

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

infecto.recipe.by

2016, том 5, № 4

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)
Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.
Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Дроздов Ю.В.
Руководитель службы рекламы и маркетинга Коваль М.А.
Технический редактор Каулькин С.В.
220049, ул. Кнорина, 17, г. Минск, Республика Беларусь
Тел.: (017) 322-16-77, 322-16-78
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж 800 экз. (Беларусь)
Тираж 1500 экз. (Украина)
Заказ... ..
Цена свободная.
Подписано в печать: 19.12.2016 г.

Отпечатано в типографии
ФЛП Нестерова Л.О. тел. +3 8068 22 62 444

Подписка в Украине:
через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания».

Подписка в Беларуси:
ведомственная – 000842
индивидуальная – 00084

Электронная версия журнала доступна на сайте infecto.recipe.by,
в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU,
в базе данных East View, в электронной библиотечной системе
IPRbooks

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., проф., Киев
Заместитель главного редактора
Шкурба А.В., д.м.н., проф., Киев
Ответственный секретарь Подолок О.А., к.м.н., Киев
E-mail: opodolyuk@ukr.net

Редакционный совет:
Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуда А.К., проф., д.м.н., Киев;
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск;
Зинчук А.Н., проф., д.м.н., Львов;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Пришляк А.Я., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Рябконов Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;
Широкобов В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепропетровск.

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., проф., д.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск;
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель;
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.С., доцент, к.м.н., Киев;
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Свинцицкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Утепбергенова Г.А., доц., д.м.н., Шимкент;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Рецензируемое издание
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для
украинских соискателей ученых степеней на основании
приказа МОНмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112
приравниваются к зарубежным публикациям.

Передовые статьи

К Всемирной неделе правильного использования антибиотиков: несколько фактов об антибиотикорезистентности
Голубовская О.А...... 380

RAV-мутации HCV и резистентность к препаратам DAA пациентов, инфицированных 1-м генотипом. Где мы сейчас?
Федорченко С.В...... 382

Оригинальные исследования

Сравнительный фармакоэкономический анализ клинической эффективности антибиотиков импортного и отечественного производства
Кроткова Е.Н., Цыркунов В.М...... 392

Связь золотистого стафилококка с клинико-лабораторными показателями у детей, страдающих атопическим дерматитом
Бедин П.Г., Ляликов С.А., Некрашевич Т.В., Сергеев Э.Г., Яковлева О.Г...... 398

Современные представления о специфической диагностике лептоспироза
Зубач Е.А., Телегина Т.В., Зинчук А.Н...... 411

Лекции и обзоры

Особенности лечения пациентов с острыми кишечными инфекциями

во время диареи и в восстановительном периоде
Голубовская О.А., Шкурба А.В...... 419

Пневмонии у иммуносупрессивных детей: этиология, эпидемиология, клиника, диагностика и лечение
Романова О.Н...... 426

Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция

Анализ эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов Полтавской области
Дубинская Г.М., Коваль Т.И., Сизова Л.М., Изюмская Е.М., Котелевская Т.М., Свириденко Н.П., Волошина Л.Г., Войтенко Л.Л. 440

Факторы риска развития гепатотоксичности при лечении туберкулеза у пациентов, коинфицированных ВИЧ и хроническим гепатитом С
Сукач М.Н. 449

Практикующему врачу

Случай тяжелого течения гепатита А у пациента с неблагоприятным преморбидным фоном
Климанская Л.А. 459

Клинические особенности диагностики и течения некоторых форм внелегочного туберкулеза
Правада Н.С., Василенко Н.В., Серегина В.А., Будрицкий А.М. 465

Информация ВОЗ 473

International scientific journal
CLINICAL INFECTOLOGY AND PARASITOLOGY

KLINICHESKAJA INFEKTOLOGIJA I PARAZITOLOGIJA

infecto.recipe.by

2016, volume 5, № 4

The journal is registered by the State registering service of Ukraine (register certificate KB No 18717-7517P)
Founding members:
Bogomolets A.A. National Medical University (Ukraine).
UE «Professional Editions» (Belarus)

The journal is registered by The Ministry of information of the Republic of Belarus Certificate No 1619 from 19.04.2013 r.
Founding member:
UE «Professional Editions»

Magazine staff in Belarus
Director Evtushenko L.
Deputy chief editor Drozdov Yu.
Head of advertising and marketing Koval M.
Technical editor Kaulkin S.
220049, Minsk, Knorin str., 17, Republic of Belarus
phone: (017) 322-16-78, 322-16-77
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Magazine staff in Ukraine
LLC «Publishing House «Professional Editions»
Director Ilyina V.
Phone.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Clinical infectology and parasitology»
When reprinting the of materials reference to the journal is required.
Frequency of issue: 1 time in a quarter.
Circulation is 800 copies (Belarus).
Circulation is 1500 copies (Ukraine).
Order
Price free
Sent for the press 19.12.2016.

Printed in printing house
Nesterova L.O. tel. +3 8068 22 62 444

Subscription in Ukraine:
in the office of LLC «Publishing House «Professional Editions»

Subscription in Belarus:
in the Republican unitary enterprise «Belposhta»
individual index – 00084
departmental index – 000842

The electronic version of the journal is available on infecto.recipe.by, on the Scientific electronic library eLIBRARY.RU, in the East View database, in the electronic library system IPRbooks

Authors are responsible for the accuracy of the facts, quotes, names and other information, and for disclosure of the indicated information.
Editors can publish articles in order of discussion without sharing the author's opinion.

