

Література

1. Юрко К.В. Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції в Харківській області // К.В. Юрко / Експериментальна і клінічна медицина. – 2013. – № 3 (60). – С. 105-110.
2. Максимов С.Л. Клиническое течение, исходы и лечение вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... докт. мед. наук / С.Л. Максимов. – Москва, 2010. – 46 с.
3. Андрейчин М.А. Цитокиновий профіль і дисфункція ендотелію у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД при супутніх хронічних гепатитах В та С / М.А. Андрейчин, В.С. Копча, В.Л. Носко // Гепатологія. – 2011. – № 4. – С. 20-28.
4. Akhmedjanova Z.I. Disbalance of the macro and micro elements in HIV infected patients / Z.I. Akhmedjanova // Rev. Global Med. Health. Research (RGMHR). – 2011. – Vol. 2, N 1. – P. 7-16.
5. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.А. Рудаков – М.: ОНИКС 21 век, 2004. – 272 с.
6. Chaturvedi U.C. Viral infections and trace elements: a complex interactions / U.C. Chaturvedi, R. Shrivastava, P.K. Upreti // Curr. Sci. – 2004. – Vol. 87, N 11. – P. 1536-1554.
7. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине / А.Н. Зосимов. – Харьков: Торнадо, 2000. – 82 с.

**DESCRIPTION OF COMMUNICATION
MACRO- AND MICROELEMENTS WITH
INDICATORS OF IMMUNITY IN HIV-
INFECTED PATIENTS, PATIENTS WITH
CHRONIC HEPATITIS C AND HIV/HCV
CO-INFECTION**

V.M. Kozko, K.V. Yurko, V.M. Zovsky, M.H. Hvozdetzka

SUMMARY. In patients with chronic hepatitis C identified macro- and microelements metabolic

disorders as a reduction of the Mg, Ca, Na, Zn, haptoglobin and an increase of Cu, Fe, ceruloplasmin and K contents. In HIV-infected patients and patients with co-infection of HIV/HCV identified macro- and microelements metabolic disorders as a reduction of the Mg, Ca, Na, Zn, Cu, Fe, haptoglobin, ceruloplasmin and an increase of K contents.

Between macro- and microelements on the one side and performance of the immune system on the other in HIV-infected patients, patients with chronic hepatitis C and co-infection of HIV/HCV installed multiple bonds, indicating that the effects of macro- and microelementosis significant impact on functioning of the immune system.

It was established that the correlation structure nature of communication between macro- and micronutrients and immune parameters depending on the type of pathology significantly (by 90,9-100 %) differ in their architectonics, indicating that the formation of compensatory processes for each type of pathology are carried out by various correlations between the elements of a functional system.

Key words: *microelements, macroelements, acute phase proteins, immunity, chronic hepatitis C, HIV infection, HIV/HCV co-infection.*

Отримано 28.08.2014 р.

© Мамедова Е.С., 2014

УДК 616.15-02:616.36-002.14-022.7:578.891-06:616.98-097:578.828.6

Е.С. Мамедова

**ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ
ГЕПАТИТ С, КО-ІНФІКОВАНИХ ВІЛ**

Київський міський Центр профілактики та боротьби зі СНІДом, Київська міська клінічна лікарня № 5

У дослідженні була показана негативна кореляція між частотою виникнення клінічно значущої лейкопенії на тлі специфічної ПВТ і рівнем CD4 клітин у хворих з ко-інфекцією. Частота досягнення СВВ була найнижча в третій групі з рівнем CD4 200-350 клітин.

Показано, що застосування гемопоетинів дещо покращує клінічну відповідь на лікування при гепатиті С. Корекція дози рибавірину була необхідна у всіх групах і більше залежала від стадії фіброзу печінки, ніж від рівнів CD4 лейкоцитів.

Ключові слова: *хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, протівірусна терапія.*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Зміни з боку крові можуть виникнути на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції через ураження різних ланок кровотворення. Причини їх виникнення пов'язані як з прямим впливом самого вірусу, так і з дією лікарських речовин (зидовудин, ганцикловір), а також різних збудників (*Mycobacterium avium-intracellulare*), порушенням живлення і тяжким ураженням печінки. Останнє часто виникає у хворих, ко-інфікованих вірусними гепатитами, серед яких на першому місці знаходиться гепатит С (ГС) [1].

