

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ІНТЕРФЕРОНОВИХ СХЕМ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ТА ПОШУК ПРЕДИКТОРІВ СТІЙКОЇ ВІРУСОЛОГІЧНОЇ ВІДПОВІДІ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Т.І. Коваль

Вищий державний навчальний заклад «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

Зв'язок з автором: Т.І. Коваль – доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією УМСА, м. Полтава, тел. +38 0506623802; E-mail: kovalti@ukr.net

Метою даного дослідження було покращення ефективності інтерферонових схем противірусної терапії ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів шляхом виявлення основних предикторів досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). Негативними предикторами досягнення СВВ у ВІЛ-інфікованих із 1 генотипом ВГС при потрібній противірусній терапії виявлені: відсутність вірусологічної відповіді на 4 тижні лікування ($r_s = -0,564$, $p = 0,000$), зловживання алкоголем ($r_s = -0,290$, $p = 0,086$), тромбоцитопенія ($r_s = -0,378$, $p = 0,023$) і фіброз F4 ($r_s = -0,290$, $p = 0,086$).

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, ХГС, противірусна терапія, софосбувір, стійка вірусологічна відповідь

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОВЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХГС И ПОИСК ПРЕДИКТОРОВ СТОЙКОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Т.И. Коваль

Высшее государственное учебное заведение «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина

Целью данного исследования было улучшение эффективности интерфероновых схем ПВТ ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов путем выявления основных предикторов достижения стойкого вирусологического ответа. Негативными предикторами достижения стойкого вирусологического ответа у ВИЧ-инфицированных с 1 генотипом ВГС при тройной ПВТ выявлены: отсутствие вирусологического ответа на 4 недели лечения ($r_s = -0,564$, $p = 0,000$), злоупотребление алкоголем ($r_s = -0,290$, $p = 0,086$), тромбоцитопения ($r_s = -0,378$, $p = 0,023$) и фиброз F₄ ($r_s = -0,290$, $p = 0,086$).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ХГС, противовирусная терапия, софосбувир, стойкий вирусологический ответ.

PROGNOSIS OF THE EFFECTIVENESS OF HEPATITIS C TREATMENT WITH INTERFERON-BASED REGIMENS AND SEARCH FOR PREDICTORS OF STABLE VIRAL RESPONSE IN HIV-INFECTED PATIENTS

T.I. Koval

State Higher Educational establishment of Ukraine «Ukrainian Medical Stomatological Academy», Poltava, Ukraine

The aim of this study was to improve the efficacy of interferon-based therapy of hepatitis C in HIV-infected patients by identifying the main predictors of achieving a sustained virologic response. Negative predictors of achieving a sustained virologic response of interferon-based therapy in HIV-infected patients with 1 genotype HCV were: absence of virologic response during the 4th week of treatment ($rS = -0.564$, $p = 0.000$), alcohol abuse ($rS = -0.290$, $p = 0.086$), thrombocytopenia ($rS = -0.378$, $p = 0.023$) and fibrosis F4 ($rS = -0.290$, $p = 0.086$).

Key words: HIV-infection, HCV, antiviral therapy, sofosbuvir, sustained virologic response

Актуальність. Застосування інтерферонових схем противірусної терапії (ПВТ) хронічного гепатиту С (ХГС) є однією із найскладніших проблем сучасної інфектології, що обумовлено розвитком побічних ефектів і низькою ефективністю даних схем як у ХГС-моноінфікованих, так і у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [1, 2]. Впровадження у клінічну практику препаратів прямої противірусної дії призвело до прориву в лікуванні ХГС і суттєво підвищило його ефективність [3, 4, 5]. Клінічні дослідження інгібітора полімерази NS5В софосбувіра (SOF) продемонстрували, що його включення в схему лікування ХГС пегільованим інтерфероном (PEG-IFN) і рибавіри-

ном (RBV) протягом 12 тижнів підвищує ефективність ПВТ до 87-92% [2, 3, 5]. Незважаючи на появу нових безінтерферонових режимів противірусної терапії, інтерфероновмісні схеми залишаються в міжнародних і національних протоколах лікування ХГС і можуть бути рекомендовані певним категоріям пацієнтів [2, 4, 5]. Питання щодо ефективності інтерферонових схем ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів залишається недостатньо з'ясованим: за даними деяких авторів визначається на рівні ХГС-моноінфікованих, за іншими – відмічається зниження ефективності цієї схеми у даної категорії хворих [2, 5, 6, 7]. Тому індивідуальний відбір

пацієнтів на інтерферонові схеми лікування ХГС серед ВІЛ-інфікованих з урахуванням предикторів досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ) залишається актуальним для практичної охорони здоров'я.

Мета дослідження – покращити ефективність інтерфероновісних схем ПБТ ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів шляхом визначення основних предикторів досягнення СВВ.

