

В.М. Мицура, С.В. Жаворонок, Е.И. Козорез

**ГЕПАТИТ С У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ:
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

*УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

В статье дана клиничко-лабораторная характеристика гепатита С у 353 ВИЧ-инфицированных пациентов, изучены параметры иммунограммы и вирусная нагрузка ВИЧ при наличии и отсутствии гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции. Влияние сопутствующего гепатита С на показатели иммунограммы пациентов и значения вирусной нагрузки не было установлено.

Проанализированы результаты лечения у 28 пациентов, получавших препараты интерферона и рибавирина, эффективность терапии признана достаточно высокой, несмотря на часто встречающиеся побочные явления.

Ключевые слова: *гепатит С, ВИЧ-инфекция, клиничко-лабораторная характеристика, интерферонотерапия.*

V.M. Mitsura, S.V. Zhavoronok, E.I. Kozorez
HEPATITIS C IN HIV INFECTED PATIENTS: CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS AND TREATMENT

The article presents the clinical and laboratory characteristics of hepatitis C in 353 HIV – infected patients, immunograms parameters and HIV viral load were studied in HIV-infected patients with and without hepatitis C. The impact of hepatitis C on patients' immunograms parameters and HIV viral load has not been established. The results of treatment with interferon and ribavirin in 28 patients were analysed. Therapy effectiveness considered to be relatively high, despite the common side effects.

Key words: hepatitis C, HIV infection, clinical and laboratory characteristics, interferon therapy.

Доказано, что ВИЧ-инфекция значительно ухудшает прогноз гепатит С вирусной (ВГС) инфекции, которая может привести к циррозу печени (ЦП), печеночной недостаточности и печеночноклеточному раку. Наличие сопутствующей инфекции ВИЧ для пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) вносит значительный вклад в их летальность, этот эффект становится выраженным, если количество CD4 клеток становится менее 300/мкл [12]. У некоторых ВИЧ-инфицированных с гепатитом С активность АЛТ в норме, но тем не менее у 10,5% из них наблюдается выраженный фиброз или цирроз печени [8]. Таким образом, нормальная активность АЛТ у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С – не повод отказаться от биопсии печени и лечения инфекции.

Имеется много сообщений о влиянии ВГС-инфекции на течение ВИЧ-инфекции, которые остаются противоречивыми. По данным некоторых исследований, гепатит С не отягощает течение ВИЧ-инфекции. Так, в исследовании, проведенном в 2002 г. в США и охватившем более 1900 ВИЧ-инфицированных с гепатитом С и без него, различия в частоте развития СПИДа, а также в смертности и в степени уменьшения количества лимфоцитов CD4 между группами отсутствовали [5]. В частности, гепатит С не замедлял рост количества лимфоцитов CD4 после начала антиретровирусной терапии (АРТ). В более позднем исследовании EuroSIDA, которое охватило около 6000 ВИЧ-инфицированных (33% из них имели маркеры ВГС-инфекции), изучались выживаемость, прогрессирование ВИЧ-инфекции, а также вирусологический и иммунологический ответы на АРТ [7]. Как и ожидалось, гепатит С значительно повышал смертность от заболеваний печени, но частота развития СПИДа и общая смертность были такими же, как в группе ВИЧ-инфицированных без гепатита С. По степени подавления репликации ВИЧ и росту количества лимфоцитов CD4 после АРТ группы не различались.

Во всех этих исследованиях влияние гепатита С на течение ВИЧ-инфекции отсутствует или является незначительным. Однако в других работах получены совершенно иные данные. В 2000 г. было проведено Швейцарское когортное исследование, показавшее, что риск развития СПИДа и смертность среди ВИЧ-инфицированных с гепатитом С, получавших АРТ, были несколько выше, чем при отсутствии гепатита С [4]. Хотя репликация ВИЧ в обеих группах подавлялась одинаково, при гепатите С увеличение количества лимфоцитов CD4 на 50 кл./мкл и более после 1 года АРТ происходило реже. Авторы предположили, что ВГС оказывает непосредственное влияние на CD4 лимфоциты. М. F. Miller и соавт. (2005) установили, что после 48 недель АРТ у ВИЧ-инфицированных с гепатитом С иммунитет восстанавливается медленнее: прирост количества CD4 лимфоцитов у них в среднем на 33 кл./мкл меньше, чем в отсутствие гепатита С [6].

