

НЕЙТРОПЕНІЯ ЯК УСКЛАДНЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З КОІНФЕКЦІЄЮ ВІЛ/ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С

О.А. Голубовська, Е.С. Мамедова, О.В. Безродна

Резюме. *Спільність шляхів передачі ВІЛ-інфекції та вірусного гепатиту С визначають актуальність питань ведення хворих з поєднаною патологією. В статті представлені дані стосовно частоти розвитку інтерферон-обумовленої нейтропенії у хворих коінфікованих ВІЛ/ХГС в залежності від рівня CD4-клітин, проаналізовано термін виникнення нейтропенії та тривалість необхідної корекції. Також наведено результати стосовно частоти досягнення стійкої вірусологічної відповіді у пацієнтів даної категорії.*

Ключові слова: *хронічний гепатит С, ВІЛ-інфекція, нейтропенія, противірусна терапія, рівень CD4-клітин*

Хронічний гепатит С (ХГС) та ВІЛ-інфекція являються актуальною проблемою сучасної інфектології, як в нашій країні, так і закордоном, так як число хворих ВГС-інфекцією та ВІЛ-інфікованих зростає з року в рік [1, 2]. Епідемічний процес даних двох інфекцій характеризується повсюдним поширенням та високою інтенсивністю у всіх вікових групах населення [3, 4]. Спільні шляхи передачі ВІЛ-інфекції та ВГС, збільшення числа осіб, що вживають внутрішньовенні наркотичні речовини, призвели до збільшення кількості хворих з поєднаною патологією ВІЛ/ВГС.

За даними ВООЗ, у світі нараховується близько 200 мільйонів хворих ХГС, що складає близько 3% всього населення. Від 4 до 5 мільйонів осіб є коінфікованими з ВІЛ. В США та Західній Європі, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, поширеність ВГС серед внутрішньовенних споживачів наркотичних речовин становить 72–95% [5].

Основний вплив коінфекції ВІЛ на природній перебіг ВГС-інфекції визначається прискоренням прогресування захворювання печінки. До початку застосування високоефективної антиретровірусної терапії (ВААРТ) пізні ускладнення хронічних захворювань печінки, спричинених гепатитом С, зустрічались нечасто, оскільки хворі частіше помирали від ускладнень, спричинених опортуністичними інфекціями внаслідок ВІЛ. Завдяки широкому запровадженню у медичну практику ВААРТ, що значно збільшила тривалість життя хворих, натеper термінальні стадії хвороб печінки стали основною причиною смерті хворих з ВІЛ. Цей клінічний феномен був висвітлений у дослідженні GERMIVIC з Франції, у якому було оцінено госпіталізацію та смертність ВІЛ-інфікованих пацієнтів в декількох часових проміжках [6–8]. В 1995 та 1997 роках рівні смертності від захворю-

вань печінки у даної категорії пацієнтів були низькими та становили від 1,5% до 6,6%; в той же час у відповідних звітах за 2001, 2003 та 2005 рр. СНІД-асоційована смертність значимо зменшилась, відображаючи ефективність ВААРТ, тоді як смертність асоційована із захворюваннями печінки різко зросла до 14,3%, 12,6% та 16,7% відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, на тепер встановлено, що коінфекція ВІЛ та ВГС у значній мірі погіршує прогноз перебігу ХГС та прискорює процес фіброзу печінки та розвиток цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми. У типовому перебігу тривалість ХГС сягає 30 років та більше, у той же час, як за коінфекції ВІЛ цей період скорочується більш ніж в 2 рази [9].

На теперішній час стандартом противірусної терапії (ПВТ) ХГС у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є препарати пегільованого інтерферону (пегІФН) в поєднанні із рибавірином [10]. Призначення терапії потребує врахування поряд зі стандартними показниками (генотип вірусу, вік хворого, стадія фіброзу печінки тощо) також рівня CD4 клітин. У пацієнтів з високим рівнем CD4-клітин ПВТ ХГС може бути призначена без вагань, в той час як у хворих з низьким рівнем CD4-клітин (< 100 /мл) необхідно спочатку призначити антиретровірусну терапію і відновити стан імунної системи. Можливим варіантом є також одночасне лікування гепатиту С та ВІЛ-інфекції, хоча за таких умов треба враховувати зростання ризику розвитку небажаних побічних ефектів. Частота стійкої вірусологічної відповіді у хворих коінфікованих ВІЛ/ХГС досить висока і складає 40–50% [11, 12].

