

CZU: [616.36-004+616.98:578.828.6]-085.281.8

**TRATAMENTUL ANTIVIRAL AL HEPATITEI VIRALE C LA PACIENȚII CU INFECȚIE HIV****Nina TAMOJNIC-MAZUREAC<sup>1</sup>, Tiberiu HOLBAN<sup>1</sup>, Irina RUSSU<sup>1</sup>, Ina BISTRIȚCHI<sup>1</sup>,  
Valentina POTÎNG-RAȘCOV<sup>1</sup>, Elena GOLOVCO<sup>2</sup>, Victoria BULGAC<sup>3</sup>**<sup>1</sup> Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,<sup>2</sup> Spitalul Dermatologic și Maladii Comunicabile,<sup>3</sup> IMSP Spitalul Raional Strășeni AMSA**Rezumat**

În prezent, se constată o răspândire semnificativă a bolilor cauzate de virusul hepatitei C în rândul pacienților infectați cu HIV. Înainte de introducerea terapiei antiretrovirale înalt active (TARV), complicațiile tardive ale patologiilor hepatice cronice cauzate de infecția cu VHC erau rare, deoarece decesele pacienților erau cauzate de efectele imunodeficienței severe induse de HIV/SIDA. Implementarea pe scară largă a tratamentului antiviral (TAV) a redus semnificativ morbiditatea și mortalitatea la pacienții infectați cu HIV și, ca urmare, complicațiile bolii hepatice datorate infecției cronice cu VHC devin tot mai evidente. Prezența simultană a două sau mai multe infecții (infecția HIV și hepatita virală C) crește riscul de transmitere a virusului hepatic C, complică

managementul acestor pacienți și impune costuri mai mari în ceea ce privește îngrijirea și tratamentul lor. A fost efectuat un studiu retrospectiv, transversal în perioada 2017-2021 la IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „T. Ciorbă” din mun. Chisinau. În cadrul studiului am evaluat dosarele medicale ale pacienților cu coinfecție HIV-VHC aflați sub TAV între anii 2017 și 2021. Rezultatele studiului au evidențiat că infecția mixtă cu virusurile HIV și VHC modifică epidemiologia, evoluția clinică, virusologică și naturală a hepatitei C. Aceasta se manifestă diferit și necesită abordări diferite în ceea ce privește depistarea, diagnosticarea și managementul său. Toți pacienții cu infecție HIV ar trebui să fie supuși unui screening pentru detectarea infecției cu VHC. Pacienții coinfectați cu HIV și VHC sunt mai dificil de tratat decât pacienții cu mono-infecție. Tratamentul infecției cu VHC la pacienții coinfectați

ar trebui inițiat mai devreme în cursul evoluției atât a infecției cu HIV, cât și a infecției cu VHC.

**Cuvinte-cheie:** TAV, TARV, HIV, HCV

### Summary

#### **Antiviral treatment of viral hepatitis C in patients with HIV infection**

Hepatitis C virus diseases are now widespread among HIV-infected patients. Before highly active antiretroviral therapy (HAART), late complications of chronic liver disease caused by HCV infection were rare, as patients died from the effects of severe HIV/AIDS-induced immunodeficiency. The widespread introduction of antiviral treatment (ART) has significantly reduced morbidity and mortality in HIV-infected patients and, as a result, complications of liver disease due to chronic HCV infection are now emerging. The simultaneous presence of two or more infections (HIV infection and viral hepatitis C) increases the risk of HCV transmission, complicates the management of these patients and increases the costs of care and treatment. A retrospective, cross-sectional study was conducted in the period 2017-2021 at the IMSP Clinical Hospital of Infectious Diseases "T.Ciorba", Chisinau. In the study we evaluated the medical records of patients with HIV-HCV co-infection undergoing ART between 2017 and 2021. Co-infection with HIV and HCV viruses alters the epidemiology, clinical, virological and natural course of hepatitis C, as a result of which it manifests differently and requires different approaches to its detection, diagnosis and management. All patients with HIV infection should be screened for HCV. Patients co-infected with HIV and HCV are more difficult to treat than mono-infected patients. Treatment of HCV infection in co-infected patients should be initiated earlier in the course of both HIV and HCV infection.

