

УДК [616.36-002.2:616.98]085

## БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ И РИБАВИРИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ВААРТ

<sup>1</sup>Т.А.Стасишкис, <sup>2</sup>Н.В.Дунаева, <sup>1</sup>А.Ю.Ковеленов, <sup>1</sup>Г.Н.Исаева

<sup>1</sup>Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>НИИ гриппа Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

## THE SAFETY OF ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C USING PEG-INTERFERON AND RIBAVIRIN IN HIV PATIENTS RECEIVING HAART

<sup>1</sup>T.A.Stasishkis, <sup>2</sup>N.V.Dunaeva, <sup>1</sup>A.Yu.Kovelenov, <sup>1</sup>G.N.Isaeva

<sup>1</sup>Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases of the Leningrad region, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

**Цель.** Изучить безопасность ПВТ ХГС с использованием пегинтерферона и рибавирина у ВИЧ-позитивных пациентов в максимально полных дозах на протяжении всего курса терапии. Пациенты и методы. В открытое нерандомизированное проспективное исследование включены 242 пациента с ВГС/ВИЧ-инфекцией. Выделены подгруппы: 1-я — не получающие ВААРТ (n=115 чел), 2-я — находящиеся на ВААРТ (n=127 чел). Применяли пегинтерферон а-2а в дозе 180 мкг/неделю или а-2б в дозе 1,5 мкг/кг/неделю и рибавирин в расчёте 15 мг/кг/сутки в течение 48 недель. Результаты. Частота достижения УВО среди всех включённых в исследование пациентов (n=242) — 67% — в 1-й и 63% — во 2-й; среди завершивших курс терапии — 78,6% в 1-й и 70,8% — во 2-й. Не завершили курс ПВТ 37 человек (15,2%). Показатели гемоглобина, лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, CD4-лимфоцитов снижались в ходе терапии в обеих группах, максимально в первые 4–12 недель. После 24-й недели терапии был отмечен рост всех показателей. Полное восстановление через 6 месяцев после окончания ПВТ. Включение в схемы ВААРТ зидовудина не увеличивало частоту развития анемии. С отсутствием снижения гемоглобина менее 100 г/л связан исходный более высокий уровень гемоглобина и мужской пол. С отсутствием снижения тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  — исходный более высокий уровень тромбоцитов. С отсутствием снижения уровня гранулоцитов менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$  — более высокий исходный уровень гранулоцитов и отсутствие ВААРТ. Заключение. Использование дозировок пегилированного интерферона и рибавирина, рассчитанных на массу тела, в течение всего курса терапии ХГС у ВГС/ВИЧ-инфицированных пациентов как получающих, так и не получающих ВААРТ, безопасно, и позволяет достичь УВО у значительного количества пациентов. ВААРТ не оказывает существенного влияния на развитие анемии, тромбоцитопении, но влияет на падение гранулоцитов в ходе ПВТ ХГС.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, ВГС/ВИЧ-инфекция, ВААРТ, рибавирин, пегилированный интерферон.

**Objective.** To study the safety of ribavirin and PEG-interferon at maximum doses over the full course of therapy for chronic viral hepatitis C in HIV patients. Patients and methods. This open non-randomized prospective study included 242 HCV/HIV patients. Group 1 patients (n=115) were not treated with HAART. Group 2 patients (n = 127) received HAART. Administered for 48 weeks were either PEG-interferon  $\alpha 2a$  at 180 mg per week or PEG-interferon  $\alpha 2b$  at 1,5 mg/kg per week, both combined with ribavirin at 15 mg/kg daily. Results. SVR rates among all patients were 67% in Group 1 and 63% in Group 2 and, among patients who completed their therapeutic courses, 78,6% in Group 1 and 70,8% in Group 2. PEG-interferon course was not completed in 37 patients (15,2%). Hemoglobin levels and leukocyte, granulocyte, platelet and CD4+T-lymphocyte counts decreased in both groups in the course of therapy. The maximal decreases were observed during the first 4 to 12 weeks. After the 24<sup>th</sup> week, all parameters increased, and, in 6 months, they completely normalized. Zidovudine included in HAART did not increase the rate of anemia. The cases where hemoglobin did not decrease below 100 g/L were associated with higher initial hemoglobin levels and with the male gender of patients. The cases where platelet counts did not decrease below  $50 \times 10^9/\text{L}$  were associated with higher initial counts. The cases where granulocyte counts did not decrease below  $0,75 \times 10^9/\text{L}$  were associated with higher initial counts and with no HAART. Conclusion. The use of PEG-interferon and ribavirin dosed per unit body mass all over therapy for HCV in HCV/HIV patients, both treated and untreated with HAART, is safe and makes it possible to reach SVR in most cases. HAART does not significantly influence anemia and thrombocytopenia; however, it promotes decreases in granulocyte counts during therapy for HCV.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, HCV/HIV co-infection, HAART, ribavirin, PEG-interferon .

**Введение.** По данным ВОЗ в мире насчитывается более 35 миллионов инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [1]. В странах Европы около 30% ВИЧ-инфицированных заражены вирусом гепатита С (ВГС) [2]. Патология печени у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией прогрессирует ускоренными темпами [3, 4], особенно среди пациентов со стеатозом, диабетом, повышенной массой тела, имеющих повышенные уровни аминотрансфераз [5], употребляющих наркотики и/или алкоголь [6] и является второй по частоте причиной смерти, уступая лишь СПИД-ассоциированным болезням [7]. В связи с чем, уже на протяжении нескольких лет эксперты Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендуют проводить противовирусную терапию (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) всем ВИЧ-инфицированным пациентам с ХГС. Целью противовирусной ПВТ ХГС является достижение устойчивого подавления репликации вируса, что в свою очередь приводит к прекращению прогрессирования фиброза, частичной регрессии имеющихся фибротических изменений [8–11] и ассоциируется со значительным снижением смертности от причин, связанных с патологией печени [12–14]. Однако в связи с большим количеством побочных эффектов ПВТ, завершить курс терапии в запланированном режиме удается далеко не всем пациентам.

**Цель исследования.** Изучить безопасность ПВТ ХГС с использованием пегилированного интерферона и рибавирина у ВИЧ-позитивных пациентов в максимально полных дозах на протяжении всего курса терапии, а также оценить влияние ВААРТ на развитие нежелательных явлений, определить факторы, препятствующие развитию анемии, тромбоцитопении, выраженной гранулоцитопении.

**Материалы и методы исследования.** В данное открытое нерандомизированное проспективное исследование включено 242 пациента с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, прошедшие курс ПВТ ХГС в Центре в 2008–2014 г. Пациенты были обследованы перед стартом, в ходе лечения и через 24 недели после завершения/досрочного прекращения терапии. Не завершили по разным причинам 48 недельный курс ПВТ 37 человек (15,2%). Вышеуказанные пациенты исключались из анализа нежелательных явлений терапии (4, 12, 24, 48 недели) по мере выбытия. Выделены подгруппы: 1-я — не получающие ВААРТ (n=115 чел), 2-я — получающие ВААРТ (n=127 чел).

Методы исследования включали сбор следующих данных:

— анамнестические данные для определения предположительных сроков инфицирования, исключения наркотической и алкогольной зависимостей. В исследование включали лишь пациентов, которые более 6 месяцев не употребляли наркотики и/или алкоголь;

— клинический анализ крови с тромбоцитами, уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ);

— антитела к вирусам гепатитов С, В, Д;

— генотипирование HCV, выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса из плазмы крови проводили методом качественной полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с последующей электрофоретической верификацией 1а, 1в, 2 и 3а генотипа на тест-системах «АмплиСенс» ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (г. Москва, Россия);

— количественное определение вируса гепатита С в плазме крови проводили на тест-системах «АмплиСенс» ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (г. Москва, Россия);

— диагноз ВИЧ-инфекции подтверждали в иммунном блотинге реакцией ИФА с набором реагентов «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия), «Биолайн» (г. Н.Новгород, Россия);

— уровень РНК ВИЧ-1 определяли методом ПЦР на приборе ICYCLER (Австрия) с использованием тест-системы «АмплиСенс» HIV-Monitor (FRT, ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (г. Москва, Россия);

— определение количества субпопуляций лимфоцитов (CD3+Т-лимфоциты, CD3+CD4+Т-хелперы, CD3+CD8+цитотоксические Т-лимфоциты) методом проточной цитометрии на приборе FACS Calibur (Becton Discenson, США) с использованием различных комбинаций прямых моноклональных антител Simultest IMK PLUS (Becton Discenson, США);

— определение степени фиброза ткани печени методом чрескожной биопсии печени или неинвазивными методами (фиброэластометрия, фибротест) выполнено у 117 пациентов.

Каждый пациент был обеспечен дневником наблюдения. Дневник наблюдения представляет таблицу, где по горизонтали были отмечены все плановые визиты, по вертикали — показатели анализов крови, необходимые к каждому визиту. В ходе очередного визита в таблицу вносились результаты обследования, показатели массы тела пациента.

