1999-2004 — ДНК HBV в ПЦР не обнаруживается, HBsAg+.

2003 год — родила вторую дочь, которая здорова и вакцинирована.

2006 год — рецидив, вирусемия 1:10, АЛТ до 2-3 N, больная настроена на повторный курс ПВТ.

Таким образом, данный клинический пример показал, что уменьшение вирусной нагрузки в результате проведения ПВТ у женщин, планирующих беременность, может снижать риск инфицирования плода и повышать эффективность иммунопрофилактики у новорожденных.

Независимо от используемых коммерческих препаратов альфа-интерферона у всех больных отмечался гриппоподобный синдром, алопеция, сухость и умеренный зуд кожи. Заметно отличалась частота проявлений депрессивного синдрома, который выявлен у 40% взрослых и только у 5% детей. У одного ребенка, получавшего комбинированную терапию роферон + ламивудин, сохранялся длительный сухой кашель. Развитие побочных эффектов не потребовало отмены ПВТ.

Выводы

1. В результате проведенной ПВТ у пациентов с ХВГВ СВО получен у 22% детей и у 18,75% взрослых, который не коррелировал с РВО. Стойкий биохимический ответ получен у 83,3% детей и 68,4% взрослых.

2. Учитывая низкий собственно противовирусный эффект препаратов интерферона у взрослых и детей с ХВГВ, целесообразно их назначение с антифибротической целью, стандартными дозами на длительный период (18-24 и более месяцев).

3. Эффективность ПВТ при ХВГВ в нашем исследовании не зависела от пути заражения, и была выше у пациентов с HBAg-позитивным ХВГВ со стажем инфицирования до 5 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шахгильдян И. В. / Парентеральные вирусные гепатиты в России. // Врач. — 2003 г. — С. 8-11. — Библиогр.: 17 назв.

2. Современные представления о хронической HBV-инфекции. / В. В. Горбаков, Х. И. Абдулаева, А. Л. Раков, Р. Р. Урсов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 2. — С. 54-63. — Библиогр.: 97 назв.

3. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика HBeAg-позитивных и HBeAG-негативных хронических гепатитов В. / А. Л. Раков, В. В. Горбаков, А. И. Хазанов, И. Ю. Евтюхин, А. В. Воробьев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — № 2. — С. 48-52. — Библиогр.: 11 назв.

4. Лисукова Т. Е. Деонтологические проблемы при ведении больных хроническим вирусным гепатитом. / Т. Е. Лисукова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 1. — С. 57.

5. Абдурахманов Д. Т. Хронический гепатит В и D. / Под ред. академика РАМН Н. А. Мухина // Практическая гепатология. // Пособие по материалам «Школы гепатолога». — М. — 2004 г. — С. 58-77. — Библиогр.: 10 назв.

6. Хронический вирусный гепатит. / Под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. — М.: Медицина, 2002. — 384 с.

Противовирусная комбинированная терапия HCV инфекции у ВИЧ-инфицированных

Э. Р. МАНАПОВА, В. Х. ФАЗЫЛОВ, Д. Ф. НЕСТЕРОВА, Э. И. ХАЙРУТДИНОВА.
Кафедра инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета.
РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ.

По данным ВОЗ (2004), 39,4 млн. человек в мире инфицировано ВИЧ, из них 25% коинфицировано вирусом гепатита С (HCV). По республике Татарстан и г. Казани процент коинфицированных значительно выше и составляет около 90%. Заболевание печени, вызванное хронической HCV-инфекцией, становится ведущей причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов в развитых странах мира, где в стадии тяжелого иммунодефицита значительно уменьшилась частота классических оппортунистических заболеваний в результате успешного применения антиретровирусной терапии (3). Среди коинфицированных HCV/ВИЧ по сравнению с моноинфицированными HCV-инфекцией наблюдается: более повышенный HCV-РНК уровень, серьезные гистологические изменения при биопсии печени, быстрое развитие цирроза и печеночной недостаточности. Как правило, наблюдается активное клинико-лабораторное течение хронического вирусного гепатита (ХВГС) у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Прогрессирование фиброза при HCV инфекции в коинфекции с ВИЧ происходит намного быстрее, чем при моно-HCV инфекции, как показало исследование Mohsen A. H. и соавт. 2002, подтверждающее работу Benhamou Y. и соавт. 1999. Авторы установили, что время от первичной HCV инфекции до подтвержденного цирроза при коинфекции с ВИЧ — 21 год, при HCV моноинфекции — 31 год. По нашим наблюдениям (1), при сопоставлении клинических и лабораторных результатов обострения ХВГС как при моноинфекции, так и ассоциации с ВИЧ в стадии III выявлено сходство в наличии клинических синдромов, изменений в показателях периферической крови и функциональных проб печени. Различия наблюдались в иммунологических данных и серологических маркерах HCV, а также у пациентов с HCV моноинфекцией регистрировались генотипы 1b, 3а и в равной степени определялись средняя и высокая виремии, при HCV/HIV коинфекции генотипы 2а и 3а и превалировала высокая виремия.

