

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДВНЗ «ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

МАМЕДОВА Ельміра Сартипівна

УДК 616.36-002.2-022.7:578.891]-036-085:[612.017.1:616-008

**МОЖЛИВОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО
ГЕПАТИТУ С У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЗАЛЕЖНО
ВІД СТАДІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Івано-Франківськ – 2015

Дисертацію є рукопис

Робота виконана у ДВНЗ «Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця» МОЗ України

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор
Голубовська Ольга Анатоліївна,
ДВНЗ «Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця» МОЗ України, кафедра інфекційних
хвороб, завідувач кафедри

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Пришляк Олександра Ярославівна,
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний
університет» МОЗ України, кафедра інфекційних хвороб та
епідеміології, завідувач кафедри

доктор медичних наук, професор
Дубинська Галина Михайлівна,
ДВНЗ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ
України, кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією,
завідувач кафедри

Захист відбудеться **« 29 » вересня 2015 р.** об 11.00 годині на засіданні
спеціалізованої вченової ради К 20.601.03 при ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет» МОЗ України за адресою: 76018, м. Івано-
Франківськ, вул. Галицька 2

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний університет» МОЗ України за адресою: 76018, м. Івано-
Франківськ, вул. Галицька 7.

Автореферат розісланий **« 26 » серпня 2015 р.**

Вчений секретар
спеціалізованої вченової ради
кандидат медичних наук

О. Є. Кондрин

Підписано до друку 14.08.2015 р. Формат 60x90/16.

Ум. друк. арк. 0,9. Обл.-вид. арк. 0,9.

Тираж 100. Зам. 55.

«Видавництво “Науковий світ”»®

Свідоцтво ДК № 249 від 16.11.2000 р.

м. Київ, вул. Казимира Малевича (Боженка), 23, оф. 414.

200-87-15, 050-525-88-77

E-mail: nsvit23@ukr.net

Сайт: nsvit.cc.ua

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. У сучасному світі вірусні гепатити із гемоконтактним механізмом передавання залишаються актуальною медико-соціальною проблемою, враховуючи зростання кількості хворих та особливості їх клінічного перебігу, а саме: високий рівень хронізації, розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. За даними ВООЗ понад 2 млрд осіб у світі інфіковані або перехворіли вірусними гепатитами різної етіології, близько 130–170 мільйонів осіб хронічно інфіковані HCV-інфекцією та 2–3 мільйони новоінфіковані щорічно. Актуальність саме ХГС визначається темпами його поширення, прихованим характером клінічного перебігу, що призводять до пізнього розпізнавання захворювання вже на термінальних стадіях, високою летальністю. В Україні кількість інфікованих вірусами гепатиту В і С складає понад мільйон осіб і за рівнем інфікованості посідає одне з перших місць в Європі (Mühlberger N., Schwarzer R., 2009; Голубовська О.А., 2010).

ВІЛ-інфекція стала потужним чинником, що призводить до багатофакторного деструктивного впливу на соціальне та економічне життя суспільства. У найбільш уражених регіонах відзначено зниження середньої очікуваної тривалості життя на 15–20 років. Для країн з негативним приростом населення масштабна епідемія ВІЛ-інфекції посилила існуючі демографічні проблеми. На кінець 2012 року в світі зареєстровано 35,3 млн ВІЛ-інфікованих, серед яких 2,3 млн нових випадків. З часу виявлення першого випадку ВІЛ-інфекції у 1987 році і до 2014 року включно в Україні офіційно зареєстровано 245216 випадків ВІЛ-інфекції серед громадян України, в т.ч. 65733 випадків захворювання на СНІД та 31999 випадків смерті від захворювань, зумовлених СНІДом (ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України», 2014).

Зміна останніми роками спектру патологій, що асоціюється з ВІЛ-інфекцією, означає, що для ВІЛ-інфікованих осіб принципового значення набувають захворювання, що не відігравали раніше істотної ролі. Серед таких захворювань важливе місце займають вірусні ураження печінки, зокрема ХГС, який все більшою мірою визначає смертність ВІЛ-інфікованих хворих (Smit C., van den Berg C., 2008; Babik J., 2003; Zhang Y.-H., 2004).

Коінфекція ВГС і ВІЛ досить пошиrena, головним чином тому, що віруси мають спільні шляхи передачі. За даними різних авторів, поширеність ВГС-інфекції серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів варіє від 33 % до 59 %, а серед осіб, що вживають внутрішньовенно різні наркотичні засоби, може перевищувати 80 % (Baum M.K., Sales S. et al., 2011).

В результаті взаємного впливу ВІЛ і ВГС у коінфікованих хворих можуть спостерігатися серйозні клінічні наслідки. Так, є відомості, що ВГС-інфекція несприятливо впливає на перебіг ВІЛ-інфекції, прискорюючи зниження рівня СД4+клітин (Mendes-Corrêa M, Núñez M., 2010). Проведені дослідження дозволяють передбачити, що ВГС може прискорювати прогресію ВІЛ-інфекції із зростанням ризику летальності внаслідок розвитку СНІДу (Ingiliz P., Rockstroh J.K., 2015; Anderson K.B., Guest J.L., Kimland D., 2004).

Між тим, питання щодо перебігу ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів залишається недостатньо вивченим. Поодинокі повідомлення висвітлюють особливості клінічного перебігу та визначають ступінь фібротичних змін у печінці в залежності від віку, статі і тривалості захворювання, вірусного навантаження ВГС у коінфікованих (Шкондіна О.Ф., 2008; Давидюк І.С., 2013). На сьогодні відсутні дослідження щодо комплексної оцінки ефективності ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС. Деякі автори повідомляють про те, що проведення ПВТ ХГС у коінфікованих погіршує прогноз та призводить до підвищення смертності хворих (Reiberger T., Kosi L., Maresch J. et al., 2010).

Отже, питання вивчення особливостей перебігу та оцінки ефективності ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих в залежності від вираженості запального процесу та фібротичних змін у печінці, імунного статусу пацієнта та генотипу ВГС з метою удосконалення надання медичної допомоги хворим на ВІЛ/ХГС коінфекцію представляється на сьогодні актуальним і своєчасним, враховуючи неоднозначність наукової думки з приводу цього питання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана в рамках комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Особливості діагностики та лікування хронічного гепатиту С з різною супутньою патологією» (№ 0114U004673), та «Проблеми ко-інфекції та інших інфекційних захворювань в сучасних умовах» (№ 0114U004672).

Мета роботи: Підвищити ефективність противірусної терапії ХГС пегільзованими інтерферонами та рибавірином хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від рівня клітинного імунітету, генотипу ВГС та застосування АРТ на основі вивчення активності запального процесу та фібротичних змін в печінці у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості клінічного перебігу коінфекції ВІЛ/ХГС в залежності від рівня CD4-лімфоцитів в перефериальній крові.
2. Дати оцінку активності запального процесу та фібротичних змін в печінці у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від імунного статусу.
3. Оцінити ефективність та частоту побічних ефектів ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від рівня клітинного імунітету та генотипу ВГС.
4. Проаналізувати ефективність ПВТ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС із різним ступенем імунодефіциту на фоні АРТ.
5. Оцінити вплив адеметіоніна на ефективність та переносимість ПВТ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від імунного статусу.

Об'єкт дослідження: перебіг ХГС на тлі ВІЛ-інфекції.

Предмет дослідження: динаміка клініко-лабораторних та інструментальних параметрів у хворих на ХГС на тлі ВІЛ-інфекції в процесі лікування.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, серологічні, імунологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

У ході дослідження вперше в Україні проведено комплексне вивчення клініко-лабораторних та інструментальних даних у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС в

залежності від рівня клітинного імунітету. Вперше оцінена СВВ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від ступеню імунодефіциту, генотипу ВГС та застосування АРТ. Вперше вивчено частоту побічних ефектів ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від ступеня імунодефіциту та запроваджено комплексний підхід до діагностики та лікування таких хворих в залежності від імунного статусу.

