



ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России
(кафедра инфекционных болезней),
ГАУЗ «РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ»



АНАЛИЗ КАТАМНЕСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ ВЛИЯНИЯ
ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННОЙ ВГС/ВИЧ-
ИНФЕКЦИИ С УЧЕТОМ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПО ИНТЕРЛЕЙКИНУ-28В

Ординатор кафедры инфекционных болезней

Акифьев В.О.

Научные руководители:

д.м.н., профессор Фазылов В.Х.,

д.м.н., доцент Манапова Э.Р.



Актуальность (1)

Наиболее частой причиной поражения печени у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, является хронический гепатит С, при этом частота коинфицирования может достигать 30-60%, а у лиц, употребляющих внутривенно наркотические средства, достигает 90% (van der Helm J. и соавт., 2013 г.)



Актуальность (2)

Важнейшим звеном, влияющим на клиническое течение и ответ на лечение ВИЧ-инфекции и ХГС, является система интерферонов в совокупности с регулируемыми ее цитокинами

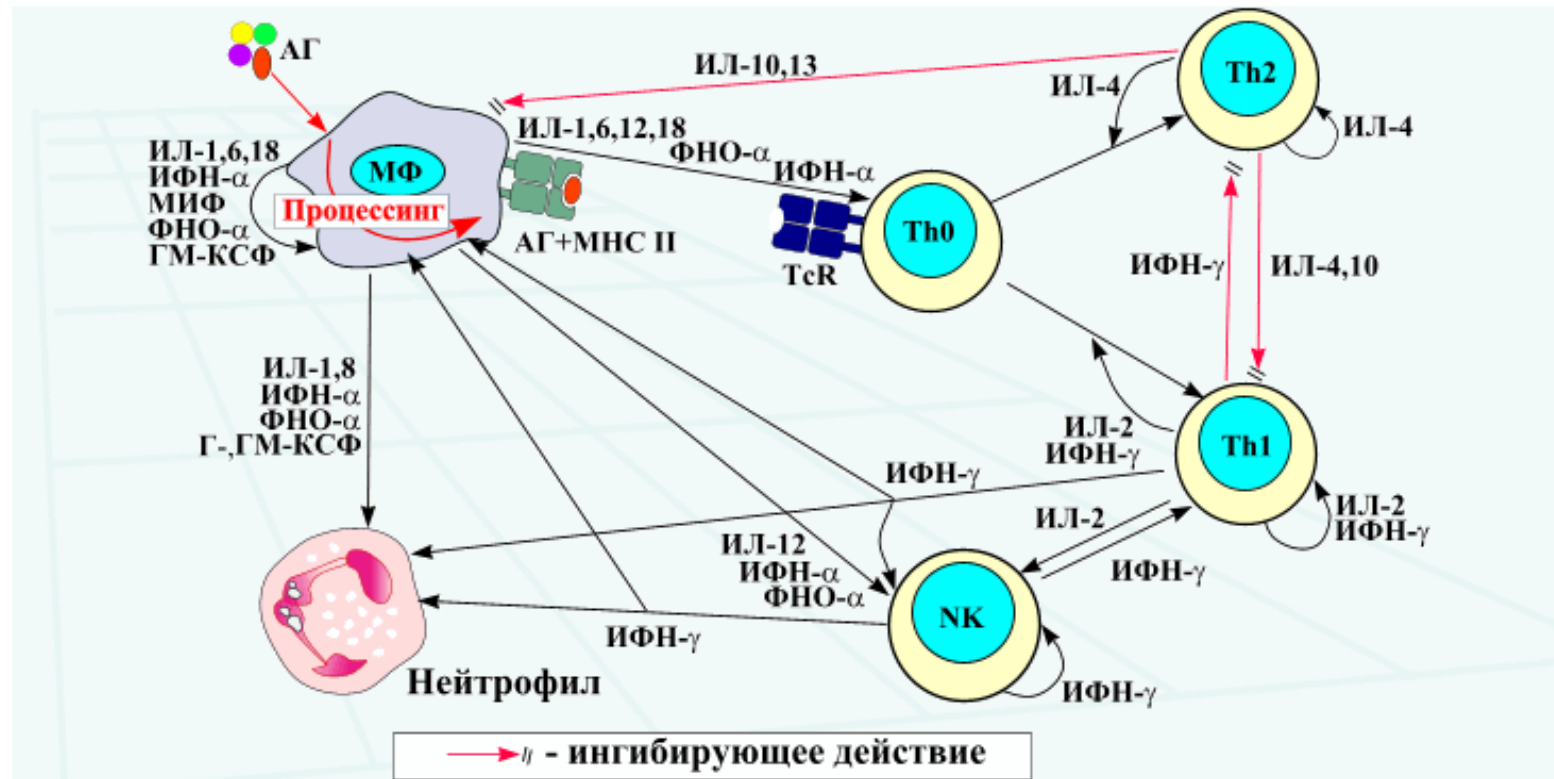


Рис.: <https://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/stu/immun/cytokyni.htm>

Актуальность (3)

Первый из них - интерферон-альфа (**ИФН- α**) – активно участвует в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции, определяя также клиническое течение ВГС/ВИЧ-инфекции как на фоне лечения гепатита, так и после него

Существуют данные об иммуноопосредованном влиянии **ИФН- α** на прогрессирование ВИЧ-инфекции при его экзогенном введении на фоне лечения ХГС (Ю.А. Ли и соавт, 2015 г.). В работе Jorge A. и соавт. (2010 г.) было установлено значительное подавление ВН РНК ВИЧ при использовании ИФН- α в сочетании с зидовудином и зальцитабином по сравнению со схемой без использования ИФН- α



Введение (4)

Второй - интерлейкин-28В (**ИЛ-28В**), относящийся к интерферонам 3 типа (интерферон-лямбда), был открыт в 2009 году D. Ge и соавторами, что в ходе дальнейших исследований позволило прогнозировать течение ВГС и ответ на противовирусную терапию

В свою очередь, **ИЛ-28В** способен влиять на ВИЧ путем ингибирования репликации посредством внутриклеточных и внеклеточных механизмов по данным Нои W. и соавторов (2009 г.). Результаты исследований последних лет указывают на связь между полиморфизмом гена ИЛ-28В и иммунологическим ответом у ВИЧ-инфицированных пациентов на антиретровирусной терапии (Srinidhi B.V. и соавт., 2017 г.)



Цель исследования

Оценить влияние интерферонотерапии на течение ВГС/ВИЧ-инфекции с учетом генотипирования по интерлейкину-28В

Материалы исследования (1)

В ретроспективное исследования было включено 145 пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией

- возраст - 41 [38;45] лет
- мужчин – 72%, женщин – 28%
- парентеральный путь передачи ВИЧ - 82%
- Срок инфицирования ВИЧ - 14 [10;18] лет, ВГС – 15 [12;19] лет
- Медиана уровня АлАТ до начала противовирусной терапии ХГС у мужчин составила 71 [43;96] Ме/л, среди женщин – 78 [46;99] Ме/л
- На АРВТ находились 41% пациентов (с приверженностью более 95%)
- Сравнительная оценка показателей проводилась в течение $8 \pm 0,43$ лет
- Группа сравнения – 20 пациентов, моноинфицированных ВИЧ



Материалы исследования (2)

Основные критерии исключения из исследования:

- выраженная сопутствующая патология (сердечно-сосудистая, эндокринной системы, почек, легких и т.д.), аутоиммунные и другие хронические декомпенсированные системные заболевания;
- микст-гепатиты;
- цирроз печени, а также фиброз больше F3 (по результатам фиброэластометрии по шкале METAVIR или биопсии);
- алкоголизм или приём спиртных напитков, психоактивных веществ (ПАВ);
- нейтропения <1500 кл/мкл, тромбоцитопения <90 тыс. кл/мкл, низкая концентрация гемоглобина (для женщин – <120 г/л, для мужчин – <130 г/л).

