

УДК[616.36-002:616.98]-085.281

Кириченко Т.С., Коваль Т.І.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІЛ/ХГС КО-ІНФЕКЦІЇ НА ФОНІ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

У статті наведені результати клініко-лабораторного обстеження пацієнтів з ВІЛ/ХГС ко-інфекцією на початку проведення АРТ, в динаміці через 6 місяців, та порівняння цих даних з результатами лікування пацієнтів з моноінфекцією ВІЛ. Частота досягнення вірусологічної відповіді та приріст СД-4 клітин в результаті АРТ у ВІЛ/ХГС ко-інфікованих пацієнтів спі- вставні з даними лікування ВІЛ-інфікованих хворих без ХГС. Але в цій категорії пацієнтів частіше реєструвались больовий синдром, субіктеричність склер, гепатомегалія та прояви цитологічного синдрому, що потребує індивідуальної тактики у їх лікуванні.

Ключові слова: ВІЛ, хронічний гепатит С, ко-інфекція, антиретровірусна терапія, побічні ефекти.

Вступ

Спільні шляхи передачі ВІЛ та вірусу гепатиту С (ВГС) пояснюють високий темп інфікування обома вірусами. З 33 мільйонів ВІЛ-інфікованих осіб у всьому світі близько 4-5 мільйонів мають супутнє інфікування ВГС [1, 2-4]. Поширеність вірусних гепатитів (ВГ) серед людей, що живуть з ВІЛ (ЛЖВ) у Європейському регіоні, за оцінками ВООЗ, становить 40%—90% [5,4].

Виявлено, що розвиток ВІЛ-інфекції сприяє активній реплікації ВГС; це потребує постійного контролю за рівнем вірусного навантаження ВІЛ та ВГС [6, 7]. Активність хронічних гепатитів наростає паралельно до глибини імунodefіциту і клінічної стадії ВІЛ-інфекції [8, 9]. ВІЛ-інфекція обтяжує перебіг хронічного гепатиту С (ХГС) та прискорює його прогресування до цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [10-12].

Сьогодні, в умовах розширення доступу до антиретровірусної терапії (АРТ), що суттєво подовжує тривалість життя ЛЖВ, захворювання печінки виходять на провідні місця серед інших причин смерті інфікованих ВІЛ [10,13].

Вплив ХГС на перебіг ВІЛ-інфекції до сьогодні залишається не повністю з'ясованим. При вивченні цього питання різними групами дослідників були отримані протилежні результати. Так, ряд авторів стверджує, що ХГС не впливає на перебіг ВІЛ-інфекції та на ефективність АРТ [15]. Однак, в багатьох роботах було показано, що при ко-інфекції ВІЛ/ХГС у відповідь на АРТ спостерігається повільне, недостатнє підвищення кількості СД4-лімфоцитів, зростає ризик розвитку СНІДу та смертність ВІЛ-інфікованих [16]. До того ж, при інфікуванні ВГС може посилюватися гепатотоксичність, спричинена препаратами для лікування ВІЛ-інфекції [17,18]. Відомо також, що при ХГС мають місце імунні порушення, що значно впливають на перебіг ВІЛ-інфекції у ко-інфікованих [19].

Не вирішені на даний момент завдання, котрим присвячується стаття:

- не достатньо вивчені клініко-лабораторні характеристики у ВІЛ-інфікованих хворих з конфекцією ХГС та не з'ясована ефективність

у цієї категорії хворих;

Мета дослідження - з'ясувати особливості клінічного перебігу, загальноклінічних, біохімічних, імунологічних показників у хворих з ко- інфекцією ВІЛ/ХГС на фоні проведення АРТ терапії.

Матеріали та методи дослідження

Для реалізації поставленої мети обстежили 24 хворих, які склали дві групи: ВІЛ/ХГС- коінфекція (основна) - 12 (чоловіків - 7, жінок - 5) віком від 30 до 38 років; ВІЛ як моноінфекція (контрольна) - 12 (чоловіків - 6, жінок - 6) віком від 25 до 37 років.

За віковим, статевим складом, клінічними стадіями ВІЛ-інфекції та тривалістю інфікування ВІЛ та ВГС групи були рівноцінними. При поглибленому аналізі амбулаторних карт та анамнезу встановлено, що в переважної більшості обстежених тривалість інфікування ВГС та ВІЛ не перевищувала 10 років.