Практичне значення одержаних результатів.

Впровадження в клінічну практику запропонованого підходу щодо тактики ведення хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від ступеню імунодефіциту, застосування АРТ, що підвищує вірусологічну відповідь у даної категорії хворих. Впровадження моделі обстеження та тактики ведення пацієнтів дасть суттєвий економічний ефект через економію часу, необхідного для якісного обстеження хворого, зменшить кількість побічних ефектів, зумовлює клінічний та соціальний ефект через поліпшення якості життя хворого.

Матеріали роботи впроваджені в роботу інфекційних відділень Київської міської клінічної лікарні № 5, Вінницької міської клінічної лікарні № 1 та Івано-Франківського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом. Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі інфекційних хвороб НМУ імені О.О. Богомольця при проведенні практичних занять і лекцій для студентів та при навчанні лікарів-інтернів та курсантів факультету удосконалення викладачів.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота виконана здобувачем особисто і полягала в аналітичному огляді світової наукової літератури з даного питання, розробці основних завдань досліджень, самостійному ведені та обстеженні хворих, проведенні клінічних досліджень, інтерпретації загальноклінічних та біохімічних показників. Здобувачем здійснено статистична обробка результатів дослідження, узагальнення отриманих даних, сформульовані висновки та практичні рекомендації.

Апробація результатів дисертації.

Основні теоретичні та практичні положення дисертації викладені та обговорені на науково-практичної конференції і пленумі Асоціації інфекціоністів України «Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці» (21–22 травня 2009 р., м. Львів), 5-а IAS конференції «ВІЛ. Патогенез, лікування та профілактика» (19–22 липня 2009 року, ПАР).

Публікації.

Результати дисертації відображені у 9 друкованих працях, з них 5 статей у наукових спеціалізованих виданнях, затверджених ВАК України, 2 з яких цитуються у виданнях, включених до міжнародних наукометрических систем, та деклараційний патент на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу, присвяченому характеристиці обстежуваних хворих та методів дослідження, аналізу та узагальнення результатів, висновків, рекомендацій для практичної охорони здоров'я, списку використаних джерел. Робота викладена на 124 сторінках

друкованого тексту, її основний текст займає 108 сторінок, ілюстрована 15 таблицями, 19 рисунками. Бібліографія складається із 142 джерел.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Загальна характеристика обстежених хворих та методи дослідження. Дослідження проводилось на базі Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом та на кафедрі інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Усі лікувально-діагностичні процедури здійснювали за інформованою згодою хворих.

Всього обстежено 145 хворих, з яких 111 пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС і 34 хворих на моноінфекцію ХГС. Серед всіх обстежених пацієнтів чоловіків було 91 (62,6 %), жінок – 54 (37,2 %). Вік обстежених – від 23 до 53 років, середній – $38,5 \pm 6,3$ роки. У віковій структурі переважали хворі молодого та середнього віку, більшість з яких (85,1 %) складали особи віком 23–39 рр. Тривалість захворювання коливалась від 1 до 20 років і склала: у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС – $12,1 \pm 1,2$ роки, на моноінфекцію – $16,0 \pm 2,5$ роки. 99 (89,2 %) хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС та 27 (79,4 %) групи зіставлення в анамнезі вживали внутрішньовенні наркотичні речовини. За генотипом ВГС хворі розподілились наступним чином: З генотип ВГС визначався у 93 хворих (64,1 %), 1 – у 52 (35,9 %).

В залежності від рівня CD4+-Т-лімфоцитів пацієнти з ВІЛ/ХГС-коінфекцією були розподілені на групи:

- I – 44 (39,6 %) хворих з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів >500 кл/мкл крові;
- II – 35 (31,6 %) хворих з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів 350–499 кл/мкл крові;
- III – 32 (28,8 %) хворих з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів 250–349 кл/мкл крові.

За статтю, віком, генотипом ВГС групи були репрезентативними (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за статтю, віком, генотипом ВГС в залежності
від рівня CD4+-Т-лімфоцитів

Розподіл	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГС			Контрольна група n=34	
	I група n=44	II група n=35	III група n=32		
Розподіл за статтю	Чоловіки	30 (68,2 %)	28 (80,0 %)	11 (34,4 %)	22 (64,7 %)
	Жінки	14 (31,8 %)	7 (20,0 %)	21 (65,6 %)	12 (35,3 %)
Розподіл за генотипом	1 генотип	16 (36,4 %)	13 (37,1 %)	12 (37,5 %)	11 (32,3 %)
	3 генотип	28 (63,6 %)	22 (62,9 %)	20 (62,5 %)	23 (67,6 %)
Розподіл за віком	23–29 рр.	11 (25 %)	8 (22,9 %)	7 (21,9 %)	8 (23,5 %)
	30–39 рр.	29 (65,9 %)	24 (68,6 %)	22 (68,8 %)	17 (50,0 %)
	40–53 рр.	4 (9,1 %)	3 (8,6 %)	3 (9,4 %)	9 (20,6 %)

При встановленні діагнозу ХГС користувались класифікацією хронічних гепатитів, запропонованою на Міжнародному конгресі гастроenterологів (Лос-Анджелес, 1994 р.). Діагноз ХГС підтверджувався виявленням сумарних антитіл

класу IgG до структурного (core) та неструктурних білків вірусу гепатиту С NS3, NS4, NS5 (anti HCV+), а також виявленням в крові пацієнтів RNA-HCV методом ПЛР в реальному часі (RT-PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням.

Діагноз ВІЛ-інфекції встановлювали згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (ВООЗ, 2006) та верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів ВІЛ. Антитіла до ВІЛ-1, 2 в крові виявляли методом ІФА з подальшим підтвердженням їх специфічності **методом** імуноблотингу (Profil Blot 48), вірусне навантаження ВІЛ – у ПЛР. Лабораторні та додаткові дослідження ВІЛ-інфікованим призначалися відповідно до діагностованої патології із залученням консультантів. Аналіз отриманих клінічних даних і діагностику опортуністичних захворювань здійснювали відповідно до стандартних протоколів із використанням класифікацій, наведених у МКХ 10 (Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.).

Одноразово, перед початком АРТ, проводилося серологічне обстеження методом імуноферментного аналізу з визначенням специфічних IgM, IgG на CMV-інфекцію, герпетичну групу, токсоплазмоз, сифіліс; обстеження на туберкульоз (рентгенографія ОГП). Всі хворі були обстежені на маркери вірусних гепатитів В (HBsAg, anti HBcAg IgG, IgM) та А (anti HAV IgM), які були негативними у всіх хворих.

Хворим, які увійшли в дослідження, проводилося повне клініко-лабораторне обстеження з проведеним УЗД ОЧП з метою оцінки вираженості фіброзу, що базувались на оцінці стандартного двохвимірного (2D) зображення в сірій шкалі, а також даних отриманих при сканування в тривимірному режимі в поєднанні із енергетичною допплерографією (3D+PD) (патент України № 35695 від 25.09.08; патент України № 34631 від 11.08.08).

Кількість CD4+-Т-лімфоцитів визначалася методом проточної цитофлюориметрії (Epics XI Calibur «Becton Coulter», Egsi 500 «Becton Coulter»), CD4+-Т-лімфоцити виявлялись після мічення флуоресціюючими моноклональними антитілами анти-CD45, анти-CD3, анти-CD4 та постановки відповідних ізотипічних контролів.

Частина ВІЛ/ХГС коінфікованих хворих (32 особи) отримувала АРТ до початку лікування ХГС (табл. 2). Показання до початку та критерії ефективності АРТ визначались згідно клінічним протоколом (Наказ МОЗ України № 551 від 12.07.2010 р.). В I групі АРТ призначали 11 хворим (34,38 %), в II – 17 (53,12 %), а в III – 4 (12,5 %). Застосовувалися наступні схеми АРТ: AZT/3TC + EFV (13 хворих), AZT/3TC + LPV (9 хворих), AZT/3TC + NVP (7 хворих), AZT/3TC + NFV (1 хворий), TDF/3TC + EFV (1 хворий), TDF/3TC + LPV/r (1 хворий).