Матеріали та методи. У дослідження були включені 215 хворих на ХГС, 173 моноінфікованих та 42 ВІЛ-інфікованих. Хворі знаходилися під спостереженням у Полтавському обласному центрі профілактики ВІЛ-інфекції та боротьби зі СНІДом та у Полтавській обласній клінічній інфекційній лікарні. Дизайн дослідження – проспективне когортне.

Діагноз ХГС та ВІЛ-інфекції встановлювали згідно міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду, верифікували виявленням специфічних серологічних та молекулярно-біологічних маркерів даних інфекцій (для ХГС – виявлення в крові антитіл ВГС IgG методом ІФА та РНК ВГС методом ПЛР у режимі реального часу із генотипуванням та визначенням вірусного навантаження (ВН); для ВІЛ-інфекції – виявлення антитіл до ВІЛ у крові методом ІФА).

Подвійна ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) проводилась за схемою: PEG-IFN α в дозі 1,5 мкг/кг/тижд (або 180 мкг/тижд) у комбінації з RBV у дозі 1000-1200 мг на добу, залежно від маси тіла протягом 24 тижнів у пацієнтів із 3 і 48 тижнів із 1 генотипами ВГС.

При проведенні потрійної ПБТ ХГС (SOF+PEG-IFN α +RBV) схема доповнювалась софосбувіром у дозі 400 мг на добу, а її тривалість, незалежно від генотипу, становила 12 тижнів. Ефективність лікування оцінювалась за досягненням СВВ через 24 тижні після закінчення подвійної та через 12 – потрійної ПБТ [4]. ВІЛ-інфікованим пацієнтам ПБТ ХГС призначалась при умові відсутності активних форм опортуністичних інфекцій та при рівні CD4 лімфоцитів вище 350 кл/мкл.

Для досягнення поставленої мети хворі були розподілені на групи:

- Іа – 23 ВІЛ-інфікованих із ХГС, які отримували подвійну ПБТ ХГС (PEG-IFN+ RBV);
- Іб – 130 ХГС-моноінфікованих, які отримували подвійну ПБТ ХГС (PEG-IFN+ RBV);
- Іа – 19 ВІЛ-інфікованих із ХГС, які отримували потрійну ПБТ ХГС (SOF+PEG-IFN+RBV);
- Іб – 43 ХГС-моноінфікованих, які отримували потрійну ПБТ ХГС (SOF+PEG-IFN+ RBV).

Статистичний аналіз результатів дослідження проведено за допомогою програми «SPSS 17.0». Вірогідність відмінностей кількісних результатів оцінювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні, якісних – точного тесту Фішера та критерію χ^2 залежно від передумов аналізу. Кількісну оцінку зв'язку між двома рядами бінарних ознак проводили за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r_s). Для виявлення асоціацій між окремими показниками застосовували простий логістичний регресійний аналіз. Для створення клі-

нічної прогностичної моделі перемінні з рівнем значимості $p < 0,05$ використовувались у множинному логістичному регресійному аналізі шляхом покрокового включення для ідентифікації достовірних незалежних предикторів, де внесок кожного відображався величиною статистики χ^2 Вальда і коефіцієнтом регресії.

Результати дослідження. Загальна характеристика пролікованих за віком, статтю та іншими соціально-демографічними і клінічними характеристиками представлена у табл.1.

Згідно даних, представлених у табл.1, пацієнти виявилися рівноцінними за віком, переважанням чоловічої статі, генотипом ВГС, носите-

Таблиця 1.

Основні соціально-демографічні та клінічні характеристики ВІЛ-інфікованих пацієнтів із ХГС, які отримували подвійну (PEG-IFN α +RBV) і потрійну (SOF+PEG-IFN α +RBV) ПБТ ХГС

