

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ІМ. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

Сукач Марина Миколаївна

УДК 616.24-002.5+616.36-002-022.7:578.891+[612.017.1:616-008

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ КОІНФЕКЦІЇ
ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ТА ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ВІЛ-
ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Голубовська Ольга Анатоліївна**, завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Федорченко Сергій Валерійович**, завідувач відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»;

доктор медичних наук, професор **Рябокоть Олена Вячеславівна**, завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету МОЗ України

Захист відбудеться «19» грудня 2017 р. о 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Автореферат розісланий «18» листопада 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук



О.С.Голубка

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Актуальність проблеми ВІЛ-інфекції зумовлена її широким поширенням як в Україні, так і в світі. На сьогодні зареєстровано більше 36 млн. ВІЛ-інфікованих у світі, і їх кількість зростає щорічно (ВООЗ, 2016). ВІЛ-інфекція та масштаби її поширення стали одним з основних факторів виникнення епідемії туберкульозу (ТБ). Імуносупресія, що виникає при ВІЛ-інфекції, створює сприятливі умови для швидкого прогресування туберкульозу, який на сьогодні є основною опортуністичною інфекцією серед ВІЛ-інфікованих в Україні, а також ведучим фактором, що призводить до швидкого переходу ВІЛ-інфекції в термінальну стадію (Інформаційний бюлетень «ВІЛ-інфекція в Україні» №43, 2015).

З поглибленням імунодефіциту ТБ частіше перебігає з розвитком атипичних форм, набуває злоякісного перебігу та є однією з основних причин смерті хворих на СНІД. У хворих з глибоким імунодефіцитом частіше спостерігаються позалегенові форми туберкульозу, а при легенових формах – змінюється морфологія запального процесу з переважанням інфільтративних змін. Крім того, за даними багатьох авторів, при лабораторному дослідженні рідше вдається виділити мікобактерії з харкотиння хворих. Усі ці фактори значно ускладнюють своєчасну діагностику туберкульозу у хворих на ВІЛ-інфекцію, що призводить до прогресування процесу та зниження ефективності терапії хворих (Мельник В.П., 2006; Процюк Р.Г., 2007; Черенько С.О., 2010). На сьогодні немає спільної думки щодо термінів початку ВААРТ відносно АМБТ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ. Більшість міжнародних протоколів рекомендують початок ВААРТ якомога раніше, не зважаючи на ризик розвитку синдрому відновлення імунної системи (СВІС) та сумачії ефектів з підвищенням ризику побічної дії лікарських засобів.

ВІЛ-інфекція часто супроводжується коінфікуванням вірусами гепатитів В та С, враховуючи спільний гемоконтактний механізм передачі. Поширеність хронічного гепатиту С (ХГС) серед споживачів внутрішньовенних наркотичних речовин становить, за даними літератури, 72,0-95,0% (Baum M.K., Sales S. et al., 2011). Вважається, що ХГС за умов коінфекції з ВІЛ не є основною причиною смерті хворих, проте дослідженнями останніх років доведений взаємно обтяжуючий вплив ВГС і ВІЛ. Наявність коінфекції ВІЛ/ХГС підвищує швидкість прогресування ураження печінки, підвищує показники смертності пацієнтів з ВІЛ-інфекцією внаслідок розвитку термінальних стадій захворювання печінки. З іншого боку, наявність супутнього ураження печінки вірусної етіології у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією ускладнює проведення ВААРТ та обмежує вибір препаратів через підвищений ризик розвитку реакцій гепатотоксичності (Mendes-Corrêa M., Núñez M., 2010; Anderson K.B., Guest J.L., Kimland D., 2004).

Дані літератури про клінічний перебіг коінфекції ВІЛ/ТБ/ХВГ та особливості терапії обмежені та суперечливі. Необхідно також зазначити, що протитуберкульозні та антиретровірусні препарати мають виражену гепатотоксичну дію, що спричинює розвиток токсичного гепатиту і більш глибоке порушення функціонального стану печінки за умов наявності у хворого ХГС (Zheng Y., 2014; Orrea C., 2014).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в рамках комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (№ 0114U004673). та «Проблеми ко-інфекції та інших інфекційних захворювань в сучасних умовах» (№ 0114U004672).

Мета роботи: удосконалити клініко-лабораторну діагностику та тактику ведення хворих із коінфекцією хронічного гепатиту С, туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів шляхом вивчення клініко-лабораторних особливостей перебігу захворювання на тлі лікування.

Завдання дослідження:

1. Вивчити клініко-лабораторні особливості поєданого перебігу туберкульозу та ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів у порівнянні із коінфекціями ВІЛ/ТБ та ВІЛ/ХГС.

2. Дослідити клініко-лабораторні особливості перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС в залежності від кількості CD4+-клітин.

3. Оцінити динаміку лабораторних показників функціонального стану печінки та сонографічних змін у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС під час протитуберкульозного лікування.

4. Визначити частоту та найбільш інформативні фактори ризику розвитку гепатотоксичних реакцій протягом антимікобактеріальної терапії у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС.

5. Оцінити ефективність лікування ТБ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС в залежності від термінів призначення ВААРТ та визначити найбільш інформативні фактори, які підвищують ризик невдачі лікування ТБ у цих хворих.

Об'єкт дослідження: перебіг коінфекції ХГС та ТБ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Предмет дослідження: динаміка клініко-лабораторних та інструментальних параметрів у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС під час лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, серологічні, бактеріологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У науковій роботі суттєво поглиблено уявлення щодо особливостей клінічного перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС в залежності від кількості CD4+-клітин. Встановлено, що у хворих з кількістю CD4+-клітин <math><100/\text{мкл}</math> характерним є переважання проявів астено-вегетативного та інтоксикаційного синдромів над респіраторним ($p < 0,01$). Протилежна тенденція спостерігається у хворих із кількістю CD4+-клітин $>350/\text{мкл}$, у яких частіше ($p < 0,01$) спостерігається кашель, у тому числі з виділенням мокротиння, задишка та фізикальні зміни – укорочення перкуторного звуку над легеньми.

Вперше доведено, що ефективність терапії не залежала від термінів початку ВААРТ відносно АМБТ, від розвитку СВІС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС, а також від наявності бактеріовиділення та деструкції ($p > 0,05$). Факторами, які підвищують ризик невдачі лікування є наявність позалегенових уражень ($p < 0,01$),

резистентності МБТ до ПТП ($p < 0,01$), низька кількість CD4+клітин < 200 кл/мкл ($p < 0,01$) на початку терапії, наявність інших тяжких опортуністичних інфекцій ($p < 0,05$), а також вимушена перерва лікування внаслідок розвитку тяжких побічних реакцій ($p < 0,05$).

Доповнені наукові дані щодо прогнозування розвитку гепатотоксичних побічних явищ, які виникають частіше ($p < 0,01$) при лікуванні хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС. Встановлено, що найбільш інформативними факторами ($p < 0,01$), які підвищують ризик виникнення гепатотоксичних реакцій у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС, є зниження кількості CD4+клітин < 200 /мкл, наявність термінальних стадій фіброзу печінки (F3-F4 за шкалою METAVIR), підвищена активність АлАТ та АсАТ та гіпербілірубінемія перед початком терапії, призначення ВААРТ протягом інтенсивної фази АМБТ. Частіше ($p < 0,01$) розвиваються гепатотоксичні реакції у хворих з легеневою локалізацією ТБ та бактеріовиділенням і за наявності коінфекції з ХГВ.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані про клініко-лабораторні та інструментальні особливості перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС можуть бути використані в практичній медицині для оцінки та прогнозування як перебігу захворювання, так і ефективності протитуберкульозної та антиретровірусної терапії.

Суть розроблених рекомендацій полягає в тому, що хворим на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС перед початком інтенсивної фази протитуберкульозного лікування варто додатково до біохімічного аналізу крові проводити УЗД ОЧП з визначенням ступеня фіброзу печінки в режимі 3D + PD-візуалізації та визначення факторів ризику виникнення побічних гепатотоксичних реакцій, а саме: зменшення кількості CD4+клітин < 200 /мкл, наявність термінальних стадій фіброзу печінки, підвищена активність АлАТ та АсАТ та гіпербілірубінемія перед початком терапії. Вищенаведені фактори необхідно враховувати при визначенні тактики лікування туберкульозу у хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ВГС.

Матеріали роботи впроваджені в роботу інфекційних відділень Київської міської клінічної лікарні № 5. Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця при проведенні практичних занять і лекцій для студентів та при навчанні лікарів-інтернів та курсантів факультету удосконалення викладачів.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана здобувачем особисто і полягала в аналітичному огляді світової наукової літератури з даного питання, розробці основних завдань досліджень, самостійному веденні та обстеженні хворих, проведенні клінічних досліджень, інтерпретації результатів загальноклінічних та біохімічних показників. Здобувачем здійснена статистична обробка результатів дослідження, узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики, профілактики та лікування інфекційних захворювань» (Київ, 2014), «Актуальні питання та здобутки молодих

вчених у галузі внутрішньої медицини» (Київ, 2014), «Актуальні питання надання медичної допомоги хворим з поєднаною інфекцією: туберкульоз, ВІЛ-інфекція, гепатити» (Київ, 2014), «Міжнародні та вітчизняні лікувально-діагностичні стандарти для лікаря загальної практики» (Київ, 2015), «Новітні технології у діагностиці та лікуванні інфекційних хвороб. Проблеми медицини тропіків та подорожей» (Київ, 2015), «2nd Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and Co-Infection with HIV» (2га Центрально- та Східноєвропейська зустріч з вірусних гепатитів та конфекції з ВІЛ) (Бухарест, Румунія, 2016), «Актуальні питання інфекційної патології і тропічної медицини» (присвячена 130-річчю Зюкова Анатолія Матвійовича) (Київ, 2016), на Регіональному Науковому Симпозіумі в рамках концепції «Єдине здоров'я» (Київ, 2017), «15th European Meeting on HIV & Hepatitis: Treatment Strategies & Antiviral Drug Resistance (15та Європейська зустріч з ВІЛ та гепатитів: стратегії лікування та резистентність до протівірусних засобів)» (Рим, Італія, 2017) та 16th European AIDS Conference (16та Європейська конференція зі СНІДу) (Мілан, Італія, 2017).

