

© Н.Ю. Ганкина, 2009
УДК 616.36-002.2:616.15-07:616.15:616.98

ВЛИЯНИЕ ПЕГИЛИРОВАННЫХ ИНТЕРФЕРОНОВ И РИБАВИРИНА НА ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ У БОЛЬНЫХ С КО-ИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ-ВГС

Н.Ю. Ганкина

Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями

Терапия хронического гепатита С (ХГС) пегилированным интерфероном (ПегИФН) рибавирином (РБВ) часто сопровождается развитием нежелательных явлений со стороны показателей периферической крови [2, 3, 5, 6]. Сочетание лечения ХГС и антиретровирусной терапии (АРВТ) увеличивает частоту гематологических осложнений. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ) снижают эффективность лечения ХГС за счет конкуренции с рибавирином, увеличивают частоту нежелательных явлений (анемия, митохондриальная токсичность), что приводит к снижению приверженности к лечению и его эффективности [1, 4, 8, 9].

Целью исследования была сравнительная оценка частоты развития гематологических нарушений у пациентов, инфицированных ВИЧ, с ко-инфекцией вирусным гепатитом С (ВИЧ-ВГС) в течение 36 недель терапии ХГС Пег-ИФН и РБВ, получающих и не получающих АРВТ.

Материал и методы. Обследовано 215 больных ВИЧ-инфекцией из которых 167 – получали лечение только ХГС, 48 – получали лечение ХГС и ВИЧ. Клиническая характеристика пациентов на скрининге представлена в таблице.

Из 48 больных ВИЧ, получавших АРВТ, 27 больных принимали фосфазид (ФАЗТ), 21 – ставудин (d4Т). В схеме АРВТ все пациенты получали ламивудин и в качестве третьего препарата – ингибитор протеазы ВИЧ (18 больных) или ненуклеозидный ингибитор

обратной транскриптазы ВИЧ (30 больных). Все пациенты получали пегилированный интерферон в сочетании с рибавирином 1000–1200 мг/сут в течение 48 недель независимо от генотипа [1, 6, 7].

Оценивали уровень гемоглобина (Hb), абсолютное число нейтрофилов (АЧН), тромбоцитов и CD4-лимфоцитов до начала терапии ХГС, через 4, 8, 12, 24 и 36 недель лечения. На момент начала терапии ХГС течение ВИЧ-инфекции было стабильным: у 42 из 48 больных РНК ВИЧ < 400 копий/мл, у всех больных число CD4-лимфоцитов > 200 клеток/мкл.

Результаты. Значимые различия в снижении уровня Hb наблюдались только на 4 и 8 неделях

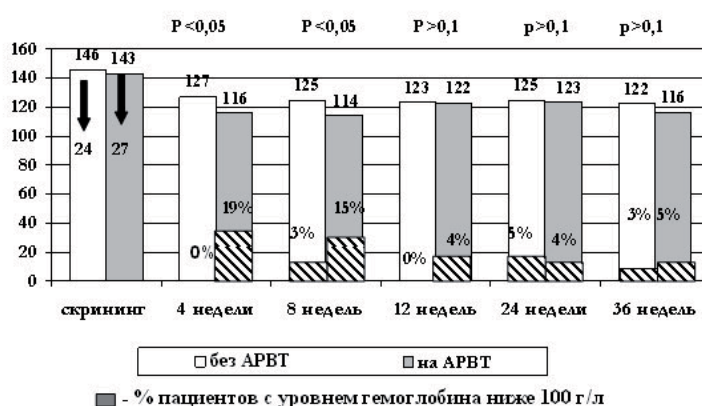


Рис. 1. Изменение уровня гемоглобина (в г/л) в динамике терапии ХГС.

терапии (рис.1). В эти же сроки у 19% и 15% пациентов, находившихся на АРВТ, уровень Hb был менее 100 г/л, что достоверно отличалось от па-

Клиническая характеристика обследованных пациентов с коинфекцией

Параметры	Пациенты без АРВТ	Пациенты на АРВТ
Число больных	167	48
Женщины (%)	35	42
Возраст	29,4± 2,3	29,6±3,1
Уровень АЛТ (ВГН)	3	2
ИМТ	24,2±1,3	23,0±1,5
Инъекционная наркомания в анамнезе (%)	71	68
Стадия ВИЧ до 4-й (%)	92	42
4А стадия ВИЧ (%)	8	31
4Б стадия ВИЧ (%)	0	27
РНК ВИЧ копий/мл	42400±2150	6600±450
СД 4 кл/мкл	529±26	511±32
1 генотип ВГС (%)	30	45
Высокая вирусная нагрузка ВГС (%)	65	49
Прервали терапию (%)	28	33

циентов, не получающих АРВТ. Начиная с 12-й недели, уровень Нв в исследуемых группах не различался. За 36 недель лечения Нв снизился на 24 и 27 г/л соответственно.

АЧН снизилось от исходного уровня через 36 недель лечения в среднем на 811 и 624 клеток/мкл соответственно. Существенной разницы в АЧН между пациентами на АРВТ и без нее получено не было. При этом ни в одном случае не регистрировалось снижение АЧН ниже 500 кл/мкл. Количество тромбоцитов в периферической крови больных обеих групп изменялось не существенно.