Оценивали: причины досрочного прекращения терапии; отклонения гематологических показателей в ходе лечения (снижение уровня гемоглобина, лейкоцитов, гранулоцитов, тромбоцитов, CD4+Т-лимфоцитов); факторы, препятствующие развитию анемии (уровень гемоглобина менее 100 г/л), тромбоци-

топении (количество тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ), выраженной гранулоцитопении (количество гранулоцитов менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ ) в ходе ПВТ ХГС.

Применяли пегилированный интерферон альфа 2a ( $n=221$ ) или 2b ( $n=21$ ) и рибавирин.

Пегилированный интерферон альфа 2a (Пегасис®, производство F.Hoffmann — La Roche Ltd., Швейцария), регистрационный номер П № 013704/01, вводили в дозе 180 мкг/нед подкожно с использованием шприц-тюбика.

Пегилированный интерферон альфа 2b (ПегИнtron®, производство Schering-Plough (Brinny) Company, Ирландия), регистрационный номер ГР: № 012844/01-2001, вводили в дозе 1,5 мкг/кг/нед подкожно.

Рибавирин (Рибавирин, производство Ozon Фармацевтика, Россия), регистрационный номер ЛРС — 002180/07 от 15.08.2007 г., рассчитывали на массу тела у всех пациентов вне зависимости от генотипа (15 мг/кг/сут).

Пациентов вели согласно рекомендациям European Association for the Study of the Liver — EASL для ВИЧ-инфицированных [15]. При этом:

— все пациенты со 2-м и 3-м генотипами вне зависимости от исходной вирусной нагрузки, фиброза и достижения быстрого вирусологического ответа получали терапию не менее 48 недель;

— на 24-й неделе всем пациентам с сохранением репликативной активности вируса предлагалось продолжить терапию с антифибротической целью, согласившиеся пациенты продолжали терапию до 48 недель;

— пациенты с первым генотипом, достигшие быстрого вирусологического ответа (БВО), заканчивали терапию на 48-й неделе, не достигшим БВО предлагалось продолжить терапию до 72 недель;

— несколько пациентов, были взяты на ПВТ ХГС с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл (150, 171, 172, 183 и 197 кл/мкл), один из них не получал ВААРТ.

Состав ВААРТ: сочетание двух препаратов из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (49 человек), ингибитором протеазы (74 человека) или ингибитором интегразы (3 человека). Один человек получал сочетание ингибитора протеазы и ингибитора слияния. Среди 127 человек, получающих ВААРТ, схему, включающую зидовудин, получали 74 человека.

В течение периода лечения проводили: тщательное мониторингирование клинико-лабораторных показателей, работу над повышением приверженности пациентов лечению, своевременную коррекцию нежела-

тельных явлений ПВТ — клинических и гематологических (тромбоцитопении, анемии, лейкопении, гранулоцитопении). При необходимости проводились консультации специалистов (гастроэнтеролога, эндокринолога, невролога, психолога, кардиолога).

Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие, составленное в соответствии со статьями 13, 19, 20, 22 Федерального Закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (с изменениями и дополнениями).

При статистическом анализе использовали лицензионный пакет стандартных статистических программ SPSS 17.0. Характеристики выборок представлены в виде медианы и 25/75%. Для анализа качественных переменных использовали  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Проверка закона распределения при необходимости анализа количественных переменных проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллефорса, а также тест Шапиро-Уилка. В последующем использовали U тест Манна-Уитни (т.к. хотя бы одна из сравниваемых выборок имела отличное от нормального распределение). При анализе зависимых выборок с ненормальным распределением применяли тест Уилкоксона. Для выявления факторов, ассоциированных с отсутствием снижения уровня гемоглобина менее 100 г/л, тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоцитов менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$ , применяли логистический регрессионный анализ с формированием моделей, включающих пол, возраст (годы), возраст до 35 лет (меньше 35 или больше 35), индекс массы тела на старте, предположительный срок инфицирования, генотип HCV (1-й или не 1-й), количество РНК ВИЧ в плазме крови на старте терапии, количество РНК ВГС в плазме крови на старте терапии, стартовые уровни CD4+Т-лимфоцитов, АлАТ, получает или не получает ВААРТ и соответствующий стартовый показатель для каждого исследуемого параметра (уровень гемоглобина, тромбоцитов, гранулоцитов). Показатель уровня фиброза на старте терапии в модели не включали, т.к. он был определен не у всех пациентов.

Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

**Результаты исследования.** Клинико-лабораторная характеристика групп представлена в таблице 1.

Следует отметить, что 6 человек, не завершившие терапию по разным причинам, достигли УВО, из них два пациента получали ВААРТ. Вышеуказанные

пациенты учитывались при расчете УВО среди завершивших запланированный курс терапии.

Доминирующим в обеих подгруппах был парентеральный путь инфицирования.

Подгруппы различались:

— по предположительным срокам инфицирования (медиана (25/75%) — 11 (7/14) лет в 1-й подгруппе, 12 (10/14) лет во 2-й,  $p=0,007$ );

— уровню РНК ВИЧ в плазме крови (медиана (25/75%) — 2600 (141/15 644) коп/мл в 1-й подгруппе, 50 (50/161) коп/мл во 2-й,  $p<0,001$ );

туре мы не получили различий, при выделении первого генотипа и объединении остальных (2,3, нетипируемого) в не 1-й генотип, было выявлено: 1-й генотип достоверно чаще встречается во 2-й подгруппе (51,2%) в сравнении с 1-й подгруппой (36%) ( $p=0,018$ ).

**Анализ причин досрочного прекращения терапии.** Большинство пациентов переносили терапию удовлетворительно. Среди 37 больных, прекративших терапию досрочно, прекращение по клиническим показаниям осуществлено лишь у 12 человек, что составило 4,9% (туберкулез лег-

Таблица 1

Основные клинические и лабораторные показатели в группах исследования (n=242)

Показатель	1-я подгруппа (не получающие ВААРТ), n=115	2-я подгруппа (получающие ВААРТ), n=127	P-value
Возраст, медиана (25/75%), годы	30 (28/33)	31 (29/35)	0,065*
Пол, мужчины, % (абс.)	65 (72 чел.)	63 (83 чел.)	0,657**
Уровень РНК ВГС в плазме крови, медиана (25/75%), МЕ/мл	1 640 000 (280 000/5 млн)	1 490 000 (371 000/5 млн)	0,899*
Генотипическая структура ВГС, % (абс)			0,1**
1-й генотип	35,6 (41 чел)	51,2 (65 чел)	
2-й генотип	7,8 (9 чел)	7,1 (9 чел)	
3-й генотип	52,2 (60 чел)	39,4 (50 чел)	
не типизируемый микст	3,5 (4 чел)	2,3 (3 чел)	
микст	0,9 (1 чел)	0	
Уровень АлАТ в сыворотке крови, медиана (25/75%), МЕ/мл	75 (47/122)	97 (57/132)	0,125*
Индекс массы тела, медиана (25/75%), кг/м <sup>2</sup>	23 (22/25)	23 (21/24)	0,147*
Уровень фиброза печени по Metavir, %			0,607**
0-я стадия	28	42	
1-я стадия	33	25	
2-я стадия	15	11	
3-я стадия	12	9	
4-я стадия	12	13	
Уровень сывороточного креатинина, медиана (25/75%), мкмоль/л	78 (70,0/84,0)	77,5 (70,0/84,0)	0,914*
Скорость клубочковой фильтрации (по скорректированной формуле MDRD), медиана (25/75%), мл/мин	98 (85/113)	102 (84/114)	0,671*
Частота достижения УВО среди всех включённых в исследование (n=242), % (абс.)	67% (77/115 чел.)	63% (80/127 чел.)	0,519**
Частота достижения УВО среди завершивших запланированный курс терапии (n=211), % (абс.)	78,6% (77/98 чел.)	70,8% (80/113 чел.)	0,198**

УВО — неопределяемый уровень РНК через 6 месяцев после окончания терапии; \* — U тест Манна-Уитни; \*\* —  $\chi^2$ -критерий Пирсона.

— уровню CD4+Т-лимфоцитов (медиана (25/75%) — 478 (354/631) кл/мкл, минимум/максимум — 171/1016 кл/мкл в 1-й; 394 (305/550) кл/мкл, минимум/максимум — 150/1984 кл/мкл — во 2-й,  $p=0,003$ ). Следует отметить, что 20 человек в обеих подгруппах имели уровень CD4+Т-лимфоцитов  $\leq 250$  кл/мкл и 54 человека — в диапазоне 251–350 кл/мкл;

— встречаемости первого генотипа в сравнении с не 1-м, несмотря на то, что в общей генотипической струк-

туре — 1 человек, двухсторонняя пневмония — 2 человека, двухсторонний тяжёлый пиелонефрит — 1 человек, отказ от терапии в связи с плохим самочувствием — 8 человек (табл. 2)).

**Отклонения гематологических показателей в ходе лечения. Динамика показателей уровня гемоглобина.** Уровень гемоглобина, согласно критерию Уилкоксона для связанных выборок, статистически значимо снижался вплоть до 12-й недели терапии.

