

УДК: 616.36-008:[616.24-002.5+[616.36-002.2-022.7:578.891]+612.017.1:616-008]

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

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

У статті представлені дані про порушення функції печінки у коінфікованих ВІЛ, туберкульозом та хронічним гепатитом С залежно від термінів призначення антимікобактеріальної і антиретровірусної терапії. Внаслідок гепатотоксичної дії даних груп препаратів у цієї категорії хворих часто спостерігається клініко-біохімічне загострення запального процесу в печінці. Найвищий ризик загострення спостерігається у хворих, яким антиретровірусна терапія була призначена безпосередньо перед антимікобактеріальною терапією або під час її інтенсивної фази.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, туберкульоз, хронічний гепатит С, антимікобактеріальна та антиретровірусна терапія.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ, ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Р.Г. Процюк, О.А. Голубовская, М.Н. Сукач, А.Ф. Марченко

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

В статье представлены данные о нарушении функции печени у коинфицированных ВИЧ, туберкулезом и хроническим гепатитом С в зависимости от сроков назначения антимикобактериальной и антиретровирусной терапии. Вследствии гепатотоксического действия данных групп препаратов у этой категории больных часто наблюдается клиничко-биохимическое обострение воспалительного процесса в печени. Наивысший риск обострения наблюдается у больных, которым антиретровирусная терапия назначена непосредственно перед антимикобактериальной терапией или во время ее интенсивной фазы.

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

LIVER FUNCTION IN PATIENTS COINFECTED WITH HIV, TUBERCULOSIS AND CHRONIC HEPATITIS C

R.G. Protsiuk, O.A. Golubovska, M.M. Sukach, G.F. Marchenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article presents data on abnormal liver function in patients coinfecting with HIV, tuberculosis and chronic hepatitis C depending on the terms of administration of antimycobacterial and antiretroviral therapy. Due to the hepatotoxicity of these groups of drugs clinical and biochemical exacerbation of the inflammatory process in the liver is frequently observed. The highest risk of exacerbations is observed if antiretroviral therapy is administered before the antimycobacterial therapy or during its intensive phase.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, chronic hepatitis C, antimycobacterial and antiretroviral treatment

Вступ. ВІЛ-інфекція (ВІІ), туберкульоз (ТБ) та хронічні вірусні гепатити (ХВГ) у всьому світі визнані соціально небезпечними та важливими захворюваннями, боротьба з якими ведеться давно [1-3]. В останні десятиліття збільшується число ВІІ-інфікованих пацієнтів та хворих на туберкульоз, причому авторами відзначається наявність у них поєднаної патології у вигляді коінфекції з різними типами ХВГ – з парентеральним шляхом передачі інфекції, що перебігають з різним ступенем клініко-біохімічної активності [4-6].

За останні роки туберкульоз набув особливо високої значущості, оскільки став вважатися опортуністичною інфекцією, що ускладнює перебіг ВІІ-інфекції, особливо на термінальній стадії СНІДу [7]. За даними літератури, 40-65% ВІІ-інфікованих хворіють на активний легеневий та позалегеновий туберкульоз, який займає перше місце серед причин смертності хворих на ВІІ-інфекцію [1,

7]. Лікування ВІІ-асоційованого туберкульозу довготривале, потребує застосування великої кількості протитуберкульозних та антиретровірусних препаратів, і, незважаючи на безсумнівні успіхи їх застосування, побічні дії цих препаратів обмежують проведення повноцінної хіміотерапії, так як вони є досить токсичними [8, 9]. Особливо часто вони розвиваються при наявності супутніх захворювань, зокрема, печінки, при наявності у пацієнтів хронічного гепатиту С, що супроводжує перебіг коінфекції ВІІ та туберкульозу в 43-51% випадків [4-6, 10, 11].

Мета дослідження – вивчити функціональний стан печінки у хворих на коінфекцію ВІІ/ТБ та хронічний гепатит С (ХГС) на фоні антимікобактеріальної (АМБТ) та антиретровірусної (АРТ) терапії.

