

© Мороз Л.В., Антоняк С.М.

УДК: 616.36-002+(616.98:578.828):616-085

Мороз Л.В., Антоняк С.М.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова, кафедра інфекційних хвороб з курсом епідеміології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна); *Державна установа "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського" НАМН України (вул. Амосова, 5, м. Київ, 03680, Україна)

КОМБІНОВАНА ПРОТИВІРУСНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У HCV/HIV КОІНФІКОВАНИХ

Резюме. Дана робота присвячена вивченню ефективності лікування хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих осіб. Виявлено, що частота стійкої вірусологічної відповіді була в 1,9 разів вищою у пацієнтів з 2 та 3 генотипами гепатиту С.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, хронічний вірусний гепатит С, стійка вірусологічна відповідь.

Вступ

На сьогодні інфекції, викликані вірусами імунodefіциту людини (ВІЛ) та гепатиту С (ВГС), є глобальною проблемою охорони здоров'я внаслідок їх розповсюдженості, високих рівнів захворюваності та смертності, зумовлених цими захворюваннями. Розповсюдженість ко-інфекції HCV/HIV є високою внаслідок спільних шляхів передачі інфекції, а епідеміологічні дані свідчать про те, що 30% HIV-інфікованих хворих одночасно страждають HCV-інфекцією [El-Hage et al., 2011; Page et al., 2011]. При цьому у 90% пацієнтів зі сполученням інфекцій HIV і HCV у крові виявлено РНК ВГС [Hadigan, Kottlil, 2011].

Україна відрізняється високою активністю епідемічного процесу як HIV- так і HCV-інфекції. За даними епідеміологічних досліджень серед споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) частота виявлення маркерів даних інфекцій становила 61,5% та 32,9% відповідно. Серед працівників комерційного сексу ці показники дорівнювали відповідно 30,8% та 24,9% [Сергеева та ін., 2007]. В Україні у 82,4% HIV-інфікованих визначають маркери HCV-інфекції, а серед HIV-інфікованих СІН цей показник сягає 95,0% [Колесникова, 2008].

В останні роки з'явилися дані відносно впливу коінфікування на перебіг обох захворювань. Встановлено, що HIV-інфекція прискорює прогресування хронічного гепатиту С (ХГС), сприяє 8-кратному збільшенню реплікації ВГС, прискоренню розвитку фіброзу печінки та зростанню ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми у молодому віці [Ющук и др., 2009; Bongiovanni, Casana, 2008; Collazos et al., 2011].

Згідно із сучасними даними, інфекція ВГС безпосе-

редньо не впливає на перебіг HIV - інфекції [Collazos et al., 2011]. У той же час, збільшення тривалості життя хворих на HIV-інфекцію при застосуванні ефективної АРТ призвело до підвищення впливу печінкової недостатності, що розвивається внаслідок HCV-інфекції, як основної причини смерті таких хворих. Тому актуальною є проблема лікування ХГС у HCV/HIV коінфікованих.

Мета дослідження - оцінити ефективність комбінованої противірусної терапії ХГС у хворих на коінфекцію.

Матеріали та методи

До нашого дослідження було включено 130 хворих з коінфекцією HCV/HIV, серед яких переважали чоловіки (80 осіб, що склало 61,5%). Середній вік хворих становив 33,11±2,34 роки. Критеріями включення пацієнтів до дослідження визначено підтверджений діагноз HIV-інфекції: наявність антитіл до ВІЛ (методом ІФА з підтвердженням методом ІБ) та підтверджений діагноз HCV-інфекції: наявність антитіл до ВГС (методом ІФА) та РНК-HCV (методом ПЛР).

Більшість хворих була інфікована 1-м генотипом вірусу (68 осіб-52,3%), 2-й та 3-й генотипи були виявлені у 60 пацієнтів (46,2%) та лише двоє (1,5%) були інфіковані 4-м генотипом вірусу гепатиту С. Більше половини хворих (67 - 51,5%) мали низьке вірусне навантаження (<800000 МО/мл), у 63 коінфікованих (48,5%) воно було високим (>800000 МО/мл).

Кількість CD4 лімфоцитів визначали стандартним методом проточної цитофлуориметрії на проточному цитометрі Cytomics FC 500 Beckman Coulter із викорис-

танням моноклональних антитіл CD45-FITC/CD4-RD1/CD3-PC5 у клініко-діагностичній лабораторії ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського". Визначили абсолютну кількість клітин CD4 у мкл периферійної крові та відсотковий вміст клітин CD4 у популяції лімфоцитів периферійної крові.

