ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА МАВИРЕТ В ЛЕЧЕНИИ ГЕПАТИТА С У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

П.М Куркутова., Понамарева О.А.

ГБУЗ «ИОЦ СПИД», г. Иркутск ,2023

Актуальность работы

- ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С по-прежнему являются серьёзными и распространенными инфекциями, приводящими к высокой заболеваемости и смертности населения во всем мире.
- В Иркутской области по статистике Иркутского СПИД центра зафиксировано 14088 детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, в том числе за 2022 год 610 детей, у 247 из них установлен диагноз перинатальной ВИЧ-инфекции, и у 22 детей ко-инфицирование ВИЧ/ВГС .
- При коинфекции ВИЧ и вирусом гепатита С имеет место ускоренное прогрессирование ВИЧ-инфекции, при этом сопутствующий гепатит С может снижать эффективность проводимой антиретровирусной терапии. Поэтому лечение гепатита С является актуальным, а оценка прямых и косвенных маркеров вирусного гепатита С особенно важна для назначения, мониторинга и оценки эффективности применяемой терапии.

Цель работы: Оценить прямые и косвенные лабораторные маркеры эффективности применения препарата «Мавирет» у ВИЧ-инфицированных детей с отягощенным хроническим вирусным гепатитом С.

Задачи:

- Оценить изменения биологических маркеров на фоне курсового лечения препаратом «Мавирет».
- Отследить частоту встречаемости генотипов HVC в исследуемой группе пациентов.

Объекты и методы исследования

Группа из 22 пациентов

(дети и подростки от 12 до 17 лет)

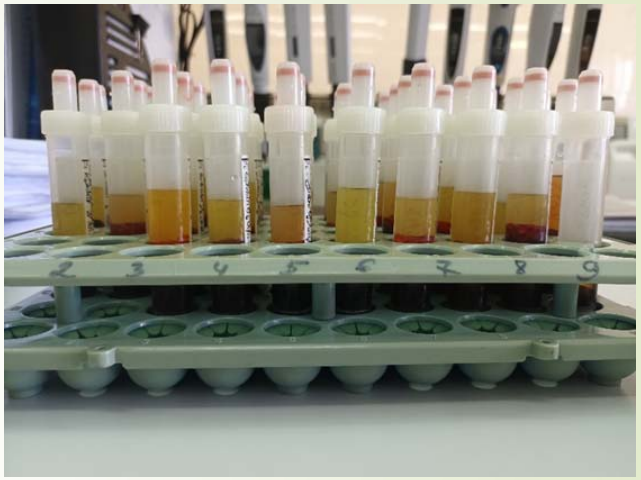

Рис.1 Образцы крови пациентов

Препарат Мавирет®
(Фурнье Лабораториз Ирлэнд Лимитед, Ирландия)

Рис.2. Лекарственный препарат «Мавирет»

Лабораторные маркеры HVC

Прямые маркеры:
молекулярная диагностика (ПЦР): качественный и количественный анализ выявления HVC

Косвенные маркеры:
Трансаминазы (АЛТ и АСТ).

Методы исследования

Молекулярно-биологические (выделение НК, амплификация, генотипирование);
Набор реагентов
РеалБест ВИЧ ПЦР(комплект1) D-0195;
РеалБестДельтаМагHBV/ВГС/ВИЧ (вариант1-16);
РеалБест РНК HCV /ВИЧ –генонип D -0797.

Биохимические-спекторфотометрия (измерения уровня АЛТ/АСТ);

Статистические (критерий согласия Пирсона). Расчёты проводили в пакете программы Past v.4.11.

Рис.3 . Станции Freedom EVOb[фото автора].

Рис. 4. Амплификатор в режиме реального CFX96 TouchTM [фото автора].

