

УДК 616.36-002+616.98

ПЕГИЛИРОВАННЫЙ ИНТЕРФЕРОН И РИБАВИРИН КАК ДОСТУПНЫЙ ВАРИАНТ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

¹О.В.Азовцева, ¹Г.С.Архинов, ²Т.С.Трофимова

¹ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия

²ГБОУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер», Великий Новгород, Россия

© Коллектив авторов, 2017 г.

Целью работы являлся анализ эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных. Проведено ретроспективное исследование группы ВИЧ-инфицированных пациентов (n=60), получавших противовирусную терапию хронического гепатита С препаратами пегилированный интерферон и рибавирин. Обследование больных проводилось с применением общеклинических, биохимических, серологических, молекулярно-биологических и генотипических методов. Оценка эффективности терапии проводилась ежемесячно, учитывались данные клинического обследования, динамика вирусной нагрузки, активность АЛТ. Для оценки эффективности терапии после завершения курса лечения применялось понятие устойчивого вирусологического ответа. Результаты — противовирусная терапия с использованием пегилированного интерферона и рибавирина — это на сегодняшний день доступный метод, позволяющий вылечить хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных. Такие факторы, как молодой возраст, повышенный уровень АЛТ, низкая репликативная активность вируса гепатита С, низкая репликативная активность ВИЧ являются независимыми факторами, влияющими на достижение устойчивого вирусологического ответа.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, гепатит С, противовирусная терапия.

PEGYLATED INTERFERON AND RIBAVIRIN AS AN AVAILABLE VARIANT OF ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C IN HIV INFECTED

¹O.V.Azovtseva, ¹G.S.Arhipov, ²T.S.Trofimova

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

²Novgorod Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases «Helper», Veliky Novgorod, Russia

Study objective was to assess the effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C in HIV patients. For this, a group of 60 HIV patients who were treated with PEGylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C was evaluated retrospectively. The patients were examined using general clinical, biochemical, serological, molecular-biological, and genotyping approaches. Treatment results were assessed monthly based on clinical data, viral load, and ALT activity. Sustained virologic response criteria were applied after the completion of the treatment to determine its effect. The results suggest that the use of PEGylated interferon and ribavirin is currently an affordable approach to HIV patient curing of chronic hepatitis C. The independent factors that influence the achievement of sustained virologic response include younger age, increased ALT, and lower replication activities of HCV and HIV.

Key words: HIV infection, hepatitis C, antiviral therapy.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-3-39-46>

Введение. В 2015 году Всемирная организация здравоохранения назвала вирусный гепатит «бомбой замедленного действия», привлекая внимание к огромным человеческим, социальным и экономическим затратам, которые влечет за собой эпидемия этого заболевания [1]. И действительно,

Российская Федерация входит в число стран с высоким уровнем заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, особенно хроническим гепатитом С (ХГС).

Остроту проблемы гепатита С усугубляет специфика протекания инфекционного процесса —

преобладание субклинических форм, маскирующих как переход патологического процесса из острого в хронический, так и длительное существование некровоспалительного процесса в печени. Такое прогрессивное течение нередко приводит к клинической манифестации лишь на поздних стадиях заболевания, трансформирующихся в тяжелый фиброз и цирроз печени, которые в свою очередь имеют четкую ассоциацию с гепатоцеллюлярным раком [2].

В то же время для гепатита С в современной ситуации характерно изменение возрастного состава больных в сторону омоложения, повышение количества микст- и коинфекций [3].

По данным UNAIDS (Объединенная программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИД), в странах Восточной Европы и Центральной Азии среди 1 520 600 ВИЧ-инфицированных ХГС был выявлен у 607 700 (27%) человек [4]. В зависимости от принадлежности к различным группам риска распространенность ХГС среди ВИЧ-инфицированных лиц в России составляет 30–90%. Так, среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, распространенность составляет 7–8%, среди больных гемофилией — 60–70%, а среди потребителей инъекционных наркотиков, относящихся к группе наибольшего риска, — 80–90% [5].

