

УДК [616.36-002.12:578.891]-085.281.8

Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном α -2a и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV

Н.Д. Ющук¹, С.Л. Максимов¹, Л.М. Иванова², Е.А. Климова¹,
О.О. Знойко¹, А.В. Кравченко³

¹Московский государственный медико-стоматологический университет,

²Клиническая инфекционная больница № 2 г. Москвы,

³Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом)

The combined therapy of chronic hepatitis with pegylated interferon α -2a and ribavirin in patients with HIV-infection and patients with HCV mono-infection

N.D. Yuschuk, S.L. Maximov, L.M. Ivanov, Ye.A. Klimova, O.O. Znoyko, A.V. Kravchenko

Цель исследования. Изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии хронического гепатита С (ХГС) пегилированным интерфероном α -2a в сочетании с рибавирином на ранних стадиях хронического гепатита и ВИЧ-инфекции у больных, не получающих высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), и сравнение этих данных с результатами лечения пациентов с моноинфекцией HCV.

Материал и методы. Наблюдались 50 больных ХГС с ВИЧ-инфекцией на субклинической стадии (стадия 3 – 47 больных) и стадии вторичных заболеваний 4А в фазе ремиссии без ВААРТ (3 человека), а также 49 пациентов с ХГС без ВИЧ-инфекции – соответственно 1-я и 2-я группы. Больным был назначен пегилированный интерферон α -2a и рибавирин в зависимости от массы тела: на 48 нед независимо от генотипа вируса С при сочетанной инфекции ВИЧ/ХГС и на 24–48 нед в зависимости от генотипа вируса С – пациентам с ХГС. Исследование было открытым, нерандомизированным, ретроспективным и проспективным.

Результаты. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа в результате терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов сопоставима с данными лечения больных ХГС без ВИЧ-инфекции.

Переносимость комбинированной терапии была удовлетворительной у большинства пациентов. Наиболее частыми нежелательными лабораторными

Aim of investigation. Studying of efficacy and safety of the combined therapy of chronic hepatitis C (CHC) by pegylated interferon α -2a in combination to ribavirin at early stages of chronic hepatitis and HIV-infection at patients receiving no high activity antiretroviral therapy (HAART), and comparison of these data with results of treatment of patients with HCV mono-infection.

Materials and methods. Overall 50 CHC patients with HIV-infection at subclinical stage (stage 3–47 patients) and stage 4A of secondary diseases in remission phase without HAART (3 patients), as well as 49 CHC patients without HIV-infection – the 1st and 2nd groups respectively, were enrolled to the study. Pegylated interferon α -2a and ribavirin were prescribed to patients according to body weight for 48 wks irrespective to virus C genotype at combined HIV/CHC infection and for 24–48 wk in relation to virus C genotype – to CHC patients. The study had open, non-randomized, retrospective and prospective design.

Results. The rate of achievement of sustained virologic response as a result of therapy of CHC at the HIV-infected patients is comparable to that for CHC patients without HIV-infection.

Tolerability of combined therapy was satisfactory at the majority of patients. The most common adverse laboratory manifestations were thrombocytopenia, leukopenia and neutropenia which did not require cessation of treatment. Ten patients of 1st group (20%) dropped from the study, including 6 (12%) patients that

ми проявлениями были тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения, появление которых не привело к отмене лечения. Выбыло из исследования 10 пациентов 1-й группы (20%), в том числе 6 (12%) больных из-за развития побочных эффектов. Поводом для отмены терапии послужили в основном депрессия и длительная лихорадка. В процессе лечения имело место достоверное снижение количества CD4⁺ лимфоцитов, однако клинических признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции отмечено не было.

Выводы. Противовирусную терапию при сочетанной инфекции ВИЧ/ХГС следует назначать всем больным с момента установления у них диагноза хронического гепатита, пока пациенты не нуждаются в назначении ВААРТ. Терапию ХГС у ВИЧ-инфицированных рекомендуется проводить пегилированным интерфероном α -2a в сочетании с рибавирином, доза которого должна рассчитываться в зависимости от массы тела больного.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, пегилированный интерферон- α -2a, рибавирин.

were excluded because of development of side effects. The basic causes for cessation of therapy were depression and long-term fever. During treatment significant decrease of CD4⁺ lymphocyte number took place, however no clinical signs of HIV-infection progression has been found.

