

МІНІСТЕРСТВО ОБОРОНИ УКРАЇНИ
ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
УКРАЇНСЬКА ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Збірник наукових праць
Української військово-медичної академії

Випуск № 44

Том 2

Київ – 2015

**МІНІСТЕРСТВО ОБОРОНИ УКРАЇНИ
ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
УКРАЇНСЬКА ВІЙСЬКОВО-МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ**

ПРОБЛЕМИ ВІЙСЬКОВОЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

**Збірник наукових праць
Української військово-медичної академії**

Випуск № 44, том 2

За редакцією професора В.Я. Білого

Київ – 2015

УДК 614.2: [61:355/359] (477)

Рекомендовано вченою радою Української військово-медичної академії (протокол № 175 від 12.10.2015 року)

Постановою Президії ВАК України від 14.04.2010 р. № 12-08/3 видання включено до переліку наукових фахових видань України з медичних та фармацевтичних наук.

Редакційна колегія: М.І. Бадюк, В.Я. Білий (голова), О.М. Власенко (заст. голови), А.І. Єна, Я.Л. Заруцький, Б.А. Клішевич, А.С. Котуза, О.А. Красюк, О.Є. Левченко, А.М. Лихота, **В.В. Пасько**, Ю.В. Рум'янець, С.І. Скляр, В.В. Солярик, В.Ф. Торбін, М.І. Хижняк, Г.П. Хитрий, О.П. Шматенко, О.О. Ярош.

Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – Вип. 44. – Т. 2. – К., 2015. – 428 с.

У збірнику наукових праць висвітлені аспекти та завдання військово-медичної служби; організації медичного, санітарно-гігієнічного та протиепідемічного забезпечення Збройних Сил України з метою зміцнення військової охорони здоров'я, шляхів удосконалення, оцінки ефективності діяльності санітарно-епідеміологічної та військово-медичної служб, санітарно-епідеміологічного нагляду, проблеми захисту військ і населення від зброї масового ураження; проблеми медичного, санітарно-гігієнічного та протиепідемічного забезпечення Збройних Сил України в різних умовах їх діяльності та забезпечення миротворчих контингентів Збройних Сил України та ін.

Для організаторів військової охорони здоров'я, начальників санітарно-епідеміологічної служби, медичної служби, санітарно-епідеміологічних установ, наукових співробітників і лікарів різних спеціальностей військово-медичної служби ЗС України та МОЗ України.

Матеріали укладені та підготовлені до друку
Працівником ЗС України Трихлібом В.І.

© Українська військово-медична академія, 2015

(Pap tests) and HPV testing. A general concept of optimization of screening strategies based on the PE analysis was proposed. Clinical information systems based on such approaches are necessary to support decision-makers and health experts when choosing optimal schemes screening women of Ukraine for cervical pathologies.

Key words: strategy of diagnostic screening, cervical cancer, pharmacoeconomic analysis.

УДК 616.24-002.5-036.1:[612.017.1:616-008.6]:616.36-002-022.7:578.891

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ОСІБ, КОІНФІКОВАНИХ ВІЛ ТА ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С, ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ

М.М. Сукач, Г.Ф. Марченко

Резюме. Стаття присвячена особливостям перебігу туберкульозу у хворих, коінфікованих ВІЛ та вірусом гепатиту С. Проаналізовано частоту виявлення легеневих та позалегевих форм захворювання, особливості респіраторного та інтоксикаційного синдромів в залежності від кількості CD4⁺-клітин.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, хронічний гепатит С, туберкульоз, коінфекція.

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 [1]. Враховуючи спільні шляхи передачі захворювання часто супроводжується інфікуванням гепатотропними вірусами. Поширеність хронічного гепатиту С (ХГС) серед споживачів внутрішньовенних наркотичних речовин становить, за даними літератури, 72–95% [2, 3]. Однак ВІЛ-інфекція, навіть за умов коінфекції з ХГС, не призводить до летальних наслідків і не є основною причиною смерті хворих. Раніше вважалось, що наявність ХГС у хворого практично не впливає на ефективність антиретровірусної терапії (АРТ) та на імунологічні, вірусологічні та клінічні прояви прогресування ВІЛ-інфекції. Проте результатами численних досліджень останніх років доведено, що коінфекція з ВІЛ має виражений вплив на життєвий цикл вірусу гепатиту С (ВГС) та природній перебіг ВГС-інфекції, прискорюючи прогресування захворювання печінки [3–5]. Саме інфікування *M. tuberculosis* та розвиток туберкульозу є фатальним для ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Дані літератури про клінічний перебіг та особливості терапії суперечливі [6–8]. 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 хронічного гепатиту С [9, 10].