У коинфицированных пациентов цирроз печени развивается на 12–16 лет раньше, чем у пациентов с моноинфекцией [6], чаще развивается декомпенсация, повышаются риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и, соответственно, смертность вследствие этих причин [7]. Таким образом, ВИЧ-инфекция значительно ускоряет течение и ухудшает исходы ХГС. Поэтому данные заболевания имеют большое социальное значение, как по глобальному распространению, так и по лидирующим причинам смерти от инфекционных заболеваний в мире [8].

Одной из причин увеличения числа летальных исходов, обусловленных заболеваниями печени, среди больных с ВИЧ-инфекцией, является низкий охват лечением хронических вирусных гепатитов. Хотя известно, что достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) на фоне противовирусной терапии (ПВТ) ХГС приводит к обратному развитию фиброза печени [9] и снижению риска прогрессирования ХГС по сравнению с пациентами, не получавшими терапию ХГС, а также к снижению риска смерти пациента от осложнений цирроза печени на 74% [10]. К сожалению, в ряде

стран, в том числе в России, постановка диагноза и назначение противовирусной терапии по поводу ХГС все еще сопряжены с рядом сложностей и, несмотря на значительную частоту выявления коинфицирования, лечение получает очень незначительное количество пациентов [11, 12]. По данным Федерального регистра вирусных гепатитов, из 165 242 пациентов с ХГС, учтенных в регистре, в 2014 году только 4909 (3,0%) человек получили лечение [13].

Учитывая значительный риск развития декомпенсированных форм заболевания печени, современные российские и международные рекомендации по лечению ХГС определяют всех пациентов как потенциальных кандидатов для проведения этиологического лечения независимо от исходной биохимической активности [14]. Согласно общепризнанным стандартам, терапией первой линии является использование пегилированного интерферона (ПегИНФ) альфа в сочетании с рибавирином (РБВ).

При этом в последнее время взгляды на тактику лечения ХГС у пациентов, инфицированных ВИЧ, претерпевают существенные изменения. В 2015 году EASL (Европейская ассоциация по изучению печени) утвердила обновленные рекомендации по лечению ХГС. В терапию включены новейшие безинтерфероновые режимы терапии на основе недавно одобренных препаратов прямого противовирусного действия (ППД). Схемы лечения ХГС представлены как для моноинфекции, так и для ВИЧ-коинфекции, а также для пациентов с циррозом печени [15]. Преимуществами безинтерфероновой терапии являются: применение всех препаратов рег ос, короткие курсы терапии (обычно 12 недель для пациентов без цирроза печени), высокая эффективность, приближающаяся к абсолютной, высокая безопасность, малая зависимость от традиционных предикторов эффективности противовирусной терапии ХГС, возможность использования у сложных категорий пациентов, простота применения, сокращение числа диагностических процедур на фоне терапии и некоторые другие. Однако схемы, включающие данные препараты, являются весьма дорогостоящими. В связи с этим необходимо оценивать не только их клиническую эффективность и переносимость, но и фармакоэкономические аспекты их применения.

Опыта применения препаратов ППД для лечения ХГС у коинфицированных пациентов в Новгородской области пока нет, закупка данных препара-

тов централизованно не осуществляется, крайне мал процент коинфицированных, которые самостоятельно могут оплатить такое дорогостоящее лечение, поэтому в данной статье рассматривается ПегИНФ+РБВ как доступный вариант противовирусной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных.

Цель исследования заключается в анализе эффективности противовирусной терапии ХГС у ВИЧ-инфицированных.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование группы ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших противовирусную терапию ХГС в период 2011–2015 годов.

Все больные обследовались по общепринятой в гепатологической практике методике. Проводился полный анамнестический анализ для определения предположительных сроков инфицирования, исключения наркотической и алкогольной зависимостей (в исследование включали лишь тех пациентов, которые более 6 месяцев не употребляли наркотики и/или алкоголь), клинический анализ крови с тромбоцитами.

