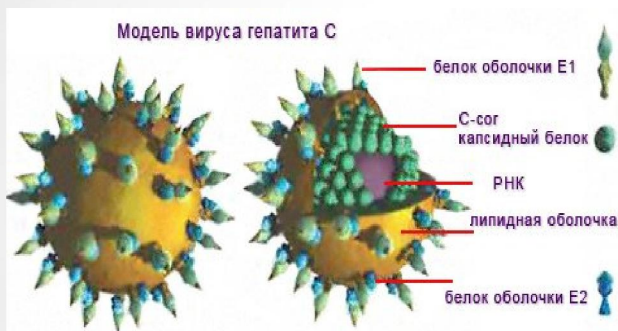


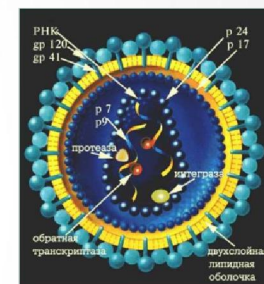
# Особенности течения коинфекции хронического гепатита С, туберкулеза и ВИЧ- инфекции



+



+



**Проф. Голубовская О.А., Шкурба А.В.**  
*Кафедра инфекционных болезней*

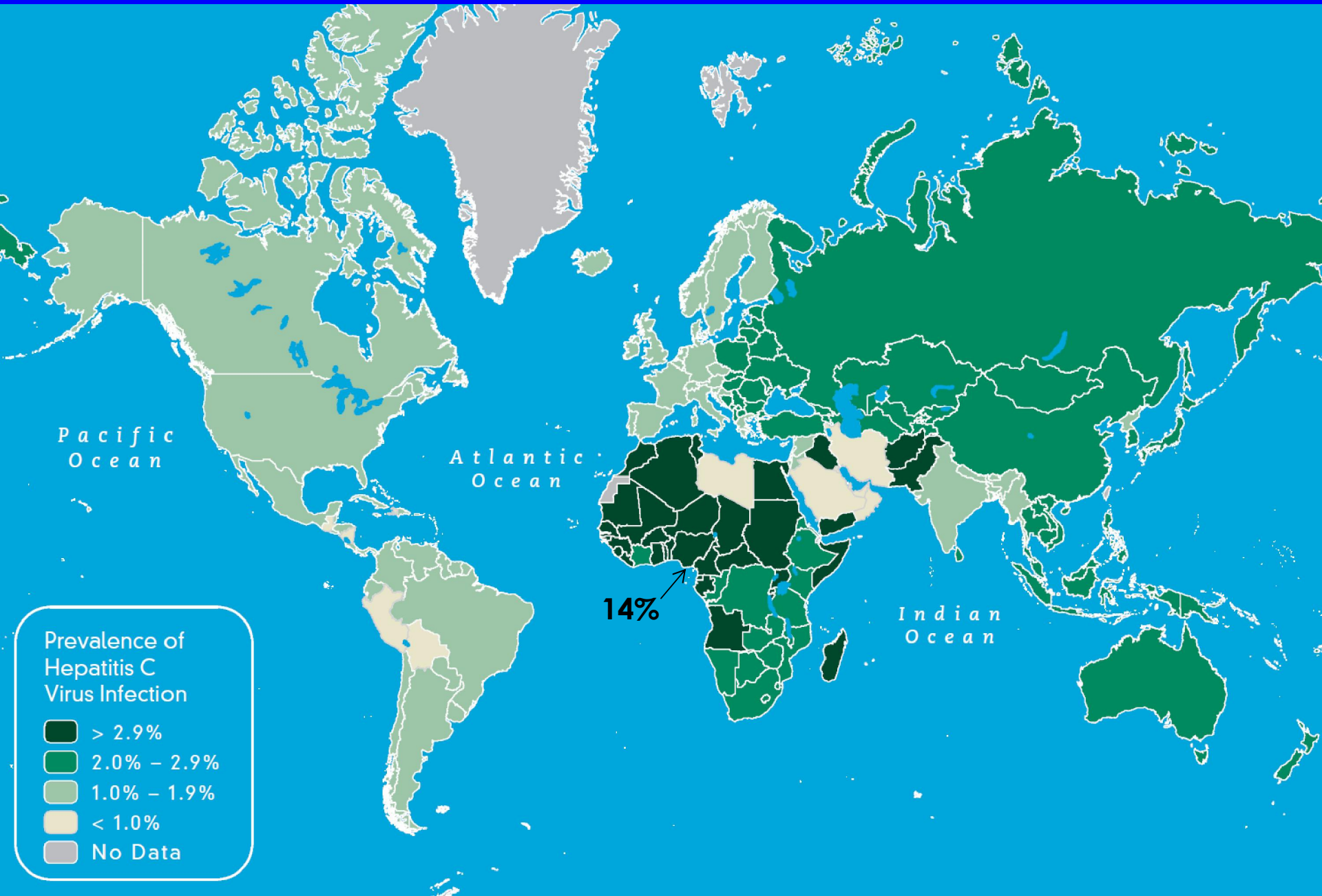
**Национальный медицинский университет  
имени А. А. Богомольца**

