

си-каци, улучшение функционального состояния печени.

**Ключевые слова:** цирроз печени, тивортин аспарат.

Стаття надійшла 30.03.10

syndromes, improvement of functional condition of liver.

**Key words:** cirrhosis of liver, tivortini aspartat.

УДК: 611-018.5:616.36:616-022.36

## ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СТАНУ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ

Л.В. Мороз, О.С. Андрюсова, І.О. Давидюк  
Національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

*Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Вивчення взаємозв'язку вірусних, генетичних та метаболічних факторів з особливостями перебігу хронічних вірусних гепатитів В та С» (№ держреєстрації 0104U003541).*

У 75 хворих на СНІД вивчено зв'язок між прийомом високоактивної антиретровірусної терапії та розвитком гепатотоксичності. Гепатотоксичність різних ступенів реєструвалась у всіх хворих, але виявлено, що у хворих з коінфекцією ВІЛ/ВГС мав місце більш виражений перебіг (гепатотоксичність 3, 4 ступенів реєструвалась в 6 разів частіше ніж у хворих з моноінфекцією ВІЛ).

**Ключові слова:** синдром набутого імунodefіциту людини, високоактивна антиретровірусна терапія, гепатотоксичність.

ВІЛ-інфекція/СНІД залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, з огляду на її широку розповсюдженість, скорочення тривалості життя, труднощі в лікуванні та високу летальність. По даним Програми розвитку Організації Об'єднаних Націй, ВІЛ став причиною «найбільш масштабного регресу в розвитку людини» в сучасній історії. На сьогодні в світі налічується близько 40 мільйонів осіб, які живуть з цією проблемою, 25 мільйонів осіб вже померло. Тільки щорічно в світі реєструється приблизно 3 мільйони нових випадків інфікування ВІЛ. За темпами розповсюдження ВІЛ/СНІДу Україна займає одне з провідних місць в Східній Європі поступаючись тільки Російській федерації [2]. Так, в Україні тільки за офіційними даними станом на початок 2010 року зареєстровано біля 160000 осіб з ВІЛ-інфекцією, тоді як за даними міжнародних та національних організацій, які залучені у процес моніторингу епідемії ВІЛ/СНІДу на початок 2010 року в Україні мешкало вже біля 360000 ВІЛ-інфікованих.

Завдяки впровадженню широкомасштабної антиретровірусної терапії вдалося досягти позитивних результатів як в усьому світі, так і в Україні зокрема. Проведене в США дослідження показало, що впровадження комбінованої антиретровірусної терапії за останні 10 років, тільки в США врятувало три мільйони років життя [13]. ВААРТ це терапія, яка приймається хворими позитивно і наряду з безумовно позитивним впливом має ряд побічних ефектів [14]. Серед яких на перше місце виходить враження печінки, що можливо пов'язано, як з безпосереднім впливом АРВ препаратів, так і з прийомом препаратів на фоні коінфікування ВІЛ/ВГС, зловживання алкоголем, споживанні наркотичних речовин. Це є актуальним для України зважаючи на те, що серед групи споживачів ін'єкційних наркотичних речовин від 30 до 90% мають коінфекцію ВІЛ/ВГС [9].

Не дивлячись на успішне впровадження ВААРТ лишається ряд невирішених проблем. Так, порівняльний аналіз, який провела FDA США, показав, що частота гепатотоксичності, яка пов'язана з ВААРТ, і обумовлена нею смертність приблизно однакова для усіх трьох класів АРП. Однак деякі дослідники вказують на більш виражену гепатотоксичність препаратів з групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, а саме невірапіну, інші повідомляють про меншу гепатотоксичність інгібіторів протеаз [1, 3-12].

**Метою** роботи було вивчення функціонального стану печінки у хворих з синдромом набутого імунodefіциту людини на фоні прийому ВААРТ.