Мета дослідження: дослідити особливості клінічного перебігу туберкульозу в осіб, коінфікованих ВІЛ та ХГС залежно від кількості CD4-клітин.

Матеріали та методи

У дослідження увійшло 86 хворих на коінфекцію ВІЛ, туберкульозу та хронічного гепатиту С, які перебували на стаціонарному лікуванні на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб (КМКЛ №5) протягом 2013-2014 років: 25 жінок (29%), 61 чоловіків (71%) віком від 26 до 54 років – в середньому – $(36,3 \pm 3,8)$ років. 80 хворих (93,0%) в анамнезі були активними споживачами ін'єкційних наркотичних речовин, з них на момент дослідження 17 (21,3%) отримували замісну підтримувальну терапію наркотичної залежності, а 63 пацієнти (78,7%) не вживали наркотичних речовин протягом 1 року і більше.

Діагностика ВІЛ-інфекції проводилася за згодою пацієнтів виявленням специфічних антитіл до ВІЛ за допомогою ІФА та імуноблотингу та РНК ВІЛ за допомогою ПЛР. Стадія ВІЛ-інфекції визначалася відповідно до критеріїв 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 *M. tuberculosis*). 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 [7].

Діагноз хронічного гепатиту С було підтверджено за допомогою специфічних методів – виявлення РНК HCV в крові (ПЛР) та антитіл до HCV (ІФА) [11, 12]. Хворим проводилось серологічне обстеження (ІФА) з визначенням специфічних IgM, IgG до HSV1/2, EBV, CMV, *T.gondii*; а також маркерів вірусних гепатитів В (HBsAg, anti HBcAg IgG, IgM) та А (anti HAV IgM), що були негативними у всіх хворих, що увійшли у дослідження.

Проводився огляд інших спеціалістів – фтизіатра, невропатолога, отоларинголога, окуліста, хірурга.

Усім хворим був проведений комплекс загальноклінічних лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові (АлАТ, АсАТ, ГГТП, ЛФ, рівень білірубину та його фракцій, загального білку, креатиніну, сечовини). Кількість CD4+-клітин визначалась методом проточної цитофлюориметрії.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакету програм Statistica версії 6.0 та Microsoft Excel 2010.

Результати дослідження та їх обговорення

Хворі були розподілені на групи дослідження відповідно до ступеню імунодефіциту (кількості CD4+-клітин) за критеріями, визначеними у Клінічному протоколі надання медичної допомоги хворим на поєднані захворювання – туберкульоз та ВІЛ-інфекцію (наказ МОЗ України від 28.05.2008 № 276) та Клінічному протоколі антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 551). До I групи увійшло 27 пацієнтів із кількістю CD4+-клітин від 0 до 100/мкл, до II – 35 хворих із кількістю CD4+-клітин 101–350/мкл та до III групи – 24 пацієнти з кількістю CD4+-клітин більше 350 в 1 мкл. Групи були співставлені за статтю та віком (рис. 1).



Рис. 2. Розподіл хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС за статтю.

Середній вік становив $(36,1 \pm 3,8)$, $(37,0 \pm 2,9)$ та $(35,3 \pm 4,0)$ років у хворих I, II та III груп, відповідно.

Згідно критеріїв ВООЗ (2006 р.), враховуючи наявність опортуністичних інфекцій (у тому числі – легеневого та позалегеневого туберкульозу, хронічного гепатиту С), кількість CD4+-клітин та ВН ВІЛ, 83 хворим (96,5%) було поставлено діагноз 4 стадії ВІЛ-інфекції та 3 хворим (3,5%) – 3 клінічної стадії. Усім хворим була призначена АРТ: хворим I групи, враховуючи низький рівень CD4+-клітин, АРТ було розпочато під час інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії, II та III групи – після її завершення. Серед опортуністичних інфекцій у хворих всіх груп дослідження найчастіше спостерігався орофарингеальний кандидоз. В I групі він був наявний у 88,9% хворих, що значно перевищує його частоту серед хворих II та III груп ($p < 0,05$). Тяжкі опортуністичні захворювання (криптококовий менінгіт, пневмоцистна пневмонія та церебральний лісноплазмоз) були наявні лише в I групі дослідження, оскільки вони асоціюються з вираженим імунодефіцитом (табл. 1).

