

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Л.В. Мороз, К.Ю. Романчук

Резюме. Проанализировано прогностическое значение полиморфизма гена *IL28b* относительно успешности противовирусной терапии у 155 больных хроническим гепатитом С (63,9% мужчин и 36,1% женщин). Молекулярно-генетический анализ полиморфизма гена *IL-28B* (*rs12979860*), расположенного на расстоянии 3 тыс. пар нуклеотидов от гена *IL28B*, с использованием полимеразно-цепочечной реакции позволяет прогнозировать успешность комбинированного противовирусного лечения *PegIFN α-2a* и *рибавирином*, а наличие генотипа *C/C* предиктором стойкого вирусологического ответа у больных с 1-м генотипом вируса *HCV* и обеспечивать 76,4% стойкого вирусологического ответа.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, ген *IL-28B*, лечение

PREDICTING THE EFFECTIVENESS OF PHARMACOTHERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON GENETIC FACTORS

L.V. Moroz, K.Yu. Romanchuk

Summary. The prognostic value of the gene *IL-28B* polymorphism as regards the successful antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. The article presents the analysis of prognostic value of the gene *IL-28b* as regards the successful antiviral therapy in 155 patients with chronic hepatitis C (63,9% male and 36,1% of female subjects). The molecular genetic analysis of the polymorphism of gene *IL-28B* (*rs12979860*), located on the distance of 3 thousand nucleotides pairs from the gene *IL-28b*, with the use of chain polymerase reaction, allows prognosis of the future success of the combined antiviral treatment with *PegIFN α-2a* and *ribavirin*; the presence of genotype *C/C* can predict the stable viral response in 76,4% patients with *CHC*.

Key words: chronic hepatitis C, gene *IL-28B*, treatment

УДК:616.36 – 002:616.98 (477.44)

ЧАСТОТА ВИЗНАЧЕННЯ МАРКЕРІВ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ В ТА С У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Л.В. Мороз, І.А. Матковський, Т.О. Мельник

Резюме. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) зростає розповсюдженість ВІЛ-інфекції, вірусних гепатитів В і С та негативні наслідки впливу цих інфекцій на здоров'я населення.

Ключові слова: вірусний гепатит В (ВГВ), вірусний гепатит С (ВГС), ВІЛ-інфекція, *HBsAg*, анти-*HCV*, Вінницька область

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на кінець 2010 року у світі проживало близько 34 мільйонів осіб з ВІЛ-інфекцією/СНІДом [1]. Рівень вірусного гепатиту С (ВГС) у світі становить близько 150–170 мільйонів осіб. Розповсюдженість хронічного вірусного гепатиту В (ВГВ) у світі складає 350–400 мільйонів осіб [2, 3, 8, 9]. Тоді як розповсюдженість ВГВ у різних країнах коливається від 0,2% до 20% [2, 4]. В Україні рівень інфікування населення становить 2–7%. Рівень ВГВ у різних групах ВІЛ-інфікованих у Європейському регіоні за даними ВОЗ в 2010 р. [4, 8] становить: серед споживачів ін'єкційних наркотичних засобів (СІН) – 7–10%, серед гомосексуалів (ЧСЧ) – 9–17%, серед гетеросексуалів – 4–6%. Рівень вірусного гепатиту С (ВГС) у ВІЛ-інфікованих відповідно становить: серед СІН – 70–95%, серед гомосексуалів – 1–12%, серед гетеросексуалів – 9–27% [4, 8]. Вважається, що ризик інфікування гепатитом В при потраплянні крові можливий до 30%, гепатитом С до 3%, ВІЛ-інфекцією до 0,3% в загальній популяції. Однак у ВІЛ-інфікованих при безпосередньому контакті із кров'ю (споживання ін'єкційних наркотиків) рівень хронічного ВГС вищий приблизно в 10 разів, ніж хронічного ВГВ [7]. Протилежна тенденція спостерігається при статевому шляху інфікування, коли рівень інфікування ВГВ може бути в 2–10 разів вищим ніж ВГС. Вочевидь, що у випадку із рівнем розповсюдженості вірусних гепатитів В та С механізм передачі інфекції має певне значення [3, 7, 8]. Певна частка пацієнтів інфікована трьома вірусами. Тож діагностика вірусних гепатитів у ВІЛ-інфікованих покращує розуміння епідеміології цих захворювань та впливає на вибір тактики лікування [4, 5, 6].