Ознаки	Подвійна ПБТ ХГС		Потрійна ПБТ ХГС		p
	Ia n=23	Ib n=130	IIa n=19	IIb n=43	
Середній вік, роки (M \pm m)	40,4 \pm 1,2	40,7 \pm 0,8	40,6 \pm 1,5	38,8 \pm 1,1	p ₁ =0,856 p ₂ =0,435
Стать, чоловіки, n (%)	16 (69,6)	82(63,1)	12 (63,2)	35 (81,4)	p ₁ =0,642 p ₂ =0,197
Вживання алкоголю >40г/добу, n (%)	2 (8,6)	27 (20,8)	5 (26,3)	8 (18,6)	p ₁ =0,631 p ₂ =0,513
Використання ін'єкційних наркотиків, n (%)	18 (78,3)	15 (11,5)	13 (68,4)	29 (67,4)	p ₁ =0,000 p ₂ =1,000
Індекс маси тіла \geq 25 кг/м ² , n (%)	7 (30,4)	67 (51,5)	4 (21,1)	23 (53,5)	p ₁ =0,073 p ₂ =0,026
Генотип ВГС, n (%)					
1	13 (43,5)	84 (64,6)	14 (73,7)	21 (48,8)	p ₁ =0,458
3	10 (56,5)	46 (35,4)	5 (26,3)	22 (51,2)	p ₂ =0,097
Стадії фіброзу печінки n (%)					
F ₁ -F ₂	16 (69,6)	78 (60,0)	11 (57,9)	26 (60,5)	p ₁ =0,488 p ₂ =1,000
F ₃ -F ₄	7 (30,4)	52 (40,0)	8 (42,1)	17 (39,5)	p ₁ =0,5768
F ₄	1(4,3)	32(24,6)	8(42,1)	16 (39,5)	p ₂ =1,000 p ₁ =0,028 p ₂ =0,513
Генотип гена TLR4: носіїство алелі 299Gly	8 (34,8)	20 (15,4)	5 (26,3)	3 (7,0)	p ₁ =0,039 p ₂ =0,050
Генотип гена TLR7: носіїство алелі 11Leu	5 (21,7)	23 (17,7)	5 (26,3)	8 (18,6)	p ₁ =0,125 p ₂ =0,513
Попередній невдалий досвід ПБТ ХГС, n (%)	0 (0,0)	5 (3,8)	5 (26,3)	9 (20,9)	p ₁ =0,770 p ₂ =0,744

Примітка: p – рівень значимості отриманий із використанням критеріїв χ^2 та Мана-Уїтні залежно від передумов аналізу при порівнянні: p₁ – Ia і Ib, p₂ – IIa і IIb груп.

лями алелі 11Leu гена TLR7 та часткою осіб, які зловживали алкоголем. Серед ХГС-моноінфікованих, порівняно з ВІЛ-інфікованими, частіше реєструвалася надлишкова вага – в 1,7 ($p_1=0,073$) у Ib та в 2,5 ($p_2=0,026$) рази у IIb групах. ВІЛ-інфіковані із ХГС Ia групи достовірно частіше споживали ін'єкційні наркотики – 78,3% (Ib група – 11,5%, $p_1=0,000$), в них рідше діагностували стадію фіброзу F4 – 4,3% (Ia – 24,6%, $p_1=0,028$). Серед ВІЛ-інфікованих із ХГС, порівняно з ХГС-моноінфікованими, частіше реєстрували носіїв поліморфної алелі 299Gly гена TLR4: у Ia групі в 2,2 ($p_1=0,039$), у IIa в 1,4 ($p_2=0,050$) рази, що відображає загальну тенденцію щодо наявності поліморфної алелі 299Gly гена TLR4 серед ВІЛ-інфікованих із ХГС.

Аналіз ефективності ПВТ ХГС показав, що СВВ при лікуванні подвійною схемою (PEG-IFN α +RBV) досягли 39,1% ВІЛ-інфікованих із ХГС та 57,7% пацієнтів моноінфікованих ХГС, потрійною (SOF+PEG-IFN α +RBV) – 94,7% і 95,3% відповідно (рис. 1).

Однак, як видно з даних представлених на рис.1, ефективність обох схем залежала від генотипу ВГС: при 1 – у Ia групі СВВ була досягнута лише у 15,4%, що в 2,9 рази рідше, ніж у пацієнтів Ib ($p=0,042$), а при 3 – у 70,0% і 80,4% відповідно ($p=0,822$). При потрійній ПВТ ХГС СВВ була досягнута у 100% пацієнтів IIa і IIb груп з 3 генотипом ВГС, та у 92,9% і 90,5% з 1 генотипом вірусу ($p=1,000$).

При детальному аналізі невдалих випадків лікування встановлено, що загалом питома вага ВІЛ-інфікованих

