

Особливості клінічного перебігу та ефективність антиретровірусної терапії поєднаної гемоконтактної патології: вірусу імунодефіциту людини та хронічного вірусного гепатиту С

Л. А. Кравченко

Одеський національний медичний університет, Україна

Мета роботи – вивчення основних епідеміологічних, клінічних і лабораторних особливостей прояву та перебігу хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС) і ВІЛ-інфекції як мікст-патології, розробка та обґрунтування алгоритму епідеміологічної діагностики, лікування та профілактики.

Матеріали та методи. Для виконання роботи здійснили клініко-лабораторне обстеження хворих із ВІЛ-інфекцією та хронічним вірусним гепатитом С, які спостерігалися в Центрі профілактики та боротьби зі СНІД м. Одеса у 2015–2016 рр. Усім хворим виконували клінічне обстеження (скарги, збір анамнезу захворювання, анамнезу життя та епідеміологічного анамнезу, об'єктивне обстеження), а також базисні лабораторні та інструментальні дослідження відповідно до стандартів обстеження хворих із ВІЛ-інфекцією. Виділили три основні клінічні групи: 1) пацієнти з хронічним вірусним гепатитом С (ХВГС) – 41 особа; 2) пацієнти з ВІЛ-інфекцією (ВІЛ) – 58 осіб; 3) пацієнти з мікст-інфекцією (ВІЛ + ХВГС) – 81 особа. Усі особи з ВІЛ-інфекцією отримували лікування препаратами алувія та калетра (лопінавір 200 мг і ритонавір 50 мг) по 2 таблетки 2 рази на день (800/200 мг) перорально.

Результати. Попередньо наявне вірусне ураження печінки підвищує ризик реалізації гепатотоксичного потенціалу антиретровірусних препаратів, з іншого боку, низка препаратів для лікування ВІЛ-інфекції самостійно можуть змінювати фармакокінетику інших ліків, впливаючи на цитохром Р450, пригнічуючи або індуючи їхню активність. Водночас ці лікарські взаємодії можуть із вигодою використовуватись під час комбінованого лікування для підтримки у плазмі відповідних концентрацій антиретровірусних препаратів. Антиретровірусна терапія при ХВГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів набуває найважливішого значення, що зумовлене можливістю ерадикації ХВГС-інфекції, затримкою прогресування вірусного ураження печінки з запобіганням розвитку фіброзу, цирозу печінки, декомпенсації та настання летального результату.

Висновки. У ко-інфікованих хворих рання антиретровірусна терапія ХВГС унаслідок компенсації печінкових функцій може поліпшувати стерпність дальшої антиретровірусної терапії та знижувати її гепатотоксичний потенціал, у такий спосіб сприятливо впливаючи на прихильність хворих до лікування, підвищення ефективності терапії, зменшення частоти ВІЛ-асоційованих ускладнень і летальності.

Ключові слова:
хронічний гепатит С, ВІЛ, коморбідність.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 3(102). – С. 347–352

DOI:
10.14739/2310-1210.2017.3.100894

E-mail:
kravchenkomedin@ukr.net

Особенности клинического течения и эффективность антиретровирусной терапии сочетанной гемоконтактной патологии: вируса иммунодефицита человека и хронического вирусного гепатита С

Л. А. Кравченко

Цель работы – изучение основных эпидемиологических, клинических и лабораторных особенностей проявления и течения хронического вирусного гепатита С (ХВГС) и ВИЧ-инфекции как микст-патологии, разработка и обоснование алгоритма эпидемиологической диагностики, лечения и профилактики.

Материалы и методы. Для выполнения этой работы проводилось клинико-лабораторное обследование больных с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом С, которые наблюдались в Центре профилактики и борьбы со СПИДом в г. Одесса в 2015–2016 гг. Всем больным проводилось клиническое обследование (жалобы, сбор анамнеза заболевания, анамнеза жизни и эпидемиологического анамнеза, объективное обследование), а также базовые лабораторные и инструментальные исследования в соответствии со стандартами обследования больных с ВИЧ-инфекцией. Были выделены три основные клинические группы: 1) пациенты с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) – 41 человек; 2) пациенты с ВИЧ-инфекцией (ВИЧ) – 58 человек; 3) пациенты с микст-инфекцией (ВИЧ + ХВГС) – 81 человек. Все пациенты с ВИЧ-инфекцией получали лечение препаратами алувія и калетра (лопинавір 200 мг и ритонавір 50 мг) по 2 таблетки 2 раза в день (800/200 мг) перорально.