При биохимическом исследовании крови определялись: уровень содержания билирубина и его фракций по методу Йендрашика, Клеггорна, Грофа (1938). Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) определялась кинетическим методом с использованием наборов фирмы Human (Германия) на биохимическом анализаторе Streutum производства компании Hitachi (Япония). Нормальными значениями, согласно рекомендации AASLD (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) и группы экспертов AGA/EASL (2008), считались показатели активности для мужчин до 30 Ед/л, а для женщин — до 19 Ед/л. Общий белок и его фракции определяли электрофоретическим методом; протромбиновый индекс — по Квику в модификации В.Н.Туголукова.

Для исключения вирусных гепатитов А и В использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА) на выявление anti-HAV, HBsAg, anti-HBcor с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Определение anti-HCV производилось методом твердофазного ИФА. У всех больных производилось определение РНК вируса гепатита С методом обратной транскрипции в режиме реального времени. Для качественной детекции генома вируса гепатита С применялась тест-система «Ампли-СенсНС/ЛР1ТГ», для количественной — «Ампли-СенсНСУ-монитор-РЯТ» производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва). Генотипиро-

вание вируса гепатита С производилось методом обратной транскрипции РНК с последующей амплификацией участков кДНК генотипов 1a, 1b, 2, 3a с использованием тест-систем «АмплиСенс-50-R» также производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Москва).

Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждали в иммунном блоттинге реакцией ИФА; уровень РНК ВИЧ-1 определяли методом полимеразной цепной реакции; определение количества субпопуляций лимфоцитов (CD3+Т-лимфоциты, CD3+CD4+Т-хелперы, CD3+CD8+цитотоксические Т-лимфоциты) — методом проточной цитометрии.

Инструментальные методы исследования больных включали проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости. При этом учитывались размеры печени, уровень эхогенности, однородность структуры ткани, характеристика контуров, изменений сосудистого рисунка. УЗИ проводили на аппарате Hitachi EUB-450 (Япония).

Лечение осуществлялось в ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер» с регулярным врачебным наблюдением и лабораторным мониторингом.

Оценка эффективности терапии проводилась ежемесячно, учитывались данные клинического обследования, динамика вирусной нагрузки, активность АЛТ. Для оценки эффективности терапии после завершения курса лечения использовали показатель УВО, который определяли через 24 недели после окончания терапии. Если через 6 месяцев наблюдения уровень вирусной нагрузки сохранялся на неопределяемом уровне, то ответ на терапию расценивался как устойчивый.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета Statistica 10.0. Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных. В статистический анализ были включены следующие данные пациентов:

1. Анализ эффективности — проводился у всех больных, получивших ПегИФН+РБВ, у которых представлялось возможным оценить достигнутый вирусологический ответ (n=60).

2. Анализ безопасности (n=60).

Результаты и их обсуждение. Вирус гепатита С — уникальный адаптоген, который способен ускользнуть от иммунного контроля, создавая новые генетические и антигенные варианты, задерживая формирование Т-хелперного и Т-киллерного ответов при остром гепатите С, что способствует в 70–

85% случаев переходу в хроническую форму, возможности вызывать реинфекцию у выздоровевших людей [16]. Такой высокий процент хронизации заставляет задуматься об эффективных средствах борьбы с ХГС. В настоящее время проводятся широкие дискуссии о правильном выборе препаратов, доз, схем лечения, критериев оценки ПВТ [17].

В соответствии с российскими и международными рекомендациями все коинфицированные пациенты, у которых обнаруживается репликация РНК вируса гепатита С, должны получать терапию ХГС [18, 19].

Целью противовирусной терапии ХГС является достижение устойчивого подавления репликации вируса, что в свою очередь позволяет остановить прогрессирование заболевания, увеличивая, таким образом, продолжительность и качество жизни пациентов [20].

