



Эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита «С» у ВИЧ-инфицированных

Н.М. Гулямова, Э.Р. Рахманов, Р.А. Турсунов, В.Н. Цой, Т.М. Шарипов

Кафедра инфекционных болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Одной из важных эпидемиологических особенностей ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С является резкое увеличение случаев передачи вируса половым путём. Это, особенно, касается стран (в том числе и Таджикистан) с высоким уровнем распространённости ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), поскольку существует риск инфицирования их половых партнёров, которые не являются ПИН.

В статье проведён анализ эффективности лечения хронического вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных женщин препаратами «Пегинтрон» и «Ребетол» (рибавирин). В исследование было включено 15 пациенток в возрасте от 21 до 31 года, с генотипами HCV 1в, 3а и 3а1в, в I, II и III клинических стадиях ВИЧ-инфекции.

Эпидемиологический анамнез показал, что у 2 (13,3%) больных заражение ВИЧ произошло при внутривенном введении наркотиков, у 13 (86,7%) – при половом пути передачи инфекции от ВИЧ-инфицированного супруга – ПИН.

Генотипирование вируса HCV у обследованных больных выявило: 3 (20,0%) пациентки были инфицированы генотипом 1в, 7 (46,6%) – 3а и 5 (33,3%) – 3а, 1в.

Частота устойчивого вирусологического ответа у пациенток с ко-инфекцией ВГС и ВИЧ составила 33,3%, что в равной степени является обнадеживающим результатом, свидетельствующим об эффективности данной схемы лечения при учёте соответствующих предикторов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С, ко-инфекция ВГС/ВИЧ, пегинтрон, ребетол, устойчивый вирусологический ответ

Актуальность. В кругу особо опасных инфекций, распространённых на земном шаре, в течение последних 30 лет стабильно лидирующее место занимает ВИЧ-инфекция, которая унесла более 36 млн. человеческих жизней и, несмотря на колоссальные усилия мирового научного сообщества, продолжает оставаться одной из основных проблем современного глобального общественного здравоохранения. По последним данным Объединённой Программы ООН по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), общее число зарегистрированных ВИЧ-инфицированных пациентов в мире составляет в среднем 35,3 (32,2-38,8) миллиона человек [1,2].

Наряду с этим, ко-инфекция (сочетанная инфекция), вызванная вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатита С (HCV) также превратилась в важную проблему здравоохранения, о чём свидетельствуют эпидемиологические данные – 30% ВИЧ-инфицированных больных одновременно страдают HCV-инфекцией. Между тем, число людей, инфицированных обоими вирусами, в мире достига-

ет до 12 миллионов человек. Частота встречаемости ко-инфекции значительно отличается в различных регионах – в странах и регионах, где ВИЧ, в основном, распространяется при употреблении внутривенных наркотиков, частота HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных достигает 90% [3].

Одной из важных современных особенностей эпидемиологии ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С является резкое увеличение случаев передачи вируса половым путём. Это, особенно, касается стран (в том числе и Таджикистан) с высоким уровнем распространённости ВИЧ среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), поскольку существует риск инфицирования их половых партнёров, которые не являются ПИН.

В момент открытия вируса в 1986 году соотношение мужчин и женщин составляло 1:10, однако уже к 2002 году оно сравнялось. Такая тенденция сохраняется и в настоящее время, но следует отметить, что в мировом масштабе, число ВИЧ-инфицированных



женщин в отдельных возрастных группах, например в возрасте от 15 до 24 лет, в 2 раза превышает количество ВИЧ-положительных мужчин [2].

Предсказуемо, что распространение ВИЧ-инфекции среди женщин ведёт в первую очередь к рождению ВИЧ-инфицированных детей, либо детей с врождённым выраженным иммунодефицитом.