Опортуністичні захворювання у хворих на коінфекцію ВІЛ/туберкульоз/ХГС залежно від кількості CD4+-клітин

Опортуністичні захворювання	І група (n=27)		ІІ група (n=35)		ІІІ група (n=24)	
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
Орофарингеальний кандидоз	24	88,9±6,16 ^{2,3}	18	51,4±8,45 ¹	8	33,3±9,83 ¹
Кандидоз стравоходу	2	7,4±5,14	1	2,9±2,82	-	-
Ангулярний хейліт	12	44,4±9,75	12	34,3±8,02	5	20,8±8,47
Оперізуючий герпес	2	7,4±5,14	-	-	-	-
Герпесвірусний менінгоенцефаліт	4	14,8±6,97 ³	2	5,7±3,92	-	-
Криптококовий менінгіт	2	7,4±5,14	-	-	-	-
Пневмоцистна пневмонія	4	14,8±6,97 ^{3,2}	-	-	-	-
Церебральний токсоплазмоз	1	3,7±3,7	-	-	-	-

Примітка: ^{1, 2, 3} – різниця достовірна за критерієм Ст'юдента відносно І, ІІ або ІІІ групи ($p < 0,05$).

Серед клінічних форм туберкульозу у коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС хворих усіх груп переважають легеневі. Ураження носить вогнищевий або дисемінований характер. Однак виявлено тенденцію до зростання частоти позалегеневих уражень з поглибленням імунодефіциту. Так позалегеневі форми були діагностовані майже у половини хворих І групи (13 хворих – 48,1%) та лише у 7 хворих (29,2%) ІІІ групи ($p < 0,1$) (рис. 2).

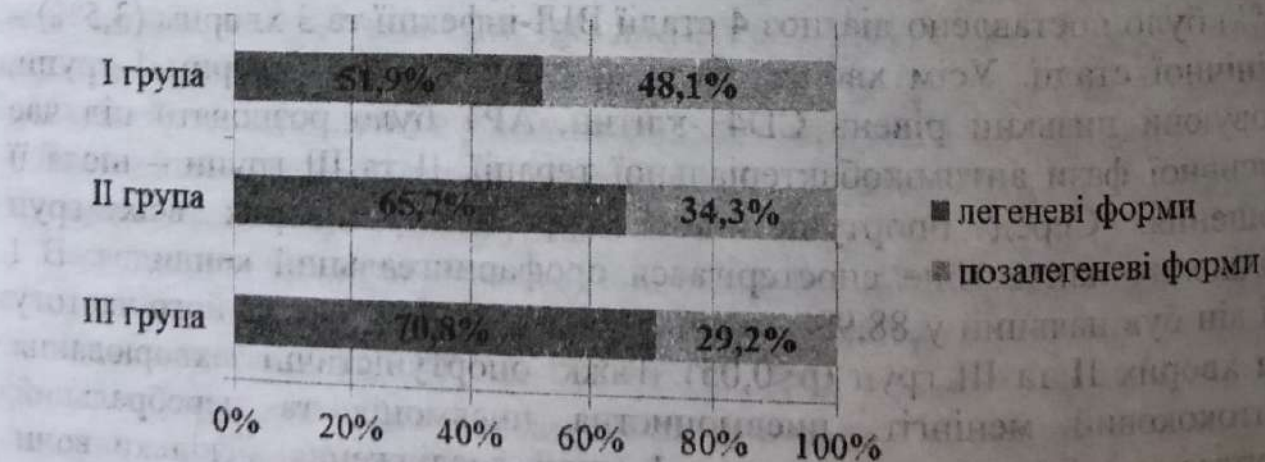


Рис. 2. Частота виявлення легеневих та позалегеневих форм туберкульозу у хворих на коінфекцію ВІЛ, ХГС та туберкульозу в залежності від кількості CD4+-клітин.

Серед позалегенових локалізацій туберкульоз периферичних (у 8 хворих – 9,3%), внутрішньогрудних (у 5–5,8%) та внутрішньочеревних лімфатичних вузлів (у 8–9,3%). У хворих із різним ступенем пригнічення імунної системи також зустрічаються інші ураження: туберкульозний плеврит (6 хворих – 7,0%), менінгоенцефаліт (5 хворих – 5,8%), орхіт (2 хворих – 2,3%) – про які варто пам'ятати при обстеженні ВІЛ-інфікованих хворих.

