

УДК 616.9:616-08-039.73

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-45-52>

КАТАМНЕСТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ВЛИЯНИЯ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННОЙ ВИЧ/ВГС-ИНФЕКЦИИ

© В. Х. Фазылов*, Э. Р. Манапова, В. О. Акифьев

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Татарстан, Россия

Цель исследования: катамнестический анализ эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С при сочетанном течении с ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование в течение $8 \pm 0,43$ лет было включено 145 пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией.

Результаты. На противовирусной терапии ХГС пегилированными интерферонами и рибавирином находились 55% пациентов. Частота достижения стойкого вирусологического ответа составила 73% (при благоприятных генотипах интерлейкина-28В — 85%, при неблагоприятных — 63% ($p=0,028$)); частота рецидивов — 27%. Уровень вирусной нагрузки РНК ВИЧ и количество пациентов с вторичными заболеваниями оказались выше при естественном течении ВГС/ВИЧ-инфекции при благоприятных генотипах ИЛ-28В по сравнению с группами сравнения ($p<0,05$).

Заключение. Течение хронического гепатита С после терапии оказалось более легким при благоприятных генотипах ИЛ-28В. ВИЧ-инфекция протекала тяжелее при отсутствии противовирусной терапии хронического гепатита С.

Ключевые слова: интерферонотерапия, хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, интерлейкин-28В

*Контакт: Фазылов Вильдан Хайруллаевич, fazylov47@inbox.ru

CATAMNESTIC DATA ON THE EFFECT OF INTERFERON THERAPY ON THE COURSE OF COMBINED HIV/HCV-INFECTION

© Vildan Kh. Fazylov*, Elvira R. Manapova, Vadim O. Akifev

Kazan State Medical University, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

Aim: catamnestic analysis of the effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C in combination with HIV infection.

Materials and methods. A retrospective study included 145 patients with combined HCV/HIV infection for $8 \pm 0,43$ years.

Results. 55% of patients received antiviral therapy for chronic hepatitis with pegylated interferons and ribavirin. The frequency of achieving a stable virological response is 73%. Persistent virological response with favorable IL-28B genotypes was detected in 85% of cases, with unfavorable genotypes less frequently — in 63% ($p=0,028$); the relapse rate is 27%. The level of HIV RNA viral load and the frequency of patients with secondary diseases was higher in patients with natural HCV/HIV infection with favorable interleukin-28B genotypes compared to other comparison groups ($p<0,05$).

Conclusion. The course of chronic hepatitis C after therapy was more positive with favorable IL-28B genotypes. HIV infection was more severe in the absence of antiviral therapy for chronic hepatitis C.

Key words: interferon therapy, chronic hepatitis C, HIV infection, interleukin-28B

*Contact: Fazylov Vildan Khairullaevich, fazylov47@inbox.ru

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Акифьев В.О. Катамнестические данные влияния интерферонотерапии на течение сочетанной ВИЧ/ВГС-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 1. С. 45–52, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-45-52>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Fazylov V.Kh., Manapova E.R., Akifev V.O. Catamnestic data on the effect of interferon therapy on the course of combined HIV/HCV-infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021. Vol. 13, No. 1. P. 45–52, <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-1-45-52>.

Введение. Наиболее частой причиной поражения печени у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), является хронический гепатит С (ХГС), при этом частота коинфицирования может достигать 30–60%, а у лиц, употребляющих внутривенно наркотические средства, — 90% [1, 2]. На фоне схожих подходов к противовирусной терапии (ПВТ) ХГС у инфицированных и неинфицированных ВИЧ пациентов прогноз исходов ПВТ затрудняется при сочетанном течении вирусного гепатита С (ВГС) и ВИЧ¹. Важнейшим звеном, влияющим на клиническое течение и ответ на лечение как ВИЧ-инфекции, так и ХГС, является система интерферонов в совокупности с регулирующими ее цитокинами [3]. Один из наиболее известных — интерферон-альфа (ИФН- α) — активно участвует в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции, определяя клиническое течение ВГС/ВИЧ-инфекции как на фоне лечения гепатита, так и после него [4]. Второй — интерлейкин-28В (ИЛ-28В), относящийся к интерферонам 3 типа, был открыт в 2009 г. D. Ge и соавт. [5], что в ходе дальнейших исследований позволило прогнозировать течение ВГС и ответ на противовирусную терапию [6, 7]. Доказана связь аллеля G полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В с неэффективностью противовирусной терапии у моноинфицированных ВГС пациентов и при ВГС/ВИЧ-инфекции [8, 9]. Данные V. Soriano и соавт. говорят о меньшей доле пациентов-носителей генотипа СС с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, зараженных HCV-1, по сравнению с носителями СТ и ТТ rs12979860 (44 и 68% соответственно), тогда как HCV-3 определялся чаще среди носителей генотипа СС, чем у носителей СТ и ТТ (43 и 19%). По данным W. Nou и соавт., ИЛ-28В способен влиять на ВИЧ путем ингибирования репликации посредством внутриклеточных и внеклеточных механизмов [10]. Результаты исследований последних лет поддерживают теорию о контроле обеих инфекций с участием ИЛ-28В [11], а также указывают на связь между полиморфизмом гена ИЛ-28В и иммунологическим ответом у ВИЧ-инфицированных пациентов на антиретровирусной терапии (АРВТ) [12].