Антиретровирусные препараты

RAL – Ралтегравир
3TC - Ламивудин
DTG – Долутегравир
ABC – Абакавир
LPV/RTV - Лопинавир+Ритонавир
RPV/TDF/FTC - Рилпивирин+Тенофовир+Эмтрицитабин

Препарат для лечения вирусного гепатита С

Мавирет-это комбинация двух пангенотипных противовирусных средств прямого действия в фиксированных дозах — глекапревира (ингибитора протеазы NS3/4A) и пибрентасвира (ингибитора NS5A), воздействующих на различные этапы жизненного цикла вируса гепатита С.

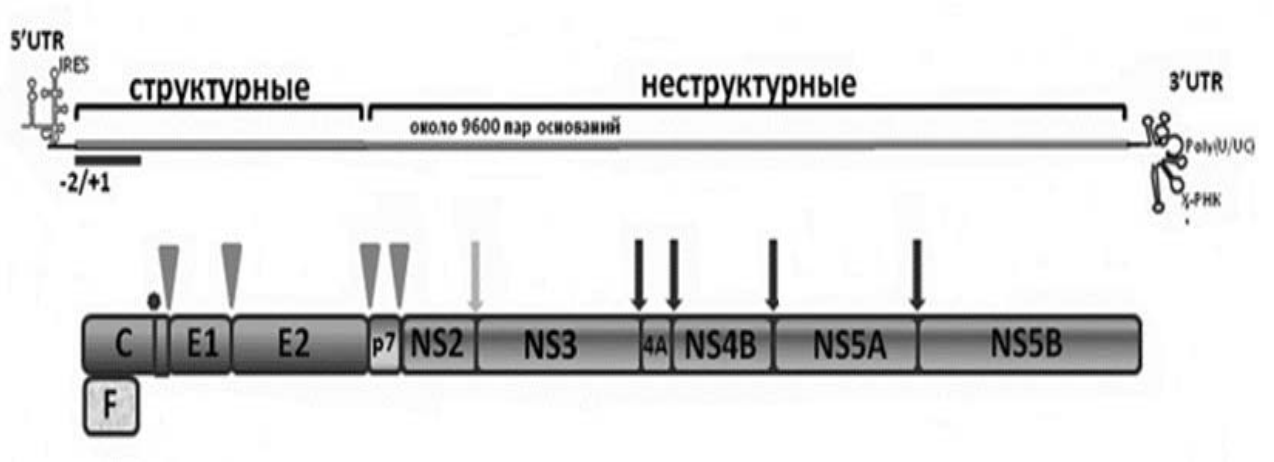

Рис.7. Организация генома вируса гепатита С.

Результаты

Таблица 1

Вирусная нагрузка низкая до 100000			Вирусная нагрузка средне-высокая от 400000 до 100000000			Вирусная нагрузка высокая от 100000000		
Фиброз по шкале METAVIR	ПЦР РНК HCV	Б/х крови: АЛТ/АСТ, МЕ/мл	Фиброз по шкале METAVIR	ПЦР РНК HCV	Б/х крови: АЛТ;АСТ, МЕ/мл	Фиброз по шкале METAVIR	ПЦР РНК HCV	Б/х крови: АЛТ;АСТ, МЕ/мл
1F0	35310	75/49	1F2	417212	66/46	F0	1142503	24/16
F0	39000	87/69	F0	490000	72/48	F0	1 211 528	36/28
F0	42172	73/46	F4	510000	37/39	F0	1 291 623	55/28
F0	53162	29/16	F0	560000	50/35	F1	1300000	73/73
F0	83562	38/19	F1	590000	29/24	F0	1349162	39/24
F0	91439	125/66	F0	800000	66/39	F0	3000000	68.7/53.6
			F1	90000	51/45	F0	3200000	127/110
			F0	932000	44/31			
			F0	940000	50/37			