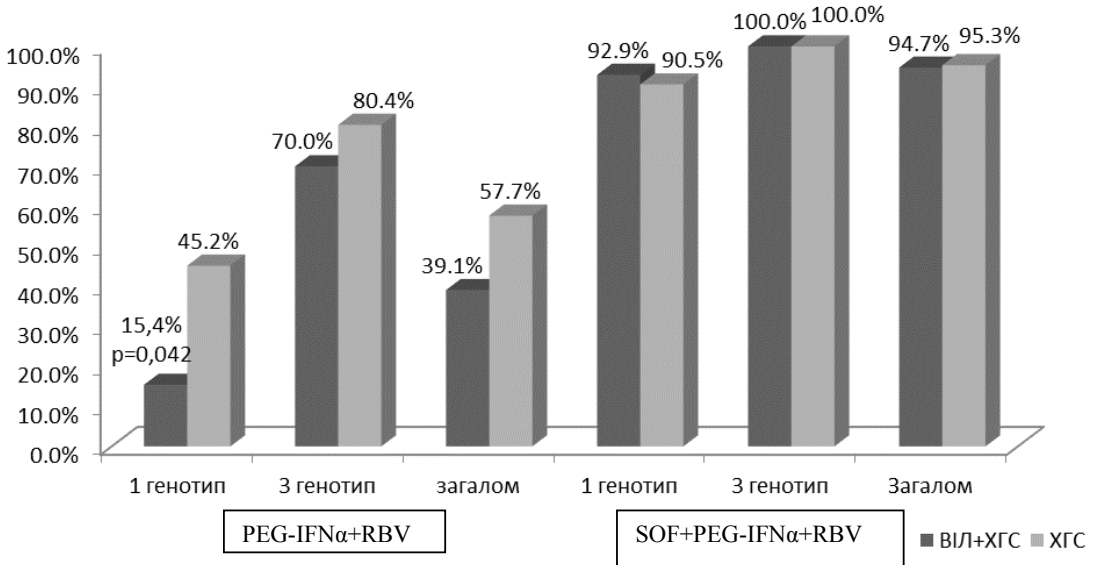


Рисунок 1. Частота досягнення стійкої вірусологічної відповіді при подвійній (PEG-IFN α +RBV) та потрійній (SOF+PEG-IFN α +RBV) ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, залежно від генотипів ВГС.

Примітка: p - рівень значимості, отриманий із використанням критерію χ^2 .

із ХГС, які передчасно перервали подвійну ПВТ (PEG-IFN α +RBV), склала 47,8%, що виявилось у 2,9 рази частіше, ніж серед хворих Ib групи ($p=0,002$). Найчастіше відмічали відсутність РВВ (17,4% в Ia і 14,6% в Ib групах), що обумовило передчасне припинення ПВТ. У незначній кількості хворих мав місце прорив вірусної реплікації після 12 тижня лікування (8,7% і 7,7% відповідно групам). Привертало увагу, що серед ВІЛ-інфікованих із ХГС виявлялася значна кількість пацієнтів, які завчасно припинили ПВТ: за власним бажанням – 21,7% (серед пацієнтів із ХГС-моноінфекцією – 0,7%, $p_1=0,000$) та за медичними показаннями – 8,7% і 0,8%, відповідно ($p_2=0,095$), що пояснюється як наявністю серйозних побічних ефектів даної схеми, так і низькою мотивацією цієї категорії пацієнтів щодо лікування (табл. 2). Тобто

загалом майже половина невдалих випадків лікування ХГС подвійною схемою ПВТ (PEG-IFN α +RBV) серед ВІЛ-інфікованих була обумовлена переважно не об'єктивними, а суб'єктивними причинами, а саме, відмовою пацієнтів від продовження терапії.

При лікуванні потрійною схемою ПВТ (SOF+PEG-IFN α +RBV) передчасного переривання ПВТ, у тому числі за особистою відмовою хворих, не відмічалось, а невдачі лікування були зумовлені виключно рецидивами реплікації ВГС після закінчення ПВТ, як у ВІЛ-інфікованих із ХГС так і у ХГС-моноінфікованих (табл. 2).

З метою оцінки причин невдачі ПВТ ХГС були проаналізовані – частота розвитку гематологічних порушень та, відповідно, частота корекції доз противірусних препаратів у ході ПВТ (табл. 3).

Таблиця 2.

Основні причини невдачі подвійної (PEG-IFN α +RBV) і потрійної (SOF+PEG-IFN α +RBV) ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (абс. число та %)

Причини невдачі	Подвійна ПВТ ХГС		Потрійна ПВТ ХГС		p
	Ia n=23	Ib n=130	IIa n=19	IIb n=43	
Відсутність РВВ	4 (17,4)	19 (14,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_1=0,753$ $p_2=1,000$
Вірусологічний прорив	2 (8,7)	10 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	$p_1=1,000$ $p_2=1,000$
Рецидив	3 (13,0)	16 (12,3)	1(5,2)	2(4,6)	$p_1=1,000$ $p_2=1,000$
Передчасне переривання ПВТ, з них: при відсутності РВВ, за медичними показаннями, за відмовою пацієнта	11 (47,8)	21 (16,2)	0(0,0)	0(0,0)	$p_1=0,002$
	4 (17,4)	19 (14,6)	0(0,0)	0(0,0)	$p_1=0,753$
	2 (8,7)	1 (0,8)	0(0,0)	0(0,0)	$p_1=0,095$
	5 (21,7)	1 (0,8)	0(0,0)	0(0,0)	$p_1=0,000$

Примітка: p- рівень значимості отриманий із використанням критерію χ^2 при порівнянні: p_1 – Ia і Ib, p_2 – IIa і IIb груп.

