



В.І. Петренко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С

У статті наведено дані щодо актуальної на сьогодні проблеми поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ-інфекції та вірусних гепатитів В і С, а саме: про особливості епідеміології, клініки, діагностики та лікування.

Деякі регіональні дослідження дають змогу оцінити поширеність потрійної інфекції у хворих на туберкульоз (6,7 %) чи ВІЛ-інфікованих (4,7 %). Йдеться про можливість реалізації множинних шляхів передачі трансмісивних інфекцій — статевого, парентерального та контактано-побутового, зокрема в лікувально-профілактичних установах.

У хворих на туберкульоз, що асоціюється з ВІЛ-інфекцією та вірусними гепатитами, комплексна дія самих вірусів, антибактеріальних, антивірусних, наркотичних препаратів справляє на організм виразний токсичний, цитолітичний та імуносупресивний ефекти, таким чином зумовлюючи розвиток комплексу стійких чи прогресивних порушень метаболічного гомеостазу. За даними досліджень, у зазначеній групі хворих у 1,8 рази частіше буває ускладнений перебіг туберкульозного процесу зі схильністю до швидкої генералізації; спостерігаються бактеріовиділення і деструктивні зміни в легенях і частіше виявляють туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, полісерозити та позалегеневі форми туберкульозу.

Ефективність протитуберкульозного лікування у хворих з поєднаною інфекцією залежить передусім від стадії перебігу ВІЛ-інфекції, а захворювання на вірусні гепатити підвищує ризик смерті від туберкульозної інфекції на 80 %.

Таким чином, вкрай потрібними є розробка і обґрунтування проведення системи протиепідемічних і лікувально-профілактичних заходів у хворих з мікст-інфекцією.

### Ключові слова

Туберкульоз, ВІЛ-інфекція/СНІД, гепатити В і С, ко-інфекція, потрійна інфекція.

**Т**уберкульоз разом із ВІЛ-інфекцією та вірусними гепатитами (ВГ) В і С — визнані у світі соціально значущі хвороби, боротьба з якими є важливою проблемою суспільства.

Туберкульоз є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем унаслідок тяжкого клінічного перебігу, значного поширення серед населення, тенденції зростання кількості хворих, високої інвалідизації і смертності їх, обмежених можливостей діагностики й протитуберкульозної терапії, а також через множинну медикаментозну стійкість його збудника. Третя частина світової людської популяції (майже 2 млрд осіб)

інфікована мікобактеріями туберкульозу. Щорічно у світі нараховують 8–10 млн нових випадків захворювання (майже 60 % припадає на країни, що розвиваються) і до 1 млн чоловік помирає від цієї інфекції [9, 53].

За останні роки туберкульоз набув особливо значення за рахунок статусу опортуністичної інфекції, що ускладнює перебіг ВІЛ-інфекції, зокрема в термінальній стадії. Поширення ВІЛ-інфекції набуло масштабів глобальної катастрофи та є національною проблемою багатьох країн [12, 28, 30, 31, 33, 36, 39, 40]. В останні десятиліття в усьому світі збільшується кількість ВІЛ-інфікованих пацієнтів, і на сьогодні цей показник становить майже 35 млн, а ко-інфекцію

ВІЛ/ТБ мають 12–14 млн. В Україні захворюваність на активний туберкульоз у поєднанні з ВІЛ-інфекцією на 2012 рік (за даними 2011 року) становить 9,12 на 100 тис. населення, тобто 13,6 % хворих на ТБ та 40,1 % ВІЛ-інфікованих [20].

ВІЛ-інфекція є потужним чинником ризику розвитку активного туберкульозу. Збільшення кількості ВІЛ-інфікованих і зниження у них імунітету на тлі високої інфікованості людей туберкульозом сприяють активізації туберкульозного процесу і розвитку захворювання [10, 11, 47, 49].

Стрімке поширення ВІЛ-інфекції пов'язане із зараженням під час вживання ін'єкційних наркотиків і передачі статевим шляхом [1, 54]. Наркоспоживачі можуть інфікуватися також парентеральними гепатитами (В і С), причому створюються умови для прогресування цих взаємопов'язаних і взаємозумовлених інфекційних процесів. Так, багато авторів вказують на поєднану патологію у вигляді ко-інфекції з різними типами хронічних вірусних гепатитів, що перебігають з різною клініко-біохімічною активністю у ВІЛ-інфікованих [2, 24–27, 29, 32, 34, 35, 37, 38]. А захворювання печінки все частіше стають причиною смерті пацієнтів, інфікованих вірусом імунодефіциту людини [1]. Нині у світі зареєстровано понад 42 млн ВІЛ-інфікованих, майже 400 млн носіїв вірусу ВГВ і до 150–170 млн носіїв ВГС [9].

Туберкульоз також тісно асоціюється з гострими і хронічними формами вірусних гепатитів В і С та із носійством цих вірусів [3, 23]. Останніми роками отримано дані про збільшення кількості хворих на туберкульоз у поєднанні з вірусними гепатитами й іншими ураженнями печінки [21, 44, 46]. Це дає підстави зараховувати хворих на туберкульоз до груп високого ризику інфікування вірусними гепатитами.