Специфічну комбіновану ПВТ ХГС препаратами пегільованого інтерферону альфа-2а/альфа-2в та рибавірину пацієнти отримали згідно міжнародних рекомендацій та Наказу МОЗ України № 826 від 30.12.2008. Тривалість терапії складала 1 та 3–48 тижнів. При 1 генотипі доза пегільованого інтерферону альфа-2а становила 180 мкг/кг на тиждень, пегільованого інтерферону альфа-2в – 1,5 мкг/кг маси тіла. Необхідна доза рибавірину для комбінованої терапії становила 1000–1200 мг/добу при 1 генотипі ВГС та 800 мг/добу – при 3-му. В ході проведення ПВТ моніторинг ефективності та безпеки проводився на підставі міжнародних

рекомендацій по веденню хворих на ХГС (EASL, 2011). Критеріями ефективності ПВТ ХГС були показники біохімічної та вірусологічної відповіді.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика клінічних проявів захворювання у хворих з ХГС в залежності від наявності супутньої ВІЛ-інфекції та рівня CD4+-Т-лімфоцитів

Клінічні симптоми та синдроми	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГС			Контрольна група n=34 Абс.ч. (%±m)
	I група n=44 Абс.ч. (%±m)	II група n=35 Абс.ч. (%±m)	III група n=32 Абс.ч. (%±m)	
Астеновегетативний синдром	30 (68,2±7,02 %)	31 (88,6±5,38 %)*	31 (96,9±3,08 %)*	21 (61,8±8,33 %)
Безсоння	21 (47,7±7,53 %)	22 (62,9±8,17 %)	24 (75,0±7,65 %)	16 (47,1±8,56 %)
Диспептичний синдром	30 (68,2±7,02 %)*	28 (80±6,76 %)*	27 (84,4±6,42 %)*	12 (35,3±8,20 %)
Лімфаденопатія	35 (79,6±6,08 %)*	30 (85,7±5,91 %)*	30 (93,6±4,28 %)*	6 (17,7±6,54 %)
Абдомінально-больовий синдром	13 (29,6±6,88 %)	15 (42,9±8,36 %)*	17 (53,1±8,82 %)	6 (17,7±6,54 %)
Шкірні прояви	7 (15,9±5,51 %)	10 (28,6±7,64 %)	18 (56,3±8,77 %)*	5 (14,7±6,07 %)
Бронхо-легеневий синдром	5 (11,4±4,78 %)	9 (25,7±7,39 %)*	18 (56,3±8,77 %)*	1 (2,9±2,90 %)
Артralгії	4 (9,1±4,33 %)	4 (11,4±5,38 %)	4 (12,5±5,85 %)	3 (8,8±4,86 %)
Порушення випорожнень	4 (9,1±4,33 %)	14 (40,0±8,28 %)*	25 (78,1±7,31 %)*	2 (5,9±4,04 %)
Зниження маси тіла	6 (13,6±5,17 %)	11 (31,4±7,85 %)*	20 (62,5±8,56 %)*	4 (11,8±5,53 %)
Гепатомегалія	31 (70,5±6,88 %)	27 (77,1±7,10 %)	27 (84,4±6,42 %)	22 (64,7±8,20 %)
Сplenомегалія	29 (65,9±7,15 %)	26 (74,3±7,39 %)	26 (81,3±6,90 %)*	20 (58,8±8,44 %)
Телеангіектазії	4 (9,1±4,33 %)	5 (14,3±5,91 %)	5 (15,6±6,42 %)	3 (8,8±4,86 %)
Жовтяниця	8 (18,2±5,81 %)	9 (25,7±7,39 %)	12 (37,5±8,56 %)*	5 (14,7±6,07 %)

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (за критерієм Стьюдента).

60 хворим (41,4 %) із вираженими ознаками астеновегетативного синдрому, пригніченого психічного стану, вираженими ознаками стеатозу печінки додатково до ПВТ ХГС призначався адеметіонін перорально в дозі 400 мг 2 рази на добу протягом 2 місяців.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився за допомогою Microsoft Excel 2007 згідно рекомендацій до статистичної обробки медико-біологічних даних. Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), медіану, стандартне відхилення, мінімум та максимум. Оцінка

вірогідності різниць середніх величин у порівнювальних групах (р) проводилась за допомогою критерію Ст'юдента-Фішера (t). З метою виявлення кореляційних залежностей між окремими показниками було введено коефіцієнт кореляції Пірсона (r) та вірогідність кореляції (р).

Критичний рівень статистичної значущості (р) приймався рівним 0,05.

Для розрахунків використовували програми MS Excel та SPSS 13.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Клініко-лабораторні особливості перебігу хронічного гепатиту С в поєданні з ВІЛ-інфекцією в залежності від імунного статусу.

Детальний аналіз клінічних характеристик ХГС у ВІЛ-інфікованих показав, що гепатит у цієї категорії перебігав типово з вираженими ознаками окремих клінічних синдромів, що залежали від імунного статусу хворих. У клінічній картині превалювали такі типові для ХГС синдроми, як астено-вегетативний, диспептичний, абдомінально-больовий, гепато-, спленомегалія, які реєструвалися практично з однаковою частотою у хворих з кількістю СД4+-Т-лімфоцитів > 350 кл/мкл. У переважної більшості обстежених з коінфекцією ВІЛ/ХГС II та III груп відмічались типові поєдання проявів ХГС з клінічними ознаками ВІЛ-інфекції: генералізованою лімфаденопатією, ураженням шкіри (себорейний дерматит, псоріаз), бронхо-легеневим синдромом, зниженням маси тіла, порушенням випорожнення тощо. Зазначені симптомокомплекси закономірно виявлялися при рівні СД4+-Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл (табл. 2).

Комплексне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження показало, що у 84 з 111 хворих (75,7 %) були діагностовані опортуністичні захворювання: грибкові (71,2 %), паразитарні (9 %), вірусні (16,2 %), бактеріальні (27,9 %) інфекції, частота реєстрації яких значно зростала при зменшенні кількості СД4+-Т-лімфоцитів менше 350 кл/мкл та ускладнювала призначення та проведення ПВТ ХГС.

Супутня хронічна патологія травного тракту (хронічний холецистит, гастродуоденіт, панкреатит) мала місце у переважної більшості хворих з ВІЛ/ХГС коінфекцією (60,3 %), при СД4+-лімфоцитах > 350 кл/мкл на рівні контрольної групи, при СД4+-лімфоцитах < 350 кл/мкл вдвічі частіше ($p < 0,01$) (табл. 3).

Таблиця 3

Частота виявлення супутньої патології травного тракту у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від CD4+-Т-лімфоцитів

Супутня патологія ШКТ	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГС			Контрольна група n=34 Абс.ч. (%±m)
	I група n=44 Абс.ч. (%±m)	II група n=35 Абс.ч. (%±m)	III група n=32 Абс.ч. (%±m)	
Хронічний холецистит	7 (15,9±5,51 %)	9 (25,7±7,39 %)	11 (34,4 ±8,40 %)*	6 (17,7±6,54 %)
Гастродуоденіт	13 (29,6±6,88 %)*	12 (34,3±8,02 %)*	13 (40,6±8,68 %)*	2 (5,9±4,04 %)
Хронічний панкреатит	9 (20,5±6,08 %)	13 (37,1±8,17 %)	13 (40,6±8,68 %)*	6 (17,7±6,54 %)

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (за критерієм Стьюдента).

При оцінці даних загального аналізу крові було встановлено, що серед

коінфікованих пацієнтів значно частіше виявлялась лейкопенія, а також анемія в порівнянні із моноінфікованими пацієнтами ($p <0,01$). Частота гематологічних порушень в залежності від кількості CD4+-Т-лімфоцитів наведена в таблиці 4. Частота виявлення лейкопенії та анемії зростали із поглибленим імунодефіциту, а їх вираженість мала прямий середньої сили кореляційний зв'язок із кількістю CD4+-Т-лімфоцитів (відповідно, $r=0,31$, $r=0,34$).

