

# МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616-075:616.98578.828:61636-002.14

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С ТА ВІЛ-ІНФЕКЦІЮ

Коцур О.С.

Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня

Коцур Л.Д., Медражевська Я.А., Фік Л.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

На сьогоднішній день інфекція, викликана вірусом гепатиту С широко розповсюджена серед пацієнтів, хворих на ВІЛ-інфекцію. Імунодефіцит при НІВ призводить до прогресування вірусного гепатиту. На сьогодні, досконало невідомі механізми розвитку фіброзу печінки у коінфікованих осіб. Ознакою ефективності противірусної терапії при веденні хворих з коінфекцією HCV/HIV є елімінація вірусу гепатиту С або, принаймні, уповільнення розвитку фіброзу печінки. В статті приведені дані про ефективне та безпечне застосування софосбувіру у пацієнтів з HCV/HIV.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, противірусна терапія, коінфекція HCV/HIV, софосбувір.

**Постановка проблеми.** На сьогодні інфекції, викликані вірусами імунодефіциту людини (ВІЛ) та гепатиту С (ВГС), є глобальною проблемою охорони здоров'я внаслідок їх зростаючої розповсюженості, високих рівнів захворюваності та смертності, зумовлених цими захворюваннями [1, с.95]. Поширеність коінфекції хронічний гепатит С (ХГС) – вірус імунодефіциту людини (HCV/HIV) є високою внаслідок спільних шляхів передачі інфекції, а епідеміологічні дані свідчать про те, що 30% ВІЛ (HIV)-інфікованих хворих одночасно страждають HCV-інфекцією [2, с. 121; 3, с. 24]. При цьому у 90% пацієнтів зі сполученням інфекцій HIV і HCV у крові виявлено РНК ВГС [4, с. 295].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Дослідники М.К. Мамедов, Л.В. Мороз, Н.О. Бабій, А.Л. Гураль, Н.В. Матієвська, В.М. Циркунов, Н.І. Прокопчик займалися проблемами антиретровірусної терапії у HIV-інфікованих хворих, що одночасно страждають HCV-інфекцією, проте залишається низка питань з приводу розробки ефективного та безпечного лікування ХГС у коінфікованих пацієнтів.

**Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми.** Згідно із сучасними даними, ВГС безпосередньо не впливає на перебіг HIV-інфекції [5, с. 385]. В свою чергу у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією відмічається більш швидке і часте прогресування хронічного гепатиту С [6, с. 17; 7, с. 38; 8, с. 15; 9, с. 18; 10, с. 310]. Застосування ефективною антиретровірусної терапії (АРТ) при лікуванні HIV-інфекції подовжує тривалість життя даної категорії хворих, але на фоні HCV-інфекції у цих хворих наростає печінкова недостатність, що в майбутньому є основною причиною смерті. Тому актуальною є проблема ефективного та безпечного лікування ХГС у коінфікованих осіб.

У хворих на коінфекцією HCV/HIV спостерігається більша вираженість процесів некротичного запалення та фіброзування, ніж у групі пацієнтів з моноінфекцією ВГС [11, с. 333]. У осіб

з HCV/HIV додатковим фактором, пов'язаним з прогресуванням фіброзу, є імуносупресія [12, с. 2211; 13, с. 223; 14, с. 1570]. На сьогодні, досконало невідомі механізми розвитку фіброзу печінки у коінфікованих хворих. Вивчення прогресування фіброзу печінки, особливо в динаміці, та чинників, що його провокують, залишаються дуже актуальними. На сьогодні основною метою ведення хворих з HCV/HIV є елімінація вірусу гепатиту С або принаймні уповільнення розвитку фіброзу печінки [15, с. 35].

**Мета статті.** Головною метою цієї статті є оцінка ефективності противірусної терапії зі застосуванням софосбувіра у хворих на ВІЛ та ХГС.