Методы исследования

○ Лабораторные методы исследования:

- определение РНК ВИЧ и РНК HCV в плазме крови выполнялось методом ПЦР (чувствительность для обнаружения РНК HCV составила 50-150 МЕ/мл; для определения РНК ВИЧ порог составил 25-50 копий/мл);
- число CD4⁺-Lph определялось методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител;
- выявление полиморфизма единичных нуклеотидов в локусах rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В у пациентов проводили с помощью набора реагентов «АмплиСенс Геноскрин-IL28В-FL» (благоприятные варианты полиморфизма гена ИЛ-28 - сочетание СС в локусе rs12979860 и ТТ в локусе rs8099917 (**СС/ТТ**), неблагоприятные – сочетание СТ и ТТ в локусе rs12979860 и ТG и GГ в локусе rs8099917 (**не СС/ТТ**))

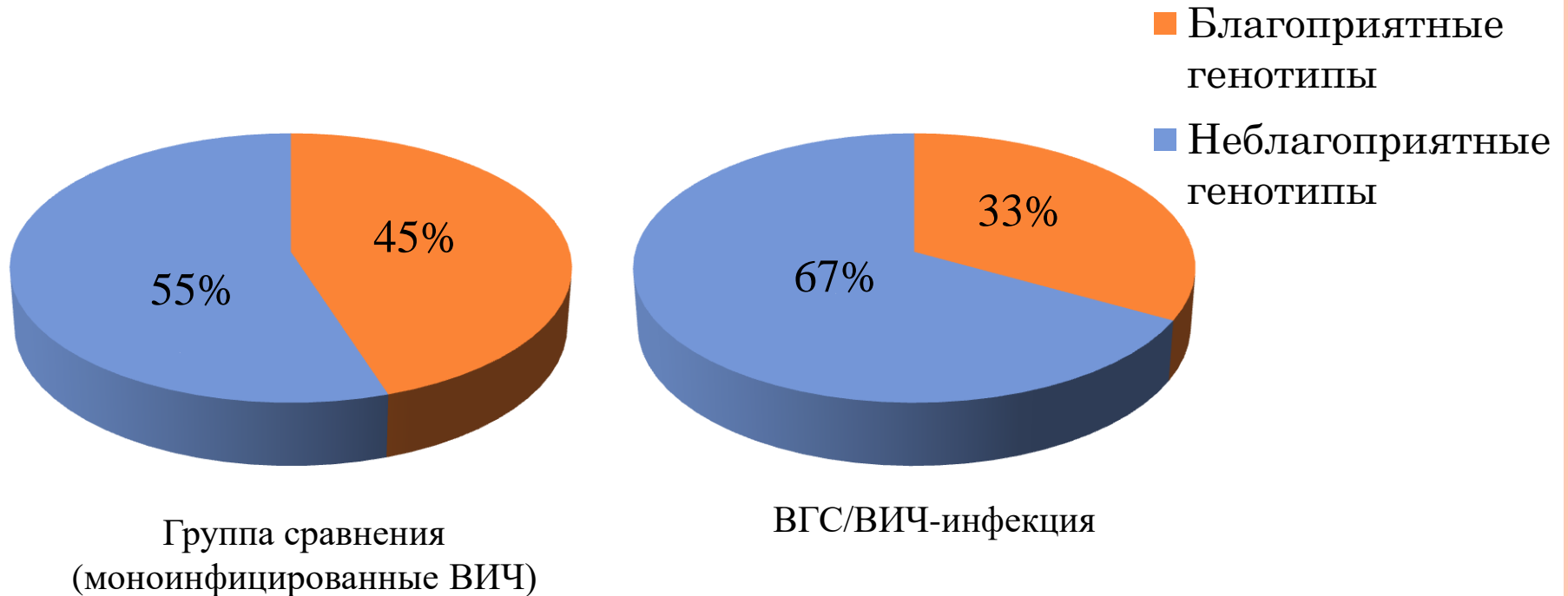
○ Статистическая обработка результатов:

- определение нормальности распределения признака в вариационном ряду - критерий Шапиро-Уилка (STATISTICA 10.0);
- оценка статистически значимых различий между группами - критерии Стьюдента (t), Манна-Уитни;
- MS Excel 2007, STATISTICA 10.0



Результаты исследования (1)

Частота распределения генотипов ИЛ-28В среди моноинфицированных ВИЧ и при сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции

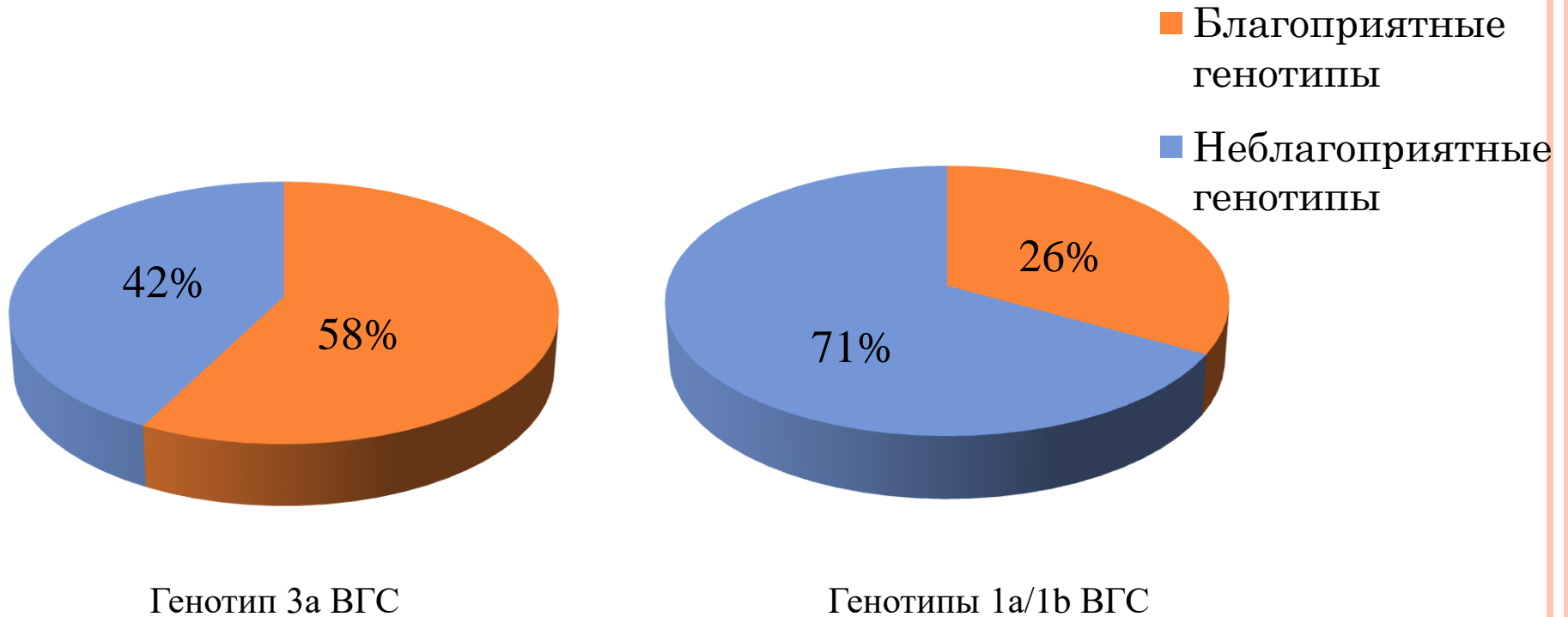


Статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$)



Результаты исследования (2)

Частота распределения генотипов ВГС в зависимости от генотипов ИЛ-28В

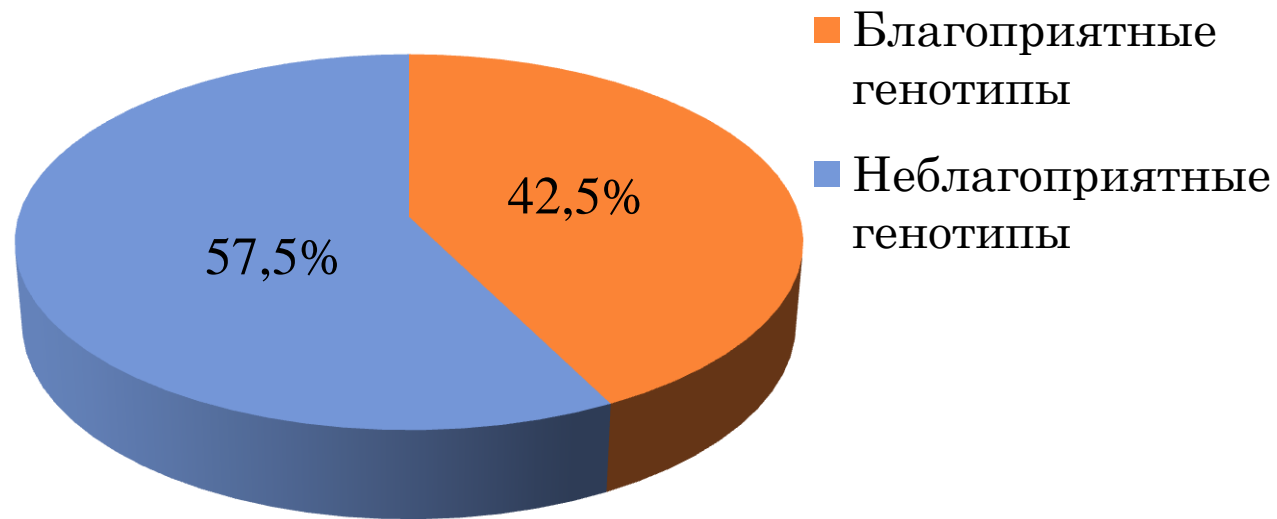


Благоприятные генотипы ИЛ-28В чаще встречались при генотипе 3a ВГС
Неблагоприятные – при генотипах 1a/1b ВГС } $p < 0,001$