**Матеріал та методи дослідження.** Під нашим спостереженням перебувало 75 хворих на СНІД, які отримували ВААРТ (відповідно до протоколів МОЗ України). В якості групи співставлення було обстежено 30 хворих з ВІЛ-інфекцією, які не отримували АРВ препаратів. Групи були репрезентативними за віком та статтю. Відповідно до схем ВААРТ, 66 хворих (88%) отримували 2

препарати з групи нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) та 1 препарат з групи ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ), 9 пацієнтів (12%) отримували іншу схему, яка включала: 2 препарати з групи НІЗТ та 1 препарат – з групи інгібіторів протеази (П). В складі цих схем всі 75 хворих отримували НІЗТ, серед них 66 осіб приймали ламівудин/зидовудин та 11 – ставір/ламівір; 66 хворих отримували ННІЗТ, серед них 44 пацієнти приймали ефавір та 22 – невірапін; 9 осіб приймали П, а саме калетру (лопінавір 133,3 мг + ритонавір 33,3 мг).

Серед обстежених переважали чоловіки – 51 (68%), відповідно жінки склали 24 (32%), середній вік хворих становив – (34,3 ± 0,65) років. У всіх хворих було діагностовано 3 або 4 клінічну стадію ВІЛ-інфекції. Так, 3 клінічна стадія (пре СНІД) була встановлена у 60,7% хворих, 4 стадія (СНІД) – у 39,3% осіб. До початку лікування всіх хворих обстежували на наявність маркерів вірусних гепатитів С та В, а також для оцінки ефективності лікування та стану імунітету хворих визначали кількість CD4 – лімфоцитів та рівень вірусного навантаження (ВН) ВІЛ у плазмі крові, що дало змогу прогнозувати швидкість прогресії ВІЛ-інфекції (високе ВН (> 100000 копій/мл) – вказує на небезпеку швидкого прогресування). Гепатит С був діагностований у 47 осіб (62,7%), гепатит С + В у 12 хворих (16%). Середній показник CD4+ до терапії становив (257,7±25,3) клітин/мкл.

Діагноз ВІЛ-інфекції був підтверджений наявністю в сироватці крові хворих анти-НІВ методом ІФА та подальшим виявлення в сироватці крові антитіл до протеїнів ВІЛ (gp160, gp120, gp41) в сполученні з антитілами до ядерного білка р24 методом імуноблотингу. Ступінь гепатотоксичності оцінювали за динамікою рівня АЛТ та АСТ до початку лікування, через 3 та 6 місяців від початку терапії згідно міжнародної шкали небажаних явищ (зміна АлаТ та АсАТ, одиниці виміру – ULN; 0 ступінь <1,25·ULN, 1 ступінь 1,25-2,5 ULN, 2 ступінь 2,6-5·ULN, 3 ступінь 5,1-10·ULN, 4 ступінь >10 ULN) [1,3] Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою пакету програм Statistica 6,0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Згідно отриманим нами даними було зафіксовано підвищення рівнів амінотрансфераз (АлаТ, АсАТ), з чіткою тенденцією до збільшення, з максимальними цифрами через 6 місяців лікування. Так, рівень АлаТ через 6 місяців від початку терапії збільшився в 1,4 рази порівняно з вихідним рівнем, до прийому ВААРТ, а рівень АсАТ зріс в 1,6 рази (табл. 1).

Таблиця 1

**Рівень АлаТ та АсАТ у хворих на СНІД, залежно від терміну прийому ВААРТ**

Показники	АлаТ (N до 45 ОД/л)			АлаТ(N до 35 ОД/л)		
	До початку ВААРТ	Через 3 місяці від початку ВААРТ	Через 6 місяців від початку ВААРТ	До початку ВААРТ	Через 3 місяці від початку ВААРТ	Через 6 місяців від початку ВААРТ
Основна група (n=75)	59,89±7,4*	67,98±6,6	86,7±7,5*	69,2±6,26*	83,03±12,0	110,52±14,8*
Група співставлення (n=30)	64,5±5,8	68,01±4,7	65,8±6,4	66,72±4,9	68,5±7,9	65,92±6,2