Діагноз ВІЛ та ХГС встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) і міжнародної класифікації хвороб печінки (Лос-Анджелес, 1994) та верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ, ХГС. У всіх пацієнтів з ХГС протягом понад шість місяців виявлялися в крові anti-HCV методом ІФА (тест-системи «DIA-HCV» АТЗТ НВК «Діапрофмед», Україна та НВО «Диагностические системы», Росія) та РНК HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) (тест-системи «Амплиценс HCV-240S/ВКО-440», Росія). Антитіла до ВІЛ виявлялися в крові методом ІФА (тест-системи Labsistem, Нідерланди). Вірусне навантаження ВІЛ визначали методом ПЛР (Real Time HIV-1 фірми Abbott).

Для оцінки клітинної ланки імунітету визначали загальну кількість лейкоцитів, відносний вміст лімфоцитів та їх кількість CD4+, на проточному цитофлюориметрі FACSCalibur за допомогою програми MultiSET V1.1.2 Software.

Всім пацієнтам проведено ретельне загальноклінічне обстеження, проаналізовані дані амбулаторних карт, виконані біохімічні дослідження,

* Робота є фрагментом НДР академії «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмах розвитку іму- ноопосередкованих захворювань». № державної реєстрації 0109U001629

Актуальні проблеми сучасної медицини

які включали визначення активності аланін- (АлАТ) і аспартатамінотрансфераз (АсАТ), вмісту білірубину, загального білка, альбуміну сечовини, креатиніну, холестерину та тригліцеридів на автоматичному біохімічному аналізаторі «SUPER Z-818» (Японія) (реактиви компанії «HUMAN», Німеччина).

АРТ з метою лікування ВІЛ-інфекції призначали згідно «Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції дорослих і підлітків» (Наказ МОЗ України від 04.10.06 № 658).

Для статистичної обробки результатів дослідження використовували методи описової статистики - t-критерій Стьюдента. У випадках, коли результати мали дискретний характер розподілу, їх аналізували із застосуванням непараметричного методу - критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та обговорення

Поглиблений аналіз клінічних характеристик обстежених груп хворих проведений до призначення АРТ показав наступне (табл.1). Ознаки астено-невротичного синдрому

діагностували у 9 (75%) основної та у 8 (66,7%) контрольної груп. Його основними клінічними проявами були загальна слабкість, швидка втомлюваність, періодичний головний біль, зниження працездатності. Больовий синдром відмічався вдвічі частіше у хворих основної групи - 8 (66,7 %) (в контрольній - 4 (33,3 %), ($p < 0,05$)). Основними проявами були важкість та біль в правому, лівому підребір'ях, гастродуоденальній ділянці, біль за ходом петель кишечника. Диспепсичний синдром, що проявлявся зниженням апетиту та періодичною нудотою, діагностували з однаковою частотою - по 2 (16,7%) у хворих в обох групах. На підвищення температури до субфебрильних цифр вказували обстежені основної групи - 4 (33,3 %) та контрольної - 5 (41,7%). Температура, як правило, підвищувалася ввечері без чіткої періодичності, супроводжувалася слабкістю. Втрату ваги відмічали переважно хворі з моноінфекцією ВІЛ - 5 (41,7%), при ко-інфекції - 3 (25%) пацієнти, ($p < 0,05$). На кашель скаржились лише обстежені основної групи - 3 (25 %) осіб, ($p < 0,05$).

Таблиця 1.

Клінічна характеристика груп хворих на початку призначення АРТ

Клінічні симптоми/ діагнози	Групи хворих			
	Основна		Контрольна	
	абс	%	абс	%
Астено-невротичний синдром	9	75	8	66,7
Больовий синдром	8	66,7*	4	33,3
Диспепсичний синдром	2	16,7	2	16,7
Лихоманка	4	33,3	5	41,7
Втрата ваги	3	25	5	41,7*
Кашель	3	25*	0	0
Су бактеричність склер	1	8,3	1	8,3
Тонзиліт	3	25	3	25
Лімфаденопатія	7	58,3	8	66,7
Гепатомегалія	9	75	8	66,7
Спленомегалія	1	8,3	1	8,3

Примітка. * - при $p < 0,05$ різниця статистично вірогідна

При об'єктивному обстеженні крайова субітеричність склер відмічалася лише в поодиноких випадках - по 1 (8,3%) хворому в групах. Гіперемія, зернистість слизової оболонки ротоглотки та помірна гіпертрофія мигдаликів аналогічно - по 3 (25%) хворих в групах. Пальпаторно збільшення лімфатичних вузлів виявлено у 7 (58,3 %) обстежених з основної, та у 8 (66,7%) контрольної групи. В усіх лімфаденопатія мала генералізований характер. Лімфатичні вузли при пальпації були безболісні, мали еластичну консистенцію, не спаяні між собою, шкіра над ними не була зміненою. Гепатомегалію діагностували у переважної більшості хворих як основної - 9 (75%) так і контрольної 8 (66,7 %) груп. Спленомегалія виявлялася у значно меншій кількості хворих - по 1 (8,3 %) в групах.