Editor in Chief Golubovskaya O.A., prof., MD, Kyiv
Deputy Editor in Chief Shkurba A., prof., MD, Kyiv
Executive secretary Podolyuk O., PhD, Kyiv
E-mail: opodolyuk@ukr.net

Editorial council:
Andreichin M.A., corresponding member of NAMS of Ukraine, prof., MD, Ternopl
Babak O.Y., corresponding member of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kharkov
Bodnya E.I., prof., MD, Kharkov
Glumcher F.S., prof., MD, Kyiv
Gerasun B.A., prof., MD, Lvov
Dikii B.N., prof., MD, Ivano-Frankovsk
Dubinskaya G.M., prof., MD, Poltava
Duda A.K., prof., MD, Kyiv
Zhavoronok S.V., prof., MD, Minsk
Zinchuk A.N., prof., MD, Lvov
Kozko V.N., prof., MD, Kharkov
Maidannik V.G., acad. of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kyiv
Moroz L.V., prof., MD, Vinnitsa
Petrenko V.I., prof., MD, Kyiv
Prishlyak A., prof., MD, Ivano-Frankovsk
Ryabokon' E.V., prof., MD, Zaporozhye
Semenov V.M., prof., MD, Vitebsk
Shirobokov V.P., acad. of NAS of Ukraine, corresponding member of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kyiv
Shostakovich-Koretskaya L.R., prof., MD, Dnepropetrovsk

Editorial board:
Antonenko M.Y., associated prof., MD, Kyiv
Danilov D.E., associated prof., MD, Minsk
Doroshenko V.A., prof., MD, Kyiv
Karpov I.A., prof., MD, Minsk
Kramarev S.A., prof., MD, Kyiv
Krasavtsev E.L., prof., MD, Gomel
Kolesnikova I.P., prof., MD, Kyiv
Korchinskiy N.Ch., associated prof., MD, Kyiv
Mitus N.V., associated prof., PhD, Kyiv
Netyazhenko V.Z., corresponding member of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kyiv
Svincickii A.S., prof., MD, Kyiv
Utepbbergenova G.A., associated prof., MD, Shymkent
Fedorchenko S.V., MD, Kyiv
Cyrkunov V.M., prof., MD, Grodno
Shestakova I.V., associated prof., PhD, Kyiv
Yavorovskii A.P., corresponding member of NAMS of Ukraine, prof., MD, Kyiv

Peer-reviewed publication
The journal is included into a List of scientific publications of the Republic of Belarus for the publication of the results of the dissertation research. HCC board decision of 27.06.2013 (protocol № 15/3)

Scientific articles published in the journal for Ukrainian applicants of academic degrees on the basis of the order of Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine from 17.10.2012 № 1112 are equated to foreign publications.

Editorials

For the World week of appropriate use of antibiotics – some facts about antibiotic resistance
Golubovska O...... 380

RAV-mutation of HCV and resistance to DAA in patients infected with genotype 1. Where are we now?
Fedorchenko S. 382

Original researches

Comparative pharmacological-economic analysis of clinical effectiveness of import and domestic antibiotics
Krotkova E., Tsyrukunov V. 392

The relations of *Staphylococcus aureus* with clinical and laboratory parameters in children with atopic dermatitis
Bedin P., Lyalikov S., Nekrashevich T., Sergeuk E., Yakovleva O...... 398

Modern views about specific diagnostics of leptospirosis
Zubach E., Telehina T., Zinchuk A. 411

Lectures and Reviews

Peculiarities of treatment of patients with acute intestinal infections and diarrhea during the recovery period
Golubovska O., Skurba A...... 419

Pneumonia in immunosuppressive children: etiology, epidemiology, clinical features, diagnostics and treatment
Romanova O. 426

Viral hepatitis and HIV-infection

Analysis of effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C in patients of Poltava region
Dubynska G., Koval T., Sizova L., Izyumska O., Kotelevska T., Svyrydenko N., Voloshina L., Vojtenko L...... 440

Risk factors of hepatotoxicity during antitubercular treatment in patients co-infected with HIV and chronic hepatitis C
Sukach M...... 449

Practitioner

A case of severe course of hepatitis A of patient with adverse premorbid background
Klymanskaya L...... 459

Clinical features of diagnostics and treatment of some forms of extrapulmonary TB
Pravada N., Vasilenko N., Seregina V., Budritsky A...... 465

Information WHO..... 473

Уважаемые коллеги!

ВОЗ объявила 14–20 ноября 2016 г. Всемирной неделей правильного использования антибиотиков. Нерациональное использование антибиотиков в широкомасштабной клинической практике, появление супербактерий с резистентностью практически ко всем существующим антибактериальным средствам, отсутствие за последние 25 лет новых классов антибиотиков, по мнению экспертов, может вернуть человечество в доантибиотическую эру. Особенно неконтролируема ситуация в странах постсоветского пространства.

Однако понятие резистентности распространяется не только на мир бактерий, но и других возбудителей инфекционных болезней, в частности на вирус гепатита С. В связи с этим многие материалы номера посвящены проблемам антибиотикотерапии и резистентности различных микроорганизмов. В одной из передовых статей обсуждаются вопросы, связанные с развитием RAV-мутации у пациентов, инфицированных 1-м генотипом HCV, их влияние на эффективность современных режимов терапии с использованием препаратов прямого действия. Высокая стоимость оригинальных антибактериальных средств ограничивает их использование в клинической практике, поэтому представляет интерес работа, посвященная сравнительному анализу эффективности и стоимости антибиотиков различных производителей.