Перед початком ПВТ у більшості хворих (83,1%-108/130) кількість CD4 була >350 кл/мкл, у 16,9% (22/130)- кількістю CD4 ≤350 кл/мкл. Клінічна стадія HIV-інфекції визначали відповідно до Клінічної класифікації стадій HIV-інфекції у дорослих та підлітків (ВОЗ, 2006), згідно цього переважна більшість обстежених хворих мала 3, 4 стадії (108/130- 83,1%).

В якості ПВТ застосовували комбінацію пегельованого інтерферону а 2а та рибавірину. Ефективність ПВТ оцінювали згідно міжнародних консенсусів та клінічного протоколу "Діагностика та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію" (Наказ МОЗ України від 30.12.2008 № 826).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакету аналізу додатку Excel Microsoft Office 2010.

Результати. Обговорення

Згідно отриманих нами даних завершили повний курс ПВТ 68,5% (89/130) пацієнтів з коінфекцією HCV/HIV. Не завершили лікування 31,5% (41/130) хворих, з яких 23,8% (31/130) - внаслідок вірусологічної неефективності та 7,7% (10/130) - внаслідок небажаних явищ ПВТ.

Стойка вірусологічна відповідь (СВВ) була досягнута у 61,5% (80/130) пацієнтів (ДІ 95% від 53,2% до 69,9%) з коінфекцією HCV/HIV. Дослідження не виявило залежності частоти СВВ від демографічних показників (вік, стать) та шляху інфікування ВІЛ.

Нами було встановлено вплив генотипу ВГС на ефективність лікування. Так, СВВ в групі пацієнтів з 2 та 3 генотипами ВГС було досягнуто у 81,7% (49/60) пацієнтів (ДІ 95% від 71,2% до 91,5%), що в 1,9 рази більше, ніж з 1 та 4 генотипами ВГС - у 44,1% (30/68) пацієнтів (ДІ 95% від 32,3% до 55,9%) (рис. 1). А відносний ризик не досягнути СВВ у пацієнтів з 1-м та 4-м генотипами ВГС був вищим у 3 рази, ніж у пацієнтів із 2 та 3 генотипами ВГС (55,7% (39/70) та 18,3% (11/60), відповідно).

Не було виявлено статистично значущого впливу рівня вірусного навантаження на досягнення СВВ незалежно від генотипу вірусу.

З іншого боку, при оцінці ризиків недосагнення СВВ у пацієнтів з 1-м генотипом ВГС було виявлено, що

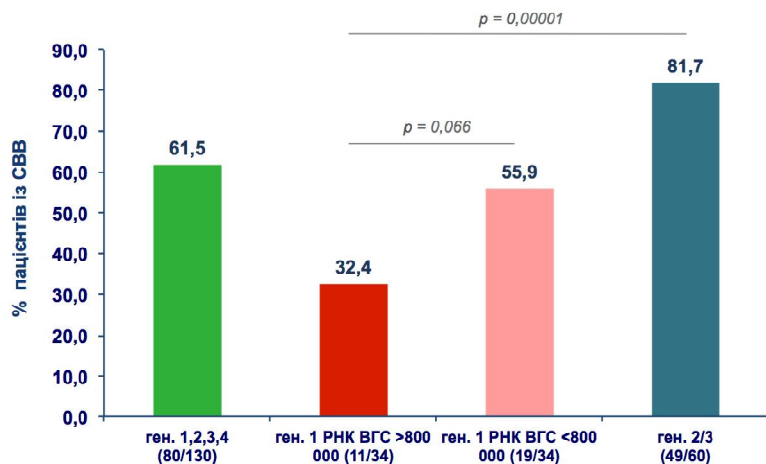


Рис. 1. Стойка вірусологічна відповідь (СВВ) на ПВТ у хворих на коінфекцію ВІЛ/ВГС залежно від генотипу і ВН при 1 генотипі ВГС.

цей ризик при високому вірусному навантаженні становив 67,6% (23/34), і був в 1,5 разів вищим, ніж у пацієнтів з низьким вірусним навантаженням, в яких цей ризик був 44,1% (15/34).