Матеріали та методи. У ході дослідження, що проводилося на клінічних базах кафедри інфекційних хвороб

Київської міської клінічної лікарні №5 (КМКЛ №5) та кафедри фтизіатрії та пульмонології Київського міського протитуберкульозного диспансеру №1 (КМ ПТД №1), було обстежено 86 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, хворих на туберкульоз та хронічний гепатит С. Серед цих пацієнтів було 25 жінок (29%) та 61 чоловік (71%). Усім пацієнтам проведений комплекс лабораторних досліджень, який включав: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові з визначенням активності цитолітичних ферментів – аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ); ферментів, які вказують на холестаза та токсичне ураження печінки (лужної фосфатази (ЛФ) та гама-глутамілтранспептидази (ГГТП); рівня білірубину та його фракцій; загального білка, кількості CD4-клітин [6, 10-14]. Діагноз ВІЛ-інфекція був підтверджений виявленням антитіл до ВІЛ за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та методом імуноблоту (ІБ), а також виявленням рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВІЛ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Стадія ВІЛ-інфекції визначалася відповідно до критеріїв ВО-ОЗ (2006 р.). Наявність хронічного вірусного гепатиту С була підтверджена за допомогою специфічних методів – виявлення РНК вірусу гепатиту С у крові методом ПЛР та антитіл до вірусу гепатиту С – методом ІФА.

Діагноз туберкульозу легень у хворих встановлювали, враховуючи анамнестичні та клінічні дані, результати інструментальних методів досліджен-

ня (рентгенографії або комп'ютерної томографії органів грудної порожнини), лабораторних досліджень мокротиння на виявлення *M. tuberculosis* (бактеріоскопії мазків та посіву мокротиння на рідкі та тверді середовища). Позалегенові форми туберкульозу діагностували на підставі клінічної картини, результатів бактеріологічних досліджень, дослідження спинномозкової, плевральної рідини, гістологічного дослідження біоптату лімфатичних вузлів, ультразвукового дослідження (УЗД) та комп'ютерної томографії органів черевної порожнини (КТ ОЧП).

Проводився огляд суміжних спеціалістів – фтизіатра, невролога, отоларинголога, окуліста, хірурга та проводилась специфічна діагностика опортуністичних інфекцій (визначення специфічних IgM та IgG до CMV, EBV, *T.gondii*, маркерів вірусних гепатитів В та С за допомогою ІФА).

Аналіз статистичних даних проводився за допомогою пакета програм Statistica версії 6.0 та Microsoft Excel 2010.

Результати. Серед обстежених хворих 80 (93,0%) у минулому були користувачами ін'єкційних наркотичних речовин, з них 17 (21,3%) пацієнтів на період спостереження продовжували отримувати замісну підтримувальну терапію наркотичної залежності метадоном, інші 63 пацієнти (78,7%) – не вживали наркотичних речовин більше 1 року. 26 (30,2%) пацієнтів перебували в місцях позбавлення волі. Серед 53 (61,6%) хворих на легенеvu форму туберкульозу, інфільтративний туберкульоз був у 37 (43,0%) хворих, дисемінований ту-

беркульоз – у 16 (18,6% хворих). Позалеженеві форми туберкульозу були діагностовані у 33 (38,4%) хворих: в 14 (16,3%) хворих – спостерігалось ураження периферичних лімфатичних вузлів, у 7 (8,1%) хворих – внутрішньогрудних та/або внутрішньочеревних лімфатичних вузлів, у 6 (7,0%) хворих – туберкульоз мозку та мозкових оболонок, у 6 (7,0%) хворих – туберкульозний плеврит.

У 83 (96,5%) хворих була діагностована 4 клінічна стадія ВІЛ-інфекції, а у 3 (3,5%) хворих – 3-я клінічна стадія, причому кількість CD4-клітин становила від 5 до 641 клітин/мкл (в середньому – $199,5 \pm 16,4$ клітин/мкл, при нормі - > 500 клітин/мкл), а навантаження ВІЛ – від 100 тис. до 7,9 млн. копій/мл. Отже, всі хворі мали показання до призначення АРТ. Залежно від термінів призначення АРТ та АМБТ, хворих було поділено на 3 групи. I групу склали 46 хворих, яким спочатку була проведена інтенсивна фаза протитуберкульозного лікування, а АРТ призначено під час підтримуючої фази. До II групи увійшов 21 хворий, якому АРТ було розпочато більше, ніж за 1 рік до виявлення туберкульозу, а отже, і до призначення відповідної АМБТ; III групу склали 19 хво-

рих, яким АРТ була призначена безпосередньо під час інтенсивної фази АМБТ. Групи були співставлені за віком та статтю (табл.1).