Также в номере обсуждаются вопросы современной диагностики лептоспироза, факторы развития гепатотоксичности при лечении туберкулеза у пациентов с коинфекцией ВИЧ/гепатит С и другие актуальные проблемы инфектологии.

Пользуясь случаем, хочу поздравить всех читателей с Новым годом и Рождеством Христовым! Пусть наступающий год принесет каждому из вас много радости, благополучие, стабильность. Желаю, чтобы удача сопутствовала во всех ваших начинаниях, а профессиональная деятельность была полна достижений.

Ольга Голубовская,
главный редактор,
доктор медицинских наук,
профессор



УДК 616.24-002.5-085.065:[612.017.1:616-008]: 616.36-002.2-022.7:578.891

Сукач М.Н.

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

Sukach M.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Факторы риска развития гепатотоксичности при лечении туберкулеза у пациентов, коинфицированных ВИЧ и хроническим гепатитом С

Risk factors of hepatotoxicity during antitubercular treatment in patients co-infected with HIV and chronic hepatitis C

Резюме

Цель работы. Определить факторы риска развития гепатотоксических реакций во время терапии туберкулеза у лиц, коинфицированных ВИЧ и ВГС.

Материалы и методы. В исследование вошло 86 пациентов с коинфекцией ВИЧ, туберкулеза и хронического гепатита С: 25 женщин (29,1%), 61 мужчина (70,9%), средний возраст составил $36,3 \pm 3,8$ лет. Всем пациентам были проведены исследования: общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, УЗИ органов брюшной полости. Диагностика ВИЧ-инфекции проводилась с согласия пациента определением антител к ВИЧ методом ИФА и иммуноблотинга с вирусной нагрузкой ВИЧ (ПЦР). Диагноз ХГС был подтвержден обнаружением РНК HCV в крови (ПЦР) и антител к HCV (ИФА). Диагностика легочных и внелегочных форм туберкулеза проводилась, учитывая анамнестические, клинические данные, результаты инструментальных (рентгенография или компьютерная томография органов грудной полости), бактериологических исследований (бактериоскопия мазков мокроты, посев мокроты на *M. tuberculosis*), исследование спинномозговой жидкости, гистологического исследования биоптатов лимфатических узлов. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica версии 6.0 и Microsoft Excel 2010.

Результаты. Клинико-лабораторные признаки гепатотоксичности течения антимикобактериальной терапии отмечали у 47 пациентов (57,0%) на коинфекцию ВИЧ/ТБ/ХГС. У большинства пациентов (69,4%) их появление наблюдали в течение 2 первых недель от начала терапии. Отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение активности печеночных ферментов: АлАТ (до $154,9 \pm 11,9$ МЕ/л), АсАТ (до $145,4 \pm 13,0$ МЕ/л), γ ГТП (до $87,8 \pm 9,9$ МЕ/л), ЩФ (до $144,5 \pm 29,1$ МЕ/л) и уровня общего билирубина (до $53,7 \pm 8,7$ мкмоль/л). При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости в динамике достоверно чаще ($p < 0,05$) через 2 недели после начала АМБТ наблюдали гепатомегалию (75,6%), изменение акустической плотности печени (79,1%), неоднородность паренхимы печени (74,4%) и расширение внутрипеченочных желчных протоков (40,7%). Факторами, которые достоверно повышают риск возникновения гепатотоксических реакций у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС, являются снижение количества CD4+ клеток < 200 /мкл (ОШ=3,922, 95% ДИ 1,586–9,698, $p < 0,01$), наличие продвинутых стадий фиброза печени (ОШ=8,533, 95% ДИ 2,842–25,618, $p < 0,01$), повышенная активность

АлАТ и АсАТ (ОШ=4,362, 95% ДИ 1,478–12,873, $p<0,01$) и гипербилирубинемия (ОШ=3,214, 95% ДИ 1,184–8,724, $p<0,05$) перед началом терапии, назначение ВААРТ в течение интенсивной фазы АМБТ (ОШ=4,800, 95% ДИ 1,647–13,991, $p<0,01$), легочная локализация туберкулеза (ОШ=2,923, 95% ДИ 1,183–7,221, $p<0,05$), бактериовыделение (ОШ=3,214, 95% ДИ 1,184–8,724, $p<0,05$) и коинфекция с ХГВ ($p<0,05$).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, туберкулез, коинфекция, гепатотоксичность, противотуберкулезная терапия, ВААРТ.

Abstract

Objectives. To determine risk factors of hepatotoxic reactions during treatment of TB in patients co-infected with HIV and HCV.

Materials and methods. The study included 86 patients co-infected with HIV, tuberculosis and chronic hepatitis C: 25 women (29.1%) and 61 men (70.9%) with the average age $36,3\pm 3,8$ years. All patients underwent diagnostic tests, such as general blood analysis, urine analysis, blood chemistry, ultrasound of the abdomen. HIV infection was diagnosed with the detection of HIV antibodies (ELISA and Western blot) and HIV viral load (PCR). CHC was confirmed by detection of HCV RNA in the blood (PCR) and antibody to HCV (ELISA). Diagnosis of pulmonary and extra-pulmonary TB was confirmed according to medical history, clinical data, results of X-ray or CT scan, bacteriological tests (sputum smear microscopy, sputum culture for *M. tuberculosis*), cerebrospinal fluid tests, histological examination of biopsy samples of lymph nodes. Statistical analysis was conducted using the software Statistica 6.0 and Microsoft Excel 2010.