Таблиця 4
Частота гематологічних порушень у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від кількості CD4+-Т-лімфоцитів

Порушення	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГС			Контрольна група $n=34$ Абс.ч. (%±m)
	I група $n=44$ Абс.ч. (%±m)	II група $n=35$ Абс.ч. (%±m)	III група $n=32$ Абс.ч. (%±m)	
Лейкопенія	4 ($9,1\pm4,33$ %)	10 ($28,6\pm7,64$ %)*	14 ($43,8\pm8,77$ %)*	2 ($5,9\pm4,04$ %)
Анемія	12 ($27,3\pm6,71$ %)*	18 ($51,4\pm8,45$ %)*	22 ($68,8\pm8,19$ %)*	3 ($8,8\pm4,86$ %)
Тромбоцитопенія	5 ($11,4\pm4,78$ %)	8 ($22,9\pm7,10$ %)	10 ($31,2\pm8,19$ %)*	3 ($8,8\pm4,86$ %)

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (за критерієм Стьюдента).

Середні значення активності печінкових ферментів та рівню білірубіну у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС у порівнянні з моноінфікованими ХГС наведені в таблиці 5. Статистично вірогідним є підвищення печінкових ферментів в хворих III групи – з вираженим імунодефіцитом – у порівнянні з контрольною групою. При оцінці біохімічного профілю пацієнтів було встановлено, що вираженість цитолітичного синдрому корелювала з кількістю CD4+-Т-лімфоцитів ($r=-0,35$). Високі значення ГГТП та ЛФ у коінфікованих пацієнтів імовірно обумовлені як більш вираженим фіброзом печінки, так і наявністю токсичних факторів (алкоголь, вживання наркотичних речовин в анамнезі). Рівень білірубіну статистично істотно не відрізняється у хворих усіх груп.

Таблиця 5
Середні значення показників біохімічного аналізу крові у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від кількості Т-клітин CD4+

Показники	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГС			Контрольна група $n=34$
	I група $n=44$	II група $n=35$	III група $n=32$	
АЛТ, ОД/л	$64,5\pm14,6$	$93,8\pm21,4$	$135,0\pm33,4$ *	$57,8\pm14,0$
АСТ, ОД/л	$78,2\pm18,0$	$94,2\pm24,1$	$139,1\pm25,0$ *	$55,7\pm12,4$
ГГТП, ОД/л	$126,0\pm38,4$	$135,6\pm32,1$	$156,8\pm28,2$ *	$67,5\pm19,9$
ЛФ, ОД/л	$200,1\pm52,0$	$280,3\pm64,3$	$387,4\pm68,3$ *	$181,1\pm58,1$
Загальний білірубін, мкмоль/л	$18,3\pm2,1$	$16,8\pm2,3$	$17,2\pm2,3$	$17,4\pm2,7$

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (за критерієм Стьюдента).

Характеристика даних УЗД хворих на ХГС у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. При

проведенні УЗД ОЧП у хворих було виявлено ряд ознак, типових для сонографічної картини хронічного гепатиту, проте частота цих симптомів була вищою у коінфікованих пацієнтів. Так гепатомегалія відзначалася у 104 коінфікованих хворих ($93,7 \pm 2,31\%$) та у 28 ($82,4 \pm 6,54\%$) хворих контрольної групи, спленомегалія – відповідно у 56 ($50,5 \pm 4,75\%$) та 7 ($20,6 \pm 6,93\%$) хворих ($p < 0,05$). Частою знахідкою було виявлено збільшених лімфатичних вузлів черевної порожнини: у 57 ($51,4 \pm 4,74\%$) коінфікованих проти 4 ($11,8 \pm 4,74\%$) моноінфікованих хворих. Крім того, у багатьох хворих були виявлені ознаки стеатозу печінки, отримані в 2D-режимі, такі як підвищення ехогенності паренхіми, зниження ехогенності стінок порталальної вени та її периферичних гілок, погіршення візуалізації капсули печінки та діафрагми, а також наявність дистального затухання УЗ, що доповнювались даними, отриманими при дослідженні в 3D режимі, при якому здійснювалась візуальна оцінка поширення жирової інфільтрації, кількості кровоносних судин, а також оцінка васкуляризації обраної ділянки в порівнянні із показниками середньої акустичної щільноти у сірій шкалі. Ознаки стеатозу печінки в групі коінфікованих виявлялися у 57 ($51,4 \pm 4,74\%$) хворих, а у групі контролю – у 16 ($47,0 \pm 8,56\%$). Висока частота виявлення стеатозу печінки у нашому дослідженні ймовірно обумовлена великою часткою пацієнтів, інфікованих 3-м генотипом ВГС, який, відповідно до даних світової літератури, асоціюється із розвитком вірусно-асоційованого стеатозу печінки у хворих на ХГС. Крім того, висока частота виявлення стеатозу печінки у групі коінфікованих може бути обумовлена й токсичним впливом, в тому числі медикаментозних препаратів.

Середні значення показників УЗД в 2D режимі у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від вираженості імунодефіциту наведені в таблиці 6. Достовірна різниця у розмірах печінки та селезінка була зафіксована лише серед хворих III групи з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів 250–349 кл/мкл. В III групі також була найнижча середня лінійна швидкість порталового кровоплину, що імовірно обумовлено найбільшою кількістю пацієнтів із вираженим фіброзом печінки в даній групі.

Таблиця 6

Середні значення показників УЗД ОЧП в 2D режимі у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від рівня CD4+-Т-лімфоцитів

Показники	Хворі на коінфекцію ВІЛ/ХГС			Контрольна група $n=34$
	I група $n=44$	II група $n=35$	III група $n=32$	
Передньо-задній розмір правої долі печінки, см	$15,1 \pm 0,7$	$16,2 \pm 0,8$	$17,1 \pm 0,5^*$	$14,8 \pm 0,6$
Передньо-задній розмір лівої долі печінки, см	$7,8 \pm 0,3$	$8,2 \pm 0,3$	$8,8 \pm 0,4^*$	$7,7 \pm 0,3$
Площа селезінки, см^2	$70,1 \pm 9,2$	$78,0 \pm 8,9$	$83,4 \pm 8,7^*$	$60,0 \pm 7,8$
Середня лінійна швидкість порталового кровоплину, см/с	$13,5 \pm 1,9$	$12,5 \pm 1,0$	$11,1 \pm 0,5^*$	$13,6 \pm 1,1$

Примітка. * – різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою (за критерієм Стьюдента).

Ступінь фіброзу печінки визначався на основі даних отриманих в 3D режимі в

поєднанні із енергетичною допплерографією (PD-режим). Було встановлено, що вираженість фіброзу печінки булавищою серед коінфікованих хворих в порівнянні із monoінфікованими пацієнтами. Так, у хворих даної групи частіше реєструвався виражений фіброз (F 3-4) – у 33 (29,7 %) проти 8 (18,2 %) monoінфікованих хворих. При розподілі пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС на підгрупи в залежності від рівня CD4+-Т-лімфоцитів було встановлено, що вираженість фіброзу печінки зростала із зниженням вмісту CD4+-Т-лімфоцитів у коінфікованих ВІЛ/ХГС (рис. 1).

