

УДК 616-039+616.98

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ФОСФАЗИД В СХЕМАХ АРВТ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ХГС

¹А.В.Кравченко, ¹У.А.Куимова, ¹В.Г.Канестри, ²Н.Ю.Ганкина, ¹Л.В.Серебровская

¹ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

²Красноярский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Красноярск, Россия

THE USE OF PHOSPHAZIDE IN HAART REGIMENS FOR TREATING HIV AND VIRAL HEPATITIS C IN PATIENTS PREVIOUSLY TREATED FOR HCV

¹A.V. Kravchenko, ¹U.A. Kuimova, ¹V.G. Kanestri, ²N.Yu. Gankina, ¹L.V. Serebrovskaya

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²Krasnoyarsk Regional Center for control and prevention of AIDS and Infectious Diseases, Krasnoyarsk, Russia

© Коллектив авторов, 2012 г.

Изучена эффективность и безопасность лечения ХГС ПегИФН и РБВ у 81 больного с ВИЧ-инфекцией, получающего фосфазад или абакавир в схемах АРВТ. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был получен у 44–47% больных с генотипом 1 и у 60–80% — с генотипом 3. Использование в схеме АРВТ препарата Ф-АЗТ повышало частоту быстрого вирусологического ответа (БВО) и снижало частоту развития рецидива репликации ВГС, особенно у больных с генотипом 3. Предикторами достижения УВО были наличие БВО, низкий исходный уровень РНК ВГС и длительность терапии. При исходно низком уровне РНК ВГС и наличии БВО продолжительность курса терапии ХГС может быть сокращена до 24 недель вне зависимости от генотипа ВГС. Применение в составе схемы АРВТ препаратов Ф-АЗТ, ЗТС и EFV позволило достичь максимальной частоты УВО — 76,2%. Сочетанная терапия ВИЧ-инфекции фосфазидом или абакавиром в составе АРВТ и ХГС препаратами ПегИФН и РБВ не оказывала какого-либо существенного влияния на показатели периферической крови.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, устойчивый вирусологический ответ, показатели периферической крови.

The efficiency and safety of HCV treatment with ribavirin and PEG-Ifn in 81 HIV patients under HAART using phosphazide and Abacavir were studied. Sustained virological response (SVR) was obtained in 44–47% of HCV genotype 1 patients and in 60–80% of genotype 3 patients. The use of phosphazide in HAART increased the incidence of immediate virological response (IVR) and decreased the incidence of relapses of HCV replication, especially in genotype 3 patients. SVR predictors were IVR, HCV RNA, and treatment duration. Upon initially low HCV RNA associated with IVR, HCV treatment duration may be decreased to 24 weeks irrespective of HCV genotype. The use of phosphazide, ЗТС, and EVF in HAART provided for the highest SVR rate (76,2%). HIV treatment with phosphazide or Abacavir combined with RBV and PEG-Inf did not significantly affect peripheral blood parameters.

Key words: HIV, viral hepatitis C, sustained virological response, peripheral blood parameters.

При составлении схемы антиретровирусной терапии (АРВТ) больным с ВИЧ-инфекцией, которым планируется лечение хронического гепатита С (ХГС) пегилированным интерфероном (ПегИФН) и рибавирином (РБВ), необходимо учитывать лекарственные взаимодействия между антиретровирусными препаратами из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) и рибавирином (также являющимся нуклеозидным ингибитором). Ряд исследователей специально выделяет так называемые «благоприятные» и «неблагоприят-

ные» препараты из группы НИОТ для больных с сочетанной патологией (ВИЧ-инфекция и ХГС). К «благоприятным» препаратам, как правило, относят тенофовир, эмтрицитабин, ламивудин и абакавир. Оценка эффективности лечения ХГС ПегИФН и РБВ у больных с ВИЧ-инфекцией показала, что частота устойчивого вирусологического ответа (УВО — отсутствие РНК вируса гепатита С в плазме крови через 24 недели после завершения курса терапии) была существенно выше в группе больных, получавших «благоприятные» препараты из группы

НИОТ — 47,8% (в группе пациентов, которым были назначены «неблагоприятные» НИОТ — 35,4%, $p=0,01$). К «неблагоприятным» препаратам из группы НИОТ авторы относили зидовудин, ставудин и диданозин. Более низкую частоту регистрации УВО в группе больных, леченных «неблагоприятными» НИОТ, авторы, в первую очередь, связывают с существенно большей частотой прерывания лечения ХГС именно в этой группе пациентов (54,2% и 26,1%, соответственно, $p=0,003$) [1].

Большинство специалистов не рекомендуют сочетать прием рибавирина и зидовудина, поскольку существенно возрастает частота развития анемии, что, в свою очередь, приводит к снижению суточной дозировки и отмене РБВ и, соответственно, к снижению частоты УВО [2–4]. Лишь у 13% больных с ВИЧ-инфекцией, получавших в составе схемы АРВТ тенофовир, доза рибавирина была в процессе лечения снижена, тогда как у больных, леченных зидовудином, — у 23% [5]. Поскольку, в настоящее время, препарат эмтрицитабин не зарегистрирован на территории Российской Федерации, а тенофовир пока используется недостаточно широко, выбор лекарственных средств из группы НИОТ существенно ограничен. По возможности в период лечения гепатита С зидовудин следует заменить другим НИОТ, например фосфазидом. Применение фосфазида значительно реже, по сравнению с зидовудином, приводит к развитию анемии, поэтому при одновременном назначении фосфазида и рибавирина, вероятность уменьшения суточной дозы рибавирина ниже. Применение инъекций рекомбинантного эритропоэтина (10 000 ЕД 3 раза в неделю) параллельно терапии зидовудином и рибавирином может существенно уменьшить частоту развития анемии, однако значительно увеличить стоимость лечения.