Публікації. Результати проведених досліджень викладені в 13 наукових працях, у тому числі – 5 статтях, опублікованих у фахових журналах, та збірниках внесених до переліку ДАК МОН України, з яких 2 статті – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних систем.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 142 сторінках основного тексту та складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 138 джерел (із них 39 кирилицею та 99 латиною). Дисертація ілюстрована 33 таблицями та 11 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Загальна характеристика обстежених хворих та методи дослідження. Дослідження проводилось на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О.Богомольця (КМКЛ №5).

Всього було обстежено 187 ВІЛ-інфікованих пацієнтів: 55 жінок (29,4%) 132 чоловіків (70,6%) віком від 26 до 54 років (середній вік – 36,6±4,8 років). У віковій структурі переважали пацієнти молодого працездатного віку, більшість з них (139 пацієнтів – 74,3%) склали особи до 40 років.

У центрі уваги дослідження була основна група хворих (І група), до якої увійшли 86 пацієнтів, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС, клініко-лабораторні особливості перебігу захворювання яких порівнювали з двома контрольними групами – II і III. II групу склали 52 пацієнти з коінфекцією ВІЛ/ХГС, а III – 49 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ. Для детального аналізу клінічних та лабораторних особливостей коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС пацієнтів I групи було розділено на 3 підгрупи в залежності від кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів. Група IA включала 27 пацієнтів з кількістю CD4⁺-Т-лімфоцитів <100 клітин/мкл, IB – 35 пацієнтів з CD4⁺ 101-350 клітин/мкл і IC – 24

пацієнти з CD4+ >350 клітин/мкл. Групи були співставлені за віком та статтю (таблиця 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих за статтю та віком

Характеристика груп		I група n=86	II група n=52	III група n=49	Група IA n=27	Група IB n=35	Група IC n=24
Розподіл за статтю	Чоловіки	61 (71,0%)	41 (79,2%)	22 (81,5%)	23 (65,7%)	16 (66,7%)	30 (61,2%)
	Жінки	25 (29,0%)	11 (20,8%)	5 (18,5%)	12 (34,3%)	8 (33,3%)	19 (38,8%)
Середній вік, роки		36,3±3,8	36,1±4,1	37,4±4,0	36,1±3,8	37,0±2,9	35,3±4,0

Лікувально-діагностичні процедури проводили після отримання письмової згоди хворих. Усім хворим був проведений комплекс загально-клінічних лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові (АлАТ, АсАТ, γ ГТП, ЛФ, рівень загального білірубину та його фракцій, загального білку, альбуміну, креатиніну, сечовини). Кількість CD4+-клітин визначалась методом проточної цитофлюориметрії.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили на апараті VOLUSON-730 Expert, застосовуючи лінійний і конвексний датчики з частотою 3,5-10 МГц. Оцінювали розміри печінки, її акустичну щільність і ехогенність, діаметр і прохідність внутрішньопечінкових жовчних проток і загальної жовчної протоки, лінійні розміри і площу селезінки, наявність вільної рідини в черевній порожнині, стан жовчного міхура та підшлункової залози. За допомогою доплеросонографії була проведена оцінка портального кровотоку і кровотоку в v.lienalis. Ступінь фіброзу печінки визначали при її дослідженні в режимі 3D + PD-візуалізації згідно з оригінальною методикою, розробленою на кафедрі інфекційних хвороб НМУ.

Діагностика ВІЛ-інфекції проводилася за згодою пацієнтів шляхом виявлення специфічних антитіл до ВІЛ за допомогою ІФА, імуноблотингу та РНК ВІЛ (ПЛР). Стадія ВІЛ-інфекції визначалася відповідно до класифікації ВООЗ (2006 р.).

Діагностика легеневого туберкульозу проводилася враховуючи анамнестичні, клінічні дані, результати інструментальних (рентгенографія або комп'ютерна томографія органів грудної порожнини), лабораторних досліджень (бактеріоскопія мазків мокротиння, посів мокротиння на МБТ). Позалегенові форми туберкульозу діагностували на підставі клінічних даних, результатів бактеріологічних досліджень, дослідження спинно-мозкової рідини, гістологічного дослідження біоптатів лімфатичних вузлів, УЗД та КТ ОЧП, плевральних синусів.

Діагноз ХГС було підтверджено за допомогою специфічних методів – виявлення РНК HCV в крові (ПЛР) та антитіл до HCV (ІФА). Хворим проводилось серологічне обстеження (ІФА) з визначенням специфічних IgM, IgG до HSV1/2, EBV, CMV, T.gondii; а також маркерів вірусних гепатитів В (HBsAg, antiHBcAg IgG,

IgM) та А (anti HAV IgM). Проводився огляд інших спеціалістів – фтизіатра, невропатолога, отоларинголога, окуліста, хірурга.

При виявленні коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС в першу чергу розглядається питання призначення АМБТ та ВААРТ. Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ-інфекція (СНІД)» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1039 від 31.12.2014) лікування ТБ хворим на ВДТБ проводили із застосуванням стандартних режимів хіміотерапії за 1 клінічною категорією (2HREZ 4HR).

Разом з антимікобактеріальним лікуванням з метою профілактики полінейропатії призначали піридоксин (добова доза – 50 мг); гепатопротектори – при виникненні гепатотоксичних реакцій під час лікування; та профілактику пневмоцистної пневмонії ко-тримоксазолом (960 мг/добу – 160 мг триметоприму + 800 мг сульфаметаксазолу – протягом щонайменше 3 місяців) – пацієнтам з кількістю CD4+-Т-лімфоцитів <200 клітин/мкл.

Усім хворим була призначена ВААРТ препаратами першої лінії, що включала 2 нуклеозидних інгібітори зворотньої транскриптази (НІЗТ) та 1 ненуклеозидний інгібітор зворотньої транскриптази (ННІЗТ): тенофовір + ламівудин + ефавіренц (TDF + FTC + EFV) або зидовудин + ламівудин + ефавіренц (AZT + 3TC + EFV) з урахуванням медикаментозних взаємодій ефавіренца з рифампіцином. Ці схеми ВААРТ були застосовані і для лікування хворих II групи (ВІЛ/ХГС), які мали показання до її призначення, відповідно до Клінічного протоколу антиретровірусної терапії у дорослих і підлітків (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 551 від 12.07.2010 р.).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакету програм Statistica версії 6.0 та Microsoft Excel 2010 згідно рекомендацій до статистичної обробки медико-біологічних даних. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (М), медіану, стандартне відхилення, мінімальне та максимальне значення. Оцінка вірогідності різниці середніх величин у порівнювальних групах (р) проводилася за допомогою критерію Стьюдента-Фішера (t). Визначення факторів ризику виникнення гепатотоксичних реакцій під час проведення АМБТ та ВААРТ та факторів ризику невдачі лікування оцінювалося за допомогою відношення шансів (ВШ) із укаванням 95,0% довірчих інтервалів (95,0% ДІ) за чотирьохпольною таблицею, побудованою за принципом порівняння двох груп за наявністю та відсутністю ознаки, що вивчається. Встановлення зв'язку проводилося шляхом визначення критерію χ^2 .

Критичний рівень статистичної значущості (р) приймався рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

Клінічні особливості перебігу коінфекції хронічного гепатиту С та туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Згідно критеріїв класифікації ВІЛ-інфекції ВООЗ (2006 р.), враховуючи наявність опортуністичних захворювань, кількість CD4+-Т-лімфоцитів та ВН ВІЛ, 158 (84,5%) хворим усіх груп дослідження було встановлено діагноз 4 стадії ВІЛ-інфекції, 25 (13,4%) – третьої та 4 (2,1%) – другої клінічної стадії.

Кількість CD4+-Т-лімфоцитів становила від 5 до 594 кл/мкл, у середньому – (237,2±21,1) кл/мкл. Середнє значення в I групі дослідження було нижчим, ніж у II групі (199,5±22,5) проти (296,9±25,1) кл/мкл, $p < 0,05$) та суттєво не відрізнялося від середнього значення серед пацієнтів III групи – (213,4±22,7) кл/мкл. При розподілі хворих на групи за кількістю CD4+-Т-лімфоцитів звертає увагу достовірною різниця між частотою низьких значень CD4+ (<100 кл/мкл) у I (31,4%) та III (34,7%) групі на противагу II групі, де лише у 9,6% хворих кількість CD4+ була менше за 100 кл/мкл.

Серед опортуністичних інфекцій у хворих усіх груп дослідження найчастіше спостерігали орофарингеальний кандидоз (62%), ангулярний хейліт (29,9%) та бактеріальні інфекції дихальної системи (бронхіти, пневмонії) (15,0%). Рідко спостерігали опортуністичні захворювання із залученням нервової, дихальної та травної систем, такі як: герпесвірусний менінгоенцефаліт (4,3%), криптококовий менінгоенцефаліт (2,1%), церебральний токсоплазмоз (1,6%), оперізуючий герпес (3,2%), пневмоцистну пневмонію (4,8%), кандидоз легень (1,1%) та стравоходу (2,7%). Достовірної різниці між частотою опортуністичних інфекцій в групах порівняння виявлено не було.

При аналізі частоти опортуністичних захворювань у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС в залежності від кількості CD4+-Т-лімфоцитів виявлено, що орофарингеальний кандидоз спостерігали частіше у хворих групи IA у порівнянні з хворими як IB, так і IC груп: у 24 (88,9%) проти 19 (54,3%) та 8 (33,3%), відповідно ($p < 0,05$). Тяжкі опортуністичні захворювання, зокрема з ураженням ЦНС (криптококовий, токсоплазмозний менінгоенцефаліти) та дихальної системи (пневмоцистна пневмонія, кандидоз легень), спостерігали лише у хворих групи IA, тому що вони асоціюються з тяжким імунodefіцитом.