Существуют данные об иммуноопосредованном влиянии ИФН- α на прогрессирование ВИЧ-инфекции при его экзогенном введении на фоне лечения ХГС [13]. В работе A. Jorge и соавт. уста-

новлено значительное подавление ВН РНК ВИЧ при использовании ИФН- α в сочетании с зидовудином и зальцитабином по сравнению со схемой без использования ИФН- α [14].

Цель: катаристический анализ эффективности ПВТ ХГС при сочетанном течении с ВИЧ с учетом генотипирования ВГС и по ИЛ-28В.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование в течение $8 \pm 0,43$ лет было включено 145 пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией в возрасте 41 [38; 45] года, мужчин было 72%, парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции отмечался в 82% случаев. Срок инфицирования ВИЧ составили 14 [10; 18] лет, ВГС — 15 [12; 19] лет. Медиана уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до начала противовирусной терапии ХГС у мужчин составила 71 [43; 96] Ме/л, у женщин — 78 [46; 99] Ме/л; исходные показатели активности ХГС определялись высокой вирусной нагрузкой рибонуклеиновой кислоты (ВН РНК), ВГС $>400\,000$ Ме/мл была у 107 (74%) наблюдающихся; генотипы ВГС распределились следующим образом: 1a — 65% (n=100), 1b — 12% (n=17), 3a — 23% (n=33). По результатам фиброэластометрии печени (по METAVIR) степень фиброза не превышала F3 (12,5 кПа). На АРВТ находились 41% пациентов (с приверженностью более 95%), терапия первой линии была представлена сочетанием двух препаратов нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) в 65% (n=39) случаев, двух НИОТ и ингибитора протеазы (ИП) — в 35% (n=21).

Среди пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией частота благоприятных вариантов генотипов СС полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28 составила 33% (СС/ТТ; n=48), неблагоприятных — СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 и TG и GG полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В — 67% (не СС/ТТ; n=97). Частота благоприятных генотипов ИЛ-28В при генотипах 1a/1b ВГС составила 26% (n=29), неблагоприятных — 71% (n=83); благоприятные генотипы ИЛ-28В при генотипе 3a ВГС встречались в 58% (n=19) случаев, неблагоприятные — 42% (n=14), при этом статистически значимое различие обнаружено по частоте встречаемости благоприятных генотипов

¹ Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. 96 с. [Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2017, 96 p. (In Russ.)].

ИЛ-28В при генотипе 3а ВГС по сравнению с генотипами 1а/1b ВГС ($p < 0,001$).

Противовирусную терапию ХГС пегилированными интерферонами и рибавирином получали 55% пациентов ($n=80$), среди которых генотип 3а ВГС выявлен у 36% ($n=29$) пациентов, 1а/1b — у 64% ($n=51$). К моменту начала ПВТ ХГС находились на АРВТ 55% ($n=44$) пациентов, среди которых медиана ВН РНК ВИЧ составила 68 [18; 4377] коп/мл, CD4+-лимфоцитов — 591 [512; 802] кл/мкл; АРВТ не получали 45% ($n=36$) наблюдающихся, медиана ВН РНК ВИЧ среди них — 17 000 [8700; 22 500] коп/мл, CD4+-лимфоцитов — 556 [504; 694] кл/мкл. Частота благоприятных генотипов гена ИЛ-28В составила 42,5% ($n=34$), среди них генотип 3а ВГС обнаружен у 53% ($n=18$), 1а/1b — у 47% ($n=16$); частота неблагоприятных генотипов составила 57,5% ($n=46$), генотип 3а ВГС — 24% ($n=11$), 1а/1b — 76% ($n=35$).

