

## ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИЧ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ

Киевский городской Центр профилактики борьбы со СПИДом,  
Киевская городская клиническая больница № 5, Украина

Изменения со стороны крови могут возникнуть на любой стадии ВИЧ-инфекции в связи с поражением различных звеньев кроветворения. Причины их возникновения связаны как с прямым действием самого вируса, так и с действием лекарственных веществ (зидовудин, ганцикловир), а также действием различных возбудителей (*Mycobacterium avium-intracellulare*), нарушением питания и тяжелым поражением печени. Последнее часто возникает у больных, коинфицированных вирусными гепатитами, среди которых на первом месте находится гепатит С. Целью исследования было изучение влияния противовирусной терапии гепатита С у больных, коинфицированных ВИЧ, на гематологические нарушения и эффективность коррекции имеющихся нарушений стимуляторами костномозгового роста.

В исследовании приняли участие 111 ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых имела место коинфекция ХГС. Пациенты с коинфекцией были разделены на 3 группы в зависимости от уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов: 1 группу составили 44 (39,6%) больных, у которых уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов составил > 500 клеток; 2 группу составили 35 (31,5%) больных, у которых уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов составил 350–500 клеток; 3 группу составили 32 (28,8%) больных, у которых уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов составил 250–350 клеток. Все больные получили комбинированную терапию препаратами негидрированного интерферона и рибавирина.

В исследовании была показана негативная корреляция между частотой возникновения клинически значимой лейкопении на фоне специфической ПВТ и уровнем CD4 клеток у больных с коинфекцией. Частота достижения СВВ была ниже всего в третьей группе с уровнем CD4 200–350 клеток.

Показано, что применение гемопэтинов несколько улучшает клинический ответ на лечение гепатита С. Коррекция дозы рибавирина была необходима во всех группах и более зависела от стадии фиброза печени, нежели от уровня CD-4 лейкоцитов.

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

E. S. Mamedova

## HEMATOLOGICAL CHANGES IN HCV/HIV-INFECTED PATIENTS, EFFECTIVENESS OF MANAGEMENT

*Changes in the blood can occur at any stage of HIV infection associated with damage of different links of hematopoiesis. Such changes are related both to the direct action of the virus itself, and with the influence of drugs (zidovudine, ganciclovir), as well as the influence of various pathogens, malnutrition, and severe liver disease, that often occurs in patients who are co-infected with viral hepatitis, among which in the first place is hepatitis C.*

*The aim of our research was to study the impact of antiviral therapy of hepatitis C in patients co-infected with HIV and effectiveness of correction of existing violations with bone marrow stimulators.*

*All patients in the study were co-infected with HCV and HIV and were treated with pegylated interferones and ribavirin. All patients were divided into 3 groups according to the level of CD4<sup>+</sup>-lymphocytes: I group – 44 patients with level of CD4 cells > 500; II group – 35 patients with level of CD4 cells 350–500; III group – with level of CD4 200–350 cells.*

*In the study was shown negative correlation between frequency of leucopenia development and level of CD4 cells.*

*The worst antiviral response, as well as biochemical response, was seen in III group with level of CD4 cells 200–350.*

*Administration of hematopoietins slightly improves the clinical response to the treatment of hepatitis C. It should also be noted that the correction of the dose of ribavirin was necessary in all groups with the same frequency and more dependent on the stage of liver fibrosis than the levels of CD4 leukocytes.*

**Key words:** chronic hepatitis C, HIV co-infection, antiviral treatment.

Изменения со стороны крови могут возникнуть на любой стадии ВИЧ-инфекции в связи с поражением различных звеньев кроветворения. Причины их возникновения связаны как с прямым действием самого вируса, так и с действием лекарственных веществ (зидовудин, ганцикловир), а также действием различных возбудителей (*Mycobacterium avium-intracellulare*), нарушением питания и тяжелым поражением печени. Последнее часто возникает у больных, коинфицированных вирусными гепатитами, среди которых на первом месте находится гепатит С [1].

Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц в Европейском регионе ВОЗ очень велика и составляет, в среднем, 40%, а в городах достигает 50–90%. Согласно данным исследования EuroSIDA, в Восточной и Южной Европе она выше (47,7 и 44,9% соответственно), чем в Северной (24,5%), поскольку в первых двух регионах гораздо шире распространено употребление инъекционных наркотиков, заболеваемость гепатитом С в данной группе населения продолжает расти [1].

Ко-инфекция ВИЧ и ВГС ухудшает прогноз течения ХГС, ускоряет процесс формирования фиброза печени и развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы. При типичном течении длительность ХГС составляет около 30 лет и больше, в тоже время при ко-инфекции ВИЧ этот промежуток укорачивается более чем в 2 раза. В настоящее время терминальная стадия заболевания печени стала ведущей причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитами С и В [2, 3].

В настоящее время стандартом противовирусной терапии (ПВТ) ХГС у ВИЧ-инфицированных больных являются препараты пегилированного интерферону вместе с рибавирином [4]. Назначение терапии требует вместе с стандартными показателями, такими как генотип вируса, возраст, пол больного, ста-

дия фиброза печени, также оценку уровня CD4 клеток. У больных с высоким уровнем CD4 клеток ПВТ ХГС может быть назначена, в то время как у больных с низким уровнем CD4 клеток (< 100/мл) сначала необходимо назначение антиретровирусной терапии и восстановление статуса иммунной системы. Возможен и вариант одновременного лечения гепатита С и ВИЧ-инфекции, однако необходимо учитывать возрастание риска развития нежелательных побочных явлений. Частота стойкого вирусологического ответа у больных коинфицированных ВИЧ/ХГС достаточно высока и оставляет около 40–50% [5, 6].

Лекарственные средства, используемые для лечения хронического гепатита С (ХГС), могут понижать не только уровни клеток CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, но и лейкоцитов, гемоглобина. При этом интерфероны пролонгированного действия дают надежду на повышение устойчивого ответа на лечение ВГС-инфекции у коинфицированных ВИЧ и ВГС пациентов [7, 8].

Одной из важнейших причин недостаточной эффективности комбинированной терапии надо считать развитие побочных эффектов, в том числе гематологических, которые обуславливают преждевременное прекращение ПВТ, переход на сниженные дозы противовирусных препаратов.

Анемией страдают более 60% ВИЧ-инфицированных пациентов. Обычно это нормоцитарная, нормохромная анемия с повышенными запасами железа, которая со временем усугубляется. При лечении зидовудином возможен макроцитоз. Лейкопению обнаруживают у 75% пациентов с клиническими проявлениями болезни и у 20% без клинических проявлений.

Лекарственную нейтропению часто вызывают зидовудин, высокие дозы триметоприма/сульфаметоксазола, ганцикловир, интерферон и противоопухолевые средства.

**Целью** нашего исследования было изучение влияния противовирусной терапии гепатита С у больных, коинфицированных ВИЧ, на гематологические нарушения и эффективность коррекции имеющихся нарушений стимуляторами костномозгового роста.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 111 ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых имела место коинфекция ХГС. Контрольную группу составили 33 больных с ХГС бес сопутствующей ВИЧ-инфекции. Пациенты с коинфекцией были разделены на 3 группы в зависимости от уровня CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов:

- 1 группу составили 44 (39,6%) больных, у которых уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов составил > 500 клеток.
- 2 группу составили 35 (31,5%) больных, у которых уровень CD4<sup>+</sup> – лимфоцитов составил 350–500 клеток.
- 3 группу составили 32 (28,8%) больных, у которых уровень CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов составил 250–350 клеток.

В исследование включались больные, имеющие следующие гематологические показатели на момент исследования: гемоглобин не менее 110 г/л, нейтрофилы более 1000 г/л, тромбоциты более 70000×10<sup>6</sup>/л.