Результаты. Предварительно существующее вирусное поражение печени повышает риск реализации гепатотоксического потенциала антиретровирусных препаратов, с другой стороны, ряд препаратов для лечения ВИЧ-инфекции самостоятельно может изменять фармакокинетику других лекарств, воздействуя на цитохром Р450, подавляя или стимулируя их активность. В то же время эти лекарственные взаимодействия могут быть с выгодой использованы при комбинированном лечении для поддержания в плазме соответствующих концентраций антиретровирусных препаратов. Антиретровирусная терапия при ХВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов приобретает важнейшее значение, что обусловлено возможностью эрадикации ХВГС-инфекции, задержкой прогрессирования вирусного поражения печени с предупреждением развития фиброза, цирроза печени, декомпенсации и наступления летального исхода.

Выводы. У ко-инфицированных больных ранняя антиретровирусная терапия ХВГС за счёт компенсации печёночных функций может улучшать переносимость дальнейшей антиретровирусной терапии и снижать её гепатотоксический потенциал, тем самым благоприятно влияя на приверженность больных к лечению, повышение эффективности терапии, уменьшая частоту ВИЧ-ассоциированных осложнений и летальности.

Ключевые слова:
хронический гепатит С, ВИЧ, коморбидность.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 3(102). – С. 347–352

Key words:
chronic hepatitis C,
HIV, comorbidity.

Zaporozhye
medical journal
2017; 19 (3), 347–352

Clinical course and efficacy of antiretroviral therapy of combined bloodborne pathology: human immunodeficiency virus and chronic hepatitis C

L. A. Kravchenko

Objective: To study the main epidemiological, clinical and laboratory features of the manifestations and course of hepatitis C and HIV infection as a mixed pathology, development and substantiation of epidemiological diagnosis algorithm, treatment and prevention.

Materials and Methods. To perform this work, a clinical and laboratory examination of patients with HIV infection and chronic viral hepatitis C was carried out, who were observed at the AIDS Prevention and Control Center in Odessa in 2015–2016. All patients were examined clinically (complaints, anamnesis, history of life and epidemiological anamnesis, objective examination) and basic laboratory and instrumental investigations, in accordance with the standards of patients with HIV infection examination. Three main clinical groups were identified: 1) patients with chronic viral hepatitis C (CVHC) – 41; 2) patients with HIV infection (HIV) – 58 people; 3) patients with mixed infection (HIV + CVHC) – 81 people. All patients with HIV infection were given treatment with Aluvia and Kaletra (lopinavir 200 mg and ritonavir 50 mg) 2 tablets twice a day (800/200 mg) orally.

Results. Pre-existing viral liver disease increases the risk of potential hepatotoxicity of antiretroviral drugs realization; on the other hand, a number of drugs for HIV infection treatment may alter the pharmacokinetics of other drugs independently influencing on cytochrome P450, inhibiting or stimulating their activity. At the same time, the interaction of these drugs could be put to more profitable use in the combined therapy to maintain of antiretroviral medications appropriate plasma concentrations. Antiretroviral therapy for chronic hepatitis C and HIV-infected patients becomes important, due to the possibility of eradicating HCV infection, delayed progression of viral damage of the liver to prevent fibrosis, cirrhosis, decompensation development and onset of death.

Conclusions. Early antiretroviral HCV therapy in co-infected patients due to the compensation of hepatic functions may improve the tolerability of subsequent antiretroviral therapy and reduce its hepatotoxic potential, thereby positively affecting the commitment of patients to treatment, improve the effectiveness of therapy by reducing the incidence of HIV-associated morbidity and mortality.

Вживання ін'єкційних наркотиків – найактивніший початковий фактор поширення ВІЛ-інфекції. Навіть якщо кількість споживачів ін'єкційних наркотиків порівняно невелика, їхній внесок у загальний розвиток епідемії ВІЛ у країні може виявитися значущим. Більшість споживачів наркотиків – молоді люди, сексуально активні, причому велика частка таких споживачів наркотиків купує або продає сексуальні послуги. З цієї причини ВІЛ-інфіковані споживачі ін'єкційних наркотиків можуть сприяти створенню «критичної маси» інфекцій, що передаються в мережах сексуальної сфери, звідки ВІЛ може потім поширюватися в широкі верстви населення [1].

У зв'язку із загальними шляхами передачі найчастішим супутнім захворюванням у ВІЛ-інфікованих є вірусні гепатити. За даними різних авторів, від 40 до 90 % ВІЛ-інфікованих мають вірусні гепатити В і С, а серед наркоманів у деяких регіонах цей показник сягає 98 % [2].

