

## **Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных**

*В. Г. Канестри, А. В. Кравченко, О. А. Тишкевич, Е. Л. Голохвастова, И. А. Симонова*

**Опубликовано в издании «Эпидемиология и инфекционные болезни», 2001. – №1 – С. 56-57**

**Российский                    Федеральный                    НМЦ                    ПБ СПИД,                    г. Москва  
Московский городской центр ПБ СПИД, г. Москва**

Начиная с 1998 года г. Москве и Московской области зарегистрирован бурный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией. К 1 января 2000 года число зарегистрированных ВИЧ-инфицированных лиц в Московском регионе превысило 10 тысяч человек. Причиной такого распространения ВИЧ-инфекции послужило вовлечение в эпидемический процесс лиц, употребляющих психоактивные вещества (ПАВ) внутривенно. По этой же причине зарегистрирован резкий подъем заболеваемости HCV-инфекцией. Из анамнестических данных известно, что примерно у 90% всех выявленных ВИЧ-инфицированных лиц фактором риска заражения было внутривенное употребление наркотических веществ, в основном, героина. У 80% лиц, употребляющих наркотики, обнаруживаются антитела класса G к вирусу гепатита С (a-HCV IgG). В большинстве случаев у ВИЧ-инфицированных имеет место HCV-инфекция в фазе реактивации (хронический гепатит).

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей эпидемиологии, клиники и морфологических признаков хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Под наблюдением находилось 320 ВИЧ-инфицированных пациентов, средний возраст которых составил 23,4 года. Из них мужчин — 81,2%, женщин — 18,8%. У всех больных была диагностирована либо бессимптомная ВИЧ-инфекция (стадия 2Б и 2В по классификации В. И. Покровского), либо минимальные клинические проявления вторичных заболеваний в анамнезе (стадия 3А в фазе ремиссии). Диагноз был подтвержден методом иммуноблоттинга к белкам вируса иммунодефицита человека 1 типа.

Диагноз HCV-инфекции устанавливали на основании определения в сыворотке крови больных a-HCV IgG методом ИФА и обнаружения РНК HCV в плазме крови и биоптатах печени методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Наличие в плазме крови РНК HCV определяли при помощи ПЦР: у 96 пациентов качественным методом, у 80 человек — полуколичественным методом. У 69 больных определен генотип вируса гепатита С (1а, 1в, 2а, 3а, 1в+3а). Исследования по определению РНК HCV и генотипа вируса гепатита С выполнены О. Ю. Шипулиной.

Методом пункционной биопсии одноразовыми наборами для чрескожной биопсии печени (по Менгини) «Гепатификс» фирмы В. Braun (ФРГ) были получены образцы ткани печени у 29 больных ко-инфекцией HIV+HCV.

При гистологическом исследовании биоптатов определяли индекс гистологической активности (ИГА) патологического процесса в печени по шкале Кноделля и индекс фиброза.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Антитела к вирусу гепатита С методом ИФА были обнаружены у 90,5% обследуемых лиц. Этот факт еще раз подтверждает исследования, проводимые во многих странах мира по распространенности HCV-инфекции в популяции ВИЧ-инфицированных лиц [4].

Практически у всех больных с ко-инфекцией HIV+HCV (94 из 96 обследуемых) определялась РНК HCV, что составляет 98,8%.

93,6% обследуемых ВИЧ-инфицированных пациентов с положительной реакцией ПЦР на РНК HCV инфицировались при употреблении психоактивных веществ внутривенно, как правило, героина.

Высокая концентрация РНК HCV (5+) в крови больных ко-инфекцией HIV+HCV была обнаружена у 25 человек, что составило 31,2% (Таб. 1). Средняя концентрация (3-4+) определялась наиболее часто — в 56,2% случаев. Низкая концентрация вируса (1-2+) имела место всего лишь у 12,5% больных. По данным Eister [10] и Thomas [14] ко-инфекция HIV+HCV ассоциируется с высоким и средним уровнем репликации вируса гепатита С, в отличие от моноинфекции HCV. Высокий уровень виремии является одним из факторов, затрудняющих успешную терапию HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Как известно, чем ниже концентрация вируса, тем лучше подавляется его репликация и более стойкий ответ возникает на проводимое лечение [3].