Назначение рибавирина одновременно с диданозином может привести к увеличению внутриклеточного содержания трифосфата последнего и, соответственно, обусловить повышение риска развития молочно-кислого ацидоза и панкреатита, а также увеличение частоты печеночной недостаточности у пациентов с циррозом [3, 4]. Поэтому больным циррозом печени назначение диданозина противопоказано, а при менее тяжелом поражении печени препарат надо применять с осторожностью, если пациент одновременно получает ПегИФН и РБВ. Противопоказан одновременный прием ставудина и диданозина в сочетании с рибавирином.

При одновременном использовании рибавирина и абакавира отмечено существенное снижение эффективности терапии ХГС. Так, частота УВО на терапию ХГС ПегИФН и РБВ при одновременном

применении АРВТ на основе абакавира и ламивудина составила 29%, тогда как при включении в схему АРВТ тенофовира и ламивудина или эмтрицитабина — 45%. Если суточная доза РБВ была менее 13,2 мг/кг, то различия в частоте УВО были еще более значимыми — 20% и 52%, соответственно ($P=0,03$) [6]. Полученные результаты исследователи объясняют конкуренцией между абакавиром и рибавирином (оба являются нуклеозидными аналогами гуанина) со снижением концентрации последнего.

Согласно рекомендациям специалистов Европейского Союза для больных с ВИЧ-инфекцией и ХГС оптимальной комбинацией двух препаратов из группы НИОТ является сочетание тенофовира и ламивудина или эмтрицитабина [3]. В связи с отсутствием возможности для широкого применения препарата тенофовир на территории России (препарат не внесен в список жизненно важных лекарственных средств) комбинацией выбора для больных ХГС является сочетание фосфазида и ламивудина [7].

В последние годы, большинство международных рекомендаций учитывает динамику снижения уровня РНК вируса гепатита С (ВГС) в процессе лечения, в особенности через 4 и 12 недель терапии ПегИФН и РБВ [3, 7–9]. Отсутствие в крови РНК ВГС через 4 недели терапии свидетельствует о достижении быстрого вирусологического ответа (БВО), а через 12 недель — о полном раннем вирусологическом ответе (ПРВО). Снижение через 12 недель терапии уровня РНК ВГС на $2 \lg \text{МЕ/мл}$ и более от исходных значений, но при определяемом ее уровне, расценивают, как достижение частичного раннего вирусологического ответа (ЧРВО). При отсутствии существенного снижения уровня РНК ВГС через 12 недель лечения (снижение менее чем на $2 \lg \text{МЕ/мл}$ от исходных значений) терапию ПегИФН и РБВ прекращают [3, 7, 9].

Наличие БВО и ПРВО являются наиболее важными прогностическими маркерами эффективности терапии. У больных с ВИЧ-инфекцией, получающих одновременно АРВТ и лечение ХГС, частота достижения БВО и ПРВО может зависеть от использования конкретных антиретровирусных препаратов из группы НИОТ [1, 8]. Кроме того, учитывают результаты вирусологического ответа в конце терапии (непосредственный вирусологический ответ, НВО). Отсутствие репликации вируса гепатита С через 24 недели после окончания терапии свидетельствует об устойчивом вирусологическом ответе (УВО), который является основной конечной точкой терапии ХГС. Возникновение репликации вируса гепатита С в течение 24 недель после окончания терапии (при наличии НВО) расценивают как рецидив заболевания.

Целью данного исследования было определение частоты вирусологического и биохимического ответа, а также частоты и выраженности гематологических отклонений в течение терапии ХГС ПегИФН и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от комбинации препаратов из группы НИ-ОТ в составе схемы АРВТ.

Пациенты и методы. Под наблюдением находилась 81 больной с ВИЧ-инфекцией и ХГС, получавший АРВТ в течение не менее 3 месяцев до начала терапии ХГС. Диагноз ВИЧ-инфекции пациентам был установлен на основании клинико-эпидемиологических данных и подтвержден положительным результатом на антитела к ВИЧ методом иммунного блоттинга. Хронический гепатит С диагностировали на основании длительной (более 6 месяцев) персистенции антител к ВГС, обнаружении РНК ВГС, а также клинико-эпидемиологических данных.

В зависимости от схемы АРВТ пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (50 человек) — в состав схемы АРВТ был включен фосфазид, 2-я группа (31 человек) — получали абакавир. Кроме того, в составе схемы АРВТ все пациенты получали ламивудин и эфавиренз или ингибитор протеазы (ИП) ВИЧ (табл. 1). Выбор эфавиренза или ИП зависел от исходного уровня АЛТ. При уровне АЛТ, превышавшем верхнюю границу нормы (ВГН) в 2,5 раза и более (2-я степень токсичности), в схему АРВТ включали ИП [7, 10].

