

УДК:616.578.833.2–036.1+616.98:578.828 ВІЛ]:575.22

С.В. Федорченко, С.Н. Антоняк

## РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ГЕНОТИПІВ І РЕПЛИКАТИВНА АКТИВНІСТЬ HCV У ПАЦІЄНТІВ ІЗ КОІНФЕКЦІЄЮ HCV/HIV ТА ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

Державна установа “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ”, м. Київ

*При дослідженні генотипів HCV у групі пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV та хворих на хронічний гепатит С встановлено: суттєве збільшення кількості пацієнтів з інфекцією III генотипом HCV — 40% при коінфекції та 31,0% при моно інфекції. Репликативна активність HCV була значно вищою у пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV в порівнянні із хворими на ХГС. Найбільш високі рівні віремії реєструвались в групі із коінфекцією HCV/HIV, інфіковані 1 генотипом HCV.*

**Ключові слова:** коінфекція HCV/HIV, хронічний гепатит С, рівень віремії.

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 теми розгортання діяльності щодо її запобігання, зокрема, забезпечення доступу до антиретровірусної терапії (АРТ) всім, хто її потребує [2, 4].

Розповсюдженість коінфекції ВІЛ/ВГС є високою внаслідок спільних шляхів передачі інфекції: парантерального, статевого, вертикального. Епідеміологічні дані свідчать про те, що 30% ВІЛ-інфікованих хворих одночасно страждають HCV-інфекцією [5, 7, 11]. В деяких європейських країнах частота коінфекції ВІЛ/ВГС значно вища. В Іспанії понад 50% із 130 000 хворих на ВІЛ-інфекцію інфіковано ВГС, що зумовлено високою частотою споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), інфікованих ВІЛ, при цьому у 90% пацієнтів із сполученням інфекцій ВІЛ і ВГС в крові виявлено РНК ВГС, що є ознакою реплікативної активності ВГС та хронічного гепатиту С [6, 8].

При обстеженні більше 30% ВІЛ-інфікованих пацієнтів в Москві в 2001 році HCV-інфекція була виявлена у 90% внутрішньовенних наркоманів. У 60% з них мався генотип 3а вірусу, а у 35% — генотип 1. При обстеженні 5968 пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які перебували в 2006–2007 р. на стаціонарному лікуванні в м. Москві, ураження печінки було діагностовано в 1554 (37,4%)

випадків, у тому числі цироз печінки — у 204. У 95% хворих причиною захворювання печінки була HCV-інфекція. Серед пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, які перебувають під диспансерним наглядом у 80 територіальних центрах по боротьбі зі СНІДом, частота хронічного гепатиту С в 2007–2009 р. становила 74–78% [3].

Україна відрізняється високою активністю епідемічного процесу як ВІЛ-інфекції, так і HCV-інфекції. На популяційному рівні наявність ефекту взаємодії між ВГС і ВІЛ, а також поведінкових факторів ризику, детермінує формування багатокомпонентного і взаємообумовленого епідемічного процесу, індукованого різними збудниками, екологічно і таксономічно не пов'язаних між собою. В групах високого ризику інфікування створюються сприятливі умови для реалізації штучного парантерального та природного статевого механізму передачі збудників. За даними епідеміологічних досліджень серед СІН частота виявлення маркерів ВГС та ВІЛ-інфекції відповідно становила 61,5 та 32,9%, серед РКС ці показники дорівнювали відповідно 30,8 та 24,9%. 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% [1, 4]. Таким чином, з епідеміологічної точки зору загальні шляхи передачі підвищують розповсюдженість коінфекції в популяціях високого ризику. Серед осіб з наявністю серологічних маркерів ВГС і ВІЛ у всіх групах ризику превалюють ідентичні вікові групи — від 20 до 39 років.

В час високоактивної антивірусної терапії хронічний гепатит С зайняв лідируюче місце в структурі захворюваності та смертності пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Частота стійкої вірусологічної відповіді на противірусну терапію хронічного гепатиту С пегінтерферона і рибовірином, підбраною за масою тіла, дозі у ВІЛ-інфікованих досягає 50%, а у пацієнтів з генотипами 2 і 3 — 71–72%.