# РАСПРОСТРАНЕНИЕ HCV – ИНФЕКЦИИ В МИРЕ

## ВОЗ (апрель 2014 г.):

- Около 130-150 миллионов человек хронически инфицированы вирусом гепатита С, и ежегодно более 350 000–500 000 человек умирают от связанных с ВГС болезней печени. Ежегодно 3-4 миллиона человек инфицируются вирусом гепатита С.
- Примерно у 75-85% недавно инфицированных людей развивается хроническая инфекция, а у 60-70% хронически инфицированных людей манифестируется хроническая болезнь печени; у 5-20% формируется цирроз, а 1-5% умирают от цирроза или гепатокарциномы печени.
- У 25% пациентов с раком печени основополагающей причиной является ВГС.
- Если не будут приняты неотложные меры, то через 10 – 20 лет летальность от HCV-инфекции и ее последствий увеличится в 3 раза и превысит этот показатель при ВИЧ-инфекции.

# Распространенность HCV-инфекции в мире



Pacific Ocean

Atlantic Ocean

Indian Ocean

Prevalence of Hepatitis C Virus Infection

- > 2.9%
- 2.0% - 2.9%
- 1.0% - 1.9%
- < 1.0%
- No Data

# Актуальность туберкулеза

## ВОЗ (март 2014 г.):

- Туберкулез является второй по значимости причиной смерти от какого-либо одного инфекционного агента, уступая лишь ВИЧ-инфекции.
- В 2012 году 8,6 миллиона человек заболели туберкулезом и 1,43 миллиона человек умерли от этой болезни ((940 000 смертей среди ВИЧ-негативных и 320 000 – среди ВИЧ-позитивных).
- Более 95% случаев смерти от туберкулеза происходит в странах с низким и средним уровнем дохода, и эта болезнь является одной из трех основных причин смерти женщин в возрасте от 15 до 44 лет.
- В 2012 году около 530 000 детей заболели туберкулезом и 74 000 ВИЧ-негативных детей умерли.
- В 2012 году около 80% зарегистрированных случаев туберкулеза произошло в 22 странах.
- В 2012 году в мире было зарегистрировано около 450 000 случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug-resistant tuberculosis), примерно у 9,6% этих пациентов был диагностирован туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (extensively drug-resistant tuberculosis).

## МЗ Украины, центр медицинской статистики, 2012 г.:

- В Украине заболеваемость легочным туберкулезом сохраняется достаточно высокой и является одной из самых значительных в Европе.
- При этом в Украине туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью регистрируется у 16% впервые выявленных больных и формируется у 44% в динамике болезни.

# Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 23 октября 2013 г.

- ❑ Мир идет по пути к достижению целевого показателя 2015 года в рамках установленных ООН Целей тысячелетия в области развития в плане обращения вспять заболеваемости туберкулезом наряду с целевым показателем 50%-го сокращения смертности к 2015 году (по сравнению с 1990 г.).