Серед клінічних форм ТБ (за локалізацією) у пацієнтів I та III груп незначно переважали легеневі (65,2%), які спостерігали майже з однаковою частотою в цих двох групах: у 54 хворих I-ої (62,8%) та у 34 хворих III групи (69,4%). В обох групах порівняння – I та III – незначно переважали пацієнти з одностороннім ураженням легеневої тканини (28 (51,9%) та 21 хворий (61,8%), відповідно). У хворих I групи у 1,3 рази частіше спостерігали деструкцію легеневої тканини (у 29 (53,7%) проти 14 (41,2%) хворих), та бактеріовиділення (у 31 (57,4%) проти 15 (44,1%) хворих). У хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС (I група), встановлено залежність від ступеню імунodefіциту: як бактеріовиділення, так і легенева деструкція спостерігалися достовірно рідше у хворих з низькою кількістю CD4+-Т-лімфоцитів. Так частота деструкції та бактеріовиділення в групі IA становила 28,6% та 35,7%, а в групі IC – 70,6% та 76,5%, відповідно.

Серед клінічних форм ТБ легень в I та III групах дослідження переважала інфільтративна (у 33 (61,1%) та 22 (64,7%) хворих, відповідно). При цьому достовірно частіше в групі IC (7 пацієнтів – 70,0%) у порівнянні з групою IA (2 пацієнти – 22,2%) спостерігали типове верхньодольове розміщення інфільтрату (S1-S2), а нижньодольова локалізація переважала в групі IA (у 6 хворих – 66,7%) на противагу 2 хворим групи IC (20,0%). Окрім інфільтративної форми ТБ легень

спостерігали також дисеміновану (у 19 (35,2%) хворих I та 10 (29,4%) III групи), ще рідше – вогнищеву (у 2 (3,7%) пацієнтів I та 2 (5,9%) III групи).

Серед позалегенових локалізацій у I та III групах спостерігали найчастіше туберкульоз периферичних (11,9%), внутрішньогрудних та/або внутрішньочеревних лімфатичних вузлів (9,6%), рідше – туберкульозний плеврит (6,7%), менінгоенцефаліт (5,2%) та орхіт (1,4%). У хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС (I група), було виявлено тенденцію до зростання частоти позалегенових уражень з поглибленням імунодефіциту: позалегенові форми були діагностовані майже у половини хворих групи IA (13 хворих – 48,1%) та лише у 7 хворих (29,2%) групи IC ($p < 0,1$).

Клінічний перебіг коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС характеризується поєднанням симптомів та синдромів, властивих як коінфекції ВІЛ/ТБ (загальна слабкість, гарячка, зниження маси тіла та респіраторний синдром), так і ХГС (диспептичний, абдомінально-больовий синдроми, жовтяниця, гепатоспленомегалія). Порівняно із коінфекцією ВІЛ/ТБ, клінічному перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС притаманна більш виражена клінічна симптоматика за рахунок збільшення ($p < 0,05$) частоти загальної слабкості (у 71 (82,6%) проти 32 (65,3%) хворих), пітливості (у 65 (75,6%) проти 28 (57,1%) хворих), кашлю з виділенням мокротиння (у 42 (48,8%) проти 15 (30,6%) хворих), задишки (у 27 (31,4%) проти 8 (16,3%) пацієнтів). У хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС, порівняно з коінфікованими ВІЛ/ХГС, частіше ($p < 0,05$) спостерігаються нудота та блювання (у 48 (55,8%) проти 19 (36,5%) пацієнтів), гіркота в роті (у 71 (82,5%) проти 35 (67,3%) хворих), діарея (у 28 (32,6%) проти 9 (17,3%) хворих), дискомфорт у правому підребер'ї (у 47 (54,7%) хворих проти 19 – 36,5%).

Для клінічного перебігу туберкульозу у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС з кількістю $CD4+$ -клітин < 100 /мкл (група IA) характерним є переважання проявів астено-вегетативного та інтоксикаційного синдромів над респіраторним. Частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих груп IB та IC спостерігаються загальна слабкість (у 26 (96,3%) проти 28 (80,0%) та 16 (70,8%) хворих, відповідно), гарячка (у 27 (85,2%) проти 27 (51,4%) та 18 (45,8%) хворих) та зниження маси тіла (у 25 (92,6%) проти 22 (62,9%) та 15 (62,5%) хворих). Протилежна залежність спостерігається у хворих із кількістю $CD4+$ -клітин > 350 /мкл, у яких частіше ($p < 0,05$) спостерігається кашель (у 20 (83,3%) проти 15 (55,6%) хворих групи IA), у тому числі з виділенням мокротиння (у 19 (79,2%) хворих у порівнянні з 10 (37,0%) та 13 (37,1%) у групі IA та IB), задишка (у 12 (50,0%) проти 8 (22,9%) хворих групи IB) та фізикальні зміни – укорочення перкуторного звуку над легеньми (у 8 (33,3%) хворих проти 2 (7,4%) у групі IA). При аналізі частоти клінічних проявів хронічного гепатиту в залежності від кількості $CD4+$ -Т-лімфоцитів встановлено, що частіше ($p < 0,05$) вони спостерігаються у хворих групи IA, з низькою кількістю $CD4+$ (< 100 клітин/мкл), у порівнянні з пацієнтами, в яких кількість $CD4+$ перевищує 350 клітин/мкл (група IC). Порушення випорожнень спостерігали у 11 (48,2%) пацієнтів групи IA (проти 4 (16,7%) у групі IC), гепатомегалію у 20 (88,9%) (проти 15 (62,5%) хворих групи IC), геморагічний синдром у 7 (25,9%) (проти 1 (4,2%) хворого в групі IC), а жовтяницю у 10 (37,0%) хворих (проти 3 (12,5%) у групі IC). Дискомфорт або болі у правому

підребер'ї спостерігали рідше ($p < 0,05$) у хворих групи ІС (8 хворих – 33,3%) у порівнянні як із групою ІА (у 17 хворих – 63,0%), так і ІВ (у 22 хворих – 62,9%).

Лабораторні особливості перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС. Часто перебіг коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС супроводжується змінами в загальному аналізі крові: анемією, лейкопенією або лейкоцитозом, тромбоцитопенією та підвищенням ШОЕ. У хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС (І група), частіше ($p < 0,05$) у порівнянні з хворими ІІ групи спостерігали анемію (у 36 (41,9%) проти 12 (24,5%) хворих) та лейкопенію (у 26 (30,2%) проти 7 (14,3%) хворих). Лейкоцитоз частіше спостерігали серед хворих ІІ групи (у 12 пацієнтів – 24,5%), ніж у І (у 7 хворих – 8,1%, $p < 0,05$). Однак достовірної різниці між середніми значеннями рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів та лейкоцитів, у всіх групах дослідження виявлено не було.

Тромбоцитопенію спостерігали у 41 хворого І групи (47,7%), тобто значно частіше ($p < 0,05$), ніж у ІІ та ІІІ групі (у 12 (23,1%) та 9 (18,4%) хворих, відповідно). Середні значення кількості тромбоцитів у хворих усіх груп знаходилися в межах референтних значень та достовірно не відрізнялися між собою.

У більшості хворих І групи (79,1%) швидкість осідання еритроцитів була прискорена і в середньому становила ($33,68 \pm 2,30$) мм/год. Частота виявлення прискореної ШОЕ та її середнє значення майже не відрізнялося від таких у ІІІ групі хворих. Достовірна різниця в частоті виявлення та між середніми значеннями була виявлена у порівнянні з ІІ групою, де прискорення ШОЕ мали 26,9% хворих, а середнє значення дорівнювало ($17,50 \pm 2,10$) мм/год.

Загалом для перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС у хворих із низькою кількістю CD4+Т-лімфоцитів (< 100 клітин/мкл) характерні глибокі порушення гемограми: спостерігали асоційовану з вираженим імунодефіцитом панцитопенію або пригнічення одного з ростків кровотворення, значне підвищення ШОЕ. Анемія достовірно частіше спостерігалася в групі ІА (у 14 хворих – 51,9%) у порівнянні з групою ІС (у 6 хворих – 25,0%). Частіше у групі ІА в порівнянні як з групою ІВ, так і ІС ($p < 0,05$), спостерігали лейкопенію: у 16 (59,3%) хворих групи ІА проти 7 (20,0%) у групі ІВ та 3 (12,5%) у групі ІС. При цьому достовірної різниці у середніх значеннях рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів та лейкоцитів виявлено не було. Однак зі зменшенням кількості CD4+Т-лімфоцитів спостерігали зниження відносної кількості лімфоцитів та зростання відносної кількості нейтрофілів. Тромбоцитопенію достовірно частіше спостерігали у групі ІА (у 17 хворих – 63,0%) у порівнянні з групою ІС (8 хворих – 33,3%). Кількість тромбоцитів у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС значно варіювала (від 60 до $517 \cdot 10^9$ /л), а середні значення майже не відрізнялися у трьох підгрупах ($p > 0,05$) та знаходилися в межах референтних значень. Звертає увагу значне підвищення ШОЕ в усіх підгрупах, при чому в групі ІА середнє значення є достовірно вищим, ніж у групі ІС: ($40,35 \pm 3,36$) проти ($25,94 \pm 4,22$) мм/год. Підвищення ШОЕ спостерігали частіше ($p < 0,05$) у пацієнтів групи ІА (25 хворих – 92,6%) у порівнянні як із групою ІВ (27 хворих – 74,3%), так і ІС (17 хворих – 70,8%).

У ході дослідження були проаналізовані основні показники функціонального стану печінки у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС та контрольних груп. Частота виявлення змін цих показників відображена у таблиці 2.

У більшості хворих основної групи відзначали наявність помірного або вираженого цитолітичного синдрому (активність АлАТ, у середньому, становила – $(72,9 \pm 12,5)$ МО/л, АсАТ – $(88,3 \pm 14,7)$ МО/л) та підвищення активності ЛФ (в середньому, до $(78,8 \pm 21,5)$ МО/л) та γ ГТП (у середньому, до $(68,4 \pm 9,8)$ МО/л) без істотних змін показників білково-синтетичної функції. При порівнянні частоти змін показників у I групі з III групою встановлено, що всі зміни спостерігаються частіше в основній групі дослідження, проте у незначної частини хворих III групи вони все-таки присутні, ймовірно, через вплив інших гепатотропних чинників.