Results. Clinical and laboratory signs of hepatotoxicity during antimycobacterial therapy were observed in 47 patients (57.0%) co-infected with HIV/TB/CHC. In the majority of cases (69.4%), it appeared during the first two weeks of therapy. There was a significant ($p<0,05$) increase of liver enzymes: ALT (up to 154.9 ± 11.9 IU/l), AST (up to 145.4 ± 13.0 IU/l), GGT (up to 87.8 ± 9.9 IU/l), alkaline phosphatase (up to 144.5 ± 29.1 IU/l), and total bilirubin levels (up to 53.7 ± 8.7 $\mu\text{mol/l}$). Ultrasound examination of the abdomen in dynamics showed significantly higher rate ($p<0,05$) of hepatomegaly (75.6%), changes in acoustic density of the liver (79.1%), heterogeneity of hepatic parenchyma (74, 4%), and expansion of intrahepatic bile ducts (40.7%). The factors that significantly increase the risk of hepatotoxic reactions in patients with co-infection of HIV/TB/CHC are the following: the number of CD4⁺-cells < 200 /ml (OR=3.922, 95% CI 1,586-9,698, $p<0,01$), advanced stages of liver fibrosis (OR=8.533, 95% CI 2,842-25,618, $p<0,01$), increased ALT and AST (OR=4.362, 95% CI 1,478-12,873, $p<0,01$) and hyperbilirubinemia (OR=3.214, 95% CI 1,184-8,724, $p<0,05$), administration of HAART during the intensive phase of antitubercular treatment (OR=4.800, 95% CI 1,647-13,991, $p<0,01$), pulmonary tuberculosis (OR=2.923, 95% CI 1,183-7,221, $p<0,05$), bacterioexcretion (OR=3.214, 95% CI 1,184-8.724, $p<0,05$), and chronic viral hepatitis B as co-infection ($p<0,05$).

Keywords: HIV infection, chronic hepatitis C, tuberculosis co-infection, liver toxicity, anti-tuberculosis therapy, HAART.

■ ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез (ТБ) продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения как в Украине, так и в мире. По оценкам ВОЗ, примерно 100 млн человек в мире инфицированы, ежегодно регистрируется около 8,3 млн новых случаев заболевания и 1,8 млн смертей [1]. Особую опасность ТБ представляет для ВИЧ-инфицированных пациентов, ведь условия иммуносупрессии, возникающие при ВИЧ-инфекции,

способствуют быстрому прогрессированию ТБ, который на современном этапе стал основной оппортунистической инфекцией среди ВИЧ-инфицированных в Украине, а также ведущим фактором, который приводит к быстрому переходу ВИЧ-инфекции в терминальную стадию [2]. В течение многих лет ТБ остается основной причиной смертности среди ВИЧ-инфицированных в мире и Украине (55%) [3].

В Украине в 2015 г. доля лиц с впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) среди новых случаев СПИДа остается высокой и имеет тенденцию к увеличению – 83,1% против 74,4% в 2014 г. Среди больных СПИДом, которые находятся под контролем, доля лиц с ВДТБ составила 28,5% и несколько уменьшилась по сравнению с 2014 г. (28,7%) [3].

С внедрением высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) отмечается снижение смертности от оппортунистических инфекций, в том числе и от туберкулеза. Однако ее назначение пациентам, получающим антимикобактериальную терапию (АМБТ), может увеличить риск токсичности, лекарственных взаимодействий и других побочных эффектов [4, 5]. Кроме того, ВИЧ-инфекция часто сочетается с вирусными гепатитами В и С, поскольку эти инфекции имеют общий гемоконтактный механизм передачи [6]. В Украине частота выявления маркеров ХГС у лиц с впервые установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» в 2015 г. составила 36,3% [3]. Противотуберкулезные и антиретровирусные препараты обладают выраженным гепатотоксическим действием, вызывают развитие токсического гепатита и более глубокое нарушение функционального состояния печени при наличии у пациента хронического гепатита С [7].

Стандартная схема лечения туберкулеза включает изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол. Большинство туберкулостатических препаратов потенциально гепатотоксично, а именно изониазид, пиразинамид и рифампицин [8]. Гепатотоксичность изониазида обусловлена образованием метаболита N-ацетилизониазида, и у 10–20% пациентов она проявляется временным бессимптомным повышением активности трансаминаз. Реже развивается медикаментозный гепатит, в том числе и его тяжелые формы. Риск развития гепатита увеличивается у лиц старше 35 лет, с заболеваниями печени, почечной недостаточностью, лиц, злоупотребляющих алкоголем, беременных, при назначении высоких доз препарата, одновременном применении парацетамола, рифампицина, пиразинамида. Кроме того, исследованиями последних лет подтверждена наследственная предрасположенность к развитию токсических реакций, связанная с генетическим полиморфизмом генов главного комплекса гистосовместимости II (аллелей HLA-DQ), включающих гены цитохрома P450 и глутатион-S-трансферазы (ГСТ).