Среди пациентов было 46 мужчин и 35 женщин, медиана возраста пациентов составила 30 лет. На момент включения в исследование у большинства больных (60 человек, 74%) была установлена субклиническая стадия ВИЧ-инфекция (стадия 3-я по классификации ВИЧ-инфекции от 2006 г.), у 13 пациентов (16%) — стадия вторичных заболеваний 4А и у 8 (10%) — стадия вторичных заболеваний 4Б.

На момент начала терапии ХГС медиана количества CD4+ -лимфоцитов составляла 383 и 392 клетки/мкл, а доля больных с уровнем РНК ВИЧ < 400 копий/мл — 92% и 93,5%, соответственно. У всех больных с установленной 4 стадией ВИЧ-инфекции каких-либо клинических проявлений вторичных заболеваний перед началом терапии ХГС выявлено не было.

Для лечения ХГС больным был назначен ПегИФН альфа-2а в дозе 180 мкг/неделя или альфа-2б — 1,5 мкг/кг/неделя и РБВ. Дозу РБВ подбирали в зависимости от массы тела больного (менее 75 кг — 1000 мг/сутки, 75 кг и более — 1200 мг/сутки). 92% больных 1-й группы получали лечение ПегИФН альфа-2а, тогда как во 2-й группе четверть пациентов получали лечение ПегИФН альфа-2б.

До начала лечения медиана РНК ВГС у больных 1-й группы составляла 5,85 lg копий и 6,13 lg ко-

пий — у 2-й. У 76% и 74,2% пациентов уровень РНК ВГС был выше 400 000 МЕ/мл. Генотип 1 ВГС (Г1) был обнаружен у 50% больных 1-й группы и у 51,2% — второй. У остальных больных был выявлен 3 генотип (Г3) ВГС. До лечения ХГС у 66% и 74,2% пациентов уровень АЛТ превышал верхнюю границу нормальных значений (ВГН), соответственно. Повышение уровня АЛТ 2 и более степени токсичности ($\geq 2,5$ ВГН) регистрировали лишь у 28% и 35,5% больных обеих групп (табл. 1).

Таким образом, по полу, возрасту, стадиям ВИЧ-инфекции, индексу массы тела, генотипам ВГС, уровням РНК ВГС, степени фиброза ткани печени пациенты обеих групп достоверно не различались.

Через 4, 12 недель лечения, сразу после окончания, а также через 24 недели после окончания терапии ПегИФН и РБВ (72 недели после начала лечения) оценивали динамику уровней РНК ВГС и АЛТ, а также содержание гемоглобина, тромбоцитов и нейтрофилов. РНК ВГС определяли методом ПЦР (через 4, 24–48 и 72 недели — качественный тест, через 12 недель — количественный, «АмплиСенс», ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). При отсутствии существенного снижения уровня РНК ВГС (менее чем на 2 lg МЕ/мл через 12 недель от исходных значений) терапию ПегИФН и РБВ прекращали. Параметры периферической крови исследовали при помощи гематологического анализатора.

Мониторинг за ВИЧ-инфекцией включал определение уровня РНК ВИЧ и количество CD4+ -лимфоцитов, которые исследовали до начала терапии и через 12, 24–48 и 72 недели лечения. Уровень РНК ВИЧ в плазме определяли методом ПЦР при помощи наборов Amplicor Roche HIV-1 Monitor. Содержание CD4+ -лимфоцитов исследовали методом проточной цитофлюорометрии (FacScan, Becton Dickinson) с использованием моноклональных антител фирмы Becton Dickinson.

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

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel для Windows XP Professional, версия 2007 года. Определяли среднее значение, стандартное отклонение, медиану. Для оценки различий значений в процессе лечения применяли программу Biostat, использовали критерий Стьюдента и парный критерий Стьюдента.

Таблица 1

Характеристики больных с ВИЧ-инфекцией до начала терапии ХГС

Показатели/группы пациентов	Группа 1, Ф-АЗТ (n=50)	Группа 2, АВС (n=31)
Мужчины/женщины (%)	58/42	54,8/45,2
Возраст (годы) $M \pm \sigma / \text{median}$	31,1 \pm 6,4/29	31,6 \pm 5,0/30
ИМТ $M \pm \sigma / \text{median}$	23,5 \pm 3,6/24	23,3 \pm 4,3/22
Стадии ВИЧ-инфекции (%) 3-я	74	74,2
4-я	26	25,8
АРВТ (%): ННИОТ	42	51,6
ИП	58	48,4
РНК ВИЧ < 400 копий/мл (%)	92	93,5
CD4+ -клетки (%) $M \pm \sigma / \text{median}$	24,3 \pm 6,6/24	21,7 \pm 7,7/20
CD4+ -клетки (абс.) $M \pm \sigma / \text{median}$	411,1 \pm 166,2	421,5 \pm 179,4
	382,5	392
CD4 < 350 клеток/мкл (%)	40	38,7
CD4 < 200 клеток/мкл (%)	4	6,5
РНК HCV (Ig копий/мл) $M \pm \sigma / \text{median}$	6,41 \pm 6,60/5,85	6,57 \pm 6,94/6,13
РНК ВГС > 400 000 копий/мл (%)	76	74,2
ВГС: генотип 1/3 (%)	50/50	51,2/48,8
Фиброз (%): F0-1	54,2	70,4
F2	25,0	14,8
F 3/4	20,8	14,8
АЛТ МЕ/л $M \pm \sigma / \text{median}$	73,0 \pm 49,4/54,5	83,3 \pm 45,1/92
АЛТ (%) > ВГН	66	74,2
> 2,5 ВГН	28	35,5
Нб г/л $M \pm \sigma / \text{median}$	142,7 \pm 17,8/144	143,5 \pm 15,7/143
Нб < 100 г/л (%)	2	0
Нейтрофилы (абс.) $\times 10^6 / \text{л} M \pm \sigma / \text{median}$	2728 \pm 1076/2440	3280 \pm 1802/3100
Нейтрофилы < 1000 клеток $\times 10^6 / \text{л} (%)$	0	0
Тромбоциты (абс.) $10^9 / \text{л} M \pm \sigma / \text{median}$	217,4 \pm 69,7/209	232,6 \pm 72,0/239
Тромбоциты < $100 \times 10^9 / \text{л} (%)$	4	3,2
Пегасис/ПегИнтрон (%)	92/8	74,2/25,8