Лечение ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных ос-

новано на применении препаратов интерферона альфа (ИФН) и рибавирин (РБВ), как и у пациентов с гепатитом С без ВИЧ-инфекции [1, 9]. Достижение стойкого вирусологического ответа (СВО) у ВИЧ-инфицированных лиц с гепатитом С приводит к регрессии фиброза, потенциально снижая скорость прогрессирования заболевания до ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы [11]. Стандартом лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных лиц является в настоящее время пегилированные интерфероны (ПЭГ-ИФН) альфа-2а и альфа-2b, в комбинации с РБВ. Обе формы ПЭГ-ИФН показали сходную эффективность, достижение СВО в общей популяции между 27% и 44% [1, 3, 9]. В настоящее время для пациентов с сочетанной инфекцией рекомендуют фиксированный курс 48 недель [1]. Эффективность лечения у ВГС/ВИЧ-инфицированных лиц были в среднем на 10–20% ниже аналогичных крупномасштабных исследований у пациентов, инфицированных только ВГС, что связывают с более высокой ви-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов

Признаки	n (%; 95% ДИ)	
Пол	Мужской	202 (57,3; 51,9–62,5)
	Женский	151 (42,7; 37,6–48,2)
Путь заражения	Внутривенный	217 (61,5; 56,2–66,6)
	Половой	126 (35,7; 30,7–40,9)
	Не уточнен	10 (2,8; 1,4–5,2)
Возраст	Медиана (25–75%)	31,4 (27,9–34,9)
	До 30 лет	156 (44,2; 38,9–49,6)
	30 лет и старше	197 (55,8; 50,5–61,1)
Стадия	1+2	22 (6,2; 3,9–9,3)
	3	216 (61,2; 55,9–66,3)
	4	115 (32,6; 27,7–37,7)
CD4 клетки, мкл-1	Менее 50	48 (13,6; 10,2–17,6)
	51-200	177 (50,2; 44,8–55,5)
	Более 200	124 (35,2; 30,2–40,4)
	Медиана (25–75%)	154 (89–250), n = 328
ВН копий/мл	Более 200000	122 (60,4; 53,3–67,2)
	Менее 200000	80 (39,6; 32,8–46,7)
	Медиана (25–75%)	319899 (116144–701549), n = 202

Таблица 2. Клинические и лабораторные параметры у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВГС-инфекцией и без нее

Признаки n (%; 95% ДИ)		ВГС+ВИЧ (n = 256)	ВИЧ (n = 86)	p
		n (%; 95% ДИ)	n (%; 95% ДИ)	
Пол	Мужской	174 (68,0; 62,0–73,4)	19 (22,1; 14,6–32,0)	<0,001
	Женский	82 (32,0; 26,6–38,0)	67 (77,9; 68,0–85,5)	
Путь заражения	Внутривенный	200 (78,1; 72,7–82,8)	10 (11,6; 6,3–20,3)	<0,001
	Половой	52 (20,3; 15,8–25,7)	72 (83,7; 74,4–90,2)	
	Не уточнен	4 (1,6; 0,5–4,1)	4 (4,7; 1,5–11,7)	
Возраст	Медиана (25–75%)	24 (21-28)	24 (21-31)	0,49
	До 30 лет	201 (78,5; 73,1–83,1)	63 (73,3; 63,0–81,5)	0,26
	30 лет и старше	53 (20,7; 16,2–26,1)	23 (26,7; 18,5–37,0)	
Стадия	1+2	7 (2,7; 1,2–5,7)	13 (15,1; 8,9–24,3)	<0,001
	3	152 (59,4; 53,3–65,2)	57 (66,3; 55,8–75,4)	
	4	97 (37,9; 32,2–44,0)	16 (18,6; 11,7–28,2)	
CD4 клетки в мкл	≤50	40 (15,8; 11,8–20,8)	5 (5,9; 2,2–13,4)	0,015
	51–200	132 (52,2; 46,0–58,3)	41 (48,2; 37,9–58,7)	
	Более 200	81 (32,0; 26,6–38,0)	39 (45,9; 35,7–56,4)	
	Медиана (25–75%)	148 (78-235)	176 (111-263)	0,013
ВН копий/мл	≥ 200000	82 (60,3; 51,9–68,1)	26 (54,2; 40,3–67,4)	0,46
	< 200000	54 (39,7; 31,9–48,1)	22 (45,8; 32,6–59,7)	
	Медиана (25–75%)	271123 (118230-641203)	244565 (86868-800000)	0,92
АЛТ	Норма (< 1,5 N)	100/193 (51,8;44,8–58,8)	85 (98,8; 93,1–100)	<0,001
	Повышена (≥ 1,5 N)	93/193 (48,2; 41,2–55,2)	1 (1,2; 0–6,9)	

русной нагрузкой ВГС, иммуносупрессией, повышенной лекарственной токсичностью и более низкой приверженностью к лечению [9].