Перед початком АМБТ, незалежно від груп спостереження, відмічалися підвищення рівнів АлАТ та АсАТ. При мінімальній біохімічній активності запального процесу в печінковій паренхімі, незначне підвищення рівня показників відмічалось у більшості хворих (77,9%); у 19 (22,1%) пацієнтів спостерігалось значне (у 3-4 рази) підвищення показників АлАТ і АсАТ. Середні значення активності АлАТ та АсАТ становили відповідно – $72,9 \pm 12,5$ та $98,3 \pm 14,7$ Од/л (при нормі АлАТ – до 49 Од/л, АсАТ – до 46 Од/л). Рівень загального білірубіну перед початком АМБТ становив, в середньому, $17,0 \pm 9,9$ мкмоль/л (при нормі 8,5-20,5 мкмоль/л). Гіпербілірубінемія (> 20 мкмоль/л) відмічалася у 12 (14,0%) хворих, що клінічно проявлялась субектеричністю склер.

Після початку АМБТ та АРТ у багатьох пацієнтів спостерігалось клінічне загострення гепатиту, що супроводжувалося появою диспептичних проявів (анорексії, нудоти, блювання, проносу та ін.); абдомінального синдрому; збільшенням печінки, жовтяницею та шкірним свербежем (табл. 2).

Таблиця 1.

Розподіл хворих на коінфекцію ВІЛ, ТБ та ХГС за статтю та віком

Розподіл хворих за статтю та віком		I група (N=46)	II група (N=21)	III група (N=19)
Розподіл за статтю	Чоловіки, абс.ч. (%)	33 (71,7%)	13 (61,9%)	13 (68,4%)
	Жінки, абс.ч. (%)	13 (28,3%)	8 (38,1%)	6 (31,6%)
Середній вік, роки		$36,2 \pm 3,5$	$37,1 \pm 3,4$	$36,0 \pm 3,2$

Таблиця 2.

**Клінічні ознаки загострення ХГС під час АМБТ та АРТ
у хворих на ко-інфекцію ВІЛ, ТБ та ХГС**

Клінічні симптоми та синдроми	I група (N=46)		II група (N=21)		III група (N=19)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Диспептичний синдром	17	37,0	6	28,6	10	52,6
Болі в правому підребер'ї	6	13,0	3	14,3	8	42,1
Жовтяниця	8	17,4	2	9,5	5	26,3
Гепатомегалія	24	52,2	10	47,6	11	57,9
Шкірний свербіж	6	13,0	2	9,5	5	26,3

Найменша ефективність та переносимість лікування спостерігалася у хворих, яким АРТ була призначена безпосередньо перед АМБТ або під час її інтенсивної фази, що можна пояснити поєднаним гепатотоксичним впливом антиретровірусних та протитуберкульозних препаратів та розвитком синдрому відновлення імунної відповіді внаслідок АРТ. Вищенаведені клінічні симптоми та синдроми у хворих III групи спостерігалися частіше, ніж у хворих I та II груп. Значної

різниці між частотою виникнення загострень гепатиту у хворих I та II груп виявлено не було.

Лабораторні ознаки загострення гепатиту також частіше спостерігалися у хворих III групи (табл.3).

Так, підвищення активності АлАТ більше ніж в 2 рази, відмічалася у 8-ми пацієнтів (42,1%) III групи, на відміну від хворих I та II груп (відповідно – 15,2% та 23,9%). Більше, ніж у половини хворих III групи, спостерігалася гіпербілірубінемія (із середнім

Таблиця 3.

**Частота змін біохімічних показників функціонального стану печінки
у хворих на коінфекцію ВІЛ, ТБ та ХГС
залежно від термінів призначення АМБТ та АРТ**

Показники біохімічного аналізу крові		I група (N=46)		II група (N=21)		III група (N=19)	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
АлАТ, до 49 Од/л	0-49	21	45,7	4	19,0	3	15,8
	50-119	18	39,1	12	57,1	8	42,1
	>120	7	15,2	5	23,9	8	42,1
АсАТ, до 46 Од /л	0-46	12	26,1	4	19,0	3	15,8
	47-119	22	47,8	12	57,1	9	47,4
	>120	12	26,1	5	23,8	7	36,8
Гіпербілірубінемія (рівень загального білірубіну > 20 мкмоль/л)		14	30,4	7	33,3	10	52,6
Лужна фосфатаза >120 МО/л		12	26,1	5	23,8	9	47,4

Частота виявлення змін при УЗД ОЧП у хворих на ко-інфекцію ВІЛ, ТБ та ХГС залежно від термінів призначення АМБТ та АРТ

Зміни, виявлені при УЗД ОЧП	I група (N=46)		II група (N=21)		III група (N=19)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Гепатомегалія	27	58,7	11	52,4	13	68,4
Спленомегалія	20	43,5	10	47,6	9	47,3
Розширення внутрішньопечінкових жовчних проток	9	19,6	5	23,8	9	47,3*
Розширення ворітної вени	8	17,4	8	38,1	4	21,1
Збільшені лімфатичні вузли у воротах печінки	12	26,1	6	28,6	6	31,6

значенням рівня загального білірубіну – $54,2 \pm 14,9$ мкмоль/л), а також підвищення активності лужної фосфатази – у 47,4% проти 26,1% та 23,8% хворих I та II груп.

