

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ВИЧ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ПРОВЕДЕНИЮ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

С. Н. Орлова*, доктор медицинских наук,
Т. И. Довгалиук, кандидат медицинских наук,
М. А. Логинова,
О. В. Дудник,
М. В. Басханова

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Изучены особенности клинического течения инфекции ВИЧ в сочетании с хроническим гепатитом С у 71 пациента в зависимости от приверженности к антиретровирусной терапии. Показана эффективность специфической терапии у данной категории, проявляющаяся уменьшением числа и выраженности оппортунистических инфекций, о чем свидетельствует укорочение периода лихорадки, снижение вирусной ВИЧ-нагрузки и репликативной активности HCV в случае приверженности к лечению.

Ключевые слова: ВИЧ, хронический вирусный гепатит С, антиретровирусная терапия.

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: Orloff3.dok@mail.ru.

ВИЧ является одной из самых важных медико-социальных проблем современности. Достигнуты определенные успехи в изучении этиологии, патогенеза данной инфекции, предложены способы ее диагностики, лечения и профилактики, но остановить распространение этого заболевания не удается [4].

До недавнего времени у ВИЧ-инфицированных пациентов развитие оппортунистических инфекций при падении уровня лимфоцитов CD4+ ниже критического ограничивало ожидаемую продолжительность жизни [2]. Вследствие этого наличие других заболеваний, в частности хронических вирусных гепатитов, представляло собой менее актуальную проблему, так как большинство пациентов погибало до того, как эта патология начинала оказывать серьезное влияние на состояние их здоровья. Однако внедрение в конце 80-х годов XX века высокоактивных антиретровирусных пре-

паратов и широкие возможности предотвращения большинства распространенных оппортунистических инфекций способствовали удлинению бессимптомного периода и существенному повышению выживаемости ВИЧ-инфицированных пациентов [5, 6].

Сочетание вируса гепатита С (ВГС) и ВИЧ достаточно распространено, главным образом потому, что эти вирусы имеют общие пути передачи. По данным разных авторов, распространенность ВГС среди ВИЧ-инфицированных пациентов варьирует от 33 до 59%, а у лиц, употребляющих внутривенно наркотические средства, может превышать 80% [1].

Состояние иммунодефицита, которое ассоциируется с ВИЧ-инфекцией, способствует ускорению течения гепатита С. Так, у больных, инфицированных ВИЧ и ВГС, более выражены воспалительные и фибротические процессы в ткани пе-

PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF CO-INFECTION WITH HIV AND CHRONIC HEPATITIS C IN DEPENDENCE ON SPECIFIC THERAPY CONDUCTION

Orlova S. N., Dovgaliuk T. I., Loginova M. A., Dudnik O. V., Baskhanova M. V.

ABSTRACT The peculiarities of clinical course of co-infection with HIV and chronic hepatitis C were studied in 71 patients in dependence on following antiretroviral therapy administration. The effectiveness of specific therapy in this category which was manifested by the diminishment of quantity and expression of opportunist infections was demonstrated. Shortening of fever period, decrease of viral HIV load and HCV replicative activity in case of the treatment follow testified to it.

Key words: co-infection, HIV, chronic viral hepatitis C, antiretroviral therapy.

чени, а также наблюдаются ускоренные темпы фиброзирования по сравнению с пациентами, инфицированными только ВГС. Кроме того, выявлено, что сочетание ВИЧ и ВГС является независимым неблагоприятным предиктором декомпенсации цирроза печени и смерти у больных [3, 11].

Вирусные гепатиты являются важной оппортунистической инфекцией с потенциальными серьезными последствиями для ВИЧ-инфицированных больных. Имеются сведения, согласно которым ВГС-инфекция представляет собой неблагоприятный фактор для ВИЧ-инфицированных пациентов, ускоряя снижение уровня клеток CD4+ [7, 12]. Проведенные исследования позволяют предположить, что ВГС может ускорять прогрессирование ВИЧ-инфекции и увеличивать риск летального исхода вследствие развития СПИДа.