У хворих із коінфекцією ВІЛ/ТБ/ХГС, порівняно з хворими на коінфекцію ВІЛ/ХГС, частіше ($p < 0,05$) реєструється цитолітичний синдром (у 66 (76,8%) проти 31 (59,6%) хворого), ознаки внутрішньопечінкового холестазу з підвищенням активності γ ГТП (у 36 (41,9%) проти 13 (25,0%) хворих), гіпербілірубінемія (у 28 (32,6%) проти 12 (23,1) хворих) та зниження рівня загального білку та альбуміну (у 8 хворих (9,3%) проти 1 – 1,9%). Рівень загального білку, у середньому, в I групі $(66,5 \pm 2,9)$ г/л був достовірно нижчим у порівнянні як із II $(75,2 \pm 3,2)$ г/л, так і III групою $(78,4 \pm 3,5)$. Відзначено також вищі середні показники активності АлАТ та АсАТ у I групі при порівнянні з хворими III групи, де активність АлАТ, в середньому, становила $(32,4 \pm 8,0)$ МО/л, а АсАТ – $(34,5 \pm 8,4)$ МО/л ($p < 0,05$). Середні значення інших показників, які досліджувалися, достовірно не відрізнялися між групами порівняння.

При розподілі хворих основної групи дослідження на підгрупи в залежності від кількості CD4+-клітин, встановлено, що біохімічні синдроми цитолізу та внутрішньопечінкового холестазу, гіпербілірубінемія частіше ($p < 0,05$) спостерігалися у хворих групи IA, як у порівнянні з групою IB, так і з групою IC. У них частіше спостерігалось виражене підвищення активності АлАТ (12 хворих – 44,4%) при порівнянні із хворими групи IC (4 хворих – 16,7%). Підвищення активності ЛФ відзначалося у 16 пацієнтів (59,3%) IA групи проти 11 (31,4%) та 7 (29,2%) пацієнтів груп IB та IC, відповідно, а γ ГТП – у 18 хворих (66,7%) проти 10 (28,6%) та 8 (33,3%) пацієнтів груп IB та IC. Рівень загального білірубіну був підвищений у 14 (51,9%) хворих групи IA, 9 (25,7%) – IB та 5 (20,8%) – IC ($p < 0,05$). Середні значення більшості показників достовірно не відрізнялися у хворих різних підгруп, однак достовірно була вищою активність АлАТ у групі IA $(119,3 \pm 22,4)$ МО/л при порівнянні з групою IC – $(64,5 \pm 14,6)$ МО/л.

Таблиця 2

Частота змін біохімічних показників, що характеризують функцію печінки, у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС у порівнянні з контрольними групами

Примітка: ^{1,2,3} – різниця достовірна відносно I, II або III груп, відповідно ($p < 0,05$);
^{A,B,C} – різниця достовірна відносно груп IA, IB або IC, відповідно ($p < 0,05$).

Зміни показників біохімічного аналізу крові	І група n=86, абс.ч. (%±m)	II група n=52, абс.ч. (%±m)	III група n=49, абс.ч. (%±m)	Група IA n=27, абс.ч. (%±m)	Група IB n=35, абс.ч. (%±m)	Група IC n=24, абс.ч. (%±m)
АЛАТ, МО/л	0-40	20 (23,3 ± 4,6) ^{2,3}	21 (40,4 ± 6,8) ¹	36 (61,2 ± 7,0) ¹	2 (7,4 ± 5,1) ^C	11 (45,8 ± 10,4) ^A
	41-120	41 (47,7 ± 5,4) ³	26 (50,0 ± 6,9)	12 (24,5 ± 6,1) ¹	13 (48,2 ± 9,8)	9 (37,5 ± 10,1)
	>120	25 (29,1 ± 4,9) ^{2,3}	5 (9,6 ± 4,1) ¹	1 (2,0 ± 2,0) ¹	12 (44,4 ± 9,8) ^C	4 (16,7 ± 7,8) ^A
АсАТ, МО/л	0-40	18 (20,9 ± 4,4) ³	20 (38,5 ± 6,8) ¹	35 (71,4 ± 6,5) ¹	5 (18,5 ± 7,6)	6 (25,0 ± 9,0)
	41-120	44 (51,2 ± 5,4) ³	26 (50,0 ± 6,9)	14 (28,6 ± 6,5) ¹	13 (48,2 ± 9,8)	12 (50,0 ± 10,4)
	>120	24 (27,9 ± 4,8) ³	6 (11,5 ± 4,4) ¹	0 ¹	9 (33,3 ± 9,3)	6 (25,0 ± 9,0)
ЛФ > 120 МО/л	34 (39,5 ± 5,3) ³	14 (25,9 ± 6,2)	11 (22,5 ± 6,0) ¹	16 (59,3 ± 9,6) ^{B,C}	11 (31,4 ± 7,9) ^A	7 (29,2 ± 9,5) ^A
γГТП >50 МО/л	36 (41,9 ± 5,3) ^{2,3}	13 (25,0 ± 6,0) ¹	12 (24,5 ± 6,1) ¹	18 (66,7 ± 9,3) ^{B,C}	10 (28,6 ± 7,6) ^A	8 (33,3 ± 9,8) ^A
Загальний білірубін > 20,5 мкмоль/л	28 (32,6 ± 5,1) ³	12 (23,1 ± 5,8)	5 (10,2 ± 4,3) ¹	14 (51,9 ± 9,8) ^{B,C}	9 (25,7 ± 7,4) ^A	5 (20,8 ± 8,5) ^A
Загальний білок < 64 г/л	8 (9,3 ± 3,1) ^{2,3}	1 (1,9 ± 1,9) ¹	0 ¹	5 (18,5 ± 7,6)	2 (5,7 ± 3,9)	1 (4,2 ± 4,2)
Альбумін < 35 г/л	8 (9,3 ± 3,1) ^{2,3}	1 (1,9 ± 1,9) ¹	0 ¹	5 (18,5 ± 7,6)	2 (5,7 ± 3,9)	1 (4,2 ± 4,2)
Сечовина < 2,5 ммоль/л	7 (8,1 ± 3,0) ³	2 (3,9 ± 2,7)	0 ¹	3 (11,1 ± 6,2)	3 (8,6 ± 4,8)	1 (4,2 ± 4,2)
ЛПН < 77%	4 (4,7 ± 2,3) ³	3 (5,8 ± 3,2)	0 ¹	2 (7,4 ± 5,1)	1 (2,9 ± 2,8)	1 (4,2 ± 4,2)

Особливості ультразвукової діагностики уражень органів черевної порожнини у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС. При проведенні УЗД ОЧП у більшості хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС (І група) були виявлені ознаки хронічного гепатиту, а саме: збільшення розмірів печінки (66 хворих – 76,7%), підвищення акустичної щільності (58 хворих – 67,4%) та неоднорідність паренхіми печінки (52 хворих – 60,5%) у поєднанні зі зміною портального кровотоку – розширенням портальної (у 31 хворого – 36,1%), селезінкової вен (у 25 хворих – 29,1%) та спленомегалією (58 хворих – 67,4%). Частота виявлення цих сонографічних ознак у І групі достовірно не відрізнялася від такої у хворих ІІ групи та значно перевищувала частоту у ІІІ групі ($p < 0,05$). У хворих І групи передньо-задній розмір правої частки печінки був більшим, ніж у хворих контрольних груп, і становив $(154,8 \pm 11,2)$ мм проти $(148,2 \pm 9,9)$ мм у групі ІІ ($p > 0,05$) та $(127,4 \pm 10,2)$ мм у групі ІІІ ($p < 0,05$). Вертикальний розмір лівої частки склав у середньому – $(76,8 \pm 4,5)$ мм у І групі, $(77,0 \pm 3,8)$ мм у ІІ групі ($p > 0,05$) та $(64,2 \pm 4,1)$ мм у ІІІ групі ($p < 0,05$). Діаметр ворітної вени, в середньому, склав, відповідно, $(1,49 \pm 0,11)$, $(1,32 \pm 0,18)$ ($p > 0,05$) та $(1,0 \pm 0,08)$ см ($p < 0,05$). У середньому площа селезінки (S_{\max}) становила $(77,1 \pm 8,7)$, $(68,5 \pm 7,7)$ см² у хворих І та ІІ груп, відповідно, що достовірно більше, ніж у ІІІ групі – $(42,1 \pm 9,1)$ см² ($p < 0,05$). Діаметр селезінкової вени у середньому склав, відповідно, $(8,80 \pm 1,01)$, $(7,91 \pm 1,20)$ та $(6,82 \pm 1,18)$ см ($p > 0,05$).

Часто виявляли збільшення лімфатичних вузлів черевної порожнини, при чому з найбільшою частотою у І групі (у 22 (25,6%) проти 4 (7,7%) та 5 (10,2%) хворих у ІІ та ІІІ групах, відповідно, $p < 0,05$). Серед хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС, збільшення лімфатичних вузлів спостерігали найчастіше у хворих з низькою кількістю CD4+-Т-лімфоцитів (у 12 (44,4%) хворих групи ІА проти 6 (17,1%) та 4 (16,7%) у групах ІВ та ІС, $p < 0,05$).

У незначної частини хворих спостерігали сонографічні ознаки внутрішньопечінкового холестазу – розширення внутрішньопечінкових жовчних проток (у 4,7%, 1,9% та 2% хворих І, ІІ та ІІІ груп, відповідно, $p > 0,05$). Практично з однаковою частотою в усіх групах виявляли сонографічні ознаки хронічного панкреатиту та холециститу.

При розподілі хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС (І група) на підгрупи в залежності від кількості CD4+-Т-лімфоцитів встановлено, що зі зниженням кількості CD4+-Т-лімфоцитів частота виявлення вище наведених ознак хронічного гепатиту зростала, проте достовірної різниці виявлено не було ($p > 0,05$).