При выборе схемы терапии и прогноза эффективности лечения ХГС важное клиническое значение имеет определение генотипов вируса. В Российской Федерации в основном выявляются генотипы 1, 2 и 3 вируса гепатита С. Среди пациентов с генотипом 1 более чем в 90% случаев в России обнаруживают генотип 1b, тогда как в странах Северной Америки и Европы — 1a. У больных с генотипом 3 в подавляющем большинстве случаев выявляют субтип 3a [13].

В структуре коинфицированных больных в Новгородской области чаще встречаются субтипы 3a и 1b. Это связано с заносом вируса гепатита С с генотипами 3a и 1b в среду потребителей инъекционных наркотиков и лавинообразным распространением вируса в данной ячейке общества [21].

ПегИНФ+РБВ — это вариант лечения ХГС у коинфицированных пациентов. В данном исследовании применялись стандартные схемы терапии с использованием пегинтерферона альфа-2a (пегасис) в фиксированной дозировке 180 мкг в неделю, пегинтерферона альфа-2в (пегинтрон) из расчета 1,5 мкг/кг массы тела в неделю и рибавирин в дозе 1000 мг/сут при массе тела <75 кг и 1200 мг — при массе тела >75 кг в сутки внутрь, независимо от генотипа.

Длительность терапии преимущественно составила 48 недель. При отсутствии существенного снижения уровня РНК вируса гепатита С через 12 недель лечения (менее чем на 2 lg МЕ/мл от исходных значений) терапию прекращали. Учитывая длительность и сложность терапии, в данное исследование были включены 60 пациентов с длительным периодом наблюдения после

курса противовирусной терапии. Все больные получали терапию ХГС впервые. После завершения курса ПВТ для определения УВО все пациенты наблюдались в течение 24 недель.

Известно, что эффективность противовирусной терапии зависит от генотипа вируса гепатита С. Среди пролеченных больных генотипическая структура ХГС распределилась следующим образом: 1b генотип — 61,6%, 1a генотип — 5%, 1a+b генотип — 1,66%, 2 генотип — 6,7%, 3 генотип — 25% (табл. 1). Следовательно, среди коинфицированных, получивших противовирусную терапию ХГС, преобладает генотип 1 (68,3%).

Таблица 1
Исходные демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметры	Относительный показатель, %	
HCV генотип 1b	61,6	68,3
HCV генотип 1a	5,0	
HCV генотип 1a+b	1,66	
HCV генотип 2		6,7
HCV генотип 3		25,0
Мужчины		61,6
Женщины		38,4
Возраст <35 лет		58,3

Из числа пролеченных коинфицированных пациентов на долю мужчин приходилось 61,6%. Средний возраст пациентов составил $32,5 \pm 0,86$ года. Причем 58,3% больных были моложе 35 лет (см. табл. 1). Преимущественно все пациенты имели стаж инфицирования более 5 лет.

Преобладающее число пациентов (95%) на момент назначения ПВТ находились на 3 и 4А стадиях ВИЧ-инфекции (40 и 17 больных соответственно). По одному пациенту были зарегистрированы на стадиях 2А, 4Б, 4В. У пациентов на 4Б и 4В стадиях в анамнезе — пневмоцистная пневмония и стафилококковый сепсис. Оба находились на антиретровирусной терапии (АРВТ). Противовирусная терапия пациентов на стадиях 2А и 4В была эффективной, у них был достигнут устойчивый вирусологический ответ.

Наиболее характерной жалобой до начала лечения у больных являлась слабость (61,7%), четверть пациентов жаловались активно на снижение работоспособности, быструю утомляемость (20%), затрудняющую выполнение привычной работы. Второй по значимости была жалоба больных на тяжесть, неприятные ощущения и ноющие боли в правом под-

реберье (18,3%). У всех больных регистрировалась гепатомегалия, а у 30% пациентов печень выступала из-под края реберной дуги более чем на 5 см. У 36,7% пациентов выявлена спленомегалия.

В ходе проведенного анализа УВО был достигнут у 55% пациентов.