В Республике Таджикистан, по официальным данным, количество ВИЧ-инфицированных женщин за последние 5 лет (2009-2013 гг.) составило 1370 человек. Среди них выявлено два основных пути передачи ВИЧ-инфекции: в 22,8% (n=312) случаев – это наркотическая зависимость с исходящими, вследствие этого, беспорядочными половыми связями; в 77,2% (n=1058) – основной путь передачи инфекции – половой – заражение от ВИЧ-инфицированного супруга [4]. Идентичные пути передачи наблюдаются и при другой медленной инфекции, имеющей тенденцию к хронизации процесса – вирусном гепатите С, вследствие чего 18,5% ВИЧ-инфицированных женщин страдает ко-инфекцией данных патологий [3].

Известно, что наличие хронического вирусного гепатита С (ВГС) может иметь пагубное влияние на течение ВИЧ-инфекции, так как доказано, что следствием внепечёночной репликации вируса и возникновения резервуара инфекции в иммунокомпетентных клетках с последующим реинфицированием гепатоцитов является стойкая иммунная недостаточность [5-8]. Кроме этого, наличие хронического ВГС в стадии активности неприемлемо при применении антиретровирусной (АРВ) терапии ВИЧ, так как препараты этой группы отличаются выраженным гепатотоксическим эффектом [9,10].

В данной статье мы изложили свои наблюдения за эффективностью лечения хронического вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациенток в зависимости от наличия пагубных привычек, веса тела, вирусной нагрузки HCV в крови больных, генотипа вируса, количества CD4 клеток в 1 мл крови больных, стадии ВИЧ-инфекции, приёма и продолжительности АРВ-терапии.

Цель исследования: оценить эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациенток Республики Таджикистан.

Материал и методы. Проведён анализ эффективности специфической противовирусной терапии хронического ВГС по мировой общеустановленной схеме у 15 ВИЧ-инфицированных пациенток с оценкой предикторов достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО).

Из общего количества женщин городских было 4

(26,7%), сельских – 11 (73,3%). Возраст колебался от 21 до 31 года и в среднем составил $25,5 \pm 1,5$ года.

Все 15 пациенток с ко-инфекцией ВГС и ВИЧ, активного репродуктивного возраста, проходили обследование и лечение в текущем году (в 2013г.) на базе Городской клинической инфекционной больницы г.Душанбе.

По классификации ВОЗ, 12 (80%) пациенток находились во второй клинической стадии ВИЧ-инфекции, 2 (13,3%) – в первой стадии, 1 (6,7%) – в 3 стадии. АРВ-терапию к моменту назначения противовирусной терапии HCV получали 4 пациентки. Уровень CD4 у всех больных накануне лечения был не менее 350 клеток в 1 мкл крови.

Лечение хронического вирусного гепатита С осуществлялось по мировой стандартной схеме путём применения рекомбинантного интерферона альфа-2b – пегинтрона (пр-во «Шеринг-Плау», США) и нуклеозидного аналога – ребетол (рибавирин, пр-во «Шеринг-Плау», США).

Пегинтрон назначался подкожно в дозе 120 мкг, 1 раз в неделю в течение 12 месяцев, ребетол – по 1000 мг в сутки, ежедневно по 2 таблетки утром и 3 таблетки вечером после еды, независимо от выявленного генотипа вируса. Общая длительность лечения составила 48 недель.

Диагноз ВИЧ-инфекции был подтверждён методом ИФА, иммуноблота; показатели вирусной нагрузки HCV с определением РНК вируса – количественным методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Масштаб поражения печени, вызванного вирусом гепатита С, оценивался по показателям биохимического анализа крови по уровню билирубина, количества общего белка, ферментов АлАТ, АсАТ. Также методом ультразвукового сканирования определялось состояние тканей печени для исключения цирротического поражения, что является противопоказанием при назначении специфической противовирусной терапии.

Результаты и их обсуждение. Из эпидемиологического анамнеза было выявлено, что 2 (13,3%) пациентки были потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), остальные 13 (86,7%) больных имели половой путь передачи инфекции от ВИЧ-инфицированного супруга – ПИН. Все больные имели относительно удовлетворительные условия жизни, проживали в семьях с родственниками, 73,3% пациенток имели собственных детей (от 1 до 3).