При аналізі фібротичних змін було встановлено, що у І та ІІ групах дослідження переважали пацієнти з початковими стадіями фіброзу печінки (F0-F2). Виражений фіброз (F3-F4) спостерігали у 26 (30,2%) хворих І групи та у 13 (25,0%) пацієнтів ІІ групи. При розподілі хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС, на підгрупи в залежності від кількості CD4+-Т-лімфоцитів виявлено тенденцію до зростання частоти продвинутих стадій фіброзу печінки що зі зниженням кількості CD4+. Так продвинутий фіброз мав місце у 11 (40,7%) хворих групи ІА та лише у 10 (28,6%) хворих групи ІВ та 5 (20,8%) групи ІС ($p < 0,1$) (рис.1).

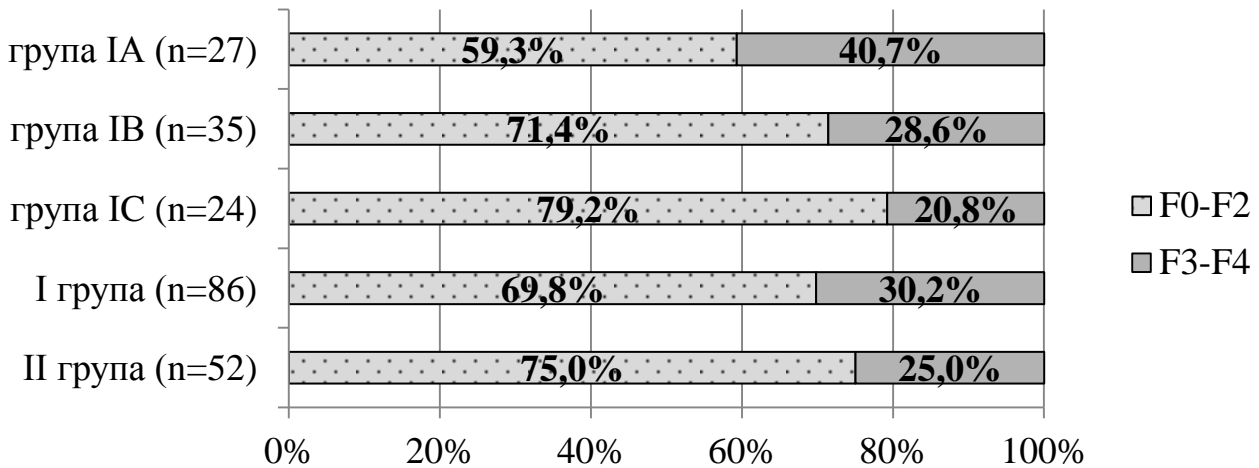


Рис.1. Частота виявлення початкових та продвинутих стадій фіброзу печінки у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС в залежності від кількості CD4+-Т-лімфоцитів у порівнянні з II групою (ВІЛ/ХГС).

Лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС. У нашому дослідженні 42 хворим (48,8%) основної групи дослідження ВААРТ була призначена під час інтенсивної фази хіміотерапії ТБ, а 25 хворим (29,1%) – під час підтримуючої фази АМБТ. У 19 пацієнтів (22,1%) діагноз ТБ було встановлено після призначення ВААРТ, а його лікування, відповідно, було розпочато на фоні ВААРТ (табл.3).

Таблиця 3

Терміни призначення ВААРТ та АМБТ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС (n=86)

Терміни призначення ВААРТ та АМБТ	Кількість хворих			
	Група IA n=27	Група IB n=35	Група IC n=24	Всього n=86
ВААРТ призначена під час інтенсивної фази АМБТ	27	9	6	42
ВААРТ призначена під час підтримуючої фази АМБТ	-	19	6	25
ВААРТ призначена до призначення АМБТ (за 1 рік і більше)	-	7	12	19

Клінічна ефективність лікування ТБ у хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС (I група) та ВІЛ/ТБ (III група) наведена в таблиці 4. Її оцінювали за сукупністю клінічних, рентгенологічних та мікробіологічних даних з урахуванням наступних критеріїв: зникнення клінічних симптомів захворювання, припинення бактеріовиділення, рентгенологічною динамікою. Під терміном «ефективне лікування» слід розуміти позитивну динаміку на фоні лікування: значне покращення, покращення або часткове покращення.

Успішність лікування туберкульозу у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС склала 51,2%, що незначно нижче від результату в групі хворих на коінфекцію

ВІЛ/ТБ (61,2%, $p>0,05$) – та в обох групах дослідження набагато нижче критерію, встановленого ВООЗ (85%). Успішність лікування у групі коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС не залежала від термінів призначення ВААРТ відносно антимікобактеріальної терапії: при її призначенні під час інтенсивної фази АМБТ терапія туберкульозу була ефективною у 50,0% хворих, під час підтримуючої фази – 48,0%, до призначення АМБТ – у 57,9% ($p>0,05$).

Таблиця 4

Ефективність лікування ТБ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ (n=49) та ВІЛ/ТБ/ХГС (n=86) в залежності від термінів призначення ВААРТ

Показники ефективності	III ВІЛ/ТБ n=49, абс.ч. (%)	I ВІЛ/ТБ/ХГС n=86, абс.ч. (%)	ВААРТ в ІФ АМБТ n=42, абс.ч. (%)	ВААРТ в ПФ АМБТ n=25, абс.ч. (%)	ВААРТ до АМБТ n=19, абс.ч. (%)
Ефективне лікування	30 (61,2%)	44 (51,2%)	21 (50,0%)	12 (48,0%)	11 (57,9%)
Стан без змін	7 (14,3%)	20 (23,3%)	10 (23,8%)	5 (20,0%)	5 (26,3%)
Погіршення стану	8 (16,3%)	14 (16,2%)	6 (14,3%)	6 (24,0%)	2 (10,5%)
Летальний наслідок	4 (8,2%)	8 (9,3%)	5 (11,9%)	2 (8,0%)	1 (5,3%)

Причини неефективності лікування туберкульозу у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС. На ефективність протитуберкульозного лікування впливає низка факторів, а саме: чутливість МБТ до препаратів, поширеність туберкульозного процесу, тяжкість захворювання, наявність супутніх захворювань, вираженого імунодефіциту, недотримання режиму прийому препаратів через недостатній комплаєнс або необхідність відміни препаратів/перерви у лікуванні у зв'язку з появою побічних явищ та ін.

У нашому дослідженні було проаналізовано вплив несприятливих факторів на успішність лікування туберкульозу у хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС (I група) шляхом ретроспективного аналізу. Пацієнтів було поділено на 2 групи – з ефективним (n=44) та неефективним лікуванням ТБ (n=42) – та оцінено частоту вищенаведених факторів в обох групах. Результати аналізу наведені в таблиці 5 із указанням значення критерію χ^2 та рівня значущості впливу кожного фактора.

Наявність позалегенових форм туберкульозу є фактором, що негативно впливає на ефективність лікування. Так у хворих, у яких лікування було неефективним, переважала позалегенова локалізація процесу (24 пацієнти – 57,1% у порівнянні з 8 хворими (18,2%), у яких лікування було успішним) ($p<0,01$). Не було відзначено впливу на ефективність лікування наявності у хворих бактеріовиділення та деструкції.

За результатом ТМЧ у 24 хворих (27,9%), коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС, визначали первинну медикаментозну резистентність до ПТП першого ряду, а саме:

мультирезистентність – у 6 пацієнтів (7,0%), полірезистентність – у 11 (12,8%), монорезистентність – у 7 (8,1%). Достовірно частіше стійкість МБТ спостерігали серед пацієнтів, в яких лікування було неефективним: у 18 хворих (42,9%) – у порівнянні з 6 пацієнтами (13,6%) з успішним лікуванням ($p < 0,01$).

Таблиця 5

Вплив несприятливих факторів на успішність лікування туберкульозу у пацієнтів, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС (n=86)

Фактори	χ^2	p
Позалегеневі ураження	13,961	$p < 0,01$
Бактеріовиділення	0,262	$p > 0,05$
Деструкція	0,974	$p > 0,05$
Резистентність МБТ до ПТП	9,120	$p < 0,01$
Кількість CD4+ <200 кл/мкл перед початком терапії	7,897	$p < 0,01$
Перерва лікування внаслідок розвитку побічної дії ПТП	4,012	$p < 0,05$
Початок ВААРТ під час ІФ АМБТ	0,044	$p > 0,05$
Інші тяжкі опортуністичні інфекції	6,026	$p < 0,05$
СВІС	2,530	$p > 0,05$

Низьку кількість CD4+ (<200 кл/мкл) також можна вважати фактором, що знижує ефективність АМБТ у хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС: частіше низьку кількість CD4+ спостерігали серед хворих з невдалим лікуванням (28 пацієнтів – 66,7% проти 16 пацієнтів (36,4%), у яких лікування було ефективним, $p < 0,01$).

Під час проведення АМБТ реєстрували розвиток різноманітних побічних реакцій. Гепатотоксичні реакції (клінічні прояви медикаментозного гепатиту: нудота, блювання, втрата апетиту, жовтяниця, збільшення розмірів печінки, шкірний свербіж та ін. – та/або підвищення активності цитолітичних ферментів, рівня загального білірубіну) спостерігали у 49 хворих – 57,0%. В 11 хворих (13,0%) спостерігали неврологічні реакції: головний біль, запаморочення, у 5 хворих (5,8%) – шлунково-кишкові (зниження апетиту, нудоту, блювання, пронос) та алергічні (появу висипань на шкірі). Рідше спостерігали серцево-судинні (болі та неприємні відчуття в ділянці серця, артеріальну гіпертензію чи гіпотензію) – у 4 хворих (4,7%) та вестибуло-ототоксичні реакції (зниження слуху, порушення координації) – у 2 хворих (2,3%). У 17 випадках (19,8%) побічні реакції були тяжкими та потребували відміни препарату/перерви у лікуванні, що в свою чергу негативно впливало на результат лікування. Так серед хворих з невдалим лікуванням у 12 (28,6%) лікування переривали з цих причин (напротывагу 5 хворим (11,4%) серед пацієнтів з успішним лікуванням, $p < 0,05$).