**Keywords:** ART, HAART, HIV, HCV

### Резюме

#### **Противовирусная терапия вирусного гепатита С у пациентов с ВИЧ-инфекцией**

Заболевания, вызванные вирусами гепатита С, в настоящее время широко распространены среди ВИЧ-инфицированных пациентов. До начала высокоактивной антиретровирусной терапии поздние осложнения хронических заболеваний печени, вызванных ВГС-инфекцией, встречались редко, так как пациенты погибали от последствий тяжелого иммунодефицита, вызванного ВИЧ/СПИДом. Широкое внедрение АБТ позволило значительно снизить заболеваемость и смертность ВИЧ-инфицированных пациентов, в результате чего в настоящее время появляются осложнения заболеваний печени, обусловленных хронической ВГС-инфекцией. Одновременное наличие двух и более инфекций (ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита) повышает риск передачи вируса в печень, усложняет ведение таких пациентов и увеличивает затраты на уход и лечение. Ретроспективное, перекрестное исследование было проведено в период 2017-2021 гг. в Клинической инфекционной больнице им. „Т.Чорбэ” в г.Кишиневе. В

настоящем исследовании оценивались все медицинские карты пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС, находившихся на лечении в период с 2017 по 2021 год. Были проанализированы демографические и клинические данные. Сочетанная ВИЧ- и ВГС- инфекция изменяет эпидемиологию, клиническое течение, вирусологию и естественное течение гепатита С, в результате чего он проявляется по-разному и требует иных подходов к скринингу, диагностике и лечению. Все ВИЧ-инфицированные пациенты должны быть обследованы на ВГС. Пациенты с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС труднее поддаются лечению, чем моно-инфицированные пациенты. Лечение ВГС-инфекции у ко-инфицированных пациентов должно начинаться на более ранних этапах течения как ВИЧ, так и ВГС-инфекции.

**Ключевые слова:** АБТ, ВААРТ, ВИЧ, ВГС

### Introducere

Hepatita virală reprezintă o amenințare majoră pentru sănătatea publică la nivel global, cu aproximativ 2,3 milioane de persoane care trăiesc cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și sunt coinfectate cu virusul hepatitei C (HCV) [3, 7, 8, 9].

Consumatorii de droguri injectabile (IDU) au fost principalii contribuitori la transmiterea VHC [10].

În general, a fost raportată o prevalență de 3% a hepatitei C în întreaga lume, ceea ce constituie aproximativ 130 de milioane de infectați. Dintre aceștia, aproximativ 4-5 milioane de persoane sunt coinfectate cu HIV. Prevalența VHC în rândul consumatorilor de droguri intravenoase este cuprinsă între 72% și 95%, între 1% și 12% la persoanele de orientare homosexuală și între 9 și 27% la heterosexuali în rândul persoanelor infectate cu HIV în SUA și în țările occidentale. Aproximativ 15% până la 45% dintre persoane elimină virusul după infecția acută, iar 20-30 % dintre persoanele infectate cu viremie persistentă dezvoltă fibroză hepatică și potențial ciroză, urmată de insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular [10]. În majoritatea studiilor se raportează că HIV are efecte adverse asupra istoriei naturale a infecției cu virusul hepatitic C. În majoritatea studiilor există o asociere între infecția cu HIV și încărcături virale mai mari de VHC, persistența virusului hepatitei B și un risc crescut de boală hepatică în stadiu terminal. Nivelurile de ARN-VHC devin mai ridicate după coinfecția cu HIV.

Unele studii au arătat că la pacienții infectați cu HIV, nivelurile de ARN-VHC sunt mai ridicate atunci când numărul de CD4+ este mai mic de 200/mm<sup>3</sup>, în comparație cu pacienții infectați cu HIV care au un număr mai mare de CD4+ [8].

Infecția cu virusul hepatic C este frecvent întâlnită în rândul persoanelor infectate cu HIV, o treime dintre americani fiind infectați cu HIV, iar la nivel mondial 7 milioane sunt coinfectați. În prezent,

principala cauză de deces este infecția cronică cu VHC, după complicațiile asociate cu SIDA, în rândul persoanelor infectate cu HIV în regiunile în care este disponibilă terapia antiretrovirală [7]. Numeroase studii au arătat că există niveluri mai ridicate de VHC în sângele pacienților infectați cu HIV coinfecțați cu virusul hepatitei C, ca urmare a unei evoluții rapide a bolilor hepatice legate de virusul hepatitei C și a unui risc mai mare de boli hepatice și ciroză. Hepatita virală C este considerată în prezent o infecție adaptabilă la persoanele infectate cu HIV, deși nu este considerată o boală care definește SIDA [4].

**Scopul** cercetării este de a analiza datele de laborator, încărcătura virală, stadiul de fibroză, și asocierea tratamentului antiviral cu tratamentul antiretroviral pentru a elimina VHC la persoanele cu coinfecție HIV+HVC.