Среди пациентов, которые ранее безуспешно лечились препаратами интерферонов, повторное лечение проводится ПЭГ-ИФН + РБВ в течение 12 месяцев. Частота достижения стойкого вирусологического ответа (СВО) 30,8% (19,5% для пациентов с 1 генотипом ВГС и 72,7% для пациентов с генотипами 2 или 3) [10]. Эффективность противовирусной терапии ХГС (ПЭГ-ИФН/РБВ) у ВИЧ-позитивных пациентов не зависит от наличия или отсутствия АРТ, как показано Т. А. Стасишкис и соавт. (2013) [2]. СВО составил 68,4% у лиц без АРТ и 66,2% – на фоне АРТ (p = 0,78).

Цель работы: охарактеризовать клинико-лабораторные параметры и результативность лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы

Нами проведен анализ распространенности ВГС-инфекции среди лиц, находящихся на диспансерном учете в Гомельской областной инфекционной клинической больнице. Было обследовано 353 взрослых пациента в возрасте 17 лет и старше, получающих АРТ. Заражение

пациентов преимущественно происходило в 1995–2002 гг. ХГС был выявлен у 266 (75,4%; 95% ДИ 70,5–79,7%) пациентов. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Далее для оценки диагностической и клинической значимости показателей иммунного статуса и вирусной нагрузки ВИЧ у больных, инфицированных двумя вирусами: ВИЧ и ВГС, нами были обследованы 124 пациента (60 женщин (48,4%) и 64 мужчины (51,6%) в возрасте от 18 до 64 лет, средний возраст 33,7 ± 0,7 года). Пациенты были разделены на 2 группы. В первой группе (основной) насчитывалось 64 человека с коинфекцией (ВИЧ+ВГС), во второй группе (контрольной) – 33 ВИЧ-инфицированных.

Иммунологическое обследование включало определение процентного отношения CD3+, CD4+ и CD8+ лимфоцитов с помощью проточного цитофлуориметра FacScan (Becton Dickinson, США). Абсолютное содержание этих клеток (в 1 мкл крови) пересчитывалось из общего анализа крови. Оценивалось и соотношение CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс).

В 2007–2009 гг. в рамках проекта Глобального Фонда в Гомельской области комбинированную

более значительно, но статистически не отличаются от 1 группы ($p > 0,05$).

Проанализированы результаты лечения препаратами ИФН и РБВ по стандартной схеме (ИФН по 3 млн МЕ 3 раза в неделю и РБВ 1000 мг/сутки) у 13 человек. Полный 12-месячный курс прошли 8 человек. У 3 больных курс лечения был прерван через 6 месяцев из-за неэффективности терапии, у двух человек — из-за побочных эффектов лекарственных препаратов (тяжелая анемия и депрессия). У всех больных в начале лечения наблюдался выраженный гриппоподобный синдром после инъекций интерферона, который сохранялся на протяжении длительного времени. Среди поздних побочных эффектов встречались значительная потеря массы тела (8–12 кг за 6 мес.) у 7 человек, анемия у 6, депрессивные расстройства у 5 человек, выпадение волос у одного больного.

Ранний вирусологический ответ на этиотропную терапию ХВГС (отсутствие РНК ВГС через 3 мес. от начала лечения) наблюдался у 10 больных (76,9%), им было рекомендовано продолжить лечение до 12 месяцев. У трех больных ранний ответ отсутствовал, но в связи со значительным снижением вирусной нагрузки ВГС терапия была продолжена еще на 3 месяца. В связи с отсутствием эффекта на 6 месяце лечение им было отменено. Всего досрочно курс лечения был прерван у 6 человек в связи с отсутствием вирусологического ответа и/или с выраженной депрессией, а 7 человек прошли 12-месячный курс терапии. Первичный ответ (отсутствие РНК ВГС на момент окончания терапии) наблюдался у 6 человек (46,2%), из них СВО был у 4, 1 пациент не обследовался после окончания терапии и у 1 пациентки произошел рецидив в течение 6 месяцев после окончания терапии (не исключена реинфекция). У одного пациента, достигшего СВО, через 2 года развился ЦП, вероятно, алкогольной этиологии. Всего из 13 пациентов, начавших лечение, 7 (53,9%) закончили 12-месячный курс лечения, у 6 (46,2%) получен вирусологический ответ в конце лечения. Из 12 пациентов, наблюдаемых в динамике, СВО сохранялся у 4 пациентов (33,3%).