Отже, при обстеженні хворих перед призначенням АРТ, достовірно частіше при ВІЛ/ХГС ко-інфекції виявляли больовий синдром у правому та лівому підребір'ях, гастродуоденальній ділянці та за ходом петель кишечника, кашель.

Опортуністичні інфекції реєструвалися у хво-

рих обох груп. Найчастіше у хворих основної і контрольної груп діагностували кандидоз ротової порожнини - у 8 (66,7%) та 10 (83,3%) хворих відповідно, оперізуєний лишай - у 5 (41,7 %) та 4 (33,3 %) відповідно. Серед пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ХГС достовірно частіше виявлялися туберкульоз (легень та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів) - у 6 (50%), в контрольній групі - у 1 (8,3%) та хронічна інфекція зумовлена вірусом простого герпесу (носо-губної, генітальної локалізації) - у 6 (50%) основної групи (в контрольній - у 1 (8,3%)), ($p < 0,05$).

Серед пацієнтів основної групи частіше діагностували також грибові ураження нігтів - у 3 (25%), ангулярний хейліт - у 4 (33,3%) та важкі бактеріальні інфекції (пневмонії) у 3(25%), (в контрольній - 1 (8,3 %); 1 (8,3%); 2 (16,7%) відповідно).

Себорейний дерматит, рецидивуючі бактеріальні інфекції верхніх дихальних шляхів, церебральний токсоплазмоз, хронічна активна цитомегаловірусна інфекція, синдром виснаження діагностували з однаковою частотою - по 1 (8,3%) хворому в групах.

Отже, у хворих з ВІЛ/ХГС ко-інфекцією достовірно частіше реєструвалися прояви ангулярно- го хейліту, туберкульозу легень та внутрішньо- грудних лімфатичних вузлів, хронічної інфекції, зумовленої вірусом простого герпесу, а також грибкових уражень нігтів.

При аналізі лабораторних показників у обстежених хворих виявлені наступні дані (табл.2).

Таблиця 2.
Основні лабораторні показники у хворих до призначення АРТ

Показник	Групи хворих	
	Основна	Контрольна
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	3,1 \pm 2,2*	5,2 \pm 2,6
Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,51 \pm 1,07	3,82 \pm 1,05
Гемоглобін, г/л	142,4 \pm 16,3	125,3 \pm 12,3
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	206,4 \pm 42,3	200,0 \pm 53,1
ШОЕ, мм/год	16,37 \pm 6,32	15,12 \pm 2,02
Біліру бін, мкмоль/л	17,64 \pm 5,23	14,21 \pm 1,22
АлАт од/л	54,77 \pm 4,21*	31,71 \pm 9,27
АсАт од/л	45,61 \pm 6,26*	34,32 \pm 8,23

Примітка. - при $p < 0,05$ різниця статистично вірогідна

При аналізі середніх показників гемограми з'ясовано, що до призначення АРТ лейкопенія

виявлялась переважно у хворих основної групи - $3,1 \pm 2,2 \times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,05$). При дослідженні біохімічних показників сироватки крові у хворих обох груп виявляли характерні ознаки цитолітичного синдрому. Так, активність АлАТ виявилася підвищеною у 7 (58,3%) хворих основної та у 4 (33,3%) контрольної, показник АсАт - у 8 (66,7%) та 4 (33,3%) відповідно. До призначення лікування достовірної різниці за кількісним вірусним навантаженням (ВН) ВІЛ та показниками СД-4 між групами не було.