© С.В. Федорченко, С.Н. Антоняк

Успішне лікування хронічного гепатиту С дозволяє попередити прогресування захворювання печінки і знизити ризик гепатотоксичності антиретровірусних препаратів. Хоча пацієнти з ВІЛ-інфекцією і хронічним гепатитом С дещо гірше піддаються лікуванню внаслідок імунодефіциту, супутньої антиретровірусної терапії (гепатотоксичність), інсулінорезистентності, пов'язаної з ВІЛ, та інших факторів, результати клінічних досліджень III–IV фази свідчать про те, що при коінфекції і моноінфекції можна домогтися порівнянної частоти стійкої вірусологічної відповіді шляхом збільшення тривалості лікування та / або доз рибавіруну.

**Метою дослідження** є вивчення розповсюдженості генотипів HCV серед хворих з коінфекції, порівняно з групою пацієнтів з моноінфекцією HCV.

### Матеріали та методи

В дослідження увійшло 130 пацієнтів з коінфекцією HCV/HIV (I група) та 183 хворих на ХГС (II група). Діагноз коінфекції HCV/HIV встановлювали за допомогою клініко-лабораторних та серологічних досліджень (наявність анти-HIV та анти-HCV), підтверджували специфічність реакції тестуванням Western Blot або SIA. Для включення у I групу обов'язковою була наявність та РНК-HIV у сироватці крові хворих, у II групу — РНК-HCV. Враховуючи мету дослідження, встановлювали рівень віремії за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції у реальному часі (Abbott, Roch). Генотип HCV встановлювали у всіх хворих, використовуючи тест-систему Roch, з нижнім рівнем чутливості  $2 \cdot 10^4$  коп./мл. Оскільки пацієнтам з коінфекцією

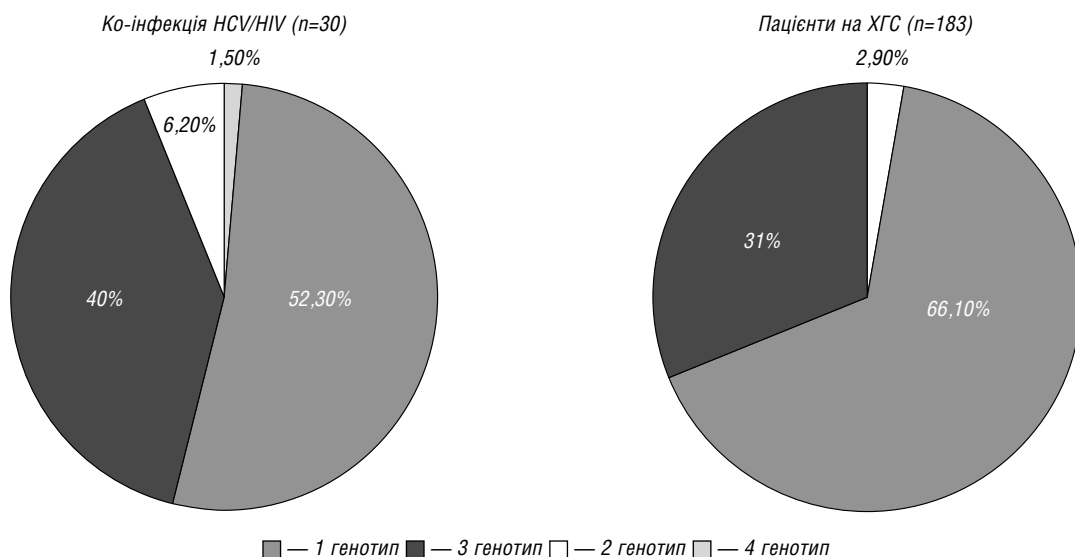
HCV/HIV планувалося проведення протівірусної терапії пегінтерфероном і рибавірином, встановлення генотипу HCV та стартового рівня віремії РНК-HCV було необхідним для аналізу вірогідності досягнення стійкої вірусологічної відповіді (СВВ). Хворі з тяжкою супутньою патологією, декомпенсованим цирозом печінки, лімфопроліферативними захворюваннями та туберкульозом виключалися з дослідження.