Однією з важливих передумов недостатньої ефективності комбінованої терапії треба вважати розвиток побічних ефектів, зокрема гематологічних, які сприяють припиненню ПВТ достроково, переходу на монотерапію пегІФН або зниженню дози противірусних препаратів.

Нейтропенія, яку трактують як зниження абсолютного числа нейтрофілів нижче 1500 клітин/мл, зустрічається у 60% хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГС, що отримують комбіновану терапію пегІФН плюс рибавірин. З них близько 5–28% ВІЛ-інфікованих хворих потребують модифікацію дози препаратів, що в свою чергу визначає вірогідність досягнення СВВ та утримання комплайнсу до лікування [13–15].

Мета дослідження: аналіз частоти розвитку та особливості перебігу нейтропенії у хворих коінфікованих ВІЛ/ХГС на фоні проведення комбінованої терапії пегІФН плюс рибавірин в залежності від рівня CD4-клітин.

Матеріали та методи

В дослідження увійшло 144 (чоловіків – 84, жінок – 60) хворих на ХГС та ВІЛ-інфекцію, які перебували під спостереженням в Київському міському центрі СНІДу. Усі хворі були залучені в дослідження за випадковою ознакою та співставленні за віком, статтю, генотипом вірусу та стаді-

єю фіброзу печінки. Кількість хворих з 1 генотип вірусу – 54 (37,5%), 2–3 генотипом – 90 (62,5%).

Діагноз ХГС виставлявся на основі класифікації хронічних гепатитів, запропонованою на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994 р.). Всі пацієнти відповідали наступним критеріям: 1) серологічне підтвердження хронічної HCV-інфекції та підвищений рівень АЛТ щонайменше протягом останніх 6 місяців; 2) активна реплікація вірусу, що підтверджувалося наявністю в крові РНК HCV; 3) характерні зміни на УЗД (збільшення розмірів печінки, підвищення її ехогенності, недостатньо чітка, розмита структура, підвищена акустична щільність паренхіми печінки).

Діагноз ВІЛ-інфекції був підтверджений виявленням в сироватці крові специфічних антитіл методом ІФА та імуного блотингу.

Усі хворі були розділені на 2 групи: I група (основна) – 111 пацієнтів з коінфекцією ВІЛ/ХГС, II група (контрольна) – 33 пацієнти з хронічним гепатитом С. Основна група додатково була поділена на 3 підгрупи залежно від рівня CD4-клітин: IA – 44 пацієнти (кількість CD4-клітин > 500/мл), IB – 35 пацієнтів (кількість CD4-клітин 350–500/мл), IC – 32 пацієнти (кількість CD4-клітин < 350/мл). Середній вік хворих склав $31,2 \pm 1,3$ роки.

Всі пацієнти отримували комбіновану ПВТ пегІФН альфа-2в і рибавірином у відповідності з міжнародними рекомендаціями по лікуванню ХГС. Тривалість терапії у випадку коінфекції з ВІЛ складала 48 тижнів незалежно від генотипу вірусу; при моноінфекції – 48 тижнів для I генотипу та 24 тижні для 2/3 генотипу. Доза пегІФН альфа-2в визначалася із розрахунку 1,5 мкг/кг 1 раз на тиждень. Необхідна доза рибавірину розраховувалась в залежності від маси пацієнта (800–1400 мг/день).

У випадку розвитку нейтропенії задля її корекції призначався гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (нейпоген) в дозі 300 мкг п/ш один раз або двічі на тиждень (залежно від виразності нейтропенії та клінічного статусу хворого). Необхідності в зниженні дози пегІФН не виникало.

Результати дослідження та їх обговорення

Нейтропенія, яка потребувала корекції, серед пацієнтів з наявною коінфекцією розвинулась у 10/44 (23%) пацієнтів IA підгрупи, 23/35 (66%) пацієнтів IB підгрупи та 24/32 (75%) пацієнтів IC підгрупи. В контрольній групі зниження абсолютного числа нейтрофілів відзначалось у 7/35 (20%) хворих (див. рис.1).