Результаты исследования

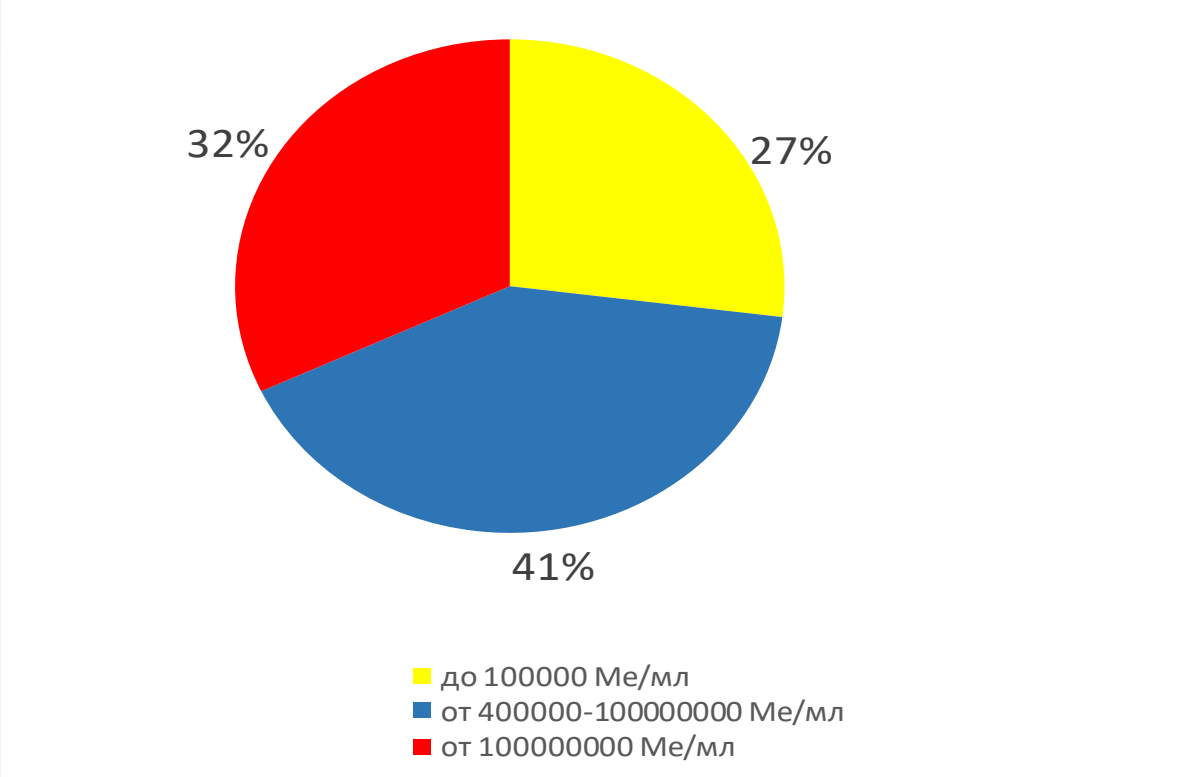

Рис. 8.Показатель вирусной нагрузки вируса гепатита С до начала терапии