Результаты исследования (3)

Частота распределения генотипов ИЛ-28В у пациентов на противовирусной терапии ХГС

На противовирусной терапии ХГС пегилированными интерферонами и рибавирином находились 55% пациентов (n=80)

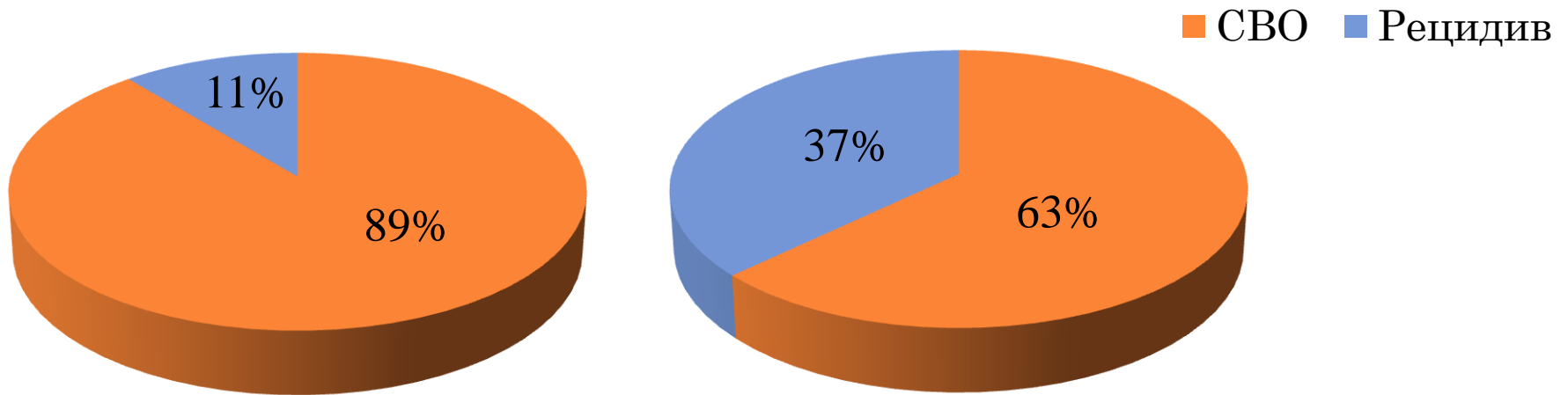


Результаты исследования (4)

Частота распределения стойкого вирусологического ответа и рецидивов после лечения ХГС в зависимости от генотипов ВГС

Частота достижения стойкого вирусологического ответа (СВО) после лечения ХГС - 73%

Частота рецидивов – 27%



Генотип 3a ВГС

Генотипы 1a/1b ВГС

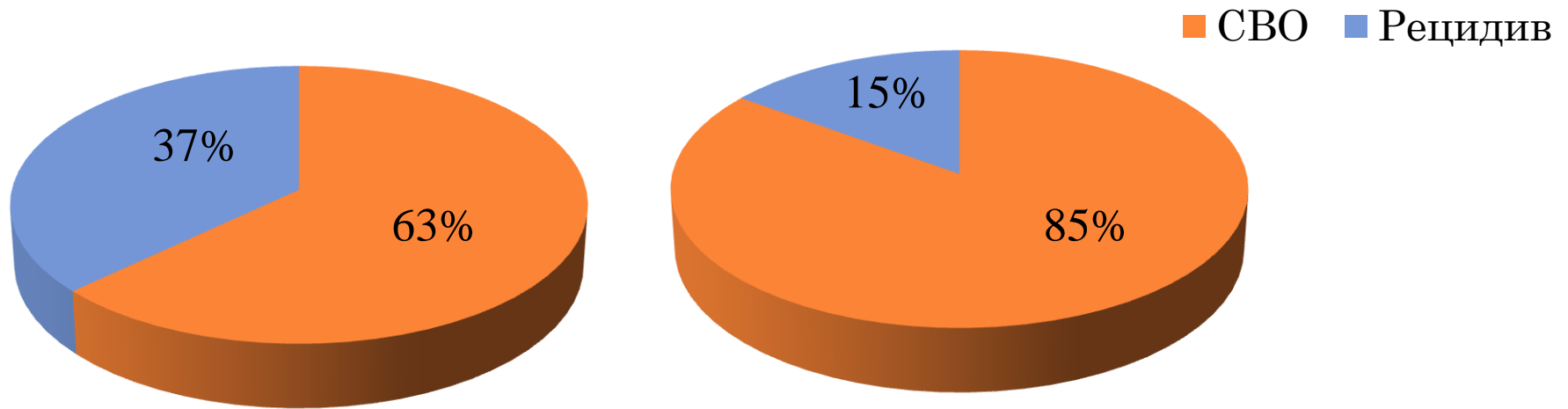
- СВО чаще достигался при генотипе 3a ВГС

- Рецидив чаще определялся при генотипах 1a/1b ВГС

$p=0,01$

Результаты исследования (5)

Частота распределения стойкого вирусологического ответа и рецидивов после лечения ХГС с учетом генотипов ИЛ-28В



Неблагоприятные генотипы ИЛ-28В

Благоприятные генотипы ИЛ-28В

- СВР чаще достигался при благоприятных генотипах гена ИЛ-28В

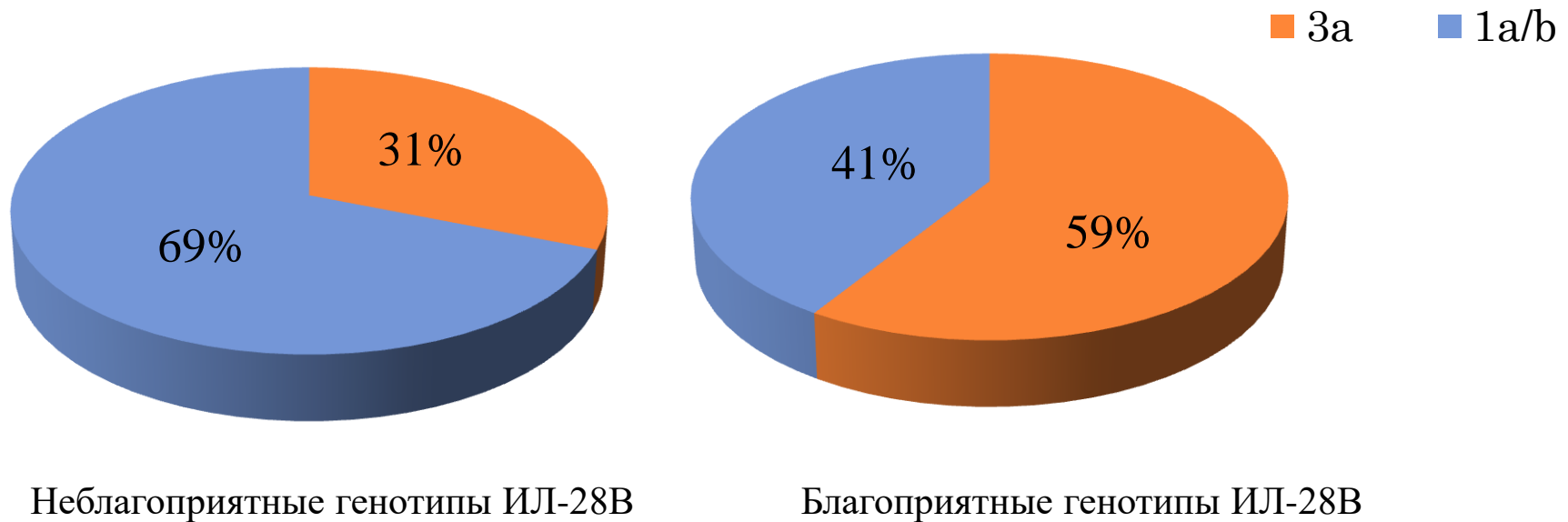
- Рецидив чаще определялся при неблагоприятных генотипах

$p=0,028$



Результаты исследования (6)