Аналіз отриманих даних вказує на те, що вірогідність розвитку нейтропенії на фоні комбінованої ПВТ майже однакова (20 і 23% відповідно) серед пацієнтів з моноінфекцією ХГС та за наявності коінфекції при умові високого рівня CD4-клітин (> 500/мл). У міру пригнічення функції імунної системи відмічається більш часте зниження абсолютного числа нейтрофілів:

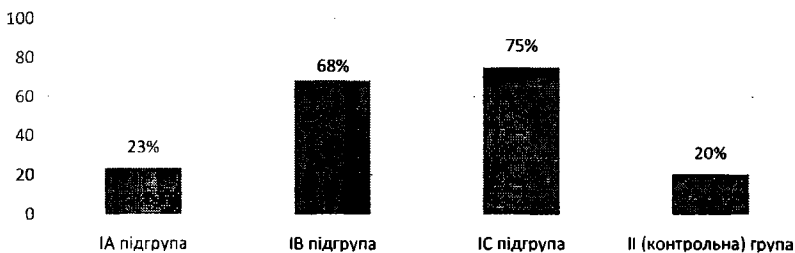


Рис. 1. Частота розвитку нейтропенії у хворих з коінфекцією ХГС/ВІЛ та моноінфекцією ХГС на фоні комбінованої ПВТ (pegIFN+рибавірин)

статистично достовірною різницею результатів відзначається при порівнянні частоти нейтропенії у групах IA та IB (66% проти 23%, $p < 0,05$), в той час як порівняння частоти між групами IB та IC (66% проти 75%) достовірної різниці не виявило.

За результатами наших спостережень зниження абсолютного числа нейтрофілів у пацієнтів з ХГС виникало, як правило, на 12–15 тижні терапії, в той час як при наявності коінфекції наступало раніше – 10–12 тиждень. Загальна тривалість корекції за допомогою колонієстимулюючого фактора для пацієнтів контрольної групи склала 12–14 тижнів; першої групи, незалежно від рівня CD4-клітин, – 24–26 тижнів.

В основній групі дослідження стійка вірусологічна відповідь була отримана у 36/44 (81%) пацієнтів IA підгрупи, 26/35 (74%) пацієнтів IB підгрупи та 10/32 (46%) пацієнтів IC підгрупи. В контрольній групі СВВ була досягнута у 28/32 (84%) хворих. Результати представлені на рис. 2.

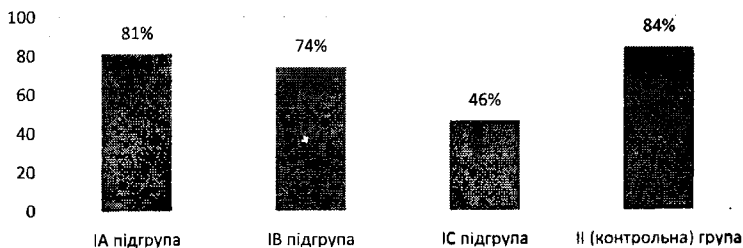


Рис. 2. Частота СВВ у хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГС залежно від рівня CD4-клітин та у хворих з моноінфекцією ХГС.

Отримані дані свідчать про те, що частота досягнення СВВ при проведенні комбінованої ПВТ хворим з коінфекцією ВІЛ/ХГС при збереженні високої кількості CD4-клітин ($>500/\text{мл}$) не відрізняється від такої в групі хворих з лише ХГС (81% і 84% відповідно). У міру зниження кількості

CD4-клітин відмічається зниження частоти СВВ при порівнянні ІА та ІВ груп (81% проти 74%, $p \geq 0,05$), що однак не є статистично достовірним результатом. Більш суттєва різниця спостерігається при порівнянні ІВ та ІС підгруп (74% проти 46%, $p < 0,05$).

Висновки

У хворих з коінфекцією ВІЛ/ХГС в порівнянні з хворими ХГС на тлі проведення комбінованої противірусної терапії відмічається більш ранній розвиток інтерферон-обумовленої нейтропенії, яка окрім того потребує більш тривалої корекції при застосуванні препаратів гранулоцитарного колонієстимулюючого фактору. Привертає увагу той факт, що частота виникнення нейтропенії зростає зі зменшенням рівня CD4-клітин. Аналіз частоти досягнення СВВ у коінфікованих хворих також вказує на залежність від рівня порушення з боку Т-клітинної ланки імунної системи: в міру зменшення CD4-клітин відмічається зниження частоти СВВ, що особливе виражене при показниках $CD4 < 350/\text{мл}$.