Общая частота УВО у пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС, составила 57,58% у пациентов, инфицированных генотипом 2 — 9,09%, генотипом 3 — 33,34%. В данном исследовании частота УВО среди коинфицированных, имеющих генотип 1, регистрировалась чаще, чем представлено в литературных данных. По данным проведенного анализа, УВО ассоциирован с молодым возрастом: у лиц до 35 лет УВО достигнут в 93,94% случаев, тогда как у лиц старше 35 лет положительный эффект достигнут лишь в 6,06% случаев (табл. 2).

Таблица 2
Показатели, оказывающие влияние на достижение УВО (n=33)

Показатели	n	УВО, %	p
Генотип ВГС			
1b	19	57,58	—
2	3	9,09	
3	11	33,34	
Возраст			
Менее 35 лет	31	93,94	<0,001
Более 35 лет	2	6,06	

При исследовании было предусмотрено проведение биохимического анализа крови на каждом плановом визите — в первый месяц лечения 2 раза, далее — 1 раз в месяц. На основании сывороточной концентрации АЛТ, отражающей степень цитолитических процессов в печени, оценивалась частота достижения биохимического ответа. У большинства пациентов нормализация уровня АЛТ происходила к 12-й неделе терапии независимо от генотипа вируса. Вместе с тем данное исследование показало, что на развитие УВО в значительной степени влияло наличие маркеров воспаления в печени до начала противовирусной терапии: 87,9% — у лиц с признаками цитолитической активности (повышение уровня АЛТ выше нормы) и лишь у 12,1% лиц с их отсутствием (табл. 3).

Помимо этого, на развитие УВО влияло наличие низкой репликативной активности вируса гепатита С — 51,52% (см. табл. 3).

Частота УВО оказалась несколько выше у мужчин (57,58%), чем у женщин (42,43%). Такие фак-

Таблица 3
Показатели, оказывающие влияние на достижение УВО (n=33)

Показатели	n	УВО, %	p
АЛТ			
Норма	4	12,13	<0,01
Меньше 5 норм	22	66,67	
Больше 5 норм	7	21,22	
РНК ВГС, МЕ/мл			
Меньше 500 000	17	51,52	<0,05
Больше 500 000	16	48,49	

торы, как возраст моложе 35 лет, базовый повышенный уровень АЛТ, низкая репликативная активность вируса гепатита С, являлись независимыми факторами, влияющими на достижение УВО.

Из факторов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, мы рассматривали: уровень CD4-клеток, вирусную нагрузку по РНК ВИЧ, наличие приема антиретровирусных препаратов и продолжительность лечения АРВТ.

Таблица 4
Показатели, оказывающие влияние на достижение УВО (n=33)

Показатели	n	УВО, %	p
CD4, кл/мкл			
Менее 200	—	—	<0,01
200–350	3	9,09	
350–500	10	30,31	
Более 500	20	60,61	
РНК ВИЧ, копий/мл			
Менее 60 000	30	90,91	<0,01
Более 60 000	3	9,09	
АРВТ			
АРВТ-	28	84,8	<0,01
АРВТ+	5	15,2	
Стаж АРВТ			
Меньше 1 года	1	20	—
1–3 года	1	20	
Больше 3 лет	3	60	

Как видно из таблицы 4, высокий уровень CD4-лимфоцитов был сопоставим с частотой УВО. Устойчивый вирусологический ответ чаще регистрировался у пациентов с уровнем CD4-клеток >350 кл/мкл. Вероятность достижения УВО при уровне CD4-лимфоцитов >500 кл/мкл значительно увеличивалась. Однако в исследовании была отмечена обратная взаимосвязь между уровнем РНК ВИЧ и УВО. УВО (90,91%) чаще регистри-

ровался у пациентов с низкой репликативной активностью РНК ВИЧ (<60 000 копий/мл). А в группе пациентов с высокой репликацией — РНК ВИЧ >60 000 копий/мл — УВО был достигнут в 9,09% случаев. Данная тенденция не была подтверждена в группе пациентов, получающих АРВТ и имеющих подавленную репликацию ВИЧ.