Проблема парентеральних гепатитів також пов'язана із загальним значним поширенням, частим формуванням тяжких хронічних форм, тенденцією їх до зростання, активним залученням до епідемічного процесу найпрацевдатнішої частини населення.

Поєднання таких тяжких інфекцій ускладнює лікування хворих, оскільки потрібна інфекція туберкульоз/ВІЛ та гепатити В і С часто супроводжується формуванням виразних імунодефіцитних станів [17], що призводить до збільшення смертності. Сама собою ВІЛ-інфекція, навіть у вигляді ко-інфекції з хронічними вірусними гепатитами, не призводить до швидкого летального наслідку й не є головною причиною смерті хворих [2, 32]. Фатальними для ВІЛ-інфікованих пацієнтів є зараження мікобактерією тубер-

кульозу (МБТ) і розвиток туберкульозу легень. Інфікування ВІЛ-позитивного пацієнта туберкульозом і розвиток туберкульозної інфекції на тлі депресії імунітету — одна з головних причин смерті цієї категорії хворих [24, 25, 29, 35].

Актуальність питання вивчення поєднання туберкульозу, ВІЛ-інфекції/СНІДу та вірусних гепатитів, зокрема ВГВ і ВГС, зумовлює потребу в детальному вивченні цієї проблеми. Дані літератури про особливості перебігу туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з інфікуванням парентеральними гепатитами вкрай нечисленні, здебільшого проблему ВІЛ-інфекції описують у поєднанні або з туберкульозом легень, або з хронічними вірусними гепатитами. Водночас врахування функціонального стану печінки, імунного статусу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозом легень і хронічними вірусними гепатитами типу В і С, що досить часто зустрічається в середовищі ВІЛ-позитивних пацієнтів, потребує детального вивчення для визначення особливостей ведення хворих з потрійною інфекцією.

## Епідеміологія

Парентеральні вірусні гепатити та ВІЛ-інфекція у хворих на туберкульоз впливають на перебіг як епідемічного, так і інфекційного процесів туберкульозу, визначаючи його несприятливі наслідки. Активізація епідемічного процесу туберкульозу, гепатитів В і С зумовлена глобальною пандемією ВІЛ-інфекції, що характеризується схожими з вірусними гепатитами шляхами передачі, а також загальними соціальними причинами [45].

Попри значні успіхи в дослідженні епідеміології вірусних гепатитів, ВІЛ-інфекції і туберкульозу як моноінфекцій, питання вивчення мікст-інфекції за основними виявами епідемічного та інфекційного процесу залишається відкритим. Необхідні розробка і обґрунтування системи протиепідемічних і лікувально-профілактичних заходів щодо хворих з мікст-інфекцією [45].

У деяких країнах світу вже роблять спроби розв'язати цю проблему. Так, у 2010 р. Центр з контролю та профілактики захворювань у США виділив 6,2 млн доларів на інтеграцію служб охорони здоров'я, які відповідають за протидію захворюванню на туберкульоз, ВІЛ-інфекцію, вірусні гепатити та інфекції, які передаються статевим шляхом [52]. Такий крок, на погляд спеціалістів, має скоротити час та кошти для забезпечення роботи служб, усунути статистичні розбіжності в обліку таких осіб. Конча потреба в інтеграції цих служб зумовлена очевидним взаємозв'язком цих інфекцій, особливо це стосується чинників ризику та особливостей передачі.

**Поширеність.** Оскільки реєстрації захворюваності на змішані форми немає, деякі регіональні дослідження дають змогу оцінити поширеність потрійної інфекції. За даними Центру з контролю та профілактики захворювань у США, майже 25 % осіб, які живуть з ВІЛ, інфіковані вірусом гепатиту С.

У дослідженні в Бразилії загальна поширеність ВГВ (HBsAg та/чи анти-HBc позитивний) і ВІЛ-інфекції становила 25,6 та 27,6 % відповідно. Вищий рівень ВГВ виявлено у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із туберкульозом (36,9 %) порівняно з пацієнтами лише з туберкульозом (20,0 %). Аналіз чинників ризику свідчить, що вік  $\geq 50$  років ( $p = 0,03$ ), споживання ін'єкційних ( $p < 0,01$ ) та неін'єкційних наркотиків ( $p < 0,01$ ) були асоційовані з інфікуванням ВГВ. Серед HBsAg-позитивних результатів ДНК ВГВ було виявлено в 76,9 %, що свідчить про приховане інфікування ВГВ (14,4 %). ПЛР виявило, що 75 % виявленого ВГВ мало генотип А і 15 % – генотип D [50].

У дослідженні, проведеному в Саратовській області Російської Федерації, виявлено, що ко-інфекція ВІЛ, хронічними вірусними гепатитами і МБТ зустрічається в 4,7 % випадків серед зареєстрованих у області ВІЛ-інфікованих пацієнтів [4]. В іншому російсько-в'єтнамському дослідженні помічено, що у структурі ВГ у хворих на туберкульоз та ВІЛ-інфекцію спостерігається збільшення частки ВГС від 42,8 до 51,2 % за збереження питомої ваги хворих на ВГ В та С на рівні 46 % [13].