Привертають увагу зміни, виявлені на УЗД ОЧП: у більшості хворих, незалежно від групи спостереження, проявлялися гепатоспленомегалія (передньо-задній розмір (ПЗР) правої доли в середньому – $154,8 \pm 11,2$ мм, S_{\max} селезінки – $77,1 \pm 8,7$) та збільшені лімфатичні вузли у воротах печінки. Достовірно частіше у хворих III групи спостерігалось розширення внутрішньопечінкових проток, що може свідчити про токсичне ураження печінки (табл. 4).

Висновки. У ВІЛ – інфікованих хворих на туберкульоз, у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом С,

призначення протитуберкульозних препаратів часто призводить до підвищення біохімічної активності гепатиту та погіршення клініко-лабораторних показників. Найвищий ризик загострення спостерігається серед хворих, яким АРТ призначено безпосередньо перед початком АМБТ або під час її інтенсивної фази, що можна пояснити розвитком синдрому відновлення імунної системи та гепатотоксичним впливом як протитуберкульозних так і антиретровірусних засобів. У даній категорії пацієнтів частіше з'являються клінічні (жовтяниця, больовий та диспептичний синдроми, шкірний свербіж) та біохімічні (гіпербілірубінемія, підвищення активності АлАТ, АсАТ та ЛФ) ознаки загострення гепатиту, що потребують корекції під час АМБТ та АРТ.

Література

1. Петренко В.І. Сучасний погляд на проблему поєданої інфекції: туберкульоз, ВІЛ/СНІД, гепатити В і С // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012.- №. – С.
2. Бычков Е.Н. Особенности течения хронических вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Саратов, 2003.

3. Супрун Т.Ю., Нечаев В.В., Иванов А.К., Пантелеев А.М., Ле Тхань Тоан, Пантелеева О.В., Чхинджерия И.Г. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекций у больных туберкулезом // Вестн. С.-Петербур. гос. мед. акад. - 2006. - N 2. - С. 125-128.
4. Мамедова Е.С. Сучасний погляд на перебіг та лікування ко-інфекції ВІЛ і ВГС // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. - 2014.- № 1. - С.35-37.
5. Нечаев В.В. Вирусные гепатиты и туберкулез: проблемы, перспективы изучения и профилактики [Текст] / В.В.Нечаев, Т.В.Соломай, М.И.Михайлов // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. - 2003. - №1-2. - С.164-167.
6. Barlett J.G. 2005-6 Guide to Medical Care of Patients With HIV-Infection. - 12th Ed. - Philadelphia, 2005. Sulkowski M.S. // J. Hepatol. - 2008. - Vol. 48. - P. 353-367.
7. Процюк Р. Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД//Укр.пульмонолог.журнал. - 2007.- №4. - С. 9-13.
8. Муромцева А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика поражений печени у больных туберкулезом легких: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2005.
9. Голобородько Н.В., Ключарева А.А., Петрович И.В. и др. Поражения печени у ВИЧ инфицированных пациентов. Пособие для практических врачей.— Минск, 2004.— 50 с.
10. Гепатит С як загальномедична проблема / Гураль А.А., Сергеева В.Ф., Марієвський В. Ф., Шагінян В.Р. // Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби – загальномедична проблема». – Тернопіль: «Укрмедкнига», 2006. – С. 463-464.
11. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. Hepatology 2002; 36 (suppl. 1): S65-73.
12. Фоменкова Н.В. Клиническая и лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с различными формами туберкулеза: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 2004.
13. Лупашко Ю., Берлиба Е., Думбрава В.Т. Биохимические и иммунологические особенности течения ассоциированных гепатитов // Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол. - 2004. - № 1. - С. 83.
14. Шкурба А. В., Голубовская О.А. Актуальные вопросы лабораторной диагностики гепатита С // Лабораторная диагностика. - 2007. - № 10. - С. 10-22.
15. O'donohue J, Ng C, Catnach S, Farrant P, Williams R. Diagnostic value of Doppler assessment of the hepatic and portal vessels and ultrasound of the spleen in liver disease // Eur J Gastroenterol Hepatol.- 2004.-№ 16.- P. 147-155.
16. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C // Hepatology. 2004. V. 39. N 4. P. 1147-1171.