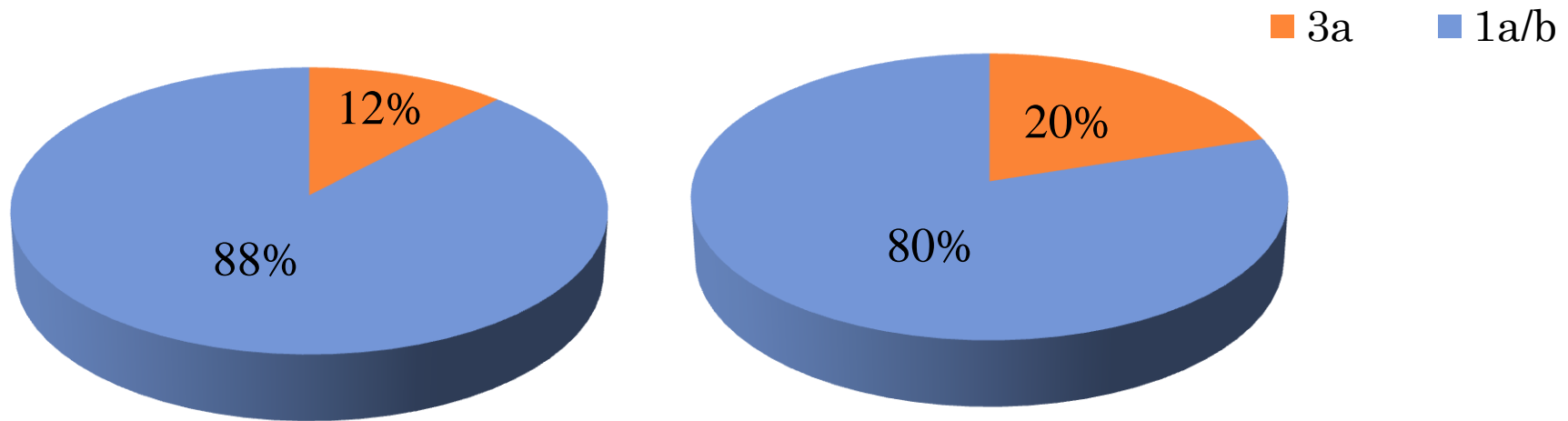
Частота распределения генотипов ВГС среди пациентов с СВО и учетом ИЛ-28В



Генотип 3а ВГС встречался чаще среди пациентов с благоприятными генотипами, достигших СВО ($p=0,035$)

Результаты исследования (7)

Частота распределения генотипов ВГС среди пациентов с рецидивом в зависимости от генотипов ИЛ-28В



Неблагоприятные генотипы ИЛ-28В

Благоприятные генотипы ИЛ-28В

Без статистически значимой разницы ($p > 0,05$)

Результаты исследования (8)

Распределение пациентов по группам в зависимости от проведения АРВТ, ПВТ ХГС и генотипов ИЛ-28В

Сочетанная ВГС/ВИЧ-инфекция (n=123)



Пациенты без АРВТ (n=63)

Пациенты на АРВТ (n=60)



Пациенты без ПВТ ХГС
(n=35)

Пациенты, получившие
ПВТ ХГС с СВО (n=28)

Пациенты, получившие
ПВТ ХГС с СВО (n=30)

Пациенты без ПВТ ХГС
(n=30)

СС/ТТ
(n=14)

Не
СС/ТТ
(n=21)

СС/ТТ
(n=16)

Не
СС/ТТ
(n=12)

СС/ТТ
(n=11)

Не
СС/ТТ
(n=19)

СС/ТТ
(n=11)

Не
СС/ТТ
(n=19)

Результаты исследования (9)

Частота распределения пациентов со вторичными заболеваниями в группах **без АРВТ** без учета ИЛ-28В

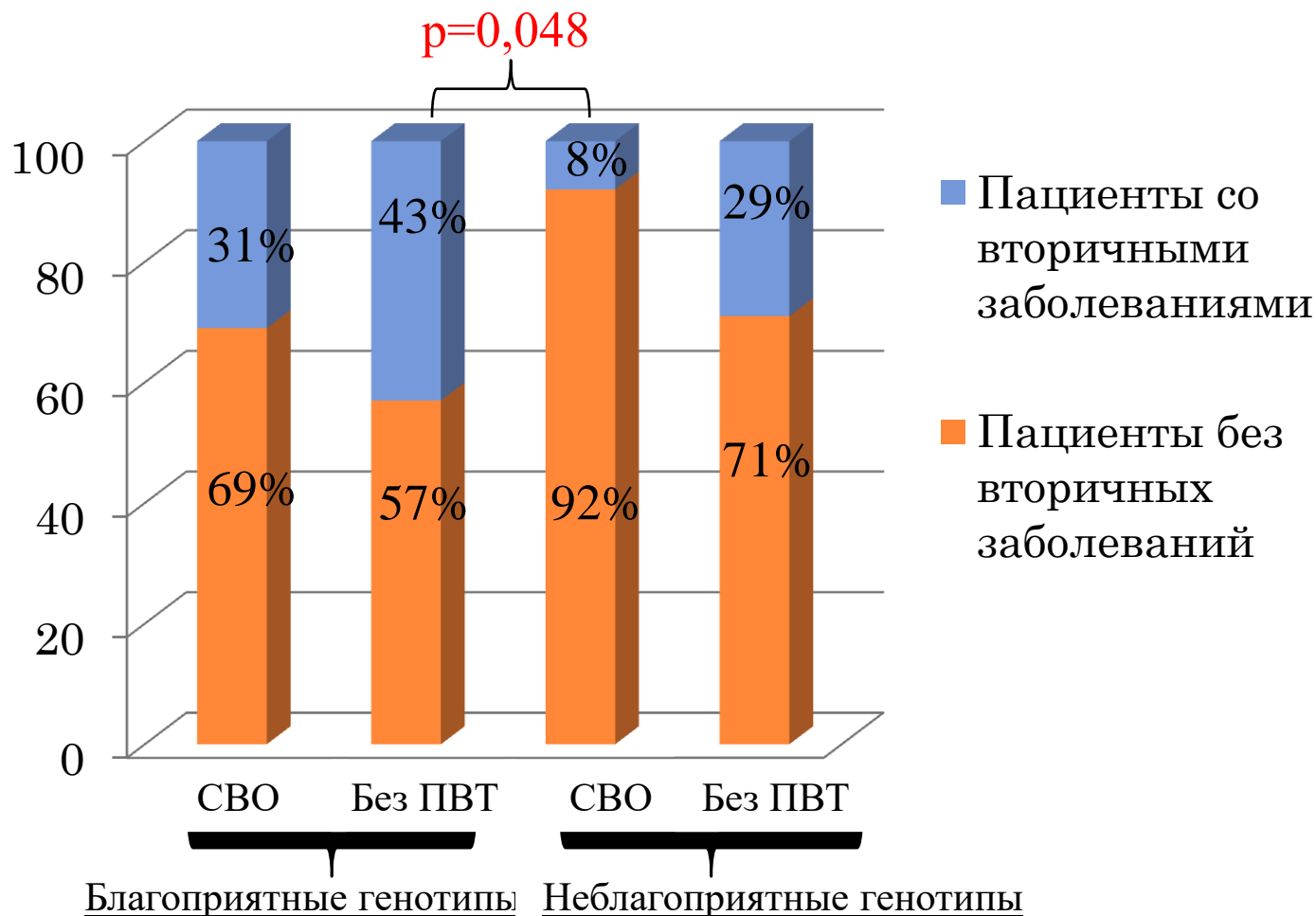
$p > 0,05$



Статистически значимой разницы по количеству пациентов со вторичными заболеваниями не обнаружено ($p > 0,05$)

Результаты исследования (10)

Частота распределения пациентов со вторичными заболеваниями в группах **без АРВТ** с учетом ИЛ-28В

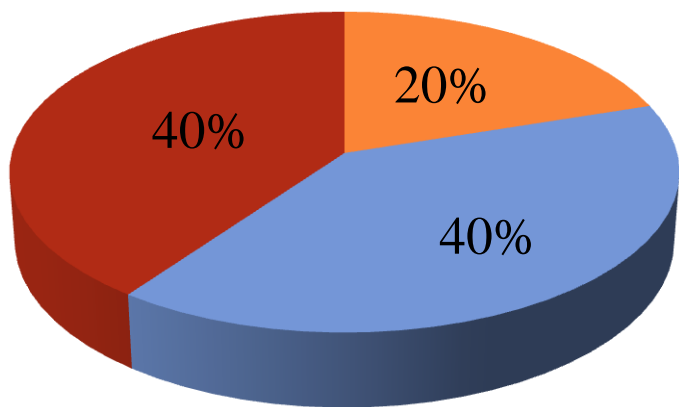


Пациенты со вторичными заболеваниями чаще встречались в группе естественного течения ВГС/ВИЧ-инфекции (без ПВТ) с благоприятными генотипами ИЛ-28В по сравнению с группой пациентов с неблагоприятными генотипами ИЛ-28В, получивших ПВТ ХГС и достигших СВО ($p=0,048$).