Первая подгруппа (медиана (25/75%):

старт 145 (133/155) г/л → W4 132 (121/141), W48 → 6 мес после окончания ПВТ 140  
 p<0,001; (128/153) г/л, p<0,001.  
 W4 → W12 122 (110/133), p<0,001; Вторая подгруппа (медиана (25/75%)):  
 W12 → W24 120 (106/132), p=0,078; старт 140 (131/150) г/л → W4 122 (112/137),  
 W24 → W48 120 (108/133), p=0,746; p<0,001;

Таблица 2

## Характеристика пациентов, не завершивших полный курс терапии хронического гепатита С (n=37)

Неделя прекращения ПВТ	Пол, м/ж	Причина прекращения ПВТ	УВО, +/-	ВААРТ, +/-	Уровень CD4 на старте ПВТ, кл/мкл
4	Муж	ПИН	-	-	879
4	Жен	Алкоголь	-	+	672
4	Муж	Алкоголь	-	-	541
4	Жен	Слабость, снижение гемоглобина до 77 г/л	-	+	364
4	Муж	Слабость	-	+	67
8	Муж	Неизвестны	-	+	469
12	Жен	Смена места жительства	-	-	266
12	Муж	Командировка	-	-	428
12	Жен	ПИН	+	+	1122
20	Муж	Слабость	+	-	983
24	Жен	Не ответила на ПВТ	-	+	294
24	Муж	Не ответил на ПВТ	-	-	431
24	Жен	Не ответила на ПВТ	-	+	619
24	Муж	Не ответил на ПВТ	-	+	426
24	Муж	Не ответил на ПВТ	-	+	574
24	Муж	Не ответил на ПВТ	-	+	700
24	Жен	Смена места жительства	+	-	444
24	Муж	ПИН	-	-	321
24	Муж	ПИН	-	-	670
24	Муж	ПИН	-	+	326
24	Муж	Командировка	-	-	460
24	Жен	Слабость, снижение гранулоцитов до 0,496×10 <sup>9</sup> /л	-	+	335
24	Муж	Слабость	-	-	286
24	Муж	Неизвестны	-	+	344
28	Жен	Двухсторонняя пневмония	+	+	284
28	Жен	ПИН	-	+	635
28	Муж	Неизвестны	-	-	222
28	Жен	Слабость	-	-	675
32	Муж	Командировка	+	-	450
32	Жен	Слабость	+	-	631
32	Муж	Туберкулёз	-	-	645
32	Муж	Заклѳчен под стражу	-	-	390
32	Муж	Двухсторонняя пневмония	-	-	262
32	Муж	Неизвестны	-	-	483
32	Муж	Неизвестны	-	-	525
36	Муж	Не ответил на ПВТ	-	+	228
40	Жен	Тяжёлый пиелонефрит	-	-	493

НД — нет данных; ПИН — парентеральные инъекции наркотических средств; УВО — устойчивый вирусологический ответ, ПВТ — противовирусная терапия; ВААРТ — высокоактивная антиретровирусная терапия; понятие «слабость» в графе причины отмены терапии условно — данные пациенты отказались от дальнейшего лечения, мотивируя свой отказ плохой переносимостью терапии — наличием выраженной слабости, плохого самочувствия.

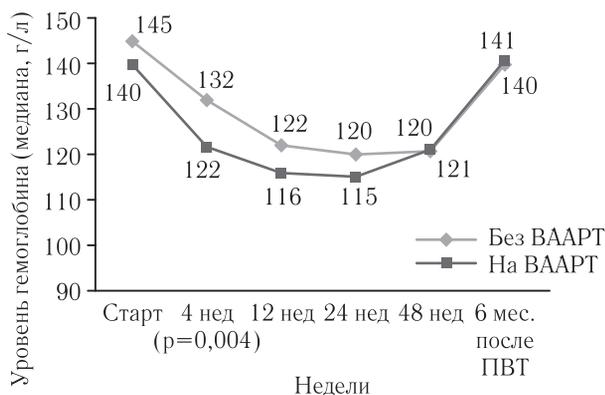
W4 → W12 116 (105/129),  $p < 0,001$ ;

W12 → W24 116 (105/127),  $p = 0,603$ ;

W24 → W48 115 (107/128),  $p = 0,186$ ;

W48 → 6 мес после окончания ПВТ 141 (132/151) г/л,  $p < 0,001$ .

При сравнении подгрупп между собой в каждой из вышеуказанных точек выявлено (рис. 1), что на старте они статистически не отличались ( $p = 0,417$ ). Однако у пациентов, получающих ВААРТ, уровень гемоглобина снизился быстрее — на 4-й неделе уровень гемоглобина был достоверно ниже, чем у пациентов без ВААРТ ( $p = 0,004$ ). В последующем различия между подгруппами вновь нивелировались, т.к. темп снижения замедлился в обеих подгруппах, а с 24-ю по 48-ю неделю у пациентов, получающих ВААРТ, в большинстве случаев даже отмечался небольшой прирост уровня гемоглобина на фоне ПВТ. Через 6 месяцев после окончания терапии уровень гемоглобина полностью восстановился в обеих подгруппах.



**Рис. 1.** Динамика уровня гемоглобина в течение противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных ( $n = 242$ ).

В обеих подгруппах в ходе лечения были периоды снижения уровня гемоглобина менее 100 г/л (21,2% в 1-й, 31,5% во 2-й,  $p = 0,075$ ). Снижение показателя до значений менее 85 г/л произошло у 2-х человек (1,8% от прошедших курс ПВТ) в 1-й подгруппе и у 8 человек (6,5%) во 2-й подгруппе ( $p = 0,073$ ). Все пациенты с показателями уровня гемоглобина менее 100 г/л исходно не имели тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы, субъективно переносили анемию удовлетворительно, поэтому перерывов в терапии или прекращения лечения по причине анемии не было. Стимуляторы эритропоэза не назначались, снижения доз рибавирина не было. Лишь у одной больной на фоне ВААРТ (исходный уровень гемоглобина 120 г/л, снижение к 4-й неделе до 77 г/л) клинически развилась выраженная слабость, нарушение менструального цикла (обильные menses), что повлекло за собой отказ от продолжения терапии.

Среди 74 человек, получающих в составе ВААРТ зидовудин, медиана (25/75%) уровня гемоглобина на старте составила 142 (135/152) г/л и достоверно не отличалась от медианы у пациентов без зидовудина — 139 (130/146) г/л ( $p$  критерия  $\chi^2$  более 0,05). При этом уровень гемоглобина ниже 130 г/л был у 17,6% (13/74 чел) против 15,4% (8/52 чел) у пациентов без зидовудина,  $p$  критерия  $\chi^2$  0,746. В течение курса терапии гемоглобин снижался в обеих подгруппах достаточно равномерно, статистических различий не было ни в одной из точек (4, 12, 24, 48 недели, 6 мес. после окончания терапии; данные не представлены). В целом, снижение показателя менее 100 г/л зафиксировано у 36,6% больных на зидовудине против 25% без зидовудина,  $p$  критерия  $\chi^2$  0,171; из них снижение достигло уровня менее 85 г/л у 5,6% пациентов на зидовудине против 7,7% без зидовудина,  $p$  критерия  $\chi^2$  0,647. Через 6 месяцев после окончания терапии гемоглобин менее 130 г/л имели 14% пациентов на зидовудине против 27,6% без зидовудина,  $p$  критерия  $\chi^2$  0,152. Следует отметить, что медиана (25/75%) срока нахождения на ВААРТ у пациентов, получающих зидовудин (2,25 (2,0/4,0) года) статистически значимо не отличалась от медианы срока у пациентов на схемах ВААРТ без зидовудина (2,0 (1,0/4,0) года),  $p$  критерия  $\chi^2$  0,648. Группы были сопоставимы также по возрасту, полу, предположительному сроку инфицирования ВГС.

**Динамика показателей уровня лейкоцитов.** Уровень лейкоцитов, согласно критерию Уилкоксона для связанных выборок, статистически значимо снижался вплоть до 12-й недели терапии в обеих подгруппах.

Первая подгруппа (медиана (25/75%):

старт 5,5 (4,5/7,0)  $\times 10^9$ /л → W4 4,1 (3,1/4,9),  $p < 0,001$ ;

W4 → W12 (2,7/4,6),  $p < 0,001$ ;

W12 → W24 3,5 (2,7/4,2),  $p = 0,115$ ;

W24 → W48 3,7 (2,8/4,8),  $p = 0,392$ ;

W48 → 6 мес после окончания ПВТ 5,3 (4,2/6,6)  $\times 10^9$ /л,  $p < 0,001$ .