Мета дослідження. Здійснити ретроспективне дослідження розповсюдженості маркерів вірусних гепатитів В та С серед ВІЛ-інфікованих осіб Вінницької області.

Матеріали та методи

В ході даної роботи було здійснено аналіз скринінгових досліджень ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних осіб на маркери вірусних гепатитів В та С, що проводився на базі КЗ «Вінницький обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом» (КЗ «ВОЦПБС»). Дані накопичувались та фіксувались за допомогою Microsoft Excel впродовж двох років з липня 2011 р. по червень 2013 року включно. В дослідження увійшло 1547 ВІЛ-інфікованих осіб та 2955 ВІЛ-негативних осіб. Виключенню підлягали випадки повторного обстеження пацієнтів (174 особи). Інформація, без ідентифікації особи (анонімна), що внесена в файл, включає наступне: вік, стать, ВІЛ-статус пацієнта, шлях інфікування у випадку ВІЛ позитивного результату, результати тестування на HBsAg та анти-HCV. Усі ВІЛ-інфіковані особи, включені в дослідження мали попередньо підтверджений, ВІЛ-позитивний статус та встановлений діагноз ВІЛ-інфекції, оскільки в межах даного

дослідження визначення ВІЛ-статусу не проводилось. Контрольна група складалась в переважній більшості з осіб молодого віку у віковій категорії до 20 та 20–29 років. Тестування на HBsAg та анти-HCV було здійснено за допомогою імуоферментного аналізу з використанням спектрофотометра «Sanrise RC» та тест-систем вітчизняного виробництва «Вітротест», «DSHBsAg», «DSанти-HCV». Отримані позитивні результати було піддано повторній перевірці, з метою уникнення діагностичних неточностей та враховано підтверджені позитивні результати. Тест-системи використовувались відповідно до інструкцій виробника та регламентуючих нормативних документів. Статистичну обробку було здійснено з визначенням абсолютних значень, відсоткового співвідношення та значимості отриманих показників (рівень достовірності $p < 0,05$ вважався статистично значимим).

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом в ході ретроспективного дослідження було проаналізовано результати обстеження на HBsAg та анти-HCV 4502 осіб, серед яких 1547 мали ВІЛ-позитивний статус, з них 54,9% – чоловіки, 45,1% – жінки. За віковою структурою при стратифікації за 4 віковими групами, більшість ВІЛ-позитивних чоловіків (56,1%) були віком 30–39 років; 42,8% жінок були у віці 20–29 років та 39,9% – у віці 30–39 років, що загалом становило 82,7% обстежених ВІЛ-позитивних жінок (табл. 1). Слід зазначити, що наявність

Таблиця 1

Частка визначення маркерів вірусних гепатитів В та С у ВІЛ-інфікованих осіб за віком та статтю

Вікові групи, роки (n)		Відсутні маркери у ВІЛ-інфікованих		ВГВ (HBsAg)		ВГС (анти-HCV)		В + С (HBsAg + анти HCV)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1		2		3		4		5	
Чоловіки	< 20 (11)	11	100	-	-	-	-	-	-
	20 – 29 (156)	75	48,1	10	6,4	65	41,7	6	3,8
	30 – 39 (477)	128	26,8	4	0,8	312	65,5	33	6,9
	40 і > (206)	88	42,7	5	2,4	108	52,5	5	2,4
	Всього (850)	302	35,5	19	2,2	485	57,1	44	5,2
Жінки	< 20 (12)	8	66,7	1	8,3	3	25	-	-
	20 – 29 (299)	239	79,9	8	2,7	49	14,4	3	1
	30 – 39 (279)	191	68,5	5	1,8	81	29	2	0,7
	40 і > (108)	76	70,3	-	-	29	26,9	3	2,8
	Всього (699)	515	73,7	14	2	162	23,2	8	1,1
ВСЬОГО: (1547)		817	52,7	33	2,1	647	41,8	52	3,4

маркерів вірусних гепатитів враховувалося таким чином, що сума відсоткових та абсолютних показників у одній стрічці становила відповідно 100% та відповідала загальній кількості пацієнтів даної категорії. Тобто, наявність маркерів обох гепатитів В і С було враховано лише тільки відповідно у колонку 5 (HBsAg + анти HCV), та не враховано в колонці 3 (лише HBsAg) та 4 (лише анти-HCV).