Conclusions. Antiviral therapy at combined HIV/CHC infection should be prescribed to all patients from the moment of establishment of diagnosis of chronic hepatitis while patients require no HAART. It is recommended to carry out treatment of CHC at HIV-infected patients by pegylated interferon α -2a in combination to ribavirin which dose should be adjusted to body weight of the patient.

Key words: chronic hepatitis C, HIV-infection, pegylated interferon α -2a, ribavirin.

По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, в мире *вирусом иммунодефицита человека* (ВИЧ) ежегодно заражается от 4,3 до 6,6 млн человек, вирусами гепатита с парентеральным механизмом передачи — от 8 до 35 млн [6]. В России на 31.12.2007 г. было зарегистрировано 448 459 случаев ВИЧ-инфекции [2], а сочетанное заражение ВИЧ и *вирусом гепатита С* (HCV) отмечено у 90% пациентов, заразившихся ВИЧ при внутривенном введении психоактивных веществ [1–3].

Одна из особенностей HCV-инфекции — высокий риск развития ее хронической формы, а при смешанной инфекции HIV/HCV выявлено более быстрое прогрессирование хронической болезни и формирование *цирроза печени* (ЦП) [17, 21] по сравнению с моноинфекцией HCV. С введением в клиническую практику *высокоактивной антиретровирусной терапии* (ВААРТ) для борьбы с ВИЧ-инфекцией улучшилось качество и увеличилась продолжительность жизни пациентов [11]. Вместе с тем, по данным ряда исследований, после внедрения ВААРТ смертность от болезней печени у ВИЧ-инфицированных увеличилась с 5–12 до 35–50% [17]. Повышение смертности от болезней печени было связано с уменьшением летальности от оппортунистических инфекций, развитием гепатотоксичности из-за проводимой ВААРТ, употреблением алкоголя [19]. На рост смертности от ЦП в последние годы указывают и отечественные авторы [5]. В связи с этим целесообразно осуществлять лечение *хронического гепатита С* (ХГС) у ВИЧ-инфицированных пациентов на ранней стадии болезни печени и до начала ВААРТ.

До 2008 г. стандартом терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных было назначение *пегилирован-*

ного интерферона α (Пег-ИФН- α) и *рибавирина* (РБВ) в течение 48 нед независимо от генотипа вируса С [6]. В 2007 г. для части пациентов эти рекомендации были уточнены как в сторону уменьшения сроков лечения при 2-м и 3-м генотипах вируса С до 24 нед, так и в сторону увеличения длительности терапии до 72 нед при 1-м генотипе [18]. В последние годы было проведено несколько сравнительных рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения пегилированных и стандартных препаратов интерферона α и рибавирина для лечения ХГС у больных с сочетанной инфекцией (ACTG A5071, RIBAVIC, PRESCO, APRICOT) [9, 10, 16, 20] и с моноинфекцией HCV (PEG 942 STUDY) [12]. Результаты этих исследований выявили большую эффективность комбинированной терапии пегилированными интерферонами и рибавирином по сравнению с их стандартными вариантами, но она была ниже, чем у больных с моноинфекцией HCV. У последних регистрировалась большая эффективность Пег-ИФН- α -2a по сравнению с Пег-ИФН- α -2b [7, 22]. Назначение дозы РБВ в зависимости от массы тела увеличивало частоту достижения *устойчивого вирусологического ответа* (УВО) [12].

Следует отметить, что большинство больных ВИЧ (82–85%) в указанных выше исследованиях получали ВААРТ, а 15–40% имели признаки ЦП, в связи с чем до 40% пациентов прекращали терапию гепатита досрочно вследствие развития нежелательных явлений [10, 16, 18, 20]. Кроме того, многие больные ХГС являются потребителями внутривенных психоактивных веществ, что может влиять на приверженность к терапии и результаты лечения. Сведений об эффективности

и безопасности комбинированной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов, не имеющих признаков ЦП и не получающих ВААРТ, недостаточно.

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности комбинированной терапии ХГС пегилированным интерфероном α -2а в сочетании с рибавирином на ранних стадиях хронического гепатита и ВИЧ-инфекции у пациентов, не получающих ВААРТ, и сравнение этих данных с результатами лечения больных с моноинфекцией HCV.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находились 99 пациентов с ХГС, 50 из них имели сопутствующую ВИЧ-инфекцию на субклинической стадии (стадия 3 — 47 больных) и стадии вторичных заболеваний 4А в фазе ремиссии без ВААРТ (3 человека) в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции В.И. Покровского от 2001 г.