Вторая подгруппа (медиана (25/75%):

старт 4,7 (3,9/5,5)  $\times 10^9$ /л → W4 3,2 (2,5/4,1),  $p < 0,001$ ;

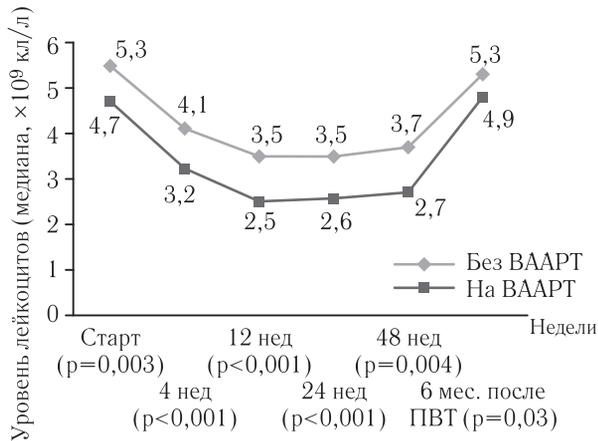
W4 → W12,2),  $p < 0,001$ ;

W12 → W24 2,6 (2,1/3,3),  $p = 0,266$ ;

W24 → W48 2,7 (2,2/3,6),  $p = 0,008$ ;

W48 → 6 мес после окончания ПВТ 4,9 (4,1/5,8)  $\times 10^9$ /л,  $p < 0,001$ .

Подгруппы статистически значимо различались между собой в каждой из контрольных точек, начиная со старта. Через 6 месяцев после окончания терапии уровень лейкоцитов полностью восстановился в обеих подгруппах (рис. 2).



**Рис. 2.** Динамика уровня лейкоцитов в течение противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных (n=242).

Лейкопения в целом и различные степени её тяжести значительно чаще развивались у пациентов, получающих ВААРТ (табл. 3). Крайне тяжёлой степени лейкопении зафиксировано не было. У пациентов с умеренной и тяжёлой степенями лейкопении гнойных осложнений в ходе ПВТ не выявлено.

W48 → 6 мес после окончания ПВТ  $2,53 (2,1/3,4) \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ .

Подгруппы статистически значимо различались между собой в каждой из контрольных точек, начиная со старта и до 48-й недели терапии. Через 6 месяцев после окончания терапии уровень гранулоцитов полностью восстановился в обеих подгруппах и статистическая разница между подгруппами, наблюдаемая на старте терапии, нивелировалась (рис. 3).

В обеих подгруппах в ходе лечения были периоды снижения уровня гранулоцитов менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$  (16,1% в 1-й и 44,7% во 2-й,  $p$  критерия  $\chi^2 < 0,001$ ). Встречаемость гранулоцитопении и различных степеней её тяжести представлена в таблице 4. Пациенты с 3–4-й степенями субъективно переносили гранулоцитопению удовлетворительно, гнойных осложнений у них не зафиксировано. Поэтому перерывов в терапии или прекращения лечения по причине гранулоцитопении не было. Использовали стимуляторы лейкопоэза (нейпомакс) по 300 мкг п/к в неделю до 5–6 инъекций за курс ПВТ. У одной пациентки (динамика: старт ( $2,1 \times 10^9/\text{л}$ ) →

Таблица 3  
**Встречаемость лейкопении и различных степеней её тяжести в ходе противовирусной терапии (n=235)**

Группы	Встречаемость лейкопении, $< 2,5 \times 10^9/\text{л}$	Степень тяжести лейкопении, $\times 10^9/\text{л}$			
		Лёгкая (2,0–2,5)	Умеренная (1,5–1,99)	Тяжёлая (1,0–1,49)	Крайне тяжёлая ( $< 1,0$ )
1-я (без ВААРТ), n=112, абс. (%)	40 (35,7)	28 (25,0)	9 (7,9)	3 (2,6)	0
2-я (с ВААРТ), n=123, абс. (%)	85 (69,1)	45 (36,5)	33 (26,8)	7 (5,6)	0
$P$ статистики $\chi^2$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,028	—

#### Динамика показателей уровня гранулоцитов.

Уровень гранулоцитов прогрессивно статистически значимо (согласно критерию Уилкоксона для связанных выборок) снижался в первой подгруппе в течение ПВТ до 4-й недели, далее с 4-й по 12-ю неделю — незначимо. Во второй подгруппе значимое падение уровня гранулоцитов наблюдали до 12-й недели.

Первая подгруппа (медиана (25/75%)):

старт  $3,41 (2,80/4,17) \times 10^9/\text{л}$  → W4  $1,73 (1,23/2,13)$ ,  $p < 0,001$ ;

W4 → W12  $1,69 (1,18/2,25)$ ,  $p = 0,156$ ;

W12 → W24  $1,69 (1,23/2,16)$ ,  $p = 0,482$ ;

W24 → W48

W48 → 6 мес после окончания ПВТ  $2,63 (2,07/3,41)/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ .

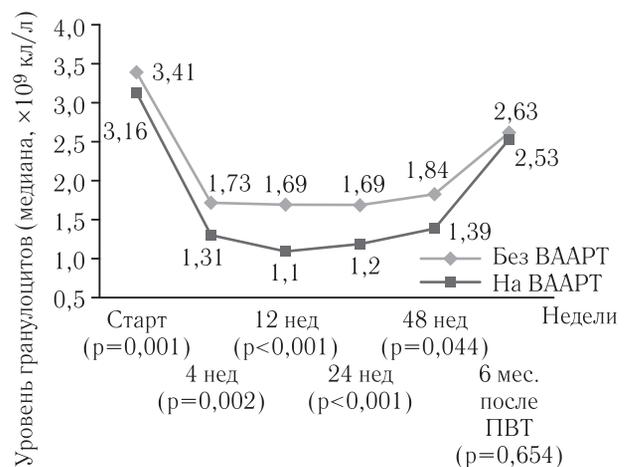
Вторая подгруппа (медиана (25/75%)):

старт  $3,16 (1,79/3,67) \times 10^9/\text{л}$  → W4  $1,31 (0,99/2,01)$ ,  $p < 0,001$ ;

W4 → W12  $1,10 (0,78/1,53)$ ,  $p < 0,001$ ;

W12 → W24  $1,20 (0,91/1,76)$ ,  $p = 0,949$ ;

W24 → W48  $1,39 (0,99/1,88)$ ,  $p < 0,001$ ;



**Рис. 3.** Динамика уровня гранулоцитов в течение противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных (n=242).

4-я неделя ( $1,036 \times 10^9/\text{л}$ ) → 12-я неделя ( $0,496 \times 10^9/\text{л}$ ) помимо гранулоцитопении развилась выраженная слабость и на 24-й неделе терапия была прервана.

**Динамика показателей уровня тромбоцитов.** Уровень тромбоцитов, согласно критерию Уилкоксона для связанных выборок, статистически значимо снижался до 12-й недели ПВТ. С 12-й по 24-ю неде-

неделя ( $56 \times 10^9/\text{л}$ ) → 48-я неделя ( $52 \times 10^9/\text{л}$ ). Тем не менее, данный пациент прошёл весь курс терапии на полной дозе интерферона, получал стимуляторы тромбопоэза, начиная с 12-й недели.

Таблица 4  
Встречаемость гранулоцитопении и различных степеней её тяжести в ходе противовирусной терапии (n=235)

Группы	Встречаемость гранулоцитопении, $<1,3 \times 10^9/\text{л}$	Степень тяжести гранулоцитопении, $\times 10^9/\text{л}$			
		Лёгкая (1,0–1,3)	Умеренная (0,75–0,99)	Тяжёлая (0,5–0,74)	Крайне тяжёлая ( $<0,5$ )
1-я (без ВААРТ), n=112, абс. (%)	60 (53,6)	25 (22,3)	17 (15,2)	13 (11,7)	5 (4,5)
2-я (с ВААРТ), n= 123, абс. (%)	93 (75,6)	18 (14,6)	20 (16,3)	43 (35,0)	12 (9,8)
P статистики $\chi^2$	$<0,001$	0,128	0,820	$<0,001$	0,118

лю терапии наблюдалось незначимое снижение в первой подгруппе и начался прирост во второй. Последнее полугодие сопровождалось статистически значимым ростом уровня тромбоцитов в обеих подгруппах. Через 6 месяцев после окончания терапии уровень тромбоцитов полностью восстановился в обеих подгруппах.

Первая подгруппа (медиана (25/75%)): старт 186 (151/213)  $\times 10^9/\text{л}$  → W4 165 (139/189),  $p < 0,001$ ;

W4 → W12 161 (116/210),  $p = 0,003$ ;  
W12 → W24 155 (111/185),  $p = 0,281$ ;  
W24 → W48 166 (130/209),  $p = 0,029$ ;  
W48 → 6 мес после окончания ПВТ 189 (150/226)  $\times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,006$ .

Вторая подгруппа (медиана (25/75%)): старт 194 (150/246)  $\times 10^9/\text{л}$  → W4 154 (127/198),  $p < 0,001$ ;

W4 → W12 137 (112/188),  $p < 0,001$ ;  
W12 → W24 139 (115/175),  $p = 0,281$ ;  
W24 → W48 150 (112/190),  $p = 0,016$ ;  
W48 → 6 мес после окончания ПВТ 186 (152/240)  $\times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ .

Между собой статистически значимо подгруппы различались лишь на 12-й неделе терапии,  $p = 0,023$  (рис. 4).

Максимальное снижение тромбоцитов до уровня от 50 до  $99 \times 10^9/\text{л}$  произошло у 19,3% пациентов 1-й группы и у 25,2% — 2-й,  $p = 0,276$ . Ещё у 3,5% в 1-й и 4,8% во 2-й ( $p = 0,609$ ) показатели тромбоцитов опускались менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Все пациенты субъективно переносили тромбоцитопению удовлетворительно, поэтому перерывов в терапии или прекращения лечения по причине тромбоцитопении не было. Снижение уровня тромбоцитов менее  $25 \times 10^9/\text{л}$  произошло у одного больного 2-й группы с цирротической стадией ХГС и исходной выраженной тромбоцитопенией (динамика: старт ( $44 \times 10^9$  → 4-я неделя ( $29 \times 10^9/\text{л}$ ) → 12-я неделя ( $21 \times 10^9/\text{л}$ ) → 24-я

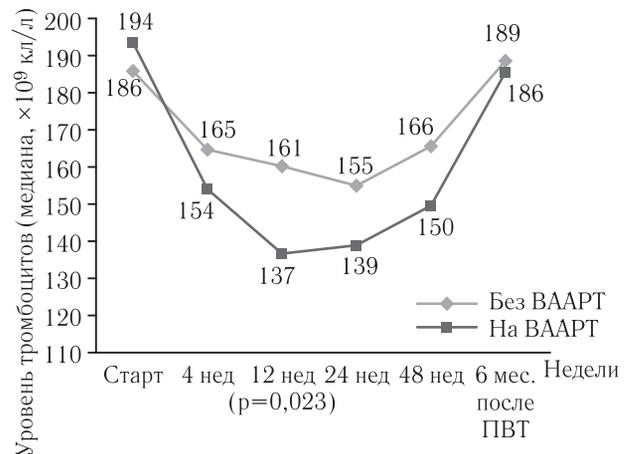


Рис. 4. Динамика уровня тромбоцитов в течение противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных (n=242).

**Динамика уровня CD4-лимфоцитов.** Уровень CD4-лимфоцитов, согласно критерию Уилкоксона для связанных выборок, статистически значимо снижался до 24-й недели терапии в обеих подгруппах. Затем начался незначимый прирост клеток.

Первая подгруппа (медиана (25/75%)): старт 478 (365/640) кл/мкл → W12 345 (271/470),  $p < 0,001$ ;

W12 → W24 327 (230/444),  $p < 0,001$ ;  
W24 → W48 337 (259/481),  $p = 0,139$ ;  
W48 → 6 мес после окончания ПВТ 456 (331/574) кл/мкл,  $p < 0,001$ .

Вторая подгруппа (медиана (25/75%)): старт 394 (303/520) кл/мкл → W12 293 (209/429),  $p < 0,001$ ;

W12 → W24 259 (210/379),  $p < 0,001$ ;  
W24 → W48 305 (232/366),  $p = 0,896$ ;  
W48 → 6 мес после окончания ПВТ 440 (330/584) кл/мкл,  $p < 0,001$ .

Подгруппы статистически значимо различались между собой в каждой из контрольных точек, начиная со старта и до 48-й недели терапии, несмотря

на достоверное снижение количества CD4+Т-лимфоцитов, клинических признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции не было. Через 6 месяцев после окончания терапии уровень CD4+Т-лимфоцитов полностью восстановился в обеих подгруппах и статистическая разница между подгруппами, наблюдаемая на старте терапии, нивелировалась (рис. 5).

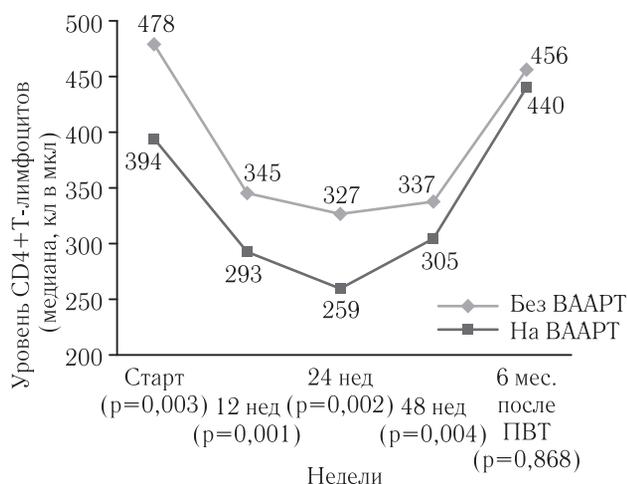


Рис. 5. Динамика уровня CD4+Т-лимфоцитов в течение противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных (n=242).

**Выявление факторов, препятствующих развитию анемии, тромбоцитопении, гранулоцитопении.** С отсутствием снижения гемоглобина менее 100 г/л связан исходный более высокий уровень гемоглобина (Exp (B)=0,973; 95% ДИ 0,949–0,997, p=0,030) и мужской пол (Exp (B)=0,422; 95% ДИ 0,195–0,913, p=0,028).

С отсутствием снижения тромбоцитов менее  $50 \times 10^9$ /л был связан только исходный более высокий уровень тромбоцитов (Exp (B)=0,960; 95% ДИ 0,939–0,982, p<0,001).

С отсутствием снижения уровня гранулоцитов менее  $0,75 \times 10^9$ /л помимо более высокого исходного уровня гранулоцитов (Exp (B)=0,999; 95% ДИ 0,999–0,999, p<0,001) было связано и отсутствие ВААРТ (Exp (B)=3,102 95% ДИ 1,476–6,519, p=0,003).

**Обсуждение полученных результатов.** Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность противовирусной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов не зависит от нахождения на ВААРТ и может быть достаточно высокой как у пациентов, получающих ВААРТ (78,6%), так и не получающих ВААРТ (70,8%), p=0,198. Наши результаты оптимистичнее результатов зарубежных коллег [9, 10, 12, 16–25]. Анализ части вышеуказанных работ, а также зависимость УВО от ВААРТ

и других исходных факторов мы подробно приводили в разделе обсуждений одной из наших предыдущих публикаций [26]. Мы связываем высокую частоту УВО в частности с использованием нами высоких доз рибавирина (15 мг/кг/сут) и пегилированного интерферона (180 мкг/нед в случае применения альфа 2а или 1,5 мкг/кг/нед в случае применения альфа 2б) на протяжении всего курса терапии у подавляющего большинства пациентов. В представленной публикации продемонстрирована относительная безопасность подобной тактики ведения пациентов.

Общее количество случаев досрочного прекращения терапии среди наших пациентов составило 15,2% (37 человек), из них всего 4,9% (12 человек) прервали терапию по клиническим причинам, включая субъективные (слабость, плохое самочувствие, повлекшие отказ пациента от продолжения терапии), что сопоставимо или ниже данных других исследователей [19, 20, 24, 27–30].

Изучению гематологической токсичности рибавирина и интерферона (частоте развития, динамике в ходе ПВТ, предикторам и механизмам развития, методам коррекции) во всём мире уделяется большее внимание, однако до сих пор мы имеем больше вопросов, чем ответов.

В наблюдаемой выборке наиболее выраженное снижение уровня гемоглобина происходило в первые 12 недель терапии (см. рис. 1). Аналогичная динамика с максимумом снижения в первые 4–12 недель описана и нашими зарубежными коллегами [25, 28, 29]. Снижение концентрации гемоглобина в крови обусловлено развитием рибавириин-индуцированной анемии, механизм которой к настоящему моменту до конца не изучен. Так, определённую роль играет изменение структурного состава и свойств мембран эритроцитов [31, 32] на фоне терапии, исходных генетических особенностей пациента [33–39]. Вносит свой вклад и интерферон-опосредованная миелосупрессия [40], которая в единичных случаях может приводить к выраженной аплазии красного ростка [41]. В ряде случаев происходит образование антител к эритроцитам. Как было показано нами ранее, стабильная концентрация рибавирина в эритроцитах как при моно-, так и при сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции достигается уже к 4-й неделе ПВТ со статистически незначимым приростом к 12-й неделе, в плазме же продолжает значимо нарастать вплоть до 12-й недели [42, 43]. Прекращение снижения уровня гемоглобина после 24-й недели и даже его нарастание у пациентов на ВААРТ, наблюдаемое не только нами, [25] может быть обусловлено повышением уровня эритропоэтина, описанное в более ранних исследованиях у пациентов с ХГС (без ВИЧ)

на фоне двойной ПВТ [39, 44] и монотерапии рибавирином [45], или связано со сменой популяции эритроцитов (гибелью исходных, с которыми пациент начинал терапию, и выходом в кровоток новых эритроцитов, образовавшихся в костном мозге уже под воздействием рибавирина и интерферона).