**Виклад основного матеріалу.** Для вирішення поставлених завдань нами було обстежено 32 хворих з коінфекцією HCV/HIV. Хворі спостерігались на базі Вінницького обласного «Центру профілактики та боротьби зі СНІДом», протягом 2015-2016 років. Серед них було 25 (78,1%) чоловіків та 7 (21,9%) жінок. В контрольну групу включені ті ж хворі після отриманої терапії. Середній вік чоловіків склав 39,64±1,22 років, а у жінок 34,71±2,45 років. Всі пацієнти були працездатного віку: 36-45 років в кількості 19 (59,37%) пацієнтів, 25-35 років – 9(28,12%) хворих, а 4 (12,5%) пацієнти – 46 років і старше.

Верифікація діагнозу ХГС проводилась на підставі виявлення в сироватці крові хворих HCV-RNA якісним та кількісним методом ПЛР (на тест-системах НПФ «ДНК-технологія», Росія), генотипу вірусу та AbHCV cor, NS4, NS5 – імуноферментним методом на тест-системах «Вектор Бест», Росія.

Якісна методика ПЛР полягала у застосуванні зворотної транскрипції РНК з отриманням комплементарної ДНК (кДНК) та подальшій її ампліфікації, що дозволяла протягом кількох годин розмножити певну послідовність ДНК у кількості, що переважає вихідну в 10-12 разів (чутливість методу – >100 МО/мл).

Для оцінки концентрації HCV-RNA в роботі був використаний кількісний варіант ПЛР. З ме-

тою визначення вірусного навантаження (низьке вірусне навантаження –  $\leq 600000$  МО/мл, високе вірусне навантаження –  $> 600000$  МЕ/мл) використано кількісний метод ПЛР, що здійснювався на діагностичних тест-системах НПФ «ДНК-Технологія» (Росія).

Генотипування HCV-RNA проводилось методами, що базуються на використанні ПЛР з типоспецифічними праймерами для отримання продуктів ампліфікації різної довжини. Про наявність того чи іншого генотипу судили з розміру ампліфікованого продукту. В якості праймерів використовувались типоспецифічні зонди, інформація про які розташована в E1, core або NS5-ділянках HCV-RNA. Дослідження виконувалось на тест-системах «Амплісенс» (Росія).

Лабораторна діагностика ВІЛ-інфекції проводилась з використанням серологічних методів. На першому, скринінговому етапі обстеження, визначалися сумарні антитіла до ВІЛ у сироватці крові методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА) (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay) на спектрофотометрі з довжиною хвилі від 400 до 700 нм (Tecan Austria GmbH, Швейцарія) із використанням стандартних систем. У випадку позитивного результату аналіз в лабораторії проводився двічі (з тією самою сироваткою) і при отриманні, хоча б одного позитивного результату, сироватка направлялася на тест-підтвердження.

Для підтвердження специфічності результатів – виявлення в сироватці крові антитіл до протеїнів ВІЛ (gp160, gp120, gp41) в сполученні з антитілами до ядерного білка р24 – проводилось дослідження в сироватці крові методом ІФА.

З урахуванням скарг, загального стану хворого, даних об'єктивного обстеження, результатів лабораторного, біохімічного, імунологічного обстеження, основного діагнозу та супутньої патології було призначено лікування. Протягом лікування пацієнти отримували антиретровірусну терапію, яка була їм призначена для лікування основної патології та препарати для лікування ХГС. Лікування HCV-інфекції включало в себе базову та етіотропну терапію. До базової відносились дотримання дієти №5, обмеження фізичного навантаження, отримання пацієнтами психоемоційної та соціальної підтримки, лікування супутньої патології.

В якості етіотропної терапії використовували препарат прямої дії софосбувір (SOF) в дозі 400 мг 1 раз на добу, рибавірин (RBV) та ПЕГ інтерферон (PegIFN). В залежності від генотипу, додавався в схему PegIFN та визначалась тривалість терапії 12 чи 24 тижня.