Поширеність ГС-інфекції серед ВІЛ-інфікованих осіб в Європейському регіоні ВООЗ дуже велика і складає в середньому 40 %, а в містах досягає 50-90 %. Згідно з даними дослідження EuroSIDA, у Східній і Південній Європі вона вища (47,7 і 44,9 % відповідно), ніж в Північній (24,5 %), оскільки у перших двох регіонах набагато більше поширено вживання ін'єкційних наркотиків, захворюваність на ГС у даній групі населення продовжує зростати [1].

Ко-інфекція ВІЛ і ГС погіршує прогноз перебігу хронічного ГС, прискорює процес формування фіброзу печінки і розвитку цирозу, гепатоцелюлярної карциноми. При типовому перебігу тривалість ХГС складає близько 30 років і більше, в той же час при ко-інфекції ВІЛ цей проміжок коротшає більш ніж в 2 рази. В даний час термінальна стадія захворювання печінки стала провідною причиною смерті ВІЛ-інфікованих пацієнтів із гепатитами С і В [2, 3].

У даний час стандартом противірусної терапії (ПВТ) ХГС у ВІЛ-інфікованих хворих є препарати пегільованого інтерферону разом з рибавірином [4]. Призначення терапії вимагає разом із стандартними показниками, такими як генотип вірусу, вік, стать хворого, стадія фіброзу печінки, також оцінку рівня CD4 клітин. Хворим з високим рівнем CD4-клітин ПВТ ХГС може бути призначена, тоді як хворим з низьким рівнем CD4-клітин (<100/мл) спочатку необхідне призначення антиретровірусної терапії і відновлення статусу імунної системи. Можливий і варіант одночасного лікування гепатиту С і ВІЛ-інфекції, проте необхідно враховувати зростання ризику розвитку небажаних побічних явищ. Частота стійкої вірусологічної відповіді у хворих, ко-інфікованих ВІЛ/ХГС, достатньо висока і складає близько 40-50 % [5, 6].

Лікарські засоби, що використовуються для лікування ХГС, можуть знижувати не тільки рівні CD4+ лімфоцитів, але і лейкоцитів, гемоглобіну. При цьому інтерферони пролонгованої дії дають надію на підвищення стійкої відповіді на лікування ВГС-інфекції у ко-інфікованих ВІЛ і ВГС пацієнтів [7, 8].

Однією з найважливіших причин недостатньої ефективності комбінованої терапії треба вважати

розвиток побічних ефектів, зокрема гематологічних, які обумовлюють передчасне припинення ПВТ, перехід на понижені дози противірусних препаратів.

На анемію страждають більше 60 % ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Зазвичай це нормоцитарна, нормохромна анемія з підвищеними запасами заліза, яка з часом посилюється. При лікуванні зидовудином можливий макроцитоз. Лейкопенію виявляють у 75 % пацієнтів з клінічними проявами хвороби і у 20 % – без клінічних проявів.

Медикаментозну нейтропенію часто спричиняють зидовудин, високі дози триметоприм/сульфаметоксазолу, ганцикловір, інтерферон і протипухлинні засоби.

Метою нашого дослідження було вивчення впливу противірусної терапії гепатиту у хворих, ко-інфікованих ВІЛ, на гематологічні порушення і ефективність корекції наявних порушень стимуляторами кістково-мозкового паростка.

Матеріали і методи

У дослідженні взяли участь 111 ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у яких мала місце ко-інфекція ХГС. Контрольну групу склали 33 хворих з ХГС без супутньої ВІЛ-інфекції. Пацієнти з ко-інфекцією були розділені на 3 групи залежно від рівня CD4+-лімфоцитів: 1-ша група – 44 (39,6 %) хворих, у яких рівень CD4+-лімфоцитів склав >500 клітин; 2-га група – 35 (31,5 %) хворих, рівень CD4+-лімфоцитів 350-500 клітин; 3-я група – 32 (28,8 %) хворих з рівнем CD4+-лімфоцитів 250-350 клітин.

У дослідження включалися хворі, що мали такі гематологічні показники на момент дослідження: гемоглобін не менше 110 г/л, нейтрофіли більше 1000 Г/л, тромбоцити більше 70×10^9 /л.