Частота виявлення вірусних гепатитів і ВІЛ-інфекції у хворих на туберкульоз під час госпіталізації (Санкт-Петербург) станом на 2005 р. у середньому становила 172,9 і 133,4 на 1000 пацієнтів, мала тенденцію до росту в динаміці за роками і залежала від профілю відділення, статі та віку пацієнтів і їхнього соціального статусу. У структурі вірусних гепатитів у хворих з мікст-патологією в цьому ж дослідженні виявлено переважання ВГС (51,2 %) та ВГВ + ВГС (46,4 %), а частка ВГВ була незначною, лише 2,4 %. На відміну від Санкт-Петербурга в Хошиміні (В'єтнам) етіологічна структура ВГ істотно відрізнялася, становлячи 34,4–37,5 і 28,1 % відповідно і відтворюючи різні за структурою шляхи передачі [45].

У дослідженнях (Москва) також виявлено, що поєднані захворювання на туберкульоз із ВГВ і ВГС становлять 6,7 % усіх хворих на туберкульоз [43].

**Особливості передачі та уразливі контингенти.** Основним шляхом передачі збудника ГВ і ГС є статевий [43]. Проте у стаціонарах різного про-

філю існує можливість реалізації множинних шляхів передачі вірусів ГВ і ГС – як парентерального, так і контактно-побутового. Джерелами збудників можуть бути як пацієнти стаціонарів, так і медичний персонал.

Багато дослідників вказують на можливість реалізації контактно-побутового шляху передачі ГВ і ГС в осередках і лікувально-профілактичних закладах за наявності осіб із бактеріовиділенням мікобактерій туберкульозу і маркерами ВГВ або ВГС. Підтвердженням цьому служить виявлення в мокротинні хворих на туберкульоз і на предметах довкілля маркерів ВГВ і ВГС [43].

Реалізації шляхів передачі ГВ і ГС в медичних установах сприяють тривала та інтенсивна вірусемія у джерел інфекції, що частіше не мають зовнішніх ознак захворювання, тобто безсимптомні форми інфекції, а також тривалість перебування хворих у туберкульозних стаціонарах і безліч парентеральних втручань. Наявність прихованої крові і виявлення ВГВ і ВГС на об'єктах зовнішнього середовища можуть також служити чинником ризику зараження ВГВ і ВГС. З іншого боку, застосування в стаціонарах медикаментозних імуносупресорів може індукувати імунодефіцитний стан, сприяючи формуванню латентних форм ВГВ і ВГС і тривалому носійству вірусів.

Встановлено, що особливою групою ризику серед цього контингенту є хворі на туберкульоз чоловіки 20–39 років, які не працюють, вживають психотропні препарати, перебувають у місцях позбавлення волі, на яких слід звернути увагу під час профілактичних заходів [43, 45]. Також визначено частоту виявлення маркерів ВГВ і ВГС у медичного персоналу (33,3 і 3,1 % відповідно), зокрема в різних його категорій, а також у хворих на туберкульоз (45,9 і 7,1 % відповідно) [43].

Аналіз чинників ризику, які сприяють захворюваності на ВГ у хворих на туберкульоз, свідчить, що інфікованість вірусами ВГВ і ВГС хворих на туберкульоз залежить переважно від тривалості перебування в стаціонарі, мало залежить від стадії і форми перебігу туберкульозного процесу і практично не залежить від статі. Так, за тривалості лікування 1–2 міс маркери ВГВ виявлено у 41 % осіб, 3–4 міс – у 48,1 %, 5 міс і більше (до 14 міс) – у 62,1 % осіб. Проте при ГС такої залежності не виявлено: 1–2 міс – 7,2 %; 3–4 міс – 9,3 %; 5 міс і більше – 3,8 %. Частота інфікування хворих на туберкульоз чоловіків і жінок приблизно однакова (46,4 і 45,0 % відповідно), проте маркери ВГС виявляли у 8,2 % чоловіків та 5,0 % жінок у [43].

Наявність у анамнезі даних про наркотичну залежність, куріння або інші чинники ризику на 1,5, 10,6 і 1,4 % відповідно вища в групі хворих з маркерами ВГ [43].

### Особливості клінічного перебігу

Як уже зазначалося, сама по собі ВІЛ-інфекція, навіть у вигляді ко-інфекції з хронічними вірусними гепатитами, не призводить до швидкого летального наслідку, а саме інфікування ВІЛ-позитивного пацієнта туберкульозом і розвиток туберкульозної інфекції на тлі депресії імунітету є однією з головних причин смерті цієї категорії хворих.