Встановлено, що серед 1547 ВІЛ-позитивних пацієнтів рівень маркеру ВГС (анти HCV) становив 41,8% (від 14,4% до 65,5%), при чому серологічний маркер частіше зустрічався у чоловіків віком 30–39 років та у жінок старше 40 років. Найбільший рівень маркеру ВГВ (HBsAg) було виявлено у чоловіків (6,4%) та жінок (8,3%) віком 20–29 років та < 20 років відповідно, однак на загальний рівень інфікування ВГВ ВІЛ-позитивних осіб, що склав 2,1% це суттєво не вплинуло у зв'язку із малою чисельністю даних вікових груп. Достовірних відмінностей за наявністю HBsAg (моноінфекція) у ВІЛ-інфікованих чоловіків та жінок виявлено не було. При аналізі виявлення маркерів гепатитів В + С (HBsAg + анти HCV) було встановлено рівні від 0,7% (жінки 30–39 років) до 6,9% (чоловіки 30–39 років), у категорії до 20 років обох маркерів одночасно не виявлено у жодному випадку. Загалом найбільш ураженою категорією ко-інфекцією гепатитів В + С за даними серологічного скринінгу можна вважати ВІЛ-позитивних чоловіків віком 30–39 років.

Відсоток виявлених маркерів анти-HCV виявився у 2,5 рази (57,1% проти 23,2%) та анти-HCV+ HBsAg у 4,7 разів (5,2% проти 1,1%) вищим у ВІЛ-позитивних чоловіків ніж у ВІЛ-позитивних жінок ($p < 0,001$) (рис. 1). Тож спостерігається достовірна різниця між підгрупою чоловіків та жінок. Однак слід зазначити, що підсумувавши загальну кількість пацієнтів із виявленим маркером гепатиту В (HBsAg та анти-HCV+ HBsAg) та їх відсоткову частку можна також спостерігати статистично значиму різницю з рівнем достовірності $p < 0,001$ між ВІЛ-позитивними чоловіками та ВІЛ-позитивними жінками (кров ВІЛ-позитивних чоловіків містить HBsAg в 2,4 рази частіше ніж жінок).

Як групи порівняння було використано результати обстеження на маркери ВГВ та ВГС ВІЛ-негативних осіб, серед яких маркери було виявлено у 9% чоловіків та 17,2% жінок. Достовірних відмінностей у рівнях маркерів вірусних гепатитів між чоловіками та жінками групи порівняння не виявлено (табл. 2).

В ході подальшого аналізу було здійснено порівняння наявності маркерів ВГВ та ВГС ВІЛ між групами ВІЛ-інфікованих та ВІЛ-негативних (рис. 2). Відсоток анти-HCV у 6,2 рази (41,8% проти 6,7%) та анти-HCV+ HBsAg у 17 разів (3,4% проти 0,2%) вищим у ВІЛ-позитивних проти ВІЛ-негативних з рівнем достовірності $p < 0,001$.

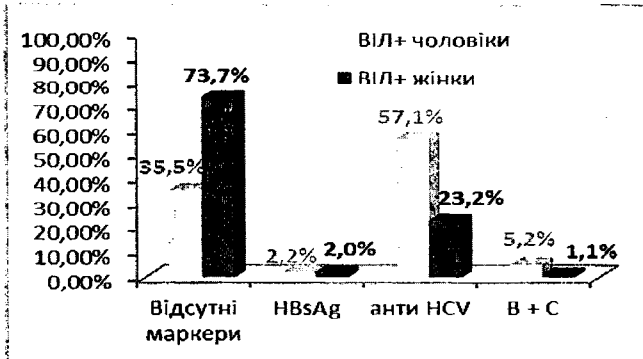


Рис. 1. Порівняльна характеристика наявності маркерів вірусних гепатитів у ВІЛ-позитивних чоловіків та ВІЛ-позитивних жінок