Одним из важнейших прогностических критериев стойкого ответа на терапию интерфероном является и генотип вируса гепатита С [5, 11]. Тяжелее всего заболевание протекает при заражении вирусом генотипа 1в. Вирус генотипа 1в чаще других обуславливает развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. По данным зарубежной литературы, у 20% ко-инфицированных лиц с HIV+HCV цирроз печени развивается быстрее и в 3 раза чаще, чем у больных с моноинфекцией HCV [9].

Эффективность лечения гепатита, вызванного вирусом генотипа 1в, интерфероном существенно снижается [7]. Известно также, что при сочетании гемофилии с ко-инфекцией HIV+HCV имеет место более быстрое прогрессирование СПИД и смерть у пациентов с генотипом HCV 1a [9].

В нашем исследовании генотип 3a превалировал над остальными (59,5%). Следующим по частоте был генотип 1в. Он встречался у 20,3% больных. Генотипы 1a и 2a определялись с одинаковой частотой — 5,8%. У 8,8% больных обнаружен микст-гепатит генотипов 1в+3a. Таким образом, более чем у трети всех обследуемых (34,9%) имела место HCV-инфекция, вызванная генотипом 1, что является еще одним фактором, затрудняющим лечение.

У 29 больных ко-инфекцией HIV+HCV, которым была произведена пункционная биопсия печени, величина индекса гистологической активности колебалась от 1 до 14 баллов (в среднем 8,31±0,52).

Минимальная активность (0-4 балла) была обнаружена у 5 пациентов (17,1%), слабовыраженная (5-8 баллов) — у 13 (45,1%), умеренновыраженная (9-12 баллов) — у 9 (31,0%) и выраженная (13-14 баллов) — у 2 (6,8%) (Таб. 2).

Наличие перипортальных некрозов гепатоцитов, включая мостовидные, оценивалось от 0 до 10 баллов. Эти патологические изменения отсутствовали у 4 человек (13,7%), были слабовыраженными (1-2 балла) у 12 человек (41,2%) и умеренновыраженными (3-6 баллов) — у 13 человек (45,1%). Пациентов с выраженными перипортальными некрозами (7-10 баллов) не было.

Фокальные внутридольковые некрозы и дистрофия гепатоцитов оценивались по индексу Кноделля от 0 до 4 баллов. У всех пациентов обнаруживались признаки дистрофии гепатоцитов различной степени: слабовыраженные (1 балл) — у 9 человек (31,0%), умеренновыраженные (2-3 балла) — у 19 человек (65,5%) и выраженные (4 балла) — у 1 больного (3,5%).

Следующим критерием оценки гистологической активности хронического гепатита С явилась воспалительная инфильтрация портальных трактов. Изменения такого характера обнаруживались в 100% биопсийных материалов. Слабовыраженные признаки воспаления (1 балл) зафиксированы у 7 пациентов (14,1%), умеренновыраженные (2-3 балла) — у 18 (62,1%) и выраженные (4 балла) — у 4 (13,7%).

Степень фиброза варьировала от 0 до 2 баллов (в среднем 0,9±0,2). У 11 больных признаки фиброза отсутствовали (37,9%). Слабовыраженный перипортальный фиброз (1 балл) обнаруживали у 9 больных (31,0%), умеренный фиброз с портопортальными септами (2 балла) — у 9 (31,0%). Выраженный фиброз и цирроз не встречался ни в одном случае (Таб. 2).

Таким образом у большинства ВИЧ-инфицированных хронический гепатит С имел слабую и умеренную активность и невыраженные признаки фиброза.

При назначении противовирусной терапии часто возникают сложности, т. к. не найдена определенная корреляция между клиническими, серологическими и морфологическими признаками хронического гепатита С. Решение о назначении лечения гепатита С у ВИЧ-инфицированных должно приниматься индивидуально. Важно учитывать образ жизни пациента, наличие и тяжесть симптомов заболевания, безопасность лечения и его эффективность.