Все пациенты с HCV-РНК должны рассматриваться как кандидаты на анти-HCV терапию, ответ на которую зависит от количества CD4+ клеток (2). Оптимальной стратегией является лечение гепатита С до начала антиретровирусной терапии (АРВТ). Противовирусная терапия (ПВТ) ХВГС у ВИЧ инфицированных должна проводиться больным с повторным повышением в сыворотке крови уровня органоспецифического печеночноклеточного фермента аланинаминотрансферазы (АлАТ), CD4+ >350 кл/мкл, относительно низким уровнем ВИЧ-РНК (<50,000 коп./мл), без активного потребления психоактивных веществ (ПАВ), алкоголя и предшествующих нейропсихических состояний.

К настоящему времени достигнуты определенные успехи в лечении ХВГС у ВИЧ-инфицированных при комбинации Пег-ИФН и рибавирина. Стойкий вирусологический ответ (СВО) на анти-HCV терапию у коинфицированных пациентов даже при использовании современной комбинации препаратов наблюдается у 27-40%. Следует отметить высокую стоимость данной комбинации и финансовую недоступность в нашем регионе, что ограничивает число пациентов, получающих эти препараты.

Цель работы: выявить влияние ПВТ ХВГС у ВИЧ-инфицированных на вирусологические, иммунологические и биохимические показатели.

Материалы и методы исследования. На базе ГЦПБ СПИД и ИЗ г. Казани для лечения 8 больных с ХВГС коинфицированных ВИЧ мы применили комбинированную ПВТ отечественными препаратами (реаферон + веро-рибавирин) на бюджетные средства. Возрастная группа от 21 до 30 лет, длительность инфицирования HCV составила в среднем — 7±0,1 лет, ВИЧ — 4±0,1 года. В исследование были включены больные, не принимающие ПАВ (в/в героин) в течение > 6 месяцев. Пациенты ранее не получали антиретровирусную и анти-HCV терапии. Диагноз ХВГС устанавливался на основании определения в сыворотке крови больных анти-HCV IgM, анти-HCV IgG к core, NS3-, NS4-, NS5-Ag методом иммуноферментного анализа (ИФА) и обнаружением РНК-HCV количественным методом (с генотипированием) в полимеразноцепной реакции (ПЦР). Результаты количественного метода ПЦР оценивали по степени виремии как «низкая», что соответствовало содержанию копий РНК — <1x103 МЕ/мл, «средняя» — 1x103-1x106 МЕ/мл, «высокая» — >1x106 МЕ/мл. Превалировал генотип 3а (у 5 человек).

Биохимическое исследование крови проводили с определением уровня общего билирубина (ОБ) и его прямой фракции, активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), тимоловой пробы, холестерина, щелочной фосфатазы (ЩФ), общего белка, креатинина и мочевины с использованием общепринятых методов лабораторной диагностики.

Клиника ХВГС у всех наблюдаемых нами больных до ПВТ характеризовалась астеновегетативным и диспептическим синдромами. У большинства пациентов (6 человек) размеры печени при пальпации были в пределах 1-3 см, у 2 — не превышали 1 см.

Диагноз ВИЧ-инфекция подтвержден методом иммуноблотинга. Все пациенты по клинической характеристике и активности инфекционного процесса находились в стадии III ВИЧ-инфекции (по классификации В. В. Покровского, 2001). Определение ВИЧ-РНК в ПЦР проводили количественным методом.

Иммунный статус оценивали по абсолютному (кл/мкл) и относительному (%) числу показателей CD4+ и CD8+ клеток на проточном цитофлуориметре «FACScan» (Becton Dickinson, USA).

В течение 24 недель реаферон вводили ежедневно по 5 млн. МЕ, далее через день до 1 года. Веро-рибавирин больные получали через

4 недели после адаптации к реаферону, подбирая дозу, в зависимости от массы тела.

Обследование проводилось до терапии, через 1, 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев.