Пациенты (76 мужчин и 23 женщины) были в возрасте от 19 до 56 лет (в среднем $30,4 \pm 8,05$ года). Генотип 1 вируса С обнаружен у 45 больных и не-1 генотип — у 54. Высокая концентрация РНК HCV (более 2 млн копий/мкл) выявлена у 71 (67,6%) человека.

Диагноз ХГС у 59 (59,6%) больных был поставлен на основании анамнеза болезни, обнаружения в крови анти-HCV, РНК HCV (методом полимеразной цепной реакции — ПЦР), данных биохимического анализа крови и результатов морфологического исследования. По российским критериям наблюдавшаяся группа пациентов с ВИЧ-инфекцией не нуждалась в получении ВААРТ [4].

Клинико-лабораторные показатели больных представлены в табл. 1 и 2. Пациенты в сравни-

ваемых группах по своим параметрам не отличались друг от друга за исключением возраста: больные с моноинфекцией HCV были достоверно старше больных с ВИЧ-инфекцией. У пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС количество тромбоцитов было достоверно более низким.

Больные разделены на две группы: *1-я группа* — 50 пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС получали лечение в течение 48 нед (независимо от генотипа вируса С), *2-я группа* — 49 больных ХГС (длительность терапии 24–48 нед в зависимости от генотипа вируса С).

Всем больным назначали пегилированный интерферон α -2а (Пегасис) в дозе 180 мг один раз в неделю подкожно и рибавирин внутрь по 800–1200 мг/сут в зависимости от массы тела.

Данное исследование было открытым, нерандомизированным, ретроспективным и проспективным.

Для оценки эффективности назначенной терапии ХГС применяли количественный и качественный тест на РНК HCV (метод ПЦР), определяли генотип вируса гепатита С, проводили биохимический и общий анализы крови. Количественное определение уровня РНК HCV осуществляли до начала терапии и спустя 12 нед, качественное определение — через 24, 36, 48 и 72 нед от начала терапии.

До лечения и через 24 нед после его завершения предполагалось проведение диагностической пункционной биопсии печени с определением *индекса гистологической активности* (ИГА) по Knodell, а также стадии фиброза по шкале Metavir (исследование осуществлялось в отделении патоморфологии 2-й клинической инфекционной больницы г. Москвы). До начала терапии пункционная биопсия была проведена у 59 больных: ИГА в среднем составил $8,06 \pm 3,10$ балла (медиана

Таблица 1

Характеристика групп больных до начала терапии

Показатель	ВИЧ/ХГС	ХГС
Число больных	50	49
Возраст, лет	$26,1 \pm 4,1^*$	$34,2 \pm 8,8^*$
Давность выявления анти-HCV, лет	$4,56 \pm 1,84$	$4,50 \pm 3,10$
Соотношение мужчины/женщины	36/14	40/9
АлАТ более 40 МЕ/л (%)	45 (90,0)	47 (95,9)
РНК HCV более 2 млн копий/мл (%)	38 (76,0)	33 (67,3)
1-й генотип HCV (%)	25 (50,0)	20 (40,8)
Гемоглобин, г/л	$152,4 \pm 16,4$	$154,9 \pm 12,4$
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	$180,4 \pm 56,9^*$	$230,0 \pm 62,2^*$
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	$6,3 \pm 1,7$	$6,4 \pm 1,7$
ИГА, баллы	$n=46$ $8,04 \pm 3,29$	$n=13$ $8,10 \pm 2,51$
Стадия фиброза, баллы	$1,63 \pm 0,92$	$1,90 \pm 1,18$

* $p < 0,001$.

Таблица 2

Характеристика групп больных в зависимости от генотипа HCV

Показатель	ВИЧ/ХГС		ХГС	
	1	2 и 3	1	2 и 3
Генотип HCV				
Возраст, лет	25,7±3,7	26,5±4,4	33,9±8,9*	34,4±8,9*
Соотношение мужчины/женщины	16/9	20/5	17/3	23/6
АлАТ более 40 МЕ/л (%)	20 (80,0)	25 (100,0)	18 (90,0)	27 (93,1)
РНК HCV более 2 млн копий/мл (%)	17 (68,0)	21 (84,0)	14 (63,6)	19 (57,6)
Гемоглобин, г/л	148,9±16,0	155,9±16,6	158,7±11,6	152,5±12,5
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	169,9±60,8	190,9±51,9	251,0±54,0	217,4±64,9
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,5±1,9	6,0±1,3	6,9±1,3	7,0±2,6
ИГА, баллы	n=23 7,10±3,70	n=23 8,95±2,58	n=10 8,50±2,46	n=3 7,10±2,64
Стадия фиброза, баллы	1,47±0,89	1,78±0,95	1,90±1,28	2,01±1,0

*p<0,01.