Мы не получили значимых различий у пациентов, получающих ВААРТ с включением зидовудина в исходных цифрах гемоглобина, динамике его снижения и восстановления после курса ПВТ, снижении менее 100 г/л и 85 г/л в течение терапии. Тем не менее, проведённые ранее исследования указывают на зидовудин, как на один из предикторов развития выраженного снижения гемоглобина в ходе ПВТ [46, 47]. Возможно, разгадка кроется в сроках нахождения на ВААРТ, который у наших пациентов был относительно небольшим.

Согласно проведённым ранее исследованиям концентрация рибавирина в плазме служит одним из предикторов УВО [48, 49]. В связи с чем, крайне важным представляется максимальное избегание снижения дозировок препарата в ходе терапии, что весьма проблематично: в 21% случаев у наших пациентов без ВААРТ и в 31% случаев у пациентов на ВААРТ происходило снижение уровня гемоглобина менее 100 г/л и мы вставали перед дилеммой: снижать дозу рибавирина, а, следовательно, и шанс пациента на выздоровление или не снижать. Следует подчеркнуть, что наши данные по частоте снижения концентрации гемоглобина менее 100 г/л вполне сопоставимы с результатами наших коллег, в ряде случаев даже существенно ниже [46, 47].

Лейкопения, гранулоцитопения и тромбоцитопения доставили нам в ходе терапии гораздо меньше проблем.

В целом, лейкопения (снижение уровня лейкоцитов менее  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ ) развилась у  $1/3$  пациентов в 1-й подгруппе и  $2/3$  — во 2-й; снижение уровня гранулоцитов менее  $0,75 \times 10^9/\text{л}$  у 16,1% и 44,7%, соответственно. Снижение уровня лейкоцитов и гранулоцитов обусловлено миелосупрессивным действием интерферона [40], точный механизм которого не изучен. Определённую роль, возможно, играет полиморфизм отдельных генов (IFNAR1 и STAT2), вовлечённых в реализацию интерферонового сигнального пути [28]. Однако, как и в случае с анемией, феномен увеличения количества клеток после 24-й недели терапии (см. рис. 2, 3) остаётся неясным.

Выраженная тромбоцитопения (менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ ) у наших пациентов развивалась сравнительно редко (3,5% в 1-й и 4,8% во 2-й группах), несмотря на полнодозовую терапию, и в целом, не превышала по частоте развития показатели, зафиксированные

в проведённых ранее исследованиях [20, 29]. Развитие или усугубление тромбоцитопении объясняется миелосупрессивным влиянием интерферона [50] и полиморфизмом отдельных генов (IRF7), вовлечённых в реализацию интерферонового сигнального пути [28]. Согласно полученным нами данным, тромбоциты более выражено снижаются у пациентов, получающих ВААРТ, что вполне согласуется с данными наших коллег [20]. Основное снижение идёт в первые 12 недель терапии, затем кривая динамики выравнивается [28, 29] или начинает подниматься (см. рис. 5 данной статьи). Повышение тромбоцитов во второй половине терапии может быть связано с реализацией способности рибавирина вызывать тромбоцитоз [45], увеличением продукции тромбопоэтина (ранее у пациентов с ХГС (без ВИЧ) на фоне ПВТ выявлено повышение уровня тромбопоэтина в течение терапии [44]), санацией костного мозга от ХГС (в предыдущих исследованиях продемонстрировано обнаружение вируса в тромбоцитах [51–54] и мегакариocyтах [55]), восстановительными процессами в ретикуло-эндотелиальной системе печени и селезёнки, уменьшением объёма селезёнки, улучшением состояния эндотелия (за счёт купирования явлений оксидативного стресса) в ходе терапии и многими другими неизученными факторами.

В первой половине исследования CD4+Т-лимфоциты снижались в обеих группах, наиболее активно в первые 12 недель ПВТ (на 4-й неделе параметр мы не исследовали), затем начали постепенно повышаться. Стартовые показатели и динамика уровня CD4+Т-лимфоцитов представляет интерес по двум причинам. Во-первых, существует потенциальная опасность прогрессирования ВИЧ-инфекции. Во-вторых, имеются отдельные указания на отрицательную связь базовых значений показателя с достижением УВО. У наших пациентов, так же, как и у пациентов наших коллег [27], снижение уровня CD4+Т-лимфоцитов не сопровождалось клиническими признаками прогрессирования ВИЧ-инфекции. Достижение УВО при анализе части пациентов из представляемой выборки с использованием логистического регрессионного анализа [26] не ассоциировалось со стартовыми уровнями CD4+Т-лимфоцитов. Литературные данные о влиянии исходного уровня CD4+Т-лимфоцитов на эффективность ПВТ ХГС не многочисленны и противоречивы. Одни авторы отметили снижение эффективности ПВТ у пациентов с более низким уровнем CD4+Т-лимфоцитов на старте [21, 56], другие [17, 29, 30] подобного влияния не выявили. Однако вышеуказанные авторы применяли разные статистические методы для выявления связи между эффективностью ПВТ

и базовым уровнем CD4+Т-лимфоцитов, а в случае формирования качественной переменной — выбрали разную точку деления уровня CD4+Т-лимфоцитов (200, 350, 500 кл/мкл).

В представляемом исследовании мы, включив в модели большое количество параметров (см. последний абзац раздела «Материалы и методы»), вполне ожидаемо в качестве факторов, препятствующих развитию анемии, выявили более высокий исходный уровень гемоглобина и мужской пол. Как известно, мужчины имеют более высокие цифры гемоглобина. Развитию выраженной тромбоцитопении препятствовал только более высокий исходный уровень показателя. Развитию гранулоцитопении, помимо исходных более высоких цифр гранулоцитов, препятствовало и отсутствие ВААРТ. В небольшом количестве исследований, посвящённых двойной терапии

ХГС у ВГС/ВИЧ-инфицированных, регрессионные анализы с целью выявления факторов, ассоциированных со снижением того или иного гематологического параметра в основном не проводились.

**Заключение.** Таким образом, согласно полученным нами данным, использование дозировок пегилированного интерферона и рибавирина, рассчитанных на массу тела, в течение всего курса терапии ХГС у ВГС/ВИЧ-инфицированных пациентов как получающих, так и не получающих ВААРТ безопасно, и позволяет достичь УВО у значительного количества пациентов. Высокоактивная антиретровирусная терапия не оказывает существенного влияния на развитие анемии, тромбоцитопении, но влияет на падение гранулоцитов в ходе ПВТ ХГС. Включение в схемы ВААРТ зидовудина не увеличивает частоту развития анемии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. HIV/AIDS [доступ 20 января 2015]. — URL: <http://www.who.int/features/qa/71/en/>.
2. Rockstroh J.K., Mocroft A., Soriano V., Tural C., Losso M.H., Horban A., Kirk O., Phillips A., Ledergerber B., Lundgren J. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy // *J Infect Dis.* — 2005. — Vol. 192 (6). — P. 992–1002.
3. Hernandez M.D., Sherman K.E. HIV/HCV co-infection natural history and disease progression, a review of the most recent literature // *Curr. Opin.* — HIV AIDS. — 2011. — Vol. 6 (6). — P. 478–482.
4. Lo Re III V., Kallan M.J., Tate J.P., Localio A.R., Lim J.K., Goetz M.B., Klein M.B., Rimland D., Rodriguez-Barradas M.C., Butt A.A., Gibert C.L., Brown S.T., Park L., Dubrow R., Reddy K.R., Kostman J.R., Strom B.L., Justice A.C. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with Hepatitis C virus—mono-infected patients: a cohort study // *Ann Intern Med.* — 2014. — Vol. 160 (6). — P. 369–379.
5. Konerman M.A., Mehta S.H., Sutcliffe C.G., Vu T., Higgins Y., Torbenson M.S., Moore R.D., Thomas D.L., Sulkowski M.S. Fibrosis progression in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfecting adults: prospective analysis of 435 liver biopsy pairs // *Hepatology.* — 2014. — Vol. 59 (3). — P. 767–775.
6. Fuster D., Cheng D.M., Quinn E.K., Nunes D., Saitz R., Jeffrey H., Samet J.H., Tsui J.J. Chronic Hepatitis C Virus infection is associated with all-cause and liver-related mortality in a cohort of HIV-infected patients with alcohol problems // *Addiction.* — 2014. — Vol. 109 (1). — P. 62–70.
7. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study // *AIDS.* — 2010. — Vol. 24 (10). — P. 1537–1548.
8. Bani-Sadr F., Lapidus N., Bedossa P., De Boever C.M., Perronne C., Halfon P., Pol S., Carrat F., Cacoub P. Progression of fibrosis in HIV and hepatitis C virus-coinfecting patients treated with interferon plus ribavirin-based therapy: analysis of risk factors // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 46 (5). — P. 768–774.
9. Casado J.L., Quereda C., Moreno A., Pérez-Eliás M.J., Martí-Belda P., Moreno S. Regression of liver fibrosis is progressive after sustained virological response to HCV therapy in patients with hepatitis C and HIV coinfection // *J. Virall Hepat.* — 2013. Vol. 20 (12). — P. 829–837.
10. Labarga P., Fernandez-Montero J.V., Barreiro P., Pinilla J., Vispo E., de Mendoza C., Plaza Z., Soriano V. Changes in liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients following different outcomes with peginterferon plus ribavirin therapy // *J. Virall Hepat.* — 2014. — Vol. 21 (7). — P. 475–479.
11. Akhtar E., Manne V., Saab S. Cirrhosis regression in hepatitis C patients with sustained virological response after antiviral therapy. A meta-analysis // *Liver International.* — 2015. Vol. 35 (1). — P. 30–36.
12. Berenguer J., Alvarez-Pellicer J., Martín P.M., López-Aldeguer J., Von Wichmann M.A., Quereda C., Mallolas J., Sanz J., Tural C., Bellón J.M., González-García J. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50 (2). — P. 407–413.
13. Berenguer J., Rodríguez E., Miralles P., Von Wichmann M.A., López-Aldeguer J., Mallolas J., Galindo M.J., Van Den Eynde E., Téllez M.J., Quereda C., Jou A., Sanz J., Barros C., Santos I., Pulido F., Guardiola J.M., Ortega E., Rubio R., Jurdado J.J., Montes M.L., Gaspar G., Esteban H., Bellón J.M., González-García J. GESIDA HIV/HCV Cohort Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 55 (5). — P. 728–736.