Генотипування вірусного гепатиту С має важливу прогностичну значимість і визначає склад і тривалість комбінованої терапії. Наприклад, особи, інфіковані вірусом гепатиту С 2а генотипу, мають менш важкий перебіг захворювання та більш низький рівень віремії (концентрації вірусу в крові) і істотно краще реагують на традиційну противірусну терапію, ніж хворі, заражені вірусом 1в або 1а генотипу. Генотипу 1в є найпоширенішим в країнах колишнього пострадянського простору. Цей генотип складніше від інших піддається лікуванню препаратами на основі інтерферону, проте з введенням безінтер-

феронових схем лікування, ефективність лікування хворих з даних типом значно покращилася [16, с. 29].

У нашому дослідженні у пацієнтів переважає генотип 3а, який був виявлений у 18 (56,25%) осіб та генотип 1в – у 12 (40,62%) хворих.

Генотип 1в ми виявили у 13 (40,62%) чоловік, яким було призначено SOF у дозі 400 мг, RBV (в залежності від ваги пацієнта (1000 або 1200 мг у пацієнтів  $< 75$  кг або  $\geq 75$  кг відповідно) та PegIFN протягом 12 тижнів.

Генотип 2 був у 1 (3,12%) пацієнта і він отримував терапію у складі софосбувіра та рибавіріну на протязі 12 тижнів.

Генотип 3а був наявний у 18 (56,25%) пацієнтів, які у нашому дослідженні отримували терапію у складі PegIFN+RBV+SOF 12 тижнів – 9 (28,12%) пацієнтів та RBV+SOF 24 тижнів, також 9 (28,12%) хворих на HCV/HIV (табл. 1).

Таблиця 1

## Терапія ХГС в залежності від генотипу

Генотип	Кількість пацієнтів	Вид терапії	Тривалість терапії
1в	13	PegIFN+RBV+SOF	12 тиж.
2	1	RBV+SOF	12 тиж.
3а	18	9 PegIFN+RBV+SOF 9 RBV+SOF	12 тиж. 24 тиж.

Після проведеного лікування стійка вірусологічна відповідь була виявлена у 90,6% (29) пацієнтів. 100% жінок (7 осіб) мали даний позитивний ефект, серед чоловіків він склав 88,0% (22) хворих. Це свідчить про високу ефективність призначеної терапії. Результат  $> 12 < 100$  МО/мл був наявний у 1 (3,1%) чоловіка та вірусне навантаження  $< 100$  МО/мл було виявлено у 2 (6,3%) чоловіків (табл. 2).

Таблиця 2

## Розподіл хворих з конфекцією HCV/HIV за RNK HCV після лікування

Рівень RNK, МО/мл	Хворі HCV/HIV n=32		Чоловіки n=22		Жінки n=7	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Не виявлено	29	90,6	22	88,0	7	100,0
$> 12 < 100$	1	3,1	1	4,0	0	0,0
$< 100$	2	6,3	2	8,0	0	0,0

Позитивна динаміка нами реєструвалась розпочинаючи з 4-го тижня лікування, а стійка вірусологічна відповідь формувалась через 12 тижнів після закінчення лікування.

Важливим показником для оцінки ефективності лікування є визначення ступеню фіброзу у пацієнтів з коінфекцією HCV/HIV, який характеризує ступінь враження печінки. Виділяють чотири стадії фіброзу: F0 – фіброз відсутній; F1 – портальний фіброз без септ; F2 – портальний фіброз з поодинокими септами; F3 – багато септ без цирозу; F4 – цироз.

Ступінь фіброзу визначалась лабораторним методом "Fibrotest". F1 ми виявили у 10 (31,25%) хво-

рих; F2 – у 11 (34,4%) пацієнтів; F3 – у 5 (15,6%) та F4 – у 6 (18,8%) осіб. Отже, до лікування більша половина пацієнтів (65,7%) мала ступінь фіброзу F1 та F2. На 8-му тижні від початку лікування у 2-х хворих зменшився ступінь фіброзу з F3 до F2 та на 10-му тижні у 1-го пацієнта ми зафіксували зменшення F3 до F1. Ці показники дають можливість пацієнтам отримати зворотній процес і покращити функції печінки при ефективній терапії.