Джерело ВІЛ-інфекції – хвора людина, зокрема така, яка перебуває в безсимптомній фазі, що особливо небезпечно, оскільки в латентний період вона не відчуває себе хворою та, зазвичай, є сексуально активною. Отже, основним і природним шляхом передачі цієї інфекції є статевий. При цьому епідемічне значення має не наявність ВІЛ у крові, а вторинна локалізація збудника, передусім у лейкоцитах сперми та вагінального секрету. Відповідно спинномозкова рідина, слина, сльози, різні інші тканини та біологічні рідини не мають особливого епідеміологічного значення. Проникнення вірусу в організм відбувається здебільшого через травматично пошкоджену слизову оболонку статевих шляхів і шкіру, а також під час ін'єкцій, медичних маніпуляцій, хірургічних втручань, гемотрансфузій, що вважається штучним механізмом реалізації передачі ВІЛ-інфекції. Слід відзначити, що за наявності запальних захворювань сечостатевої системи вдсятеро збільшується концентрація ВІЛ у спермі та вагінальних виділеннях, а отже зростає ризик зараження [3]. Незважаючи на те, що вірус не міститься в самих сперматозоїдах, останні

як активний мітотичний агент прискорюють процес реплікації вірусу в лейкоцитах сім'яної рідини. Одним зі шляхів передачі ВІЛ є передача його від інфікованої жінки до дитини у внутрішньоутробний та інтранатальний періоди. Можливе зараження через грудне молоко інфікованої матері під час природного вигодовування. У епідемічному ланцюжку ВІЛ-інфекції жінка має велику епідеміологічну значущість на відміну від чоловіків, бо бере участь у горизонтальному та вертикальному напрямках реалізації ВІЛ. Є три основні шляхи передачі збудника інфекції: статевий (сексуальні контакти, що пов'язані з проникненням у тіло партнера); парентеральний (через кров); вертикальний і горизонтальний (від інфікованої матері до дитини під час вагітності, пологів і під час годування груддю). Імовірність передачі ВІЛ під час одноразового контакту: 90–100 % – під час переливання крові або її компонентів, що заражені ВІЛ; 30 % – під час вживання наркотиків одним нестерильним шприцом разом із ВІЛ-інфікованою людиною; 0,3 % – під час уколів голкою, на якій є сліди крові, що містять ВІЛ; 50 % – від ВІЛ-інфікованої матері до новонародженої дитини (природні пологи та грудне вигодовування); 1 % – від ВІЛ-інфікованої матері до новонародженої дитини, якщо матір здійснює профілактичні заходи, включаючи хіміотерапію; 3 % – анальний секс без презерватива [4].

Наявність маркерів вірусних гепатитів В і С в ін'єкційних споживачів наркотиків, виникнення у них хронічних форм і високого рівня носійства сприяють швидкому поширенню цих інфекцій у популяції. Особливо небезпечна ситуація складається серед молодшої частини населення. У новому столітті прогнозується зростання смертності у віковій групі 30 років [5].

Нині, за оцінюванням фахівців, майже 3 % населення земної кулі заражене вірусним гепатитом С. На його частку припадає трохи не 20 % зареєстрованих випадків гострого та 70 % випадків хронічного гепатиту. Дані офіційної статистики не є повними, оскільки більшість випадків гострого вірусного гепатиту С (до 70 %) перебігає

з мінімальною клінічною симптоматикою та не потрапляє до поля зору лікарів [6].

Особливість цього захворювання – висока частота хронізації: від 50 до 85% гострого вірусного гепатиту С переходить у хронічну форму. Причому від 20 до 30% випадків хронічного вірусного гепатиту С завершується цирозом печінки та можливим розвитком раку печінки. У країнах Близького Сходу та низці африканських країн частота інфекції вірусного гепатиту С становить 1–3%, а у деяких країнах Центральної Африки сягає 20% [7].

Натепер недостатньо висвітлені питання поширеності коморбідних гемоконтактних інфекційних захворювань серед пацієнтів, частоти виявлення змішаних варіантів гемоконтактних вірусних інфекцій та їхньої епідемічної небезпеки під час оперативних втручань. У науковій літературі є тільки розрізнені відомості про систему раннього виявлення поєднаних інфекційних захворювань із гемоконтактним шляхом передачі в пацієнтів, способи зниження ризику передачі збудника під час надання допомоги пацієнтам із соматичною патологією, особливості перебігу, маркерної ідентифікації та ефекти стандартної противірусної терапії коморбідної патології, котра супроводжується інфекційними захворюваннями, що й зумовило актуальність цієї експериментальної роботи.

Мета роботи

Вивчення основних епідеміологічних, клінічних і лабораторних особливостей прояву та перебігу вірусного гепатиту С і ВІЛ-інфекції як мікст-патології, розроблення та обґрунтування алгоритму епідеміологічної діагностики, лікування і профілактики.

Матеріали і методи дослідження

Для виконання цієї роботи здійснили клініко-лабораторне обстеження хворих із ВІЛ-інфекцією та хронічним вірусним гепатитом С, які спостерігалися в Центрі профілактики та боротьби зі СНІД м. Одеса у 2015–2016 рр. Усім хворим виконували клінічне обстеження (скарги, збір анамнезу захворювання, анамнезу життя та епідеміологічного анамнезу, об'єктивне обстеження), а також базисні лабораторні та інструментальні дослідження відповідно до стандартів обстеження хворих із ВІЛ-інфекцією. Виділили три основні клінічні групи: 1) пацієнти з хронічним вірусним гепатитом С (ХВГС) – 41 особа; 2) пацієнти з ВІЛ-інфекцією (ВІЛ) – 58 осіб; 3) пацієнти з мікст-інфекцією (ВІЛ+ХВГС) – 81 особа.