Виявлено, що у хворих на туберкульоз, асоційований із ВІЛ-інфекцією та вірусними гепатитами, комплексна дія самих вірусів, антибактеріальних, антивірусних, наркотичних препаратів має виразніший токсичний, цитолітичний та імуносупресивний ефект, ніж у групах порівняння, таким чином зумовлюючи розвиток комплексу стійких чи прогресивних порушень метаболічного гомеостазу [17, 45].

При туберкульозі такі зміни зумовлені мікобактеріальною інтоксикацією та імуносупресією [41], до яких у разі ураження легень приєднуються наслідки вентиляційної гіпоксії. При ВІЛ-інфікуванні ці зміни є наслідком реалізації плеїотропної (множинної) патогенної дії та розвитку *wasting*-синдрому (кахексії) [1]. У споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), метаболічні порушення додатково індукуються за рахунок тривалої токсичної дії наркотиків та зсувів у вегетативній регуляції обміну речовин [8, 22]. Крім того, метаболічні порушення можуть поглиблюватися під дією ятрогенних чинників, наприклад, хіміотерапії з приводу вказаних інфекцій.

Оскільки всі органи та клітинні елементи імунної системи існують та функціонують на метаболічній основі, порушення в метаболічному гомеостазі закономірно призводять до імунологічних змін – такий тип формування імунологічних порушень, найхарактерніший для онкологічних та низки ендокринних хвороб, умовно називають «метаболічною імунодепресією» [15]. Саме остання є основою формування імунологічних порушень у осіб групи ризику, і лише у ВІЛ-інфікованих вони є прямим наслідком реалізації імуотропної дії ВІЛ [1].

Таким чином, імунокомпрометація осіб групи ризику є наслідком комплексної дезінтеграційної дії на структурно-метаболічний гомеостаз патологічних процесів, пов'язаних із наявними у них захворюваннями, а також із застосуванням для лікування їх терапевтичних засобів, побічна дія яких призводить до імунодепресії.

Вивчають і роль імунокомпрометації як чинника, здатного впливати на розвиток ВГВ- і ВГС-інфекцій та результати їх [17]. Цей вплив врешті-решт призводить до формування в організмі особливих граничних та навіть патологічних станів, які у разі інфікування ВГВ або ВГС набувають істотного клініко-патогенетичного значення як преморбідне тло, на якому розвиваються відповідні гепатотропні вірусні інфекції [6, 18]. Оскільки імунокомпрометація пацієнтів як така зазвичай відіграє роль чинника, що ослаблює імунозалежний цитопатичний гепатотропний вплив ВГВ і ВГС, деякі дослідники зазначають ймовірність переважання сповільнених або субклінічних форм ВГВ і ВГС [16]. Водночас чинники, що мають гепатотоксичну дію, зрештою призводять до розвитку субклінічної дисфункції печінки, а отже, обтяжують перебіг ко-інфекції ВГВ або ВГС [7, 8].

Очевидно, що за подібної неоднозначності дії на печінку у таких пацієнтів висока ймовірність клінічного поліморфізму перебігу захворювань. При цьому визначити *a priori* напрям змін клінічних виявів і характеру перебігу ВГВ і ВГС досить складно, оскільки вони, ймовірніше, залежатимуть від співвідношення виразності імунокомпрометації та ознак преморбідної субклінічної дисфункції печінки [19].

Також помічають, що первинна імунокомпрометація може ускладнити серологічну діагностику ВГВ і ВГС і вимагати спеціальних підходів. Так, імунокомпрометація у таких пацієнтів може стати причиною зміни звичайної динаміки появи серологічних маркерів інфікування та запізнюватися на тижні або навіть місяці, а їхній вміст у крові не досягатиме досить високих титрів [16].

Клінічні вияви туберкульозу легень у хворих з потрібною інфекцією виразніші, ніж у хворих із поєднанням ТБ та ВІЛ або ТБ та ВГ. У хворих на ТБ + ВІЛ + ВГ у 1,8 разу частіше спостерігається ускладнений перебіг туберкульозного процесу, що супроводжується частішим бактеріовиділенням і деструктивними змінами в легенях. У хворих на туберкульоз у поєднанні з ВІЛ і/або ВГ частіше виявляють туберкульоз внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, полісерозити та позалегеневі форми туберкульозу [45]. А ефективність протитуберкульозного лікування хворих із ко-інфекцією ВІЛ і на туберкульоз на тлі хронічних вірусних гепатитів залежить передусім від стадії перебігу ВІЛ-інфекції [4].

Взаємний вплив туберкульозу, ВГВ і ВГС надзвичайно різноманітний і залежить від особливостей імунної відповіді та віку хворих, стану неспецифічного захисту [5]. У деяких досліджен-



нях виявлено, що захворювання на ВГВ і ВГС хворих на туберкульоз підвищує ризик смерті від туберкульозної інфекції на 80 % [43].

Виявлено, що ко-інфекція ВІЛ/туберкульоз у пацієнтів із хронічними вірусними гепатитами негативно впливає на функціональну активність печінкової тканини і призводить до безперервно прогресуючого перебігу. Приєднання туберкульозу до ВІЛ-інфекції на тлі хронічних вірусних гепатитів провокує швидку генералізацію туберкульозного процесу і сприяє переходу ВІЛ-інфекції в термінальну стадію [4].