Таблиця 2

Частота визначення маркерів вірусних гепатитів В та С у ВІЛ-негативних осіб за віком та статтю

Кількість (n)	Відсутні маркери у ВІЛ-негативних осіб		ВГВ (HBsAg)		ВГС (анти HCV)		B + C (HBsAg + анти HCV)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ЧОЛОВІКИ								
Всього (2775)	2541	91	57	2,1	171	6,7	6	0,2
ЖІНКИ								
Всього (180)	149	82,8	5	2,8	26	14,4	-	-
ВСЬОГО: (2955)	2690	91	62	2,1	197	6,7	6	0,2

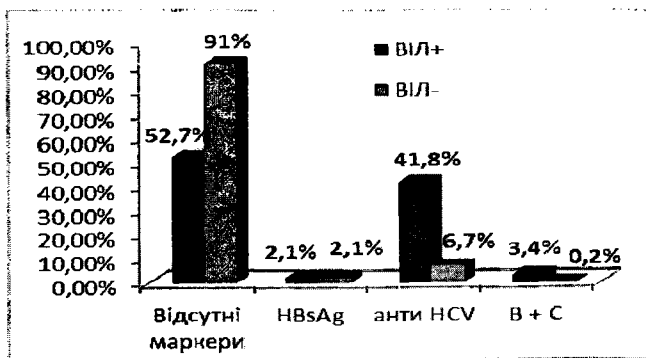


Рис. 2. Порівняльна характеристика наявності маркерів вірусних гепатитів у ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних пацієнтів

Відсоток ВІЛ-позитивних пацієнтів із виявленим маркером гепатиту В (HBsAg та анти-HCV+ HBsAg) також є значимо більшим порівняно з рівнем цих маркерів у ВІЛ-негативних осіб ($p < 0,001$) (кров ВІЛ-позитивних пацієнтів містить HBsAg в 2,4 рази частіше ніж ВІЛ-негативних осіб – 5,5% проти 2,3% відповідно). Хоча при оцінці моноінфікування ВГВ достовірних відмінностей не виявлено.

З метою проведення більш розлогого аналізу було здійснено порівняння відповідних маркерів ВГВ та ВГС окремо між жінками та чоловіками.

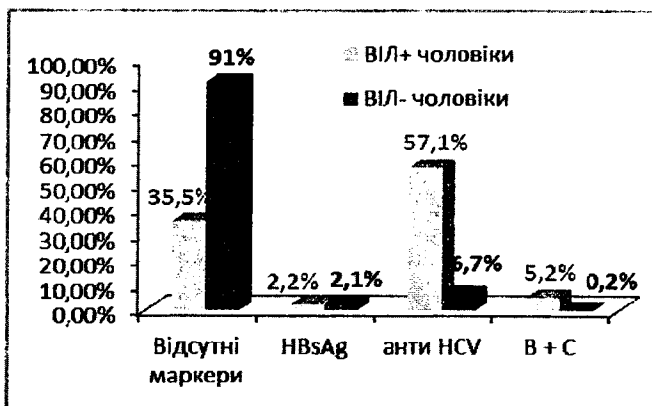


Рис. 3. Порівняльна характеристика наявності маркерів вірусних гепатитів у ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних чоловіків

Очевидно, що простежується достовірно значима різниця при порівнянні ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних чоловіків (Рис. 3). Анти-HCV окремо зустрічається у 8,5 разів частіше ніж у чоловіків з ВІЛ-інфекцією ніж у негативних ($p < 0,001$). HBsAg як в складі моноінфекції так і ко-інфекції зустрічається у 3,1 рази частіше у ВІЛ-інфікованих чоловіків ($p < 0,001$). Однак при порівнянні показників ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних жінок значимих відмінностей виявлено не було.