Употребление психоактивных веществ во время противовирусной терапии резко снижает его эффективность, а также может обусловить изменение толерантности к наркотику и, как следствие, передозировку последнего. В связи с этим, перед началом противовирусной терапии должно пройти не менее 6 месяцев с момента прекращения употребления наркотиков.

К неблагоприятным прогностическим факторам относится очень высокая активность сывороточных трансаминаз, наличие активного цирроза по данным биопсии печени, высокая «вирусная нагрузка» (высокий уровень РНК HCV), некоторые сопутствующие заболевания, например, алкогольная болезнь [3].

По международным рекомендациям, лечение гепатита С целесообразно проводить пациентам с низкой и средней степенью гистологической активности и признаками фиброза в печени [13]. Начало терапии в ранние сроки, когда активность патологического процесса в печени еще незначительная, позволяет использовать интерферон в меньших дозах.

Достаточный иммунный ответ имеет место, когда количество CD4-клеток у пациента более чем 200 в 1 мкл. [6].

Основу противовирусной терапии хронического гепатита С составляют препараты интерферона альфа. Он успешно начал использоваться в мире с начала 90-х годов. С течением времени схемы терапии совершенствовались, и до настоящего времени «стандартом» лечения больных с хроническим гепатитом С считалась схема, при которой альфа-интерферон использовался в дозе 3 млн. МЕ трижды в неделю на протяжении 12 месяцев [1]. Однако стабильные положительные результаты монотерапии интерферонами при хроническом гепатите С удается достичь не более, чем у 25% больных [2]. У ВИЧ-инфицированных лиц эффективность монотерапии еще ниже. Поэтому будущее терапии хронического гепатита С — в комбинации различных противовирусных препаратов для усиления терапевтического эффекта.

В 1997 году появились первые данные о результатах комбинированной терапии интерфероном с ремантадином. Устойчивый ответ на такое лечение дали 87% ВИЧ-негативных пациентов [12]. Опубликованы положительные результаты комбинации интерферона-альфа с некоторыми ингибиторами протеазы и нуклеозидными аналогами обратной транскриптазы [8]. В России такие схемы у ВИЧ-инфицированных не использовались.

В нашем центре с октября 1999 года 42 больным с ко-инфекцией HIV+HCV проводится комбинированная терапия. Пациентам с количеством CD4-клеток более 500 в 1 мкл. назначался Роферон А в сочетании с ремантадином в дозе 100 мг 2 раза в день в течение 12 месяцев. Снижение количества CD4-клеток менее 500 в 1 мкл. обуславливает назначение противоретровирусной терапии (1 ингибитор протеазы и 2 ингибитора обратной транскриптазы) в сочетании с Рофероном А. Доза Роферона А зависела от генотипа и уровня вирусемии HCV. Больным с генотипом HCV 1 и/или содержанием РНК HCV более 2 млн. копий в 1 мл (4-5+) Роферон А назначался в дозе 6 млн. МЕ трижды в неделю в течение 3 месяцев, далее по 3 млн. МЕ трижды в неделю до 12 месяцев. Больным с генотипом не 1 и содержанием HCV менее 2 млн. копий в 1 мл (3+ и меньше) Роферон А использовали в дозе 3 млн. МЕ трижды в неделю в течение 12 месяцев.

Сейчас получены первые данные о результатах лечения. Из 42 пациентов 7 человек достигли рубежа 3 месяцев терапии. У 2-х человек Роферон А сочетался с противоретровирусными препаратами. Результатом явилось снижение РНК HCV в 100 раз (с 5+ до 3+ и с 4+ до 2+ соответственно) и уровня РНК ВИЧ 4 log<sub>10</sub> до 2 log<sub>10</sub> копий в 1 мл. 5 человек для лечения Роферон А в сочетании с ремантадином. У всех пациентов к 3 месяцам терапии РНК HCV не определялась. Работа в этом направлении продолжается, и последующие результаты будут опубликованы.