Тяжкі опортуністичні інфекції з ураженням дихальної (пневмоцистна пневмонія, кандидоз легень) та центральної нервової системи (криптококовий, герпетичний, токсоплазменний менінгоенцефаліт) загалом ускладнювали перебіг туберкульозу та негативно впливали на результат лікування. Так серед хворих з невдалим результатом лікування у 14 випадках (33,3%) спостерігали інші супутні

опортуністичні захворювання – напротивагу 5 (11,4%) пацієнтам групи з успішним лікуванням ($p < 0,05$). Імовірно, це можна пов'язати, по-перше, з наявністю вираженого імунодефіцитного стану, на фоні якого вони маніфестують, та, по-друге, з необхідністю застосування відповідних етіотропних засобів для їх лікування і, як наслідок, підвищення ризику розвитку токсичності.

У більшості хворих (52 пацієнти – 60,5%) основної групи дослідження після початку ВААРТ спостерігали погіршення перебігу туберкульозу як прояв СВІС, однак лише у 7 випадках (8,1%) наслідок був летальним. Найчастіше (у 30 хворих – 57,7%) розвиток СВІС відзначали протягом першого місяця від початку ВААРТ, у 16 хворих (30,8%) – він розвинувся на 4-8 тижні, а у 6 хворих (11,5%) – пізніше 8 тижня від початку ВААРТ. Однак розвиток СВІС не підвищував ризик неефективності терапії туберкульозу у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС ($p > 0,05$).

Отже, факторами, які підвищують ризик невдачі лікування є наявність позалегенових уражень ($p < 0,01$), резистентності МБТ до ПТП ($p < 0,01$), низька кількість CD4+клітин < 200 кл/мкл ($p < 0,01$) на початку терапії, наявність інших тяжких опортуністичних інфекцій ($p < 0,05$), а також вимушена перерва лікування внаслідок розвитку тяжких побічних реакцій ($p < 0,05$).

Фактори ризику розвитку гепатотоксичних реакцій у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС. Одним із основних факторів, що призводив до невдалого результату лікування ТБ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС та ВІЛ/ТБ була необхідність відміни терапії через виникнення побічної дії ліків, зокрема гепатотоксичності. Гепатотоксичні реакції різного ступеню вираженості спостерігали у 49 хворих (57,0%) I групи – частіше, ніж у III групі (у 16 хворих – 32,7%, $p < 0,05$). З поглибленням імунодефіциту та зниженням кількості CD4+-клітин у хворих I групи частота зростала: їх спостерігали у 20 (74,1%) хворих групи IA, 20 (57,1%) – групи IB та 9 (37,5%) – групи IC.

Розвиток гепатотоксичності спостерігали під час інтенсивної фази лікування ТБ, найчастіше (у 44 пацієнтів двох груп – 67,7%) – протягом двох тижнів від початку терапії, від 15 до 29 доби терапії – у 12 хворих (18,5%), від 30 до 44 доби – у 6 хворих (9,2%) та пізніше, ніж 44 доба терапії – у 3 пацієнтів (4,6%).

При проведенні ультразвукового обстеження хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС в динаміці перед початком антимікобактеріальної терапії та під час її інтенсивної фази спостерігали збільшення частоти виявлення гепатомегалії (з 59,3% до 75,6%), зміни акустичної щільності печінки (з 55,8% до 79,1%), неоднорідності її паренхіми (з 48,8% до 74,4%) та розширення внутрішньопечінкових жовчних проток (з 4,7% до 40,7%), що свідчить про загострення запального процесу в печінці під впливом гепатотоксичних препаратів ($p < 0,05$). Спостерігали підвищення ($p < 0,05$) середніх значень активності АлАТ (з $(72,9 \pm 12,5)$ до $(154,9 \pm 11,9)$ МО/л), АсАТ (з $(88,3 \pm 14,7)$ до $(135,4 \pm 13,0)$ МО/л), ГГТП (з $(58,4 \pm 9,8)$ до $(107,8 \pm 9,9)$ МО/л), ЛФ (з $(68,8 \pm 21,5)$ до $(144,5 \pm 29,1)$ МО/л) та рівня загального білірубину (з $(17,0 \pm 9,9)$ до $(53,7 \pm 8,7)$ мкмоль/л) без суттєвої зміни показників білково-синтетичної функції печінки.

У дослідженні було оцінено вплив різноманітних факторів на ризик розвитку гепатотоксичних реакцій під час протитуберкульозного лікування у хворих,

коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС: біологічних (стать, вік), поведінкових (тютюнопаління, зловживання алкоголем, вживання ін'єкційних наркотичних речовин, отримання замісної підтримувальної терапії наркозалежності), факторів, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією (кількість CD4+-клітин, вірусне навантаження ВІЛ, наявність інших опортуністичних захворювань, час початку ВААРТ відносно АМБТ), факторів, пов'язаних з туберкульозом (локалізація, наявність бактеріовиділення) та факторів, пов'язаних зі станом печінки (підвищення активності АлАТ та АсАТ, лужної фосфатази, γ ГТП, гіпербілірубінемія, зниження рівня загального білка та альбуміну до початку терапії, ступінь фіброзу печінки, прийом інших гепатотоксичних ліків, наявність коінфекції з ХГВ). Фактори ризику гепатотоксичних реакцій наведені в таблиці 6 із указанням відношення шансів (ВШ) з 95%-им довірчим інтервалом (95% ДІ) та рівнем значущості (p), розрахованим за критерієм χ^2 .

Таблиця 6

Фактори ризику гепатотоксичних реакцій під час антимікобактеріальної терапії хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС

Фактори	ВШ	95%ДІ	p
Кількість CD4+-клітин <200/мкл	3,922	1,586-9,698	p<0,01
Туберкульоз легеневої локалізації	2,923	1,183-7,221	p<0,05
Наявність бактеріовиділення	3,214	1,184-8,724	p<0,05
Початок ВААРТ під час інтенсивної фази АМБТ	4,800	1,647-13,991	p<0,01*
Активність АлАТ та АсАТ > 40 МО/л до початку терапії	4,362	1,478-12,873	p<0,01
Рівень загального білірубіну > 20,5 мкмоль/л до початку терапії	3,214	1,184-8,724	p<0,01
Наявність термінальних стадій фіброзу печінки F3-F4	8,533	2,842-25,618	p<0,01
Коінфекція з ХГВ	-	-	p<0,05

Встановлено, що факторами, що достовірно підвищують ризик виникнення гепатотоксичних реакцій у хворих, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС, є зниження кількості CD4+-клітин <200/мкл (ВШ=3,922, 95% ДІ 1,586-9,698, p<0,01), наявність термінальних стадій фіброзу печінки (ВШ=8,533, 95%ДІ 2,842-25,618, p<0,01), підвищена активність АлАТ та АсАТ (ВШ=4,362, 95% ДІ 1,478-12,873, p<0,01) та гіпербілірубінемія (ВШ=3,214, 95% ДІ 1,184-8,724, p<0,05) перед початком терапії, призначення ВААРТ протягом інтенсивної фази АМБТ (ВШ=4,800, 95% ДІ 1,647-13,991, p<0,01). Частіше розвиваються гепатотоксичні реакції у хворих з легеневою локалізацією ТБ (ВШ=2,923, 95% ДІ 1,183-7,221, p<0,05) та бактеріовиділенням (ВШ=3,214, 95% ДІ 1,184-8,724, p<0,05) і за наявності коінфекції з ХГВ (p<0,05).

ВИСНОВКИ

У дисертації теоретично узагальнено й подано нове вирішення наукового завдання, що полягає в поглибленні уявлень про особливості перебігу коінфекції хронічного гепатиту С та туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів завдяки комплексному вивченню клініко-лабораторних та інструментальних даних. Отримані дані дали змогу удосконалити оцінку перебігу, діагностики та тактику ведення хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС, а також оцінити фактори, що негативно впливають на ефективність лікування та збільшують частоту побічних гепатотоксичних реакцій.

1. Клінічний перебіг коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС, порівняно із коінфекцією ВІЛ/ТБ, характеризується більш вираженою клінічною симптоматикою за рахунок збільшення ($p < 0,05$) частоти загальної слабкості (у 82,6% проти 65,3%), пітливості (у 75,6% проти 57,1%), кашлю з виділенням мокротиння (у 48,8% проти 30,6%), задишки (у 31,4% проти 16,3%). У хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС, порівняно з коінфікованими ВІЛ/ХГС, частіше ($p < 0,05$) спостерігаються нудота та блювання (у 55,8% проти 36,5%), гіркота в роті (у 82,5% проти 67,3%), діарея (у 32,6% проти 17,3%), дискомфорт у правому підребер'ї (у 54,7% проти 36,5%). У хворих із коінфекцією ВІЛ/ТБ/ХГС, порівняно з хворими на коінфекцію ВІЛ/ХГС, частіше ($p < 0,05$) реєструється цитолітичний синдром (у 76,8% проти 59,6%), ознаки внутрішньопечінкового холестазу з підвищенням активності γ ГТП (41,9% проти 25,0%), гіпербілірубінемія (32,6% проти 1,9%) та зниження рівня загального білку та альбуміну (9,3 % проти 1,9 %).

2. Для клінічного перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС з кількістю $CD4+$ -клітин < 100 /мкл (група ІА) характерним є переважання проявів астено-вегетативного та інтоксикаційного синдромів над респіраторним. Частіше ($p < 0,05$), порівняно з групами хворих ІВ ($CD4+$ 101-350/мкл) та ІС ($CD4+$ > 350 /мкл), спостерігаються загальна слабкість (у 96,3% проти 80,0% та 70,8%, відповідно), гарячка (у 85,2% проти 51,4% та 45,8%) та зниження маси тіла (у 92,6% проти 62,9% та 62,5%). Протилежна залежність спостерігається у хворих із кількістю $CD4+$ -клітин > 350 /мкл, у яких частіше ($p < 0,05$) спостерігається кашель (у 83,3% проти 55,6% хворих групи ІА), у тому числі з виділенням мокротиння (у 79,2% в порівнянні з 37,0% та 37,1% в групі ІА та ІВ), задишка (у 50,0% проти 22,9% серед хворих групи ІВ) та фізикальні зміни (у 33,3% проти 7,4% серед хворих групи ІА). Біохімічні синдроми цитолізу та внутрішньопечінкового холестазу, гіпербілірубінемія частіше ($p < 0,05$) спостерігається у хворих групи ІА, як у порівнянні з групою ІВ, так і з групою ІС.