Враховуючи викладені результати, з метою уточнення причин розподілу маркерів вірусних гепатитів В та С переважно серед ВІЛ-позитивних чоловіків було додатково проведено аналіз ВІЛ-позитивних пацієнтів відповідно до вірогідних шляхів інфікування. При порівнянні відсоткових значень маркерів вірусних гепатитів ВІЛ-позитивних пацієнтів, інфікованих статевим шляхом та парентеральним (рис. 4), з'ясувалось, що рівень маркерів гепатитів В та С у пацієнтів інфікованих парентеральним шляхом достовірно перевищує рівень маркерів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, інфікованих

статевим шляхом (р<0,001). До того ж 84,3% ВІЛ-позитивних пацієнтів, що інфікувались парентеральним шляхом – чоловіки, що пояснює раніше отримані результати. Лише на даному етапі було отримано достовірну різницю моноінфікування ВГВ, а саме серед ВІЛ-інфікованих статевим шляхом рівень HBsAg достовірно перевищував рівень у підгрупі інфікованих парентеральним шляхом (2,7% проти 0% відповідно).

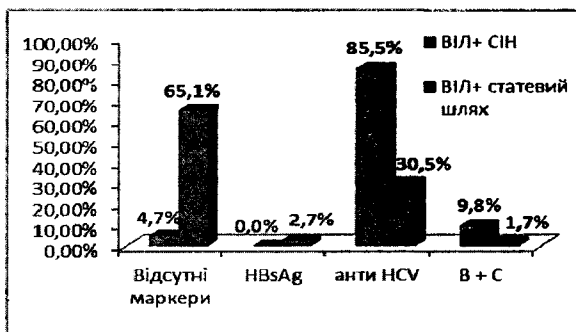


Рис. 4. Порівняльна характеристика наявності маркерів вірусних гепатитів у ВІЛ-позитивних осіб із встановленим анамнезом споживання ін'єкційних наркотичних речовин (СІН) та ВІЛ позитивних, що мали переважно статевий шлях інфікування

Тож підсумовуючи можна зробити висновок про те, що отримана тенденція щодо рівня інфікування вірусними гепатитами у ВІЛ-позитивних пацієнтів відповідає загальносвітовій [8]. Наявність маркерів ВГВ, особливо моноінфікування ВГВ є достовірно більшим у ВІЛ-позитивних осіб, інфікованих статевим шляхом, натомість ВГС – у інфікованих парентеральним шляхом. Жінки, у тому числі ВІЛ-інфіковані уражаються вірусними гепатитами В та С загалом рідше, що також може бути пов'язане із ін'єкційними ризиками, хоча рівень HBsAg при статевому шляху інфікування не відрізняється у чоловіків та жінок. У пацієнтів, інфікованих парентеральним шляхом, наявність HBsAg у більшості випадків супроводжується наявністю анти-HCV. Інформація отримана в даному дослідженні є важливою та потребує подальшого вивчення особливостей розповсюдження вірусних гепатитів В та С у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, а надто в еру високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), коли смертність від ВІЛ/СНІДу зменшується, а захворюваність та смертність, пов'язана із захворюваннями печінки зростає [8, 9, 10]. Загострюється також увага у зв'язку із застосуванням ВААРТ з подвійною активністю щодо ВІЛ-інфекції та ВГВ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [6].

Результати отримані в даному дослідженні є важливими особливо в еру високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), коли зростає захворюваність та смертність, пов'язана із захворюваннями печінки у ВІЛ-інфікованих осіб.