Основные критерии исключения из исследования: выраженная сопутствующая патология (сердечно-сосудистая, эндокринной системы, почек, легких и т.д.), аутоиммунные и другие хронические декомпенсированные системные заболевания; микст-гепатиты; цирроз печени, а также фиброз больше F3 (по результатам фиброэластометрии по шкале METAVIR или биопсии); алкоголизм или прием спиртных напитков, психоактивных веществ (ПАВ); нейтропения < 1500 кл/мкл, тромбоцитопения < 90 тыс. кл/мкл, низкая концентрация гемоглобина (для женщин < 120 г/л, для мужчин < 130 г/л).

Клинико-эпидемиологическая диагностика ВИЧ-инфекции осуществлялась в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции», методическими рекомендациями Минздравсоцразвития РФ «О проведении обследования на ВИЧ-инфекцию» от 06.08.2007 г. (№ 5950-РХ). Сопутствующая патология выявлялась на основании данных анамнеза, анализа амбулаторных карт и консультаций специалистов на основании приказа МР РФ от 24.12.2012 г. (№ 1511н) «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)». Диагноз «ВИЧ-инфекция» подтверждали при выявлении антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов НПО «Диагностические системы» г. Н. Новгород и антигена p24. Спектр антител к антигенам ВИЧ: gp160, gp 110/120, gp 41 (env ВИЧ-1); p55, p 40,

p24/25, p18 (gag ВИЧ-1); p68, p52, p34 (pol ВИЧ-1) определяли методом иммунного блота с использованием тест-систем «New LAV Blot I» производства BioRad (Франция). РНК вируса гепатита С (с генотипированием) и РНК ВИЧ в плазме периферической крови определяли в лаборатории молекулярно-биологических исследований методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на анализаторах COBAS TaqMan 48 (Hoffman-La-Roche, Швейцария), Abbott m2000rt (Abbott Biosystems, США). Чувствительность качественного метода ПЦР для обнаружения РНК ВГС составляла 150 МЕ/мл, количественного — от 15 до 200 МЕ/мл; для определения РНК ВИЧ порог составил 150 коп/мл. Наличие маркеров вируса гепатита В исключено на основании ИФА и ПЦР. Фенотипирование лимфоцитов проводилось при помощи метода прямой реакции иммунофлуоресценции с моноклональными антителами (мкАТ) фирмы «Becton Dickinson» (США). Применялся BD Мультитест 6-цветный TBNK реагент (Becton Dickinson, USA), содержащий мкАТ CD3, CD4, CD8. Учет реакции иммунофлуоресценции осуществлялся с помощью проточного цитофлуориметра FACScanto II (Becton Dickinson, USA). Эластометрию печени выполняли с помощью аппарата «Фиброскан» производства (EchoSens, Франция). Результат (эластичность печени) определяли в килопаскалях (кПа); стадия фиброза оценивалась от 0 до 4 баллов по шкале METAVIR. Биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе FURUNO SA-180 (FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония) с использованием стандартизованных реагентов для определения активности АЛТ (ЗАО «ДИАКОН-ДС», Московская область), с внутрилабораторным контролем качества на мультикалибраторе TruCal U. Вторичные заболевания и сопутствующая патология устанавливались на основании эпидемиологических, клинико-лабораторных и инструментальных данных. Протокол клинико-лабораторного обследования принят Республиканским Комитетом по этическим вопросам при МЗ РТ (протокол № 6).

Для выявления полиморфизма единичных нуклеотидов в локусах rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В у пациентов применялся набор реагентов «АмплиСенс Геноскрин-IL28В-FL» в лаборатории вирусных гепатитов отделения молекулярной диагностики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии (Москва).