### Materiale și metode

Un studiu retrospectiv transversal a fost efectuat la IMSP Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „T. Ciorbă” din municipiul Chișinău în perioada anilor 2017-2021. Studiul actual a evaluat toate dosarele medicale ale pacienților cu HIV aflați sub tratament între 2017 și 2021. Au fost colectate și analizate datele demografice, clinice și paraclinice ale tuturor pacienților cu HIV coinfecțați cu VHC. Datele statistice au fost prelucrate în programul Excel și calculate cu ajutorul programului MedCalc.

### Rezultate

Datele generale din eșantionul analizat sunt prezente în tabelul 1. Majoritatea pacienților aveau peste 40 de ani, iar vârsta medie pentru bărbați era de 47,38±1,4 ani, iar pentru femei de 49,08±2,24 ani. De

asemenea, s-a observat o diferență semnificativă în ceea ce privește locul de trai, majoritatea pacienților provenind din mediul urban. Procentajul bărbaților coinfecțați cu HIV-VHC care trăiau în mediul urban era de 84,61%, iar în mediul rural era de 15,38%. În cazul femeilor, 91,6% trăiau în mediul urban și 8,33% în mediul rural. De asemenea, s-a constatat prezența factorilor nocivi, precum consumul de droguri la femei - 1p, 8,33%, la bărbați - 6p, 23,07%.

Au fost analizate investigațiile de laborator: valorile medii de ALT, AST, AFP, Urea, Creatiniă, încărcătura virală - predomina la pacienții de sex masculin.

Regimurile de medicamente antiretrovirale utilizate pentru tratamentul pacienților coinfecțați cu HIV-HCV sunt prezentate în tabelul 3. Toate medicamentele antiretrovirale au fost administrate în combinație cu inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază + inhibitorii de integrază, dar majoritatea pacienților 15 (39,47%) au primit tratamentul compus din tenofovir + lamivudin+ dolutegravir (TDF+3TC+DTG).

Comorbiditățile observate la pacienții coinfecțați cu HIV-HCV sunt prezentate în detaliu în tabelul 4. Analiza datelor a relevat că majoritatea pacienților din acest studiu prezentau comorbidități. Cele mai frecvente comorbidități în rândul acestor pacienți au fost tuberculoza pulmonară, înregistrată la 13 pacienți (34,2%) și pancreatita cronică la - 12 bolnavi (31,57%). Alte comorbidități înregistrate au inclus candidoza orofaringiană - 3 (7,89%), diabetul zaharat - 2 (5,26%), hemangiomul hepatic - 1 (2,63%), herpesul zoster - 1 (2,63%), hipertensiunea arterială - 2 (5,26%), schizofrenia - 1 (2,63%), bronșita cronică mucopurulentă - 1 (2,63%), Wasting sindrom - 1 (2,63%) și pielonefrita cronică la un pacient (2,63%).

**Tabelul 1**

*Caracteristicile socio-demografice ale pacienților din lotul de studiu*

	Feminin		Masculin		P
Vârsta medie	49,08±2,24		47,38±1,4		0,007
	N	(%)	N	(%)	
Sex	12	(31,57%)	26	(68,42 %)	0.006
Urban	11	(91,6%)	22	(84,61%)	0,56
Rural	1	(8,33%)	4	(15,38%)	0,55
Anul depistării HIV →2000- 2000→2010 2010→2020	1p 6p 5p	(8,33%) (50%) (41,6%)	1p 13p 12p	(3,84%) (50%) (46,15%)	0,57 1 0,79
Anul depistării VHC →2000 2000→2010 2010→2020	3p 6p 3p	(25%) (50%) (25%)	2p 4p 9p	(7,69%) (5,38%) (34,61%)	0,14 0,001 0,56
Consum de droguri i/v	1p	(8,33%)	6 p	(23,07%)	0,28