Широкое применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) для лечения ВИЧ-инфекции в течение последних лет сопровождается увеличением количества сообщений о ее гепатотоксичности [13]. Однако наблюдаемое увеличение уровня активности трансаминаз, помимо действия самих антиретровирусных препаратов, может быть связано с усилением иммуноопосредованного, индуцированного препаратами разрушения ВГС-инфицированных гепатоцитов [10]. В дополнение к этому ВГС-инфекция может вызвать митохондриальную дисфункцию [8], что повышает риск развития печеночной недостаточности для ВИЧ-инфицированных, получающих нуклеозидные аналоги. У этих пациентов ВГС может способствовать повышению риска гепатотоксичности во время лечения ВИЧ-инфекции. По данным D. C. Melvin et al. [12], частота отмены специфической терапии по этой причине значительно выше у больных ВИЧ в ВГС, чем у пациентов, инфицированных только ВИЧ.

Накопленная к настоящему времени информация свидетельствует о негативном влиянии ВГС на антиретровирусную терапию ВИЧ-инфекции и на ожидаемую продолжительность жизни больных, что заставляет многих из них отказываться от предлагаемого лечения [9].

При решении вопроса о назначении высокоактивной противовирусной терапии учитывается ряд факторов: степень иммунодефицита (количество лимфоцитов CD4+ менее 250 кл./мл является абсолютным показанием к назначению ВААРТ); риск прогрессирования болезни (высокая вирусная нагрузка ВИЧ – более 100 000 копий на мл); готовность и желание пациента начать лечение; осведомленность его о возможных побочных эффектах препаратов и об изменении качества жизни.

В связи с вышесказанным изучение эффективности терапии, ее влияния на течение хронического гепатита С (ХГС), приверженность пациентов к выполнению рекомендаций врача в ходе ВААРТ является на сегодняшний момент очень актуальным.

Целью работы стало изучение особенностей клинического течения инфекции ВИЧ в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от приверженности к проведению специфической терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включен 71 больной ВИЧ-инфекцией в сочетании с ХГС: 55 мужчин (77,46%) и 16 (22,53%) женщин. Из них 34 пациента находились на стационарном лечении в инфекционном отделении № 2 ОБУЗ «1-я городская клиническая больница» г. Иванова и не получали ВААРТ (1-я группа) ввиду отсутствия у них приверженности к лечению, 37 человек состояли на диспансерном учете в ГБУЗ Ивановской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (ИОЦ ПБ СПИД) и получали ВААРТ (2-я группа). Лечение проводилось только при наличии добровольного согласия пациента; кроме того, больные были проинформированы о возможном развитии побочных явлений.

Средний возраст обследованных 1-й группы составил $29,56 \pm 0,93$ года, 2-й – $29,95 \pm 0,52$ года. Диагноз ВИЧ-инфекции верифицирован в реакциях ИФА, подтвержден с помощью иммуноблоттинга, выделением РНК ВИЧ в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Диагноз ХГС устанавливался на основании клинической картины и подтверждался выделением антител к ВГС (anti-HCV) методом ИФА и регистрацией РНК методом ПЦР.

Эпидемиологические данные обеих групп свидетельствуют о парентеральном механизме передачи инфекции: у 56 (79%) больных – внутривенное употребление психоактивных препаратов, у 15 (21%) предполагается половой путь. Длительность заболевания ВИЧ в сочетании с гепатитом С у пациентов 1-й группы составляла $6,85 \pm 1,23$ года, у больных 2-й – $7,28 \pm 2,01$ года.

Среди пациентов 1-й группы 16 человек (48%) имели 4В стадию ВИЧ-инфекции (по классификации В. И. Покровского), по 9 (26%) – 4Б и 4А стадии. У 15 (40%) пациентов 2-й группы диагностирована 4Б стадия ВИЧ-инфекции, у 11 (30%) – 4В стадия и у 11 (30%) – 4А стадия. Длительность ВААРТ у 73% обследованных составляла от 6 месяцев до 2 лет и у 27% – более 2 лет.

Прерывали лечение по тем или иным причинам 10 (27%) человек (мужчины). Продолжали внутривенное употребление психоактивных препаратов во время лечения 12 (44%) пациентов (мужчины).

На момент назначения ВААРТ у 25 (67%) больных 2-й группы вирусная нагрузка (ВН) ВИЧ составляла более 100 000 копий на мл, в среднем – $129\,000,25 \pm 134,26$ копий на мл, уровень лимфоцитов CD4+ – $148,66 \pm 39,23$ кл./мкл, ВН РНК ВГС – $1\,244\,000 \pm 455\,000$ МЕ/мл; у пациентов 1-й группы ВН ВИЧ составила $137\,000,55 \pm 188,46$ копий на мл, уровень лимфоцитов CD4+ – $112,98 \pm 54,68$ кл./мкл, ВН РНК ВГС – $1\,565\,000 \pm 344\,000$ МЕ/мл. Таким образом, все участвующие в исследовании нуждались в проведении ВААРТ и противовирусного лечения ХГС.