При применении рифампицина в стандартных дозах побочные реакции со стороны пищеварительной системы возникают редко. Гепатотоксическое влияние рифампицина связано с конкуренцией с глюкуронитрансферазой, результатом чего является внутripеченочный холестаза. Рифампицин и пиразинамид потенцируют гепатотоксическое действие изониазида, при этом клинические проявления медикаментозного гепатита возникают в 5–8% случаев, тогда как при монотерапии изониазидом возникновение гепатитов наблюдается в 1,2% случаев, при монотерапии рифампицином – 0,3% [9].

Наличие коинфекции с хроническими вирусными гепатитами повышает риск возникновения гепатотоксических реакций при лечении туберкулеза [4]. Данная категория пациентов нуждается в тщательном мониторинге для того, чтобы вовремя предотвратить развитие тяжелых осложнений. В случае появления признаков гепатотоксичности применяют разнообразную тактику: продолжение лечения в начальном объеме в легких случаях, временную отмену лечения или изменение схемы лечения [8]. В начале лечения туберкулеза, а тем более у пациентов, коинфицированных ВИЧ и хроническим гепатитом С, необходимо учитывать ряд факторов, которые помогут спрогнозировать риск возникновения неблагоприятных побочных эффектов терапии.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить факторы риска развития гепатотоксических реакций во время терапии туберкулеза у лиц, коинфицированных ВИЧ и ВГС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 86 пациентов с коинфекцией ВИЧ, туберкулеза и хронического гепатита С, которые находились на стационарном лечении клинической базы кафедры инфекционных болезней (КГКБ №5) в течение 2013–2014 гг.: 25 женщин (29,1%), 61 мужчина (70,9%) в возрасте от 26 до 54 лет (в среднем – $36,3 \pm 3,8$ лет). Всем пациентам был проведен комплекс лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови (АлАТ, АсАТ, γ ГТП, ЛФК, уровень общего билирубина и его фракций, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины). Количество CD4+–клеток определялась методом проточной цитофлюориметрии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводили на аппарате VOLUSON-730 Expert с применением линейного и конвексного датчиков с частотой 3,5–10 МГц. Оценивали размеры печени, ее акустическую плотность и эхогенность, диаметр и проходимость внутрипеченочных желчных протоков и общего желчного протока, линейные размеры и площадь селезенки, наличие свободной жидкости в брюшной полости, состоянии желчного пузыря и поджелудочной железы. С помощью доплеросонографии была проведена оценка портального кровотока и кровотока в *v.lienalis*. У пациентов с хроническим гепатитом С можно выявить повышение акустической плотности паренхимы печени, ее неоднородность, а при продвинутых стадиях заболевания – признаки нарушения портального кровотока, в частности – снижение средней скорости портального кровотока, обеднение и деформацию сосудистого рисунка паренхимы [10].

Степень фиброза печени определяли при ее исследовании в режиме 3D+PD-визуализации согласно оригинальной методике, разработанной на кафедре инфекционных болезней НМУ [10].

Диагностика ВИЧ-инфекции проводилась по согласию пациентов выявлением специфических антител к ВИЧ с помощью ИФА и иммуноблоттинга и РНК ВИЧ с помощью ПЦР. Стадия ВИЧ-инфекции определялась в соответствии с критериями ВОЗ (2006 г.): 83 пациентам (96,5%) был поставлен диагноз 4-й клинической стадии и 3 пациентам (3,5%) – 3-й.

Диагностика легочного туберкулеза проводилась учитывая анамнестические, клинические данные, результаты инструментальных (рентгенография или компьютерная томография органов грудной полости), лабораторных исследований (бактериоскопия мазков мокроты, посев мокроты на *M. tuberculosis*). Внелегочные формы туберкулеза диагностировали на основании клинических данных, результатов бактериологических исследований, исследования спинномозговой жидкости, гистологического исследования биоптатов лимфатических узлов, УЗИ и КТ ОБП, плевральных синусов.

Диагноз «хронический гепатит С» был подтвержден с помощью специфических методов – выявление РНК HCV в крови (ПЦР) и антител к HCV (ИФА) [11].

Пациентам проводилось серологическое обследование (ИФА) с определением специфических IgM, IgG к HSV1/2, EBV, CMV, T. Gondii, а также маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg, antiHBcAg-IgG и -IgM) и А (antiHAV-IgM) [5].

Проводился осмотр других специалистов – фтизиатра, невропатолога, отоларинголога, окулиста, хирурга.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica версии 6.0 и Microsoft Excel 2010.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 49 пациентов (57,0%) отмечалось развитие гепатотоксических реакций, а именно одного или нескольких клинико-лабораторных признаков: желтухи с/без симптомов гепатита (потеря аппетита, тошнота, рвота, чувство тяжести или боли в правой подреберной области); активность АлАТ и/или АсАТ, что больше, чем в 3 раза, превышает верхнюю границу нормы; уровень общего билирубина, что больше, чем в 2 раза, превышает верхнюю границу нормы. Эти пациенты сформировали основную группу исследования. Группу контроля составили 37 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС, у которых в течение АМБТ отсутствовали признаки гепатотоксического воздействия лекарств.

Частота клинических симптомов, связанных с гепатотоксичностью, у пациентов основной группы изображена на рис. 1. Чаще всего наблюдали диспепсический синдром (анорексия – у 85,7% пациентов; тошнота, рвота – у 71,4%), сопровождавшийся повышением активности трансаминаз.