Статистическая обработка данных осуществлялась посредством программ MS Excel 7.0, STATISTICA 10.0. Для проверки статистических гипотез о различиях относительных и абсолютных частот применялся критерий хи-квадрат, сравнение малых чисел проводили с помощью точного критерия Фишера. Количественные показатели представлены в виде медиан (Me) с указанием 25-го и 75-го квартилей [Q1; Q3]. Нормальность распределения признака в вариационном ряду выявлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Гипотеза о равенстве генеральных средних в сравниваемых выборках, не подчиняющихся закону нормального распределения, проверялась с использованием непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни. При нормальном распределении признака для сравнения показателей применяли t-критерий Стьюдента. Отклонение нулевой гипотезы происходило при пороговом уровне статистической значимости $p=0,05$.

Результаты и их обсуждение. Частота достижения стойкого вирусологического ответа (СВО) после лечения ХГС составляла 73% ($n=58$), при этом среди пациентов с генотипом 3a ВГС СВО достигался в 89% случаев — чаще, чем при 1a/1b генотипах ВГС — 63% ($p=0,01$). Частота СВО в группе пациентов на АРВТ составила 75%, в группе без АРВТ — 69% ($p>0,05$). Противовирусная терапия ХГС с использованием комбинации пегилированных интерферонов и рибавирина показала свою эффективность с частотой достижения СВО в 50–77% случаев, при этом среди пациентов, достигших СВО, аналогично текущему исследованию преобладает генотип 3a ВГС (87–89%); эффективность же ПВТ ХГС при генотипе 1 ВГС приближается к 67% [15, 16]. Выявлено различие по частоте СВО в зависимости от пола — он чаще достигался среди мужчин (74% среди мужчин и 70% среди женщин), тогда как в схожих исследованиях преобладали женщины — 55–81% против 48–76% среди мужчин [16].

СВО при благоприятных генотипах ИЛ-28В выявлен в 85% случаев ($n=29$); среди пациентов с неблагоприятными генотипами СВО достигнут только в 63% ($n=29$) случаев. Генотип 3a ВГС среди пациентов, достигших СВО, с благоприятными генотипами гена ИЛ-28В встречался в 59% случаев (1a/1b — 41%), тогда как среди пациентов с неблагоприятными генотипами гена ИЛ-28В генотип 3a ВГС выявлялся лишь в 31% случаев, 1a/1b — в 69%. Полиморфизм единичных

нуклеотидов в аллелях rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В оказывал существенное влияние на частоту достижения СВО у пациентов в частности при сочетанном инфицировании вирусом гепатита С и ВИЧ в схожих исследованиях, в которых также наблюдалось преобладание пациентов, достигших СВО с благоприятными генотипами ИЛ-28В [6, 7].

Статистически значимое различие обнаружено по частоте СВО, который чаще достигался при благоприятных генотипах гена ИЛ-28В по сравнению с группой пациентов с неблагоприятными генотипами ($p=0,028$). Генотип 3a ВГС встречался чаще среди пациентов с благоприятными генотипами, достигших СВО ($p=0,035$).

Рецидив определен у 27% пациентов (преимущественно при генотипах 1a/1b ВГС ($p=0,01$)), при этом все случаи зафиксированы в течение 5 лет после проведенной ПВТ ХГС. Частота при благоприятных генотипах — 15%, среди которых генотип ВГС 3a — 20%; 1a/1b — 80%; при неблагоприятных генотипах — 37%, генотипы ВГС: 3a — 12%, 1a/1b — 88%. Рецидивы в группе пациентов на АРВТ встречались в 25% случаев, в группе без АРВТ — 31% ($p>0,05$). Согласно данным схожих исследований пятилетний риск развития рецидивов при сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции находится в диапазоне 15–30%. Примечательно, что рецидивы при моноинфицировании ВГС регистрируются реже — порядка 10% случаев, что указывает на изначально более неблагоприятный прогноз эффективности ПВТ ХГС при сочетании с ВИЧ [17, 18].

В дальнейшем была проведена сравнительная оценка основных показателей, касающихся течения ВИЧ-инфекции, в течение $8\pm 0,43$ лет наблюдения: уровней ВН РНК ВИЧ, CD4+ -лимфоцитов, количества вторичных заболеваний — при этом показатели оценивались внутри двух категорий групп, в том числе при разделении на генотипы ИЛ-28В (таблица). Первая категория — без АРВТ, включающая в себя две группы: 1-я — естественное течение ВГС/ВИЧ-инфекции (пациенты без ПВТ и без АРВТ), 2-я — пациенты, получившие ПВТ ХГС и достигшие СВО; вторая категория — на АРВТ, также включающая в себя две группы: 3-я — пациенты, получившие ПВТ ХГС и достигшие СВО; 4-я — не получившие ПВТ ХГС.

