

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).

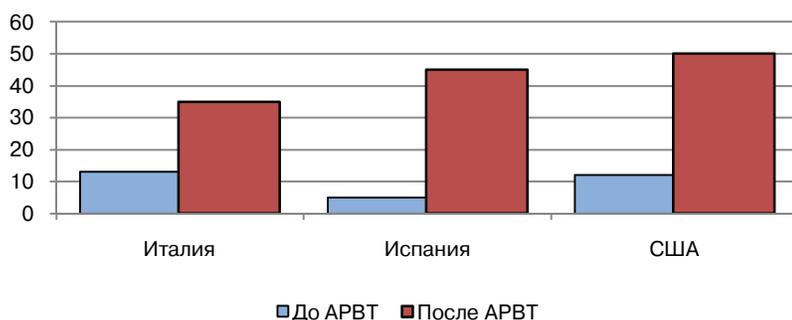


Рис. 1. Доля поражения (%) в структуре смертности больных с ВИЧ-инфекцией до и после внедрения АРВТ

Золотым стандартом комбинированной противовирусной терапии (ПВТ) ХГС больных ВИЧ-инфекцией является 24—72-недельный курс терапии пегелированным интерфероном α (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 (ПегИнtron) — 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 (%)	
Возраст:			
Менее 35 лет	18	72,2	
Более 35 лет	5	40	
Пол:			
Женский	8	75	
Мужской	15	60	
Генотип ВГС			
1b	13	61,5	60
1a	2	50	
2	5	80	75
3	3	66,6	
АЛТ:			
норма	4	50	
< 5 норм	14	71,4	68,4
> 5 норм	5	60	
РНК ВГС МЕ/мл			
Меньше 500 000	10	70	
Больше 500 000	13	61,5	
Стадия ВИЧ			
3	14	71,5	
4А	9	55,5	
СД4 кл/мкл			
Менее 200	—	—	
200—350	2	50	77,7
350—500	7	85,8	
Более 500	14	57,1	
РНК ВИЧ коп/мл			
Меньше 20 000	17	70,6	68,2
20000—60 000	5	60	
Более 60 000	1	—	
АРВТ–	17	70,6	
АРВТ+	6	50	
Стаж АРВТ			
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 вiremии 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.