Все больные получали комбинированную терапию препаратами пегилированного интерферону α2β в дозировке, в зависимости от массы тела: 1,5 мкг/кг. Необходимая доза рибавирина рассчитывалась в зависимости от массы тела пациента (800–1400 мг/день). При наличии анемии (Hb менее 110 г/л) лечение начинали с дозы рибавирина 600 мг в сутки и повышали в процес се лечения до 1000 мг/сут. В случае снижения Hb ниже 85 г/л рибавирин отменяли. При снижении уровней тромбоцитов ниже 25 000×10<sup>6</sup>/л препараты интерферона также отменяли. При развитии клинически выраженной лейкопении с целью ее коррекции назначался гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в дозе 300 мкг п/ш один или два раза в неделю (в зависимости от выраженности лейкопении и клинического статуса больного). Длительность терапии при коинфекции ВИЧ и ХГС составляла 48 недель в независимости от генотипа вируса; при моноинфекции – 48 недель для 1 генотипа и 24 недели для 2/3 генотипа.

### Результаты и их обсуждение

Лейкопения требующая коррекция, у больных с коинфекцией, определялась у 18,2% пациентов I группы, 57,1% больных II группы и 65,6% больных III группы. В контрольной группе этот показатель составил 15,2%. Таким образом при углублении иммунодефицита, у больных с коинфекцией, частота возникновения клинически значимой лейкопении на фоне специфической ПВТ ХГС возрастала: достоверная разница между I группой, с незначительным иммудефицитом, с II и III группой (p < 0,05). В то время, как частота выраженной лейкопении, на фоне ПВТ, среди моно-инфицированных и и коинфицированных больных с высоким уровнем CD4<sup>+</sup> клеток (> 500/мл) практически не отличалась (18,2% и 15,2% соответственно, p > 0,05).

Применение гранулоцитопозитинов (нейпоген) и эритропозитина, среди коинфицированных пациентов, чаще применялось у больных 3-ой группы. Наименьший удельный вес больных, получавших эритропозитин, наблюдался у больных 1-ой группы. Среди пациентов контрольной группы необходимости в назначении эритропозитина не возникло, частота назначения гранулоцитопозитинов была значительно ниже в сравнении с группой ко-инфицированных больных (p < 0,05). При этом отмена ПВТ гепатита С в связи с гематологическими нарушениями была необходима у одного пациента первой группы и одного пациента третьей группы. Коррекция дозы рибавирина понадобилась двум больным первой группы, одному больному 2-ой группы и трем больным 3-ей группы (рис. 1).

Конечная цель терапии – достижение стойкого вирусологического ответа (СВО) – наименее была достигнута у больных третьей группы. Также в этой группе наблюдалось наименьшее количество больных, достигших быстрый и ранний вирусологический ответ (БВО и РВО). У больных 1-ой группы и контрольной группы наблюдалось практически одинаковое количество больных, достигших РВО, соответственно 97,2% и 98,4%, однако количество больных, достигших СВО у пациентов 1-ой группы, было несколько ниже, однако разница не достоверная: 79,8% против 88,2% соответственно. У пациентов 2-ой группы ко-

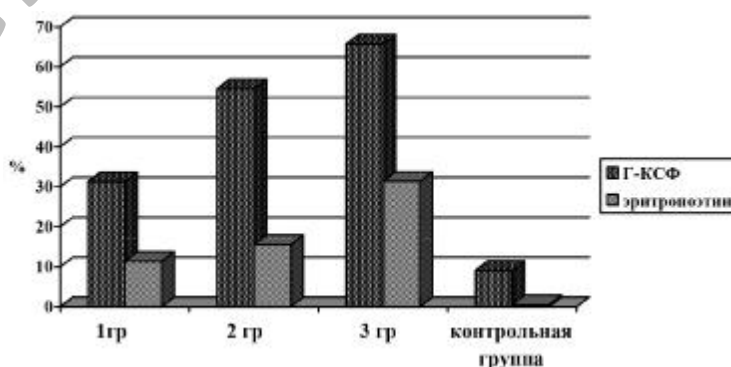


Рис. 1. Частота применения гранулоцитопозитинов и эритропозитина у коинфицированных на фоне ПВТ