При аналізі клінічних проявів захворювання встановлено, що перебіг коінфекції ВІЛ/ТБ/ХГС характеризувався поєднанням симптомів, притаманним як ВІЛ/ТБ, так і ХГС, при чому їх частота змінювалася в залежності від ступеня пригнічення клітинного імунітету (табл. 2). Для хворих I групи характерним було превалювання проявів інтоксикаційного та антеро-вегетативного синдрому над ознаками ураження легень. Так у хворих I групи достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж у хворих як II, так і III групи зустрічалися наступні симптоми: прогресуюча слабкість, гарячка,

Таблиця 2

Порівняльна характеристика клінічних проявів у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС залежно від кількості CD4+-клітин

Ознаки	I група (n=27), абс.ч. (%±m)	II група (n=35), абс.ч. (%±m)	III група (n=24), абс.ч. (%±m)
Прогресуюча слабкість	26 (96,3±3,70 ^{2,3})	28 (80,0±6,76 ¹)	17 (70,8±9,48 ¹)
Гарячка	23 (85,2±6,97 ^{2,3})	18 (51,4±8,45 ¹)	11 (45,8±10,39 ¹)
Підвищена пітливість	20 (74,1±10,39 ^{2,3})	15 (42,9±8,36)	8 (33,3±9,83)
Зниження маси тіла	11 (40,7±9,64 ²)	5 (14,3±5,91)	4 (16,7±7,77)
Лімфаденопатія	14 (51,9±9,80)	17 (48,6±8,45)	8 (33,3±8,45)
Кашель	13 (48,2±9,80 ³)	17 (48,6±8,45 ³)	20 (83,3±7,77)
Кашель з виділенням мокротиння	7 (25,9±8,59 ³)	10 (28,6±7,64 ³)	16 (66,7±9,83)
Залишка	8 (29,6±8,96)	4 (11,4±5,38 ³)	10 (41,7±10,28)
Біль у грудній клітці	3 (11,1±6,16)	4 (11,4±5,38)	8 (33,3±9,83)
Вкорочення перкуторного звуку над легеньми	2 (7,4±5,14 ³)	7 (20,0±6,76)	8 (33,3±9,83)
Хрипи	5 (18,5±7,62)	8 (22,9±7,10)	8 (33,3±9,83)
Диспнетичний синдром	11 (40,7±9,64)	13 (37,1±8,17)	5 (20,8±8,47)
Абдоминальний синдром	2 (7,4±5,14)	8 (22,9±7,10)	4 (16,7±7,77)
Спленомегалія	20 (74,1±8,59)	27 (77,1±7,10)	16 (66,7±9,83)
Силеномегалія	9 (33,3±9,25)	10 (28,6±7,64)	8 (33,3±9,83)
Жовтяниця	5 (18,5±7,62)	6 (17,1±6,37)	3 (12,5±6,90)

Примітка: ^{1, 2, 3} – різниця достовірна за критерієм Стюдента відносно I, II або III групи ($p < 0,05$).

підвищена пітливість, зниження маси тіла. У хворих III групи, навпаки, частіше спостерігалися прояви респіраторного синдрому: кашель, задишка, біль у грудній клітці, зміни перкуторної та/або аускультативної картини. Достовірно вищою ($p < 0,05$) серед хворих III групи була частота кашлю (у тому числі – з виділенням мокротиння): 83,3% проти 48,2% та 48,6% в I та II групі; задишки (41,7% у порівнянні з II групою – 11,4%) та вкорочення перкуторного звуку над легеньми, що визначалося у 8(33,3%) хворих III групи на противагу 2 хворим (7,4%) I групи.

Клінічні ознаки хронічного гепатиту: диспептичний синдром (відсутність апетиту, гіркота в роті, нудота, блювання, послаблення випорожнень), болі в правому підребер'ї, епігастрії, жовтяниця, гепато- та спленомегалія майже з однаковою частотою реєструвалися у всіх групах спостереження.

Висновки

1. Серед клінічних форм туберкульозу у коінфікованих ВІЛ/ТБ/ХГС хворих з різним ступенем імунодефіциту переважають легеневі форми: ураження носить вогнищевий або дисемінований характер, однак виявлено тенденцію до зростання частоти позалегенових уражень з поглибленням імунодефіциту. Серед позалегенових локалізацій найчастіше спостерігається туберкульоз внутрішньогрудних, внутрішньочеревних та периферичних лімфатичних вузлів.