Но существуют значительные проблемы:

- ❑ «Упущенные» больные — около трех миллионов человек (то есть каждый третий заболевший туберкулезом) в настоящее время не проходит лечения. 75% из трех миллионов «упущенных» больных приходится на 12 стран.
- ❑ Кризис в связи с лекарственной устойчивостью ТБ — неадекватные меры реагирования в связи с тестированием и лечением всех заболевших туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ).
- ❑ Три четверти случаев МЛУ-ТБ по-прежнему не диагностированы. Еще большую тревогу вызывает то обстоятельство, что порядка 16 000 случаев МЛУ-ТБ, о которых было сообщено в ВОЗ в 2012 году, не получают лечения, а длинные списки очередей на лечение все больше становятся проблемой. Более того, многие страны не могут дать высокие показатели по излечению из-за отсутствия потенциала обслуживания и нехватки кадров.

# Актуальность ВИЧ-инфекции

## ВОЗ (октябрь 2013 г.):

- ВИЧ остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: за последние три десятилетия он унес более 36 миллионов человеческих жизней.
- В 2012 году в мире насчитывалось примерно 35,3 [32,4–38,8] миллиона людей с ВИЧ.
- Наиболее пораженным регионом является Африка к югу от Сахары — здесь почти каждый двадцатый взрослый человек имеет ВИЧ. В этом регионе живет 69% всех людей с ВИЧ.

## «АнтиСПИД», фонд Елены Пинчук (2013 г.)

- За восемь месяцев 2013 года в Украине было зарегистрировано 14 268 новых случаев ВИЧ-инфекции (из них у 2 535 детей до 14 лет).
- Всего с 1987 года в Украине официально зарегистрировано 237 798 новых случаев ВИЧ-инфекции (из них 39 353 у детей). С 1987 года и по август 2013 года от СПИДа в Украине умерли 31 059 человек, из них 336 случай – это детская смертность.
- Украина остается лидером в Европе по масштабам распространения ВИЧ-инфекции.
- Этому в немалой степени способствует «уникальность» организации помощи больным ВИЧ-инфекции особой Государственной службой, неподконтрольной и неподотчетной МОЗ Украины, что приводит к отсутствию знания медицинским сообществом Украины истинной статистики распространения ВИЧ в нашей стране.

# Актуальность коинфекции туберкулеза и ВИЧ

## ВОЗ (март 2014 г.):

- В 2012 году по меньшей мере, одна треть людей с ВИЧ в мире были инфицированы микобактерией, однако еще не больны активной формой туберкулеза.
- Вероятность того, что у людей с ВИЧ, инфицированных микобактерией, разовьется активная форма туберкулеза, в 21-34 раза превышает аналогичный показатель среди людей, неинфицированных ВИЧ.
- В 2012 году около 320 000 человек умерли от ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Почти 25% случаев смерти среди людей с ВИЧ вызваны туберкулезом. По оценкам, в 2012 году произошло 1,1 миллиона новых случаев заболевания туберкулезом среди ВИЧ-позитивных людей. Менее 60% лиц с туберкулезом и ВИЧ получали антиретровирусные препараты в 2012 году.

## МЗ Украины, центр медицинской статистики, 2012 г.:

- В Украине заболеваемость активным туберкулезом в сочетании с ВИЧ – инфекцией в 2011 году составила 9,12 на 100 тыс населения
- Не менее 13,6% больных туберкулезом в Украине инфицированы ВИЧ; а 40,1% больных ВИЧ-инфекцией инфицированы туберкулезом.

# Распространение тройной коинфекции: ВГС + туберкулез + ВИЧ-инфекция

- Не менее 20% коинфицированных ВИЧ и туберкулезом имеют маркеры активной репликации ВГС.
- В некоторых регионах России тройная коинфекция: ВИЧ, ХВГ и туберкулеза отмечена у 4,7% всех ВИЧ-инфицированных, в Москве – у 6,7%.
- Исследование 2006 г. в России и Вьетнаме показало увеличение инфицированности ВГС с 42,8 до 51,2% при присоединении к ВИЧ-инфекции туберкулеза.
- Истинное количество больных с тройной коинфекцией является неопределенным из-за трудностей выявления маркеров ВГВ и ВГС у ВИЧ-инфицированных, особенно при выраженном иммунодефиците. Скорее всего, это количество очень большое.