Література

1. Основные факты об эпидемии ВИЧ и достигнутом прогрессе в 2010 году [Электронный ресурс] / Доклад о глобальных ответных мерах на ВИЧ/СПИД ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНЭЙДС // Всемирная организация здравоохранения, 2011. – Режим доступа: http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011.
2. Максимов С.Л. Маркёры хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией и подходы к терапии / С.Л. Максимов, С.П. Царенко, А.В. Кравченко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. XX, № 5. – С. 22–26.
3. Сергеева Т.А. Определение специфических серологических маркеров гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных лиц / Т.А. Сергеева, Е.Н. Кислых, Е.В. Максименюк, В.Р.Шагинян // Лабораторная диагностика. – 2007. – № 2. – С. 12–18.
4. Гепатит В и ВИЧ-инфекция: Клинический протокол для Европейского региона // ВОЗ: Европейское региональное бюро, 2011. – 33 с.
5. Brook G. British HIV Association guidelines for the management of co-infection with HIV-1 and hepatitis B or C virus / G. Brook, J. Main, M. Nelsonat [et all.] // HIV Medicine. – 2010. – Vol. 11. – P. 1–30.
6. Iser D.M. Future directions in the treatment of HIV–HBV coinfection / D.M. Iser, S.R. Lewin // HIV Therapy. – 2009. – Vol. 3(4). – P. 405 – 415.
7. HIV and Liver Disease : [a textbook] / [Edited by Kenneth E. Sherman]. – New York: Springer, 2012. – 224 p.
8. Emiroglu N. Viral hepatitis burden and policy directions in the European region of WHO / N. Emiroglu // Summit Conference on Hepatitis B and C, 14–15 October 2010. – Brussels, 2010. – 20 p.
9. McMahon B.J. Epidemiology and natural history of hepatitis B / B.J. McMahon // Seminars in Liver Disease. – 2005. – Vol.25 (Suppl 1). – P. 3–8.
10. Sulkowski M.S. HIV – Hepatic Disease in HIV-Infected Patients / M.S. Sulkowski. – 2012. – 43 p.

ЧАСТОТА ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ

Л.В. Мороз, И.А. Матковский, Т.А. Мельник

Резюме. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) возрастает распространённость ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С, а также негативные последствия влияния этих инфекций на здоровье населения.

Ключевые слова: вирусный гепатит В (ВГВ), вирусный гепатит С (ВГС), ВИЧ-инфекция, HBsAg, анти-HCV, Винницкая область

L.V. Moroz, I.A. Matkovskiy, T.O. Melnyk

Summary. According to the World Health Organization (WHO), the prevalence of HIV-infection, viral hepatitis B and C and negative consequences for people health are growing. To conduct a retrospective study of HBV and HCV markers seroprevalence among HIV-infected people since July 2011 till June 2013. The estimation of viral hepatitis enzyme immunoassays screening results was conducted among HIV-infected people between July 2011 and June 2013.

Key words: viral hepatitis B, viral hepatitis C, HIV-infection, HBsAg, anti-HCV, Vinnytsya region

УДК 616-037:616-006.37:576.859.8:616.3-002

ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С ПРИ КОМБІНАЦІЇ АЛЕЛЬНИХ ГЕНОТИПІВ ПРОЗАПАЛЬНОГО (IL-1 β) ТА ПРОТИЗАПАЛЬНОГО (IL-10) ЦИТОКІНІВ

Л.В. Мороз, І.В. Яцик

Резюме. В роботі представлено результати аналізу перебігу хронічного гепатиту С (ХГС) при наявності комбінації алейних генотипів генів IL-1 β та IL-10 у 97 хворих на ХГС. Контрольну групу склали 92 здорові особи. Встановлено, що серед хворих на ХГС та здорових осіб найчастіше зустрічалася гетерозиготна комбінація генотипів – 511 СТ гену IL-1 β та -1082 ГА гену IL-10. Комбінація СТ АА мала профіброгенну дію, частіше виявляючись у хворих з швидким прогресуванням ХГС ($p=0,0022$). З протизапальним ефектом асоціювались СТ GG (згідно даних біопсії печінки, $p=0,0326$) та СС GG (згідно рівня АЛТ, $p=0,0071$) комбінації алейних генотипів.

Ключові слова: хронічний гепатит С, прогресування захворювання, гени цитокінів

В основі перебігу хронічного гепатиту С лежить прогресування патологічних змін в тканині печінки з формуванням фіброзу, цирозу, декомпенсації останнього та можливим виникненням гепатоцелюлярної карциноми. На характер перебігу хронічного гепатиту С (ХГС) значний вплив має цитокінова система [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. З'ясовано, що при ВГС-інфекції (вірус гепатит С) відбувається зміна рівноваги запальних та протизапальних цитокінів. Ушкодження печінкової тканини з розвитком фібротичних і некротичних змін пов'язано з запальними процесами в тканині органу і рівнем продукції прозапальних цитокінів [8]. Так, високий рівень IL-1 β (прозапальний, Th1-похідний інтерлекін) сприяє прогресуванню фіброзу печінки. І навпаки, введення IL-10 (протизапальний, Th2-похідний інтер-