2. Клінічний перебіг захворювання характеризується поєднанням симптомів та синдромів, властивих як ВІЛ/ТБ (гарячка, підвищена пітливість, зниження маси тіла, респіраторний синдром, лімфаденопатія), так і ХГС (диспептичний синдром (відсутність апетиту, гіркота в роті, нудота, блювання, послаблення випорожнень), болі в правому підребер'ї, епігастрії, жовтяниця, гепато- та спленомегалія).

3. Для клінічного перебігу туберкульозу у хворих на коінфекцію ВІЛ/ТБ/ХГС з рівнем CD4+-клітин < 100 кл/мкл характерним є переважання проявів астено-вегетативного та інтоксикаційного синдромів над респіраторним. Протилежна тенденція спостерігається у хворих з кількістю CD4+-клітин > 350 кл/мкл, у яких частіше зустрічається кашель (у тому числі з виділенням мокротиння), задишка, біль у грудній клітці, зміни перкуторної та/або аускультативної картини.

Література

1. Barlett J.G. 2005-6 Guide to Medical Care of Patients With HIV-Infection. – 12th Ed. – Philadelphia, 2005. / J.G. Barlett, M.S. Sulkowski // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 353–367.
2. Гепатит С як загальномедична проблема / А.А. Гураль, В.Ф. Сергєєва, В.Ф. Марієвський, В.Р. Шагінян // Матеріали VII з'їзду інфекціоністів України

«Інфекційні хвороби – загальнономедична проблема». – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 463–464.

3. Мамедова Е.С. Сучасний погляд на перебіг та лікування ко-інфекції ВІЛ і ВГС // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1. – С. 234–238.

4. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C / D.V. Strader, T. Wright, D.L. Thomas [et al.] // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, N 4. – P. 1147–1171.

5. Поражения печени у ВИЧ инфицированных пациентов. Пособие для практических врачей / Н.В. Голобородько, А.А. Ключарева, И.В. Петрович [и др.]. – Минск, 2004. – 50 с.

6. Петренко В.І. Сучасний погляд на проблему поєднаної інфекції: туберкульоз, ВІЛ/СНІД, гепатити В і С / В.І. Петренко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2012. – № 2 – С. 124–126.

7. Процюк Р.Г. Особливості перебігу туберкульозу легень у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД / Р.Г. Процюк // Укр. пульмонолог. журнал – 2007. – № 4 – С. 9–13.

8. Бычков Е.Н. Особенности течения хронических вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2003.

9. Лупашко Ю., Берлиба Е., Думбрава В.Т. Биохимические и иммунологические особенности течения ассоциированных гепатитов // *Эксперимент. и клинич. гастроэнтерол.* – 2004. – № 1. – С. 83.

10. Фоменкова Н. В. Клиническая и лабораторная характеристика ВИЧ-инфекции в сочетании с различными формами туберкулеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. – 2004.

11. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C / J.M. Pawlotsky // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36 (1). – P. 65–73.

12. Шкурба А. В. Актуальные вопросы лабораторной диагностики гепатита С / А.В. Шкурба, О.А. Голубовская // *Лабораторная диагностика* – 2007. – № 10. – С. 10–22.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У ЛИЦ, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ И ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ИММУНОДЕФИЦИТА

М.Н. Сукач, А.Ф. Марченко

Резюме. Стаття посвящена особливостям течения туберкулеза у больных, коінфіцированих ВІЧ і вірусом гепатита С. Проаналізовані частота виявлення легеневих і внелегеневих форм захворювання, особливості респіраторного і інтоксикаційного синдромів в залежності від кількості CD4+ -кліток.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, туберкулез, коинфекция.

PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF TUBERCULOSIS IN PATIENTS CO-INFECTED WITH HIV AND HCV DEPENDING ON THE LEVEL OF IMMUNODEFFICIENCY

M.M. Sukach, H.F. Marchenko

Summary. The article concerns the peculiarities of the clinical course of TB in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus, the incidence of pulmonary and extrapulmonary forms of the disease, peculiarities of respiratory and intoxicational syndromes, depending on the CD4+ T-cells level, are analyzed.

Key words: HIV-infection, chronic hepatitis C, tuberculosis, co-infection.