Стоит обратить внимание на изменения лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени у пациентов основной группы исследования. Установлено достоверное повышение активности АлАТ (в среднем до $154,9 \pm 11,9$ МЕ/л, $p < 0,05$), АсАТ (в среднем до $145,4 \pm 13,0$ МЕ/л, $p < 0,05$), γ ГТП (в среднем до $87,8 \pm 9,9$ МЕ/л, $p < 0,05$), ЩФ (в среднем до $144,5 \pm 29,1$, $p < 0,05$) и уровня общего билирубина (в среднем до $53,7 \pm 8,7$ мкмоль/л, $p < 0,05$) без существенных изменений показателей белково-синтетической функции печени. Динамика основных биохимических показателей, характеризующих функциональное состояние печени, приведена в табл. 1.

Перед назначением и через 2 недели после начала антимикобактериальной терапии пациентам было проведено УЗИ органов брюшной полости. При обследовании в динамике достоверно чаще наблюдали

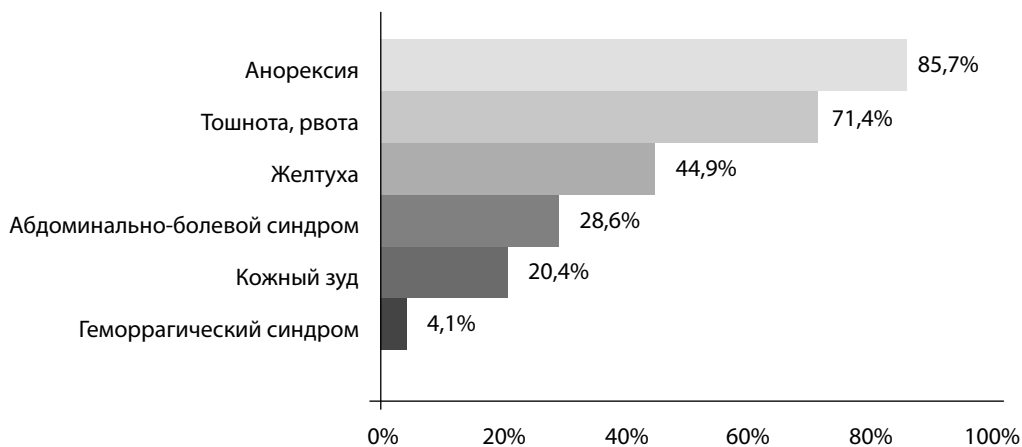


Рис. 1. Частота клинических симптомов, связанных с гепатотоксическим влиянием АМБТ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС

увеличение размеров печени (у 65 пациентов (75,6%) по сравнению с 51 пациентом (59,3%), у которых была гепатомегалия до начала терапии, $p < 0,05$), изменение ее акустической плотности (у 68 пациентов (79,1%) против 48 (55,8%), $p < 0,05$) и неоднородность паренхимы (у 64 пациентов (74,4%) против 42 (48,8%), $p < 0,05$), расширение внутривнутрипеченочных желчных протоков (у 35 пациентов (40,7%) против 4 (4,7%), $p < 0,05$), что свидетельствует об обострении воспалительного процесса в печени, вследствие гепатотоксического воздействия противотуберкулезных препаратов.

Чаще всего (34 пациента (69,4%)) появление реакций наблюдали в течение первых 15 суток терапии (рис. 2).

В исследовании оценивали влияние различных факторов на риск развития гепатотоксических реакций при противотуберкулезном ле-

Таблица 1
Динамика лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени у пациентов основной группы исследования (n=47)

Показатели (референтные значения), ед.	Средние значения, $M \pm m$		p
	До начала терапии	Во время терапии	
АлАТ, МЕ/л (до 31 ж, до 41 м)	72,9±12,5	154,9±11,9	$p < 0,05$
АсАТ, МЕ/л (до 31 ж, до 37 м)	98,3±14,7	145,4±13,0	$p < 0,05$
γГТП, МЕ/л (до 32 ж, до 49 м)	28,4±9,8	87,8±9,9	$p < 0,05$
ЛФ, МЕ/л (до 105 ж, до 130 м)	58,8±21,5	144,5±29,1	$p < 0,05$
Общий билирубин, мкмоль/л (8,6–20,5)	17,0±9,9	53,7±8,7	$p < 0,05$
Общий белок, г/л (64–83)	77,5±2,9	75,2±4,0	$p > 0,05$
Альбумин, г/л (35–50)	42,2±4,0	41,2±6,3	$p > 0,05$
Мочевина, ммоль/л (2,5–6,4)	4,8±1,2	4,6±1,5	$p > 0,05$
ПТИ, % (78–142)	99,4±6,7	95,6±7,1	$p > 0,05$

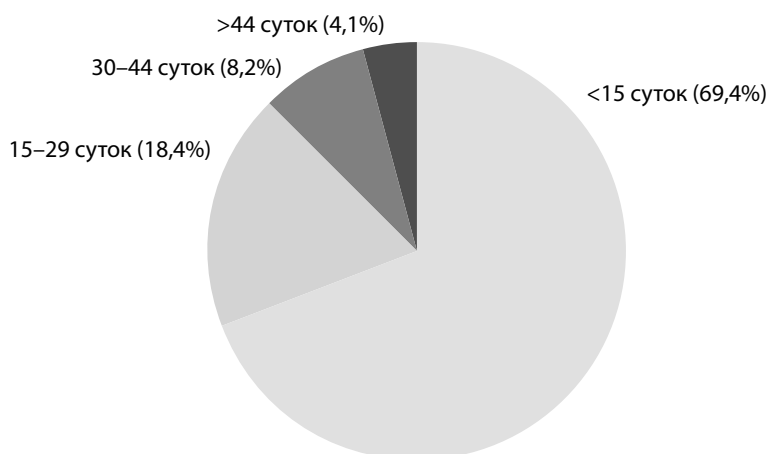


Рис. 2. Сроки появления гепатотоксических реакций в течение АМБТ

Таблица 2
Факторы риска развития гепатотоксических реакций у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС при противотуберкулезном лечении