Результаты

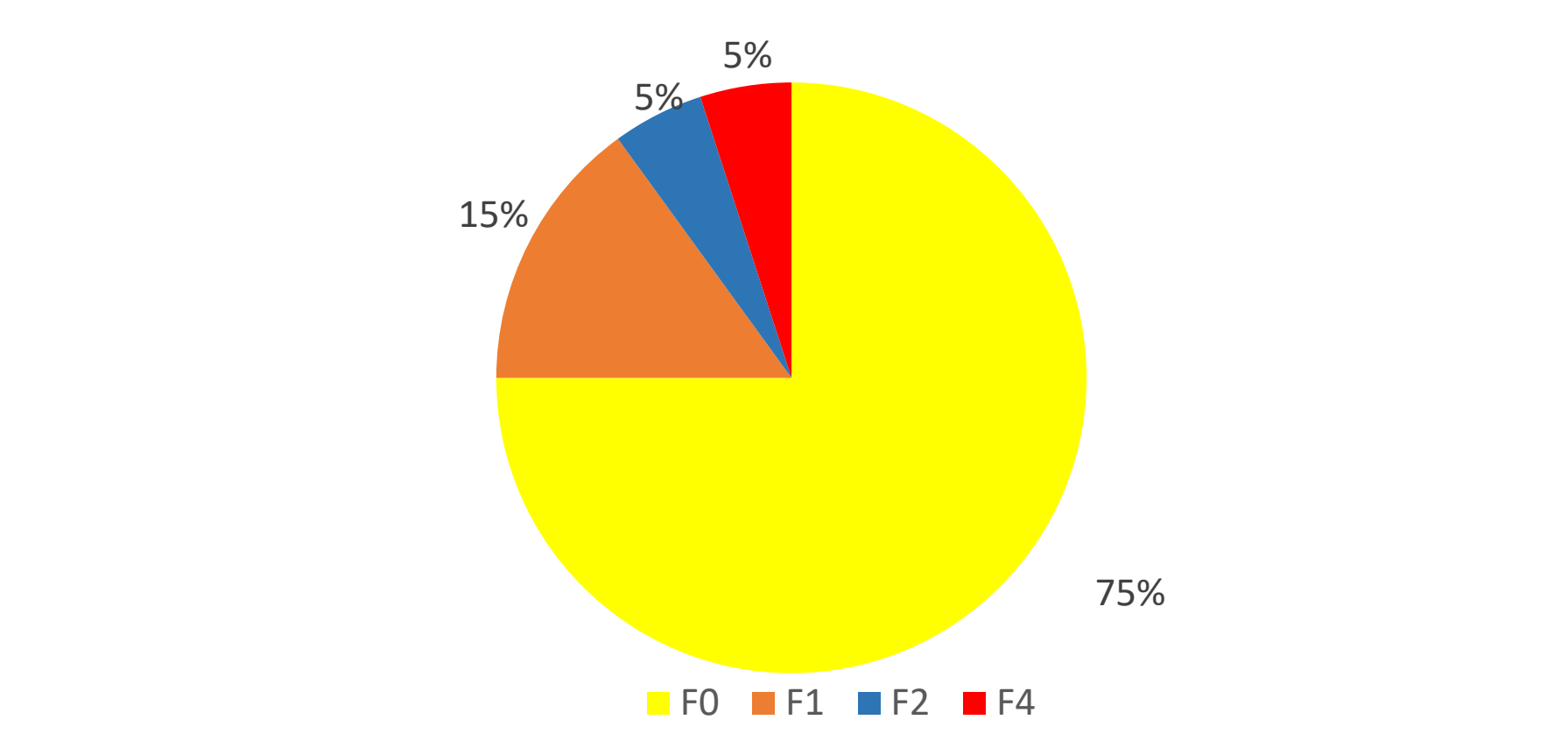

Рис.9. Стадии фиброза печени у детей, обследованных до начала противовирусной терапии