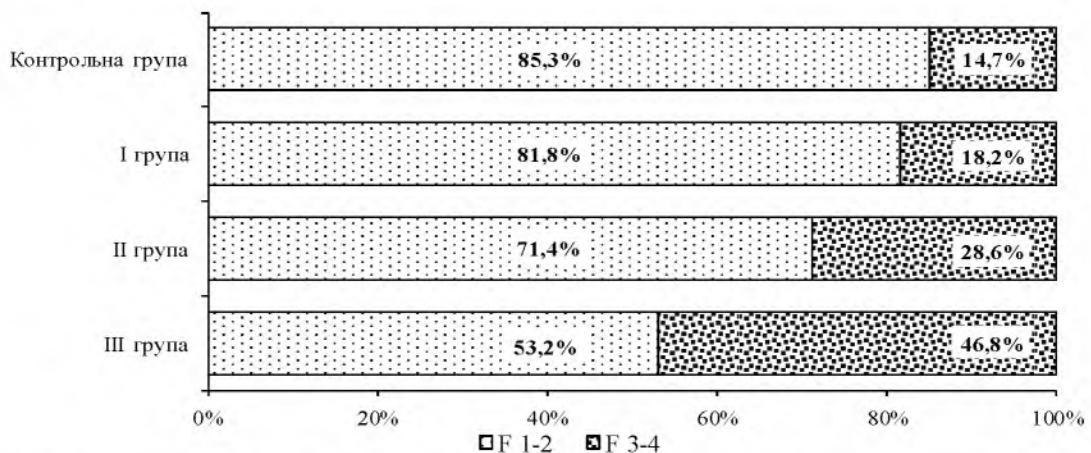


Рис. 1. Вираженість фіброзу печінки у хворих на коінфекцію ХГС/ВІЛ в залежності від рівня CD4+-Т-лімфоцитів

При оцінці відносного ризику прогресування фіброзу печінки до його виражених стадій (F3-4) у коінфікованих ВІЛ/ХГС з рівнем CD4+-Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл підтверджено вплив зниження їх рівня на швидкість прогресування фіброзу печінки ($RR=2,1$, 95 % ДІ=1,2–3,6). При цьому відносний ризик розвитку виражених стадій фіброзу у коінфікованих хворих у порівнянні з контрольною групою становить 2,02 (95 % ДІ=0,9–4,8), що говорить про те, що наявність коінфекції ВІЛ, навіть за умови високих значень CD4+-Т-лімфоцитів пришвидшує прогресування фіброзу печінки, однак, звичайно, є не єдиним фактором ризику.

Ефективність лікування коінфекції ВІЛ/ХГС ПЕГ-ІФН та рибавірином в залежності від ступеню імунодефіциту, генотипу ВГС та застосування АРТ.

Всі пацієнти отримували комбіновану ПВТ ПЕГ-ІФН і рибавірином у відповідності з міжнародними рекомендаціями по лікуванню ХГС. Частота досягнення вірусологічної відповіді хворими різних груп наведена на рис. 2.

ШВВ досягалася практично з однаковою частотою у хворих контрольної, I та II груп ($p>0,05$). Схожа тенденція була відзначена й у досягненні РВВ: частота її досягнення була високою і становила у хворих цих груп ($p>0,05$).

Кінцева мета терапії – СВВ – була досягнута у 66 хворих (59,5 %) на коінфекцію ВІЛ/ХГС, що значно нижче, ніж у хворих контрольної групи (у 26 хворих – 76,5 %) за рахунок більш частішого розвитку рецидівів захворювання у пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС.

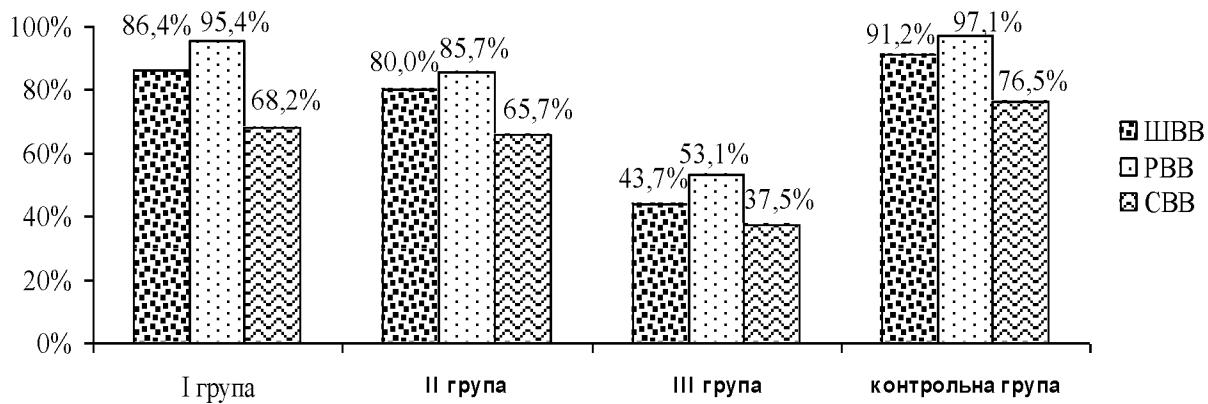


Рис. 2. Частота досягнення вірусологічної відповіді хворими на коінфекцію ХГС/ВІЛ в залежності від рівня CD4+-Т-лімфоцитів

Найнижча частота досягнення СВВ спостерігалася у III групі, де також була найменша кількість хворих, що досягли швидку та ранню вірусологічну відповідь. Однак варто зазначити, що застосування АРТ у хворих даної групи мало позитивний вплив і на ефективність лікування ХГС. Так частота досягнення СВВ у хворих III групи, які отримували АРТ, становила 50 % напротивагу тим хворим, що її не отримували (35,7 %). Призначення АРТ перед початком ПВТ ХГС в інших групах суттєвого позитивного впливу не мало, частота досягнення СВВ була практично однаковою (рис. 3).

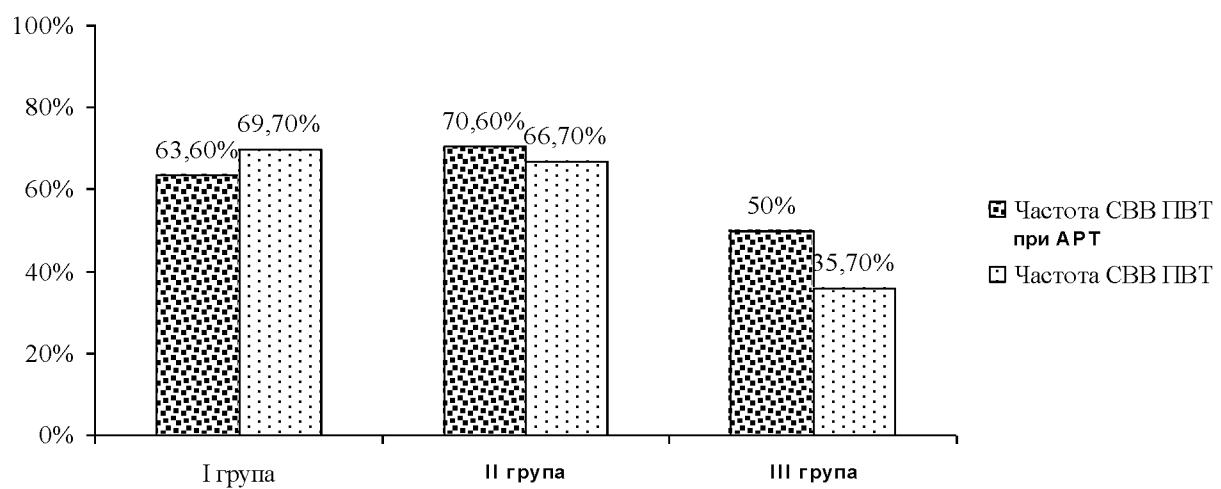


Рис. 3. Вплив АРТ на досягнення СВВ при проведенні ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС

Під час аналізу впливу генотипу ВГС на ефективність специфічної ПВТ

встановлено, що в кожній групі хворі з 3 генотипом вірусу відповідали на лікування краще (рис. 4). При цьому, частота досягнення СВВ хворими контрольної групи, інфікованими 1 і 3 генотипами ВГС становила відповідно 63,6 % та 82,6 %, що практично не відрізняється від результатів, отриманих в I групі (56,3 % та 75,0 %). Найнижча частота досягнення СВВ реєструвалася у хворих II та III групи, інфікованих 1 генотипом ВГС (як у порівнянні з контрольною, так і з I групою).