У пациентов, получающих АРВТ, на фоне которой, несмотря на подавление репликации ВИЧ, УВО был достигнут только в 15,15% случаев, в то время как в группе с АРВТ «наивных» пациентов частота УВО составила 84,85%. По всей вероятности, у пациентов с более продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции, несмотря на АРВТ, наблюдается неадекватность некоторых функций иммунной системы, участвующих в клиренсе вируса гепатита С на фоне терапии ПегИФН+РБВ. Нельзя также исключить возможность фармакодинамических взаимодействий между препаратами для лечения ХГС и ВИЧ-инфекции. В частности, это касается взаимодействий между РБВ и препаратами из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, которые могут приводить к ослаблению активности РБВ.

Одним из основных недостатков терапии ПегИФН+РБВ является развитие нежелательных явлений, в том числе серьезных — анемия, тромбоцитопения, нейтропения, депрессия и другие нервно-психические расстройства. При анализе безопасности оценивались любые отклонения в самочувствии и лабораторных показателях пациентов. Жалобы на развитие нежелательных явлений во время лечения предъявляли 61,7% пациентов. Вместе с тем все зарегистрированные нежелательные явления (табл. 5) были типичными для терапии препаратами ПегИФН и РБВ.

Наиболее частой нежелательной реакцией являлось появление гриппоподобного синдрома, имевшего четкую временную связь с инъекцией ПегИФН. Гриппоподобный синдром характеризовался лихорадкой, головной болью, ломотой в теле, возникающими в течение нескольких часов после введения ПегИФН и сохраняющимися, как правило, не более 2–3 суток. Выраженность данной симптоматики регрессировала по мере увеличения длительности терапии. Гриппоподобный синдром наблюдался у 20% пациентов.

К часто встречавшимся нежелательным явлениям относились: утомляемость (16,7%), которую отмечали в течение всего курса терапии; головная боль и головокружение; различные изменения со

стороны психики (в основном в виде депрессии и раздражительности); кожный зуд, интенсивность которого была различной; сухость и шелушение кожи; выпадение волос; снижение массы тела; тошнота; боли в животе.

Из лабораторных отклонений наиболее частыми нежелательными явлениями были нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы, проявлявшиеся преимущественно лейкопенией (15%), нейтропенией (1,67%), анемией (6,67%), а также снижением числа лимфоцитов (5,0%) и тромбоцитов (3,33%). Несмотря на это, в данном исследовании нежелательные явления регистрировались нечасто и были легко скорректированы.

Таблица 5
Частота основных нежелательных явлений,
развившихся на фоне терапии

Нежелательные явления	ПегИФН+РБВ, % (n=60)
Астения (слабость, вялость, усталость)	16,7
Гриппоподобный синдром	20,0
Снижение массы тела	6,67
Гипотиреоз	1,67
Головная боль	5,0
Депрессия	8,33
Раздражительность, агрессия	1,67
Нарушение сна	1,67
Тошнота	3,33
Боли в животе	1,67
Зуд кожи	1,67
Сыпь	1,67
Сухость кожных покровов	1,67
Миалгия	3,33
Выпадение волос	5,0
Лейкопения	15,0
Нейтропения	1,67
Лимфопения	5,0
Тромбоцитопения	3,33
Анемия	6,67

В течение терапии были зарегистрированы 2 серьезных нежелательных явления. У одного пациента вначале возникла необходимость в снижении дозы РБВ, вследствие развития анемии, в последующем он досрочно выбыл из исследования в связи с развитием анемии 4-й степени тяжести (связь с ПВТ возможная). Второй пациент выбыл из исследования в связи с диагностированным инфильтративным туберкулезом легких (связь с ПВТ сомнительная).