Із 130 хворих коінфекцією HCV/HIV чоловіки склали 88 осіб (68%), жінки — 42 (32%), середній вік  $33,2 \pm 6,4$  років. У пацієнтів із ХГС жінки склали 47 осіб (25,7%), чоловіки — 136 (74,3%), середній вік  $45,1 \pm 7,9$  років. У всіх хворих на коінфекцію HCV/HIV була визначена стадія ВІЧ-інфекції по клінічним, лабораторним показникам (кількість CD4+), однак в мету дослідження не входило визначення залежності рівнів віремії РНК HCV від кількості клітин в периферійній крові.

Проводився аналіз рівня віремії (РНК-HCV) в групах хворих залежно від статусу HIV, та генотипу HCV. Ці дослідження проводились в рамках виконання національної програми по лікуванню коінфекції HCV/HIV, а їх результати розцінювались як вивчення одних із основних предикт-факторів відповіді на антивірусну терапію пегінтерфероном і рибавірином.

### Результати та їх обговорення

На рисунку представлені результати генотипування HCV у 130 пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV та 183 хворих на ХГС.



**Рисунок.** Результати генотипування HCV у пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV та хворих на ХГС

Як видно із представлених даних, в групі пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV частка інфікованих HCV 1 генотипом склала 68 осіб (52,3%), в той час як серед хворих на ХГС — 121 особа (66,1%). Інфекція HCV — 3 генотипом визначалась у 52 (40%) та 57 (31%) відповідно. Характерним для коінфекції HCV/HIV було виявлення дуже рідкого 4 генотипу HCV, який не зустрічався серед хворих на ХГС.

Наступним етапом нашого дослідження було визначення рівня реплікативної активності HCV в залежності від генотипу HCV у пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV та в групі хворих на ХГС. Для цього ми вивчали концентрацію РНК HCV в сироватці в обох популяціях хворих в залежності від генотипу HCV. Приймаючи до уваги те, що більш ніж 90% були інфіковані 1 і 3 генотипом HCV, ми досліджували рівні віремії РНК HCV в групах хворих на коінфекцію HCV/HIV 1 генотипом та 3 генотипом HCV.

Аналогічні дослідження були проведені в групі пацієнтів з моноінфекцією. В таблиці представлена концентрація РНК HCV в обох групах досліджуваних в залежності від інфекцій HCV 1 та HCV 3 генотипом.

В таблиці показано, що частка пацієнтів, інфікованих 3 HCV генотипом в групі інфікованих 3 HCV була вища, ніж у хворих на ХГС. Так інфекція 3 HCV генотипом при коінфекції HCV/HIV склала 43,4% при моноінфекції 32% ( $p=0,1$ ). Активність АлТ, як біохімічний маркер ступені запального процесу в печіночній паренхімі, була вище у хворих на коінфекцію в порівнянні із хворими ХГС поза залежністю від генотипу HCV. Слід відмітити, що активність АлТ може залежати не тільки від рівня реплікативної активності HCV, але і від гепатоксичності лікувальних препаратів. В групі коінфікованих 90 із 130 пацієнтів (69,2%) отримували антиретровірусну терапію, із них 56 осіб (62,2%) — з включенням азідотимідину та 34 хворих (37,8%) — з включенням тенофовіру.

Шістьом пацієнтам антиретровірусна терапія була призначена в процесі лікування HCV-інфекції.

Середні показники активності АлТ в групі хворих із коінфекцією були в 2–2,5 разів вище, ніж у пацієнтів з моноінфекцією:  $121,3 \pm 27,4$  о/мл і  $64,1 \pm 23,4$  о/мл ( $p < 0,001$ ). Ця тенденція зберігалась і при аналізі активності ензиму між групами в залежності від генотипу HCV. Так серед інфікованих HCV/HIV з інфекцією 1 генотипом HCV середня активність АлТ склала  $113 \pm 24,1$  о/мл, в групі хворих на ХГС —  $56,7 \pm 20,4$  м ( $p < 0,001$ ). При інфекції 3 генотипом HCV:  $132 \pm 33,2$  о/мл та  $71,2 \pm 27,5$  о/мл відповідно ( $p < 0,001$ ).