Результаты. Через 4 недели терапии ХГС ПегИФН и РБВ снижение уровня РНК ВГС ниже порога определения тест-системой (БВО) регистрировали у 64% больных 1-й группы и 45,2% — второй ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 1). Выявленные различия между группами по частоте развития БВО были отмечены у больных, как 1, так и 3 генотипом ВГС. РВО имел место у 68,8–84,0% больных 1 и 93,3–100% больных 3 генотипом ВГС. С учетом выбывших пациентов (5 больных в 1-й группе и 4 — во второй) вирусологический ответ в конце лечения ХГС (НВО) у больных 1-й группы составил 74% (Г1–56%; Г3–92%), у больных 2-й группы — 75,9% (Г1–61,5%; Г3–87,5%).

УВО (через 24 недели после окончания лечения) у больных, получавших Ф-АЗТ, составил 62% (Г1–44%; Г3–80%), а получавших АВС — 53,3% (Г1–46,7%; Г3–60%). Рецидив репликации ВГС в течение 24 недель после окончания терапии ХГС наблюдали у 12% больных 1-й группы и 22,6% —

второй ($p < 0,05$). Если у больных обеих групп с генотипом 1 ВГС частота рецидива существенно не отличалась (12% и 14,8%), то у больных генотипом 3 эти различия были достоверны (12% и 27,5%, $p < 0,05$). При длительности терапии ХГС менее 48 недель частота УВО у больных обеих групп составила 50% и 41,1%, а при терапии в течение 48 недель — 73,1% и 71,4%, соответственно ($p < 0,05$). При использовании в составе схемы АРВТ ИП частота достижения УВО у больных обеих групп была сопоставима (52% и 57%, соответственно). В то же время при назначении EFV в составе схемы АРВТ позволило добиться УВО у 76,2% больных группы 1-й (Г1–70%; Г3–81,8%) и только у 50% (Г1–44,4%; Г3–57,1%) больных 2-й группы ($p < 0,05$).

Наличие БВО явилось хорошим прогностическим критерием достижения УВО. Так у больных, имевших БВО, частота развития УВО составила 74,5%, тогда как у пациентов без БВО — 39,4% ($p < 0,01$). Высокая

частота достижения УВО была отмечена у больных с БВО, имевших как 1, так и 3 генотип — 68,9% и 76,9%, соответственно. У больных без БВО с geno-

длительности лечения — 68% ($p < 0,01$). У пациентов без БВО различия в частоте УВО в зависимости от длительности терапии ХГС была еще более выра-

Таблица 2

Распределение больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от вирусологического ответа при лечении ХГС

Группа	Генотип	БВО, %	РВО, %	НВО, %	УВО, %	Рецидив, %
1-я (Ф-АЗТ)	Г1 (n=25)	36	84	56	44	12
	Г3 (n=25)	92	100	92	80	12
	Всего (n=50)	64	92	74	62	8
2-я (АВС)	Г1 (n=16)	18,8	68,8	61,5	46,7	14,8
	Г3 (n=15)	73,3	93,3	87,5	60	27,5
	Всего (n=31)	45,2	80,6	75,9	53,3	22,6

типом 1 частота УВО составила 33,3% ($p < 0,01$ с больными с БВО), а с 3 генотипом — 66,7%.

Даже при наличии БВО на частоту достижения УВО оказывала влияние схема АРВТ. Если пациенты в составе схемы АРВТ получали Ф-АЗТ, то УВО (при наличии БВО) регистрировали у 78,1% боль-

женной: при лечении в течение 48 недель — 84,2%, менее 48 недель — 7,1% ($p < 0,01$).

Высоким уровнем РНК ВГС считают уровень равный или превышающий 400000 МЕ/л. При наличии исходно низкого уровня РНК ВГС (<400000 МЕ/л) БВО и, соответственно, УВО был отмечен у 75% больных (Г1—63,6%; Г3—84,6%). Длительность терапии существенно не повлияла на частоту УВО у данной категории больных вне зависимости от генотипа ВГС (71,4% — лечение менее 48 недель; 80% — 48 недель; Г1—60% и 67%; Г3—78% и 100%, соответственно).

