

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С У КОІНФІКОВАНИХ ВІЛ/ХГС

Л.В. Мороз¹, С.М. Антоняк², О.С. Андросова²

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

²Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського» НАМН України, м. Київ, Україна

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.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ/ХГС

Л.В. Мороз¹, С.Н. Антоняк², О.С.Андросова²

¹Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, г. Винница, Украина

²Государственное учреждение «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского» НАМН Украины, г. Киев, Украина

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.

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

L.V. Moroz¹, S.M. Antonyak², O.S. Androsova²

¹Vinnitsia national medical university named after M.I. Pyrogov, Vinnitsia,

² State establishment "Institute of epidemiology and infectious diseases named after L.V. Hromashevskiy" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Effectiveness of chronic hepatitis C treatment in HIV-infected individuals has been presented in the work. It has been found that incidence of permanent virological response was 1.9 times higher in patients with hepatitis C, 2 and 3 genotypes.

Key words: HIV infection, chronic hepatitis C, permanent virological response.

Насьогодні інфекції, викликані вірусами імунодефіциту людини (ВІЛ) та гепатиту С (ВГС), є глобальною проблемою охорони здоров'я внаслідок їх розповсюдженості, високих рівнів захворюваності та смертності [1].

Україна залишається в категорії країн з концентрованою стадією епідемії ВІЛ-інфекції, яка зосереджена серед груп високого ризику інфікування [2].

Аналіз епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції в Україні свідчить про те, що ця інфекція є викликом національній системі охорони здоров'я: темпи розвитку епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу випереджають темпи розгортання діяльності щодо її запобігання, зокрема, забезпечення доступу до антиретровірусної терапії (АРТ) [3].

Розповсюдженість коінфекції ВІЛ/ВГС є високою внаслідок спільних шляхів передачі інфекції: парентерального, статевого, вертикального; 30% ВІЛ-інфікованих хворих одночасно інфіковані ВГС-інфекцією [4,5]. За даними епідеміологічних досліджень,

серед споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН) частота виявлення маркерів ВГС та ВІЛ-інфекції відповідно становила 61,5 та 32,9 % [6]. Кожний другий СІН зі стажем вживання наркотиків, що перевищує 5 років, інфікований ВГС. В Україні у 82,4% ВІЛ-інфікованих визначають маркери ВГС, а серед ВІЛ-інфікованих СІН цей показник сягає 95,0 % [5].

ВІЛ-інфекція прискорює прогресування хронічного гепатиту С [6,7]. Гостра внутрішньопечінкова запальна відповідь цитокинів може бути основною причиною прискореного прогресування ВГС [8,9]. Так, на тлі ВІЛ-інфекції відбувається 8-кратне збільшення реплікації ВГС, у 7 разів прискорюється прогресування захворювання печінки, зростає ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми у молодому віці [10].

Згідно з сучасними даними, інфекція ВГС безпосередньо не впливає на перебіг ВІЛ-інфекції [11]. В той

же час, збільшення тривалості життя хворих на ВІЛ-інфекцію при застосуванні ефективної АРТ призвело до підвищення впливу печінкової недостатності, що розвивається внаслідок ВГС-інфекції. Печінкова недостатність стала найчастішою причиною смерті хворих на ВІЛ-інфекцію. Таким чином, ко-інфекція ВІЛ/ВГС все більше впливає на тривалість життя ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Багато питань, що стосуються лікування ко-інфікованих пацієнтів, як і раніше, залишаються відкритими та потребують розробки та вдосконалення. До цього часу дискутується питання строків і критеріїв початку лікування ВГС-інфекції у хворих на ВІЛ-інфекцію, питання строків і критеріїв початку АРТ при ко-інфекції ВІЛ/ВГС. Потребують подальшого вивчення підходи до визначення схем лікування та особливості взаємодії терапевтичних засобів [11, 12].

Вищезазначене обумовило мету дослідження.

Мета дослідження – визначити ефективність терапії пегільованими інтерферонами (Пег-ІФН) в комбінації з нуклеозидними аналогами у пацієнтів з ко-інфекцією ВГС/ВІЛ.

Матеріали та методи.

Дослідну групу склали 130 пацієнтів, які отримували ПВТ Пег-ІФН в сполученні з рибавірином.