— 8 баллов), стадия фиброза — 1,69±0,98 балла (медиана — 1 балл).

Мониторинг за ВИЧ-инфекцией предусматривал определение уровня РНК ВИЧ-1 в плазме крови (вирусная нагрузка) до начала терапии и через 48 нед лечения. Уровень РНК ВИЧ-1 определяли методом ПЦР при помощи наборов Amplicor Roche HIV-1 Monitor. Содержание CD4+ и CD8+ лимфоцитов (относительное и абсолютное) исследовали методом проточной цитофлюорометрии (FacScan) с использованием моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson». Исследование субпопуляций Т-лимфоцитов осуществляли до лечения, через 24, 48 нед терапии и спустя 24 нед после ее окончания.

Для оценки безопасности проводимой терапии применяли общеклинические методы исследования (осмотр пациента, сбор анамнеза, анализ периферической крови и анализ мочи, биохимический анализ крови), а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы, количественное определение *тиреотропного гормона* (ТТГ).

До начала терапии параметры в анализах периферической крови, мочи и уровень ТТГ были в пределах допустимой нормы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel для Windows XP Professional, версия 2002 года и SPSS 14. Распределение всех оцениваемых показателей в группах было ненормальным, поэтому применяли непараметрические методы статистики с использованием критериев Manna–Whitney, Колмогорова–Смирнова, корреляционный анализ проводился с учетом критерия Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Динамика изменений основных клинко-лабораторных параметров у пациентов, получавших противовирусную терапию ХГС, представлена в табл. 3.

Через 12 нед лечения на осмотр явились все 50 больных 1-й группы и 46 пациентов — 2-й. Снижение активности *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) чаще отмечалось у больных ХГС. Одной из вероятных причин оставшейся повышенной активности АлАТ, возможно, была продолжающаяся репликация вируса С и прогрессирование болезни. У больных с определяемой РНК HCV

Таблица 3

Характеристика групп больных в отдельные сроки терапии, абс. число (%)

Показатель	12 нед лечения		Окончание лечения		24 нед после лечения	
	ВИЧ/ХГС	ХГС	ВИЧ/ХГС	ХГС	ВИЧ/ХГС	ХГС
Число больных	50	46	41	45	40	44
АлАТ менее 40 МЕ/л	24 (48,0)	31 (67,4)	25 (60,9)	33 (73,3)	21 (52,5)	26 (59,1)
РНК HCV не выявляется	46 (92,0)	38 (82,6)	38 (92,6)	43 (95,5)	34 (85,0)	37 (84,1)
В том числе:						
в группе с 1-м генотипом	24 (96,0)	12 (66,6)	18 (85,7)	16 (94,1)	14 (70,0)*	12 (70,6)
в группе со 2-м и 3-м генотипами	22 (88,0)	26 (92,8)	20 (100,0)	27 (96,4)	20 (100,0)*	25 (92,6)

*Разница достоверна при сравнении данных в зависимости от генотипа HCV для группы ВИЧ/ХГС (p<0,05).

активность АЛАТ была выше, чем у пациентов с неопределяемой РНК HCV (соответственно $59,7 \pm 36,5$ и $46,2 \pm 21,7$ МЕ/л). Исчезновение РНК HCV из сыворотки крови после 12 нед лечения (*состоявшийся ранний вирусологический ответ* — сРВО) зарегистрировано у большинства обследованных. При анализе данных в зависимости от генотипа вируса С чаще исчезновение РНК HCV выявлялось у больных ВИЧ/ХГС с 1-м генотипом вируса, а в группе пациентов с ХГС — у лиц со 2-м и 3-м генотипами.

В 1-й группе РНК HCV обнаружена у 4 из 50 пациентов (у одного больного с генотипом 1 и у трех с не-1 генотипом), во 2-й группе — у 6 больных с генотипом 1 и у 2 — с генотипами 2 и 3. По сравнению с исходными данными вирусная нагрузка по РНК HCV у этих больных снизилась более $2 \log_{10}$, что является критерием продолжения противовирусной терапии [20]. Тем не менее, некоторые авторы сообщают, что, несмотря на снижение уровня РНК HCV $\geq 2 \log_{10}$ на 12-й неделе лечения (наличие частичного РВО) при продолжении терапии, элиминации вируса у большинства пациентов не происходит [8, 12].