У больных с исходно высоким уровнем РНК ВГС частота БВО и УВО составила 52% ($p < 0,01$ по всей группе; Г1—38,5%; Г3—67%, $p < 0,05$ с группой с низкой вирусной нагрузкой). При длительности лечения 48 недель УВО был равен 70,7% (Г1—57,7%; Г3—93,3%), тогда как при меньшей продолжительности терапии — только 29,4% (Г1—0%; Г3—47,6%; $p < 0,05$ с длительностью лечения 48 недель).

Об эффективности лечения ХГС свидетельствует снижение уровня активности АЛТ. Если до начала лечения уровни АЛТ были повышенными у 66% и 74,2% больных 1-й и 2-й группы, соответственно, то через 12 недель лечения — у 24% и 25,8% пациентов, а в конце курса терапии — у 8,9% и 13,3% больных, соответственно (табл. 3). Существенных различий в динамике уровней АЛТ в зависимости от применяемой схемы АРВТ (Ф-АЗТ или АВС) обнаружено не было. Медиана уровня АЛТ до лечения была равна 54,2 и 92 МЕ/л, через 12 недель лечения — 20 и 28 МЕ/л, а после завершения курса терапии — 22,5 и 26 МЕ/л, соответственно. Через 24 недели после окончания терапии ХГС уровень АЛТ зависел от наличия или отсутствия УВО. При наличии УВО медиана уровня АЛТ у больных, получавших Ф-АЗТ, составляла 15,5 МЕ/л, а АВС — 19 МЕ/л (табл. 4). Лишь у 1 больного 1-й группы уро-

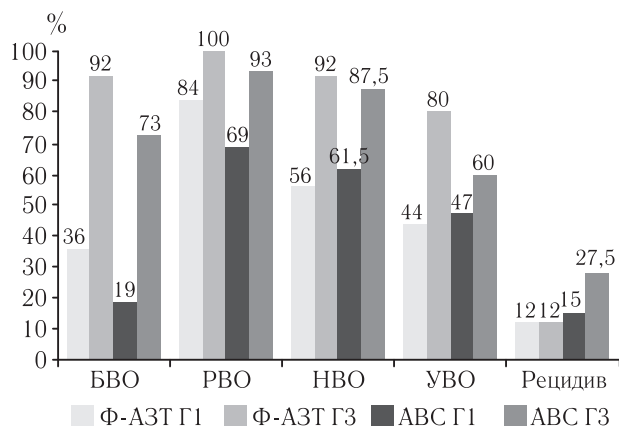


Рис. 1. Частота регистрации вирусологического ответа и рецидива репликации ВГС у больных с ВИЧ-инфекцией при лечении ХГС.

ных (Г1—77,8%; Г3—78,3%), а при использовании АВС — 53,8% больных ($p < 0,05$; Г1—33,3%, Г3—60%). У больных без БВО частота УВО составила 29,4% и 50%, соответственно.

Помимо наличия БВО на вирусологическую эффективность терапии ХГС влияли исходный уровень РНК ВГС и длительность курса лечения. Так у больных с БВО при длительности лечения 48 недель частота УВО была равна 81,5%, а у пациентов с продолжительностью терапии менее 48 недель — 67,9% ($p < 0,05$). Наиболее выраженные различия в частоте УВО в зависимости от длительности лечения были выявлены у больных 3 генотипом. При терапии в течение 48 недель частота УВО у этой категории больных составила — 92,9%, а при меньшей

Таблица 3
Динамика уровня АЛТ у больных с ВИЧ-инфекцией в процессе терапии ХГС в зависимости от схемы АРВТ

Показатели	Ф-АЗТ	АВС
До лечения		
АЛТ МЕ/л $M \pm \sigma$	73,0 \pm 49,4	83,3 \pm 45,1
Median	54,5	92
АЛТ (%) >ВГН	66	74,2
>2,5 ВГН	28	35,5
4 недели		
АЛТ МЕ/л $M \pm \sigma$	38,1 \pm 30,3	39,4 \pm 23,3
Median	30,7	31
АЛТ (%) >ВГН	32	35,5
>2,5 ВГН	2	3,2
12 недель		
АЛТ МЕ/л $M \pm \sigma$	30,6 \pm 24,8	34,3 \pm 21,4
Median	20,0	28
АЛТ (%) >ВГН	24	25,8
>2,5 ВГН	2	0
Конец терапии		
АЛТ МЕ/л $M \pm \sigma$	25,5 \pm 14,2	28,0 \pm 12,3
Median	22,5	26
АЛТ (%) >ВГН	8,9	13,3
>2,5 ВГН	0	0
24 недели после		
АЛТ МЕ/л $M \pm \sigma$	33,5 \pm 36,0	31,6 \pm 26,1
Median	16,7	24
АЛТ (%) >ВГН	23,4	17,9
>2,5 ВГН	14,9	3,6

вень АЛТ превышал ВГН. У больных без УВО медиана уровня АЛТ была равна — 53 и 36 МЕ/л, соответственно. У 62,5% и 38,5% больных уровень АЛТ был выше ВГН, а у 18,8% и 7,7% — превышал ВГН в 2,5 раза и более (2-я степень токсичности).