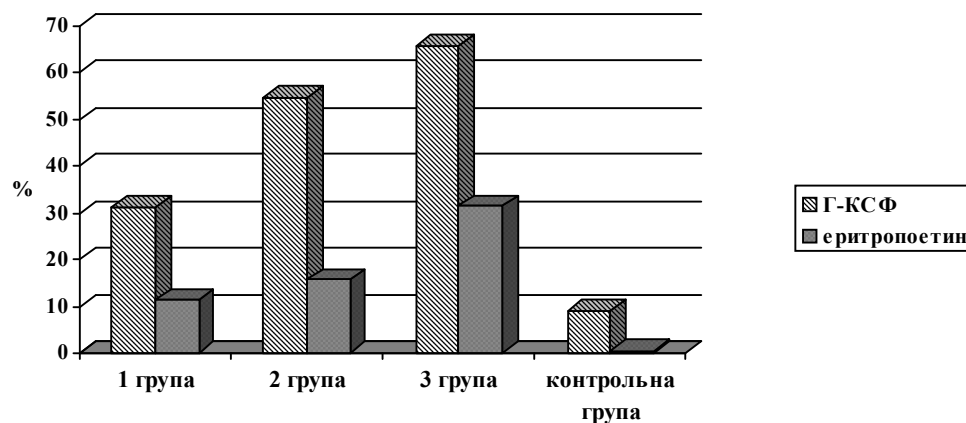
Всі хворі отримували комбіновану терапію препаратами пегільованого інтерферону $\alpha 2b$ у дозі 1,5 мкг/кг маси тіла. Необхідну дозу рибавірину розраховували залежно від маси тіла пацієнта (800-1400 мг/день). За наявності анемії (Hb менше 110 г/л) лікування починали з дози рибавірину 600 мг/добу і підвищували в процесі лікування до 1000 мг/добу. У разі зниження Hb нижче 85 г/л рибавірин відміняли. При зниженні рівнів тромбоцитів нижче 25×10^9 /л препарати інтерферону також відміняли. При розвитку клінічно вираженої лейкопенії з метою її корекції призначали гранулоцитарний колонієстимулюючий чинник дозою 300 мкг підшкірно 1 або 2 рази в тиждень (залежно від виразності лейкопенії і клінічного статусу хворого). Тривалість терапії при ко-інфекції ВІЛ і ХГС складала 48 тижнів незалежно від генотипу вірусу; при моноінфекції – 48 тижнів для 1 генотипу і 24 тижні для 2/3 генотипу.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати досліджень та їх обговорення

Лейкопенія, яка потребувала корекції, у хворих із ко-інфекцією визначалася у 18,2 % пацієнтів I групи, 57,1 % – II групи і 65,6 % – III групи. У контрольній групі цей показник склав 15,2 %. Таким чином, при поглибленні імунodefіциту у хворих із ко-інфекцією частота виникнення клінічно значущої лейкопенії на тлі специфічної ПВТ ХГС зростала: достовірна різниця між I групою з незначним імунodefіцитом з II і III групами ($p < 0,05$). В той же час частота вираженої лейкопенії на фоні ПВТ серед моно-інфікованих і ко-інфікованих хворих з високим рівнем CD4+клітин ($>500/\text{мл}$) практично не відрізнялася (18,2 і 15,2 % відповідно, $p > 0,05$).

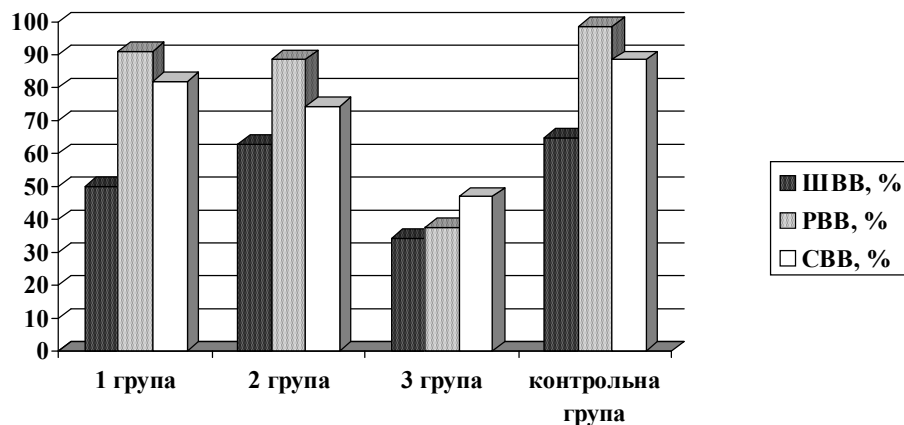
Гранулоцитопоетини (нейпоген) і еритропоетин серед ко-інфікованих пацієнтів частіше застосовувались у хворих 3-ої групи. Найменша питома частка хворих, що отримували еритропоетин, спостерігалася у хворих 1-ої групи. Серед пацієнтів контрольної групи необхідності в призначенні еритропоетину не виникло, частота призначення гранулоцитопоетинів була значно нижчою порівняно з групою ко-інфікованих хворих ($p < 0,05$). При цьому відміна ПВТ гепатиту С у зв'язку з гематологічними порушеннями була необхідна в одного пацієнта 1-ої групи і одного пацієнта 3-ої групи. Корекція дози рибавіріну знадобилася двом хворим 1-ої групи, одному хворому 2-ої групи і трьом хворим 3-ої групи (мал. 1).