3. У хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС проведення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії призводить до загострення запального процесу в печінці за рахунок гепатотоксичності препаратів, що супроводжується збільшенням ($p < 0,05$) частоти виявлення гепатомегалії (з 59,3% до 75,6%), змін акустичної щільності печінки (з 55,8% до 79,1%), неоднорідності її паренхіми (з 48,8% до 74,4%) та розширення внутрішньопечінкових жовчних проток (з 4,7% до 40,7%). Спостерігається підвищення ($p < 0,05$) активності АЛАТ (з $(72,9 \pm 12,5)$ до $(154,9 \pm 11,9)$ МО/л), АсАТ (з $(88,3 \pm 14,7)$ до $(135,4 \pm 13,0)$ МО/л), γ ГТП (з $(58,4 \pm 9,8)$ до $(107,8 \pm 9,9)$ МО/л), ЛФ (з $(68,8 \pm 21,5)$ до $(144,5 \pm 29,1)$ МО/л) та рівня загального білірубіну (з

(17,0±9,9) до (53,7±8,7) мкмоль/л) без статистично значущих змін показників білково-синтетичної функції печінки.

4. Клініко-лабораторні ознаки гепатотоксичності антимікобактеріальної терапії відзначали частіше за умов коінфікування ВІЛ/ТБ/ХГС (57,0% проти 32,7% у хворих на конфекцію ВІЛ/ТБ, $p < 0,01$). Факторами, що достовірно підвищують ризик виникнення гепатотоксичних реакцій у цих хворих є зниження кількості CD4+клітин < 200 /мкл (ВШ=3,922, 95% ДІ 1,586-9,698, $p < 0,01$), наявність термінальних стадій фіброзу печінки (ВШ=8,533, 95% ДІ 2,842-25,618, $p < 0,01$), підвищена активність АЛАТ та АсАТ (ВШ=4,362, 95% ДІ 1,478-12,873, $p < 0,01$) та гіпербілірубінемія (ВШ=3,214, 95% ДІ 1,184-8,724, $p < 0,05$) перед початком терапії, призначення ВААРТ протягом інтенсивної фази АМБТ (ВШ=4,800, 95% ДІ 1,647-13,991, $p < 0,01$). Частіше розвиваються гепатотоксичні реакції у хворих з легеневою локалізацією ТБ (ВШ=2,923, 95% ДІ 1,183-7,221, $p < 0,05$) та бактеріовиділенням (ВШ=3,214, 95% ДІ 1,184-8,724, $p < 0,05$) і за наявності коінфекції з ХГВ ($p < 0,05$).

5. Ефективність лікування ТБ у коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС не залежала від термінів призначення ВААРТ відносно антимікобактеріальної терапії: при її призначенні під час інтенсивної фази АМБТ терапія туберкульозу була ефективною у 50,0% хворих, під час підтримуючої фази – у 48,0%, до призначення АМБТ – у 57,9% ($p > 0,05$). Факторами, які підвищують ризик невдачі лікування ТБ у хворих на конфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС є наявність позалегенових уражень ($\chi^2=13,961$, $p < 0,01$), резистентності МБТ до протитуберкульозних препаратів ($\chi^2=9,120$, $p < 0,01$), низька кількість CD4+клітин < 200 кл/мкл ($\chi^2=7,897$, $p < 0,01$) на початку терапії, наявність інших тяжких опортуністичних інфекцій ($\chi^2=6,026$, $p < 0,05$), а також вимушена перерва лікування внаслідок розвитку тяжких побічних реакцій ($\chi^2=4,012$, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При прогнозуванні ефективності лікування хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС практичним лікарям слід враховувати, що ефективність терапії не залежить від термінів початку ВААРТ відносно АМБТ, від розвитку СВІС, від наявності бактеріовиділення та деструкції. Інформативними факторами ризику невдачі лікування є такі: наявність позалегенових уражень, резистентність МБТ до ПТП, кількість CD4+клітин < 200 кл/мкл на початку терапії, наявність інших тяжких опортуністичних інфекцій, а також вимушена перерва лікування внаслідок розвитку тяжких побічних реакцій.

2. Для прогнозування ризику розвитку небажаних гепатотоксичних ефектів терапії перед початком інтенсивної фази протитуберкульозного лікування хворим на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС варто додатково до біохімічного аналізу крові проводити УЗД ОЧП з визначенням ступеня фіброзу печінки в режимі 3D + PD-візуалізації.

3. За наявності у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС факторів ризику розвитку небажаних гепатотоксичних ефектів (кількість CD4+клітин < 200 /мкл, стадії фіброзу печінки F3-F4, підвищена активність АЛАТ та АсАТ, гіпербілірубінемія) слід призначати протитуберкульозні препарати з найменш вираженим профілем гепатотоксичності.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Процюк Р.Г. Функціональний стан печінки у хворих на коінфекцію ВІЛ, туберкульоз та хронічний гепатит С / Р.Г. Процюк, О.А. Голубовська, М.М. Сукач, Г.Ф. Марченко // Гепатологія. – №1 (27), 2015. – С. 87-93.
2. Голубовская О.А., Коинфекция ВИЧ/туберкулез: некоторые особенности течения / О.А. Голубовская, О.А. Климанская, А.В. Юрченко, С.В. Федоренко, Н.М. Рудюк, М.М. Сукач // Клиническая инфектология и паразитология. – №1 (12), 2015. – С. 79-88.
3. Сукач М.М. Особливості клінічного перебігу туберкульозу в осіб, коінфікованих ВІЛ та вірусом гепатиту С в залежності від ступеню імунодефіциту / М.М. Сукач, Г.Ф. Марченко // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії – випуск №44 (том 2). – 2015. – С. 335-341.
4. Клініко-лабораторні особливості перебігу коінфекції туберкульозу та хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих хворих / О.А. Голубовська, В.І. Петренко, А.В. Шкурба, М.М. Сукач // «Медична наука України». – том 11, 2015. – №3-4. – С. 50–55.
5. Шкурба А.В. Роль ультразвукової діагностики поражений печени у пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез/хронический гепатит С / А.В. Шкурба, М.Н. Сукач, А.В. Давиденко // «Клиническая инфектология и паразитология»: международный научно-практический журнал. – 2016. – С. 313–319.
6. Сукач М.Н. Факторы риска развития гепатотоксичности при лечении туберкулеза у пациентов, коинфицированных ВИЧ и хроническим гепатитом С // «Клиническая инфектология и паразитология» международный научно-практический журнал. – том 5, №4. – 2016. – С. 449-458.
7. Клініко-лабораторні особливості поєданого перебігу гепатиту С і туберкульозу на тлі ВІЛ-інфекції / О.А. Голубовська, В.Д. Юрченко, Е.С. Мамедова та ін.] // Матеріали всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України (3-4 жовтня 2013 року, м. Алушта). Вірусні хвороби. ВІЛ-інфекція/СНІД. – 2013. – С. 36–37.
8. Біохімічні показники крові у хворих на туберкульоз легень у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та вірусними гепатитами В і С / Р.Г. Процюк, Г.Ф. Марченко, Т.В. Малиновська, М.М. Сукач. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – С. 111–112.
9. Голубовська О.А. Функціональний стан печінки у хворих на коінфекцію туберкульозу, хронічного гепатиту С та ВІЛ / О.А. Голубовська, М.М. Сукач, Г.Ф. Марченко // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 21 листопада 2014 року). – 2014. – С. 34.
10. Марченко А.Ф. Ультразвуковая оценка паренхимы печени у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких / А.Ф. Марченко, М.Н. Сукач, В.И. Потайчук. // «Актуальные проблемы туберкулеза» (Материалы V межрегиональной научно-практической и учебно-методической конференции с

международным участием, посвященной Всемирному дню борьбы с туберкулезом и памяти члена-корреспондента РАМН, профессора Владислава Всеволодовича Ерохина, 11 марта 2016 года – 2016. – С. 112–116.

11. Sukach M. Adverse effects of antituberculous and antiretroviral therapy in patients with co-infection of HIV, tuberculosis and chronic hepatitis C // *Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases*. – №9, 2016. – P. 28-29.

12. Сукач М.М. Побічні реакції протитуберкульозної та антиретровірусної терапії у хворих на коінфекцію ВІЛ, туберкульозу та хронічного гепатиту С// «Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями»: тези доповідей науково-практичної конференції за участю міжнародних спеціалістів (14-15 травня 2015 р., м.Харків) – С.100.

13. Коинфекция туберкулеза, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С в мире и в Украине / О.А. Голубовская, Р.Г. Процюк, А.Ф. Марченко и др.] // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2015. – С. 63–78.

АНОТАЦІЯ

Сукач М.М. Клініко-лабораторні особливості перебігу коінфекції хронічного гепатиту С та туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського», м. Київ, 2017.

Робота присвячена вивченню клініко-лабораторних особливостей перебігу коінфекції хронічного гепатиту С та туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з метою удосконалення діагностики та тактики ведення. Дослідження проводилося на базі кафедри інфекційних хвороб НМУ імені О.О.Богомольця та інфекційного відділення КМКЛ №5. Всього було обстежено 187 ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

У центрі уваги дослідження була основна група хворих (І група), до якої увійшли 86 пацієнтів, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС, клініко-лабораторні особливості перебігу захворювання яких порівнювали з ними у двох контрольних групах – II і III. II групу склали 52 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ХГС, а III – 49 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ТБ. Для детального аналізу клінічних та лабораторних особливостей коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС пацієнтів I групи було розділено на 3 підгрупи в залежності від кількості CD4+-Т-лімфоцитів. Група IA включала 27 пацієнтів з кількістю CD4+-Т-лімфоцитів < 100 клітин/мкл, IB – 35 пацієнтів з CD4+ від 101-350 клітин/мкл і IC – 24 пацієнти з CD4+ > 350 клітин/мкл.