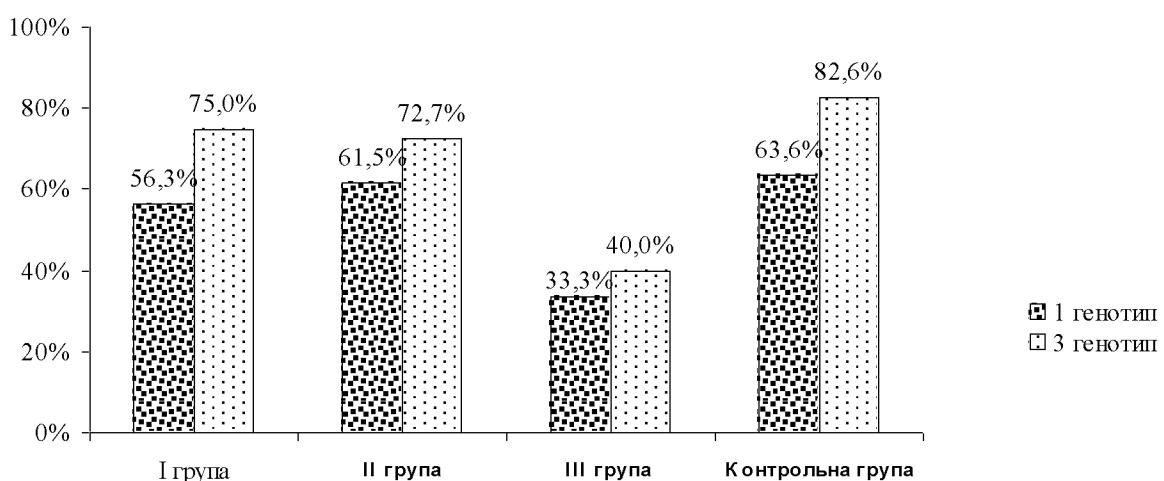


Рис. 4. Частота досягнення СВВ при проведенні ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від рівня CD4+-Т-лімфоцитів та генотипу ВГС

При оцінці біохімічної відповіді було встановлено, що найнижча частота її досягнення (так же як і вірусологічної) реєструвалася серед хворих III групи із вираженим імунодефіцитом і становила 74 %. В той час, як частота досягнення біохімічної відповіді суттєво не відрізнялась між пацієнтами I, II та контрольної групи (рис. 5). Така низька частота досягнення біохімічної відповіді серед хворих III групи ймовірно обумовлена більш глибоким порушенням клітинних мембрани гепатоцитів.

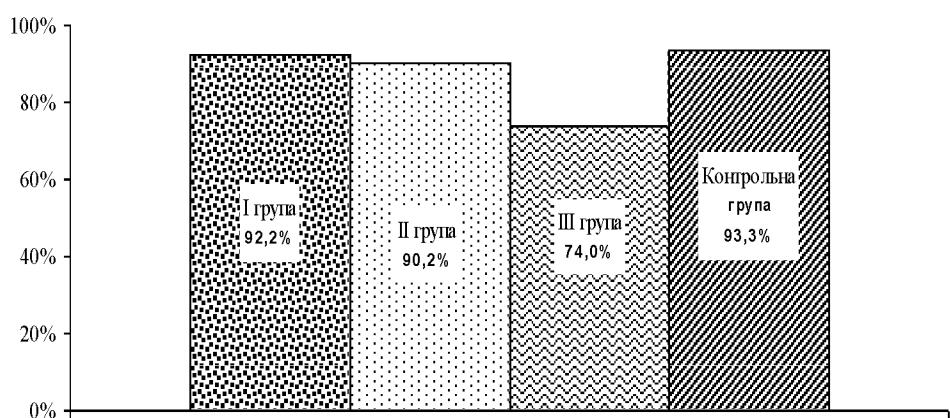


Рис. 5. Частота досягнення біохімічної відповіді при проведенні ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від рівня CD4+-Т-лімфоцитів

Ефективність застосування адеметеоніну при ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від ступеню імунодефіциту.

Додавання до схем лікування адеметіоніну мало позитивний ефект на клініко-лабораторний перебіг захворювання. У хворих, які його отримували, відзначалося підвищення апетиту, зменшення шкірного свербежу, зменшилася частота безсоння, спостерігалася більш швидка нормалізація амінотрансфераз. Однак суттевого впливу на ефективність ПВТ додавання адеметіоніну не мало, окрім I групи, де при його застосуванні СВВ була досягнута у 13 хворих (81,3 %) (рис. 6).

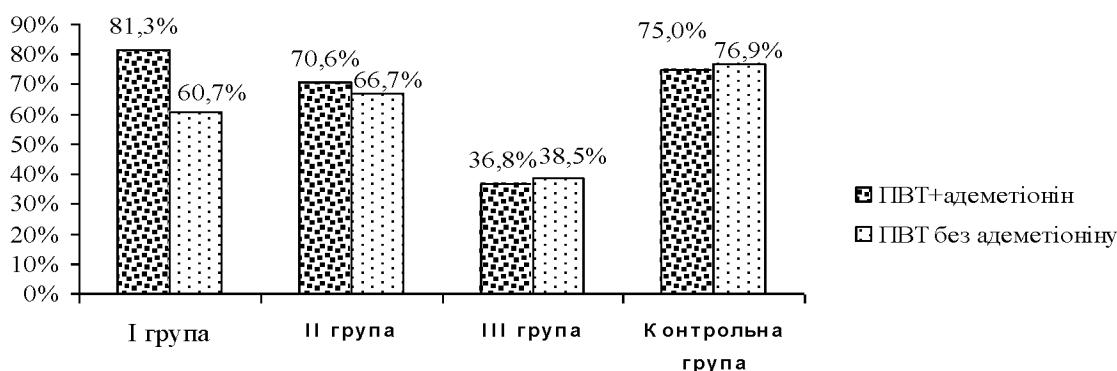


Рис. 6. Частота досягнення СВВ при ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від кількості CD4+-клітин та застосування адеметіоніну

Так СВВ була досягнута у 32 хворих дослідної групи (61,5 %), що отримували адеметіонін та у 34 (57,6 %) хворих, які його не отримували. У контрольній групі частота досягнення СВВ також суттєво не відрізнялася: вона становила 75 % (6 хворих) серед тих, що додатково отримували адеметіонін та 76,9 % (20 хворих) серед хворих, які його не отримували.

Побічні ефекти ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС та можливості їх корекції.

Однією з важливих передумов недостатньої ефективності комбінованої терапії треба вважати розвиток побічних ефектів, зокрема гематологічних, які змушують припиняти ПВТ достроково, переходити на монотерапію Пег-ІНФ або знижувати дози противірусних препаратів. Під час проведення ПВТ ХГС у хворих найчастіше спостерігався розвиток анемії та нейтропенії, при чому їх частота була найвищою у хворих з вираженим імунодефіцитом і досягала 75 %.

За результатами наших спостережень зниження абсолютноого числа нейтрофілів у пацієнтів з ХГС виникало, як правило, на 12–15 тижні терапії, в той час як при наявності коінфекції наступало раніше – 10–12 тиждень.

Аналіз отриманих даних вказує на те, що вірогідність розвитку нейтропенії на фоні комбінованої ПВТ майже одна (20 і 23 % відповідно) серед пацієнтів з моноінфекцією ХГС та за наявності коінфекції при умові високого рівня CD4+-клітин (>500 кл/мкл крові). В міру пригнічення функції імунної системи відмічається більш часте зниження абсолютноого числа нейтрофілів: статистично значуща різниця результатів відзначається при порівнянні частоти нейтропенії у

групах II та I (66 % проти 23 %, $p<0,05$), в той час як порівняння частоти між групами III та II (75 % проти 66 %) суттєвої різниці не виявило.

