

# БОЛЕЗНИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ В НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

**О.В. Азовцева, С.А. Бузунова, А.С. Архипов,  
Е.И. Архипова**

Кафедра микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней  
Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого  
*ул. Большая Санкт-Петербургская, 41, Великий Новгород, Россия, 173003*

**Т.С. Трофимова**

Лечебно-консультативный отдел  
ГБОУЗ «Новгородский центр по профилактике  
и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер»  
*ул. Посольская, 2, Великий Новгород, Россия, 173003*

В статье представлен анализ эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных, выявлены факторы, влияющие на достижение устойчивого вирусологического ответа.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, ВИЧ-инфекция, генотип, противовирусные препараты, устойчивый вирусологический ответ.

Вирусный гепатит С и ВИЧ-инфекция как самостоятельные заболевания имеют глобальное распространение и большое социальное значение. Этому способствует единый для них гемоконтактный механизм передачи, который активно реализуется парентеральным, половым и вертикальным путями, особенно в группах с высоким риском заражения этими инфекциями [1]. Данные заболевания входят в десятку лидирующих причин смерти от инфекционных заболеваний в мире [1].

Для ВИЧ-инфицированных проблема хронического гепатита С (ХГС) некоторое время не имела большого клинического значения, так как больные погибали от оппортунистических заболеваний. С внедрением антиретровирусной терапии (АРВТ) отмечается снижение риска развития оппортунистических инфекций и увеличению выживаемости ВИЧ-инфицированных. В этих условиях возросла роль ХГС, который вышел на одно из первых мест в структуре заболеваемости и смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией как в мире [2], так и в Новгородской области [3].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией отмечается более быстрое и частое прогрессирование ХГС [4]. В присутствии вируса гепатита С ВИЧ-инфекция клинически в 2—5 раз быстрее прогрессирует в стадию СПИДа. У коинфицированных наблюдается высокий риск развития цирроза печени [5], быстрая декомпенсация заболевания печени, завершающаяся смертью больных.

Летальность от печеночных заболеваний у коинфицированных пациентов выше, чем у моноинфицированных. Кумулятивный риск смерти от печеночных заболеваний у коинфицированных составил 6,5%, а у ВИЧ-негативных пациентов — лишь 1,4% [6].

Механизмы ускоренного прогрессирования ХГС у ВИЧ-инфицированных включают в себя как прямые эффекты вируса, так и иммунологические нарушения, в частности усиление апоптоза или подавление специфического ответа Т-клеток в отношении HCV [7].

Прогрессированию поражения печени у ВИЧ-инфицированных могут способствовать и АРВТ. Выделяют несколько механизмов их гепатотоксичности: повреждение митохондрий при лечении нуклеозидными аналогами; реакции гиперчувствительности (невирапин, ифавиренц, абакавир); прямое гепатотоксическое действие (ритонавир в полных дозах); восстановление иммунной функции у больных с тяжелой иммуносупрессией.

Если до внедрения АРВТ доля печеночной недостаточности в структуре смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией была невысокой, то в эру АРВТ она достигает 45—50% [8] (рис. 1). По данным российского исследования [9], поражение печени было основной причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов, не страдавших оппортунистическими заболеваниями (60,3% случаев) и четвертой по частоте причиной гибели больных, имевших стадию СПИДа (11,2% случаев).

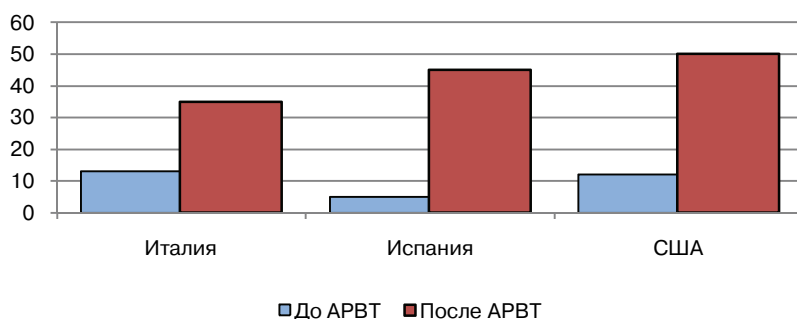


Рис. 1. Доля поражения (%) в структуре смертности больных с ВИЧ-инфекцией до и после внедрения АРВТ

Золотым стандартом комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) ХГС больных ВИЧ-инфекцией является 24—72-недельный курс терапии пегелированным интерфероном  $\alpha$  (ПегИФН) и рибавирином (РБВ). Об эффективности ПВТ судят по достижению устойчивого вирусологического ответа.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение эффективности ПВТ ХГС у ВИЧ-инфицированных.