Мал. 1. Частота застосування гранулоцитопоетинів і еритропоетину у ко-інфікованих (ВІЛ/ХГС) на фоні ПВТ.

Кінцева мета терапії – досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) – найменш була досягнута у хворих 3-ої групи. Також в цій групі спостерігалася найменша кількість хворих, що досягли швидкої і ранньої вірусологічної відповіді (ШВВ і РВВ). У 1-й і контрольній групах спостерігалася практично однакова кількість

хворих, що досягли РВВ, відповідно 97,2 і 98,4 %, проте кількість хворих, що досягли ШВВ, у пацієнтів 1-ої групи була дещо нижче, проте різниця не достовірна: 79,8 % проти 88,2% відповідно. У пацієнтів 2-ої групи кількість хворих, що досягли РВВ, була 92,2 %, СВВ була досягнута у 69,2 % хворих (мал. 2).



Мал. 2. Частота досягнення вірусологічної відповіді у ко-інфікованих хворих (ВІЛ/ХГС), залежно від рівня CD4-клітин, і моно-інфікованих ХГС.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Висновок

Модифікація дози препаратів при лікуванні хворих на гепатит С у ВІЛ-інфікованих може негативно позначитися на отриманні у них вірусологічної відповіді, при цьому біохімічна відповідь в різних групах була однаковою. Частота виникнення лейкопенії на тлі специфічної ПВТ зростає із поглибленням імунодефіциту. Застосування гемопоетинів дещо покращує клінічну відповідь на лікування гепатиту С. Також слід зазначити, що корекція дози рибавіріну була необхідна у всіх групах і більше залежала від стадії фіброзу печінки, ніж від рівнів CD4-лейкоцитів. Отримані дані узгоджуються з деякими дослідженнями, проте необхідно проводити додаткові дослідження в цій галузі.

Література

1. Alter M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection / M.J. Alter // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44 (Suppl. 1). – P. 6-9.
2. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study) / [E. Rosenthal, M. Poiree, C. Pradier et al.] // AIDS. – 2003. – Vol. 17. – P. 1803-1809.
3. Weber R. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study / [R. Weber, C.A. Sabin, N. Friis-Moller et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166. – P. 1632-1641.
4. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus / A. Iorio, E. Marchesini, T. Awad, L.L. Gluud // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010, (1):CD004888.
5. Viral hepatitis and HIV co-infection / [V. Soriano, E. Vispo, P. Labarga et al.] // Antiviral. Res. – 2010. – Vol. 85 (Suppl. 1). – P. 303-315.
6. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in 'real world' patients with chronic hepatitis C / [G. Gaeta, D. Precone, F. Felaco et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 1633-1639.
7. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and Hepatitis C virus coinfection / [G. Greub, B. Ledergerber, M. Battegay et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 356. – P. 1800-1805.
8. Rate and predictors of success in the retreatment of chronic hepatitis C virus in HIV/ hepatitis C Virus coinfecting patients with prior nonresponse or relapse / [P. Labarga, E. Vispo, P. Barreiro et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – Vol. 53, N 3. – P. 364-368.

HEMATOLOGICAL CHANGES IN HCV/ HIV-INFECTED PATIENTS

E.S. Mamedova

SUMMARY. In the study was shown negative correlation between frequency of leucopenia development and level of CD4 cells.

The worst antiviral response, as well as biochemical response, was seen in III group with level of CD4 cells 200-350.

Administration of hematopoietins slightly improves the clinical response to the treatment of hepatitis C. It should also be noted that the correction of the dose of ribavirin was necessary in all groups with the same frequency and more dependent on the stage of liver fibrosis than the levels of CD4 leukocytes.

Key words: *chronic hepatitis C, HIV co-infection, antiviral treatment.*

Отримано 28.08.2014 р.