Факторы	Группы пациентов				ОШ	95%ДИ	p
	С гепатотоксичностью N=49		Без гепатотоксичности N=37				
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%			
Пол мужской женский	36 13	73,5 26,5	25 12	67,6 32,4	1,329	0,521–3,389	p>0,05
Возраст <35 лет ≥35 лет	22 27	44,9 55,1	16 21	43,2 56,8	0,935	0,396–2,210	p>0,05
Курение да нет	40 9	81,6 18,4	29 8	78,4 21,6	1,226	0,422–3,559	p>0,05
Злоупотребление алкоголем да нет	26 23	53,1 46,9	16 21	43,2 56,8	1,484	0,628–3,503	p>0,05
Употребление внутривенных наркотических веществ в анамнезе да нет	42 7	85,7 14,3	32 5	86,5 13,5	0,938	0,272–3,228	p>0,05
Заместительная поддерживающая терапия да нет	10 39	20,4 79,6	6 31	16,2 83,8	1,325	0,434–4,047	p>0,05
Количество CD4+-клеток <200/мкл ≥200/мкл	32 17	65,3 34,7	12 25	32,4 67,6	3,922	1,586–9,698	p<0,01

Вирусная нагрузка ВИЧ <10 ⁵ /мл ≥10 ⁵ /мл	30 19	61,2 38,8	20 17	54,1 45,9	1,342	0,565–3,188	p>0,05
Наличие других оппортунистических заболеваний есть нет	28 21	57,1 42,9	24 13	64,9 35,1	0,722	0,299–1,742	p>0,05
Начало ВААРТ* До начала АМБТ Во время ИФ АМБТ Во время ПФ АМБТ	7 32 10	14,3 65,3 20,4	12 10 15	32,4 27,0 40,6	4,800	1,647–13,991	p<0,01
Локализация ТБ легочной внелегочной	36 13	73,5 26,5	18 19	48,6 51,4	2,923	1,183–7,221	p<0,05
Наличие бактерио выделения есть нет	21 28	42,9 57,1	7 30	18,9 81,1	3,214	1,184–8,724	p<0,05
АлАТ и АсАТ >40 МЕ/л <40 МЕ/л	43 6	87,8 12,2	23 14	62,2 37,4	4,362	1,478–12,873	p<0,01
Общий билирубин >20,5 мкмоль/л <20,5 мкмоль/л	21 28	42,9 57,1	7 30	18,9 81,1	3,214	1,184–8,724	p<0,01
Щелочная фосфатаза >120 МЕ/л <120 МЕ/л	20 29	40,8 59,2	14 23	37,8 62,2	1,133	0,472–2,718	p>0,05
γГТП >50 МЕ/л <50 МЕ/л	23 26	46,9 53,1	15 22	40,5 59,5	1,297	0,547–3,077	p>0,05
Общий белок <64 г/л 64–83 г/л	6 43	12,2 87,8	2 35	5,4 94,6	2,442	0,464–12,860	p>0,05
Альбумин <35 г/л 35–50 г/л	6 43	12,2 87,8	2 35	5,4 94,6	2,442	0,464–12,860	p>0,05
Наличие фиброза печени F0-F2 F3-F4	28 21	57,1 42,9	32 5	86,5 13,5	8,533	2,842–25,618	p<0,01
Прием других гепатотоксических медикаментов да нет	45 4	91,8 8,2	31 6	83,8 16,2	2,177	0,567–8,360	p>0,05
Коинфекция с ХГВ да нет	6 43	12,2 87,8	0 37	– 100	– –	– –	p<0,05

Примечание: * – приведены расчеты при сравнении пациентов, которым ВААРТ была назначена во время интенсивной фазы АМБТ, с пациентами, которым ВААРТ была назначена во время поддерживающей фазы АМБТ.

чений: биологических (пол, возраст); поведенческих (курение, злоупотребление алкоголем, употребление инъекционных наркотических веществ, получение заместительной поддерживающей терапии наркозависимости); факторов, связанных с ВИЧ-инфекцией (количество CD4+-клеток, вирусная нагрузка ВИЧ, наличие других оппортунистиче-

ских заболеваний, время начала ВААРТ относительно АМБТ); факторов, связанных с туберкулезом (локализация, наличие бактериовыделения); факторов, связанных с состоянием печени (начальное повышение активности АлАТ и АсАТ, щелочной фосфатазы, γ ГТП, гипербилирубинемия, снижение уровня общего белка и альбумина, степень фиброза печени, прием других гепатотоксических лекарств, наличие коинфекции с хроническим гепатитом В). Результаты исследования «случай-контроль» приведены в табл. 3 с указанием отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ) и уровнем значимости (p), рассчитанным по критерию хи-квадрат (табл. 2).