У пациентов 2-й группы проводился мониторинг ВН до назначения ВААРТ и в динамике (через 1, 4 месяца и 1 год от начала терапии), у 1-й группы – каждые 6 месяцев. Кроме того, в указанные сроки оценивались данные клинического обследования, лабораторные показатели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех включенных в исследование наблюдалось обострение ХГС, о чем свидетельствовало повышение активности трансаминаз (АлАТ, АсАТ), показателей тимоловой пробы, высокая ВН ВГС, клинически проявляющиеся иктеричностью кожных покровов и слизистых оболочек, увеличением и болезненностью печени при пальпации, снижением аппетита и физической активности. Активность АлАТ превышала норму в 2–5 раз, что соответствует умеренному некротически-воспалительному процессу в печени.

В обеих группах регистрировались оппортунистические заболевания. У пациентов 1-й группы с 4В стадией заболевания чаще всего диагностировали туберкулез – у 3 (23%), пневмоцистную пневмонию – у 3 (23%), диссеминированный кандидоз – у 8 (62%), рецидивирующую герпетическую инфекцию – у 5 (38%), вторичные менингиты – у 4 (31%). У больных 2-й группы с 4В стадией заболевания, принимающих ВААРТ, оппортунистические инфекции развивались реже: диссеминированный кандидоз – у 6 (55%), рецидивирующая герпетическая инфекция – у 2 (18%). Пневмоцистная пневмония, туберкулез, вторичные менингиты у них не регистрировались.

Особенностью клинического течения оппортунистических инфекций у больных 1-й группы являлась высокая температура тела, которая находилась в пределах 39 до 40°C; у пациентов 2-й группы она чаще была субфебрильной. Продолжительность лихорадочного периода при обо-

стрении оппортунистических инфекций в среднем составила $18,0 \pm 3,4$ дня, у пациентов 1-й группы и $10,5 \pm 3,2$ дня у больных 2-й ($p < 0,05$). Только у лиц, не получающих ВААРТ, имел место инфекционный токсикоз, который в большинстве случаев требовал назначения дезинтоксикационной инфузионной терапии.

Эффективность проводимой антибактериальной терапии также была разной – в лечении оппортунистических инфекций у пациентов 1-й группы использовались 2–3 парентерально вводимых антибиотика, средний срок назначения составил $26,22 \pm 2,34$ дня, в то время как лица 2-й группы чаще принимали 1 антибактериальный препарат, который им назначался внутрь в среднем на $12,36 \pm 3,45$ дня ($p < 0,05$).

Неврологические заболевания чаще регистрировались у пациентов 1-й группы – у 10 (29%); они сопровождались явлениями внутричерепной гипертензии – у 3 (9%), снижением интеллекта – у 5 (11%), ограниченной способностью к самостоятельному передвижению – у 7 (21%) и самообслуживанию – у 7 (21%). У больных 2-й группы также выявлялись симптомы поражения центральной и периферической нервной системы – в 11% случаев, снижение интеллекта – в 4 (11%), но ограничений в передвижении и самообслуживании не было ни в одном случае.

Прием противовирусных препаратов у 13 (35%) пациентов сопровождался развитием побочных эффектов, обусловленных их гепато- и нефротоксическим действием, угнетением кроветворения, причем в 77% случаев они наблюдались у лиц, продолжавших употреблять наркотики во время лечения, либо у нерегулярно принимавших препараты. Таким образом, причиной побочных эффектов может быть взаимодействие антиретровирусных препаратов с психоактивными веществами либо абстинентный синдром.

Через 1 месяц после начала лечения у 36 (97%) больных 2-й группы отмечалось снижение уровня РНК ВИЧ в 10 и более раз. Через 4 месяца терапии у 53% пациентов ВН ВИЧ была менее 400 копий на мл, а у 13% вирус в крови не определялся. В 34% случаев уровень РНК ВИЧ снижался неэффективно. Через 1 год ВААРТ у 88% пациентов вирусная ВИЧ-нагрузка снизилась до неопределяемого уровня, у 92% больных отмечался эффективный прирост числа лимфоцитов CD4+. Течение ХГС характеризовалось отсутствием клинических проявлений при сохранении повышенной активности АлАТ и АсАТ и низких показателей репликативности ВГС.