**Частота розвитку гематологічних порушень
під час подвійної (PEG-IFN α і RBV) і потрійної (SOF+PEG-IFN α і RBV)
ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (абс. число та %)**

Гематологічні порушення	Подвійна ПВТ ХГС		Потрійна ПВТ ХГС		p
	Ia n=23	Ib n=130	IIa n=19	IIb n=43	
Лейкопенія <1,5x10 ⁹ /л	5 (21,7)	17 (13,1)	7 (36,8)	1 (2,3)	p ₁ =0,331 p ₂ =0,426 p ₃ =0,001
Тромбоцитопенія <90x10 ⁹ /л	3 (13,0)	8 (6,1)	1 (5,2)	2 (4,6)	p ₁ =0,148 p ₂ =0,156 p ₃ =0,852
Зниження гемоглобіну <100г/мл	5 (21,7)	14 (10,8)	5 (26,3)	0 (0,0)	p ₁ =0,168 p ₂ =1,000 p ₃ =0,002

Примітка: p – рівень значимості отриманий із використанням критерію χ^2 при порівнянні: p₁ – Ia і Ib, p₂ – Ia і IIa груп, p₃ – IIa і IIb груп.

З'ясували, що у ВІЛ-інфікованих із ХГС під час ПВТ (PEG-IFN α +RBV) у 1,5-2,0 рази частіше, ніж при ХГС-моноінфекції, розвивалися лейкопенія, тромбоцитопенія і зниження гемоглобіну <100 г/мл, однак без статистично значимої різниці між групами. Відносно розвитку гематологічних змін хворі IIa групи в 1,6-2,0 рази частіше потребували зменшення дози PEG-IFN α і RBV (табл. 4). Як зазначено вище, внаслідок розвитку гематологічних порушень ВІЛ-інфіковані із ХГС частіше переривали ПВТ за медичними показаннями – 8,7% (при ХГС-моноінфекції – 0,8%, p₃=0,095). Додавання у подвійну схему ПВТ ХГС софосбувіру суттєво позначилося на частоті розвитку побічних ефектів препаратів у ВІЛ-інфікованих хворих: частіше розвивалися лейкопенія – у 36,8% (в групі ХГС-моноінфікованих – у 2,3%, p₃=0,001) і зниження гемогло-

біну <100 г/мл – 26,3% і 0,0% відповідно (p₃=0,002). Внаслідок цього більше половини ВІЛ-інфікованих із ХГС (52,3%) потребували корекції доз протівірусних препаратів – 10 із 19 (табл. 4).

Зважаючи на низьку ефективність подвійної схеми ПВТ (PEG-IFN α +RBV), представилося за доцільне з'ясувати негативні предиктори досягнення СВВ. З метою їх ідентифікації у 97 пацієнтів з 1 генотипом ВГС (з них 13 із ВІЛ-інфекцією та 84 із ХГС-моноінфекцією) були проаналізовані 34 фактори, що включали: наявність ВІЛ-інфекції; біологічні (стать, вік, надлишкова вага); поведінкові (тютюнопаління, зловживання алкоголем, вживання внутрішньовенних наркотиків); пов'язані з ВГС (ВН), із організмом хазяїна (наявність супутніх хронічних захворювань і позапечінкових проявів ХГС); лабораторні показники, що характе-

Таблиця 4.

**Зниження доз PEG-IFN і RBV протягом подвійної (PEG-IFN α +RBV)
і потрійної (SOF+PEG-IFN α +RBV) ПВТ ХГС
у ВІЛ - інфікованих пацієнтів (абс. число та %)**

Корекція доз препаратів	Подвійна ПВТ ХГС		Потрійна ПВТ ХГС		p
	Ia n=23	Ib n=130	IIa n=19	IIb n=43	
Зниження дози PEG-IFN α	5 (21,7)	17 (13,1)	7 (36,8)	1 (2,3)	p ₁ =0,001 p ₂ =0,426 p ₃ =0,006
Зниження дози RBV	5 (21,7)	14 (10,8)	5 (26,3)	0 (0,0)	p ₁ =0,002 p ₂ =1,000 p ₃ =0,006

Примітка: p - рівень значимості отриманий із використанням критерію χ^2 при порівнянні: p₁ - IIa і IIb, p₂ - Ia і Ib, p₃ - Ib I IIb груп.

ризують функціональний стан печінки (підвищена активність трансаміназ, ГГТП, ЛДГ, лужної фосфатази, загального білірубіна, зниження рівня сироваткового альбуміна); досягнення швидкої вірусологічної відповіді (ШВВ) та повної ранньої вірусологічної відповіді (РВВ); зменшення доз PEG-IFN α або RBV протягом ПВТ, а також дані обстеження на генетичні маркери (наявність або відсутність поліморфних алелів 11Leu гена TLR7 і 299Gly гена TLR4, генотип інтерлейкіна 28 β).