В якості потенційного фактору впливу на ефективність ПВТ проаналізовано кількість CD4-лімфоцитів на початку лікування, клінічну стадію ВІЛ-інфекції у пацієнтів з коінфекцією HCV/HIV. Серед пацієнтів з кількістю CD4 ≤350 кл/мкл на початку ПВТ СВВ спостерігалася у 68,2% (15/22) випадків (ДІ 95% від 48,7% до 87,6%). Серед пацієнтів з початковою кількістю CD4 > 350 кл/мкл було досягнуто СВВ у 60,2% (65/108) осіб (ДІ 95% від 51,0% до 69,4%). Статистично значущого впливу кількості CD4 на початку ПВТ на вірусологічну ефективність лікування ВГС-інфекції не було виявлено.

Не було встановлено статистично значущого взаємозв'язку між клінічною стадією ВІЛ-інфекції та ефективністю ПВТ.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Ефективність лікування ХГС у коінфікованих HCV/HIV пацієнтів не залежить від статі, віку, шляху інфікування ВІЛ та споживання ін'єкційних наркотиків в анамнезі.

2. Частота СВВ була в 1,9 разів вищою у пацієнтів з 2 та 3 генотипами ВГС, та не залежала від стартового рівня віремії.

3. Не виявлено впливу початкової кількості CD4, а також взаємозв'язку між клінічною стадією HIV-інфекції та ефективністю ПВТ ХГС.

У перспективі планується вивчити активність імунізаційних реакцій та ступінь прояву фіброзу під час комбінованої противірусної терапії хворих на ХГС при ВІЛ.

Список літератури

Визначення специфічних серологічних маркерів гепатитів В і С у ВІЛ-інфікованих осіб /Т.А.Сергеева, О.М.Кислих, О.В.Максименко [та ін.] //Лабораторна діагностика.- 2007.- №2.- С.12-18.

- Колесникова Е.В. Особенности поражения печени при ВИЧ-инфекции / Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерол.- 2008.- №5.- С.100-104.
- Ющук Н.Д. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV / Н.Д. Ющук, С.Л. Максимов, Л.М. Иванова // Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 2009.- №1.- С.35-42.
- Bongiovanni M. Non-invasive markers of liver fibrosis in HCV mono-infected and in HIV/HCV co-infected subjects / M. Bongiovanni, M. Casana // Med. Chem.- 2008.- Vol.4(6).- P.513-519.
- Collazos J. Immunological status does not influence hepatitis C virus or liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients / J. Collazos, J.A. Carlin, V. Asensi // AIDS Res Hum. Retroviruses.- 2011.- Vol.27(4).- P.383-389.
- Hadigan C. Hepatitis C virus infection and coinfection with human immunodeficiency virus: challenges and advancements in management / C. Hadigan, S. Kottlil // JAMA.- 2011.- Vol.306(3).- P.294-301.
- HIV-1 co-infection and morphine co-exposure severely dysregulate HCV-induced hepatic pro-inflammatory cytokine release and free radical production: increased pathogenesis coincides with uncoordinated host-defenses / N. El-Hage, S.M. Dever, S. Fitting [et al.] // J. Virol.- 2011.- Vol.7. [Epubaheadofprint].
- Page E. HIV and hepatitis C coinfection: pathogenesis: microbial translocation / E.E. Page, M. Nelson, P. Kelleher // Curr Opin HIV AIDS.- 2011.- Vol.13. [Epubaheadofprint].

Мороз Л.В., Антоняк С.Н.

КОМБИНИРОВАННАЯ ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У HCV/HIV КОИНФИЦИРОВАННЫХ

Резюме. Данная работа посвящена изучению эффективности лечения хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных лиц. Выявлено, что частота стойкого вирусологического ответа была в 1,9 раз выше у пациентов с 2 и 3 генотипами гепатита С.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С, устойчивый вирусологический ответ.

Moroz L.V., Antonyak S.M.

COMBINED ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C FOR HCV/HIV COINFECTED PATIENTS

Summary. In this work were studied the effectiveness of Chronic hepatitis C treatment for the HIV-infected persons. It was found that sustained virologic response frequency was in 1.9 times higher in hepatitis C patients with genotypes 2 and 3.

Key words: HIV infection, chronic hepatitis C, sustained virologic response.

Стаття надійшла до редакції 20.10.2014 р.

Мороз Лариса Василівна - д.мед.н., професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб з курсом епідеміології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 43-58-13

Антоняк Світлана Миколаївна - завідувачка відділення СНІДу клініки ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В.Громашевського НАМН України"