Критеріями включення пацієнтів в дослідження були виявлення антитіл до ВІЛ (методом ІФА з підтвердженням методом ІБ) та виявлення антитіл до ВГС (методом ІФА) та РНК ВГС (методом ПЛР, якісно).

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції визначалась відповідно до Клінічної класифікації стадій ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (ВООЗ, 2006), що застосовується в Україні відповідно до Клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків.

Визначення кількості CD4 лімфоцитів проводилось стандартним методом проточної цитофлуориметрії на проточному цитометрі Cytomics FC 500 Beckman Coulter із використанням моноклональних антитіл CD45-FITC/CD4-RD1/CD3-PC5 в клініко-діагностичній лабораторії ДУ «ІЕІХ». Проводилось визначення абсолютної кількості клітин CD4 в мкл периферійної крові та відсотковий вміст клітин CD4 в популяції лімфоцитів периферійної крові.

Визначення рівня вірусного навантаження ВІЛ-1 проводилось стандартним методом зворотної транскрипції – полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР), кількісно у режимі «реального часу» на приладі Abbott m24sp з ампліфікатором Abbott Real-time m2000rt у відділі ВІЛ та ВІЛ-асоційованих інфекцій ДУ «ІЕІХ».

Імунофенотипування здійснювалось з застосуванням реагентів TriTest CD3 флуоресцеїнізотіоціанат (FITC)/CD4 фікоеритрин(PE)/CD45 перидин хлорофіл протеїн (PerCP) виробництва Becton Dickinson.

Всі пацієнти отримували протівірусну терапію (ПВТ) пегільованим інтерфероном (Пег-ІФН альфа 2-а в стандартній дозі (180 мкг підшкірно) 1 раз на тиждень або Пег-ІФН альфа 2-б в стандартній дозі (1,5 мкг/кг ма-

си тіла) підшкірно 1 раз на тиждень в комбінації з рибавірином в стандартній дозі (800-1200 мг на добу), залежно від генотипу ВГС. В рамках моніторингу відповіді на ПВТ проводилось визначення РНК ВГС кількісним методом на початку ПВТ і на 12 тижні ПВТ та оцінювалось в МО/мл, визначення РНК ВГС на 4, 24, 48 тижні ПВТ якісним методом.

При наявності показань, пацієнтам досліджуваної групи було почато та/або безперервно проводилась АРТ. Призначення АРТ здійснювалось на підґрунті клінічних та імунологічних критеріїв, що відповідає стандартам ВООЗ та Клінічному протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, затвердженого Наказом МОЗ України від 12.07.2010 року № 551, зі змінами відповідно до Наказу МОЗ України від 10.09.2010 року № 766.

Статистична обробка даних виконувалася із використанням пакета аналізу додатку Excel Microsoft Office 2010.

Результати дослідження та їх обговорення.

Згідно отриманих даних повний курс ПВТ завершили 68,5% пацієнтів. Не завершили повний курс ПВТ 31,5% пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ВГС: 23,8% – внаслідок вірусологічної неефективності та 7,7% – внаслідок побічних реакцій ПВТ.

В якості потенційних факторів впливу на ефективність ПВТ були проаналізовані демографічні показники (вік, стать), шлях інфікування ВІЛ на підставі анамнезу споживання ін'єкційних наркотиків (СІН, не СІН),

показники, що характеризують перебіг ВГС-інфекції (генотип ВГС, вірусне навантаження на початок ПВТ) та ВІЛ-інфекції (кількість лімфоцитів CD4 на початок ПВТ, сполучення АРТ і ПВТ).

Не було виявлено статистично достовірної залежності СВВ від демографічних показників та шляху інфікування ВІЛ.

Було встановлено статистично значущий вплив генотипу ВГС на ефективність лікування, тобто на досягнення СВВ.

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%), а з 1 генотипом ВГС – у 44,1% (30/68) пацієнтів (ДІ 95% від 32,3% до 55,9%) (рис.1)

В якості потенційного фактора впливу на ефективність ПВТ проаналізовано кількість лімфоцитів CD4 на початку ПВТ, клінічну стадію ВІЛ-інфекції у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ВГС та вплив одночасного застосування АРТ з ПВТ.