При аналізі рівнів віремії РНК HCV у групах пацієнтів із коінфекцією HCV/HIV та ХГС показано, що у пацієнтів з інфекцією 1 генотипом HCV в групах коінфікованих середній рівень РНК HCV склав  $2,3 \cdot 10^7 \pm 1,1 \cdot 10^5$  МО/мл, при моно інфекції —  $3,7 \cdot 10^5 \pm 1,5 \cdot 10^5$  МО/мл ( $p < 0,001$ ), порівняно із рівнем віремії в групах з інфекцією 3 генотипом HCV:  $8,3 \cdot 10^6 \pm 2,1 \cdot 10^5$  МО/мл та  $4,9 \cdot 10^5 \pm 2,0 \cdot 10^5$  МО/мл ( $p < 0,001$ ).

Вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) і гепатиту С мають спільні шляхи поширення (насамперед спільне використання шприців при внутрішньовенному введенні наркотиків), тому HCV-інфекція часто зустрічається у ВІЛ-інфікованих. У світі загальна кількість пацієнтів з коінфекцією становить принаймні 4–5 млн осіб. Довгий час проблема хронічного гепатиту С не мала великого клінічного значення для ВІЛ-інфікованих, так як вони досить швидко вмирали від опортуністичних захворювань, пов'язаних із синдромом набутого імунодефіциту (СНІД). Ситуація змінилась в 1996 році, коли була впроваджена високоактивна антиретровірусна терапія (АРТ), яка призвела до значного зниження ризику розвитку опортуністичних інфекцій та збільшенню виживаності ВІЛ-інфікованих. У цих умовах зростає роль хронічного гепатиту С, який вийшов на одне з перших місць в структурі захво-

**Таблиця.** Рівень віремії РНК-HCV та активності АлТ у сироватці крові хворих з коінфекцією HCV/HIV та ХГС при інфекції 1 і 3 генотипами HCV

| Групи хворих               | Генотип HCV | Кількість пацієнтів | АлТ Ед/мл        | РНК-HCV МЕ/мл                         |
|----------------------------|-------------|---------------------|------------------|---------------------------------------|
| Коінфекція HCV/HIV (n=120) | 1 HCV       | 68 (56,6%)          | $113 \pm 24,1^*$ | $2,3 \cdot 10^7 \pm 1,1 \cdot 10^5^*$ |
|                            | 3 HCV       | 52 (43,4%)          | $132 \pm 33,2^*$ | $8,3 \cdot 10^6 \pm 2,1 \cdot 10^5^*$ |
| ХГС (n=178)                | 1 HCV       | 121 (68%)           | $56,7 \pm 20,4$  | $3,7 \cdot 10^5 \pm 1,5 \cdot 10^5$   |
|                            | 3 HCV       | 57 (32%)            | $71,2 \pm 27,5$  | $4,9 \cdot 10^5 \pm 2,0 \cdot 10^5$   |

\* —  $p < 0,001$

руваності та смертності пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. HCV-інфекція довгий час протікає безсимптомно і зазвичай призводить до розвитку важкого ураження печінки через роки після інфікування, проте ВІЛ-інфекція прискорює прогресування гепатиту С, тому ефективно його лікування стало пріоритетним завданням в ВІЛ-інфікованих [9, 10].

Проведені дослідження в групі пацієнтів із коінфекцією продемонстрували збільшення частки пацієнтів з інфекцією 3 генотипом HCV. Ці відмінності порівняно із хворими на ХГС є очікуваними, оскільки 3 генотип HCV циркулює переважно в групі споживачів ін'єкційних наркотиків.

Вивчення реплікативної активності HCV продемонструвало високі рівні віремії у пацієнтів з коінфекцією, що може суттєво знижувати імовірність індукції стійкої вірусологічної відповіді на терапію петінтерфероном та рибовирином.