Результаты

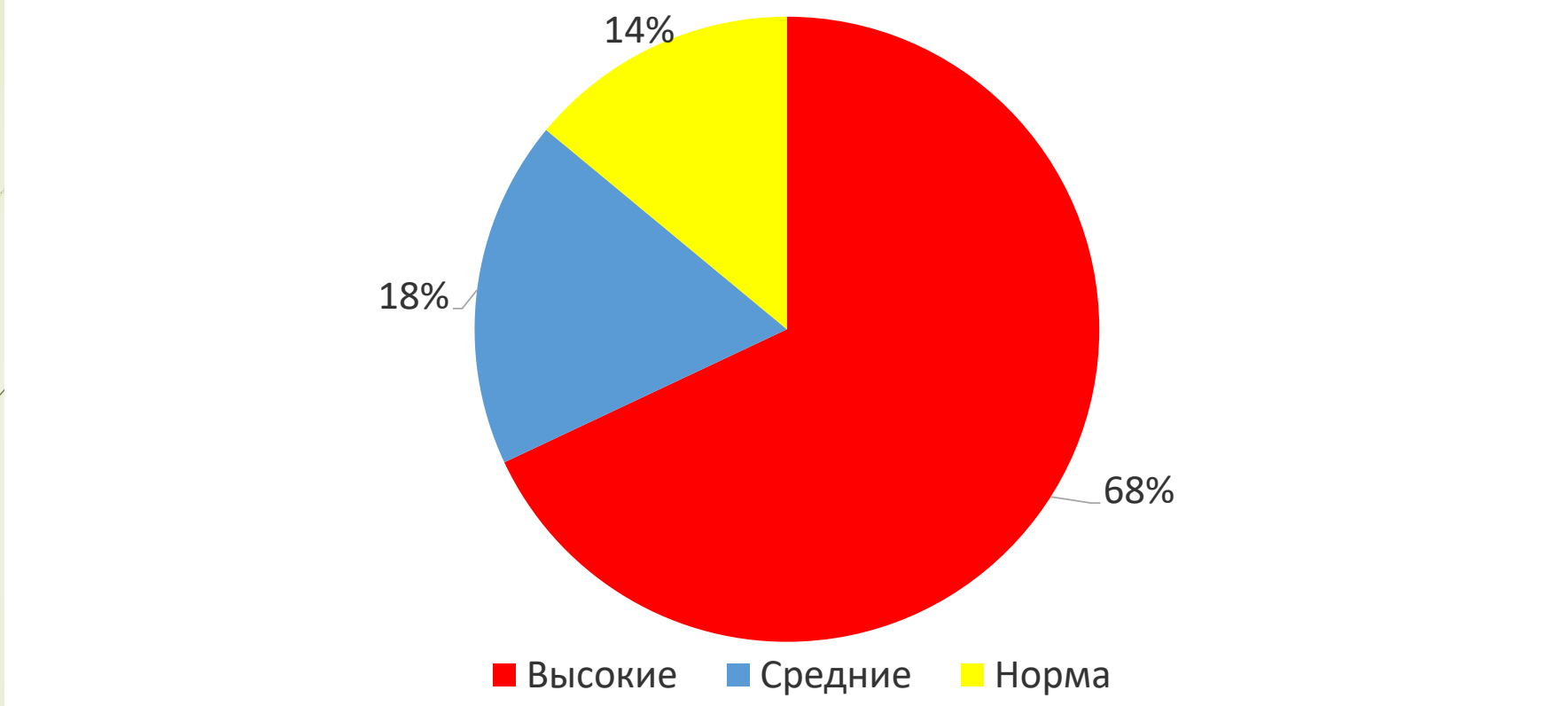

Рис.10. Показатели биохимических маркеров АЛТ и АСТ до начала терапии

Результаты

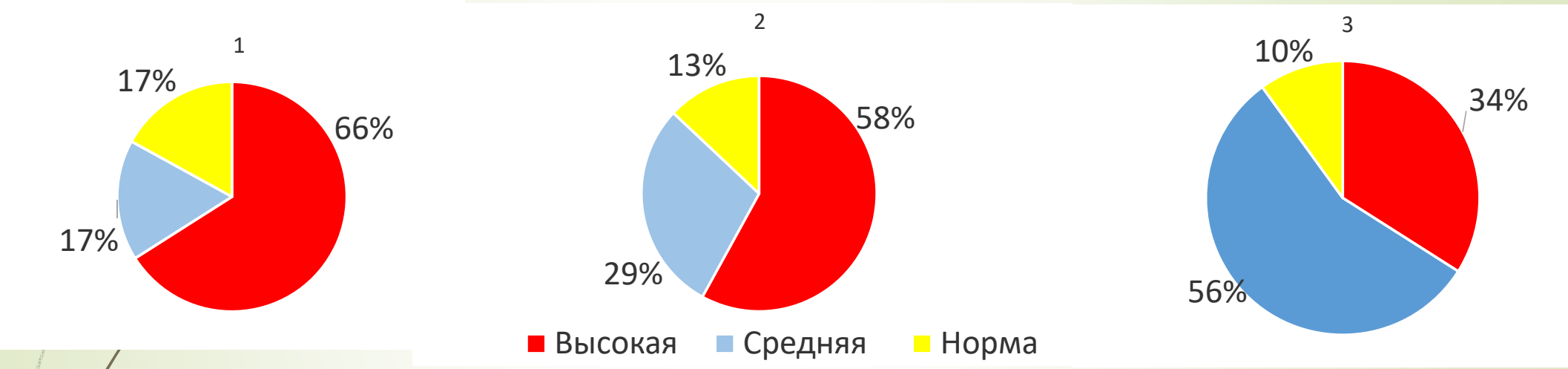

Рис.11. Уровни трансаминаз в группах пациентов с разной вирусной нагрузкой

1-группа пациентов с вирусной нагрузкой (100000 МЕ/мл)