**Tabelul 2**

*Indicii clinici și paraclinici la pacienții din lotul de studiu*

	Feminin	Masculin	P
ALT, U/l	64,64±14,61	73,06±8,80	0,03
AST, U/l	62,78±15,24	65,09±8,13	0,54
AFP, U/ml	26,02±19,72	3,17±0,39	0,0001
Urea, mg/dl	4,13±0,26	4,55±0,22	0,0001
Creatinina, mg/dl	72,22±1,71	75,50±3,56	0,0046
ARN-VHC, copii/ml	5.112298± 1.565795	17.607912± 12.097699	0,0011
Genotipul n (%)	1a--	1a--	0,10
	1b-9p(75%)	1b-12p(46,15%)	0,06
	3a-1p(8,33%)	3a-10p(38,46%)	0,40
	3a/3b-2p(16,66%)	3a/3b-2p(7,69%) nu s-a identificat- 2p(7,69%)	
Fibroscan n (%)	F0-5p(41,66%)	F0-1p(3,84%)	0,0036
	F1-2p(16,66%)	F1-2p(7,69%)	0,40
	F2-1p(8,33%)	F2-3p(11,53%)	0,76
	F3-2p(16,66%)	F3-11p(42,29%)	0,12
	F4-1p(8,33%)		

**Tabelul 3**

*Combi-națiile de medicamente TARV+TAV utilizate în tratamentul HIV-HCV și durata administrării*

TARV	TAV	Durata administrării
ABC+3TC+DTG	Daclatasvir600mg+Sofosbuvir400mg Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg Daclavirdin60mg+Nucleobuvir400mg	12 săptămâni
LPV/r+3TC+AZT	Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg	12 săptămâni
AZT+3TC+DTG	Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg	12 săptămâni
FTC+DTG	Daclavirdin60mg+Nucleobuvir400mg	12 săptămâni
TDF+3TC+DTG	Daclatasvir600mg+Sofosbuvir400mg Daclavirdin60mg+Nucleobuvir400mg Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg	12săptămâni
	Velpatasvir100mg+Sofosbuvir400mg	24 săptămâni
TDF+3TC+EFV	Daclatasvir600mg+Sofosbuvir400mg Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg Daclavirdin60mg+Nucleobuvir400mg	12 săptămâni
TDF+FTC+EFV	Ledipasvir90mg+Sofosbuvir400mg Daclatasvir600mg+Sofosbuvir400mg Daclavirdin60mg+Nucleobuvir400 mg	12 săptămâni

În urma tratamentului antiviral, toți pacienții incluși în acest studiu au obținut răspuns virologic susținut sub acțiunea tratamentului antiviral.

### Discuții

Infecția cu VHC este una dintre bolile majore ale omenirii și o problemă gravă de sănătate publică în întreaga lume. Acest studiu a avut ca obiective determinarea prevalenței VHC în rândul persoane-

lor seropozitive HIV, care au fost tratate cu terapie antiretrovirală și analizarea factorilor implicați în rezultatele tratamentului pentru pacienții cu coinfecție HIV-HCV. Există discuții în continuare cu privire la efectul coinfecției cu VHC asupra nivelului celulelor CD4 și a creșterii enzimelor hepatice înainte și după HAART la pacienții HIV-pozitivi. Pe de altă parte, multe studii raportate la nivel global sugerează că prezența infecției cu HIV crește rata de progresie a

*Pondereea comorbidităților în rândul populației de studiu HIV-HCV*

Comorbidități	Nr.	(%)
Tuberculoza pulmonară <i>n</i> (%)	13	(34,2%)
Bronșita cronică mucopurulentă <i>n</i> (%)	1	(2,63%)
Candidoza orofaringiană <i>n</i> (%)	3	(7,89%)
Herpes zoster <i>n</i> (%)	1	(2,63%)
Diabet zaharat <i>n</i> (%)	2	(5,26%)
Pancreatita cronică <i>n</i> (%)	12	(31,57%)
Hipertensiune arterială <i>n</i> (%)	2	(5,26%)
Schizofrenie <i>n</i> (%)	1	(2,3%)
Wasting sindrom <i>n</i> (%)	1	(2,36%)
Hemangiom hepatic <i>n</i> (%)	1	(2,36%)
Pielonefrită cronică <i>n</i> (%)	1	(2,36%)

bolilor hepatice legate de HCV la pacienții coinfectați HIV-HCV [2, 3]. Răspunsul imunitar T-helper afectat de HIV modifică, la rândul său, răspunsul celulelor imune la VHC. Datorită acestui mecanism, replicarea VHC progresa mai rapid, iar o replicare mai mare și lezarea hepatocitelor duce la o accelerarea progresiei bolilor legate de ficat [2].

Etapele principale în managementul coinfecției HCV/HIV includ îmbunătățirea screeningului pentru ambele infecții și implicarea persoanelor care trăiesc cu coinfecție HIV/HCV în îngrijirea și includerea lor cât mai rapidă în tratamentul cu DAA. Prin urmare, persoanele coinfectate cu HIV și cu VHC trebuie să urmeze un tratament timpuriu pentru a încetini progresia de la HIV la SIDA și de la HVC cu fibroză incipientă la HVC cu fibroză avansată și ciroza hepatică.