Усі пацієнти з ВІЛ-інфекцією отримували лікування препаратами алувія та калетра (лопінавір 200 мг і ритонавір 50 мг) по 2 таблетки 2 рази на день (800/200 мг) перорально.

У всіх пацієнтів діагноз ВІЛ-інфекції був підтверджений виявленням антитіл до ВІЛ методом імуноферментного аналізу та в ряді випадків – методом імуноблотингу, в аналізах крові виявлені маркери вірусних гепатитів. Усім пацієнтам здійснили комплексне обстеження, котре охоплювало визначення біохімічних, гематологічних, серологічних і вірусологічних показників. Під час обстеження ВІЛ-інфікованих визначались такі показники: наявність антитіл до ВІЛ (ІФА та імуноблотинг), біохімічні показники. Діагноз ВІЛ-інфекції в усіх випадках

підтверджувався виявленням антитіл до ВІЛ методом імуноферментного аналізу з використанням вітчизняних та імпортованих тест-систем: ДС (Genscreen Plus HIV Ag/Ab), ImmunoComb II. У ряді випадків діагноз додатково підтверджений за допомогою виявлення антитіл до певних антигенів ВІЛ методом імуноблотингу із застосуванням рекомбінантних поліпептидів (імуноблотинг). Крім специфічних вірусологічних досліджень пацієнтам визначали кількості CD4+ лімфоцитів як основного показника стану імунітету при ВІЛ-інфекції за допомогою проточної цитофлюориметрії на проточному цитометрі EPICS C Coultronics USA і Facscan Becton Diconson за стандартною методикою з використанням монокліональних антитіл «ORTHO» USA, Becton Diconson. Отримані дані позначалися в клітинах на мікролітрі (кл/мкл).

Діагноз вірусного гепатиту С підтверджувався виявленням у сироватці крові антитіл (Anti-HCV, HCV-IgG, HCV-IgM) до вірусу гепатиту С із використанням тест-систем «Аквапаст» і «Діа-плюс». Також визначали генотип вірусів гепатиту С методом полімеразної ланцюгової реакції (Real-Time PCR, аналізатор RotorGene, тест-система АмпліСенс). Підраховували вірусне навантаження HCV. Також визначали вірусне навантаження ВІЛ у ВІЛ-інфікованих хворих. Дослідження здійснювали на автоматичному аналізаторі Abbot m 200 rt, лінійний діапазон – від 25 до 10000000 копій/мл.

У сироватці крові хворих, яких обстежили, визначали рівні цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-18, інтерферон- α , інтерферон- γ) та антитіла до інтерферону з використанням тест-систем сендвіч-варіанта твердофазного імуноферментного аналізу згідно з відповідною інструкцією. Облік результатів виконали за допомогою автоматичного імуноферментного аналізатора «Personal Lab» (Італія). Розраховували кількісні параметри шляхом побудови калібрувальної кривої за допомогою комп'ютерної програми. Концентрацію цитокінів показали в пікограмах на мілілітр (пг/мл).

Біохімічний контроль (білірубін, АЛТ, АСТ, протромбін, білкові фракції) здійснювали щомісячно, аналіз активності вірусу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) – двічі. Здійснювали контроль гематологічних показників (НВ, еритроцити, лейкоцитарна формула, ШОЕ). Пацієнтам також визначали стандартні біохімічні показники крові. Встановлювали рівень загального білірубину методом Ендрассіка-Клегорна-Грофа (норма – $14,3 \pm 5,8$ мкмоль/л), активність аланінамінотрансферази (АЛТ) визначали уніфікованим методом Райтмана-Френкеля в модифікації К. Г. Калетанакі (норма – до 40 Од/л).

Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критеріями Shapiro–Wilk (W), якому віддавали перевагу. Коли неможливо було відкинути нульову гіпотезу про статистично значущі відмінності розподілу перемінних від нормального, використовували непараметричні методи аналізу даних, а в інших випадках – параметричні методи.

Дані представлені у вигляді середнього та стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (у разі нормального розподілу), і у вигляді медіани та міжквартильного діапазону (25–75 перцентилів за наявності відмінності від нормального розподілу). У разі розподілу, що відрізняється від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували U-критерій Mann–Whitney для 2 незв'язаних вибірок, для більшого

числа вибірок – критерій Kruskal–Wallis H із дальшим порівнянням за Games–Howell. Порівняння двох груп здійснювали за допомогою критерію Wilcoxon. Порівняння груп за якісною ознакою, а також під час дослідження частот зустрічальності показників здійснили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості.