Протягом перших 2-3 тижнів від призначення АРТ у хворих обох груп діагностували розлади ЦНС (запаморочення, безсоння, патологічні сновидіння, головний біль, втомлюваність) - у 7 (58,3%) в основній та у 8 (66,7%) в контрольній (табл. 3). Привертало увагу, що хворі з ко-інфекцією ВІЛ/ХГС гірше переносили АРТ. Так, в основній групі на фоні прийому АРТ частіше реєстрували ознаки больового синдрому - у 10 хворих (83,3 %), в контрольній - у 6 (50 %), ($p < 0,05$), збільшення печінки - у 10 (82,3%), (в контрольній - у 6 (50 %)) та субіктеричність склер - у 3 (25 %) та у 1 (8,3%) відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 3.
Побічні ефекти АРТ через 6 місяців від початку лікування

Симптоми	Групи хворих			
	Основна		Контрольна	
	абс	%	абс	%
Розлади ЦНС	7	58,3	8	66,7
Больовий синдром	10	82,3*	6	50
Диспепсичний синдром	5	41,7	4	33,3
Висипка	0	0	1	8,3
Субіктеричність склер	3	25*	1	8,3
Гепатомегалія	10	82,3*	6	50
Анемія	5	41,7	7	53,8
Підвищення АлАт	9	75*	4	33,3
Підвищення АсАт	10	83,3*	4	33,3

Примітка. - при $p < 0,05$ різниця статистично вірогідна

При аналізі лабораторних показників у хворих на фоні прийому АРТ виявлялося, що кількість лейкоцитів нормалізувалась у хворих обох груп, однак на цьому фоні розвинулась анемія у 5 (41,7%) пацієнтів основної та 7 (58,3%) контрольної груп. Активність АлАт та АсАт зросла лише у хворих основної групи - у 9 (75%) та 10 (83,3%) осіб відповідно, тоді як у хворих групи порівняння залишилася незмінною. Ефективність АРТ визначалась на підставі оцінювання зниження рівня вірусного навантаження ВІЛ та підвищення кількості СД-4 клітин. Через 6 місяців лікування вірусне навантаження знизилось < 40 копій/мл у хворих обох груп, що є підтвердженням вірусологічної ефективності лікування. Достатнім було і відновлення кількості СД-4 клітин у всіх хворих.

Отже, через 6 міс. від призначення АРТ у хворих обох груп мала місце вірусологічна ефективність терапії (ВН < 40) та достатній приріст СД-4 клітин. Серед побічних ефектів АРТ достовірно частіше у групі хворих з ВІЛ/ХГС ко-інфекцією спостерігалися больовий синдром, субіктеричність склер, гепатомегалія та прояв цитолітичного синдрому.

Тому слід враховувати, що призначені схеми АРТ у ВІЛ/ХГС ко-інфікованих осіб призводять до посилення проявів ХГС, а в подальшому можуть несприятливо позначатися на старті протівірусного лікування ХГС. Тому вважається за доцільне протівірусну терапію ХГС при ВІЛ/ХГС ко-інфекції призначати хворим доки пацієнти не потребують АРТ.

Висновки та практичні рекомендації

1. При ВІЛ/ХГС ко-інфекції достовірно частіше, у порівнянні з моноінфекцією ВІЛ, реєструвалися прояви опортуністичних інфекцій, зокрема ангулярного хейліту, грибкових уражень нігтів, туберкульозу легень та внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, інфекцій, викликаних вірусом простого герпесу, серед лабораторних змін - частіше реєструвалися лейкопенія та ознаки цитолітичного синдрому.

2. Достовірно частіше реєструвались побічні ефекти АРТ у хворих з ВІЛ/ХГС ко-інфекцією, зумовлені зростанням активності ХГС.