В ході дослідження було проаналізовано клінічні особливості перебігу коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС, біохімічну активність гепатиту та вираженість фібротичних змін в печінці. Була проведена оцінка ефективності лікування туберкульозу в осіб, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС, у порівнянні з хворими на коінфекцію ВІЛ/ТБ, та її зв'язок із термінами призначення ВААРТ, проаналізовано частоту розвитку синдрому відновлення імунної відповіді та побічних реакцій терапії. Проаналізовано вплив різних факторів на успішність лікування ТБ та визначено фактори ризику

невдалого лікування ТБ в осіб, коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС, та фактори ризику гепатотоксичних реакцій під час лікування.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, хронічний гепатит С, туберкульоз, коінфекція, антиретровірусна терапія, антимікобактеріальна терапія, гепатотоксичність

ANNOTATION

Sukach M.M. Clinical and laboratory features of the course of chronic hepatitis C and tuberculosis coinfection in HIV-infected patients. – *The manuscript.*

Dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.13 – infectious diseases. – SI « The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, NAMS of Ukraine», Kyiv, 2017.

The dissertation is devoted to the investigation of clinical and laboratory features of the course of chronic hepatitis C and tuberculosis coinfection in HIV-infected patients in order to improve diagnostics and treatment approach. The research was conducted on the basis of the Department of Infectious Diseases of O.O. Bogomolets National Medical University and the infectious diseases department of Kyiv City Clinical Hospital №5. 187 HIV-infected patients were enrolled in the study.

The main group of patients (Group I) included 86 patients coinfecting with HIV/TB/CHC, clinical and laboratory features of the course of the disease were compared with two control groups – II and III. The second group included 52 patients with HIV/CHC coinfection, and III – 49 patients with HIV/TB coinfection. In order to analyse the clinical and laboratory features of HIV/TB/CHC coinfection patients of study group (Group I) were divided into 3 subgroups, depending on the number of CD4+-T-lymphocytes. The group IA included 27 patients with CD4+ <100 cells/μl, IB – 35 patients with CD4+ 101-350 cells/μl and IC – 24 patients with CD4 +>350 cells/μl.

The clinical features of the HIV/TB/CHC coinfection, the biochemical activity of hepatitis and the severity of fibrotic changes in the liver were investigated during the study. The effectiveness of TB treatment in HIV/TB/CHC-coinfecting patients compared to HIV/TB coinfecting patients and its association with the timing of HAART was evaluated, the frequency of the development of the immune response recovery syndrome and the adverse reactions of the therapy were analyzed. The influence of various factors on the success of TB treatment, the risk factors of unsuccessful treatment of TB in patients coinfecting with HIV/TB/CHC and risk factors of hepatotoxic reactions during treatment were determined.

Key words: HIV-infection, chronic hepatitis C, tuberculosis, coinfection, antiretroviral therapy, antituberculous treatment, hepatotoxicity.

АННОТАЦІЯ

Сукач М.Н. Клинико-лабораторные особенности течения коинфекции хронического гепатита С и туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов. – *Рукопись.*

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского НАМН Украины», г. Киев, 2017.

Работа посвящена изучению клинико-лабораторных особенностей течения коинфекции хронического гепатита С и туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов с целью усовершенствования диагностики и тактики ведения. Исследование проводилось на базе кафедры инфекционных болезней НМУ имени Богомольца и инфекционного отделения КГКБ №5.

Всего было обследовано 187 ВИЧ-инфицированных пациентов. В основную группу (I группа) исследования вошли 86 пациентов, коинфицированных ВИЧ/ТБ/ХГС, клинико-лабораторные особенности течения заболевания которых сравнивали с двумя контрольными группами – II и III. II группу составили 52 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС, а III – 49 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ. Для детального анализа особенностей коинфекции ВИЧ/ТБ/ХГС пациенты I группы были разделены на 3 подгруппы в зависимости от количества CD4+ Т-лимфоцитов: группа IA включала 27 пациентов с количеством CD4 + Т-лимфоцитов <100 клеток/мкл, IB – 35 пациентов с CD4 + 101-350 клеток/мкл и IC – 24 пациента с CD4+>350 клеток/мкл.

Установлено, что клиническое течение коинфекции ВИЧ/ТБ/ХГС характеризуется сочетанием симптомов и синдромов, свойственных как коинфекции ВИЧ/ТБ (общая слабость, лихорадка, снижение массы тела и респираторный синдром), так и ХГС (диспептический, абдоминально-болевой синдромы, желтуха, гепатоспленомегалия). Однако при сравнении с больными с коинфекцией ВИЧ/ТБ у коинфицированных ВИЧ/ТБ/ХГС достоверно чаще наблюдают общую слабость, потливость, кашель с выделением мокроты, одышку. При сравнении с клиническими проявлениями в группе коинфицированных ВИЧ/ХГС отмечено, что у больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС достоверно чаще наблюдаются тошнота и рвота, горечь во рту, диарея, дискомфорт в правом подреберье.

Для клинического течения туберкулеза у больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС с количеством CD4+клеток <100/мкл характерно преобладание проявлений астено-вегетативного и интоксикационного синдромов над респираторным. Противоположная тенденция наблюдается у больных с количеством CD4+ клеток>350/мкл, у которых достоверно чаще наблюдается кашель, в том числе с выделением мокроты, одышка и физикальные изменения – укорочение перкуторного звука над легкими.

Биохимическая активность гепатита была выше у больных, коинфицированных ВИЧ/ТБ/ХГС, по сравнению с больными с коинфекцией ВИЧ/ХГС. Так достоверно чаще у них наблюдали умеренный или выраженный цитолитический синдром, повышение активности ГГТП, снижение уровня общего белка и альбумина. Частота приведенных изменений биохимических показателей функции печени возрастала с углублением иммунодефицита и была наивысшей среди больных с количеством CD4+ <100 клеток/мкл.

Проведена оценка эффективности лечения туберкулеза у пациентов, коинфицированных ВИЧ/ТБ/ХГС, по сравнению с больными с коинфекцией ВИЧ/ТБ, и ее связь со сроками назначения ВААРТ. Установлено, что лечение туберкулеза у больных коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС было успешным у 51,2% больных, что незначительно ниже результата в группе больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ (61,2%, $p > 0,05$). У большинства больных основной группы исследования после начала ВААРТ наблюдали ухудшение состояния как проявление СВИС. Чаще всего развитие СВИС отмечали в течение первого месяца от начала ВААРТ. Во время проведения АМБТ регистрировали развитие различных побочных реакций: гепатотоксических, неврологических, желудочно-кишечных, аллергических, сердечно-сосудистых и вестибуло-ототоксических. Однако эффективность терапии не зависела от сроков начала ВААРТ относительно АМБТ, от развития СВИС у больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС, а также от наличия бактериовыделения и деструкции. Факторами, которые достоверно повышают риск неудачи лечения, являются наличие внелегочных поражений, резистентности МБТ к ПТП, низкое количество CD4 + клеток < 200 кл/мкл в начале терапии, наличие других тяжелых оппортунистических инфекций, а также вынужденный перерыв лечения вследствие развития тяжелых побочных реакций.

Наиболее частыми побочными явлениями, что регистрировались у больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС, были признаки гепатотоксичности. При проведении ультразвукового обследования больных с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС в динамике перед началом АМБТ и во время ее интенсивной фазы наблюдали достоверное увеличение частоты выявления гепатомегалии, изменений акустической плотности печени, неоднородности ее паренхимы и расширение внутрипеченочных желчных протоков. Наблюдали достоверное повышение активности цитологических ферментов, показателей холестаза, уровня общего билирубина без существенного изменения показателей белково-синтетической функции печени.

В исследовании было оценено влияние различных факторов на риск развития гепатотоксических реакций противотуберкулезного лечения у больных, коинфицированных ВИЧ/ТБ/ХГС и выявлено, что факторами, которые достоверно повышают риск их возникновения, являются снижение количества CD4+ клеток < 200 /мкл, наличие продвинутых стадий фиброза печени, повышенная активность АЛТ и АсАТ и гипербилирубинемия перед началом терапии, назначение ВААРТ в течение интенсивной фазы АМБТ. Достоверно чаще развиваются гепатотоксические реакции у больных с легочной локализацией ТБ и бактериовыделением и при наличии коинфекции с хроническим гепатитом В.

Полученные данные могут быть использованы в практической медицине для оценки и прогнозирования как течения заболевания, так и эффективности противотуберкулезной и антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, туберкулез, коинфекция, антиретровирусная терапия, антимикобактериальная терапия, гепатотоксичность.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Н	ізоніазид
Р	рифампіцин
Е	етамбутол
Z	піразинамід
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АМБТ	антимікобактеріальна терапія
АСТ	аспартатамінотрансфераза
ВААРТ	високоактивна антиретровірусна терапія
ВДТБ	вперше діагностований туберкульоз
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВГС	вірус гепатиту С
ВН	вірусне навантаження
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	відношення шансів
ДІ	довірчий інтервал
γГТП	гаммаглутамілтранспептидаза
ІФА	імуноферментний аналіз
ЛФ	лужна фосфатаза
МБТ	<i>M. tuberculosis</i>
ОЧП	органи черевної порожнини
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПТІ	протромбіновий індекс
ПТП	протитуберкульозні препарати
СВІС	синдром відновлення імунної системи
ТБ	туберкульоз
ТМЧ	тест медикаментозної чутливості
УЗД	ультразвукове дослідження
ХГВ	хронічний гепатит В
ХГС	хронічний гепатит С

Підписано до друку 16.1.2017 р. Формат 60x90 1/16.

Папір офсетний. Умовн. др. арк. 0,9

Друк різнограф. Тираж 100 прим. Зам. № 1611/02.

Підприємство «УВОІ «Допомога» УСІ»

Свідоцтво про державну реєстрацію №31245580

03056, м. Київ, пров. Політехнічний, 6, корп. 5 (КПІ)

Тел.: 277-80-08.