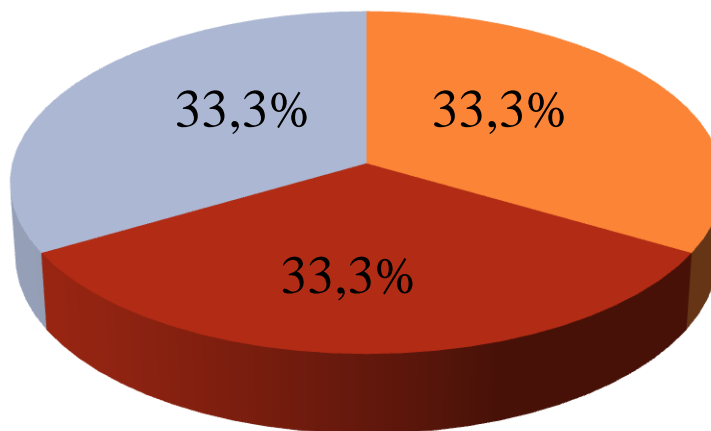
Результаты исследования (11)

Структура вторичных заболеваний в группах **без АРВТ** с учетом ИЛ-28В

Благоприятные генотипы

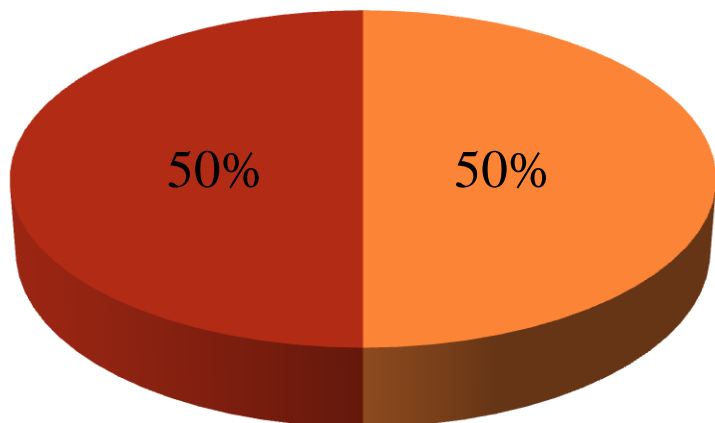


ПВТ ХГС с получением СВО

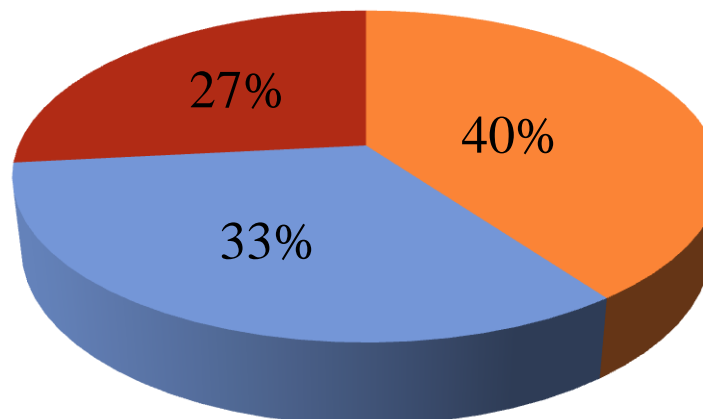


Без ПВТ

Неблагоприятные генотипы



ПВТ ХГС с получением СВО



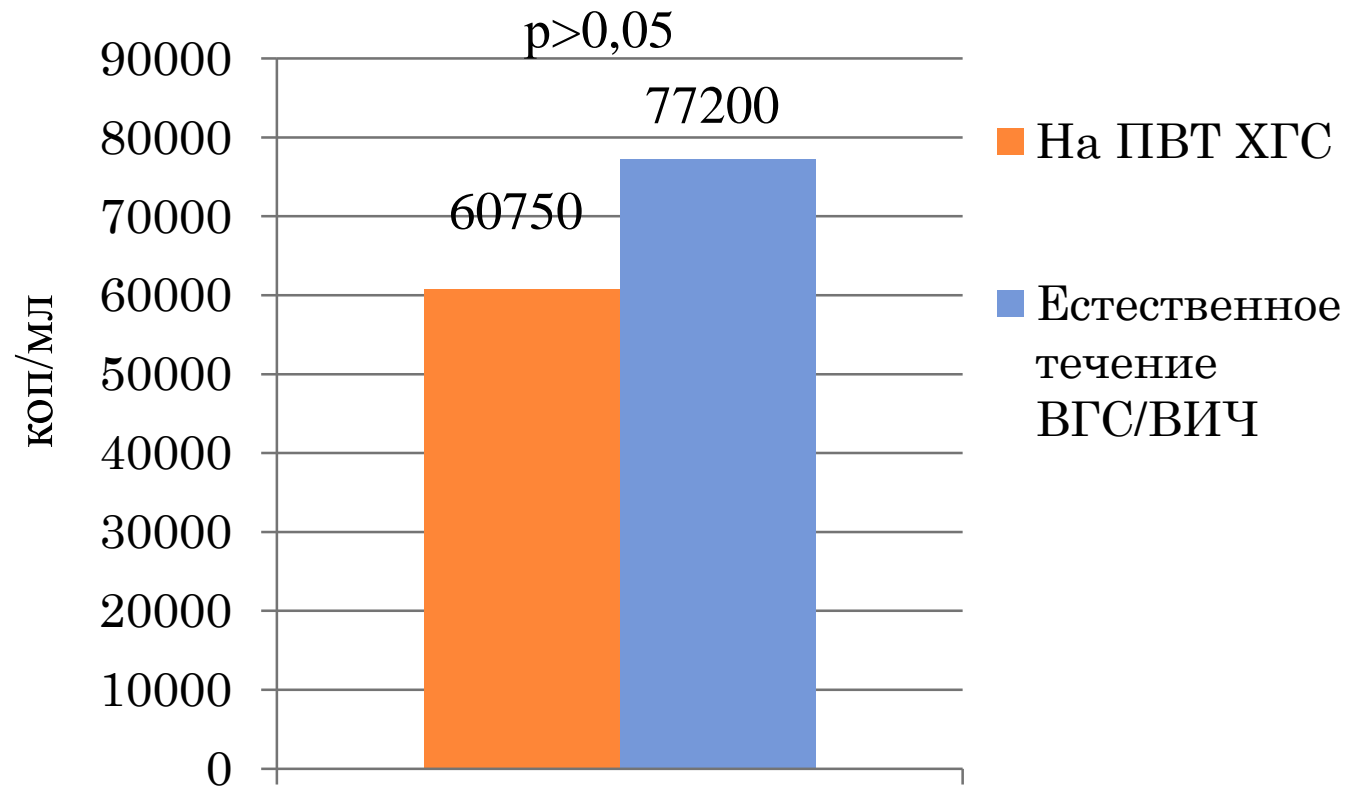
Без ПВТ

- Туберкулез легочной
- Кандидоз уrogenитальный
- Опоясывающий герпес
- Хроническая пиодермия
- Кандидоз полости рта



Результаты исследования (12)

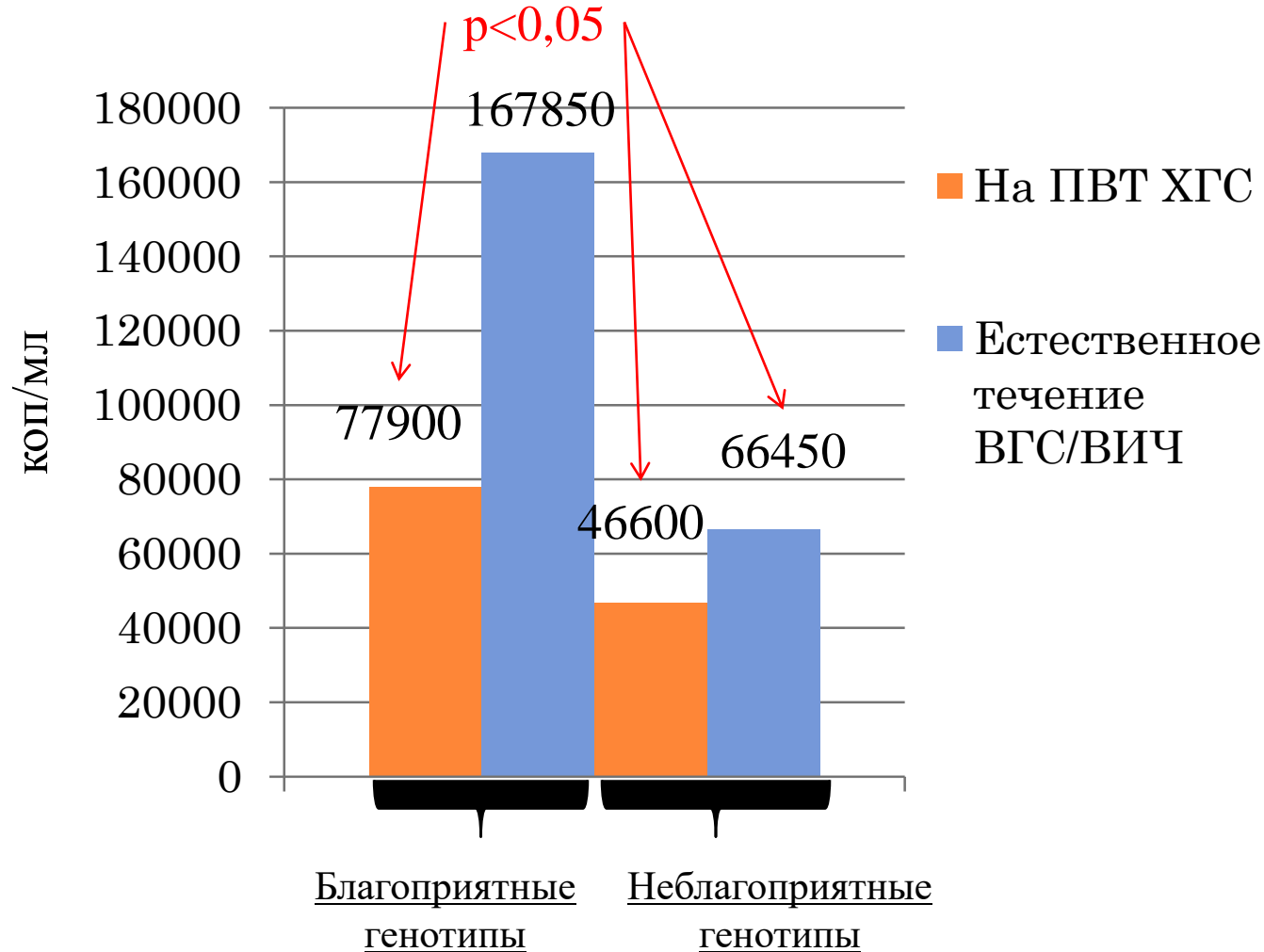
Уровень ВН РНК ВИЧ в группах **без АРВТ** без учета ИЛ-28В