У пациентов при естественном течении ВГС/ВИЧ-инфекции медиана ВН РНК ВИЧ составила 77 200 [31 000; 195 025] коп/мл, CD4+ -лимфоцитов — 261 [188; 382] кл/мкл; доля пациентов

Таблица

Распределение пациентов в зависимости от терапии и генотипирования по ИЛ-28В

Table

Distribution of patients depending on therapy and genotyping according to IL-28B

Без АРВТ n=63				На АРВТ n=60			
Без ПВТ (группа №1) n=35		На ПВТ с СВО (группа №2) n=28		На ПВТ с СВО (группа №3) n=30		Без ПВТ (группа №4) n=30	
СС/ТТ n=14	He СС/ТТ n=21	СС/ТТ n=16	He СС/ТТ n=12	СС/ТТ n=11	He СС/ТТ n=19	СС/ТТ n=11	He СС/ТТ n=19

с вторичными заболеваниями — 34% (n=12). При благоприятных генотипах медиана ВН РНК ВИЧ составила 167 850 [30 325; 257 125] коп/мл, CD4+лимфоцитов — 241 [184; 290] кл/мкл; доля пациентов с вторичными заболеваниями — 43% (n=6); структура вторичных заболеваний: туберкулез легких, опоясывающий герпес и кандидоз полости рта — по 33,3%. При неблагоприятных генотипах медиана ВН РНК ВИЧ — 66 450 [32 600; 190 075] коп/мл, CD4+лимфоцитов — 269 [192; 408] кл/мкл; пациенты с вторичными заболеваниями встречались в 29% случаев (n=6), среди которых туберкулез легких установлен 40% у пациентов, кандидоз урогенитальный — 33%, опоясывающий герпес — 27%.

Среди пациентов 2-й группы медиана ВН РНК ВИЧ составила 60 750 [18 375; 138 500] коп/мл, CD4+лимфоцитов — 244 [198; 324] кл/мкл; доля пациентов с вторичными заболеваниями — 21% (n=6). В этой же группе, но при разделении на генотипы ИЛ-28В, были получены следующие данные: у пациентов при благоприятных генотипах медиана ВН РНК ВИЧ составила 77 900 [8600; 133 700] коп/мл, CD4+лимфоцитов — 291 [192; 414] кл/мкл; пациенты с вторичными заболеваниями встречались в 31% случаев (n=5); в структуре вторичные заболевания распределились следующим образом: кандидоз урогенитальный и опоясывающий герпес — 40%, туберкулез легких — 20%. В группе с неблагоприятными генотипами медиана ВН РНК ВИЧ — 46 600 [43 700; 141 450] коп/мл, CD4+лимфоцитов — 240 [216; 260] кл/мкл; доля пациентов с вторичными заболеваниями — 8% (один пациент с опоясывающим герпесом).

Статистически значимое различие установлено по уровню ВН РНК ВИЧ, который оказался выше среди пациентов при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции при благоприятных генотипах ИЛ-28В по сравнению со всеми остальными группами без АРВТ (p<0,05). Пациенты с вторич-

ными заболеваниями реже встречались в группе пациентов с неблагоприятными генотипами ИЛ-28В, получивших ПВТ ХГС и достигших СВО, по сравнению с группой естественного течения ВГС/ВИЧ-инфекции с благоприятными генотипами ИЛ-28В (p=0,048). Различий по уровню CD4+лимфоцитов не обнаружено, однако при наличии ВИЧ-инфекции развиваются ВГС-специфические гуморальные реакции, косвенно связанные с подавлением активности и снижением количества CD4-лимфоцитов [20]. Таким образом, ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия, связанная с истощением пула CD4+лимфоцитов, вероятно, способствует снижению вероятности спонтанного излечения от ВГС — полной эрадикации вируса [20].

Медиана ВН РНК ВИЧ в 3-й группе составила 25 [10; 55] коп/мл, CD4+лимфоцитов — 521 [390; 621] кл/мкл; вторичные заболевания не выявлены. При благоприятных генотипах ИЛ-28В (n=11) медиана ВН РНК ВИЧ составила 29 [12; 55] коп/мл, CD4+лимфоцитов — 539 [433; 629] кл/мкл. При неблагоприятных генотипах (n=19) медиана ВН РНК ВИЧ — 22 [10; 49] коп/мл, CD4+лимфоцитов — 475 [365; 621] кл/мкл.