З'ясувалося, що статистично значимі асоціації із відсутністю досягнення СВВ при 1 генотипі ВГС мали: чоловіча стать, наявність хронічного холециститу, підвищені рівні загального білірубіну, висока швидкість прогресування фіброзу печінки, фіброз печінки F₄, відсутність ШВВ, та носійство поліморфної алелі 299Gly гена TLR4 (рис. 2).

Таким чином, серед 34 потенційних негативних предикторів досяг-

нення СВВ при подвійній ПВТ ХГС у пацієнтів із 1 генотипом ВГС виявилося 8 найзначніших, які в подальшому були включені в покроковий множинний логістичний регресійний аналіз, за даними якого отримана модель прогнозування відсутності СВВ при подвійній ПВТ (PEG-IFN α +RBV) у хворих із 1 генотипом ВГС (табл. 5).

Тобто, в фінальну прогностичну модель увійшли 3 предиктори: носійство алелі 299Gly гена TLR4, відсутність досягнення ШВВ і фіброз печінки F₄. Дана модель продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2=5,727$, p=0,002) із операційними характеристиками: чутливість – 67,6%, специфічність – 97,4%, позитивне предикторне значення – 88,4%, негативне предикторне значення – 76,1%. Площа під ROC-кривою моделі склала 0,7908, що, згідно загальноприйнятій експертній шкалі, свідчить про гарну прогностичну здатність і доводить її ефективність для практичного застосування (рис. 3).

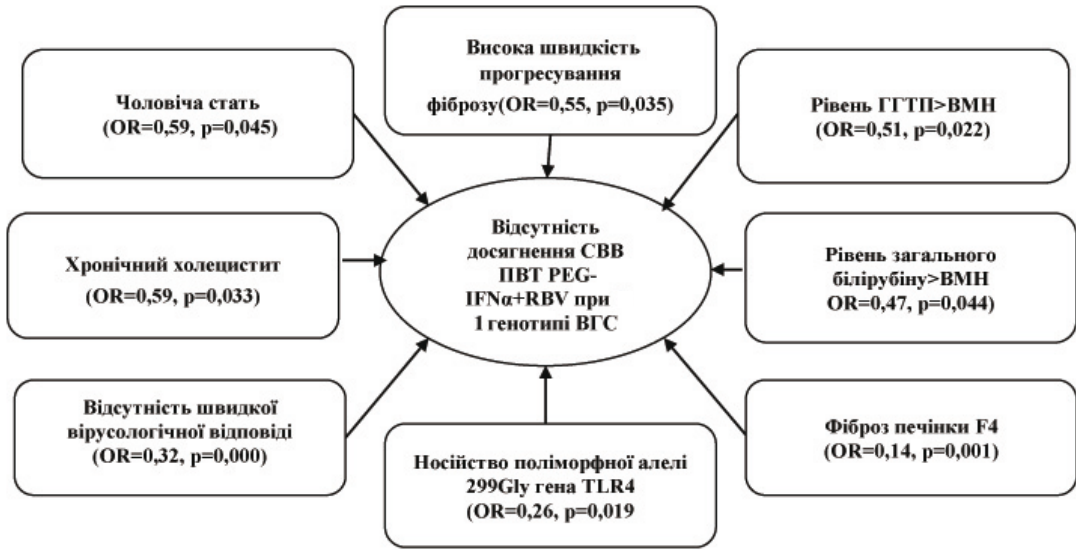


Рисунок 2. Негативні предиктори досягнення СВВ при подвійній ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 1 генотипом ВГС.

Таблиця 5.

Модель прогнозування відсутності СВВ при ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 1 генотипом ВГС

Предиктори	B	m	χ^2 Вальда	p	OR	95% CI
Носійство алелі 299Gly гена TLR4	-1,634	,714	5,239	0,022	0,195	0,048-0,791
Відсутність досягнення ШВВ	-1,914	,531	12,985	0,000	0,148	0,052-0,418
Фіброз печінки F ₄	-1,605	,713	5,068	0,024	0,201	0,050-0,812
α	1,424	,450	10,016	0,002	4,154	

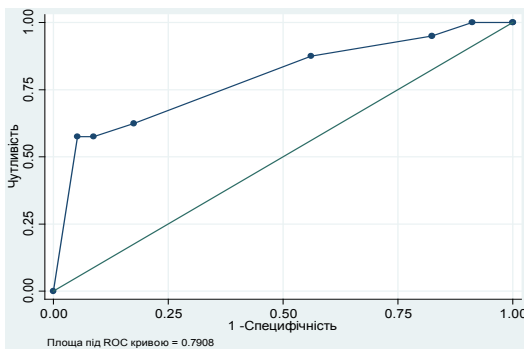


Рисунок 3. ROC-крива фінальної прогностичної моделі негативних предикторів досягнення СВВ при подвійній ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 1 генотипом ВГС.