Генотипирование вируса HCV у обследованных больных показало: 3 (20,0%) пациентки были инфицированы генотипом 1в, 7 (46,6%) – 3а и 5 (33,3%) – 3а, 1в. Стаж инфицирования гепатитом С, по данным анамнеза, у пациенток составил от 4 до 7 лет.



Анализ раннего вирусологического ответа проводился через 24 недели, но 2 больные, имеющие низкую вирусологическую нагрузку, самовольно прекратили приём противовирусной терапии через 4 месяца.

На момент начала лечения у всех наблюдаемых больных наблюдалась нормальная активность печёночных ферментов, уровень билирубина в крови был в пределах нормы, однако у 6 пациенток отмечалось повышение уровня тимол-вероналовой пробы (от 6,0 до 11 ед.) и активность йодной пробы (от + до ++).

После проведённой терапии, через 24 недели у 2 пациенток, имеющих половой путь передачи обеих инфекций (ВГС/ВИЧ), наблюдалось относительное повышение активности печёночных ферментов (АлАТ – от 1,2 до 2,2 ммоль/л), у 2 из 4 вышеуказанных больных – показатели белково-осадочных проб оставались изменёнными в тех же пределах.

Наличие или отсутствие устойчивого вирусологического ответа определялось через 24 и 48 недель применения терапии качественным РНК-тестом путём ПЦР. Контроль раннего вирусологического ответа, проводимый через 24 недели терапии, выявил отсутствие РНК вируса гепатита С у 5 (33,3%) пациенток с половым путём передачи инфекции, из них 3 больные – с генотипом 3а и 1в, 1 – с генотипом 3а, 1 пациентка – с генотипом 1в, что позволило продолжить лечение до 48 недель для достижения устойчивого вирусологического ответа.

У всех 5 больных обращает на себя внимание низкая вирусологическая нагрузка гепатита С (от 630 до 64,852 МЕ в 1 мл). 3 из них имели достаточно хороший вес (от 52 до 78 кг), остальные 2 – пониженного питания. недостаточный вес, однако оба препарата (пегинтрон и ребетол) назначались в одной и той же стандартной дозировке, без учёта веса больных.

Приводим клиническое наблюдение. Больная С.З., 24 года, жительница Вахшского района, домохозяйка, поступила в ГКИБ г. Душанбе с диагнозом: ВИЧ-инфекция, 3 клиническая стадия, ВИЧ-кахексия, хронический вирусный гепатит С.

Жалобы при поступлении на общую слабость, повышение температуры до 37,2°C, боль в мышцах рук и ног. Из анамнеза заболевания стало известно, что статус ВИЧ установлен в 2006 году, АРВ-терапию получает уже на протяжении 4 лет. Из анамнеза жизни – вдова, год назад умер муж, потребитель инъекционных наркотиков, страдающий СПИДом. Имеет 2 детей, условия жизни – удовлетворительные.

Из эпидемиологического анамнеза установлен половой путь передачи инфекции. Количество CD4 на момент поступления составляло 466 клеток в 1 мкл крови. В биохимическом анализе крови уровень АлАТ и АсАТ в пределах нормы, но обращает на себя внимание повышение показателей белково-осадочных проб: тимоловая проба – 6,4 ед., йодная – +.

При поступлении в клинику – общее состояние пациентки средней тяжести. Больная резко пониженного питания. Кожа и видимые слизистые – бледные. Лимфатические узлы – не увеличены. Над лёгкими выслушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца – ритмичные, приглушены. Пульс – 80 уд./мин. Артериальное давление – 110/60 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Край печени выступает на 1,5 см из-под края рёберной дуги, плотноватой консистенции, безболезненный. Физиологические отправления без особенностей. Виремия РНК HCV перед началом лечения составила 64852 МЕ/мл. Пациентке было назначено специфическое противовирусное лечение препаратами «Пегинтрон» (в дозе 120 мкг 1 раз неделю) и «Рибавирин» (по 1000 мг в сутки в течение 24 недель).