Результаты: до терапии у 7 пациентов определялась средняя вирусная нагрузка HCV-РНК и одного высокая. Уровни ОБ и ПБ, ЩФ, общего белка, холестерина и мочевины — были в пределах значений «здоровых» лиц, показатель АлАТ составил — 4,1N, АсАТ — 2N; CD4+ — 875 (31%), CD8+ — 1,518 (48%).

Через 1 месяц у 6 пациентов ПВТ HCV-РНК — не обнаруживалась в ПЦР; у 2 наблюдаемых вирусная нагрузка стала низкой — <1000 МЕ/мл, а при последующих исследованиях — не обнаруживалась. В настоящее время у 2 больных достигнут СВО. Уровни ОБ, ПБ, ЩФ, тимоловой пробы, общего белка, холестерина, креатинина и мочевины — оставались на уровне «здоровых» в течение всего наблюдения; показатели АлАТ и АсАТ соответственно составляли через 1 месяц — 2,7N и 1,4N, через 3, 6, 9 и 12 мес. — N. Уровни CD4+ и CD8+ клеток на тех же сроках: 618 (35%) и 844 (42%), 948 (31%) и 1486 (50%), 486 (28%) и 949 (49%), 632 (34%) и 810 (38%), 624 (32%) и 913 (41%). Вирусная нагрузка по ВИЧ инфекции оставалась низкой, как до начала, так и после окончания анти-HCV терапии.

Переносимость лечения была удовлетворительной (см. табл. 1). Гриппоподобный синдром у коинфицированных пациентов на фоне введения реаферона был невыраженным; лихорадка не превышала 38 °С, купировалась парацетомолом и не продолжалась более недели.

Анемия, развившаяся в 37,5% случаев, не требовала снижения дозы веро-рибавирина.

Депрессивные расстройства, наблюдавшиеся у 62,5% пациентов на фоне проводимой терапии, коррегировались назначением гептрала, и только у одного из 5 потребовалось назначение антидепрессантов (коаксил, ципрамил).

Лейкопения развилась у 37,5% (3 пациентов), наблюдалась с 17 по 24 недели терапии. Общее количество лейкоцитов снижалось до 2,0-2,5х109/л. На фоне лейкопении у этих пациентов наблюдались поражения кожи и слизистых. У одного из 3 пациентов наблюдался рецидивирующий фурункулез, потребовавший проведения 2 последовательных курсов антибактериальной терапии. У двух других пациентов наблюдались эпизоды герпетической инфекции в одном случае в виде герпетического стоматита, в другом — рецидивирующего ороназального герпеса в сочетании с афтозным стоматитом. В обоих случаях была проведена противовирусная терапия ацикловиром. На фоне развившейся лейкопении, у этих больных было зафиксировано резкое снижение абсолютного числа CD4+ лимфоцитов. В среднем количество лимфоцитов снизилось на 250-300/мкл. При этом относительное их количество изменялось незначительно. Всем этим пациентом в данных эпизодах была определена вирусная нагрузка. Увеличение виремии в 10 раз от исходного было зафиксировано лишь у одного из 3 обследованных пациентов.

Таблица 1. Побочные эффекты комбинированной анти-HCV терапии у ВИЧ инфицированных

Побочные эффекты	Абс. число	Относит. число
Гриппоподобный синдром	6/8	75%
Рибавирин-индуцированная анемия	3/8	37,5%
Интерферон-индуцированная депрессия	5/8	62,5%
Выпадение волос	5/8	62,5%
Нейтропения, сопровождаемая поражением кожи и слизистых	3/8	37,5%
Снижение CD4+ лимфоцитов	3/8	37,5%
Увеличение вирусной нагрузки РНК ВИЧ коп/мл	1/8	12,5%
Потеря массы тела — более 10%	3/8	37,5%
Поражение щитовидной железы	0/8	-

После окончания терапии показатели CD4+ и вирусной нагрузки возвращались к норме в среднем через 4-8 недель и не отличались от тех, что были до начала лечения ХГС.

Пациент М., 26 лет, предприниматель. Фактор риска инфицирования — употребление ПАВ (в/в героин) с 1997-2001 г. Впервые anti-HCV выявлены в 1997 г., реконвалесцент HBV инфекции, ВИЧ (+) с 2001 г.