Захворювання на мікст-інфекцію (В'єтнам) зазвичай виявляють у задавленій стадії, про що свідчать показники клітинної і гуморальної ланок імунітету, периферичної крові і біохімічного обстеження. Насамперед це пов'язано з низьким охопленням населення обстеженням на туберкульоз (менше 1 %) і ВІЛ (не більше 0,39 %) у досліджуваному регіоні [45].

Не виявлено вірогідної різниці в клінічному перебігу у пацієнтів з маркерами ВГ і в групі серонегативних за ВГ. Проте у пацієнтів з маркерами ВГ частота перевищення нормального рівня АлАТ була в 2,3 разу вищою [43].

Лабораторні показники, що характеризують рівні запального процесу і синдрому інтоксикації у хворих на ТБ + ВІЛ + ВГ, виразніші. На тлі хіміотерапії в перших 2 міс лікування ці показники погіршувалися на відміну від таких у хворих з груп порівняння. Початкові імунологічні показники у хворих з поєднаною інфекцією були знижені в 1,5 разу порівняно з хворими ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. На тлі лікування збільшувався рівень CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, але він залишався в 1,2 разу нижчим, ніж у хворих на ТБ і ВІЛ [45].

Виявлено, що у разі використання антимікобактеріальної терапії в комплексі лабораторних досліджень функціональних біохімічних проб печінки, який відбиває стан синтетичної функції печінки і міру запальної реакції її паренхіми, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів із туберкульозом легень і хронічними гепатитами В і С найінформативнішим є визначення протеїнограми, рівня індикаторних ферментів і показників стану жирового обміну. Виразність біохімічних змін, що відбивають зниження функціональної активності печінки у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ легень на тлі хронічних вірусних гепатитів, залежить від міри імуносупресії і значно погіршується за рівня CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів  $0,30 \times 10^9/\text{л}$  і нижчому [4]. Рівень імунітету у хворих з потрібною інфекцією також загалом нижчий, ніж у хворих з ко-інфекціями [13].

## Особливості лікування та профілактики

У фтизіатрів ще немає чіткої схеми лікування, а в епідеміологів — тактики протиепідемічних заходів у разі виявлення потрібної інфекції у хворих. Первинна імунокомпрометація таких пацієнтів може ускладнити вирішення питань, пов'язаних із вибором адекватної стратегії й тактики лікування.

Виявлено, що ко-інфекція ВІЛ та ТБ на тлі хронічних вірусних гепатитів взаємно пригнічують функціональну активність печінки, причому що інтенсивніша клінічна активність кожного із захворювань, то сильніше вона пригнічується, вимагаючи своєчасної медикаментозної корекції [4]. Також відомо, що інтенсивна антиретровірусна терапія (АРТ) зумовлює токсичний ефект на печінку. Використовувані нині в клінічній практиці антимікобактеріальні препарати (АМБП) так само спричинюють негативний вплив на печінкову тканину.

Брак цілісного підходу до терапії ВІЛ-інфікованих пацієнтів із хронічними формами вірусних гепатитів і туберкульозу, а також фундаментальних некомерційних досліджень стосовно застосування лікарських препаратів у цієї категорії хворих ставить практичного лікаря перед тяжким вибором пріоритету в призначенні медикаментозного лікування, коли належить або посилювати ураження печінки (за рахунок приєднання токсичного компонента), або відстрочити початок АРТ.

Слід зазначити, що стандартний набір медикаментозних препаратів, які використовують для лікування як ВІЛ-інфекції, так і туберкульозу легень, має виразну гепатотоксичну дію, зумовлюючи розвиток токсичних гепатитів, що погіршують перебіг уже наявних хронічних гепатитів. Тривале (понад 8 міс) і безперервне використання терапевтичного комплексу, що містить понад три АМБП, особливо з використанням ізоніазиду та рифампіцину в терапевтичних дозах, призводить до розвитку токсичного гепатиту і вимагає проведення гепатопротекторної терапії [4].

Зниження білковосинтетичної функції печінки у хворих з ВІЛ-інфекцією і хронічними вірусними гепатитами на тлі лікування туберкульозу легень повинне трактуватися як прогностично несприятлива ознака, що підлягає лікуванню насамперед за рахунок застосування менш гепатотоксичних АМБП [4]. Зміни результатів функціональних печінкових проб у хворих з ВІЛ-інфекцією і туберкульозом легень на тлі хронічних вірусних гепатитів, які одержують АМБП, у всіх випадках потрібно трактувати як тривожну ознаку ураження печінки і вимагати частішого (1–2 рази на тиждень) і ретельнішого лабораторного моніторингу [4].

Проте важливо пам'ятати, що комбіноване протитуберкульозне лікування хворих із потрійною інфекцією дає позитивні наслідки, про що свідчить збільшення кількості CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів [13].