## Проблема тройной коинфекции: туберкулеза и ВГС у ВИЧ-инфицированных

- Сама по себе ВИЧ-инфекция, даже в виде коинфекции с ХГС, не приводит к быстрой смерти и не является главной причиной смерти больных.
- Фатальным для таких больных обычно является заражение микобактериями туберкулеза и развитие туберкулеза легких.
- С другой стороны, у ВИЧ-инфицированных гораздо быстрее прогрессируют хронические заболевания печени, обусловленные вирусами гепатитов, в том числе, и ВГС, что также увеличивает летальность.
- HCV-инфекция в свою очередь способствует активации туберкулеза и утяжеляет его течение\*

\*Friedland G. V Infectious Disease Comorbidities Adversely Affecting Substance Users With HIV: Hepatitis C and Tuberculosis // Acquir Immune Defic Syndr., 2010. – Vol. 55, Suppl. 1, December 1. – P. 37 – 42.

# Особенности клинического течения тройной коинфекции

- У больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, комплексное действие противотуберкулезных, антиретровирусных и других лекарств имеет больший токсический, а также цитолитический и иммуносупрессивный эффекты, чем у больных с соответствующими двойными сочетаниями инфекций.
- Эти эффекты вызывают развитие комплекса прогрессирующих нарушений гомеостаза
- Необходим более тщательный и более частый мониторинг за основными показателями функции печени и состоянием иммунной системы\*

\*Friedland G. V Infectious Disease Comorbidities Adversely Affecting Substance Users With HIV: Hepatitis C and Tuberculosis // Acquir Immune Defic Syndr., 2010. – Vol. 55, Suppl. 1, December 1. – P. 37 – 42.

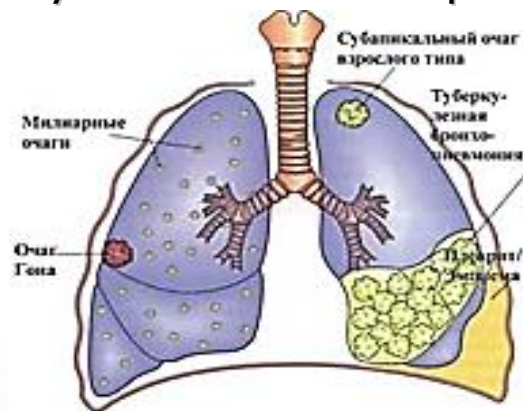
# Особенности клинического течения тройной коинфекции

- Клинические проявления туберкулеза легких у больных с тройной инфекцией возникают чаще и протекают тяжелее, чем при сочетаниях ВИЧ+туберкулез или туберкулез+ВГС.
- У больных с туберкулезом + ВИЧ + ВГС в 1,8 раза чаще наблюдается осложненное течение туберкулеза, что сопровождается более частыми бактериовыделением и деструктивными изменениями в легких.
- Чаще выявляется туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, полисерозиты и внелегочные формы туберкулеза, а также быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность в сравнении с двойными инфекциями.\*

\* В.І. Петренко. Сучасний погляд на проблему поєднаної потрійної інфекції: туберкульозу, ВІЛ/СНІДу, гепатитів В і С //Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція, 2012.-№4(11).- С.5-12.