Проведено ретроспективное исследование группы ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ПВТ ХГС в рамках национального проекта «Здоровье» в 2007—2012 гг.

В исследование были включены пациенты, получившие полный курс ПВТ ХГС.

Для оценки эффективности ПВТ использовались следующие понятия: устойчивый вирусологический ответ (УВО) — отсутствие РНК вируса гепатита С в плазме крови через 24 нед. после завершения курса терапии; быстрый вирусологический ответ — отсутствие в крови РНК ВГС через 4 нед. от начала терапии; полный ранний вирусологический ответ — отсутствие в крови РНК ВГС через 12 нед. от начала терапии; частичный ранний вирусологический ответ — снижение через 12 нед. терапии уровня РНК ВГС на 2 lg МЕ/мл и более от исходного значения.

Для лечения применялись 2 ПегИФН, которые отличаются по химическому строению, фармакокинетике, режиму дозирования. ПегИФН альфа-2а (Пегасис) назначался в фиксированной дозе 180 мкг/нед, а ПегИФН альфа-2b (ПегИнтерон) — в дозе, подобранной по массе тела — 1,5 мкг/кг/нед.

РБВ назначался в большей дозе в сравнении с дозой, применяемой для ВИЧ-негативных пациентов. Подбор дозы исходил из массы тела пациента (1000 мг при массе тела менее 75 кг и 1200 мг — более 75 кг). ПВТ продолжалась независимо от гепатита в течение 48 недель. При отсутствии существенного снижения уровня РНК ВГС через 12 недель лечения (менее чем на 2 lg МЕ/мл от исходных значений) терапию ПегИФН и РБВ прекращали.

В Новгородской области в рамках национального проекта «Здоровье» специфическую ПВТ ХГС получили 35 ВИЧ-инфицированных пациента. Учитывая длительность и сложность терапии, в данное исследование включены 23 пациента с длительным периодом наблюдения после курса ПВТ, остальные 12 пациентов находятся в периоде наблюдения и в данное исследование не вошли.

В работе все больные получали ПВТ ХГС впервые. После завершения курса ПВТ для определения УВО все пациенты наблюдались в течение 24 недель.

Известно, что эффективность ПВТ зависит генотипа вируса гепатита С. В настоящее время выделяют 6 генотипов и более 100 субтипов. Генотипы 1a, 1b, 2a, 2c и 3a составляют более 90% всех HCV-изолятов.

В структуре коинфицированных больных в Новгородской области чаще встречаются субтипы 3a и 1b. Данные изменения генотипической структуры связаны с заносом ВГС с генотипами 3a и 1b в среду ПИН и лавинообразное распространение вируса в данной ячейке общества [10].

Однако среди пролеченных больных генотипическая структура ХГС распределилась следующим образом: на долю генотипа 1b приходится 56,5%, на генотип 2 — 21,7%, на генотип 3 — 13,1%, на генотип 1a — 8,7%. Следовательно, среди коинфицированных, получивших ПВТ ХГС, превалирует 1-й генотип (65,2%).

Из литературных данных известно, что 1-й генотип ВГС трудно поддается терапии и тем самым нуждается в более длительных курсах ПВТ.

Из числа пролеченных коинфицированных пациентов на долю мужчин приходилось 65,2%. 78,3% больных были моложе 35 лет. Преимущественно все пациенты имели стаж инфицирования ВГС более 5 лет.

В ходе проведенного анализа УВО был достигнут у 65,2% пациентов (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели, оказывающие влияние на достижение УВО**

Показатели	n	УВО (%)	
<b>Возраст:</b>			
Менее 35 лет	18	72,2	
Более 35 лет	5	40	
<b>Пол:</b>			
Женский	8	75	
Мужской	15	60	
<b>Генотип ВГС</b>			
1b	13	61,5	60
1a	2	50	
2	5	80	75
3	3	66,6	
<b>АЛТ:</b>			
норма	4	50	
< 5 норм	14	71,4	68,4
> 5 норм	5	60	
<b>РНК ВГС МЕ/мл</b>			
Меньше 500 000	10	70	
Больше 500 000	13	61,5	
<b>Стадия ВИЧ</b>			
3	14	71,5	
4А	9	55,5	
<b>СД4 кл/мкл</b>			
Менее 200	—	—	
200—350	2	50	77,7
350—500	7	85,8	
Более 500	14	57,1	
<b>РНК ВИЧ коп/мл</b>			
Меньше 20 000	17	70,6	68,2
20000—60 000	5	60	
Более 60 000	1	—	
<b>АРВТ–</b>	17	70,6	
<b>АРВТ+</b>	6	50	
<b>Стаж АРВТ</b>			
Меньше 1 года	1	100	100
1—3 года	1	100	
Более 3 лет	4	25	

Общая частота УВО у пациентов, инфицированных 1-м генотипом ВГС, составила 60%; у пациентов, инфицированных 2 или 3 генотипом, — 75%. В данном исследовании частота УВО среди коинфицированных, имеющих генотип 1, регистрировалась чаще, чем представлено в литературных данных. По данным проведенного анализа УВО ассоциирован с молодым возрастом: у лиц до 35 лет УВО

достигнут в 72,2% случаях, когда как у лиц старше 35 лет положительный эффект достигнут лишь в 40% случаев.