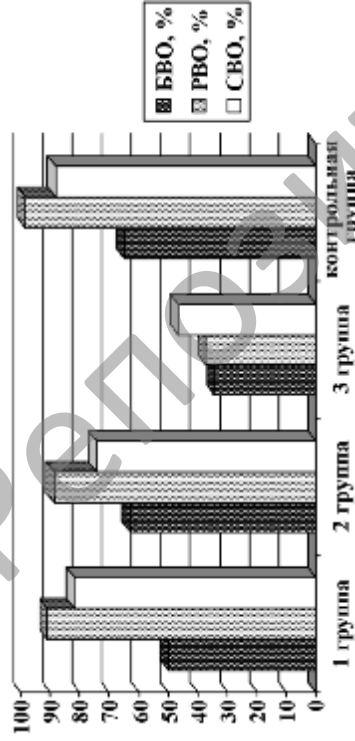


Рис. 2. Частота достижения вирусологического ответа у коинфицированных больных, в зависимости от уровня CD 4-клеток, и моноинфицированных ХГС

личество больных, достигших РВО, было 92,2%, СВО было достигнуто у 69,2% больных (рис. 2).

Таким образом, модификация дозы препаратов при лечении гепатита С у ВИЧ-инфицированных может отрицательно сказаться на получении у них вирусологического ответа, при этом биохимический ответ в разных группах был одинаковым. Частота возникновения лейкопении на фоне специфической ПВТ возрастает с углублением иммунодефицита. Применение гемопозитинов несколько улучшает клинический ответ на лечение гепатита С. Также следует отметить, что коррекция дозы рибавирин была необходима во всех группах и более зависела от стадии фиброза печени, нежели от уровня CD-4 лейкоцитов. Полученные данные согласуются с некоторыми исследованиями, однако необходимо проводить дополнительные исследования в этой области.

## Литература

1. Alter, M. J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection // J Hepatol. – 2006. – № 44 (1 Suppl). – P. 6–9.
2. Rosenthal, E. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). / Rosenthal. E., M. Poiree, C. Pradier, C. Perronne, D. Salmon-Ceron, L. Geffray, R. P. Myers, P. Morlat, G. Pialoux, S. Pol, and P. Cacoub. // AIDS. – 2003. – V. 17. – P. 1803–1809.
3. Weber, R. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. / Weber, R., C. A. Sabin, N. Friis-Moller, P. Reiss, W. M. El-Sadr, O. Kirk, F. Dabis, M. G. Law, C. Pradier, S. De Wit, B. Akerlund, G. Calvo, A. Monforte, M. Rickenbach, B. Ledergerber, A. N. Phillips, and J. D. Lundgren. // Arch. Intern. Med. – 2006. – V. 166 – P. 1632–1641.
4. Iorio, A, Marchesini E, Awad T, and Gluud LL: Antiviral treatment for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. Cochrane Database Syst Rev 2010, (1):CD004888.
5. Soriano, V., Vispo E., Labarga P. et al. Viral hepatitis and HIV co-infection. // Antiviral Res. – 2010. – Vol. 85 (1 Suppl). – p. 303–315.
6. Gaeta, G., Precone D., Felaco F. et al. Premature discontinuation of interferon plus ribavirin for adverse effects: a multicentre survey in 'real world' patients with chronic hepatitis C. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16. – P. 1633–1639.
7. Greub, G. Clinical progression, survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and Hepatitis C virus coinfection. / Greub G, Ledergerber B, Battegay M, et al. // Lancet. – 2002. – V. 356 – P. 1800–1805.
8. Labarga, P. Rate and predictors of success in the re-treatment of chronic hepatitis C virus in HIV/hepatitis C Virus coinfecting patients with prior nonresponse or relapse. / Labarga P, Vispo E, Barreiro P, et al. // J Acquir Immune Defic Syndr. – 2010. – V. 53(3). – P. 364–8.

Поступила 16.05.2014 г.