У пациентов 1-й группы ВН ВИЧ продолжала нарастать и в среднем составила $158\,000,26 \pm 203,85$

копий на мл, уровень лимфоцитов CD4+ – 94,04 ± 38,54 кл./мкл, ВН ВГС РНК – 896 000 ± 28720 МЕ/мл.

Лишь в 12% случаев уровень РНК ВИЧ у больных 1-й группы оставался высоким. Вирусологическая и иммунологическая неэффективность отмечалась у мужчин, прерывавших терапию, продолжавших прием психоактивных веществ во время лечения либо имевших тяжелую сопутствующую патологию (туберкулез, грибковый менингит, пневмоцистную пневмонию).

ВЫВОДЫ

Особенностями клинического течения оппортунистических инфекций у пациентов с сочетанием ВИЧ и хронического вирусного гепатита С, не получающих антиретровирусную терапию, являются выраженность и продолжительность лихорадочной реакции, развитие инфекционного токсикоза, необходимость использования двух и более парентерально вводимых антибиотиков,

частое присоединение неврологических заболеваний, сопровождающихся в 1/5 случаев ограничением способности к самостоятельному передвижению и самообслуживанию.

Высокоактивная антиретровирусная терапия у пациентов с ВИЧ и ХГС является эффективной, так как способствует снижению уровня РНК ВИЧ в 10 и более раз спустя 1 месяц терапии, до неопределяемого уровня – через 1 год; отмечается эффективный прирост числа лимфоцитов CD4+, уменьшается репликативная активность вируса гепатита С.

Приверженность к проведению высокоактивной антиретровирусной терапии является важным фактором, позволяющим контролировать течение ВИЧ и гепатита.

Побочное гепато- и нефротоксическое действие, угнетение кроветворения развиваются преимущественно у лиц, продолжающих употреблять наркотики во время лечения либо нерегулярно принимающих препараты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян, А. А. Тенденция и анализ эпидемической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам В и С в РФ и отдельных регионах / А. А. Асратян, О. В. Исаева, М. И. Михайлов // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2005. – № 4. – С. 40.
2. Интенсивная и паллиативная терапия больных ВИЧ-инфекцией / Н. Д. Ющук [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 9.
3. Кравченко, А. В. Терапия пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/гепатит в эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии / А. В. Кравченко // Материалы III Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2011.
4. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации в 2007 г. / Н. Н. Ладная [и др.] // Фарматека. – 2008. – № 3. – С. 7–12.
5. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара г. Москвы / В. И. Шахгильдян [и др.] // Терапевт. арх. – 2008. – № 11. – С. 10–18.
6. Тишкевич, О. А. Структура летальных исходов и патологическая анатомия у больных ВИЧ-инфекцией в Москве / О. А. Тишкевич, В. И. Шахгильдян, Ю. Г. Пархоменко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2004. – № 4. – С. 42–46.
7. Шмагель, Н. Г. Клинические аспекты неэффективности высокоактивной антиретровирусной терапии / Н. Г. Шмагель // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 5–10.
8. Hepatocellular mitochondrial alterations in patients with chronic hepatitis C: ultrastructural and biochemical finding / G. Barbaro [et al.] // Am. J. Gastroenterol.
9. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection / I. Bica, R. McGovern [et al.] // Clin. Infect. Dis.
10. John M., Flexman J., French M. A. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? // AIDS.
11. Patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus demonstrate higher levels of hepatic HCV RNA / M. Bonacini, S. Govindarajan, M. Bland [et al.] // J. Viral. Hepat. – Predictive value of CD4 lymphocyte numbers for the development of opportunistic infections and malignancies in HIV-infected persons / S. M. Crowe, J. B. Carlin, R. I. Stewart [et al.] // J. Acquir. Immun. Defic. Syndr. – 1991. – Vol. 4. – P. 770–776.
12. Rodriguez-Rosado R., Garcia-Samaniego J., Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy // AIDS. – The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on the tolerability of antiretroviral therapy / D. C. Melvin, J. K. Lee, E. Belsey [et al.] // AIDS.