14. Van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J., Wedemeyer H., Dufour J.F., Lammert F., Duarte-Rojo A., Heathcote E.J., Manns M.P., Kuske L., Zeuzem S., Hofmann W.P., de Knegt R.J., Hansen B.E., Janssen H.L. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis // *JAMA*. — 2012. — Vol. 308 (24). — P. 2584–2593.
15. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatology*. — 2011. — Vol. 55 (2). — P. 245–264.
16. Chung R.T., Andersen J., Volberding P., Robbins G.K., Liu T., Sherman K.E., Peters M.G., Koziel M.J., Bhan A.K., Alston B., Colquhoun D., Nevin T., Harb G., van der Horst C. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351 (5). — P. 451–459.
17. Laufer N., Laguno M., Perez I., Cifuentes C., Murillas J., Vidal F., Bonet L., Veloso S., Gatell J.M., Mallolas J. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin // *Antivir. Ther.* — 2008. — Vol. 13 (7). — P. 953–957.
18. Vispo E., Barreiro P., Pineda J.A., Mira J.A., Maida I., Martín-Carbonero L., Rodríguez-Nóvoa S., Santos I., López-Cortés L.F., Merino D., Rivero A., Soriano V. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir // *Antivir. Ther.* — 2008. — Vol. 13 (3). — P. 429–437.
19. Amorosa V.K., Slim J., Mounzer K., Bruno C., Hoffman-Terry M., Dorey-Stein Z., Ferrara T., Kostman J.R., Lo Re V. 3<sup>rd</sup>. The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virologic response to hepatitis C virus therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients // *Antivir. Ther.* — 2010. — Vol. 15 (1). — P. 91–99.
20. Vogel M., Ahlenstiel G., Hintsche B., Fenske S., Trein A., Lutz T., Schürmann D., Stephan C., Khaykin P., Bickel M., Mayr C., Baumgarten A., Buggisch P., Klinker H., John C., Gözl J., Staszewski S., Rockstroh J.K. The influence of HAART on the efficacy and safety of pegylated interferon and ribavirin therapy for the treatment of chronic HCV infection in HIV-positive individuals // *Eur. J. Med. Res.* — 2010. — Vol. 15 (3). — P. 102–111.
21. Vellozzi C., Buchacz K., Baker R., Spradling P.R., Richardson J., Moorman A., Tedaldi E., Durham M., Ward J., Brooks J.T. Treatment of hepatitis C virus (HCV) infection in patients coinfecting with HIV in the HIV Outpatient Study (HOPS), 1999–2007 // *J. Viral. Hepat.* — 2011. — Vol. 18 (5). — P. 316–324.
22. James P.D., Wong D.K.H. Optimizing hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus (HCV) coinfecting patients: analysis of HCV viral kinetics on treatment // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* — 2012. — Vol. 23 (1). — P. 31–35.
23. Davies A., Singh K.P., Shubber Z., Ducros P., Mills E.J., Cooke G., Ford N. Treatment outcomes of treatment-naïve hepatitis C patients co-infected with HIV: a systematic review and meta-analysis of observational cohorts // *PLoS. One.* — 2013. — Vol. 8 (2). — e55373.
24. Ioannou G.N., Scott J.D., Yang Y., Green P.K., Beste L.A. Beste rates and predictors of response to anti-viral treatment for hepatitis C virus in HIV/HCV co-infection in a nationwide Study of 619 patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 38 (11–12). — P. 1373–1384.
25. Beisel C., Heuer M., Otto B., Jochum J., Schmiedel S., Hertling S., Degen O., Lüth S., van Lunzen J., Schulze Zur Wiesch J. German cohort of HCV mono-infected and HCV/HIV co-infected patients reveals relative under-treatment of co-infected patients // *AIDS Research and Therapy.* — 2014. — Vol. 11. — P. 16–24.
26. Стасишкис Т.А., Дунаева Н.В., Ковеленов А.Ю., Исаева Г.Н. Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С на фоне ВААРТ у ВИЧ-положительных пациентов // *Инфекционные болезни.* — 2013. — Том 11 (2). — С. 13–20.
27. Максимов С.Л., Иванова Л.М., Кравченко А.В., Серебровская Л.В., Ольшанский А.Я., Моргунова Н.М., Ющук Н.Д. Особенности терапии хронического гепатита С пегилированным интерфероном альфа 2а и рибавирином у больных ВИЧ-инфекцией // *Тер. Архив.* — 2007. — Том 97 (11). — С. 40–44.
28. Wada M., Marusawa H., Yamada R., Nasu A., Osaki Y., Kudo M., Nabeshima M., Fukuda Y., Chiba T., Matsuda F. Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients // *J. Viral. Hepat.* — 2009. — Vol. 16 (6). — P. 388–396.
29. Martín-Carbonero L., Tuma P., Vispo E., Medrano J., Labarga P., Gonzalez-Lahoz J., Barreiro P., Soriano V. Treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients with compensated liver cirrhosis // *J. Viral. Hepat.* — 2011. — Vol. 18 (8). — P. 542–548.
30. Кравченко А.В., Куимова У.А., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г., Чуланов В.П. Предикторы устойчивого вирусологического ответа при терапии хронического гепатита пегилированным интерфероном и рибавирином у больных ВИЧ-инфекцией // *Инфекционные болезни.* — 2014. — Том 12 (2). — С. 30–34.
31. De Franceschi L., Fattovich G., Turrini F., Ayi K., Brugnara C., Manzato F., Noventa F., Stanzial A.M., Solero P., Corrocher R. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage // *Hepatology.* — 2000. — Vol. 31 (4). — P. 997–1004.
32. Tanaka H., Miyano M., Ueda H., Fukui K., Ichinose M. Changes in serum and red blood cell membrane lipids in patients treated with interferon ribavirin for chronic hepatitis C // *Clin. Exp. Med.* — 2005. — Vol. 5. — P. 190–195.
33. Sakamoto N., Tanaka Y., Nakagawa M., Yatsunami H., Nishiguchi S., Enomoto N., Azuma S., Nishimura-Sakurai Y., Kakinuma S., Nishida N., Tokunaga K., Honda M., Ito K., Mizokami M., Watanabe M. ITPA gene variant protects against anemia induced by pegylated interferon and ribavirin therapy for Japanese patients with chronic hepatitis C // *Hepatology Research.* — 2010. — Vol. 40 (11). — P. 1063–1071.
34. Hitomi Y., Cirulli E.T., Fellay J., McHutchison J.G., Thompson A.J., Gumbs C.E., Shianna K.V., Urban T.J., Goldstein D.B. Inosine triphosphate protects against ribavirin-induced ATP loss by restoring adenylosuccinate synthase function // *Gastroenterology.* — 2011. — 140 (4). — P. 1314–1321.