Статистически значимой разницы по уровню ВН РНК ВИЧ не установлено ($p > 0,05$)

Результаты исследования (13)

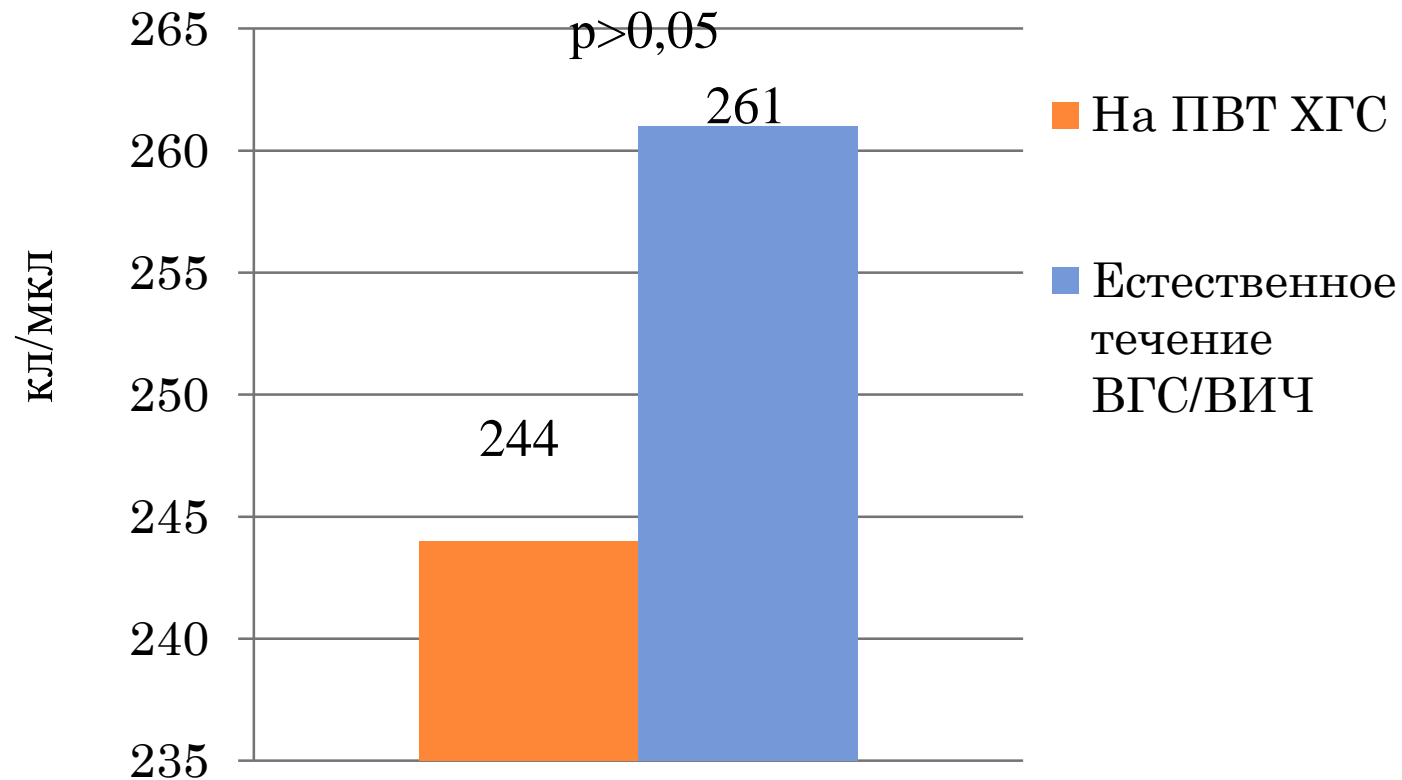
Уровень ВН РНК ВИЧ в группах **без АРВТ** с учетом ИЛ-28В



Статистически значимое различие установлено по уровню ВН РНК ВИЧ, который оказался выше среди пациентов при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции при благоприятных генотипах ИЛ-28В по сравнению со всеми остальными группами без АРВТ ($p < 0,05$).

Результаты исследования (14)

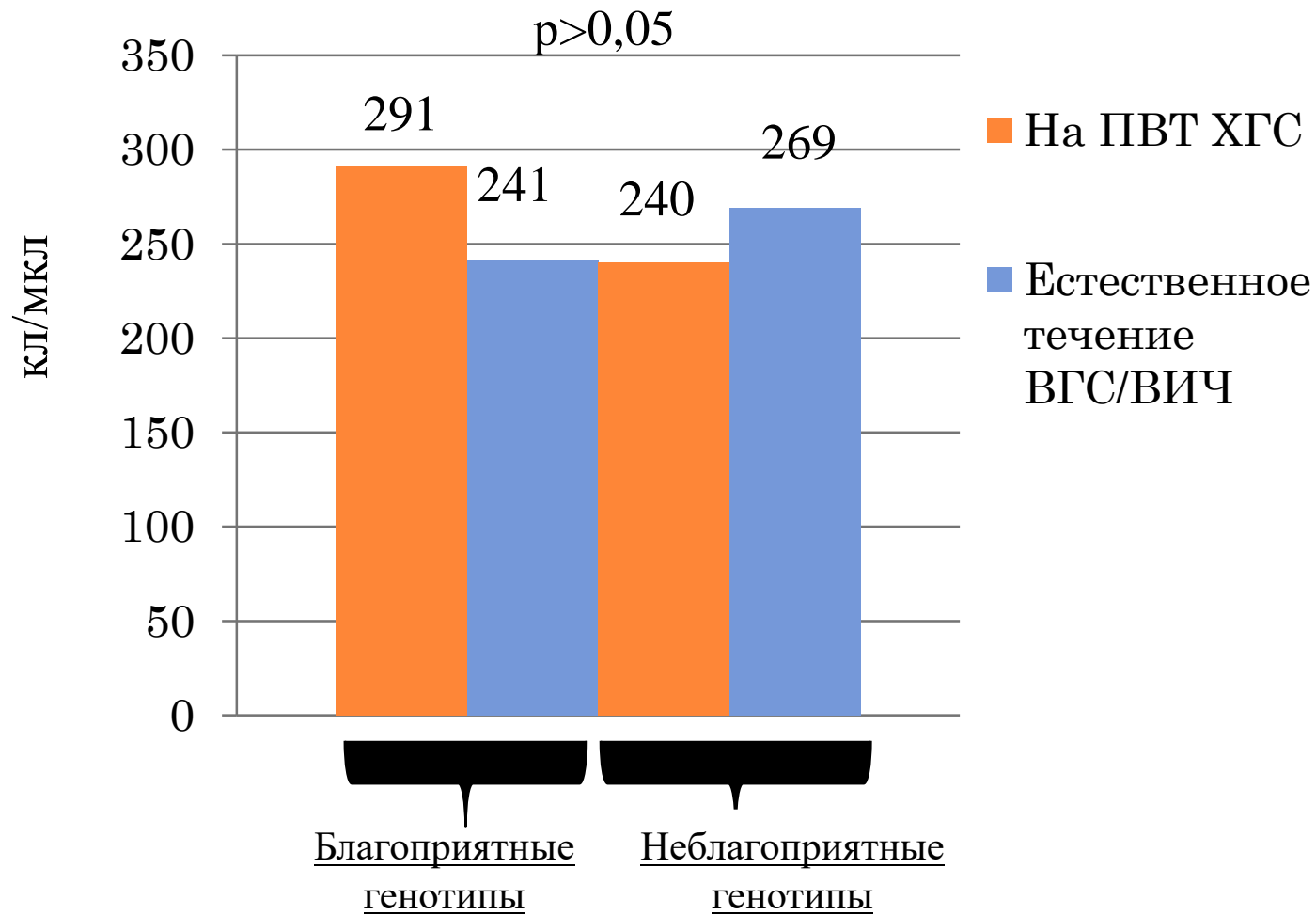
Уровень CD4+-лимфоцитов в группах **без АРВТ** без учета ИЛ-28В