Результати дослідження опрацьовані з застосуванням статистичного пакета ліцензійної програми Statistica® for Windows 6.0 (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а також SPSS 17.0, Microsoft Excel 2003. Окремі статистичні процедури та алгоритми реалізовані у вигляді спеціально написаних макросів у відповідних програмах. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Можливість передачі збудників найнебезпечніших інфекцій, як-от вірус імунодефіциту людини, віруси гепатиту С із кров'ю, її компонентами та препаратами – глобальна проблема всього світового суспільства. Вивчення властивостей цих вірусів, їхньої взаємодії з макроорганізмом, поліпшення якості обстеження донорської крові є актуальними.

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) виділений у 1983 році групою професора Люка Монтаньє з лімфатичного вузла хворого на СНІД у Паризькому інституті Пастера. Того самого року в США група професора Роберта Гало виділила вірус із лімфоцитів периферичної крові хворих на СНІД. Обидва віруси виявились ідентичними, й ВООЗ у 1987 році ухвалила єдину назву – HIV (Human Immunodeficiency Virus). На думку деяких фахівців, ВІЛ походить від SIV-інфікованої людини в 30–90 роках ХХ століття в Центральній Африці. ВІЛ-2 більше схожий із SIV (шимпанзе – природний господар африканського ареалу), ніж із ВІЛ-1. ВІЛ-1 поширений у всьому світі, перша група епідемій відбулась в Африці, друга та третя – в Америці та Західній Європі, четверта зараз наявна в Азії. Глобальне та інтенсивне поширення хвороби зумовлено утворенням нових штамів ВІЛ [8].

ВІЛ-інфекція перебігає зі зміною декількох стадій, останню з них позначають терміном «синдром набутого імунодефіциту» – СНІД. Вірус імунодефіциту людини – представник сімейства ретровірусів, належить до підроддини лентівірусів (повільних вірусів). Зрілий віріон має округлу форму діаметром майже 100–120 нм. ВІЛ-1 представлений оболонкою, матриксним шаром, оболон-

кою нуклеотиду, геномною РНК, в яку включені фрагмент комплексу інтеграції та нуклеопротеїни, а також латеральні тільця. При середньому збільшенні в електронному мікроскопі можна побачити ядро та оболонку вірусу. Зовнішня мембрана вірусу пронизана власними білками (оболонкові білки) gp 41 і gp 120, що отримали назву від терміну «glycoprotein» із молекулярною масою 41 і 120, зв'язок між ними лабільний. Ці білки утворюють 72 відсотки на поверхні мембрани вірусу, кожен складається із 3 молекул gp 120. Молекули gp 120 можуть відриватися від вірусної частинки та з током крові надходити у тканини, що має суттєве значення в патогенезі ВІЛ-інфекції. Між зовнішньою оболонкою віріону та нуклеотидом є каркас завтовшки 5–7 нм, який складається з молекули білка, що називаються матриксним протеїном p17. P17 має вихід і на зовнішню сторону віріону, бо відомі приклади антитіл, специфічних до p17, які проявляють віруснейтралізуючу активність *in vitro* щодо препарату позаклітинних вірусних частинок [9].

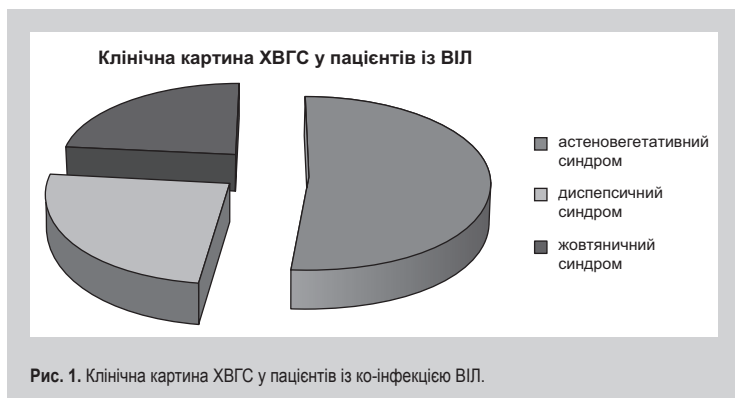
Вірус гепатиту С – РНК-вірус, який належить до роду *Hepacivirus* сімейства флавівірусів. Природними мішенями HCV є гепатоцити та В-лімфоцити, вірус реплікується дуже активно, навіть у хронічну фазу інфекції утворюється більше ніж 10 трлн копій вірусу щодня. Реплікація здійснюється за допомогою РНК-залежної РНК-полімерази, в якій відсутня функція «виправлення помилок», що призводить до утворення величезного числа антигенних варіантів HCV, які близькі, але все-таки імунологічно різні. За такої ситуації система імунітету не встигає безперервно розпізнавати все нові й нові антигени та продукувати антитіла для їхньої нейтралізації [10].