При обследовании больного: жалобы на изжогу, тяжесть в правом подреберье; печень увеличена, размеры по Курлову 11-9-7 см, эластичная при пальпации, край ровный. Перед началом терапии: вирусная нагрузка HCV-РНК 150,000 МЕ/мл (генотип 3а), HIV-РНК 3300 коп/мл, CD4+ 648 (27%), CD8+ 1124 (51%). В биохимическом анализе крови — АЛаТ повышен до 2N, АСаТ — до 1,5N. Показатели белково-синтетической функции печени были сохранными, не было выявлено отклонений показателей холестаза. При обследовании изменений со стороны периферической крови не выявлено (гемоглобин — 159 г/л, эритроциты — 5,17х1012/л, лейкоциты — 6,3х109/л, тромбоциты — 236х109/л, СОЭ — 4 мм/ч).

Пациент в течение 24 недель получал реаферон по 5 млн. МЕ ежедневно, далее дозу снизили до 5 млн. МЕ через день, с присоединением веро-рибавирина по 800 мг в день с пятой недели интерферонотерапии.

Через 1 и 3 месяца было зарегистрировано значительное падение вирусной нагрузки — <1000 МЕ/мл, с последующим клиренсом HCV-РНК из сыворотки крови и достижением СВО.

Показатели АлАТ и АсАТ нормализовались через 1 мес. лечения. Концентрация ВИЧ-РНК не повышалась, а уровни CD4+ и CD8+ не снижались на протяжении наблюдения.

Из побочных эффектов отмечались (см. табл. № 2).

Через 3 недели от начала ПВТ у пациента появились снижение настроения и аппетита, бессонница. Суицидальных мыслей не высказывал. Было начато лечение коаксилом в дозе 37,5 мг/сут., но больной самостоятельно прекращает прием через 3 нед. после улучшения состояния. С 7 недели анти-HCV терапии снова возникает депрессивный эпизод, назначается гептрал.

Таблица № 2

Побочные эффекты	Срок анти-HCV терапии (нед.)	Коррекция
Гриппоподобный синдром	1, 9	парацетомол
Рибавирин-индуцированная анемия	-	-
Интерферон-индуцированная депрессия	3, 7, 12	гептрал, коаксил, ципрамил
Выпадение волос	18-24	-
Нейтропения, сопровождаемая поражением кожи и слизистых	-	-
Снижение CD4+ лимфоцитов	-	-
Увеличение вирусной нагрузки РНК ВИЧ коп/мл	-	-
Потеря массы тела — более 10%	-	-
Поражение щитовидной железы	-	-

С 12 нед. назначается коаксил (62,5 мг/сут.), и вследствие отсутствия эффекта, через 2 недели проводится замена препарата на ципрамил (20 мг/сут.) с положительной динамикой (настроение стало хорошим, улучшилось качество сна, появился аппетит) в течение 3 мес. Далее симптомы депрессии не наблюдались.

Таким образом, на основе полученных предварительных данных терапии ХВГС у ВИЧ-инфицированных комбинированными отечественными препаратами можно сделать следующие выводы:

1. Переносимость препаратов удовлетворительная; во всех случаях анти-HCV терапия была продолжена до 48 недель, без снижения доз.

2. Через 1 месяц регистрируется значительное падение вирусной нагрузки — с последующим клиренсом HCV-РНК из сыворотки крови и достижением СВО.

3. Снижение CD4+ и увеличение РНК-ВИЧ бывают временными и нормализуются в среднем через 4-8 недель, после окончания лечения, не отличаясь от тех, что были до начала терапии ХГС.

4. В отличие от терапии при моноинфекции HCV, лейкопения у коинфицированных чаще сопровождается развитием бактериальных и вирусных поражений кожи и слизистых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манапова Э. Р. Клинико-лабораторные показатели обострения ХВГС при моноинфекции и ассоциации с ВИЧ в стадии II В. / Э. Р. Манапова, В. Х. Фазылов // Актуальные вопросы социально значимых вирусных инфекций: материалы междунар. конф. — Санкт-Петербург, 2005. — С. 10.

2. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. / S. Mauss, H. Klinker, A. Ulmer et al. // Infection. — 1998. — Vol. 26. — P. 16-19.

3. Sulkowski M. Hepatitis C in the HIV-infected person. / M. Sulkowski, D. Thomas // Ann Intern Med. — 2003, 138:197-207.

4. Progression rate of liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients, UK experience. / A. H. Mohsen, C. Taylor, B. Portmann et al. // Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference. — Barcelona, 2002. — Spain. Abstract MoOrB1057.

5. The Multivirc Group. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfected patients. / Y. Benhamou, M. Bochet, V. Di Martinoet al. // Hepatology. — 1999. — Vol. 30. — P. 1054-1058.