## Висновки

1. В групі пацієнтів з коінфекцією HCV/HIV визначається більш висока частота інфекції 3 генотипом HCV в порівнянні із хворими на хронічний гепатит С, що характерно для осіб, інфікованих HCV в результаті парентерального споживання наркотиків.

2. Дослідження рівня реплікативної активності HCV продемонструвало, що найбільш високі рівні віремії реєструвались у хворих коінфекцією HCV/HIV. Найбільш висока концентрація РНК HCV документована у пацієнтів із коінфекцією 1 генотипом HCV.

**Перспективи подальших досліджень** направлені на вивчення реплікативної активності HCV в залежності від стадії ВІЛ-інфекції та режимів антиретровірусної терапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Визначення специфічних серологічних маркерів гепатитів В і С у ВІЛ-інфікованих осіб / Т.А. Сергеева, О.М. Кислих, О.В. Максименко, В.Р. Шагіян // Лабораторна діагностика. — 2007. — № 2. — С. 12–18.
2. ВІЛ-інфекція в Україні // Інформаційний бюлетень № 37 МОЗ України, ДУ “Український центр профілактики і боротьби зі СНІД ом МОЗ України”, ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”. — К., 2012. — С. 81.
3. Колесникова Е.В. Особенности поражения печени при ВИЧ-инфекции / Е.В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 5. — С. 100–104.
4. Національна оцінка ситуації з ВІЛ/СНІДу в Україні станом на початок 2012 року. Держслужба України з питань протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та інших соціальнонебезпечних захворювань, ДУ “Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України”, Бюро ВООЗ в Україні, МБФ “Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні”, Об'єднана програма ООН з ВІЛ/СНІДу, — К., 2012. — С.12.
5. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women co-infected with hepatitis C virus / A. Kovacs, R. Karim, W. Mack [et al.] // J. Infect. Dis. — 2010. — 201 (6). — P. 823–834.
6. Challenges and opportunities for hepatitis C drug development in HIV-HCV co-infected patients / V. Soriano, K.E. Sherman, J. Rockstroh, D. Dieterich, D. Back, M. Sulkowski, M. Peters // AIDS. — 2011. — V. Aug 23. [Epubaheadofprint].
7. Effects of HCV co-infection on apoptosis of CD4+ T-cells in HIV-positive patients / C. Korner, B. Kramer, D. Schulte et al. // Clin. Sci. (Lond). — 2009. — Vol. 116 (12). — P. 861–870.
8. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults / J. Rockstroh, S. Bhagani, Y. Benhamou et al. // HIV Med. — 2008. — Vol. 9 (2). — P. 82–88.
9. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression / T. Chen, E. Ding, I. Seage, A. Kim // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 49 (10). — P. 1605–1615.
10. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients co-infected with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis / A. d'ArminioMonforte, A. Cozzi-Lepri, A. Castagna et al. // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 49 (4). — P. 612–622.
11. Viral hepatitis and HIV co-infection / V. Soriano, E. Vispo, P. Labarga et al. // Antiviral Res. 2010. — Vol. 85 (1). — P. 303–315.

## РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И РЕПЛИКАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ HCV У ПАЦИЕНТОВ С КОИНФЕКЦИЕЙ HCV/HIV И БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

С.В. Федорченко, С.Н. Антоняк

ГУ “Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМНУ”, Киев  
При исследовании генотипов HCV в группе пациентов с коинфекцией HCV/HIV и больных хроническим гепатитом С установлено: существенное увеличение количества пациентов с инфекцией 3 генотипом HCV — 40% при коинфекции и 31,0% при моно инфекции. Репликативная активность HCV была значительно выше у пациентов с коинфекцией HCV/HIV по сравнению с больными хроническим гепатитом С. Наиболее высокие уровни вирусемии регистрировались в группе с коинфекцией HCV/HIV, инфицированные 1 генотипом HCV.