У групах пацієнтів, яких обстежили, оцінювали клініко-лабораторні показники ХВГС при ко-інфекції з ВІЛ до початку лікування. Клінічна картина ХВГС у пацієнтів із ВІЛ характеризувалась превалюванням астеновегетативного синдрому (65 %) зі скаргами на слабкість і підвищену стомлюваність. У третини пацієнтів реєструвався диспепсичний синдром (31 %), що супроводжується нудотою та втратою апетиту (11 % і 20 % відповідно), дискомфортом у правому підребер'ї (28 %), і жовтяничний синдром у вигляді субіктеричності шкірних покривів, склер (29 %). Результати нашого дослідження не суперечили науковим літературним даним про клінічний перебіг хронічного гепатиту С у ВІЛ-інфікованих (рис. 1).

Також при коморбідності ХВГС+ВІЛ до початку антиретровірусної терапії в 53 % хворих відзначалась лихоманка, 100 % хворих мали гепатомегалію ($p \leq 0,05$). Шкірні ураження у вигляді герпетичної інфекції мали 23 % хворих ($p \leq 0,05$). Чималий відсоток хворих мав в анамнезі бронхіти та пневмонії – 44 %, артралгії – 16 %, псоріаз – 15 % ($p \leq 0,05$). На зниження маси тіла скаржились 32 % хворих, а депресію мали 17 %, $p \leq 0,05$ (табл. 1).

Після антиретровірусної терапії препаратами алувія та калетра (лопінавір 200 мг і ритонавір 50 мг) по 2 таблетки двічі на день (800/200 мг) перорально групам пацієнтів, які мали ВІЛ, одержали такі прояви клінічної симптоматики хронічної вірусної інфекції (табл. 2).

У пацієнтів із поєднаною патологією ХВГС+ВІЛ після антиретровірусної терапії відбулися позитивні зміни в маніфестації ключових симптомокомплексів вірусних захворювань. Зокрема, на астенизацію скаржились 37 %



Таблиця 1. Основні клінічні показники обстежених груп пацієнтів до початку антиретровірусної терапії, n (%)

Показник (клінічний симптом)	Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) – 41 особа	ВІЛ-інфекція (ВІЛ) – 58 осіб	Ко-інфекція (ВІЛ+ХВГС) – 81 особа
астенізація	20 (48%)*	15 (15%)	53 (65%)*
лихоманка	–	24 (41%)	43 (53%)*
диспептичний синдром	7 (18%)*	–	25 (31%)*
жовтяничний синдром	8 (21%)*	–	23 (29%)*
гепатомегалія	41 (100%)*	–	81 (100%)*
свербіж шкіри	6 (15%)*	–	17 (22%)*
грибкове ураження шкіри	–	2 (3%)	–
герпетична інфекція шкіри та слизових оболонок	–	11 (19%)	18 (23%)*
bronхіти, пневмонії	–	15 (27%)	35 (44%)*
артралгії	9 (23%)*	–	13 (16%)*
зниження маси тіла	9 (23%)*	10 (18%)	26 (32%)*
псоріаз	–	4 (8%)	12 (15%)*
депресія	2 (6%)*	5 (9%)	14 (17%)*

*: статистична значущість відмінностей порівняно з групою пацієнтів із ВІЛ-інфекцією менше ніж 0,05 ($p \leq 0,05$)

Таблиця 2. Основні клінічні показники обстежених груп пацієнтів після антиретровірусної терапії, n (%)

Показник (клінічний симптом)	Хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) – 41 особа	ВІЛ-інфекція (ВІЛ) – 58 осіб	Ко-інфекція (ВІЛ+ХВГС) – 81 особа
астенізація	20 (48%)*	2 (3%)	30 (37%)*
лихоманка	–	4 (8%)	15 (19%)*
диспептичний синдром	7 (18%)*	–	22 (28%)*
жовтяничний синдром	8 (21%)*	–	20 (25%)*
гепатомегалія	41 (100%)*	–	78 (97%)*
свербіж шкіри	6 (15%)*	–	15 (19%)*
грибкове ураження шкіри	–	–	–
герпетична інфекція шкіри та слизових оболонок	–	3 (7%)	7 (9%)*
bronхіти, пневмонії	–	3 (7%)	17 (22%)*
артралгії	9 (23%)*	–	11 (14%)*
зниження маси тіла	9 (23%)*	5 (9%)	13 (16%)*
псоріаз	–	–	1 (0,8%)*
депресія	2 (6%)*	4 (8%)	10 (13%)*

*: статистична значущість відмінностей порівняно з групою пацієнтів із ВІЛ-інфекцією менше ніж 0,05 ($p \leq 0,05$).

хворих ($p \leq 0,05$), лихоманка зберігалась у 19% ($p \leq 0,05$), диспептичний і жовтяничний синдром спостерігався у 28 та 25% ($p \leq 0,05$) хворих відповідно, гепатомегалія виявлена у 97% ($p \leq 0,05$), свербіж шкіри – у 19% ($p \leq 0,05$). Також зменшилась кількість хворих із герпетичною інфекцією шкіри та слизових оболонок до 9% ($p \leq 0,05$), бронхіти та пневмонії діагностували у 22% хворих ($p \leq 0,05$), артралгії – 14% ($p \leq 0,05$), зниження маси тіла – 16% ($p \leq 0,05$), депресія збереглася у 13% пацієнтів із коморбідністю ($p \leq 0,05$).