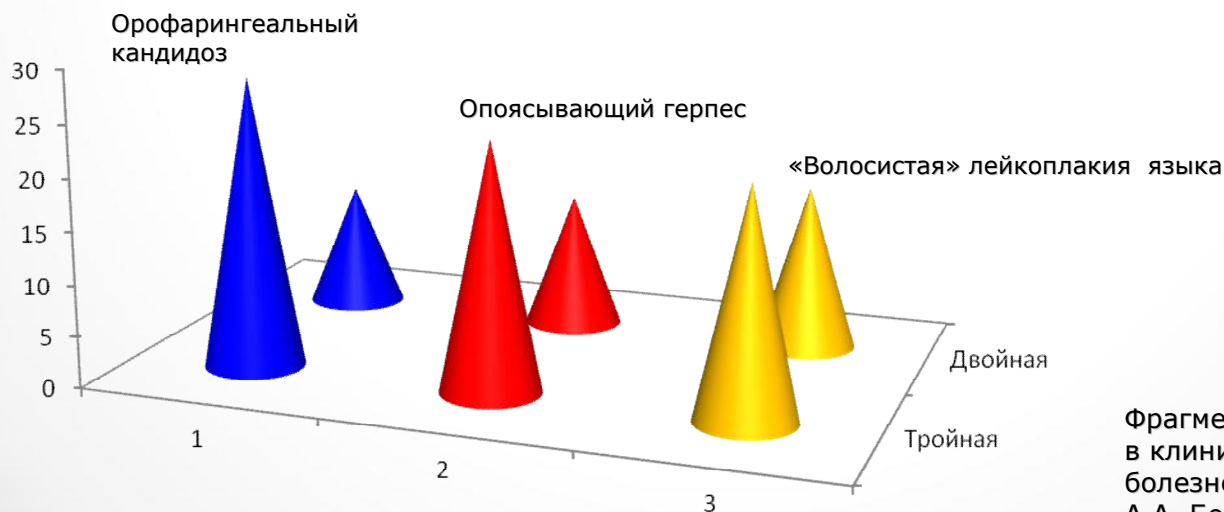
# Особенности клинического течения «тройной» коинфекции: ВИЧ, туберкулеза и ВГС.

- Клиническая картина случаев туберкулеза на ранней стадии ВИЧ-инфекции подобна таковой у пациентов, не инфицированных ВИЧ. На ранней стадии ВИЧ-инфекции (при количестве CD4  $\geq$  350 клеток/мм<sup>3</sup>) чаще выявляют кислотоустойчивые микобактерии в мазках мокроты и характерные изменения при рентгенографии легких.
- На поздних стадиях ВИЧ-инфекции (при количестве CD4  $\leq$  200 клеток/мм<sup>3</sup>) клиническая картина напоминает первичный туберкулез с отрицательными результатами микроскопии мазков мокроты, инфильтративными изменениями на рентгенограмме без образования полостей.
- В случаях тяжелого иммунодефицита увеличивается частота внелегочного туберкулеза, в том числе, милиарного.
- Присоединение HCV-инфекции увеличивает выраженность иммунодефицита.



# Некоторые особенности клинического течения тройной коинфекции (ВИЧ+туберкулез+ВГС) при сравнении с двойной коинфекцией (ВИЧ+туберкулез)

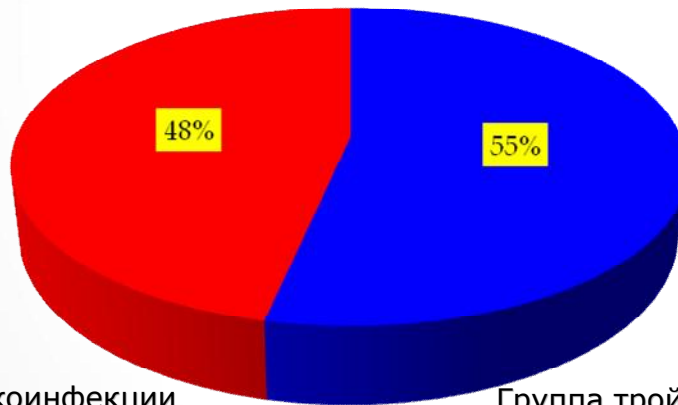
Распределение случаев орофарингеального кандидоза, опоясывающего герпеса, «волосатой» лейкоплакии языка при тройной и двойной коинфекции



Фрагмент исследований 2012-2013 гг. в клиниках кафедр инфекционных болезней и фтизиатрии НМУ имени А.А. Богомольца