При лікуванні даної патології, важливою є оцінка функції нирок, так як один із можливих побічних ефектів софосбувіра є враження нирок з подальшим погіршенням їх функції, оскільки даний препарат виводиться із організму через нирки. Проводили оцінку функцій нирок шляхом порівняння в крові рівня креатиніну і сечовини. В середньому у пацієнтів рівень креатиніну до лікування складав  $77,48 \pm 3,55$  мкмоль/л, а після лікування знизився до  $69,15 \pm 3,34$  мкмоль/л. У жінок він становив  $70,46 \pm 7,34$  мкмоль/л до і  $69,84 \pm 4,54$  мкмоль/л після отриманої терапії. Що стосується чоловіків, то у них на початку лікування рівень креатиніну був  $79,44 \pm 4,03$  мкмоль/л, а після отриманої терапії –  $68,95 \pm 4,12$  мкмоль/л. Суттєво дані показники не змінилися та відповідають нормі.

В середньому в групі рівень сечовини до лікування складав  $4,20 \pm 0,21$  мкмоль/л, а після ліку-

вання  $4,00 \pm 0,21$  мкмоль/л. У жінок він становив  $3,80 \pm 0,44$  мкмоль/л до і  $3,40 \pm 0,17$  мкмоль/л після отриманої терапії. Що стосується чоловіків, то у них на початку лікування рівень сечовини був  $4,30 \pm 0,25$  мкмоль/л, а після отриманої терапії –  $4,20 \pm 0,25$  мкмоль/л. Таким чином, у хворих з коінфекцією HCV/HIV на фоні лікування функція нирок не порушується, що дає змогу призначити дану терапію.

**Висновки.** Отже, наше дослідження демонструє ефективність призначеної терапії препаратом прямої дії софосбувіром у складі дво- або три-компонентної терапії вірусного гепатиту С у хворих з ВІЛ-інфекцією. З появою альтернативи інтерферону ми показали, що дана терапія дозволяє отримати стійку вірусологічну відповідь вже через 12 тижнів після закінчення лікування у 90,6% (29) пацієнтів з генотипами 1, 2 та 3а HCV. Даний позитивний ефект мали 100% жінок та 88% чоловіків. Позитивна динаміка починається з 4-го тижня лікування. У 3-х пацієнтів вірусне навантаження становило  $<100$  МО/мл ( $p < 0,05$ ). На 8-му тижні від початку лікування у двох хворих зменшився ступінь фіброзу з F3 до F2, на 10-му тижні у 1-го пацієнта з F3 до F1, що дає можливість дати зворотній процес і покращити функції печінки. При цьому ми маємо мінімальний побічний ефект.