лечения ХГС уменьшение медианы числа CD4+-лимфоцитов было равно 136 и 174 клетки/мкл, соответственно. Через 24 недели после завершения лечения ХГС у пациентов обеих групп наблюдали повышение медианы количества CD4+-лимфоцитов (табл. 5). Однако если у больных 1-й группы этот показатель восстановился до исходных значений (389 клеток/мкл), то у пациентов 2-й группы он оставался ниже показателей, полученных до начала терапии ХГС, на 80 клеток (312 клеток/мкл, $p < 0,05$). Медиана процентного содержания CD4+-лимфоцитов у пациентов обеих групп увеличивалась на 4,5–6% через 12 недель лечения, на 5–7,5% — к концу терапии и оставалась повышенной на 1–5% через 24 недели после завершения курса лечения ХГС (табл. 5).

Для уточнения влияния схемы АРВТ на изменение относительного и абсолютного содержания CD4+-лимфоцитов в процессе лечения ХГС больных с ВИЧ-инфекцией помимо 2 основных групп были выделены 2 подгруппы А и В. 21 больной (группа 1А) в составе схемы АРВТ получал фосфазид (Ф-АЗТ), ламивудин (ЗТС) и эфавиренз (EFV); 29 больных (группа 1В) — Ф-АЗТ + ЗТС и ингибитор протеазы ВИЧ (ИП), 16 больных (группа 2А) — абакавир (АВС) + ЗТС + EFV; 15 больных (группа 2В) — АВС + ЗТС + ИП.

До начала терапии ХГС медиана количества CD4+-лимфоцитов была равна: 366 клеток/мкл (гр. 1А); 396 клеток/мкл (гр. 1В); 360 клеток/мкл (гр. 2А) и 440 клеток/мкл (гр. 2В), а процентное содержание — 23, 24, 20 и 22%, соответственно. В процессе терапии ХГС у больных с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, доля пациентов с неопре-

Таблица 4

Уровень АЛТ у пациентов через 24 недели после окончания терапии ХГС в зависимости от наличия или отсутствия УВО

Показатели	УВО (+)		УВО (-)		Все пациенты	
	Ф-АЗТ (n=31)	АВС (n=15)	Ф-АЗТ (n=16)	АВС (n=13)	Ф-АЗТ (n=47)	АВС (n=28)
АЛТ МЕ/л $M \pm \sigma$ /Median	16,3 \pm 9,0/15,5	19,5 \pm 6,7/19	63,6 \pm 45,3/53,0	46,7 \pm 33,2/36	33,5 \pm 36,0/16,7	31,6 \pm 26,1/24
АЛТ (%) >ВГН	3,6	0	62,5	38,5	23,4	17,9
>2,5 ВГН	0	0	18,8	7,7	14,9	3,6

Оценка динамики медианы количества CD4+-лимфоцитов в процессе лечения ХГС показала, что уже через 12 недель терапии было выявлено снижение этого показателя у пациентов обеих групп (табл. 5). Вместе с тем, у больных 1-й группы (в схеме АРВТ получали Ф-АЗТ) снижение медианы количества CD4+-лимфоцитов составило 90 клеток/мкл (до лечения — 383 клетки/мкл), а у больных 2-й группы (получали АВС) — 147 клеток/мкл ($p < 0,05$; до лечения — 392 клетки/мкл). К окончанию курса

деляемым содержанием РНК ВИЧ сохранялась на уровне 91–100%. Медиана количества CD4+-лимфоцитов через 12 недель терапии снизилась у больных 1А группы на 83 клетки, 1В группы — на 98 клеток, а 2А и 2В групп — на 142 и 177 клеток (рис. 2). Несмотря на снижение количества CD4+-лимфоцитов ни у одного из пациентов не наблюдали клинических симптомов прогрессии ВИЧ-инфекции. Процентное содержание CD4+-лимфоцитов возросло у пациентов всех групп на 3–8%.

Динамика уровня РНК ВИЧ, содержания CD4+-лимфоцитов, показателей периферической

Показатели	До лечения		4 недели	
	Ф-АЗТ	АВС	Ф-АЗТ	АВС
РНК ВИЧ <400 копий/мл (%)	92	93,5	Н/Д	Н/Д
CD4-клетки (%) $M \pm \sigma$	24,3±6,6	21,7±7,7	Н/Д	Н/Д
median	24	20		
CD4-клетки (абс.) $M \pm \sigma$	411,1±166,2	421,5±179,4	Н/Д	Н/Д
median	382,5	392		
CD4<350 клеток/мкл (%)	40	38,7	Н/Д	Н/Д
CD4<200 клеток/мкл (%)	4	6,5	Н/Д	Н/Д
Hbг/л $M \pm \sigma$	142,7±17,8	143,5±15,7	111,0±20,2	113,9±12,9
median	144	143	106	113
Hb<100 г/л (%)	2	0	34	12,9
Нейтрофилы (абс.) $M \pm \sigma$	2728±1076	3280±1802	1932±1192	1329±1321
median	2440	3100	1504	1200
Нейтрофилы <1000 клеток×10 ⁶ /л (%)	0	0	18	22,6
Тромбоциты (абс.) $M \pm \sigma$	217,4±69,7	232,6±72,0	173,8±57,6	194,2±55,0
median	209	239	174,5	210
Тромбоциты<100 000 (%)	4	3,2	8	6,5

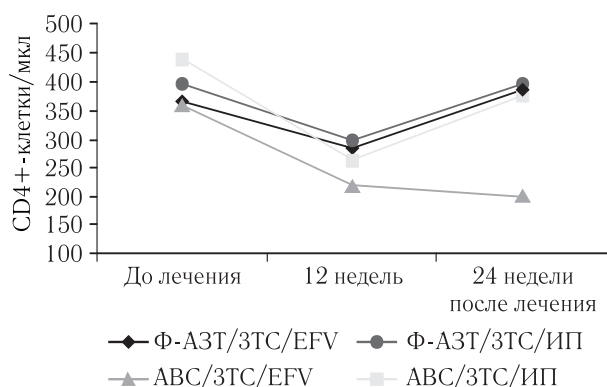


Рис. 2. Динамика медианы количества CD4+-лимфоцитов в процессе терапии ХГС у больных с ВИЧ-инфекцией в зависимости от схемы АРВТ.