Серед пацієнтів з кількістю CD4 \leq 350 кл/мкл на початку ПВТ було досягнуто СВВ на лікування у 68,2% пацієнтів (ДІ 95% від 48,7% до 87,6%), а серед пацієнтів з кількістю CD4 $>$ 350 кл/мкл СВВ було досягнуто у 60,2% пацієнтів (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.

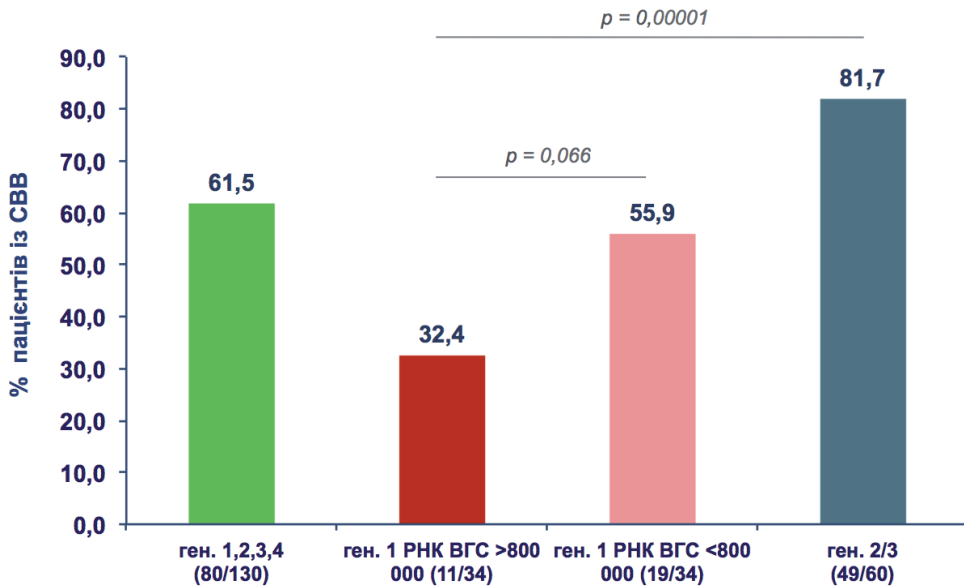


Рисунок 1. Стійка вірусологічна відповідь (СВВ) на ПВТ у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ВГС, залежно від генотипу і вірусного навантаження при 1 генотипі ВГС.

АРТ отримували одночасно з ПВТ 69,2% (90) пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ВГС; 26,2% (34) пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ВГС не отримували

АРТ, вони отримували тільки ПВТ та 4,6% (6) пацієнтів була призначена АРТ під час ПВТ в різний час (на 10, 17, 23, 24, 29, 36 тижнях ПВТ).