Примітка: \* - різниця достовірна між показниками до початку ВААРТ та даними через 6 місяців від початку ВААРТ (p=0)

Якщо порівнювати загальну частоту розвитку гепатотоксичності незалежно від схем ВААРТ, то було виявлено, що частіше підвищення амінотрансфераз спостерігалось на 6 місяці лікування. Так, у 34% хворих був зареєстровано підвищений рівень АлаТ до початку прийому ВААРТ, через 3 місяця – у 36,8% осіб, а через 6 місяців – у 42%. Підвищений рівень АсАТ спостерігався у 23 % пацієнтів до прийому терапії, через 3 місяці - у 27%, і вже через півроку – у 35,6% хворих.

При порівнянні частоти розвитку гепатотоксичності при різних схемах ВААРТ було встановлено, що найбільш гепатотоксичним є невірапін, що викликає токсичну дію на печінку в 13,3% випадків, тоді як калетра лише – у 2,6% (p> 0,001). Відповідно отриманим нами даним більш виражена ступінь гепатотоксичності розвивалася у хворих з коінфекцією ВІЛ/ВГС. Так, при коінфекції ВІЛ/ВГС гепатотоксичність 3-го ступеня розвилася у 14,6% хворих, 4-го ступеня – у 1,3% осіб. Тоді як при моноінфекції ВІЛ, гепатотоксичність 3-го ступеня була зареєстрована у 1,3% хворих, гепатотоксичності 4-го ступеня не відмічалось.

Рівень CD4+ визначали у хворих на СНІД до початку ВААРТ, через 3 місяці від початку терапії та через півроку. Середній показник CD4+ до терапії в основній групі становив – (257,7±25,3) клітин/мкл, через 3 місяці – (294,7±23,6) клітин/мкл, через 6 місяців – (309,5±24,6) клітин/мкл, тобто CD4+ мав чітку тенденцію до підвищення. Тоді як в групі співставлення, навпаки рівень CD4+ поступово зменшувався. Ці дані наведені на рис. 1.

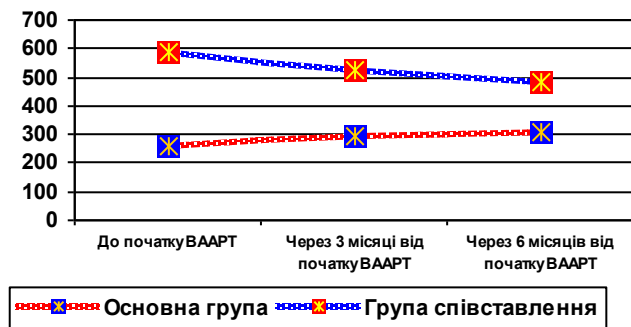


Рис. 1. Рівень CD4+ в динаміці.

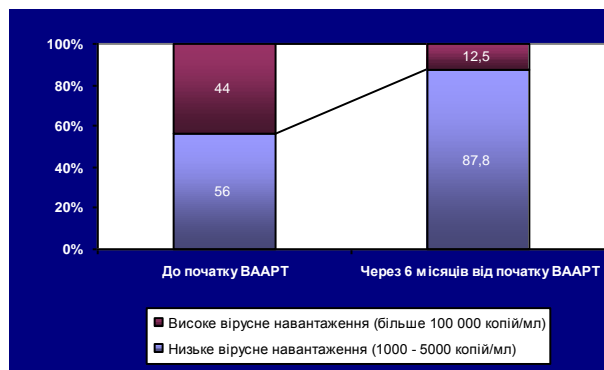


Рис. 2. Рівень вірусного навантаження в динаміці.