Через 24 недели после окончания лечения ХГС медиана количества CD4+-лимфоцитов у пациентов, получавших в составе схемы АРВТ фосфазид, восстановилась до исходных значений (гр. 1А — 386 клеток/мкл, гр. 1В — 396 клеток/мкл), тогда как у больных, получавших АВС оставалась ниже значений до лечения ХГС на 159 клеток (гр. 2А) и 64 клетки (гр. 2В) (см. рис. 2). Если до начала лечения ХГС количество CD4+-лимфоцитов было менее 350 клеток/мкл у 61,9%, 27,6%, 43,8% и 33,3% больных, соответственно, то спустя 24 недели после окончания терапии — у 66,7%, 25%, 100% и 42,6%, соответственно.

Спустя 24 недели после окончания лечения ХГС медиана процентного содержания CD4+-лимфоцитов у пациентов, получавших ЕФВ, снизилась до ис-

ходных значений или незначительно их превышала (+1,6%), тогда как у больных, получавших ИП, оставалась повышенной на 4,5–5,3%.

О безопасности как схем АРВТ, так и схем терапии ХГС (ПегИФН + РБВ) судят по изменению показателей периферической крови (уровень гемоглобина, количество нейтрофилов и тромбоцитов), оценку которых в данном исследовании проводили до, через 4, 12 недель после начала терапии ХГС, после завершения курса лечения и спустя 24 недели. На момент начала терапии ХГС: медиана уровня гемоглобина составляла 144 г/л и 143 г/л, абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) — 2440 и 3100×10⁶/л, количества тромбоцитов 209 и 239×10⁹/л, соответственно (табл. 5).

В процессе терапии ХГС у больных с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, снижение медианы уровня гемоглобина было максимальным через 4 недели после начала терапии ХГС — на 38 и 30 г/л (1-я и 2-я группы, соответственно, табл. 5). Через 12 недель лечения ХГС и к моменту его окончания снижение медианы гемоглобина было менее выраженным — 32 и 22 г/л. Лишь у одного больного, получавшего Ф-АЗТ, терапия ХГС была отменена в связи с выраженным снижением уровня гемоглобина (до 56 г/л). Через 24 недели после окончания лечения ХГС уровень гемоглобина восстановился почти до исходных значений (142 и 133 г/л, соответственно).

Максимальное снижение медианы АЧН также регистрировали через 12 недель после начала терапии ХГС — на 957 (1-я гр.) и 1990 клеток (2-я гр.) (табл. 5). У 6,5% больных 2-й группы наблюдали снижение

Таблица 5

крови у больных с ВИЧ-инфекцией в процессе терапии ХГС в зависимости от схемы АРВТ

12 недель		Конец терапии		24 недели после	
Ф-АЗТ	АВС	Ф-АЗТ	АВС	Ф-АЗТ	АВС
100	100	100	100	91,1	100
28,9±7,7	26,2±6,3	28,8±7,3	29,6±8,3	26,2±8,3	26,8±9,7
28,5	26	29	27,5	25	25
286,8±91,0	269,1±125,9	278,5±140,1	245,3±94,0	391,3±129,2	360,6±139,8
293	245	247	218	389	312
74,2	83,9	86,4	86,7	35,5	55,6
12,5	29	25	33,3	4,4	3,7
117,2±31,6	118,0±13,9	114,6±15,1	120,4±11,1	142,9±16,2	137,2±18,7
112	121	112	120,5	142	133
22	9,7	15,6	0	0	3,7
1508±692	1264±619	1783±873	1472±996	2872±1143	3132±1348
1483	1110	1550	1241	2790	2790
20	38,7	17,8	30	0	3,7
145,5±53,4	141,5±48,9	148,3±50,0	147,3±51,7	212,3±79,4	203,0±51,5
132	127	141	135,5	207	196
20	22,6	24,4	20	6,5	0

АЧН менее 500 клеток $\times 10^6/\text{л}$, что потребовало назначения инъекций колоний стимулирующего фактора. Спустя 24 недели после окончания терапии ХГС медиана АЧН у больных 1-й группы была равна 2790 клеток $\times 10^6/\text{л}$ (+350 клеток от исходных значений), у больных 2-й группы — также 2790 клеток $\times 10^6/\text{л}$ (-310 клеток от исходных значений).

Снижение медианы количества тромбоцитов было наиболее выраженным через 12 недель терапии — на 77 и $112 \times 10^9/\text{л}$ (см. табл. 5). Во всех случаях снижение количества тромбоцитов было 1–2 степени токсичности и не потребовало каких-либо терапевтических вмешательств. Через 24 недели после окончания терапии ХГС медиана количества тромбоцитов у больных обеих групп приблизилась к исходным значениям (207 и $196 \times 10^9/\text{л}$).