Пошук предикторів ефективності ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 3 генотипом ВГС проводився аналогічно пацієнтам із 1 генотипом. Проаналізовані результати ПБТ 56 осіб (10 ВІЛ-інфікованих із ХГС і 46 ХГС-моноінфікованих), з яких 44 (78,6%) досягли СВВ. За даними регресійного аналізу, серед 34 проаналізованих факторів виявлено 6, які мали негативне предикторне значення щодо досягнення СВВ: вік старше 40 років, носійство алелі 299Gly ге-

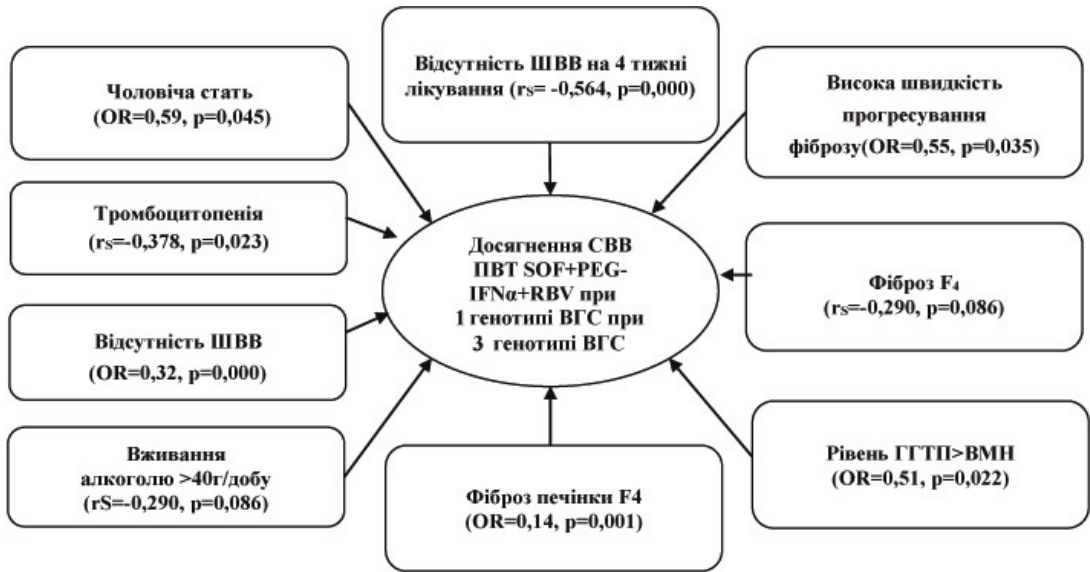


Рисунок 4. Негативні предиктори досягнення СВВ при подвійній ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 3 генотипом ВГС.

на TLR4, відсутність ШВВ, зниження дози PEG-IFN α , зниження дози RBV, зниження рівня гемоглобіну (рис. 4).

Згідно отриманих даних, у множинний логістичний аналіз включали фактори із рівнем статистичної значимості $p < 0,1$.

На підставі проведеного аналізу отримана модель прогнозування відсутності СВВ при ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у хворих із 3 генотипом, у яку ввійшли 3 предиктори: носійство алелі 299Gly гена TLR4 (OR=0,071, $p=0,035$), відсутність досягнення ШВВ (OR=0,031, $p=0,004$) і зниження дози PEG-IFN α (OR=0,006, $p=0,001$) у ході лікування. Дана модель продемонструвала статистичну значимість ($\chi^2=50,721$, $p=0,000$) із операційними характеристиками: чутливість – 97,7%, специфічність – 66,7%, позитивне предикторне значення – 91,4%, негативне предикторне значення –

88,8%. Площа під ROC-кривою моделі склала 0,9205, що свідчить про «дуже гарну» прогностичну здатність і дозволяє рекомендувати її для впровадження в практику (рис. 5).

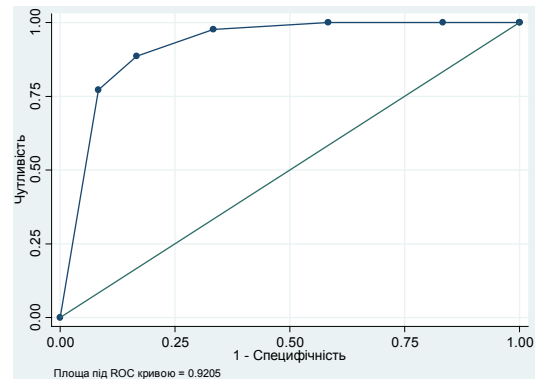


Рисунок 5. ROC-крива фінальної прогностичної моделі негативних предикторів досягнення СВВ при подвійній ПБТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у пацієнтів із 3 генотипом ВГС.

Пошук предикторів ефективності потрібної ПБТ ХГС (SOF+PEG-

IFN α +RBV) проводився аналогічно аналізу подвійної ПВТ (PEG-IFN α +RBV). Зважаючи на 100% досягнення СВВ при призначенні потрійної ПВТ при 3 генотипі ВГС, пошук предикторів проводився лише в пацієнтів із 1 генотипом ВГС.