За период 2008–2012 годов 15 пациентов были пролечены препаратами ПЭГ-ИФН и РБВ. У 4 пациентов курс лечения был отменен досрочно после 3–11 месяцев терапии из-за вирусологической неэффективности (1), тяжелой депрессии (1), выраженной нейтропении (1) и анемии (1). У одной пациентки с 3 генотипом ВГС, получившей 3-месячный курс лечения с ранним вирусологическим ответом, через 3 и 6 месяцев после отмены терапии вирусологический ответ сохраняется. Оставшиеся 11 пациентов завершили полный 48-недельный курс лечения, у 10 из них имелся вирусологический ответ в конце лечения (90,9%). СВО оценивался у 11 пациентов, получивших полный 48-недельный курс лечения, из которых у 7 РНК ВГС был отрицательным (63,6%).

Эффективность лечения ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С препаратами ПЭГ-ИФН и РБВ, в том числе на фоне АРТ, достаточно высока при условии тщательного отбора пациентов и правильного мониторинга в процессе лечения.

Таким образом, среди ВИЧ-инфицированных, состоящих на диспансерном учете, 75,4% имеют маркеры ВГС-инфекции. Большинство ко-инфицированных (72,5%) заразились после внутривенного введения наркотиков. Значения АЛТ повышены лишь у 48,2% лиц с ко-инфекцией. Не было выявлено значимых различий

уровней CD3, CD4, CD8 клеток и соотношения CD4/CD8 у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С и без него, т.е. наличие сопутствующей ВГС-инфекции не усиливает иммунологическую супрессию при ВИЧ-инфекции. Вирусная нагрузка ВИЧ в сравнимых группах также не различалась, из чего можно сделать вывод, что ВГС не влияет на репликацию ВИЧ.

Актуальной проблемой остается лечение ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц. Применяемые схемы лечения на основе ИФН (или ПЭГ-ИФН) и РБВ у них менее эффективны, терапия сопряжена с побочными эффектами, зачастую более тяжелыми, чем у лиц без ВИЧ-инфекции. Имеющийся у нас опыт указывает на достаточно высокую эффективность противовирусного лечения ХГС у ВИЧ-инфицированных при условии отбора пациентов, тщательного лабораторного мониторинга и поддержания мотивации к лечению. СВО достигнут у трети пациентов, получавших ИФН и РБВ (33,3%), и почти у 2/3 (63,6%) лиц, получавших ПЭГ-ИФН и РБВ. Для лиц, не ответивших на терапию стандартным ИФН и РБВ, можно рекомендовать повторный курс лечения препаратами ПЭГ-ИФН и РБВ.

Литература

1. Васмут, Я.-К. ВИЧ-инфекция и гепатиты В и С / Я.-К. Васмут, Ю. Рокштро // Лечение ВИЧ-инфекции 2011. www.hiv-book.com / Под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. – М.: Р.Валент, 2012. – С.520–531.
2. Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С на ВААРТ у ВИЧ-позитивных пациентов / Т. А. Сташишис [и др.] // Инфекц. болезни. – 2013. – Т. 11, № 2. – С.13–20.
3. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel / V. Soriano [et al.] // AIDS. – 2007. – Vol. 21, № 9. – P. 1073–1089.
4. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study / G. Greub [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 356, N 9244. – P. 1800–1805.
5. Hepatitis C and progression of HIV disease / M. S. Sulkowski [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 288, N 2. – P. 199–206.
6. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis / M. F. Miller [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41, N 5. – P. 713–720.
7. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy / J. K. Rockstroh [et al.] // J. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 192. – P. 992–1002.
8. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection / L. Martin-Carbonero [et al.] // J. Viral Hepat. – 2009. – Vol. 16, N 11. – P. 790–795.
9. Mauss, S. Management and therapy of chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals / S. Mauss // Journal of HIV Therapy. – 2007. – Vol. 12, № 1. – P.11–17.
10. Rate and predictors of success in the retreatment of chronic hepatitis C virus in HIV/ hepatitis C virus coinfecting patients with prior nonresponse or relapse / P. Labarga [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – Vol. 53, № 3. – P. 364–368.
11. Sustained virological response following HCV therapy is associated with non-progression of liver fibrosis in HCV/HIV-coinfecting patients / P. Barreiro [et al.] // Antivir. Ther. – 2006. – Vol. 11. – P. 869–877.
12. The impact of HIV-1 co-infection on long-term mortality in patients with hepatitis C: a population-based cohort study / L. H. Omland [et al.] // HIV Medicine. – 2009. – Vol. 10. – P. 65–71.

Поступила 19.07.2013 г.