При сравнении полученных нами данных с результатами лечения ХГС у ВИЧ-инфицированных в протоколах PRESCO и APRICOT [16, 20] установлено, что в этих исследованиях сРВО для всех больных был равен 60 и 85% соответственно (в зависимости от генотипов данные примерно одинаковы в обоих исследованиях — 78,5% для 1-го генотипа и 88,4% — для не-1 генотипа). Результаты, полученные в нашем исследовании в группе ВИЧ/ХГС, лучше, что, возможно, связано с контингентом наблюдавшихся пациентов: как было сказано выше, больные были на ранней стадии ВИЧ-инфекции и ХГС и не получали ВААРТ.

После завершения курса лечения (48 нед) обследован 41 из 50 больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС: 9 (18%) пациентов выбыли из исследования по причине появления нежелательной реакции на проводимую терапию. В группе больных ХГС осмотрены 45 человек: 3 пациента выбыли ранее, один исключен из-за отсутствия вирусологического ответа. В обеих группах отмечено дальнейшее увеличение количества пациентов с нормальными показателями АЛАТ, особенно в группе больных ХГС. Исчезновение РНК HCV регистрировалось с одинаковой частотой в обеих группах, в том числе и в зависимости от генотипа вируса С.

Через 24 нед после окончания терапии обследованы 40 из 50 пациентов с ВИЧ/ХГС (один не явился на осмотр) и 44 из 49 больных ХГС. Анализ динамики снижения активности АЛАТ в ходе лечения и спустя 24 нед после отмены терапии показал, что у всех обследованных происходило снижение ее значений на каждом этапе лечения. Через 24 нед у ряда больных выявлено

дальнейшее снижение повышенных на конец курса терапии параметров АЛАТ (еще у 8,4%), чаще у пациентов с ХГС. По данным литературы, уменьшение активности АЛАТ при проведении терапии препаратами интерферонов у больных ХГС указывает на снижение воспалительной активности в печени и существенно уменьшает риск развития в будущем гепатоцеллюлярной карциномы [13–15]. Однако у ряда больных уровень АЛАТ оставался выше, чем у здоровых лиц, а также при сравнении со значениями до лечения.

Спустя 24 нед после его окончания оценивали УВО — отсутствие в крови РНК HCV на проведенный курс противовирусной терапии ХГС. Из 40 пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС УВО был выявлен у 34 (85,0%) — достоверно чаще при 2-м и 3-м генотипах вируса ($p=0,009$): 9 больных этой группы выбыли на промежуточных визитах и один не явился на осмотр. Из 44 пациентов с ХГС УВО был достигнут у 37 (84,1%): 5 человек выбыли из-под наблюдения (3 — с 1-м генотипом и 2 — с генотипами 2 и 3).

Сравнительный анализ показал, что частота УВО у наблюдавшихся нами пациентов выше, чем в аналогичных международных исследованиях по терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных (APRICOT, PRESCO). В нашем исследовании она была сопоставима с данными, полученными при лечении больных с моноинфекцией HCV [12]. Мы полагаем, что полученные нами результаты обусловлены включением в исследование пациентов на ранней стадии ВИЧ-инфекции, не получающих ВААРТ, больных ХГС без признаков ЦП и, возможно, отсутствием рандомизации при включении в исследование. Кроме того, в протоколах APRICOT и PRESCO от 15 до 40% больных имели признаки ЦП и большая часть пациентов получала ВААРТ, что способствовало развитию нежелательных явлений в ходе терапии и привело к ее отмене в 40% случаев. Следуя международным рекомендациям по проведению подобных исследований, необходимо учитывать всех выбывших из исследования пациентов как заведомо «не ответивших» на терапию. С учетом этих рекомендаций, полученные выше данные выглядят следующим образом: из 50 включенных в исследование больных с ВИЧ/ХГС УВО достигнут в 60% (при 1-м генотипе 52%, при не-1 генотипе 68%), из 49 пациентов с ХГС он достигнут у 75,5% (при 1-м генотипе 60%, при не-1 генотипе 86,2%) — табл. 4.