Având în vedere mecanismul de interacțiune al acestor 2 virusuri și complicațiile lor asupra managementului adecvat al acestor pacienți coinfectați, obiectivul principal al acestui studiu este de a evalua prevalența VHC în rândul persoanelor seropozitive HIV și de a prezice factorii implicați în rezultatele tratamentului pacienților coinfectați.

Majoritatea pacienților din studiul actual au fost de sex masculin, cu vârsta peste 40 de ani, așa cum se arată în tabelul 1, ceea ce indică faptul că există o asocieră a coinfecției cu sexul și vârsta pacientului. Prevalența mai mare în grupul vârstnic poate reflecta comportamentul sexual, natura cronică a bolii sau poate fi legată de imunitate.

Aceste constatări sunt comparabile cu cele ale unui studiu raportat de Sugimoto et al., care a constatat o prevalență mai mare a coinfecției HIV-HCV la bărbați și la vârste de peste 40 de ani.

### Concluzii

1. La persoanele cu HVC cronică, coinfecția cu HIV accelerează progresia fibrozei hepatice. Prin urmare, tratamentul infecției HIV și a HVC ar trebui să fie o prioritate la persoanele cu coinfecție HIV-HCV.

2. Persoanele coinfectate necesită un tratament agresiv al ambelor virusuri. Deși se recomandă inițierea timpurie a tratamentului antiretroviral pentru a reduce rata de progresie a bolii hepatice, cea mai eficientă modalitate de a reduce morbiditatea și mortalitatea legate de VHC în cazul coinfecției este eliminarea VHC. Agenții antivirali noi cu acțiune directă (DAA) au revoluționat tratamentul pentru VHC.

3. Persoanele care trăiesc cu HIV/SIDA și sunt coinfectate cu HCV ar trebui să aibă acces echitabil și universal la prevenirea, îngrijirea și tratamentul ambelor infecții, HIV/SIDA și HVC.

4. Disponibilitatea tratamentelor antivirale cu acțiune directă foarte eficiente, convenabile și sigure a schimbat tabloul tratamentului pentru HVC la persoanele cu coinfecție HIV-HCV.

5. Monitorizarea și gestionarea interacțiunilor medicamentoase dintre antiretrovirale HIV și antivirale cu acțiune directă (DAA) trebuie să fie o preocupare specială în gestionarea coinfecției HIV-HCV..

**Declarație de conflict de interese.** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

### Bibliografie

1. Cooke G. S., Andrieux-Meyer I., Applegate T. L. et al. Lancet Gastroenterology&Hepatology Commissioners. Accelerating the elimination of viral hepatitis: a Lancet Gastroenterology&Hepatology Commission Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:135184.
2. Chung R. Management of HIV/HCV coinfection. The PRN Notebook. 2004;9(1):14.
3. Gatti F., Nasta P., Matti A., Manno D., Mendeni M., Pouto M. Treating hepatitis C virus in HIV patients: are side effects a real obstacle? AIDS Rev. 2007;9:16–24.
4. Martin-Carbonero L., Soriano V., Valencia E. et al. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. AIDS Res Hum Retroviruses.2001;17(16):1467–71. <https://doi.org/10.1089/08892220152644160>.
5. Platt L., Easterbrook P., Gower E. et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016;16:797-808.
6. Sugimoto K., Stadanlick J., Ikeda F. et al. Influence of ethnicity in the outcome of hepatitis C virus infection and cellularimmuneresponse. Hepatology.2003;37(3):590<https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50103>. Google Scholar Crossref PubMed.
7. Taylor L. E., Swan T., Mayer K. H. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. Clin Infect Dis. 2012;55(Suppl 1):S33–42. <https://doi.org/10.1093/cid/cis367>.Google ScholarCrossref PubMed.
8. Thomas D. L. HIV/HCV coinfection: comorbidity and clinical implications. Adv Stud Med. 2005;5:S352–5.
9. Thomas D. L. Global Elimination of Chronic Hepatitis. N Engl J Med. 2019;380:2041-2050.
10. Trickey A., Fraser H., Lim A. G. et.al. The contribution of injection drug use to hepatitis C virus transmission globally, regionally, and at country level: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:435-444.

### Autor corespondent:

**Nina Tamojnic-Mazureac**, asistent universitar,  
Catedra de boli infecțioase, tropicale  
și parazitologie medicală,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.+37369497958,  
e-mail: nina.tamojnic@usmf.md