Література

1. ВИЧ-инфекция и СПИД: клинические рекомендации // М. : Изд. гр. «ГООТАР-Медиа», 2006. – С. 16–20.
2. Alter M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection / M.J. Alter // J. Hepatol. – 2006. – V. 44 – P. 6–9.
3. Муляр Н.Ф. Хронический вирусный гепатит у ВИЧ-инфицированных / Н.Ф. Муляр // Материалы VI Российского съезда врачей инфекционистов 29–31 октября – М., 2005. – С.51.
4. Онищенко Г.Г. Эпидемия ВИЧ-инфекции продолжается / Г.Г. Онищенко // Вакцинация и ВИЧ-инфекция. – 2001. – № 2 (14).
5. Alter M. J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection / M. J. Alter // J. Hepatol. – 2006. – № 44 (1 Suppl) – P. 6–9.
6. Cacoub P. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997 / P. Cacoub, L. Geffray, E. Rosenthal [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2001. – V. 32. – P. 1207–1214.
7. Rosenthal E. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 study) / E. Rosenthal, G. Pialoux, N. Bernard [et al.] // J. Viral Hepat. – 2007. – V. 14. – P. 183–188.
8. Rosenthal E. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study) / E. Rosenthal, M. Poiree, C. Pradier [et al.] // AIDS. – 2003. – V.17 – P. 1803–1809.
9. Weber R. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study / R. Weber, C.A. Sabin, N. Friis-Moller [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2006. – V. 166 – P. 1632–1641.

10. Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus / A. Iorio, E. Marchesini, T. Awad, LL. Gluud // *Cochrane Database Syst Rev* – 2010, (1):CD004888.

11. Soriano V. Viral hepatitis and HIV co-infection / V. Soriano, E. Vispo, P. Labarga [et al.] // *Antiviral Res.* – 2010. – Vol. 85 (1 Suppl). – P. 303–315.

12. Gaeta G. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in 'real world' patients with chronic hepatitis C / G. Gaeta, D. Precone, F. Felaco [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16. – P. 1633–1639.

13. Torriani F.J. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients / F.J. Torriani, M. Rodriguez-Torres, J.K. Rockstroh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351. – P. 438–450.

14. Laguno M. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients / M. Laguno, J. Murillas, J.L. Blanco [et al.] // *Aids.* – 2004. – Vol. 18. – P. 27–36.

15. Crespo M. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients / M. Crespo, S. Sauleda, J.I. Esteban [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2007. – Vol. 14. – P. 228–238.

НЕЙТРОПЕНИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С

О.А. Голубовская, Э.С. Мамедова, А.В. Безродная

Резюме. *Общность путей передачи ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С определяют актуальность вопросов ведения больных с сочетанной патологией. В статье представлены данные о частоте развития интерферон-обусловленной нейтропении у больных коинфицированных ВИЧ/ХГС в зависимости от уровня CD4-клеток, проанализированы сроки возникновения нейтропении и продолжительность необходимой коррекции. Также приведены результаты относительно частоты достижения устойчивого вирусологического ответа у пациентов данной категории.*

Ключевые слова: *хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, нейтропения, противовирусная терапия, уровень CD4-клеток.*

NEUTROPENIA AS A COMPLICATION OF SPECIFIC ANTIVIRAL THERAPY IN PATIENTS CO-INFECTED WITH HIV / CHRONIC HEPATITIS C

О.А. Golubovska, E.S. Mamedova, O.V. Bezrodna

Summary. *Common ways of transmission of HIV and hepatitis C virus determine the relevance of management of patients with coinfection. This article presents data on the frequency of interferon-induced neutropenia in patients co-infected HIV/HCV depending on the level of CD4-cells, there were also analyzed time of neutropenia appearance and duration of required correction. Results on the frequency of achieving sustained virologic response in patients of this category were given.*

Key words: *chronic hepatitis C, HIV infection, neutropenia, antiviral therapy, the level of CD4-cell*