Що стосується противірусної терапії, то відомо, що препарати альфа-інтерферонів, які мають виразний, але не завжди однозначний вплив на імунну систему, протипоказані пацієнтам із лейкоцитопеніями та іншими ознаками розвитку дисфункції імунної системи. Водночас ці лабораторні ознаки нерідко виявляють у хворих на ВГВ і ВГС, що потребує проведення противірусної терапії [7].

Проведено дослідження ефективності застосування циклоферону протягом 8 тиж у ВІЛ-інфікованих хворих на туберкульоз легень із супутнім вірусним гепатитом В. Встановлено позитивний вплив циклоферону на вияви інтоксикації і респіраторного синдрому. До кінця курсу терапії у тих, що отримували циклоферон, конверсія мокротиння відбувалася в 4,9 разу швидше, позитивна рентгенологічна динаміка (регресія порожнин розпаду) спостерігалася в 2,2 разу частіше. Помічено також позитивний вплив препарату на показники функції печінки (активність ферментів, рівні білірубину і загального білка в сироватці крові) [12].

Профілактика туберкульозу ускладнена через недосконалість протитуберкульозної вакцини БЦЖ, здатної лише запобігти тяжким генералізованим формам інфекції та ускладненням, та практично не перешкоджаючи інфікуванню і подальшому розвитку обмежених форм туберкульозу.

Водночас вакцинація є одним із найістотніших компонентів інтегральної стратегії профілактики ВГВ. Ефективна і безпечна вакцина проти ВГВ

доступна з 1982 р., нею рекомендують імунізувати медичних працівників, а також цю вакцину було включено в Національний календар профілактичних щеплень для всіх новонароджених. Проте, попри певні успіхи у вивченні і профілактиці вірусних гепатитів В і С, низка особливостей їх поширення, а також профілактичні заходи серед пацієнтів і медичного персоналу великих стаціонарів, зокрема туберкульозного профілю, представлені не повною мірою.

Деякі автори вивчали можливість проведення вакцинації проти ВГВ хворим на туберкульоз, а також медичному і допоміжному персоналу туберкульозних стаціонарів [43]. Проте було виявлено низьку ефективність вакцинації проти ГВ хворих на туберкульоз. Ймовірно, це пов'язану з тим, що у цієї категорії хворих, як у категорії осіб із ВІЛ-інфекцією та людей з хронічною нирковою недостатністю, може пригнічуватися імунітет через основне захворювання, через що вони потребують повторної вакцинації. Доведено, що супутні захворювання справляють додатковий негативний вплив на формування поствакцинального імунітету. Водночас вищі титри поствакцинальних антитіл до ВГВ було виявлено у пацієнтів молодого віку (до 25 років) [43].

## Висновки

Таким чином, вивчення клініко-епідеміологічних особливостей поєднаної потрійної інфекції (туберкульоз/ВІЛ/вірусні гепатити) — актуальна проблема, що потребує вивчення для обґрунтування адекватної тактики ведення таких хворих та профілактики цих інфекцій у пацієнтів з моноінфекцією.

## Список літератури

1. Барлетт Дж., Галлант Дж., Фам Л. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. — М.: Р. Валент, 2010. — 496 с.
2. Блохина Н.П. Клинические аспекты гепатита С у ВИЧ-инфицированных / Вирусный гепатит. Достижения и перспективы // Информ. бюл. — № 2 (12). — 2001. — С. 3—8.
3. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Вирусные гепатиты. — Рига: Звайгзне, 1988. — 411 с.
4. Бычков Е.Н. Особенности течения хронических вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — Саратов, 2003. — 23 с.
5. Годков М.А., Брико Н.И., Ермолов А.С., Захарова Н.М. ВИЧ-инфекция и гепатит среди пациентов лечебных учреждений различной специализации // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2011. — № 5. — С. 9—13.
6. Дадашева А.Э. Особенности преморбидного статуса лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С // Биомедицина. — 2011. — № 1. — С. 3—11.
7. Дадашева А.Э. Патогенетические и клинические особенности лиц из групп с высоким риском, парентерально инфицированных вирусами гепатитов В и С // Укр. мед. альманах. — 2011. — Т. 14, № 3. — С. 34—37.
8. Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Мамедов М.К. Показатели врожденного иммунитета у потребителей инъекционных наркотиков // Центральное-Азиатский журнал общественного здравоохранения. — 2010. — № 4. — С. 24—28.
9. Дані UNAIDS <http://www.unaids.org>.
10. Ермак Т.Н., Кравченко А.В. и др. Структура вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в России // Микробиология, эпидемиология и инфекционные болезни. — 1999. — № 1. — С. 80—82.
11. Жданов В.З., Минаева С.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез // Нижегородский медицинский журнал. — 2002. — № 3. — С. 66—68.
12. Иванов А.К. и др. Применение циклоферона в комплексном лечении больных туберкулезом, инфицированных ВИЧ и вирусными гепатитами // Клин. мед. — 2010. — № 5. — С. 49—52.
13. Иванов А.К., Нечаев В.В., Ле Тоан. и др. Состояние иммунной системы у больных сочетанными социально-значимыми инфекциями // Вестн. Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. — 2008. — № 3 (28). — С. 31—33.
14. Лобзин Ю.В. и др. Руководство по инфекционным болезням. — СПб., 2003. — С. 323—385.
15. Мамедов М.К. Метаболическая иммунодепрессия: механизмы развития и клинико-патогенетическое значение // Биомедицина. — 2011. — № 2. — С. 3—10.

16. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Аспекты клинического значения иммунокомпрометации лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С // Биомедицина.— 2010.— № 1.— С. 16—19.
17. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Иммунокомпрометация лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С: механизмы формирования и клинико-патогенетическое значение // Журн. инфектологии.— 2012.— Т. 4, № 1.— С. 19—22.
18. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Лица из различных групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С как потенциальные пациенты с особым премоорбидным статусом // Мед. новости (Минск).— 2011.— № 5.— С. 48—50.
19. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Лица из групп с высоким риском, парентерально инфицированные вирусами гепатита В и гепатита С как иммунокомпрометированные пациенты с гепатоцеллюлярной дисфункцией // Азербайджанский мед. журн.— 2011.— № 2.— С. 126—130.
20. МОЗ України. Центр медичної статистики МОЗ України. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 2000—2011 рр.) / За ред. О.К. Толстанова.— К., 2012.— 98 с.
21. Муромцева А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика поражений печени у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— СПб, 2005.— 16 с.
22. Наркология: национальное руководство / Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой.— М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008.— 730 с.
23. Нечаев В.В., Разаиариманга М.К., Бояркина С.К. Эпидемиология вирусного гепатита В в туберкулезном стационаре // Эпидемиология, клиника и профилактика вирусных инфекций.— Екатеринбург, 1992.— С. 172—177.
24. Онищенко Г.Г. ВИЧ-инфекция в России и странах СНГ: современная ситуация и перспективы // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2003.— № 3.— С. 21—27.
25. Онищенко Г.Г. ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты // Мед. кафедра.— 2003.— № 1 (5).— С. 22—29.
26. Онищенко Г.Г. Инфекционные болезни — важнейший фактор биоопасности // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2003.— № 3.— С. 4—16.
27. Онищенко Г.Г. Ситуация и меры борьбы с вирусными гепатитами в Российской Федерации // Мед. кафедра.— 2002.— № 2.— С. 18—22.
28. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция: прогноз // Вопр. вирусол.— 2004.— № 3.— С. 31—34.
29. Покровский В.В. Выступление на 2-м Совете Межконтинентального парламентского форума по народонаселению и развитию (МЕПФНР) // Планирование семьи.— 2002.— С. 15—17.
30. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ-инфекции и СПИД.— М.: Медицина, 1996.— 248 с.
31. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В. и др. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение.— М.: ГЭОТАР Медицина, 2003.— 472 с.
32. Покровский В.В., Ермак Т.Н., Беляева В.В., Юрин О.Г. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение // Мед. кафедра.— 2000.— № 3.— С. 32—37.
33. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Голиусов А.Т., Буравцова Е.В. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в России // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2001.— № 1.— С. 10—15.
34. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Дубицкая Е.В. и др. ВИЧ-инфекция // Информ. бюл.— 2002.— № 22.— С. 22.
35. Покровский В.В., Ладная Н.Н. и др. Эпидемиология ВИЧ-инфекции в российских регионах в 2004 г. // Пробл. туберкулеза и болезней легких.— 2005.— № 10.— С. 3—13.
36. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.И. ВИЧ-инфекция // Информ. бюл.— 2004.— № 26.— С. 35.
37. Покровский В.В., Юрин О.Г. Современные особенности течения ВИЧ-инфекции: Практическое руководство.— М., 1998.— С. 125.
38. Покровский В.В., Юрин О.Г., Беляева В.В. и др. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции: Практическое руководство.— М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ, 2002.— 91 с.
39. Рахманова А.Г., Волкова Г.В. и др. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции: Сборник материалов Междунар. конф.— СПб, 1997.— С. 112—113.
40. Рахманова А.Г., Степанова Е.В., Романова Е.И. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом // Клин. мед.— 2003.— № 12.— С. 71—74.
41. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Ю.Н. Левашева и Ю.М. Репина.— СПб: Элби, 2006.— 515 с.
42. Смольская Т.Т. и др. Дозорный эпиднадзор среди групп населения с рискованным поведением в северо-западном регионе России // Отчет по проекту ВОЗ, 2005.— 142 с.
43. Соловьев Д.В. Эпидемиологические особенности вирусных гепатитов В и С у больных туберкулезом легких и тактика их профилактики: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— М., 2012.— 20 с.
44. Соломай Т.В. Эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов и туберкулеза и обоснование мероприятий в очагах микст-инфекции: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— СПб, 2003.— 20 с.
45. Супрун Т.Ю., Нечаев В.В., Иванов А.К. и др. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекций у больных туберкулезом // Вестн. Санкт-Петербургской гос. мед. акад.— 2006.— № 2.— С. 125—128.
46. Фара М.Х. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов В и С у больных туберкулезом: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— СПб, 2000.— 20 с.
47. Фоменкова Н.В. Клиническая и лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с различными формами туберкулеза: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— СПб, 2004.— 21 с.
48. Фролова О.П., Батыров Ф.А. Противотуберкулезная помощь больным ВИЧ-инфекцией.— М., 2002.— 30 с.
49. Фролова О.П., Рахманова А.Г., Пригожина В.К. Туберкулез при ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция: клиника и лечение.— СПб, 2000.— С. 211—237.
50. Blal C.A., Passos S.R., Horn C. et al. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without HIV in Rio de Janeiro, Brazil // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.— 2005, Jan.— Vol. 24 (1).— P. 41—43.
51. Burrows D., Trautman F., Frost L. Processes and outcomes of training on rapid assessment and response methods on injecting drug use and related HIV infection in the Russian Federation // Int. J. Drug Policy.— 2000, Mar 1.— Vol. 11 (1—2).— P. 151—167.
52. Centers for Disease Control and Prevention. CDC awards \$6.2 million for integration of health services. Press release. September 15, 2010.
53. Huebner R.E., Castro K.G. The changing face of tuberculosis // Annu. Rev. Med.— 1995.— Vol. 46.— P. 47—55.
54. Rhodes T., Piatt L., Maximova S. et al. Prevalence of HIV, hepatitis C and syphilis among injecting drug users in Russia // 2006 Feb.— Vol. 101 (2).— P. 252—266.