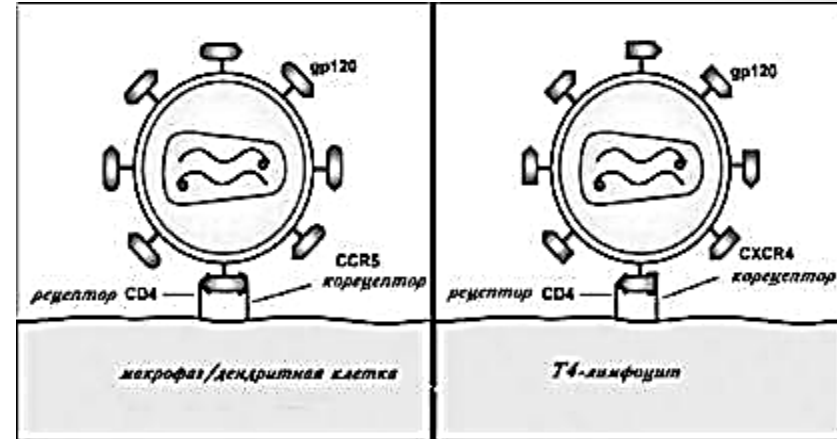
# Некоторые особенности клинического течения тройной коинфекции (ВИЧ+туберкулез+ВГС) при сравнении с двойной коинфекцией (ВИЧ+туберкулез)

График распределения пациентов, имевших количество  $CD4 < 250$  кл./мм<sup>3</sup>



Группа двойной коинфекции

Группа тройной коинфекции



Группы были сравнимы по основным показателям, обе - n=40.

# Некоторые особенности клинического течения тройной коинфекции (ВИЧ+туберкулез+ВГС) при сравнении с двойной коинфекцией (ВИЧ+туберкулез)

Сравнение активности некоторых ферментов в сыворотке крови у больных с тройной и двойной коинфекцией.

Активность некоторых ферментов	АлАТ Ед/л	АсАТ Ед/л	γГТП Ед/л	ЩФ Ед/л
Тройная коинфекция	112 [I. 72 - II. 151]	108 [65-131]	145 [122-168]*	138 [112-151]*
Двойная коинфекция	123 [79-164]	93 [51-124]	83 [67-102]*	77 [62 - 91]*