2- группа пациентов с вирусной нагрузкой 400000-100000000 МЕ/мл

3--группа пациентов с вирусной нагрузкой более 100000000 МЕ/мл

Результаты

Таблица 2

Влияние уровня вирусной нагрузки на соотношение активностей трансаминаз по критерию хи-квадрат

	10^5 МЕ/мл	$4 \cdot 10^5 – 10^6$ МЕ/мл	$>10^6$ МЕ/мл
10^5 МЕ/мл		0,12*	10^{-5}
$4 \cdot 10^5 – 10^6$ МЕ/мл			$5 \cdot 10^{-4}$
$>10^6$ МЕ/мл			

* - в ячейках указан уровень значимости

Достоверные различия выявлены между 1 и 3, и между 2 и 3 группами пациентов. Т.е. влияние на соотношение разных активностей трансаминаз оказывает только наиболее сильная вирусная нагрузка (> 10^6МЕ/мл) – при этом увеличивается доля пациентов со средней активностью трансаминаз.

Результаты

Рис.11. Результаты генотипирования HVC

Результаты

- Всем пациентам группы была назначена противовирусная терапия для лечения HCV с использованием препарата Мавирет курсом на 8 недель. Через 4 недели проведен промежуточный биохимический анализ крови, для установления уровня Алт и Аст. У всех пациентов после терапии произошла нормализация уровня трансаминаз, повышение сохранялась лишь у двоих детей. Вирусная нагрузка HCV была равна нулю у 91% (20человек), у 9% (2 человека) .
- На 8 неделе терапии в 100% случаев отмечалась элиминация вируса гепатита С у всех пациентов группы не зависимо от начальной ВН, биохимических показателей и генотипа ВГС.
- Из полученных результатов можно сделать вывод, что применение препарата Мавирет является эффективным для лечения HCV детей с 12 лет.

ВЫВОДЫ

1. Состояние иммунодефицита при ВИЧ-инфекции способствует прогрессированию вирусного гепатита С. При коинфекции ВИЧ с HCV имеет место ускоренное прогрессирование ВИЧ-инфекции, при этом сопутствующий HCV может снижать эффективность проводимой антиретровирусной терапии.

- 2. Сочетание разных видов исследования таких как молекулярно-генетические и биохимические в совокупности дают более полную картину о состоянии организма на молекулярном и биохимическом уровне, что очень важно при подборе терапии и оценке ее эффективности. Прямые молекулярно-генетические маркеры показывают вирусную нагрузку, косвенные биохимические маркеры являются индикатором состояния печени.
- 3. Исследования образцов крови группы детей до старта терапии препаратом Мавирет показали, что вирусная нагрузка разной степени тяжести регистрировались у всей группы детей и подростков (низкая 27%, средневысокая 41%, высокая 32%), а также отмечены повышенные показатели ферментов печени (повышение трансаминаз в 3 раза у 68% пациентов, у 18 % – в 1,5-2 раза, у 14% пациентов показатели были в пределах референсных значений). После полного курса лечения вирусная нагрузка была сведена к нулю и показатели уровня трансаминаз были близки к норме, повышение сохранялась лишь у 2 пациентов.
- 4. Результаты генотипирования показали, что в исследуемой группе пациентов преобладает 3 и 1 тип генотипа вируса гепатита С, что сопоставимо с литературными данными. Курсовое применение препарата Мавирет показало одинаково хорошие результаты не зависимо от генотипа, уровень вирусной нагрузки HVC у всех пациентов был сведен к нулю.

Спасибо за внимание!