Наблюдаемые нежелательные явления, характерные для лечения препаратами интерферонов и рибавирина, приведены в табл. 5. В группе ВИЧ/ХГС достоверно чаще регистрировались признаки астеновегетативного синдрома и потеря массы тела более 6–10% от исходной, а у пациентов с ХГС чаще выявлялась эритема в месте инъекций ($p<0,05$). Депрессии достоверно чаще были под-

Таблица 4

Сравнительные данные по УВО
в ряде международных исследований при ХГС и сочетанной инфекции ВИЧ/ХГС, %

УВО	APRICOT	PRESCO	PEG 942 STUDY	Данные авторов статьи	
				ВИЧ/ХГС	ХГС
Все больные	40,0	49,6	63,0	60,0	75,5
1-й генотип	29,0	33,0	52,0	52,0	60,0
Не-1 генотип	62,0	72,4	80,0	68,0	86,2

Таблица 5

Частота регистрации нежелательных явлений в наблюдаемых группах больных

Нежелательные явления	Группа больных				p
	ВИЧ/ХГС		ХГС		
	абс. число	%	абс. число	%	
Астеновегетативный синдром	48	96,0*	11	22,4	<0,05
Гриппоподобный синдром	39	78,0	46	93,9	
Потеря массы тела 6–10%	21	42,0*	8	16,3	<0,05
Выпадение волос	15	30,0	13	26,5	<0,045
Депрессия	15	30,0*	2	4,1	
Артралгии	14	28,0	3	6,1	
Головная боль	6	12,0	3	6,1	
Кожный зуд/сухость кожи	6	12,0	6	12,2	
Нарушение сна	4	8,0	4	8,2	<0,05
Эритема в месте инъекции	4	8,0	24	49,0*	

*Разница достоверна при сравнении данных между группами больных.

вержены больные ВИЧ/ХГС (30%), однако медикаментозная коррекция была необходима только в 2 случаях.

Существенных изменений в клиническом течении ВИЧ-инфекции у пациентов 1-й группы во время лечения ХГС не выявлено. Лишь у одного больного через 24 нед терапии наблюдался эпизод опоясывающего лишая (*Herpes zoster*) при уровне CD4+ лимфоцитов более 800 клеток/мкл. Однако у остальных пациентов в ходе терапии происходило достоверное снижение абсолютного количества CD4+ лимфоцитов: число больных с уровнем ниже 350 клеток/мкл составило 25,6%, из них у половины этот показатель был ниже 250 клеток/мкл и у 30% — ниже 200 клеток/мкл. Уменьшение числа CD4+ лимфоцитов было обусловлено снижением количества лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови — общеизвестного

факта токсического влияния интерферона. Достоверное снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов, как и показателей красного ростка крови (эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина), на 12, 24 и 48-й неделях лечения исчезло к 24-й неделе после окончания терапии (табл. 6). Изменения содержания РНК ВИЧ-1 в процессе терапии у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС не отмечено.

Среди лабораторных показателей в обеих группах наиболее существенными были изменения в количестве тромбоцитов и нейтрофилов периферической крови. Тромбоцитопения чаще развивалась и была более значительной в 1-й группе: в результате у 2 (5%) больных была снижена доза Пегасиса до 90 мкг/нед с последующим постепенным увеличением ее до 135 мкг и дополнительно назначено внутривенное введение

Таблица 6

Данные по безопасности терапии больных в отдельные сроки лечения, абс. число (%)

Показатель	12 нед лечения		Окончание лечения		24 нед после лечения	
	ВИЧ/ХГС	ХГС	ВИЧ/ХГС	ХГС	ВИЧ/ХГС	ХГС
Анемия, гемоглобин менее 120 г/л	9 (18,0)	7 (15,2)	10 (24,4)	12 (26,7)	6 (15,0)	2 (4,5)
Тромбоцитопения, тромбоциты менее $150,0 \times 10^9/\text{л}$	32 (64,0)*	20 (43,3)*	22 (53,7)*	11 (24,4)*	7 (17,5)*	0*
Лейкопения, лейкоциты менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$	31 (62,0)	33 (71,7)	17 (41,5)	26 (57,8)	3 (7,5)	1 (2,3)

*p=0,001 между группами.

иммуноглобулина. Напротив, нейтропения менее $0,75 \times 10^9/\text{л}$ чаще регистрировалась у больных 2-й группы (у 9 против 2 в группе пациентов с ВИЧ/ХГС). Явления нейтропении при ВИЧ/ХГС были купированы без изменения дозы Пегасиса, к терапии у этих больных добавлялись инъекции препарата Нейпоген по 300 мкг/сут подкожно (всего 5 инъекций). У 9 пациентов 2-й группы с нейтропенией доза Пегасиса была снижена до 135 мкг/нед и одному назначен Нейпоген. Доза рибавирина уменьшалась у 2 больных 2-й группы из-за падения уровня гемоглобина ниже 100 г/л. У пациентов с ВИЧ/ХГС ни в одном случае не наблюдалось развития анемии и не проводилась коррекция дозы рибавирина.