На развитие УВО в значительной степени влияло наличие маркеров воспаления в печени до начала противовирусной терапии: 68,4% соответственно у лиц с признаками цитолитической активности (повышение уровня АЛТ выше нормы) и лишь у 50% лиц с их отсутствием.

На развитие УВО в значительной степени влияло наличие низкой репликативной активности ВГС 70% у лиц с низкой репликацией ВГС и только в 61,5% случаев у лиц с высокой репликативной активностью ВГС. Частота УВО оказалась несколько выше у женщин (75%) и ниже у мужчин (60%).

Такие факторы, как возраст < 35 лет, базовый повышенный уровень АЛТ, низкая репликативная активность ВГС, являлись независимыми факторами, влияющими на достижение УВО.

Из факторов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, мы рассматривали: уровень СД4-клеток, вирусную нагрузку по ВИЧ РНК, наличие приема АРВТ, комбинацию АРВТ и продолжительность приема АРВТ.

Как видно из табл. 1, показатель уровня СД4-лимфоцитов коррелировал с частотой УВО. УВО чаще регистрировался у пациентов с уровнем СД4-клеток > 350 кл/мкл. Однако вероятность достижения УВО при уровне СД4-лимфоцитов > 500 кл/мкл значительно не увеличивалась.

В работе была отмечена обратная корреляция между уровнем РНК ВИЧ и УВО. Частота УВО была достаточно высокой до 68,2% у пациентов с низкой репликативной активностью РНК ВИЧ (< 60 000 коп/мл). В группе пациентов с высокой репликацией ВИЧ РНК (РНК ВИЧ > 60 000 коп/мл) УВО не был достигнут ни у одного из пациентов. Однако данная тенденция не была подтверждена в группе пациентов, получающих АРВТ и имеющих подавленную репликацию ВИЧ.

У пациентов, получающих АРВТ, на фоне которых, несмотря на подавление репликации ВИЧ, УВО был достигнут только в 50%, в то время как в группе АРВТ «наивных» пациентов частота УВО составила 70,6%. Интересным является то обстоятельство, что похожая корреляция была выявлена и в исследовании RIBAVIC: в данном испытании лечение пациентов АРВТ из группы ингибиторов протеазы приводило к более низкой частоте достижения УВО.

Очевидно, что наличие показаний к одновременному применению АРВТ характеризует пациентов как имеющих более продвинутую стадию ВИЧ-инфекции. По всей вероятности, у пациентов с более продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции, несмотря на АРВТ, наблюдается неадекватность каких-то функций иммунной системы, участвующих в клиренсе ВГС на фоне терапии ПегИФН и РБВ. Нельзя также исключить возможность фармакодинамических взаимодействий между препаратами для лечения ВГС и ВИЧ-инфекции. В частности, это касается взаимодействий между РБВ и препаратами из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, которые могут приводить к ослаблению активности РБВ.

В ходе работы была получена обратная корреляция между пролонгированным периодом приема АРВ препаратов и достижением УВО. У пациентов, получивших курс ПВТ ВГС в течение первого года приема АРВТ, УВО был достигнут в 100% случаев, у пациентов, принимающих АРВТ от 1 до 3-х лет, частота УВО составила

100%, у пациентов, имеющих стаж приема АРВТ более трех лет, УВО был достигнут лишь в 25% случаев.

Негативное влияние пролонгированного курса АРВТ на достижение УВО было показано в работе L. Valerio и соавт. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что длительный контроль виремии ВИЧ АРВТ увеличивает разнообразие квазивидов вируса гепатита С как способ «ускользания» от иммунной системы организма, что приводит к уменьшению частоты УВО.

Таким образом, комбинированная ПВТ ПегИФН и РБВ — это единственный метод, который сегодня позволяет вылечить ХГС у ВИЧ-инфицированных.