В.И. Петренко

## Современный взгляд на проблему сочетанной тройной инфекции: туберкулеза, ВИЧ/СПИДа, гепатитов В и С

В статье приведены обзорные данные относительно актуальной в настоящее время проблемы сочетанной тройной инфекции: туберкулеза, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов В и С, а именно: относительно особенностей эпидемиологии, клиники, диагностики и лечения.

Распространенность тройной инфекции позволяет оценить некоторые региональные исследования, которые предоставляют относительные данные о частоте сочетанной инфекции у больных туберкулезом (6,7 %) или ВИЧ-инфицированных (4,7 %). Отмечается возможность реализации множественных путей передачи трансмиссивных инфекций, как полового и парентерального, так и контактно-бытового, в том числе в лечебно-профилактических учреждениях.

У больных туберкулезом, который ассоциируется с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами, комплексное действие самих вирусов, антибактериальных, противовирусных, наркотических препаратов осуществляет на организм более выраженный токсический, цитолитический и иммуносупрессивный эффект, таким образом предопределяя развитие комплекса стойких или прогрессирующих нарушений метаболического гомеостаза. По данным исследований, у отмеченной группы больных в 1,8 раза чаще наблюдается осложненный ход туберкулезного процесса со склонностью к быстрой генерализации, чаще наблюдаются бактериовыделение и деструктивные изменения в легких, и чаще встречаются туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, полисерозит и внелегочные формы туберкулеза.

Эффективность противотуберкулезного лечения у больных с сочетанной инфекцией зависит в первую очередь от стадии ВИЧ-инфекции, а наличие вирусных гепатитов повышает риск смертельного исхода при туберкулезе на 80 %.

Таким образом, необходимой является разработка и обоснование системы проведения противоэпидемических и лечебно-профилактических мероприятий относительно больных сочетанной инфекцией.

V.I. Petrenko

## Current view on the problem of the associated triple infection: tuberculosis, HIV/AIDS, hepatitis B and C

The article presents review of the recent data on the urgent issue of the associated triple infection tuberculosis, HIV and viral hepatitis B and C, namely concerning the epidemiology, clinic, diagnostics and treatment.

Prevalence of triple infection can be estimated by some regional research data which shows prevalence of the co-infection for patients with tuberculosis (6.7 %) or HIV-infected persons (4.7 %). The plural ways of transmission of infections are stated, including both sexual, parenteral and contact, including that in medical and preventive establishments.

The complex influence of viruses, antibacterial, anti-viral and drugs in patients with tuberculosis associated with HIV and viral hepatitis leads to the marked toxic, cytolytic and immunosuppressive effect on the whole organism thus predetermining development of complex of the persistent and progressive disbalance of metabolic homeostasis. The research data revealed that these patients have complicated tuberculosis course 1.8 times more often, associating with propensity to rapid generalisation; more frequent sputum-positivity and destructive changes in lungs. These patients appears to have more often tuberculosis of intrathoracic lymphatic nodes, polyserositis and extrapulmonary tuberculosis.

Efficiency of antituberculous treatment for patients with the co-infection depends, first of all, on the HIV stage. Viral hepatitis promotes the risk of exitus letalis of tuberculosis cases on 80 %.

Thus, development and rationale of the preventive and treatment measures concerning patients with associated triple infection are very necessary.

---

### Контактна інформація:

Петренко Василь Іванович, д. мед. н., зав. кафедри фтизіатрії  
04114, м. Київ, вул. Автозаводська, 68  
Тел. (044) 430-46-20

Стаття надійшла до редакції 8 листопада 2012 р.