Заключение. Распространенность вирусного гепатита С, как в России, так и мире, остается

высокой, несмотря на значительный прогресс в лечении этого тяжелого заболевания, обусловленный появлением новых высокоэффективных препаратов ППД, в том числе пангенотипических. Тем не менее, согласно последним международным рекомендациям по лечению гепатита С, генотипирование вируса остается обязательным этапом диагностики заболевания, так как выбор схемы терапии и прогноз ее эффективности зависит от выявленного у пациента генотипа. Из-за высокой стоимости и, соответственно, малой доступности препаратов ППД широко применяемой схемой лечения на данный момент в России остается комбинированная терапия ПегИИНФ+РБВ, которая демонстрирует различную эффективность в отношении разных генотипов вируса.

Стандартная противовирусная терапия ПегИФН+РБВ — это доступный метод, который сегодня позволяет вылечить ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов. Об эффективности терапии судят по достижению устойчивого вирусологического ответа. Такие факторы, как возраст моложе 35 лет, базовый повышенный уровень АЛТ, низкая репликативная активность вируса гепатита С, являются независимыми факторами, влияющими на достижение УВО. Данное исследование указывает на то, что противовирусную терапию ХГС нужно начинать на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции, не дожидаясь развития продвинутых стадий и необходимости назначения АРВТ. Терапия в целом переносилась неплохо, нежелательные явления регистрировались нечасто и были легко скорректированы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Csete J., Elliott R., Fischer B. «Viral Time Bomb»: Health and Human Rights Challenges in Addressing Hepatitis C in Canada. Toronto: Canadian HIV/AIDS Legal Network, Centre for Addictions Research of BC and Centre for Applied Research in Mental Health and Addiction. Canada, 2008. 22 p. URL: <http://www.aidslaw.ca/site/wp-content/uploads/2013/11/ViralTimeBomb-ENG.pdf> (November 22, 2015).
2. Guidelines on diagnostics and treatment of hepatitis C in adults. Moscow: Russian Federation viral hepatitis expert group, 2013.
3. Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты в России // Мир вирусных гепатитов. 2003. Т. 7, № 8. С. 9–11. [Onishchenko G.G., Shakhgildyan I.V., Mikhailov M.I. Viral hepatitis in Russia. *World of Viral Hepatitis*. 2003. Vol. 7, No. 8. pp. 9–11 (In Russ.)].
4. Platt L., Easterbrook P., Gower E., McDonald B., Sabin K., McGowan C., Yanny I., Razavi H., Vickerman P. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis*, 2016, Vol. 16, No. 7, pp. 797–808.
5. Кравченко А.В., Канестри В.Г., Куимова У.А., Ладная Н.Н. Терапия хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации: достижения и перспективы // V конференция по ВИЧ/СПИДУ в Восточной Европе и Центральной Азии: тезисы докладов, 23–25 марта 2016. Москва, 2016. С. 70–71. [Kravchenko A.V., Kanestri V.G., Kuimova U.A., Ladnaya N.N. Therapy of chronic hepatitis C in HIV infected patients in the Russian Federation: achievements and prospects. *V Conference on HIV/AIDS in Eastern Europe and Central Asia, Abstracts of Papers, March 23–25, Moscow, 2016, pp. 70–71 (In Russ.)*].
6. Benhamou Y., Bochet M., Martino D. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *J. Hepatology*, 1999, Vol. 30, No. 4, pp. 1054–1058.
7. Kramer J.R., Kowalkowski M.A., Duan Z., Chiao E.Y. The effect of HIV viral control on the incidence of hepatocellular carcinoma in veterans with hepatitis C and HIV coinfection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2015, Vol. 68, No. 4, pp. 456–462.
8. Alter M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J. Hepatology*, 2006, Vol. 44, pp. s6–s9.
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. Viral Hepat.*, 2013, Vol. 20, No. 12, pp. 829–837.
10. Simmons B., Saleem J., Heath K., Cooke G.S., Hill A. Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 61, No. 5, pp. 730–740.
11. Hatzakis A., Chulanov V., Gadano A.C. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J. Viral Hepat.*, 2015, Vol. 22, Suppl. 1, pp. 26–45.
12. Wedemeyer H., Dore G.J., Ward J.W. Estimates on HCV disease burden worldwide — filling the gaps. *J. Viral Hepat.*, 2015, Vol. 22, Suppl. 1, pp. 1–5.
13. Чуланов В.П. Эпидемиология хронического гепатита С. Современные возможности молекулярной диагностики и мониторинга заболевания // Хронический гепатит С — новые возможности прямой противовирусной терапии: обучающий семинар BMS, 24 июня. Москва, 2016 (устное сообщение). [Chulanov V.P. Epidemiology of chronic hepatitis C. Modern capabilities of molecular diagnosis and monitoring of disease. *Chronic hepatitis C — new opportunities for direct antiviral therapy: Seminar BMS, 24 June, Moscow, 2016 (Oral presentation) (In Russ.)*].
14. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, 2011, No. 55, pp. 245–264.
15. The European Association for the Study of the Liver (EASL). *Recommendations on treatment of hepatitis C*, 2015.