Достоверных различий по уровню CD4+-лимфоцитов не обнаружено ($p > 0,05$)

Результаты исследования (15)

Уровень CD4+-лимфоцитов в группах **без АРВТ** с учетом ИЛ-28В



Достоверных различий по уровню CD4+-лимфоцитов не обнаружено ($p > 0,05$)

Результаты исследования (16)

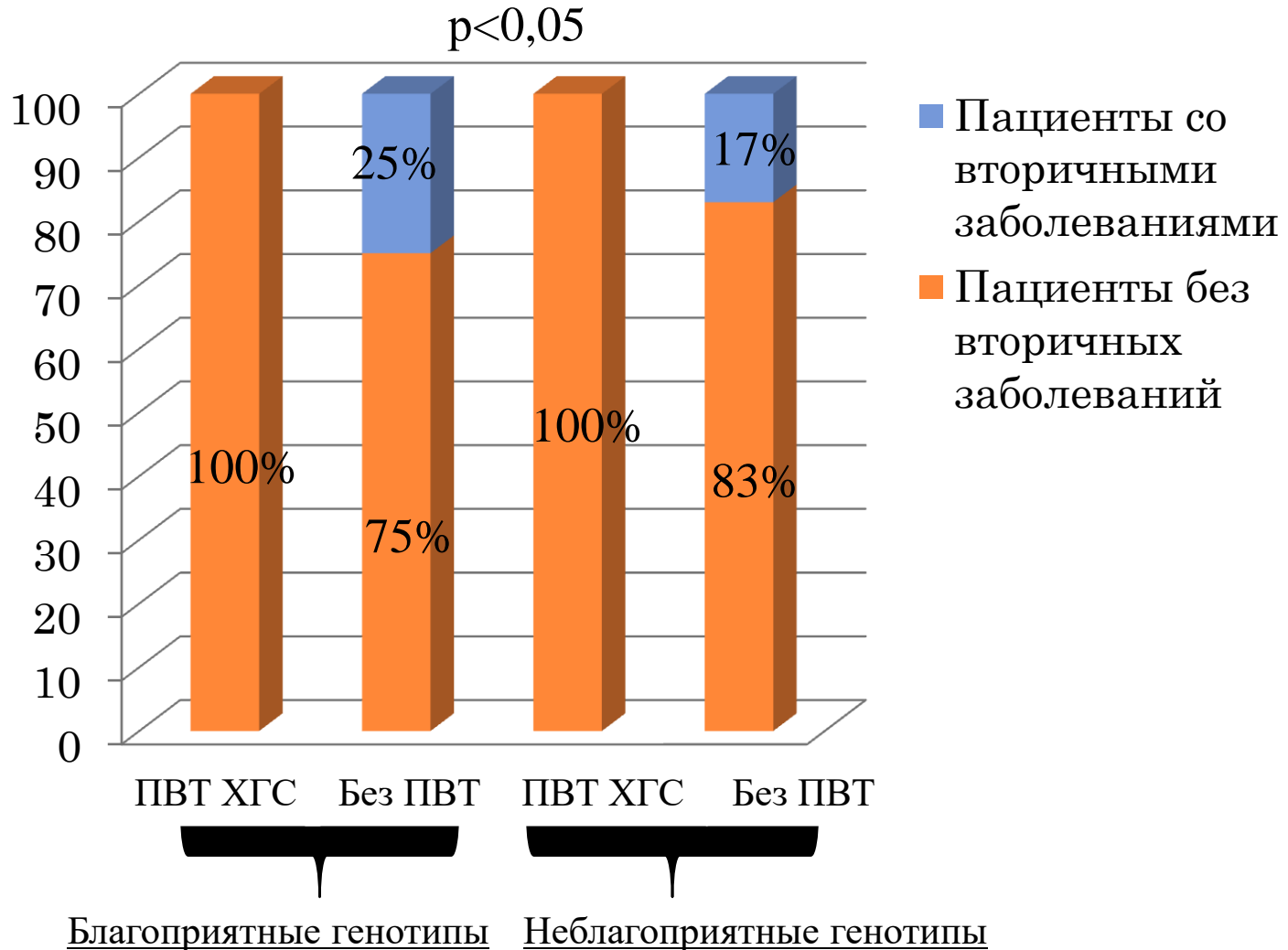
Частота распределения пациентов со вторичными заболеваниями в группах на АРВТ без учета ИЛ-28В



Статистически значимое различие в обнаружено по частоте встречаемости пациентов со вторичными заболеваниями без учета генотипов ИЛ-28В, которые преобладали среди пациентов, не получивших ПВТ ХГС ($p=0,02$)

Результаты исследования (17)

Частота распределения пациентов со вторичными заболеваниями в группах на АРВТ с учетом ИЛ-28В

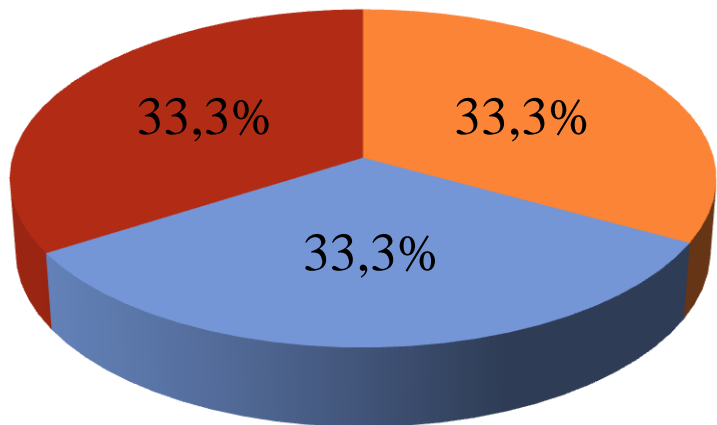


Различий не обнаружено ($p > 0,05$)

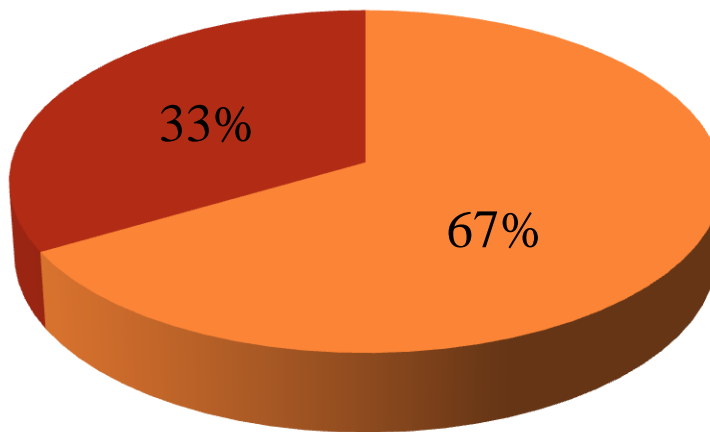
Результаты исследования (18)