Таким образом, можно выделить следующие факторы, достоверно повышающие риск развития гепатотоксичности при противотуберкулезном лечении пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС: снижение количества CD4+-клеток <200 /мкл (ОШ=3,922, 95% ДИ 1,586–9,698, $p<0,01$), повышенная активность АлАТ и АсАТ (ОШ=4,362, 95% ДИ 1,478–12,873, $p<0,01$) и гипербилирубинемия (ОШ=3,214, 95% ДИ 1,184–8,724, $p<0,05$) перед началом терапии, наличие продвинутых стадий фиброза печени у пациентов (ОШ=8,533, 95% ДИ 2,842–25,618, $p<0,01$), назначение ВААРТ в течение интенсивной фазы лечения туберкулеза (ОШ=4,800, 95% ДИ 1,647–13,991, $p<0,01$), наличие туберкулеза легочной локализации (ОШ=2,923, 95% ДИ 1,183–7,221, $p<0,05$), бактериовыделения (ОШ=3,214, 95% ДИ 1,184–8,724, $p<0,05$) и коинфекции с хроническим гепатитом В ($p<0,05$).

■ ВЫВОДЫ

Клинико-лабораторные признаки гепатотоксичности при проведении антимикобактериальной терапии отмечали у 47 пациентов (57,0%) с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС. У большинства пациентов (69,4%) их появление наблюдали в течение 2 первых недель от начала терапии.

Факторами, достоверно повышающими риск возникновения гепатотоксических реакций у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ТБ/ХГС, являются: снижение количества CD4+-клеток <200 /мкл (ОШ=3,922, 95% ДИ 1,586–9,698, $p<0,01$), наличие продвинутых стадий фиброза печени (ОШ=8,533, 95% ДИ 2,842–25,618, $p<0,01$), повышенная активность АлАТ и АсАТ (ОШ=4,362, 95% ДИ 1,478–12,873, $p<0,01$) и гипербилирубинемия (ОШ=3,214, 95% ДИ 1,184–8,724, $p<0,05$) перед началом терапии, назначение ВААРТ в течение интенсивной фазы АМБТ (ОШ=4,800, 95% ДИ 1,647–13,991, $p<0,01$). Достоверно чаще развиваются гепатотоксические реакции у пациентов с легочной локализацией ТБ (ОШ=2,923, 95% ДИ 1,183–7,221, $p<0,05$) и бактериовыделением (ОШ=3,214, 95% ДИ 1,184–8,724, $p<0,05$) и при наличии коинфекции с ХГВ ($p<0,05$).

■ ЛИТЕРАТУРА

1. WHO (2016). Global Tuberculosis Report, Geneva, WHO.
2. Procyuk R. (2007) Osoblivosti perebigu tuberkul'ozu legen' u VIL-infikovanih ta hvorih na SNID [Peculiarities of clinical features of tuberculosis in HIV-infected patients]. *Ukraïns'kij pul'monologichnij zhurnal*, no4, pp.9-13.
3. UCDC (2015). *VIL-infektsiya v Ukraïni. Informatsiinii byuletен', №45* [HIV-infection in Ukraine. Data book, no.45], Kyiv, UCDC.
4. Petrenko V. (2012) Suchasnij poglyad na problemu poednanoi infekcii: tuberkul'oz, VIL/SNID, gepatiti V i C [Modern view on problem of coinfection of HIV, tuberculosis and viral hepatitis B and C]. *Tuberkul'oz, legenevi hvorobi, VIL-infekciya*, no 4, pp.5-12.
5. Ministry of Public Health of Ukraine (2010) *Klinichnij protokol antiretrovirusnoi terapii VIL-infekcii u doroslih ta pidlitkiv (nakaz MOZ Ukraïni vid 12.07.2010 № 551)* [Clinical guidelines of antiretroviral treatment of HIV-infection in adults and adolescents (Ministry of Public Health, 12.07.2010 № 551)], Kyiv, Ukraine.
6. Alter M. (2006) Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *Journal of Hepatology*, no44, pp. 6–9.
7. Y.I. Feschenko, C.O. Cheren'ko, N.P. Krasil'nikova, V.I. Mal'tsev, O.P. Viktorov, O.V.Matveieva, I.O. Logvina, V.P. Yaichenya (2008). *Reiestratsiya pobichnyh reaktsii protytuberkul'oznyh preparativ pry likuvanni hvoryh na tuberkul'oz* [Registration of adverse reactions to TB drugs in patients with tuberculosis]. *Ukraïns'kii pul'monologichnij zhurnal*, no.4, p.8-14.
8. Ministry of Public Health of Ukraine (2010) *Klinichnij protokol nadannya medichnoi dopomogi hvorim na poednani zahvoryuvannya – tuberkul'oz ta VIL-infekciyu (nakaz MOZ Ukraïni vid 28.05.2008 № 276)* [Clinical guidelines of medical help of patients with HIV and tuberculosis coinfection (Ministry of Public Health, 28.05.2008 № 276)], Kyiv, Ukraine.
9. Pengcheng W., Komal P., Xiao-bo Z., Xiaochao M. (2016). Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharm Sin B.*, vol. 5: 384–392. doi: 10.1016/j.apsb.2016.07.014
10. Golubovskaya O. (2008) Izmenenie vaskularizacii parenhimy pecheni u bol'nyh virusnym gepatitom C, po dannym ul'trazvukovogo issledovaniya [Changing the vascularisation of the liver parenchyma in patients with hepatitis C, according to ultrasound]. *Suchas.gastroenterologiya*, no.5, pp. 54–56.
11. Shkurba A. (2007) Aktual'nye voprosy laboratornoj diagnostiki gepatita C [Actual problems of laboratory diagnosis of hepatitis C], *Laboratornaya diagnostika*, no.10, pp. 10–22.