Ко-інфекція (ВІЛ+ХВГС) характеризується вищим вірусним навантаженням ВІЛ організму хворої людини як до, так і після антиретровірусної терапії порівняно з пацієнтами, які мали тільки ВІЛ або тільки ХВГС. Результати показують, що вираженість клінічних змін у пацієнтів із вірусним гепатитом С в умовах поєднання з ВІЛ наростає залежно від концентрації вірусу ВІЛ, що циркулює у крові. Регрес клінічних проявів вірусного гепатиту С відбувається зі зменшенням вірусного навантаження вірусом імунодефіциту людини після антиретровірусної терапії порівняно з аналогічними показниками до лікування хворих.

Результати свідчать про суттєве поліпшення клінічних ознак перебігу ВІЛ-інфекції після антиретровірусної терапії як при коморбідності, так і при монопатології.

Щодо реакції системних проявів організму хворої людини з ХВГС на стандартну антиретровірусну терапію, то відзначається певний позитивний вплив її на перебіг гепатиту С і певна компенсація печінкових функцій.

Висновки

1. Отже, з одного боку, попередньо наявне вірусне ураження печінки підвищує ризик реалізації гепатотоксичного потенціалу антиретровірусних препаратів, з іншого боку, ряд препаратів для лікування ВІЛ-інфекції самостійно можуть змінювати фармакокінетику інших ліків, впливаючи на цитохром Р450, пригнічуючи або індукуючи їхню активність. Водночас ці лікарські взаємодії можуть бути з вигодою використані під час комбінованого лікування для підтримки у плазмі відповідних концентрацій антиретровірусних препаратів.

2. Антиретровірусна терапія при ХВГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів набуває найважливішого значення, що зумовлене можливістю ерадикації ХВГС-інфекції, затримкою прогресування вірусного ураження печінки з запобіганням розвитку фіброзу, цирозу печінки, декомпенсації та настання летального результату. У ко-інфікованих хворих рання антиретровірусна терапія ХВГС унаслідок компенсації печінкових функцій може поліпшувати стерпність

дальшої антиретровірусної терапії та знижувати її гепатотоксичний потенціал, і тому сприятливо впливати на прихильність хворих до лікування, підвищення ефективності терапії, зменшення частоти ВІЛ-асоційованих ускладнень і летальності.

Список літератури

- [1] Trends in Incidences and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma and Other Liver Events in HIV and Hepatitis C Virus-coinfected Individuals From 2001 to 2014: A Multicohort Study / L.I. Gjørde, L. Shepherd, E. Jablonowska et al. // *Clin Infect Dis.* – 2016. – №63(6). – P. 821–829.
- [2] Performance of anti-HCV testing in dried blood spots and saliva according to HIV status / G.L. Flores, H.M. Cruz, V.A. Marques et al. // *J Med Virol.* – 2017. – Feb. 6.
- [3] Perlman D.C. Conceptualizing Care Continua: Lessons from HIV, Hepatitis C Virus, Tuberculosis and Implications for the Development of Improved Care and Prevention Continua / D.C. Perlman, A.E. Jordan, D. Nash // *Front Public Health.* – 2017. – №4. – P. 296.
- [4] Deceased tissue donor serology and molecular testing for HIV, hepatitis B and hepatitis C viruses: a lack of cadaveric validated tests / T.N. Victor, C.S. Dos Santos, S.N. Báo, T.L. Sampaio // *Cell Tissue Bank.* – 2016. – Vol. 17(4). – P. 543–553.
- [5] Brieva T. Pharmacokinetic drug evaluation of velpatasvir plus sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection / T. Brieva, A. Rivero, A. Rivero-Juarez // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2017. – Vol. 13. – №4. – P. 483–490.
- [6] Shift in disparities in Hepatitis C treatment from interferon to DAA era: A population-based cohort study / N.Z. Janjua, N. Islam, J. Wong et al. // *J Viral Hepat.* – 2017. – 20 February.
- [7] Chew K.W. The effect of hepatitis C virologic clearance on cardiovascular disease biomarkers in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection / K.W. Chew, L. Hua, D. Bhattacharya // *Open Forum Infect Dis.* – 2014. – №1(3). – P. 104.
- [8] Fatal Relapse of Myelodysplastic Syndrome in a Patient with HIV/Hepatitis C Coinfection Treated with Simeprevir/Sofosbuvir / E.M. Diejomaoh, J.C. Jr Gathe, C.C. Mayberry et al. // *J Int Assoc Provid AIDS Care.* – 2017. – Vol. 16. – №2. – P. 114–116.
- [9] Risk of Liver Enzyme Elevation During Treatment With Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors Among HIV-Monoinfected and HIV/HCV-Coinfected Patients / G. Lapadula, S. Costarelli, L. Chatenoud et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2015. – №69(3). – P. 312–318.
- [10] Five Near full-length Hepatitis C virus sequences were isolated from HIV coinfecting IDUs of China / F. Li, Y. Feng, N. Ni et al. // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 2017. – February.