p<0,05

p<0,05

# Начало лечения туберкулеза на фоне ВИЧ (3 кл. ст.) и ХГС (3 генотип), «серая шкала» УЗИ



steatosis  
9523-09-06-05-2

AC 2-5/Abdomen  
20.0cm / 25Hz

MI 1.3

NMU, Dep. infections diseases

Liver  
Har-low  
Pwr 100 %  
Gn 3  
C6 / M4  
P4 / E1

Liver Right

D1 17.81cm

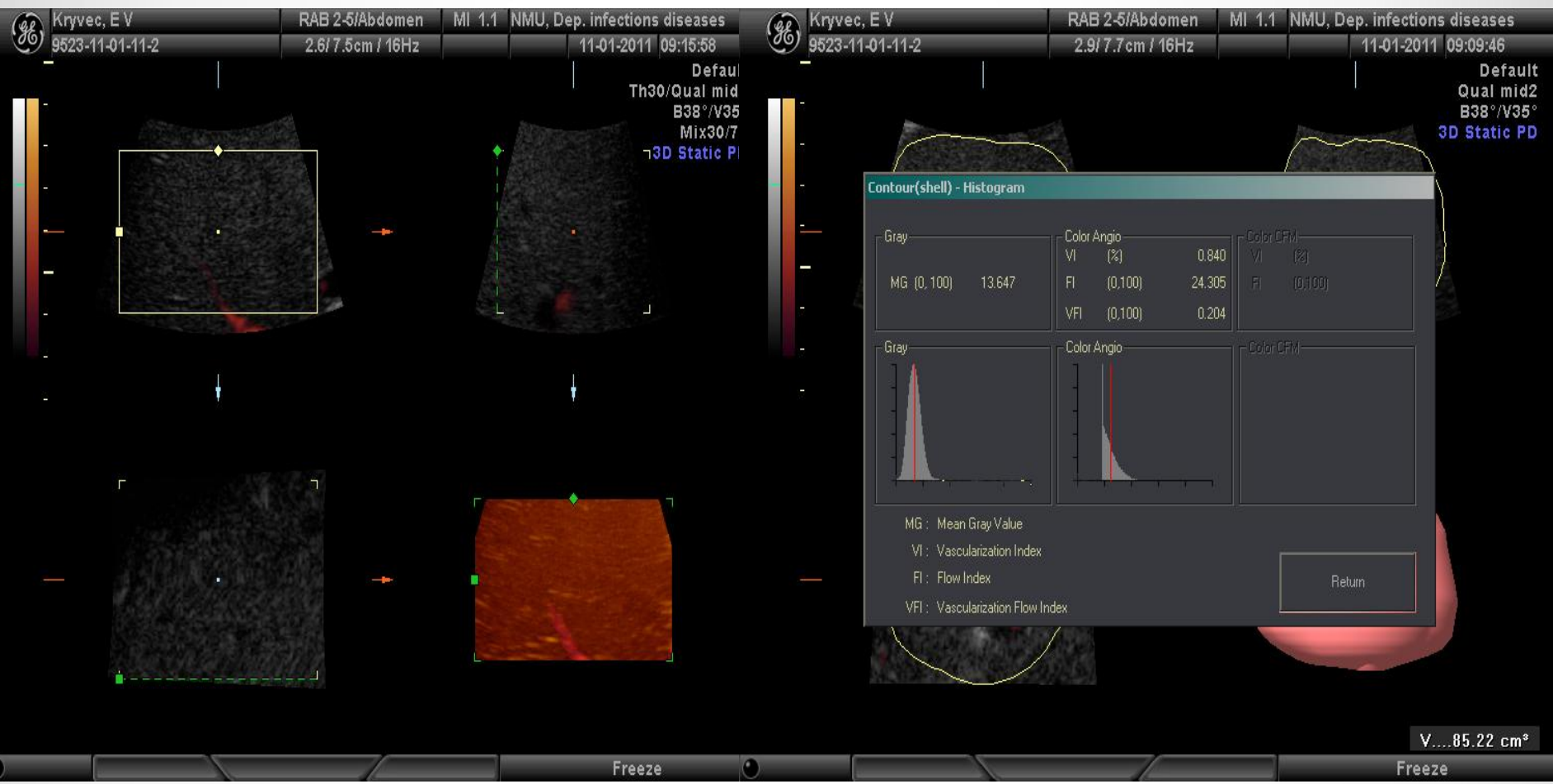
Cine 72

3.0 sec

- Видны признаки стеатоза печени: выраженное дистальное затухание ультразвука при умеренном повышении эхогенности паренхимы, «размытость» ее структуры, снижение эхогенности стенок сосудов системы портальной вены, обеднение сосудистого рисунка, ухудшение визуализации диафрагмы, расширение отдельных протоков 3-го порядка.



# Начало лечения туберкулеза на фоне ВИЧ (3 кл. ст.) и ХГС (3 генотип), 3D+PD режим УЗИ печени



**3D+PD - реконструкция паренхимы печени: видны обеднение сосудистого рисунка, жировая инфильтрация. По данным объемной гистограммы: выраженное снижение показателей микроциркуляции в сочетании с относительно небольшим увеличением средней акустической плотности паренхимы в серой шкале, что характерно для стеатоза печени.**

## Выводы

- Наличие тройной коинфекции (ХГС+ВИЧ-инфекция+туберкулез) создает серьезные проблемы в диагностическом процессе и лечении таких больных, нежели при моноинфекции этими возбудителями.
- По сравнению с больными двойной коинфекцией (ВИЧ+ХГС): у больных с тройной коинфекцией (ХГС+ВИЧ-инфекция+туберкулез) чаще встречались некоторые ВИЧ-индикаторные инфекции – орофарингеальный кандидоз, опоясывающий герпес, герпетический энцефалит.
- Отмечена частая встречаемость у больных с тройной коинфекцией уменьшения количества CD4 < 250 кл./мм<sup>3</sup>.
- Отмечено у больных с тройной коинфекцией повышенной активности γГТП и ЩФ на фоне умеренного повышения активности АлАТ и АсАТ.
- При УЗИ отмечено частое увеличение селезенки и явления стеатоза печени, расширение внутрипеченочных желчных протоков 2-3 порядка.