Из других нежелательных явлений в 1-й группе больных заслуживают внимание следующие. У 2 человек на 48-й неделе терапии выявлены нарушения со стороны эндокринной системы: у одного в виде снижения уровня ТТГ, у другого — его повышения. Эти больные жаловались на чувство нехватки воздуха, учащенное сердцебиение, лабильность настроения. Медикаментозной коррекции не потребовалось: через 6 мес после окончания лечения у одного пациента (со сниженным ТТГ) симптомы исчезли и его уровень нормализовался, у второго он превышал норму в 3 раза при сохранении перечисленных симптомов.

В 1-й группе из исследования выбыли 10 (20%) больных: через 10 нед лечения — 1 пациент в связи с развитием нижнедолевой бактериальной пневмонии (число CD4^+ лимфоцитов было 370 клеток/мкл); через 12 нед — 1 пациент из-за развития лихорадки неуточненной этиологии; через 10 и 22 нед — 2 пациента вследствие возврата к внутривенному введению наркотиков; спустя 23 нед — 1 пациент из-за развития лихорадки неуточненной этиологии; спустя 24 нед — 1 пациент в связи с депрессией и 1 пациент через 25 нед из-за манифестации сахарного диабета. У последних 2 больных на момент прекращения лечения тест на РНК HCV был отрицательным. На сроке 36 нед 1 пациентка выбыла в связи с развитием депрессии, в 1 случае лечение прекращено из-за отсутствия вирусологического ответа, 1 пациент не явился на осмотр через 24 нед после окончания терапии. Таким образом, вследствие развития нежелательных явлений из исследования выбыли 6 (12%) пациентов, отсутствия вирусологического ответа — 1 больной, 2 человека самостоятельно прекратили лечение, а у 1 нет данных об УВО.

Из 2-й группы пациентов в ходе наблюдения выбыли 5 (10,2%). На 12-й неделе лечения —

3 пациента: 1 не явился без объяснения причины (генотип 3а вируса), у 1 развилась депрессия (генотип 1в) и у 1 пациентки выявлено значительное повышение активности АЛАТ (результаты обследования на маркеры вирусных гепатитов А, В, Е были отрицательные, после отмены терапии активность АЛАТ снизилась до исходного уровня). На промежуточных визитах выбыли 2 больных из-за отсутствия вирусологического ответа. Таким образом, вследствие развития нежелательных явлений выбыли из исследования только 2 пациента (4,1%), остальные прекратили лечение либо из-за отсутствия эффекта (2 человека), либо из-за низкой приверженности к терапии (1).

Выводы

Полученные результаты терапии ХГС пегилированным интерфероном α -2а и рибавирином при сочетанной инфекции ВИЧ/ХГС показали высокую эффективность лечения, сопоставимую с эффективностью терапии больных гепатитом С без ВИЧ-инфекции. Более высокие результаты УВО, достигнутые в нашей работе, по сравнению с данными международных исследований, обусловлены дозой рибавирина, подобранной в соответствии с массой тела пациента, меньшей длительностью течения ХГС, более низкими показателями выраженности имевшегося фиброза, отсутствием гепатотоксичности, связанной с использованием антиретровирусных препаратов.

Переносимость комбинированной терапии была удовлетворительной у большинства больных. Наиболее частыми нежелательными явлениями были тромбоцитопения, лейкопения и нейтропения, развитие которых не привело к отмене лечения. Отмена терапии чаще имела место при сочетанной инфекции ВИЧ/ХГС (12%), чем при ХГС (4,1%). В процессе лечения достоверно снижалось количество CD4^+ лимфоцитов, однако клинических признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции не отмечено.

Итак, лечение ХГС у ВИЧ-инфицированных больных следует начинать как можно раньше после установления диагноза хронического гепатита, пока у пациентов нет клинических признаков цирроза печени и они не нуждаются в назначении ВААРТ. В таком случае вероятность достижения УВО в результате лечения ХГС у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС сопоставима с результатами терапии пациентов только с ХГС.