В группе пациентов четвертой группы медиана ВН РНК ВИЧ была на уровне 52 [18; 1412] коп/мл, CD4+лимфоцитов — 503 [432; 670] кл/мкл; доля пациентов с вторичными заболеваниями — 17% (n=5). Медиана ВН РНК ВИЧ при благоприятных генотипах ИЛ-28В (n=11) составила 86 [18; 6475] коп/мл, CD4+лимфоцитов — 490 [417; 653] кл/мкл; доля пациентов с вторичными заболеваниями — 18% (по 1 пациенту с опоясывающим герпесом и урогенитальным кандидозом). Медиана ВН РНК ВИЧ при неблагоприятных генотипах (n=19) — 11 [4; 4236] коп/мл, CD4+лимфоцитов — 520 [432; 677] кл/мкл; пациенты с вторичными заболеваниями наблюдались в 16% случаев (по 1 пациенту с туберкулезом легких, опоясывающим герпесом и урогенитальным кандидозом).

Статистически значимое различие в группах на АРВТ обнаружено лишь по встречаемости пациентов с вторичными заболеваниями без учета генотипов ИЛ-28В, которые преобладали среди пациентов на АРВТ, не получивших ПВТ ХГС ($p=0,02$).

Известно, что терапия ХГС при использовании пегилированных интерферонов и рибавирина способствует снижению уровня CD4⁺-лимфоцитов во время ПВТ ХГС (с постепенным восстановлением исходного уровня Т-хелперов после отмены препаратов) [13], однако данные об отдаленных последствиях на течение ВИЧ-инфекции (со стороны влияния на уровни CD4⁺-лимфоцитов и ВН РНК ВИЧ) на сегодняшний день фрагментарны и требуют дальнейшего исследования.

Заключение. Частота благоприятных вариантов генотипов СС полиморфизма rs12979860 и ТТ полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В при сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции составила 33% (с преобладанием при генотипе 3а ВГС ($p<0,001$)), неблагоприятных — СТ и ТТ полиморфизма rs12979860 и TG и GG полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В — 67% (чаще при генотипах 1a/1b ВГС ($p<0,001$)).

СВО на ПВТ ХГС был достигнут в 73% случаев преимущественно при генотипе 3а ВГС — 89% ($p=0,01$). Частота СВО в группе пациентов на АРВТ составила 75%, в группе без АРВТ — 69%; проведение АРВТ не влияло на частоту достижения СВО ($p>0,05$). СВО (в 85%) достоверно ($p=0,028$) чаще достигался у пациентов при благоприятных генотипах ИЛ-28В по сравнению с неблагоприятными. Генотип 3а ВГС чаще выявлялся среди пациентов, достигших СВО, с благоприятными генотипами по сравнению с группой неблагоприятных — 59% и 31% соответственно ($p=0,035$).

Частота рецидивов в течение $8\pm 0,43$ лет составила 27% преимущественно в группах пациентов с неблагоприятными генотипами ИЛ-28В ($p=0,028$) и при генотипах 1a/1b ВГС ($p=0,01$). Рецидивы в группе пациентов на АРВТ встречались в 25% случаев, в группе без АРВТ — 31%; получение АРВТ пациентами не влияло на частоту рецидивов ХГС ($p>0,05$).

При оценке течения ВГС/ВИЧ-инфекции среди двух групп без АРВТ (первая группа — естественного течения, вторая — получившая ПВТ ХГС с СВО) было выявлено, что ВГС/ВИЧ-инфекция протекает тяжелее при естественном течении с благоприятными генотипами ИЛ-28В: обнаружено статистически значимое различие по уровню ВН РНК ВИЧ, который оказался выше среди пациентов при естественном течении ВГС/ВИЧ-инфекции при благоприятных генотипах ИЛ-28В по сравнению с группой естественного течения ВГС/ВИЧ-инфекцией при неблагоприятных генотипах ИЛ-28В, а также с группами пациентов, получивших ПВТ, как при благоприятных, так и неблагоприятных генотипах ИЛ-28В ($p<0,05$); пациенты с вторичными заболеваниями (преимущественно туберкулез легких и опоясывающий герпес) чаще встречались в группе естественного течения ВГС/ВИЧ-инфекции с благоприятными генотипами ИЛ-28В по сравнению с группой пациентов с неблагоприятными генотипами ИЛ-28В без АРВТ, получивших ПВТ ХГС и достигших СВО ($p=0,048$). Статистически значимой разницы по уровню CD4⁺-лимфоцитов в группах сравнения не выявлено ($p>0,05$).