Результаты данного исследования указывают на то, что ПВТ ХГС нужно начинать на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции, не дожидаясь продвинутой ее стадий и необходимости назначения АРВТ. Об эффективности терапии судят по достижению УВО. Количество СД4-лимфоцитов не имеет прогностического значения в плане достижения УВО, однако данный показатель обратно пропорционален уровню РНК ВИЧ. А именно высокая репликативная активность ВИЧ снижает вероятность достижения УВО. Если же пациент имеет продвинутую стадию ВИЧ-инфекции и получает АРВТ, то ПВТ ХГС необходимо начинать как можно раньше, желательно на 1-м году приема АРВТ. Удлинение периода приема АРВТ более 1 года снижает вероятность достижения УВО.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Alter M.J.* Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection // *J. Hepatology*. — 2006. — Vol. 44. — P. s6—s9.
- [2] *Bica G., Mc Govern B., Dhar R.* et al. Increasing mortality due to end stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection // *Clin. Infect. Dis*. — 2001. — Vol. 32. — P. 492—497.
- [3] *Arkhipov G.S., Azovtseva O.V., Arkhipova E.I.* Analysis of death cases of HIV-infected basing on the materials of specialized department // *Vestnik of Novgorod state university issue: medical sciences*. — 2011. — № 63. — P. 98—100.
- [4] *Soriano V., Vispo E., Labarga P.* et al. Viral hepatitis and HIV co-infection // *Antiviral Res*. — 2010. — 85 (1). — P. 303—315.
- [5] *Graham C.S., Baden L.R., Yu E.* et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis // *Clin. Infect. Dis*. — 2001. — Vol. 91. — P. 562—569.
- [6] *Darby S.C., Ewart D.W., Giangrande P.L.* et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UL Haemophilia Centre Directors Organization // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 1425—1431.
- [7] *Operskalski E., Kovacs A.* HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies // *Curr. HIV/AIDS Rep*. — 2011. — 8. — P. 12—22.
- [8] *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). — P. 1467—1471.
- [9] *Шахильдян В.И., Васильева Т.Е., Перегудова А.Б.* и др. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационаре г. Москвы // *Тер. архив*. — 2008. — 80 (11). — P. 10—18.
- [10] *Азовцева О.В.* Клинико-генотипическая характеристика коинфекции вирусного гепатита С и ВИЧ / О.В. Азовцева, Е.И. Архипова, Г.С. Архипов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2010. — № 2. — Т. 2. — С. 42—47.

## REFERENCES

- [1] *Alter M.J.* Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection // *J. Hepatology*. — 2006. — Vol. 44. — P. s6—s9.
- [2] *Bica G., Mc Govern B., Dhar R.* et al. Increasing mortality due to end stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 32. — P. 492—497.
- [3] *Arkhipov G.S.* Analysis of death cases of HIV-infected basing on the materials of specialized department / *G.S. Arkhipov, O.V. Azovtseva, E.I. Arkhipova* // *Vestnik of Novgorod state university issue: medical sciences.* — 2011. — № 63. — P. 98—100.
- [4] *Soriano V., Vispo E., Labarga P.* et al. Viral hepatitis and HIV co-infection // *Antiviral Res.* — 2010. — 85 (1). — P. 303—315.
- [5] *Graham C.S., Baden L.R., Yu E.* et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 91. — P. 562—569.
- [6] *Darby S.C., Ewart D.W., Giangrande P.L.* et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UL Haemophilia Centre Directors Organization // *Lancet*. — 1997. — Vol. 350. — P. 1425—1431.
- [7] *Operskalski E., Kovacs A.* HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies // *Curr. HIV/AIDS Rep.* — 2011. — 8. — P. 12—22.
- [8] *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). — P. 1467—1471.
- [9] *Shakhgildyan V.I., Vasil'eva T.E., Peregudova A.B.* et al. Spectrum, clinical features, diagnosis of opportunistic and associated diseases in HIV-infected patients of Moscow infectious hospital // *Ter. Archives*. — 2008. — 80 (11). — P. 10—18.
- [10] *Azovtseva O.V.* Clinical and genotypic characteristics of co-infection of hepatitis C and HIV / *O.V. Azovtseva, E.I. Arkhipova, G.S. Arkhipov* // *HIV infection and immunosuppressions*. — 2010. — № 2. — Vol. 2. — P. 42—47.

## EXPERIENCE OF COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C IN HIV-INFECTED PATIENTS IN THE NOVGOROD REGION

**O.V. Azovtzeva, S.A. Buzunova,  
G.S. Arkhipov, E.I. Arkhipova**

Department of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases  
Novgorod State University n.a. Yaroslav the Wise  
*Big Saint-Petersburg str., 41, Velikiy Novgorod, Russia, 173003*

**T.S. Trofimova**

Novgorod Center for Prevention and Control of AIDS  
and infectious diseases “Helper”  
*Posolskay str., 2, Velikiy Novgorod, Russia, 173000*

The paper presents an analysis of effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients, factors affecting the achievement of sustained virologic response are revealed.

**Key words:** hepatitis C, HIV infection, genotype, antiviral drugs, a sustained virological response.