При дослідженні ймовірних предикторів ефективності потрійної ПВТ у хворих із 1 генотипом ВГС виявлено негативні кореляційні зв'язки між досягненням СВВ і відсутністю ШВВ на 4 тижні лікування ($r_s = -0,564$, $p=0,000$), зловживання алкоголем ($r_s = -0,290$, $p=0,086$), тромбоцитопенією ($r_s = -0,378$, $p=0,023$) та фіброзом F₄ ($r_s = -0,290$, $p=0,086$).

Проведення множинного регресійного аналізу представилось неможливим, зважаючи на високу ефективність даної схеми ПВТ, проте можна констатувати, що негативний вплив таких факторів, як зниження дози PEG-IFN α і носійство алелі 299Gly гена TLR4, повністю нівелювалися при додаванні до подвійної ПВТ PEG-IFN α +RBV препарату прямої проти-вірусної дії – софосбувіру. Отримані дані дозволяють індивідуалізувати відбір пацієнтів на інтерферонові схеми лікування ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з урахуванням предикторів досягнення СВВ.

Висновки:

1. Ефективність подвійної ПВТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів склала 39,1%: при 1 генотипі ВГС – 15,4%, при 3 – 70,0% (ХГС – 57,7%, $p=0,822$; 45,2%, $p=0,042$, 80,4%, $p=1,000$ відповідно). Основною причиною низької ефек-

тивності подвійної ПВТ ХГС у ВІЛ-інфікованих було передчасне припинення лікування, якого потребували 47,8%, з них за відмовою пацієнта – 21,7% (ХГС – 16,2%, $p=0,002$ і 0,8%, $p=0,000$ відповідно).

2. Ефективність потрійної ПВТ ХГС (SOF+PEG-IFN α +RBV) у ВІЛ-інфікованих склала 94,7% (ХГС – 95,3%, $p=0,965$). При даній схемі ПВТ гематологічні побічні ефекти у ВІЛ-інфікованих розвивалися достовірно частіше: лейкопенія – в 36,8%, зниження гемоглобіну – в 26,3% осіб (ХГС – 2,3%, $p=0,002$ і 0,0%, $p=0,001$ відповідно).

3. Клініко-генетичними предикторами низької ефективності подвійної ПВТ ХГС (PEG-IFN α +RBV) є:

- а) при 1 генотипі ВГС носійство алелі 299Gly гена TLR4 (OR=0,26, $p=0,019$), відсутність ШВВ (OR=0,32, $p=0,000$) і фіброз печінки F₄ (OR=0,14, $p=0,001$);
- б) при 3 генотипі ВГС носійство алелі 299Gly гена TLR4 (OR=0,25, $p=0,079$), відсутність досягнення ШВВ (OR=0,07, $p=0,001$) і зниження дози PEG-IFN α в ході лікування (OR=0,03, $p=0,003$).

4. Негативними предикторами досягнення СВВ в осіб із 1 генотипом ВГС при потрійній ПВТ ХГС є: відсутність ШВВ на 4 тижні лікування ($r_s = -0,564$, $p=0,000$), зловживання алкоголем ($r_s = -0,290$, $p=0,086$), тромбоцитопенія ($r_s = -0,378$, $p=0,023$) і фіброз F₄ ($r_s = -0,290$, $p=0,086$).

Література

1. Swain M. G. et al. A Sustained Virologic Response Is Durable in Patients With Chronic Hepatitis C Treated With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin //Gastroenterology. – 2010. – Т. 139. – №. 5. – С. 1593-1601.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016.// J Hepatol. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.029>.
3. Голубовская О.А., Безродная А.В. Особенности назначения софосбувирсодержащих схем лечения хронического гепатита С//Клиническая инфектология и паразитология. – 2016. - № 1 (16). - С.51-57.
4. Lawitz E. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection //New England Journal of Medicine. – 2013. – Т. 368. – №. 20. – С. 1878-1887.
5. Уніфікований клінічний протокол надання медичної допомоги “Вірусний гепатит С у дорослих”, затверджений наказом МОЗ України 18.07.2016 № 729.
6. Дубинська Г.М., Сизова Л.М., Коваль Т.І., Изюмська О.М. Вплив поліморфізму Asp299Gly гена TLR4 та Gln11Leu гена TLR7 на ефективність противірусної терапії хронічного гепатиту С// Гепатологія. – 2016. - №2 (32). – С.48-54.
7. Дубинская Г.М., Коваль Т.И., Сизова Л.М., Изюмская Е.М. и др. Анализ эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов Полтавской области // Клиническая инфектология и паразитология – 2016. - том 5 № 4. - С. 440-448.