Була проведена оцінка застосування гранулоцитарного колоніестимулуючого фактору в дозі 300 мкг п/ш один раз або двічі на тиждень (в залежності від виразності нейтропенії та клінічного статусу хворого, але не більше, ніж 20 ін'єкцій). У хворих із коінфекцією ВІЛ/ХГС, що отримували гранулоцитарний колоніестимулуючий фактор, значно рідше зустрічались такі клінічні симптоми, як слабкість (у 18,8 % проти 56,3 %, $p<0,05$) та грибкові ураження ротоглотки (у 9,4 % проти 31,3 %, $p<0,05$) на відміну від тих, хто його не отримував.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС із рівнем CD4+-Т-лімфоцитів >350 кл/мкл клінічні ознаки перебігу ХГС не відрізнялися від таких у контрольної групи. Переважали такі симптоми як астено-вегетативний, диспептичний, абдомінально-боловий, гепато-, спленомегалія, частота яких збільшувалася зі зниженням кількості CD4+-Т-лімфоцитів. У хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС зі зниженням CD4+-клітин <350 кл/мкл достовірно частіше зустрічалися такі симптоми, як шкірний висип (56,3 % проти 14,7 % в контрольній групі, $p<0,05$), лімфаденопатія (93,6 % проти 17,7 % в контрольній групі, $p<0,05$), зниження маси тіла (62,5 % проти 11,8 %, $p<0,05$).

2. У хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС частіше реєструється виражений фіброз печінки F3-4 (29,7 % серед коінфікованих проти 18,2 % хворих контрольної групи) і його частота зростає з поглибленим імунодефіцитом. Так у хворих із кількістю CD4+-клітин >500 кл/мкл частота розвитку продвинутих стадій фіброзу печінки F3-F4 становила 18,2 %, а у хворих з кількістю CD4+-клітин <350 кл/мкл – 46,8 % ($p < 0,01$). Встановлено, що зниження CD4+-Т-лімфоцитів <350 кл/мкл є фактором, що пришвидшує прогресування фіброзу (RR=2,1, 95 % ДІ=1,2–3,6).

3. При оцінці біохімічної активності запального процесу в печінці було встановлено, що найвища активність печінкових ферментів (АЛТ, АСТ, ГГТП та ЛФ) визначалась у хворих із коінфекцією та вираженим імунодефіцитом (кількість CD4+-Т-лімфоцитів < 350 кл/мкл). Вираженість цитолітичного синдрому корелювала з кількістю CD4+-Т-лімфоцитів ($r=-0,35$). У той же час достовірної різниці між середніми значеннями ферментемії у хворих I, II та контрольної груп виявлено не було.

4. Застосування ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС та рівнем CD4+-Т-лімфоцитів >350 кл/мкл має високу ефективність. Так СВВ була досягнута у 68,2 % та 65,7 % хворих I та II груп, що практично не відрізняється від результату в контрольній групі (76,5 %). Значно нижчою є частота досягнення СВВ (37,5 %) у III групі, де також була найменша кількість хворих, що досягли швидку та ранню вірусологічну відповідь. Під час аналізу впливу генотипу ВГС на ефективність специфічної ПВТ встановлено, що в кожній групі хворі з 3 генотипом ВГС відповідали на лікування краще. Таким чином, найнижча частота досягнення СВВ реєструвалася у хворих III групи, інфікованих 1 генотипом ВГС (33,3 %).

5. Найчастішим побічним ефектом ПВТ ХГС була нейтропенія. Її частота

корелювала зі ступенем імунодефіциту: так при високому рівні CD4+ >500 кл/мкл вона не відрізнялася від частоти її виникнення при моноінфекції ХГС (23 % і 20 %) і становила 75 % при вираженому імунодефіциті (при рівні CD4+-клітин< 350 кл/мкл).

6. Застосування АРТ перед початком ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС з вираженим імунодефіцитом (кількість CD4+<350 кл/мкл) має позитивний вплив на частоту досягнення СВВ. У хворих, які отримують АРТ, її частота склала 50 %, що перевищує цей показник серед хворих, які не отримували АРТ (35,7 %).

7. Додавання адеметіоніну до схем ПВТ позитивно впливає на переносимість лікування у всіх групах, однак підвищує ефективність ПВТ тільки при високому рівні CD4+T-лімфоцитів (>500 кл/мкл): частота досягнення СВВ при додаванні адеметіоніну досягає 81,3 % проти 60,7 % серед хворих, яким його не призначали.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Проводити специфічну противірусну терапію ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС з компенсованим захворюванням печінки у хворих із кількістю CD4+-клітин >350кл/мкл.

2. Перед проведенням ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в вираженим імунодефіцитом (при рівні CD4+-клітин <350 кл/мкл) доцільно призначати АРТ при стабільному стані хворого та відсутності опортуністичних інфекцій.

3. Хворим на коінфекцію ВІЛ/ХГС із вираженим астеновегетативним синдромом, пригніченням психічного стану та вираженими ознаками стеатозу печінки доцільно додавати до схем ПВТ адеметіонін (400 мг 2 рази на добу протягом 4–6 тижнів).

4. У випадку розвитку нейтропенії під час ПВТ ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС з метою її корекції рекомендується призначати гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор у дозуванні 300 мкг п/ш один 1–2 рази на тиждень (в залежності від ступеню нейтропенії та клінічного статусу хворого).

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Мамедова Э. С. Гематологические нарушения у больных хроническим гепатитом С коинфицированных ВИЧ, эффективность их коррекции / Э. С. Мамедова // Военная медицина. – 2014. – № 3. – С. 58–61.

2. Мамедова Е. С. Зміни при УЗД у пацієнтів з коінфекцією ХГС/ВІЛ залежно від рівня клітин CD4 / Мамедова Е. С., Корчинський М. Ч. // Інфекційні хвороби. – № 4 (78). – 2014. – С. 24–30. (*Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор доцент Корчинський М. Ч. надав консультативну допомогу.*)

3. Голубовська О. А. Нейтропенія як ускладнення специфічної противірусної терапії у хворих з коінфекцією ВІЛ/хронічний гепатит С / Голубовська О. А., Мамедова Е. С., Безродна О. В. // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово- медичної академії – випуск №39. – 2013. – с. 64-69. (*Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку*)

одержаних результатів. Співавтор професор Голубовська О. А. та асистент Безродна О. В. надали консультативну допомогу).

4. Мамедова Э. С. Особенности вирусологического ответа у больных, коинфицированных гепатитом С и ВИЧ, в зависимости от стадии болезни / Э. С. Мамедова // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 1 (12). – С. 82–85.

5. Мамедова Е. С. Сучасний погляд на перебіг та лікування коінфекції ВГС та ВІЛ // Мамедова Е. С., Голубовська О. А., Пронюк Х. О. / Туберкульоз, легеневі хвороби, Віл-інфекція : укр. наук.-практ. журн. – 2014. – № 1 (16). – С. 77–81. (Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор професор Голубовська О. А. та асистент Пронюк Х. О. надали консультативну допомогу)

6. Пат. № 74047 України, (51) МПК (2012.01) A61K 31/00. Спосіб лікування хронічного гепатиту С на тлі ВІЛ-інфекції / Мамедова Е. С., Голубовська О. А. ; заявник та патентовласник НМУ імені О. О. Богомольця. – № u201205304 ; заявл. 28.04.12 ; опубл. 10.10.12, Бюл. № 19. (Здобувачем проведено обґрунтування вираного напрямку дослідження, сформульовані критерії, що характеризують спосіб, та висновки дослідження).

7. Mamedova E. Overcoming barriers to access substitution treatment as a powerful tool for effective HAART management for clients. Experience of Ukraine / E. Mamedova, K. Lezhentsev // Materials of 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 17–20 July 2011, Rome. – Rome, 2011. – Abstract: A-361-0210-00081 (Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор лікар Леженцев К. надав консультативну допомогу).

8. Mamedova E. Effective integration of ARV treatment and substitution treatment in managing patients with AIDS stage [Електронне видання] / E. Mamedova, K. Lezhentsev // Fifth IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19–22 July 2009. – Режим доступу : <http://www.ias2009.org/abstract.aspx?elementId=200721776>, accessed 10 February 2010). (Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор лікар Леженцев К. надав консультативну допомогу).