16. Seef L.B., Hoofnagle J.H. The National Institute of Health Consensus Development Conference Management of Hepatitis C 2002. *Clin. Liver Dis.*, 2003, No. 7, pp. 261–285.
17. Сюткин В.Е. Новые возможности увеличения эффективности противовирусной терапии больных ХГС // Инфекционные болезни. 2009. Т. 7, № 2. С. 55–59. [Syutkin V.E. New opportunities to increase the effectiveness of antiviral therapy for CHC patients. *Infectious Diseases*, 2009, Vol. 7, No. 2, pp. 55–59 (In Russ.)].
18. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г., Шахгильдян И.В., Козырина Н.В., Буравцова В.В., Нарсия Р.С., Хохлова О.Н., Покровская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Куимова У.А., Попова А.А., Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Васильева И.А., Зими́на В.Н. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией 2015 // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015. № 6, Приложение. 120 с. [Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G., Shakhgildyan I.V., N. Kozyrina N.V., Buravtsova V.V., Nursiya R.S., Khokhlova O.N., Pokrovskaya A.V., Efremova O.S., Konnov V.V., Kuimova U.A., Popova A.A., Voronin E.E., Afonina L.Yu., Vasil'eva I.A., Zimina V.N. Protocols dispensary observation and treatment of patients with HIV-infection 2015. *Epidemiology and Infectious Diseases. The Actual Issues*, 2015, No. 6, Suppl., 120 p. (In Russ.)].
19. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS) January 28, 2016 [Электронный ресурс]. URL: <http://AIDSinfo.nih.gov>.
20. Yu M.L., Lin S.M., Chuang W.L. A sustained virological response to interferon/ribavirin reduces hepatocellular carcinoma and improves survival in chronic hepatitis C a nationwide, multicenter study in Taiwan. *Antivir. Ther.*, 2006, No. 11, pp. 985–994.
21. Азовцева О.В., Архипова Е.И., Архипов Г.С. Клинико-генотипическая характеристика коинфекции вирусного гепатита С и ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. Т. 2, № 2. 2010. С. 42–47. [Azovtzeva O.V., Arkhipova E.I., Arkhipov G.S. Clinical and genotypic characteristics of coinfection of hepatitis C virus and HIV. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, Vol. 2, No. 2, 2010, pp. 42–47 (In Russ.)].

Статья поступила 25.07.2017 г.

Контактная информация: Азовцева Ольга Владимировна, e-mail: olga-azovtseva@mail.ru

Коллектив авторов:

Азовцева Ольга Владимировна — к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», 173003, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, 41, e-mail: olga-azovtseva@mail.ru;

Архипов Георгий Сергеевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», 173003, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, 41, e-mail: agserg05@mail.ru;

Трофимова Татьяна Сергеевна — врач-инфекционист, зав. лечебно-консультативным отделом ГОБУЗ «Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер», 173000, Великий Новгород, ул. Посольская, 2, (8162) 63-05-95, e-mail: helper_org@mail.ru.