Также оценена связь между течением ВГС/ВИЧ-инфекции и полученной ПВТ ХГС в группах на АРВТ, при этом пациентов с вторичными заболеваниями (туберкулез легких, опоясывающий герпес, кандидоз) оказалось больше среди больных, не получивших ПВТ ХГС, вне зависимости от генотипов ИЛ-28В ($p=0,02$). Статистически значимых различий по уровню CD4⁺-лимфоцитов и ВН РНК ВИЧ в группах сравнения не обнаружено ($p>0,05$).

Следовательно, вышеперечисленные результаты указывают на более неблагоприятное течение ВИЧ-инфекции в сочетании с ХГС в группах, не получивших ПВТ ХГС, как с учетом генотипирования по ИЛ-28В (в группах без АРВТ), так и без генотипирования (в группах на АРВТ). В свою очередь, течение ХГС после проведенной ПВТ оказалось более легким при благоприятных генотипах ИЛ-28В.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wandeler G, Gsponer T., Bregenzer A. Hepatitis C virus infections in the swiss HIV cohort study: a rapidly evolving epidemic // *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 55, No. 10. P. 1408–1416. doi: 10.1093/cid/cis694.
2. Van der Helm J., Geskus R., Sabin C. Effect of HCV infection on cause-specific mortality after HIV seroconversion, before and after 1997 // *Gastroenterology.* 2013. Vol. 144, No. 4. P. 751–760.

