L., Guerra D., Liaro K. et al. The role of the nurse in the community-based treatment of multidrug-resistant Tuberculosis. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2009; 7, № 4: 343–346.

### ОСОБЕННОСТИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ МАКСИЦИНОМ У БОЛЬНЫХ НА КО-ИНФЕКЦИЮ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОМОРБИДНОСТИ

*Подвербецкая Е.В., Тодорико Л.Д., Шаповалов В.П., Лесюк Ю.М.*

**Резюме.** В статье приведены данные по клинической характеристике больных с коморбидной патологией ВИЧ/ТБ. У ВИЧ-положительных пациентов достоверно чаще встречается диссеминированный ТБ и внелегочные формы туберкулеза, среди которых преобладает туберкулез лимфатических узлов. Клинически ко-инфекция манифестирует через интоксикационный синдром, который достоверно преобладает над бронхолегочным, напоминая проявления самой ВИЧ-инфекции. Более чем у половины пациентов проба Манту была отрицательной или сомнительной. В общем анализе крови у подавляющего большинства обследуемых доминируют лимфоцитопения, значительное повышение СОЭ и анемия. Результаты сравнения эффективности стандартного и эмпирического режимов противотуберкульозной химиотерапии показали, что у больных ко-инфекцией ВИЧ/ТБ с мультирезистентностью наиболее эффективными оказались схемы интенсивной терапии: ZK (Am) EtCsQ (Мох) или ZEPtKCsQ (Мох), основанные на использовании респираторных фторхинолонов (Q), в частности максіцину (препарат отечественного производства, ОАО «Юрия-фарм») по 400 мг ежедневно.

**Ключевые слова:** инфузионная терапия, максіцин, ко-инфекция, туберкулез, ВИЧ-позитивные, мультирезистентность.

**THE FEATURES OF INFUSION THERAPY WITH MAXICIN IN PATIENTS CO-INFECTED BY HIV/TB, DEPENDING ON THE CLINICAL CHARACTERISTICS OF COMORBIDITY**

*Pidverbetska O.V., Todoriko L.D., Shapovalov V.P., Lesiuk U.M.*

**Summary.** The article presents data on the clinical characteristics of patients with comorbid diseases HIV/TB. In HIV-positive patients disseminated and extrapulmonary forms of tuberculosis, among which tuberculosis of lymph nodes is dominated, are significantly more common. Clinically co-infection manifested by intoxication syndrome, which probably dominates the bronchopulmonary one, warning of signs of the HIV-infection. More than half of patients had negative or doubtful Mantoux test. In the blood in most of the patients lymphocytopenia a significant increase in erythrocyte sedimentation rate and anemia are dominated. The results of compare the performance standard and empirical modes of antituberculosis chemotherapy showed that in patients co-infected with HIV/TB and multidrugresistance, the most effective schemes of intensive care were: ZK (Am) EtCsQ (Mox) or ZEPtKCsQ (Mox), which were based on the use of respiratory fluoroquinolones (Q), in particular, maxicin (preparation of the domestic production of JSC «Yuri-Farm») 400 mg daily.

**Keywords:** *infusion therapy, maxicin, co-infection, tuberculosis, HIV-positive, multidrugresistance.*

**Адреса для листування:**

Тодоріко Лілія Дмитрівна  
Буковинський державний медичний університет  
58002, м. Чернівці  
вул. Українська, 25, кв. 3  
Тел. 0231 52-40-34  
Тел. моб. 050-660-79-59  
E-mail: mutia2@rambler.ru