**Ключевые слова:** коинфекция HCV/HIV, хронический гепатит С, уровень вирусемии.

## DISSEMINATION OF GENOTYPES AND REPLICATIVE ACTIVITY OF HCV-COINFECTED PATIENTS HCV/HIV AND CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

S.V. Fedorchenko, S.N. Antoniuk

SI" The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases. Of NAMS of Ukraine"

In the study of genotypes of HCV in patients coinfecting with HCV / HIV and chronic hepatitis C patients found : a significant increase in the number of patients infected with HCV genotype III — 40% for coinfection and 31.0% for mono infection. HCV replicative activity was significantly higher in patients coinfecting with HCV / HIV compared with patients with hepatitis C chronic. The highest levels of viremia were detected in the group coinfecting with HCV / HIV, infected with HCV genotype 1.

**Key words:** coinfection HCV / HIV, chronic hepatitis C viremia.

УДК 111.821+616-039.3-06:578.825+616-009

А.О. Руденко, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко, Б.А. Пархоμεць, В.Ю. Луценко, Ж.П. Сидорова

## КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА НАСЛІДКИ ГЕРПЕСВІРУСНИХ УРАЖЕНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ З ПОЛІОРГАННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України", м. Київ

Відібрано 74 хворих на герпесвірусну інфекцію, з яких у 59 віруси знаходились в стадії реактивації (1 група) та 15 — персистенції (2 група). В обох групах переважали жінки, хворіли особи працездатного віку, в групах з реактивацією вірусів захворювання перебігало тяжче, з персистенцією — переважно в формі середньої тяжкості.

Співставлення поліорганичних порушень у хворих з герпесвірусними ураженнями нервової системи показало більшу її вираженість у хворих з реактивацією герпесвірусів. Так, лімфаденопатія спостерігалась в 1-й групі у 25,4% проти 6,7% в 2-й групі, аутоімунний тиреоїдит у 16,9%, в 2-й групі його не зафіксовано. Реактивація герпесвірусів у 11,9% супроводжувалась бронхітом, при персистенції його не було.

Вивчені неврологічні синдроми в обох групах хворих на момент виписки зі стаціонару та через 1, 3, 6, 12 місяців — церебрастенічний, вестибуло-атактичний, лікворно-гіпертензивний, вегетативна дисфункція, пірамідні та когнітивні порушення.

Через один рік в групі з реактивацією герпесвірусів церебрастенічний, лікворно-гіпертензивний синдроми, вегетативна дисфункція залишались у 6,9%, пірамідні порушення у 8,5%, вестибуло-атактичний синдром у 12,0%, когнітивні порушення у 1,7%, в групі з персистенцією — церебрастенічний синдром у 6,7%. Одування

наступило у 32,0% хворих з реактивацією герпесвірусів та у 60,0% на фоні персистенції. Рецидиви з повторною госпіталізацією спостерігались у 20,8% при реактивації герпесвірусів та у 20,0% при їх персистенції.

**Ключові слова:** герпесвіруси, реактивація, персистенція, ураження нервової системи, поліорганна патологія, наслідки.

Герпесвірусні інфекції — це група антропонозних інфекційних захворювань, які викликаються вірусами родини герпесу *Herpesviridae*, та перебігають у вигляді інфарантних, субклінічних і клінічно маніфестних форм [12].

За даними ВОЗ, захворювання, пов'язані з вірусами простого герпесу, займають друге місце (15,8%) після грипу (35,8%), як причина смерті від вірусних інфекцій [4]. Вірусами простого герпесу інфіковано 65–90% дорослого і дитячого населення планети [19]. Вважається, що до 15-го року життя 70–90% людей інфіковані щонайменше 8-ма клінічно значимими герпесвірусами, тобто число потенційних пацієнтів, які потребують профілактики чи лікування, досить велике. У розвинутих країнах такі люди становлять 5–8%, у слаборозвинених — до 15% від загальної кількості населення [3, 7, 13]. На території СНД на хронічні герпесвірусні захворювання страждають не менше 22 млн людей. За даними глобального огляду герпесвірусних

© А.О. Руденко, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко, Б.А. Пархоμεць, В.Ю. Луценко, Ж.П. Сидорова