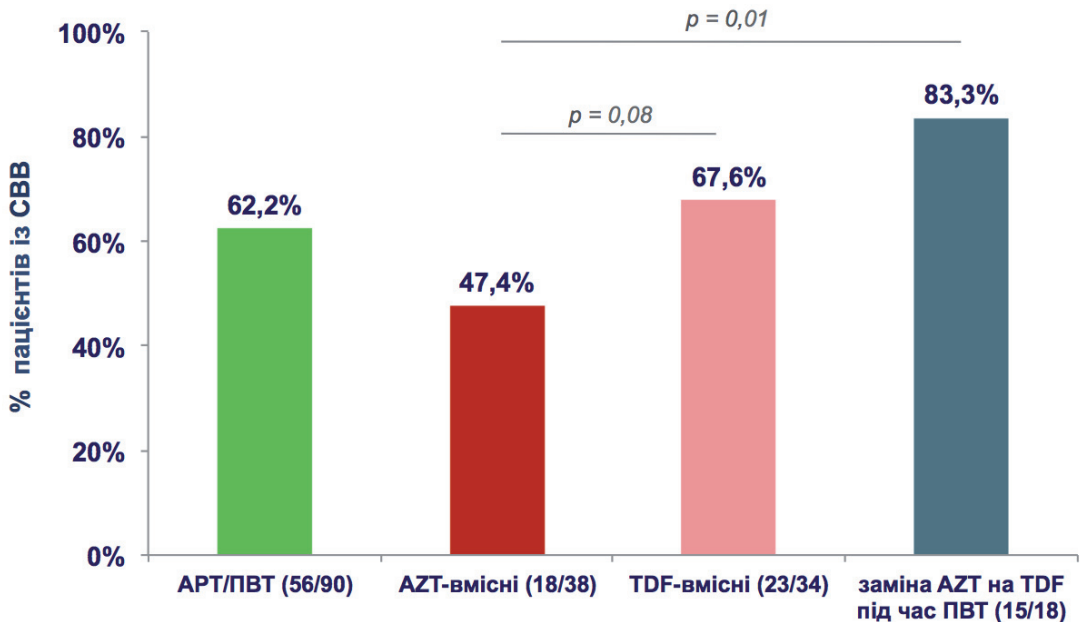


Рисунок 2. Стійка вірусологічна відповідь (СВВ) на ПВТ у хворих на ко-інфекцію ВІЛ/ВГС залежно від НІЗТ-компонента схем АРТ.

Не було визначено статистично значущого впливу одночасного проведення АРТ на ефективність проти-вірусного лікування ВГС.

Однак достовірний вплив на ефективність ПВТ (досягнення СВВ) мала заміна схеми АРТ із AZT-вмісного режиму на TDF-вмісний режим (рис. 2).

Проте, не виявлено статистично значущого впливу на ефективність ПВТ схем АРТ в залежності від ННІЗТ- або ІП-основи.

Побічні реакції ПВТ у дослідній групі (n = 130) характеризувалися переважно гематологічними ускладненнями та психічними розладами (депресія).

ВИСНОВКИ

1. Ефективність лікування ХГС у ко-інфікованих 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.

Література

1. ВІЛ-інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень №37 МОЗ України, ДУ “Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України”, ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України”. – К., 2012. – с.81.
2. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків (Наказ МОЗ України від 12.07.2010 року № 551, зі змінами відповідно до Наказу МОЗ України від 10.09.2010 року № 766).
3. Клінічний протокол «Діагностика та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію» (Наказ МОЗ України від 30.12.2008 № 826).
4. Визначення специфічних серологічних маркерів гепатитів В і С у ВІЛ-інфікованих осіб/ Т. А. Сергеева, О. М. Кислих, О. В. Максименко, В. Р. Шагінян // Лабораторна діагностика. – 2007. – № 2. – С. 12-18.
5. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегиллированным интерфероном альфа-2а и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV / Н. Д. Ющук, С. Л. Максимов, Л. М. Иванова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 1. – С. 35-42.
6. HIV-1 co-infection and morphine co-exposure severely dysregulate HCV-induced hepatic pro-inflammatory cytokine release and freeradical production: in creased pathogenesis coincides with uncoordinated host-defenses / N. El-Hage, S. M. Dever, S. Fitting, T. Ahmed, K. F. Hauser // J. Virol. – 2011. – P.56-61.
7. Вовк А. Д., Антоняк С. М. Клінічні аспекти ВІЛ-інфекції/СНІДу і вірусних гепатитів / А. Д. Вовк, С. М. Антоняк // Науковий вісник Ужгородського університету, серія Медицина. № 26. –2005. – с.101-105.
8. Колесникова Е. В. Особенности поражения печени при ВИЧ-инфекции / Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 5. – С. 100-104.
9. Page E. E., Nelson M., Kelleher P. HIV and hepatitis C coinfection: pathogenesis: microbial translocation / E. E. Page, M. Nelson, P. Kelleher // Curr Opin HIV AIDS. – 2011. – P.67-72.

10. Challenges and opportunities for hepatitis C drug development in HIV-HCV coinfecting patients/ V. Soriano, K. E. Sherman, J. Rockstroh, D. Dieterich, D. Back, M. Sulkowski, M. Peters // *AIDS*. – 2011. – P. 123-132.

11. Successful treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon in combination with ribavirin in a methadone maintenance treatment program/ A. H. Litwin, K. A. Jr. Harris, S. Nahvi, P. J. Zamor, I. J. Soloway, P. L. Tenore, D. Kaswan, M. N. Gourevitch, J. H. Arnsten // *J. Subst Abuse Treat.* – 2009. – V. 37(1). – P. 32-40.

12. The model for end-stage liver diseases core is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study/ J. Murillas, A. Rimola, M. Laguno, E. de Lazzari, J. Rascón, F. Agüero, J. L. Blanco, E. Moitinho, A. Moreno, J. M. Miró; ESLD-HIV Working Group Investigators// *Liver Transpl.* – 2009. – V. 15(9). – P. 1133-1141.