Література

1. Hepatology. A clinical textbook / [Stefan Mauss, Thomas Berg, Juergen Rockstroh et al.]. - Germany, 2009. - 501 p.
2. Колесникова Е.В. Особенности поражения печени при ВИЧ-инфекции/ Е. В. Колесникова// Сучасна гастроентерологія-2008,-№5.-С.100-104.
3. Кириченко П.Д. Імунна відповідь у хворих на ВІЛ/НСV-коінфекцію/ П. Д. Кириченко, Т.О. Кирилюк. // Інфекційні хвороби.-2003. - №1. - С.9-13.
4. Поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов. Пособие для практических врачей/ [Н.В. Голобородько, А.А. Ключарева, И.В. Петрович и др.]. - Минск, 2004. - 66с.
5. Rockstroh JK. HIV and HCV coinfection/ JK. Rockstroh, U. Spengler // Lancet Infect. Dis. - 2004. - №4. - P.437-444.
6. Бабій Н.О. Ко-інфекції вірусного генезу у хворих на ВІЛ-інфекцію/ Н.О. Бабій, А. М. Щербінська// Інфекційні хвороби-2007. - №2. - С.23-26.
7. Шахгильдян В.И. Поражение печени при вторичных заболеваниях у больных с ВИЧ-инфекцией / В.И. Шахгильдян, А.В. Кравченко, Ю.Г. Пархоменко [и др.] // Терапевтический архив. - 2002. - Т. 74, №11,- С.40-43.
8. Грижак І.Г. Особливості уражень печінки у ВІЛ-інфікованих осіб / І. Г. Грижак, Б. М. Дикий, В. Ф. Пюрик// Інфекційні хвороби- 2005. - №3. - С.36-38.
9. Васмут Я. К. ВИЧ и вирусы гепатитов В и С: смешанная инфекция/ Я.К. Васмут, Ю. О. Рокстр. - М.: Лечение ВИЧ-инфекции, 2005.- 18с.
10. Клінічний протокол діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію / [В.Ф. Марієвський, А. О. Боброва, С. М. Антоняк та ін.]. - Київ,2009. - 41 с.
11. Медведовская Н.В. ВІЛ-інфекція/СНІД - як актуальна проблема сьогодення/ Н.В. Медведовская, Т.К. Кульчитская, О.Ф. Юрченко// Вест.гигиены и эпидемиол.-2006. - Т. 10, №1. - С.1-7.
12. Малый В.П. ВИЧ/СПИД: новейший медицинский справочник / В.П.Малый. - М.:Эксмо, 2009 - 672с.
13. Rockstroh JK. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults/ JK. Rockstroh, S.Bhagani, Y.Benhamou [et al.] // HIV Med. - 2008. - №9. - P.82-88.
14. Ющук Н.Д. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном а -2а и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV/ Н. Д. Ющук, С.Л.Максимов, Л.М.Иванова [и др.]// РЖГГК. - 2009. - №1. - С.35-42.
15. Sullivan P. Effect of hepatitis C infection on progression of HIV disease and early response to initial antiretroviral therapy/ P. Sullivan, D. Hanson, E. Teshale [et al.] // AIDS. - 2006. - № 20(8).- P. 1171-1179.
16. Dabisi F. Interaction between HIV-1 and HCV infections: towards a new entity? /F. Dabisi, D. Salmon-Ceron, M. Winnok [et al.] // Antimicrob. Chemother. - 2004. - № 53(6).-P. 936-946.
17. Weis N. Impact of Hepatitis C Virus Coinfection on Response to Highly Active Antiretroviral Therapy and Outcome in HIV-Infected Individuals: A Nationwide Cohort Study / N. Weis, O. Bjarne, G. Kronborg [et al.] // Clinical Infectious Diseases. - 2006. - № 42.-P. 1481-1487.
18. Rockstroh J.K. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly antiretroviral therapy/ JK. Rockstroh, A.Mocroft, V. Soriano [et al.] // J Infect. Dis. - 2005. -№192.-P.992-1002.
19. Кузнецова А.В. Клинико-иммунологические особенности течения хронической HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных потребителей наркотиков/ А.В. Кузнецова, А. И. Жердева, О. Н. Мисак [и др.] // Инфекционные болезни.- 2006. - №4. - С.37-39.

Реферат

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИЧ/ХГС КО-ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Кириченко Т.С., Коваль Т.І.

Ключевые слова: ВИЧ, хронический гепатит С, ко-инфекция, антиретровирусная терапия, побочные эффекты.

Статья содержит результаты клинико-лабораторного обследования пациентов с ВИЧ/ХГС коинфекцией перед назначением АРТ, через 6 месяцев, и сравнение этих данных с результатами лечения пациентов с моноинфекцией ВИЧ. Частота достижения вирусологического ответа и прирост CD-4 клеток в результате АРТ у ВИЧ/ХГС ко-инфицированных пациентов сопоставимы с данными лечения ВИЧ-инфицированных больных без ХГС. Но в этой категории пациентов более часто регистрировались болевой синдром, субиктеричность склер, гепатомегалия, проявления цитолитического синдрома, что требует индивидуальной лечебной тактики.

Summary

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF HIV AND CHRONIC HEPATITIS C COINFECTED PATIENTS WHO TOOK ANTIRETROVIRAL THERAPY

Kyrychenko T.S., Koval T.I.

Key words: HIV-infection, chronic hepatitis C, co-infection, antiretroviral therapy, adverse reaction.

The paper presents the results of clinical and laboratory investigation of patients with HIV/HCV co-infection prior the administration of antiretroviral therapy (ARVT) and comparison of these data with the results of treatment of patients with HIV mono-infection. The rate in achieving viral response and increase of CD-4 cells resulted from ARVT in HIV/HCV co-infected patients are comparable to that for HIV patients without HCV. Adverse reactions for the therapy occurred in HIV/HCV-coinfected patients more often. Individual management is necessary for this category of patients.