Список литературы

1. Бобкова М.Р., Самохвалов Е.И., Кравченко А.В. и др. Генетические варианты вируса гепатита С у ВИЧ-

- инфицированных наркоманов // *Вопр. вирусол.* — 2002. — Т. 47, № 3. — С. 15–20.
2. ВИЧ-инфекция // *Информ. бюл.* — 2008. — № 31. — 23 с.

3. Канестри В.Г., Кравченко А.В., Тишкевич О.А. и др. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных // Эпидемиол. инфекц. бол. — 2001. — № 1. — С. 56–57.
4. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция и СПИД / Под ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАРМедиа, 2006. — 128 с.
5. Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Шахгильдян В.И. Анализ летальных исходов среди ВИЧ-инфицированных взрослых больных Москвы за 2002–2003 гг. // Инфекц. бол. — 2004. — Т. 2, № 3. — С. 72–74.
6. Резолюция Первой Европейской согласительной конференции по лечению хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных // Стандарты медицины. — 2006. — № 1. — С. 39–49.
7. Ascione A., Tartaqlione M.T., Lampasi F. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin in naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a prospective randomized trial // 43-rd Annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL). Apr. 23–27, 2008; Milan, Italy; 2008.
8. Barreiro P., Rodriguez-Novoa S., Labarga P. et al. Comparison of hepatitis C virus early kinetics in HIV/HCV-co-infected patients treated with weight-based ribavirin + either pegIFN alpha-2a or pegIFN alpha-2b // 14th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI). Los Angeles, Febr. 25–28, 2007. — Los Angeles, 2007. Abstract 901 (poster).
9. Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S. et al. Pegylated interferon alpha-2b vs standart interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. A randomized controlled trial // JAMA. — 2004. — Vol. 292, N 23. — P. 2839–2848.
10. Chung R.T. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus interferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351, N 5. — P. 451–459.
11. Dieterich D. Hepatitis C in the HIV infected patient: patogenesis and treatment // Management of co-infection in the era of HAART: CMV and HCV, Roche symposium, 7th European conference of clinical aspects and treatment of HIV infection, October 23, 1999; Lisbon, Portugal. — Lisbon, 1999. Abstract book. — P. 12.
12. Hadziyannis S.J., Sette H.Jr., Morgan T.R. et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 140. — P. 346–355.
13. Lohr H., Gerken G., Roth M. et al. The cellular immune responses induced in the follow-up of interferon-alpha treated patients with chronic hepatitis C may determine the therapy outcome // J. Hepatol. — 1998. — Vol. 29. — P. 524–532.
14. Marrero R.J. et al. A pilot study of etanercept treatment for inhibition of fibrotic progression in chronic hepatitis C infection // Digestive diseases week 2005. Chicago, USA — Chicago, 2005. Abstract. — P. 1557.
15. Moriyama M. et al. Decreased risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C whose serum alanine aminotransferase levels became less than twice the upper limit of normal following interferon therapy // Liver Int. — 2005. — Vol. 25, N 1. — P. 85–90.
16. Nunez M., Miralles C., Berdun M.A. et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial // AIDS Res. Hum. Retroviruses. — 2007. — Vol. 23. — P. 972–982.
17. Scott J., Kitahata M., van Rompaey S. et al. Hepatitis C virus co-infection is associated with higher risk of death due to HIV and liver-related disease among an HIV-infected cohort // Program and abstracts of the 13th Conference on retroviruses and opportunistic infections; Febr. 5–8, 2006; Denver, Colorado. — Denver, 2006. Abstract 865.
18. Soriano V., Puoti M., Sulkowski M. et al. Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV Internationals Panel // AIDS. — 2007. — Vol. 21. — P. 1073–1089.
19. Tedaldi E., Baker R., Moorman A. et al. Influence of coinfection with HCV on morbidity and mortality due to HIV infection in the era of HAART // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 36. — P. 363–367.
20. Torriani F.J., Rodriguez-Torres M., Rockstroh J.K. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351, N 5. — P. 438–450.
21. Weber R., Friis-Møller N., Sabin C. et al. Liver-related deaths among HIV-infected persons. Data from the D:A:D study // Program and abstracts of the European AIDS clinical society, 10th European AIDS conference; November 17–20, 2005; Dublin, Ireland. — Dublin, 2005. Abstract. PE18.4/7.
22. Witthoef T., Hueppe D., John C. et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a or -2b plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Germany: the practice study // 43-rd Annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL). Apr. 23–27, 2008. — Milan, Italy, 2008.

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ НШ 1267.2008.7.