Вірусне навантаження визначалося у хворих до початку ВААРТ та через 6 місяців. Серед хворих основної групи до початку терапії з низьким ВН було 56% осіб, з високим – 44%. Через 6 місяців у цих хворих низьке ВН визначалося у 87,8% хворих, високе відповідно – у 12,2%. Серед хворих групи співставлення на початку дослідження низький рівень ВН зафіксований у 100% хворих. Через 6 місяців низьке ВН мало місце вже тільки у 77,8% осіб, високе у 22,3%. Ці дані відображені на рис. 2. У 3-ох пацієнтів через півроку була змінена схема ВААРТ. З них у 2-ох осіб зміна була пов'язана з вірусологічною невдачею (рівень ВН через 6 місяців збільшився в 2,8 рази у одного пацієнта, а у другого в 4,7 рази в порівнянні з вихідними даними). У третього пацієнта схему ВААРТ, яка включала невірапін, змінили в зв'язку з розвитком побічних ефектів (клінічно виражений гепатит, різке підвищення амінотрансфераз: АлАТ з 154 Од/л до 224 Од/л, АсАТ з 202,4 Од/л до 277,8 Од/л, що відповідає 3 ступеню гепатотоксичності).

#### Висновки

У всіх хворих на СНІД на фоні прийому ВААРТ розвивалася гепатотоксичність різних ступенів. Серед коінфікованих ВІЛ/ВГС гепатотоксичність розвивалася достовірно раніше і мала більш виражені прояви. З огляду на те, що найменшою гепатотоксичністю володіє препарат калетра, то у пацієнтів в яких в анамнезі скомпроментована печінка слід віддавати перевагу схемам ВААРТ, які включають інгібітори протеази.

#### Література

1. Гепатотоксичність у больних ВІС-інфекцією, получавших високоактивную антиретровірусную терапію / В.Г. Канестри, А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкіна, А.В. Мирошніченко // Епідеміологія и інфекційні болізни. – 2006. – №6. – С. 31-34.
2. Колеснікова Е.В. Особенности поражения печени при ВІС-інфекції / Е.В. Колеснікова // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №5. – С. 100-104.
3. Dieterich D. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors / Douglas T. Dieterich, Patrick A. Robinson, J. Love // Clinical Infectious Diseases. – 2004. – Vol.38, Suppl.2. – P. 80-90.
4. Kontoris N. Hepatotoxicity of Antiretroviral Therapy / N. Kontoris, D. Dieterich // AIDS Reviews. – 2003. – Vol.5. – P. 36-43.
5. Langohr K. Liver enzyme alterations in HCV – Monoinfected and HCV/HIV – Coinfected patients / Langohr K., Sanvisens A., Fuster D. // The Open AIDS Journal. – 2008. – Vol.2. – P. 82-88.
6. Maida I. Sever Liver Diseases Associated With Prolonged Exposure to Antiretroviral Drugs / Maida I., Nunez M., Rios M.J. // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2006. – Vol.42. – P. 177-182.
7. Martin-Carbonero L. Incidence of Liver Injury After Beginning Antiretroviral Therapy with Efavirenz or Nevirapine / L. Martin-Carbonero, M. Nunez, J. Gonzalez-Lahoz // HIV Clinical Trials. – 2003. – Vol.4. – P. 115-120.
8. Montessori V. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection / V. Montessori, N. Press, M. Harris // CMAJ. – 2004. – Vol.20. – P. 229-238.
9. Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals; Incidence, mechanisms and management / M. Nunez // Journal of Hepatology. – 2006. – Vol.44. – P. 132-139.
10. Cohen S. The spread, treatment, and prevention of HIV-1: evolution of global pandemic / Myron S. Cohen, N. Hellmann, Jay A. Levy // The Journal of Clinical Investigation. – 2008. – Vol.118. – P. 1244-1254.
11. Rivero A. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors / A. Rivero, J. A. Mira, J. A. Pineda // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2007. – Vol.59. – P. 342-346.

12. Torti C. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients: results from the Italian EPOCA-MASTER Cohort / C. Torti, G. Lapadula, S. Casari // BMC Infectious Diseases. – 2005. – Vol.5. – P. 58-68.
13. Walensky P. The survival benefits of AIDS treatment in the United States/ P. Walensky, D. Paltiel, E. Losina // The Journal of Infectious Diseases. – 2006.– 194(1). – P. 11-19.
14. Walensky P. When to start antiretroviral therapy in resource – limited settings / P. Walensky, L. Wolf, R. Wood // Annals of Internal Medicine. – 2009. – (1). – P. 157-166.