## Список літератури:

1. Медражевська Я.А. Медикаментозна корекція синдромів холестазу та цитолізу в дітей з хронічним гепатитом С / Медражевська Я.А., Фік Л.О., Коцур О.С. // "Параграфи в медицині" міжнародна науково-практична конференція. – 9.03.2017: тези доп. – Люблін. – 2017. – С. 94-98.
2. Мамедов М.К. К двадцатилетию идентификации вируса гепатита С / М.К. Мамедов, М.И. Михайлов // Журн. микробиол. – 2010. – № 5. – С. 120-124.
3. Проблеми епідеміології та профілактики гепатиту С в Україні / А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 3. – С. 23-30.
4. 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.
5. Collazos J. Immunological status does not influence hepatitis C virus or liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients / J. Collazos, J.A. CartDn, V. Asensi // AIDS ResHum. Retroviruses. – 2011. – Vol. 27(4). – P. 383-389.
6. Матієвська Н.В. Патоморфологія печінки у ВІЛ-інфікованих пацієнтів / Н.В. Матієвська, В.М. Циркунов, Н.І. Прокопчик // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 3. – С. 15-23.
7. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД; под ред. В.В. Покровского. – М.: ГЭОТАРМедиа, 2006. – 128 с.
8. Бабій Н.О. Вплив збудників захворювань вірусної етіології на реплікативну активність ВІЛ у хворих на ВІЛ-інфекцію: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук: спец. 03.00.06 «Вірусологія» / Н.О. Бабій; Київ. нац. ун-т ім. Т. Шевченка. – К., 2008. – 20 с.
9. Затолока П.А. Качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов / П.А. Затолока // Инфекционные болезни. – 2011. – № 9(4). – С. 17-20.
10. Viral hepatitis and HIV co-infection / V. Soriano, E. Vispo, P. Labarga [et al.] // Antiviral. Res. – 2010. – Vol. 85(1). – P. 303-315.
11. Schiavini M. Risk factors for fibrosis progression in HIV/HCV coinfecting patients from a retrospective analysis of liver biopsies in 1985-2002 / M. Schiavini, E. Angeli, A. Mainini // HIV Medicine. – 2006. – № 7. – P. 331-337.
12. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults / M.S. Sulkowski, S.H. Mehta, M.S. Torbenson [et al.] // AIDS. – 2007. – Vol. 21(16). – P. 2209-2216.
13. Risk of hepatitis-related mortality increased among hepatitis C virus/HIVc-ooinfected drug users compared with drug users infected only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study / C. Smit, C. van den Berg, R. Geskus [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2008. – Vol. 47(2). – P. 221-225.
14. Sherman K.E. HIV and liver diseases forum: conference proceedings / K.E. Sherman, M. Peters, M.J. Koziel // Hepatology. – 2007. – Vol. 45, № 6. – P. 1566-1577.
15. Медражевська Я.А. Морфологічні зміни структури печінки у дітей хворих на ХГС та їх взаємозв'язок із показниками ліпідного обміну / Я.А. Медражевська // Вісник морфології. – 2009. – № 15(1). – С. 33-38.
16. Голубовская О.А. Интерпретация данных лабораторных и инструментальных исследований при хронических вирусных гепатитах / О.А. Голубовская // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – № 3(14). – С. 28-35.

**Коцур Е.С.**

Винницкая областная клиническая детская инфекционная больница

**Коцур Л.Д., Медражевская Я.А., Фик Л.А.**

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

## **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С И ВИЧ-ИНФЕКЦИЮ**

### **Аннотация**

На сегодня инфекция, вызванная вирусом гепатита С широко представлена среди пациентов больных ВИЧ-инфекцией. Иммунодефицит при HIV ведёт к прогрессированию вирусного гепатита. На данный момент, точно неизвестны механизмы развития фиброза печени у коинфицированных личностей. Признаком эффективности противовирусной терапии при ведении больных с коинфекцией HCV/HIV есть элиминация вируса гепатита С или замедление развития фиброза печени. В статье приведены данные об эффективности и безопасности применения софосбувира у больных с HCV/HIV.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, противовирусная терапия, коинфекция HCV/HIV, софосбувир.

**Kotsur O.S.**

Vinnitsya Regional Clinical Infectious Diseases Hospital

**Kotsur L.D., Medrazhevskaya Y.A., Fik L.A.**

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University

## **ESTIMATION OF ANTIVIRAL THERAPY EFFICIENCY IN PATIENTS, WITH CHRONIC HEPATITIS C AND HIV**

### **Summary**

Nowdays, the infection caused by the hepatitis C virus is widely represented among patients with HIV infection. Immunodeficiency in HIV leads to the progression of viral hepatitis. At the moment, the mechanisms of the development of liver fibrosis in coinfecting people are not known exactly. A sign of the effectiveness of antiviral therapy in the treatment patients with HCV/HIV co-infection is the elimination of the hepatitis C virus or the slowdown in the development of liver fibrosis. The article presents the data of the efficiency and safety of using sofosbuvira in patients with HCV/HIV.

**Keywords:** chronic hepatitis C, HIV-infection, antiviral therapy, co-infection HCV/HIV, sofosbuvier.