Заключение. Таким образом, терапия ХГС ПегИФН и РБВ у больных с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, эффективна в 44–47% случаев (при генотипе 1) и в 60–80% (при генотипе 3). Продолжительность терапии ХГС в течение 48 недель, даже при наличии БВО, существенно увеличивает частоту УВО. Использование в схеме АРВТ препарата Ф-АЗТ повышало частоту БВО и снижало частоту развития рецидива репликации ВГС, особенно, у больных с генотипом 3. Предикторами достижения УВО были наличие БВО, низкий исходный уровень РНК ВГС ($< 40\,000\text{ ME}/\text{л}$) и длительность терапии. Вместе с тем, даже при наличии БВО, использование в составе схемы АРВТ Ф-АЗТ позволило добиться УВО у 78,1% больных, а при использова-

нии АВС — 53,8% больных ($p < 0,05$). При исходно низком уровне РНК ВГС и наличии БВО продолжительность курса терапии ХГС может быть сокращена до 24 недель вне зависимости от генотипа ВГС. Применение в составе схемы АРВТ препаратов Ф-АЗТ, ЗТС и EFV позволило достичь максимальной частоты УВО — 76,2%.

АРВТ у больных с ВИЧ-инфекцией, получавших лечение ХГС была эффективной, поскольку у 90–100% больных уровень РНК ВИЧ сохранялся ниже порога определения и ни в одном случае не было отмечено прогрессии вторичных заболеваний. При использовании в составе схем АРВТ препарата фосфазад (по сравнению с абакавиром) как в сочетании с эфавирензом, так и с ИП, снижение абсолютного количества CD4+-лимфоцитов в процессе терапии ХГС было менее выраженным. Более того, у больных, получавших Ф-АЗТ, через 6 месяцев после завершения курса терапии ХГС количество CD4+-лимфоцитов восстановилось до исходных значений.

Одновременное применение антиретровирусной терапии и лечения ХГС препаратами ПегИФН и РБВ вполне безопасно. Включение в состав схемы АРВТ препарата фосфазад не оказывало какого-либо существенного влияния на показатели периферической крови. Лишь у одного больного, получавшего Ф-АЗТ, терапия ХГС была остановлена из-за развития выраженной анемии. Препарат Ф-АЗТ в комбинации с ЗТС и эфавирензом или ИП может быть назначен пациентам с ВИЧ-инфекцией и ХГС, которым необходима терапия ПегИФН и РБВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Khaykin P., Vogel M., Voigt E. et al.* Impact of different ART regimens on efficacy and safety of standard HCV treatment in HIV/HCV co-infected patients // 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 22–25 July 2007, Sydney, Australia. — Abstr. MOPEB056. URL: <http://www.ias2007.org/> (дата обращения 25.04.2012 г.).
2. *Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г.* Особенности антиретровирусной терапии при сочетании ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита // Фарматека. — 2008. — № 19 (173). — С. 10–17.
3. *Soriano V., Puoti M., Sulkowski M. et al.* Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel // AIDS. — 2007. — Vol. 21. — P. 1073–1089.
4. *Vachon M-L.C., Qazi N., Dieterich D.T.* HCV Treatment Challenges in Patients Co-infected With HIV // Future HIV Ther. — 2009. — Vol. 3 (1). — P. 87–100.
5. *Gonzalez-Garcia JJ, Berenguer J, Condes E, et al.* The Use of TDF+ 3TC/ FTC Is Associated with an Improved Response to Pegylated Interferon + Ribavirin in HIV/HCV-co-infected Patients Receiving HAART: The Gesida50/06 Study Group // 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Boston, MA. February 3–6, 2008. URL: Abstract 1076. http://www.aidsmeds.com/archive/March_2008_2151.shtml. (дата обращения 25.04.2012 г.).
6. *Mira J, Lopez-Cortes L, Barreiro P, et al.* Efficacy of Pegylated Interferon + Ribavirin Treatment in HIV/HCV-co-infected Patients Receiving Abacavir + Lamivudine or Tenofovir + either Lamivudine or Emtricitabine as Nucleoside Analogue Backbone // CROI. — 2008. Abstract 1074. URL: Abstract 1076. http://www.aidsmeds.com/archive/March_2008_2151.shtml. (дата обращения 25.04.2012 г.).
7. *Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г. и др.* Диспансерное наблюдение, лечение и профилактика вирусных гепатитов у подростков и взрослых, больных ВИЧ-инфекцией // Методические рекомендации Федерального НМЦ ПБ СПИД. — М., 2007. — 85 с.
8. *Максимов С.Л., Иванова Л.И., Кравченко А.В. и др.* Особенности терапии хронического гепатита С пегилированным интерфероном-а2А и рибавирином у больных ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив, 2007. — Т. 79, № 11. — С. 40–44.
9. *Сюткин В.Е.* Новые возможности повышения эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7, № 2. — С. 55–59.
10. *Канестри В.Г., Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю. и др.* Гепатотоксичность у больных ВИЧ-инфекцией, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2006. — № 6. — С. 31–34.

Поступила в редакцию: 05.05.2012 г.

Контактная информация: e-mail: kravtchenko@hivruussia.net Кравченко Алексей Викторович