Важным показателем, отражающим степень иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных, яв-

ляется уровень СД4-клеток. При снижении этого показателя до уровня 200 кл/мкл и ниже увеличивается риск развития оппортунистических инфекций. Кроме этого, снижается эффективность терапии ХГС и требуется дополнительное назначение препаратов для профилактики вторичных заболеваний. В исследуемых группах больных среднее число CD4-лимфоцитов через 36 недель терапии уменьшилось в среднем на 194 и 209 кл/мкл соответственно ($p>0,1$). Однако доля пациентов с уровнем СД4 ниже 200 кл/мкл была достоверно выше среди лиц, получавших АРВТ на 12 и 36 неделе лечения (рис.2). Так, на 12 неделе терапии 3% больных без АРВТ и 9% на АРВТ имели СД4 ниже 200 кл/мкл, а на 36 неделе – уже 19% и 39% соответственно.

За время наблюдения в обеих исследуемых группах с одинаковой частотой (7% и 8% соответственно) регистрировались вторичные заболевания – кандидоз ротоглотки, герпетическая инфекция, афтозный стоматит, бактериальные инфекции. В большинстве случаев клинические проявления вторичных заболеваний купировались назначением этиотропной терапии.

Прервали терапию по различным причинам 64 пациента. В сравниваемых группах выбывание из лечения было приблизительно одинаковым – 28% и 33% соответственно. Причины прерывания терапии представлены на ри-



Рис. 2. Уровень CD4-клеток (кл/мкл) в динамике терапии ХГС.

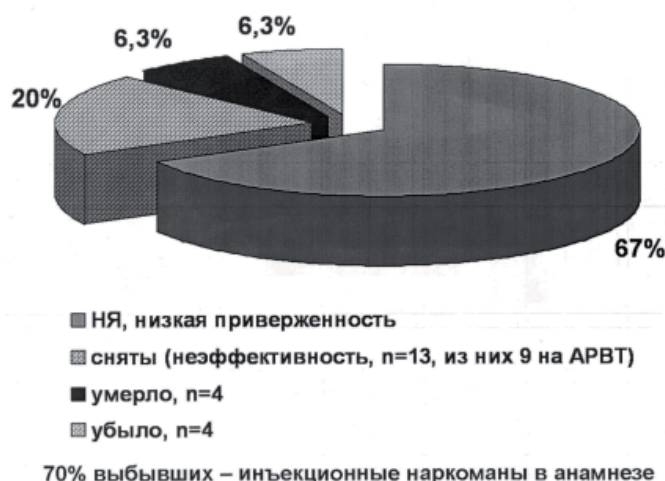


Рис. 3. Причины прекращения пациентами терапии ХГС.

сунке 3. Основной причиной выбывания (67%) явились нежелательные явления и связанная с ними низкая приверженность к лечению. Были зарегистрированы следующие нежелательные явления: депрессия (раздражительность, агрессивность, нарушения сна, снижение либидо); симптомы, связанные со снижением уровня гемоглобина; выпадение волос; тяжелый гриппоподобный синдром; снижение веса. Из редких нежелательных явлений имели место паралитическая кишечная непроходимость,

пельвиоперитонит, эндометриоз, сепсис, пневмония, гнойный лимфаденит.

В связи с отсутствием вирусологического ответа на 24 неделе терапии были сняты с лечения 20% больных, большинство из которых получали АРВТ.

Выводы

1. Применяемые схемы АРВТ с использованием фосфазида и ставудина у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ-ВГС, получающих терапию хронического гепатита С, оказались достаточно безопасными.

2. У больных, получающих АРВТ параллельно с лечением ХГС, частота развития анемии на 4 и 8 неделях лечения была выше, однако, в процессе продолжения терапии различия становились не значимыми.

3. Снижение абсолютного числа нейтрофилов не различалось в исследуемых группах, в то время как снижение СД4 клеток ниже 200 кл/мл было достоверно выше у пациентов, получающих АРВТ. При этом в обеих группах не отмечено различий в количестве регистрируемых вторичных заболеваний.

4. Число пациентов, прервавших терапию по различным причинам, в сравниваемых группах пациентов существенно не различалось.

Литература

1. Кравченко, А.В. Диспансерное наблюдение, лечение и профилактика вирусных гепатитов у подростков, взрослых, больных ВИЧ-инфекцией. Методические рекомендации / А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкина, В.Г. Канестри [и др.]. – Москва, 2007. – 85 с.
2. Bruno, R. Higher ribavirin doses are associated with better RVR in HIV infected patients treated with Pegylated Interferon in combination with ribavirin for chronic Hepatitis C / R. Bruno, M. Puoti, G. Verucchi [et al.] // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48, Suppl.2. – P. 888.
3. Carrat, F. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial / F. Carrat, F. Bani-Sadr, S. Pol [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2839-2848.
4. Regazzi, M. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfected subjects / M. Regazzi // Antimicrob. Agents Chem. – 2005. – Vol. 49 (2). – P. 643-649.
5. Shiffman, M. Five year prospective evaluation of liver histology in patients with chronic hepatitis C virus (HCV) following treatment with peginterferon and ribavirin / M. Shiffman, S. Hubbard, A. Long [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 50, Suppl. 1. – P. 552.
6. Soriano, V. HIV and viral hepatitis coinfection / V. Soriano. – 2007, 118 p.
7. Soriano, V. The PRESCO trial: role of extended duration of therapy with pegylated interferon plus weight-based ribavirin doses in 389 HIV-HCV coinfecting patients / V. Soriano, M. Nuñez, C. Miralles, M.A. Berdun, E. Losada, K. Aguirrebengoa, A. Ocampo [et al.] // 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, 2006 [abstract LB-2].
8. Soriano, V. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel / V. Soriano, M. Puoti, M. Sulkowski [et al.] // AIDS. – 2007. – Vol. 21. – P. 1073-1089.
9. Torriani, F.J. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients / F.J. Torriani, M. Rodriguez-Torres, J.K. Rockstroh [et al.] // N. Engl. J. Med. 2004. – Vol. 351. – P. 438-450.