Структура вторичных заболеваний в группах на АРВТ с учетом ИЛ-28В

Пациенты без ПВТ ХГС



Благоприятные генотипы

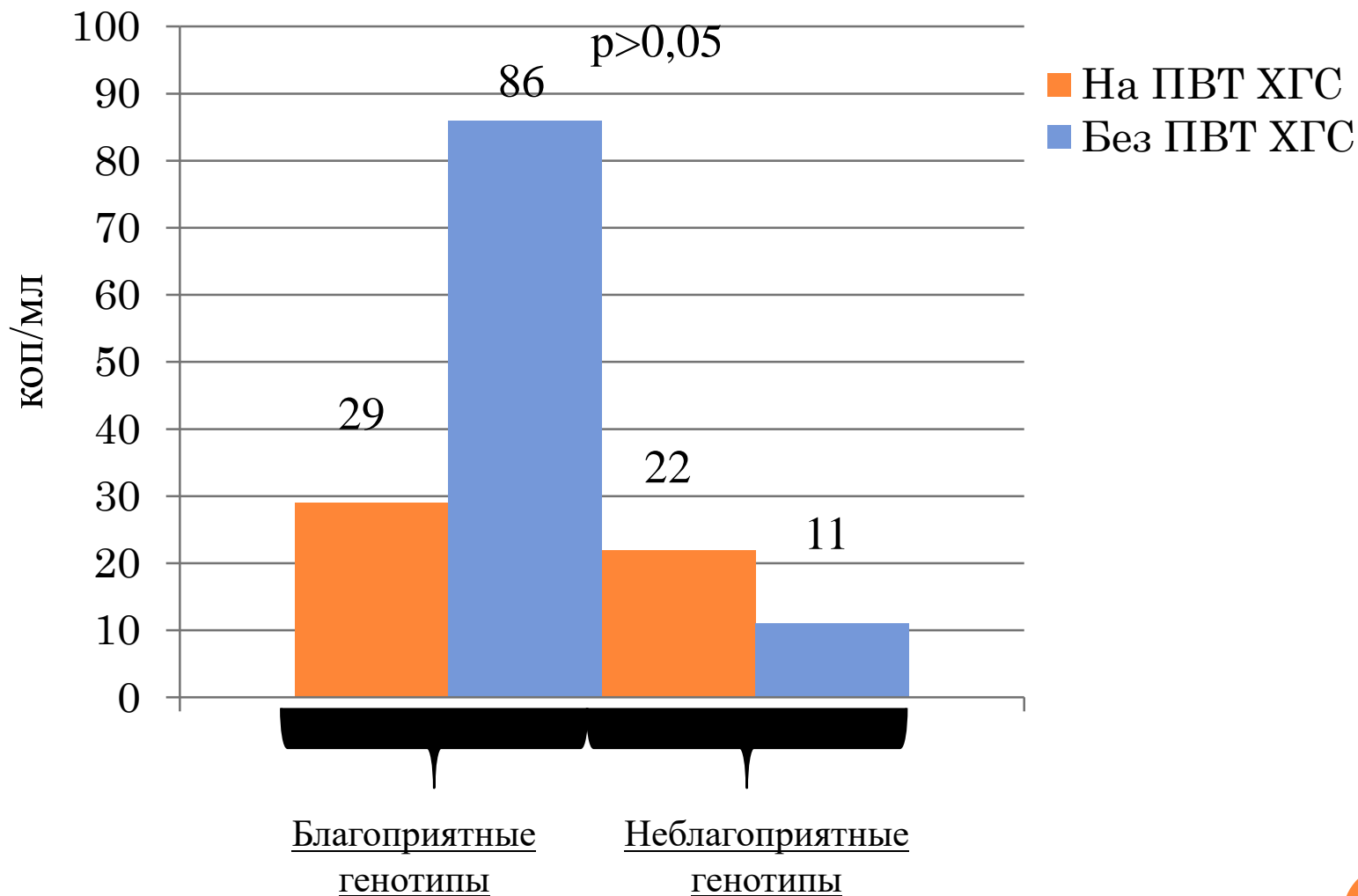


Неблагоприятные генотипы

- Туберкулез легочной
- Кандидоз урогенитальный
- Опоясывающий герпес

Результаты исследования (19)

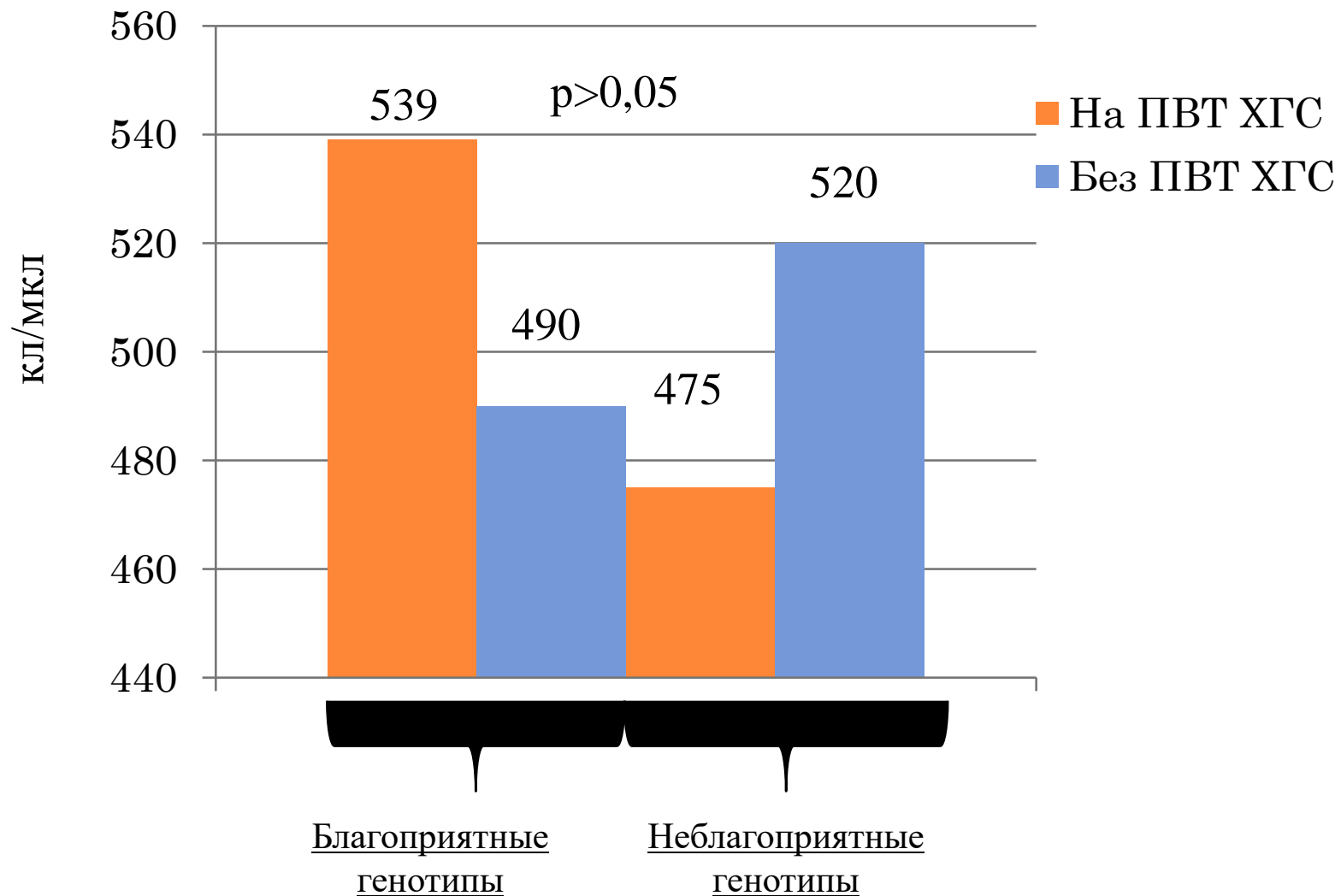
Уровень ВН РНК ВИЧ в группах **без АРВТ** с учетом ИЛ-28В



Различий не обнаружено, в том числе и без учета ИЛ-28В ($p > 0,05$)

Результаты исследования (20)

Уровень CD4+лимфоцитов в группах **на АРВТ** с учетом ИЛ-28В



Различий не обнаружено, в том числе и без учета ИЛ-28В ($p > 0,05$)

Выводы

1. Частота благоприятных вариантов генотипов СС полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В при сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции составила 33% (с преобладанием при генотипе 3а ВГС ($p < 0,001$)), неблагоприятных - СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 и TG и GG полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В - 67% (чаще при генотипах 1a/1b ВГС ($p < 0,001$)); отсутствовало статистически значимое различие по частоте генотипов ИЛ-28В с группой моноинфицированных ВИЧ ($p > 0,05$)
2. СВО на ПВТ ХГС был достигнут в 73% случаев преимущественно при генотипе 3а ВГС – 89% ($p = 0,01$). СВО (в 85%) достоверно ($p = 0,028$) чаще достигался у пациентов при благоприятных генотипах ИЛ-28В по сравнению с неблагоприятными. Генотип 3а ВГС чаще выявлялся среди пациентов, достигших СВО, с благоприятными генотипами по сравнению с группой неблагоприятных – 59% и 31% соответственно ($p = 0,035$).
3. Частота рецидивов в течение $8 \pm 0,43$ лет составила 27% преимущественно в группах пациентов с неблагоприятными генотипами ИЛ-28В ($p = 0,028$) и при генотипах 1a/1b ВГС ($p = 0,01$).
4. ВГС/ВИЧ-инфекция протекала тяжелее при естественном течении с благоприятными генотипами ИЛ-28В: у пациентов на фоне достоверно ($p < 0,05$) высоких показателей уровня ВН РНК ВИЧ чаще регистрировались вторичные заболевания (преимущественно туберкулез легких и опоясывающий герпес) по сравнению с группой пациентов с СВО и неблагоприятными генотипами ИЛ-28В без АРВТ ($p = 0,048$).
5. У пациентов на АРВТ и не получивших ПВТ ХГС без статистической разницы по уровню CD4+-лимфоцитов и ВН РНК ВИЧ ($p > 0,05$) достоверно чаще выявлялись вторичные заболевания (туберкулез легких, опоясывающий герпес, кандидоз) по сравнению с больными, получившими ПВТ ХГС и достигшими СВО, вне зависимости от генотипов ИЛ-28В ($p = 0,02$).