Резюме

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА**

**Мороз Л.В., Андросова О.С., Давидюк И.А.**

У 75 больных СПИДом изучена связь между приемом высокоактивной антиретровирусной терапии и развитием гепатотоксичности. Гепатотоксичность различных степеней регистрировалась у всех больных, хотя выявлено, что у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС имело место более тяжелое течение (гепатотоксичность 3, 4 степеней регистрировалась в 6 раз чаще, чем у больных с моноинфекцией ВИЧ).

**Ключевые слова:** синдром приобретенного иммунодефицита человека, высокоактивная антиретровирусная терапия, гепатотоксичность.

Стаття надійшла 1.04.10

**FUNCTIONAL CHANGES IN LIVER CONDITION AT PATIENTS WITH ACQUIRED HUMAN IMMUNODEFICIENCY SYNDROME**

**Moroz L.V., Androsova O.S., Davyduk I.A.**

The correlation between receiving highly active antiretroviral therapies and development hepatotoxicity were studied at 75 patients with AIDS. Different levels of hepatotoxicity were registered in all patients. But in patients with coinfection HIV/HCV were developed more severe hepatotoxicity than patients with mono-infection HIV (hepatotoxicity of 3, 4 levels were registered in 6 times more often, than at patients with HIV mono-infection).

**Key words:** Acquired Immunodeficiency Syndrome, highly active antiretroviral therapy, hepatotoxicity.

УДК 616.36.-002:612.397:612.017.1

**ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ**

**Н.О. Муренко, В.Ф. Орловський, М.В. Прокопчук, О.В. Орловський**  
Сумський державний університет, Обласна клінічна лікарня, м. Суми

*Робота виконана в рамках інститутської науково-дослідної роботи “Вивчення стану здоров’я дитячого та дорослого населення Сумської області в умовах впливу несприятливих соціальних, економічних та екологічних чинників” (шифр теми: № держреєстрації 0101V002098).*

Обстежували 60 хворих НАЖХП. Не виявили різниці в клінічних проявах у пацієнтів з НАСП і НАСГ. Визначили наростання дисбалансу клітинної ланки імунітету у міру прогресування запального процесу в печінці і формування синдрому вторинної імунної недостатності у хворих НАСГ.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, показники клітинного імунітету.

В останні роки активно вивчається проблема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що пов'язано, по-перше, з широкою поширеністю даної патології в усьому світі, у тому числі і на Україні, по-друге, зі значним накопиченням фактичного матеріалу про патогенетичні механізми розвитку [3]. НАЖХП являє собою широкий спектр станів від неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) і цирозу печінки. НАСП вважається доброякісним станом, у той час як НАСГ, більш серйозна форма НАЖХП, може прогресувати в 25% випадків до цирозу печінки і печінкової недостатності [2]. Отже, розуміння механізмів, які відповідальні за прогресування НАЖХП, є надзвичайно важливим.

Теорія «двох поштовхів», запропонована Day і James [8], залишається основною теорією, що пояснює патогенез НАЖХП. Тривале надмірне вживання калорійної їжі, ожиріння, особливо вісцеральне, інсулінорезистентність (ІР) викликають накопичення вільних жирних кислот (ВЖК) і тригліцеридів (ТГ) в печінці, тобто розвиток стеатозу печінки («перший поштовх»). ІР, яка відіграє основну роль у цьому процесі, і подальший гіперінсулінізм, можуть призводити до порушення захоплення, синтезу, руйнування і секреції в печінці ВЖК [1, 5]. В результаті цього в адіпоцитах підвищується активність гормон-чутливої ліпази, що призводить до підвищення рівня ліполізу ТГ і, отже, переміщенню ВЖК в печінку. ВЖК або