References

- [1] Gjørde, L. I., Shepherd, L., Jablonowska, E., Lazzarin, A., Rougemont, M., Darling, K., et al. (2016) Trends in Incidences and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma and Other Liver Events in HIV and Hepatitis C Virus-coinfected Individuals From 2001 to 2014: A Multicohort Study. *Clin Infect Dis.*, 63(6), 821–9. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw380>.
- [2] Flores, G. L., Cruz, H. M., Marques, V. A., Villela-Nogueira, C. A., Potech, D. V., May, S. B., et al. (2017) Performance of anti-HCV testing in dried blood spots and saliva according to HIV status. *J Med Virol.* doi: [10.1002/jmv.24777](https://doi.org/10.1002/jmv.24777).
- [3] Perlman, D. C., Jordan, A. E., & Nash, D. (2017) Conceptualizing Care Continua: Lessons from HIV, Hepatitis C Virus, Tuberculosis and Implications for the Development of Improved Care and Prevention Continua. *Front Public Health*, 4, 296. doi: [10.3389/fpubh.2016.00296](https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00296).
- [4] Victor, T. N., Dos Santos, C. S., Báo, S. N., & Sampaio, T. L. (2016) Deceased tissue donor serology and molecular testing for HIV, hepatitis B and hepatitis C viruses: a lack of cadaveric validated tests. *Cell Tissue Bank*, 17(4), 543–553. doi: [10.1007/s10561-016-9564-7](https://doi.org/10.1007/s10561-016-9564-7).
- [5] Brieva, T., Rivero, A., & Rivero-Juarez, A. (2017) Pharmacokinetic drug evaluation of velpatasvir plus sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*, 13(4), 483–490. doi: [10.1080/17425255.2017.1292253](https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1292253).
- [6] Janjua, N. Z., Islam, N., Wong, J., Yoshida, E. M., Ramji, A., Samji, H., et al. (2017) Shift in disparities in Hepatitis C treatment from interferon to DAA era: A population-based cohort study. *J Viral Hepat.* doi: [10.1111/jvh.12684](https://doi.org/10.1111/jvh.12684).
- [7] Chew, K. W., Hua, L., Bhattacharya, D., Butt, A. A., Bornfleth, L., Chung, R. T., et al. (2014) The effect of hepatitis C virologic clearance on cardiovascular disease biomarkers in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection. *Open Forum Infect Dis.*, 1(3), 104. doi: [10.1093/ofid/ofu104](https://doi.org/10.1093/ofid/ofu104).

- [8] Diejomaoh, E. M., Gathe, J. C. Jr., Mayberry, C. C., Clemmons, J. B. Jr., Miguel, B., Glombicki, A., & Daquiaoag, B. (2017) Fatal Relapse of Myelodysplastic Syndrome in a Patient with HIV/Hepatitis C Coinfection Treated with Simeprevir/Sofosbuvir. *J Int Assoc Provid AIDS Care.*, 16(2), 114–116. doi: [10.1177/2325957416686837](https://doi.org/10.1177/2325957416686837).
- [9] Lapadula, G., Costarelli, S., Chatenoud, L., Castelli, F., Astuti, N., Di Giambenedetto, S., et al. (2015) Risk of Liver Enzyme Elevation During Treatment With Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors Among HIV-Monoinfected and HIV/HCV-Coinfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 69(3), 312–318. doi: [10.1097/QAI.0000000000000585](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000585).
- [10] Li, F., Feng, Y., Ni, N. H., Hu, J., Ruan, Y., Shao, Y., & Ma, L. (2017) Five Near full-length Hepatitis C virus sequences were isolated from HIV coinfecting IDUs of China. *AIDS Res Hum Retroviruses.* doi: [10.1089/AID.2016.0317](https://doi.org/10.1089/AID.2016.0317).

Відомості про автора:

Кравченко Л. А., асистент каф. загальної та клінічної фармакології, Одеський національний медичний університет, директор обласного центру для ВІЛ-інфікованих дітей та молоді, Україна.

Сведения об авторе:

Кравченко Л. А., ассистент каф. общей и клинической фармакологии, Одесский национальный медицинский университет, директор областного центра для ВИЧ-инфицированных детей и молодежи, Украина.

Information about author:

Kravchenko L. A., MD, Assistant, Department of General and Clinical Pharmacology, Odesa National Medical University, Director of the Regional Center for HIV-infected children and youth, Odesa, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 20.02.2017

Після доопрацювання / Revised: 27.02.2017

Прийнято до друку / Accepted: 28.02.2017