9. Клінічна ефективність і безпека лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих // Єгорова Т. А., Юрченко Т. В., Мамедова Е. С., Кравченко О. М., Мартиненко О. П. / Матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Інфекційні хвороби у клінічній та епідеміологічній практиці», 21–22 трав. 2009 р. – Львів, 2009. – С. 8–10. (Здобувачем проведено обґрунтування вираного напрямку дослідження, сформульовані критерії, що характеризують спосіб, та висновки дослідження. Співавтори Єгорова Т. А., Юрченко Т. В., Кравченко О. М. та Мартиненко О. П. надали консультативну допомогу).

АНОТАЦІЯ

Мамедова Е. С. Можливості оптимізації лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих залежно від стадії захворювання. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, 2015.

Робота присвячена вивченню проблеми коінфекції хронічного гепатиту С та ВІЛ-інфекції. Під спостереженням було 145 хворих на ХГС, які проходили обстеження, лікування та спостереження на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та Київському міському центрі профілактики та боротьби зі СНІДом. Серед усіх пацієнтів із моноінфекцією ХГС було 34 хворих (контрольна група) та 111 пацієнтів із коінфекцією ВІЛ/ХГС. В залежності від рівнів CD4+-Т-лімфоцитів всі пацієнти дослідної групи були розподілені на підгрупи наступним чином: I група ($CD4+ > 500$ кл/мкл) – 44 хворих, II група ($CD4+ 350-499$ кл/мкл) – 35 хворих, III група ($CD4+ 250-349$ кл/мкл) – 32 хворих. На підставі аналізу результатів клінічного спостереження вивчено клініко-лабораторні особливості перебігу ХГС у коінфікованих ВІЛ/ХГС в залежності від вираженості імунодефіциту (рівня CD4+-Т-лімфоцитів). Поєднана ВІЛ-інфекція обтяжує клініко-лабораторний перебіг хронічного гепатиту С, призводить до більш вираженої симптоматичної картини, особливо, за умови зниження рівня CD4+-Т-лімфоцитів <350 кл/мкл крові.

Особлива увага приділяється оцінці стану печінки у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС за допомогою змін в біохімічних показниках та використання 2D- та 3D+PD-режимів при ультразвуковому дослідженні. Виявлена залежність вираженості фібротичних змін печінки від рівня CD4+-Т-лімфоцитів.

Проаналізовано ефективність комбінованої противірусної терапії ХГС у хворих на коінфекцію ВІЛ/ХГС в залежності від генотипу віrusу, ступеню імунодефіциту та застосування АРТ, вивчено частоту розвитку основних побічних реакцій ПВТ. Вивчено ефективність застосування адеметіоніну під час ПВТ у хворих, коінфікованих ВІЛ/ХГС.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, хронічний гепатит С, коінфекція, противірусна терапія, АРТ.

АННОТАЦИЯ

Мамедова Э. С. Возможности оптимизации лечения хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных в зависимости от стадии заболевания. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 – инфекционные болезни. – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, 2015.

Работа посвящена изучению проблемы коинфекции хронического гепатита С и ВИЧ-инфекции. Под наблюдением было 145 больных ХГС, которые проходили обследование, лечение и наблюдение на клинической базе кафедры инфекционных болезней и Киевском городском центре профилактики и борьбы со СПИДом. Среди всех пациентов с моноинфекцией ХГС было 34 больных (контрольная группа) и 111 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХГС. В зависимости от уровней CD4+-Т-лимфоцитов все пациенты группы исследования были разделены на подгруппы следующим образом: I группа ($CD4 + > 500$ кл/мкл) – 44 больных, II группа ($CD4 + 350-499$ кл/мкл) – 35 больных, III группа ($CD4 + 250-349$ кл/мкл) – 32 больных. На

основании анализа результатов клинического наблюдения изучены клинико-лабораторные особенности течения ХГС у коинфицированных ВИЧ/ХГС в зависимости от выраженности иммунодефицита (уровня CD4+-Т-лимфоцитов). Сочетанная ВИЧ-инфекция отягощает клинико-лабораторное течение хронического гепатита С, приводит к более выраженной симптоматической картине, особенно, при снижении уровня CD4+-Т-лимфоцитов <350 кл/мкл крови.

Особое внимание уделяется оценке состояния печени у больных с коинфекцией ВИЧ/ХГС с помощью изменений в биохимических показателях и использования 2D- и 3D+PD-режимов при ультразвуковом исследовании. Выявлена зависимость выраженности фибротических изменений печени от уровня CD4+-Т-лимфоцитов.

Проанализирована эффективность комбинированной противовирусной терапии ХГС у больных с коинфекцией ВИЧ/ХГС в зависимости от генотипа вируса, степени иммунодефицита и применения АРТ, изучена частота развития основных побочных реакций ПВТ. Изучена эффективность применения адеметионина во время ПВТ ХГС у больных, коинфицированных ВИЧ/ХГС.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, коинфекция, противовирусная терапия, АРТ.

ANNOTATION

Mamedova E. S. Means of optimization of chronic hepatitis C treatment in HIV-positive patients depending on the stage of the disease. – Manuscript.

Dissertation for confirmation of the scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.13 – infectious diseases. – Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, 2015.

The paper concerns the problem of HIV/HCV coinfection. 145 patients with HCV-infection were examined and undergone treatment in clinic of the department of infectious diseases and the Kiev city center for prevention and control of AIDS. 34 patients were HCV-monoinfected (control group) and 111 patients were coinfected with HIV/HCV. All patients of the study group were divided into subgroups depending on the level of CD4+ cells: I group (CD4 +> 500 cells/mcl) – 44 patients, II group (CD4 + 350-499 cells/mcl) – 35 patients, group III (CD4 + 250–349 cells/mcl) – 32 patients. Clinical course of HCV in patients coinfected with HIV/HCV depending on the severity of immunodeficiency (the level of T cell CD4+) was analysed. HIV coinfection aggravates the clinical and laboratory features of chronic hepatitis C, leading to more severe course in patients with CD4+ reduced <350 cells/microliter of blood.

Particular attention is paid to assessing the state of the liver in patients coinfected with HIV/HCV through changes in the biochemical analysis and using 2D- and 3D+PD-mode ultrasound. The severity of liver fibrotic changes depends on the level of T cell CD4+.

Efficacy of combined antiviral treatment in patients with HIV/HCV-coinfection is assessed depending on the genotype of HCV, stage of the disease and the administration of ART, the prevalence of side effects during antiviral treatment of HCV is assessed. The efficacy of Ademetionine administration during antiviral treatment is learnt.

Key words: HIV-infection, chronic hepatitis C, coinfection, antiviral treatment, ART.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЛТ	– аланінаміотрансфераза
АРТ	– антиретровірусна терапія
АСТ	– аспартатаміотрансфераза
ВААРТ	– високоактивна антиретровірусна терапія
ВГС	– вірус гепатиту С
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини
ГГТП	– гамма-глутамілтранспептідаза
ІНФ	– інтерферон
IФА	– імуноферментний аналіз
ЛФ	– лужна фосфатаза
Пег-ІФН	– пегільзований інтерферон
ПВТ	– противірусна терапія
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РВВ	– рання вірусологічна відповідь
РНК	– рибонуклеїнова кислота
СВВ	– стійка вірусологічна відповідь
СНІД	– синдром набутого імунодефіциту
УЗД	– ультразвукове дослідження
ХГС	– хронічний гепатит С
ЦП	– цироз печінки
ШВВ	– швидка вірусологічна відповідь
AZT/3TC	– зидовудин/ламівудин
EFV	– іфавіренц
LPV	– лопінавір
LPV/r	– лопінавір/ритонавір
NFV	– нелфінавір
NVP	– невірапін
TDF/3TC	– тенофовір/ламівудин