После проведённого курса специфической терапии, у пациентки методом ПЦР, РНК HCV обнаружен не был. Уровень показателей активности гепатита оставался в пределах нормы. В настоящее время больная продолжает назначенную противовирусную терапию для достижения УВО.

Таким образом, частота устойчивого вирусологического ответа у пациенток с ко-инфекцией ВГС и ВИЧ составила 33,3%, что в равной степени является обнадеживающим результатом, свидетельствующим об эффективности данной схемы лечения при учёте соответствующих предикторов, но и представляет собой информацию к размышлению, так как остальные 66,7% остаются за чертой лечения.

Вследствие этого, возможность применения в будущем сочетания уже известных противовирусных лекарственных средств с препаратами нового поколения, например, ингибиторами протеазы HCV – телапревиром и боцепревиром, может позволить повысить процент УВО у данной категории больных. Кроме этого, необходим индивидуальный контроль за шкалой изменений вирусной нагрузки HCV, для возможного продолжения противовирусного лечения через 24 недели даже при обнаружении РНК вируса в крови больных при обязательном достоверном снижении виремии за этот промежуток времени.



ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный информационный бюллетень ЮНЭЙДС по проблемам ВИЧ/СПИДа. – 2013. – 4с.
2. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень о ВИЧ/СПИДе. – 2013. – №360. – 12с.
3. Strasfeld L. The association of hepatitis C prevalence, activity, and genotype with HIV-infection in a cohort of New York City drug users / L.Strasfeld [et al.] // J. Acquir Immune Defic Syndr. – 2008;33:356-364.
4. Ежегодный статистический справочник / Республиканский центр медицинской статистики МЗ Республики Таджикистан // - Душанбе. - 2013. - 486с.
5. 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. – Т.2. – №2. – С. 42-47.
6. Царенко С.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронического гепатита В и новые подходы к его лечению у ВИЧ-инфицированных пациентов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.П.Царенко. – М. – 2011. – 165 с.
7. Канестри В.Г. Гепатотоксичность у больных ВИЧ-инфекцией, принимавших высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) / В.Г.Канестри [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – №6. – С. 31-34.
8. Ющук Н.Д. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н.Д.Ющук // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопрокт. – 2010. – Т. 20. – №6. – С. 4-60.
9. Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции / К.Хоффман [и др.] // – М. – 2012. – 720с.
10. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж.Бартлетт [и др.] // – М. – 2012. – 527с.

Summary

Effectiveness of antiviral therapy for chronic viral hepatitis «C» in HIV-infected

N.M. Gulyamova, E.R. Rakhmanov, R.A. Tursunov, V.N. Tsoi, T.M. Sharipov
Chair of Infectious Diseases Avicenna TSMU

One of the important epidemiological characteristics of HIV and hepatitis C is fast increasing of sexual transmission cases. This is particularly concerning for countries (including Tajikistan) with a high prevalence of HIV among injecting drug users (IDUs), because of the risk of infecting of their sexual partners who are not drug users.

The paper analyzes the effectiveness of treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected women by drugs «PegIntron» and «Rebetol» (ribavirin). The study included 15 women aged 21 to 31 years, with HCV by genotype 1b, 3a and 3a, 1v in I, II and III clinical stages of HIV infection.

Epidemiological anamnesis has shown that in 2 (13,3%) patients with HIV infection occurred through intravenous drug use, 13 (86,7%) – with sexual transmission of infection from HIV-infected spouse – PIN.

Genotyping of HCV in examined patients revealed 3 (20,0%) patients were infected with genotype 1b, 7 (46,6%) – 3a, 5 (33,3%) – 3a, 1b. SVR in patients co-infected with HCV and HIV was 33,3%, which is equally encouraging results showing the effectiveness of this treatment regimen, taking into account the relevant predictors.

Key words: HIV, hepatitis C, co-infected with HCV/HIV, Pegintron, Rebetol, sustained virologic response (SVR)

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Рахманов Эркин Рахимович – заведующий кафедрой
инфекционных болезней ТГМУ;
Таджикистан, г.Душанбе, ул.Павлова, дом 6
E-mail: erkin_rahmonov@mail.ru