35. Domingo P, Guardiola J.M., Salazar J., Torres F., Mateo M.G., Pacho C., Del Mar Gutierrez M., Lamarca K., Fontanet A., Martin J., Muñoz J., Vidal F., Baiget M. Association of ITPA gene polymorphisms and the risk of ribavirin-induced anemia in HIV/Hepatitis C Virus (HCV)-coinfecting patients receiving HCV combination therapy // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.— 2012.— Vol. 56 (6).— P. 2987–2993.
36. Altintas Z.M., Altintas E., Sezgin O., Edgunlu T.G., Ucbilek E., Nayir E., Barlas I.O., Erdal M.E. The effect of genetic variations of methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on ribavirin-induced anemia in hepatitis C patients // *J. Liver: Dis. Transplant*.— 2013.— Vol. 2 (1).— P. 1–8.
37. D'Avolio A., De Nicolò A., Cusato J., Ciancio A., Boglione L., Strona S., Cariti G., Troshina G., Caviglia G.P., Smedile A., Rizzetto M., Di Perri G. Association of ITPA polymorphisms rs6051702/rs1127354 instead of rs7270101/rs1127354 as predictor of ribavirin-associated anemia in chronic hepatitis C treated patients // *Antiviral Res*.— 2013.— Vol. 100 (1).— P. 114–119.
38. Fujino T., Aoyagi Y., Takahashi M., Yada R., Yamamoto N., Ohishi Y., Nishiura A., Kohjima M., Yoshimoto T., Fukuizumi K., Nakashima M., Kato M., Kotoh K., Nakamura M., Enjoji M. Association of ITPA polymorphism with outcomes of peginterferon- plus ribavirin combination therapy // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther*.— 2013.— Vol. 4 (3).— P. 54–60.
39. Amanzada A., Goralczyk A.D., Reinhardt L., Moriconi F., Cameron S., Mihm S. Erythropoietin rs1617640 G allele associates with an attenuated rise of serum erythropoietin and a marked decline of hemoglobin in hepatitis C patients undergoing antiviral therapy // *BMC Infect. Dis*.— 2014.— Vol. 14.— P. 503–512.
40. Ganser A., Carlo-Stella C., Greher J., Völkers B., Hoelzer D. Effect of recombinant interferons alpha and gamma on human marrow-derived megakaryocytic progenitor cells // *Blood*.— 1987.— Vol. 70 (4).— P. 1173–1179.
41. Chang C-S., Yan S-L., Lin H-Y., Yu F-L., Tsai C-Y. Pure red cell aplasia caused by pegylated interferon- 2a plus ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C // *World J. Gastroenterol*.— 2011.— Vol. 17 (16).— P. 2155–2158.
42. Стасишук Т.А., Дунаева Н.В., Ковеленов А.В., Киселёв О.И. Динамика концентрации рибавирина в эритроцитах и плазме больных хроническим гепатитом С (ХГС) и её клиническое значение / *Мат. XIX Российского конгресса «Гепатология сегодня» (Москва, 24–26 марта 2014 г.)* // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.— 2014.— Т. 24 (1), Приложение 43.— С. 33.
43. Стасишук Т.А., Дунаева Н.В., Ковеленов А.В., Киселёв О.И. Динамика уровня гемоглобина и концентрации рибавирина в эритроцитах у HCV и HCV/ВИЧ-инфицированных, получающих противовирусную терапию / *Мат. VI Ежегодного Всерос. конгресса по инфекционным болезням (Москва, 24–26 марта 2014 г.)* // *Инфекционные болезни*.— 2014.— Т. 12, Прил. 1.— С. 298.
44. Schmid M., Kreil A., Jessner W., Homoncik M., Datz C., Gangl A., Ferenci P., Peck-Radosavljevic M. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon alpha mono and combination therapy regimens // *Gut*.— 2005.— Vol. 54 (7).— P. 1014–1020.
45. Kobayashi T., Hige S., Terashita K., Nakai M., Horimoto H., Sho T., Nakanishi M., Ogawa K., Chuma M., Sakamoto N., Asaka M. Anemia and thrombocytosis induced by ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C // *J. Gastroenterol*.— 2012.— Vol. 47 (11).— P. 1228–1237.
46. Sullivan P.S., Hanson D.L., Brooks J.T. Impact on hemoglobin of starting combination antiretroviral therapy with or without zidovudine in anemic HIV-infected patients // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*.— 2008.— Vol. 48 (2).— P. 163–168.
47. Butt A.A., Umbleja T., Andersen J.W., Chung R.T., Sherman K.E. The incidence, predictors and management of anaemia and its association with virological response in HCV/HIV coinfecting persons treated with long-term pegylated interferon alpha 2a and ribavirin // *Aliment. Pharmacol. Ther*.— 2011.— Vol. 33 (11).— P. 1234–1244.
48. Breilh D., Djabarouti S., Trimoulet P., Le Bail B., Dupon M., Ragnaud J.M., Fleury H., Saux M.C., Thiébaud R., Chêne G., Neau D. Ribavirin plasma concentration predicts sustained virological response to peginterferon Alfa 2a plus ribavirin in previously treated HCV-HIV-coinfecting patients // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*.— 2009.— Vol. 52 (3).— P. 428–430.
49. Morello J., Soriano V., Barreiro P., Medrano J., Madejón A., González-Pardo G., Jiménez-Nácher I., González-Lahoz J., Rodríguez-Novoa S. Plasma ribavirin trough concentrations at week 4 predict hepatitis C virus (HCV) relapse in HIV-HCV-coinfecting patients treated for chronic hepatitis C // *Antimicrob. Agents Chemother*.— 2010.— Vol. 54 (4).— P. 1647–1649.
50. Wang Q., Miyakawa Y., Fox N., Kaushansky K. Interferon-alpha directly represses megakaryopoiesis by inhibiting thrombopoietin-induced signaling through induction of SOCS-1 // *Blood*.— 2000.— Vol. 96 (6).— P. 2093–2099.
51. Ducoulombier D., Roque-Afonso A-M., Di Liberto G., Penin F., Kara R., Richard Y., Dussaix E., Feraÿ C. Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes // *Hepatology*.— 2004.— Vol. 39 (3).— P. 817–825.
52. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhães M., de Melo Marçal O.P., Brandão-Mello C.E., Okawa M.Y., de Oliveira R.V., do Espírito-Santo M.P., Yoshida C.F., Lampe E. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study // *Ann. Hematol*.— 2004.— Vol. 83 (7).— P. 434–440.
53. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhães M., Brandão-Mello C.E., de Oliveira R.V., Yoshida C.F., Lampe E. Detection of hepatitis C virus in platelets: evaluating its relationship to viral and host factors // *Hepatogastroenterology*.— 2007.— Vol. 54 (75).— P. 964–968.
54. Padovani J.L., Corvino S.M., Drexler J.F., Silva G.F., Pardini M.I., Grotto R.M. In vitro detection of hepatitis C virus in platelets from uninfected individuals exposed to the virus // *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*.— 2013.— Vol. 46 (2).— P. 154–155.

55. Bordin G., Ballarè M., Zigrissi P., Bertoncelli M.C., Paccagnino L., Baroli A., Brambilla M., Monteverde A., Inglese E. A laboratory and thrombotic study of HCV-associated thrombocytopenia: a direct role of HCV in bone marrow exhaustion? // Clin. Exp. Rheumatol.— 1995.— Vol. 13 (Suppl. 13).— S 39–43.
56. Webster G.F. Local therapy for mucocutaneous Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome // Dermatol. Surg.— 1995.— Vol. 21 (3).— P. 205–229.

Статья поступила 07.04.2015 г.

Контактная информация: Наталья Викторовна Дунаева, e-mail: nvch@mail.ru

**Коллектив авторов:**

Стасишкис Татьяна Алексеевна — врач-инфекционист ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16, тел. (812) 456-08-62, e-mail: stasishkis@yandex.ru;

Дунаева Наталья Викторовна — к.м.н., доцент, заведующая отделением апробации новых клинических технологий и препаратов ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д.15/17, тел. (812) 499-15-44 (45), e-mail: nvch@mail.ru;

Ковелев Алексей Юрьевич — д.м.н., главный врач ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16, тел. (812) 456-08-62, e-mail: akovelenov@mail.ru;

Исаева Галина Николаевна — заведующая поликлиническим отделением ГКУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16, тел. (812) 456-08-62, e-mail: isaeva2008@hotmail.ru.

### Уважаемые коллеги

Издательством «Балтийский медицинский образовательный центр» выпущен каталог и руководство для врачей **«Лекарственные средства для лечения ВИЧ-инфекции»**. Под редакцией акад. РАН Н.А.Белякова. ВИЧ/СПИД — информационно-аналитический бюллетень. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, — 2015 г. — 90 с.

Каталог посвящен актуальным вопросам лечения ВИЧ-инфекции. Изложены вирусологические аспекты современного представления о строении ВИЧ, жизненного цикла и основные механизмы действия антиретровирусных препаратов (АРВП), освещены клинические подходы к назначению ВААРТ при лечении ВИЧ-инфекции.

Представлен перечень АРВП, в том числе генерических форм, постоянно используемых в клинической практике, химические формулы, формы выпуска, информация о производителях, даты государственной регистрации и стоимость лечения препаратами. Указаны условия приема АРВП, основные неблагоприятные побочные реакции (НПР). Рассмотрены особенности фармакокинетики и фармакодинамики АРВП. Отдельно приведены данные о возможных взаимодействиях АРВП с психоактивными, в том числе психотропными лекарственными средствами, а также психоневрологические НПР при применении этиотропных препаратов у ВИЧ-инфицированных больных.

Данный каталог может быть полезен врачам в повседневной клинической практике, другим специалистам, работающим в сфере ВИЧ/СПИД, а также студентам, углубленно изучающим проблему, клиническим ординаторам, интернам и аспирантам.

**Заявки на книгу можно оформить по адресу:**

e-mail: [infekcijaids@gmail.com](mailto:infekcijaids@gmail.com)