3. Караулов А.В., Калужин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы // *Терапевтический архив*. 2013. № 11. С. 100–108. [Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotherapy of infectious diseases: problems and prospects. *Therapeutic archive*, 2013, No. 11, pp. 100–108 (in Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21085880>.
4. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Основные итоги изучения системы интерферона к 2011 году // *Интерферон-2011: сборник научных статей*. М., 2012. С. 14–34. [Ershov F.I., Narovlyansky A.N. Main results of research of the interferon system by 2011. *Interferon-2011: collection of scientific articles*, Moscow, 2012, pp. 14–34 (In Russ.)].
5. Ge D., Fellay J., Thompson A.J. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*. 2009. Vol. 461, No. 7262. P. 399–401. doi: 10.1038/nature08309.
6. Rallón N.I., Naggie S., Benito J.M. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C viruscoinfected patients // *AIDS*. 2010. Vol. 24, No. 8. P. 23–29. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283391d6d.
7. Фазылов В.Х., Манапова Э.Р., Бешимов А.Т. Определение вариантов полиморфизмов гена интерлейкина-28В у пациентов с сочетанной инфекцией ХГС/ВИЧ // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013. № 3. С. 29–32. [Fazylov V.H., Manarova E.R., Beshimov A.T. Determination of variants of interleukin-28B gene polymorphism in patients with combined HCV/HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases. A topical issue*, 2013, No. 3, pp. 29–32 (In Russ.)].
8. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P., Cai T., Di Iulio J., Mueller T., Bochud M. Genetic variation in IL28 B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 138, No. 4. P. 1338–1345. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.056.
9. Aparicio E., Parera M., Franco S., Pérez-Alvarez N., Tural C., Clotet B., Martínez M. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-patients // *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5, No. 10. P. e13771. doi: 10.1371/journal.pone.0013771.
10. Hou W., Wang X., Ye L., Zhou L., Yang Z.Q., Riedel E. Lambda interferon inhibits human immunodeficiency virus type 1 infection of macrophages // *J Virol*. 2009. Vol. 83, No. 8. P. 3834–3842. doi: 10.1128/JVI.01773-08.
11. Machmach K., Abad-Molina C., Romero-Sánchez M.C., Abad M.A., Ferrando-Martínez S., Genebat M. IL28B single-nucleotide polymorphism rs12979860 is associated with spontaneous HIV control in white subjects // *J. Infect. Dis.* 2013. Vol. 207, No. 4. P. 651–655. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis717>.
12. Srinidhi B.V., Sachidanantham J., Rupalí P. Effect of Interleukin-28B polymorphism on Interleukin-28 expression and immunological recovery amongst HIV-1-infected individuals following antiretroviral therapy // *Indian J. Med. Microbiol.* 2017. Vol. 35, No. 44. P. 580–584. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_17_299.
13. Ли Ю.А., Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Борисенко Е.А. Роль интерферона-альфа в иммунологическом ответе на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с ВГС/ВИЧ-коинфекцией // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015. № 3. С. 52–54. [Li Yu.A., Sklyar L.F., Markelova E.V., Borisenko E.A. The role of interferon-alpha in the immunological response against the background of antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients with HCV/HIV coinfection. *Pacific medical journal*, 2015, No. 3, pp. 52–54 (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=2427728>.
14. Tavel J.A., Shen J., Dewar R. et al. Interferon- α Produces Significant Decreases in HIV Load // *J. Interferon Cytokine Res.* 2010. Vol. 30, No. 7. P. 461–464. doi: 10.1089/jir.2009.0090.
15. Абдикеримов М.М., Кошуев А.Т., Жолдошев С.Т. Эффективность противовирусной терапии ХГС с использованием пегилированного ИФН- α в комбинации с рибавирином // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 11. С. 32–36. [Abdikarimov M.M., Koshev A.T., Dzholdoshev S.T. Effectiveness of HCV antiviral therapy using pegylated IFN- α in combination with ribavirin. *International journal of applied and fundamental research*, 2015, No. 11, pp. 32–36 (In Russ.)].
16. Жданов К.В., Бакулин И.Г., Гусев Д.А., Морозов В.Г., Козлов К.В. Эффективность и безопасность комбинации рибавирина и пегилированного интерферона альфа-2А у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравнительных клинических исследований // *Журнал инфектологии*. 2017. Т. 9, № 4. С. 59–68. [Zhdanov K.V., Bakulin I.G., Gusev D.A., Morozov V.G., Kozlov K.V. Efficacy and safety of the combination of ribavirin and pegylated interferon alpha-2A in patients with chronic hepatitis C: results of two multicenter, prospective, open, incomparable clinical studies. *Journal Infectology*, 2017, Vol. 9, No. 4, pp. 59–68 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-59-68.
17. Simmons B., Saleem J., Hill A., Riley R.D., Cooke G.S. Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* 2016. Vol. 62, No. 6. P. 683–694. doi: 10.1093/cid/civ948.
18. Núñez M., Sorian V. Current concepts in the management and treatment of hepatitis C in HIV-infected patients: Concise Review // *Annals of Hepatology*. 2005. Vol. 4, No. 3. P. 151–160. doi: 10.1016/S1665-2681(19)32060-5.
19. Netski D.M., Mosbrugger T., Astemborski J., Mehta S.H., Thomas D.L., Cox A.L. CD4(+) T cell-dependent reduction in hepatitis C virus-specific humoral immune responses after HIV infection // *J. Infect Dis.* 2007. Vol. 195. P. 857–863. doi: 10.1086/511826.

20. Thomas D.L., Astemborski J., Rai R.M., Anania F.A., Schaeffer M., Galai N., Nolt K., Nelson K.E., Strathdee S.A. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors // *JAMA*. 2000. Vol. 284, No. 4. P. 450–456. doi: 10.1001/jama.284.4.450.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 04.08.2020 г.

Авторство:

Вклад в концепцию и план исследования — *Фазылов В.Х., Манапова Э.Р.* Вклад в сбор данных — *Акифьев В.О.* Вклад в анализ данных и выводы — *Манапова Э.Р., Акифьев В.О.* Вклад в подготовку рукописи — *Фазылов В.Х., Манапова Э.Р.*

Сведения об авторах:

Фазылов Вильдан Хайруллаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский Центр по профилактике и борьбе по СПИД и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420061, Казань, ул. Николая Ершова, д. 65; e-mail: fazylov47@inbox.ru; ORCID 0000–0003–4333–6316;

Манапова Эльвира Равиловна — доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; e-mail: elveram@yandex.ru; ORCID 0000–0003–4300–4602;

Акифьев Вадим Олегович — врач государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканский Центр по профилактике и борьбе по СПИД и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420061, Казань, ул. Николая Ершова, д. 65; e-mail: cerberus8726@mail.ru; ORCID 0000–0001–7278–4260.