### **ВЫВОДЫ**

1. У 90% больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих ПАВ внутривенно вещества, имеет место HCV-инфекция.
2. При ко-инфекции HIV+HCV в большинстве случаев обнаруживается высокая и средняя концентрация РНК HCV в плазме крови.
3. Почти у 60% пациентов с ко-инфекцией HIV+HCV в Московском регионе встречается генотип HCV 3а, а у 35% — генотип 1.
4. Морфологические признаки степени активности хронического гепатита С у обследуемых ВИЧ-инфицированных по индексу Кноделля и индексу фиброза характеризуются как слабовыраженные и умеренные.
5. Вопрос о терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных лиц должен решаться индивидуально с учетом количества CD4-лимфоцитов, генотипа HCV, уровня РНК HCV, выраженности морфологических изменений в печени и давности прекращения приема ПАВ.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Блохина Н. П. // Вирусные гепатиты, 1999 – № 2(6) – С. 11-18.
2. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты – СПб.: ТЕЗА, 1998 – 325 с.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина – М.: Гэотар Медицина, 1999 – 864 с.
4. Adrian M. Di Bisceglie // AIDS therapy, 1999 – P. 516-529.
5. Aiyama T., Yoshioka K., Hirofuji H., et al. // Dig. Dis. Sci. 1994 – V.39 – P. 2244-2249.
6. Andrew P. Keaveny et al. //AIDS patient care and STDs, 1998 – V. 12 – №5 – P. 347-357.
7. Booth J. C. L., Brown J. L., Thomas H. C. // Gut., 1995 – V. 37 – P. 449-452.
8. Dieterich D. // A review of the monthly meetings of physicians research network, 1998 – V. 3 – №2 – P. 13-16.
9. Dieterich D. // Management of Co-infection in the Era of HAART: CMV and HCV, Roche Symposium, 7th European Conference on clinical aspects and treatment of HIV infection, 23 October 1999 – Abstract book – P. 12.
10. Eyster M. E., Fried M. W., Di Bisceglie A. M., et al. //Blood, 1994 – V.84 – P. 1020-1023.
11. Martchot-Peignoux M., Marcellin P., Gournay J., et al. //J. Hepatol., 1994 – V. 20 – P. 676-682.
12. Primstone et al. // Abstract 355, AASLD 1997, Chicago.
13. Serfaty L., Giral P., Loria A., et al. //J. Hepatology, 1994 – V. 21 – P. 12-16.
14. Thomas D. L., Shih J. W., Alter H. J., et al. // J Infect Dis., 1996 – V. 174 – P. 690-695.

**Таблица 1. Уровень вирусемии и генотип HCV у ВИЧ-инфицированных**

Концентрация РНК HCV	Высокая (5+)		Средняя (3-4+)		Низкая (1-2+)
	31,2%		56,2%		12,5%
Генотип HCV	1a	2a	1b	3a	1b+3a
	5,8%	5,8%	20,3%	59,5%	8,8%

**Таблица 2. Морфологические изменения в печени у больных ко-инфекцией HIV+HCV**

ИГА (по Кноделлю)	Минимальная (0-4 балла)	Слабо-выраженная (5-8 баллов)	Умеренно-выраженная (9-12 баллов)	Выраженная (13-14 баллов)
	17,1%	45,1%	31,0%	6,8%
Перипортальные некрозы гепатоцитов	Отсутствуют	Слабо-выраженные (1-2 балла)	Умеренно-выраженные (3-6 баллов)	Выраженные (7-10 баллов)
	13,7%	41,2%	45,1%	0
Внутридольковые некрозы и дистрофия гепатоцитов	Отсутствуют	Слабо-выраженные (1 балл)	Умеренно-выраженные (2-3 балла)	Выраженные (4 балла)
	0	31,0%	65,5%	3,5%
Воспалительная инфильтрация портальных трактов	Отсутствует	Слабо-выраженная (1 балл)	Умеренно-выраженная (2-3 балла)	Выраженная (4 балла)
	0	14,1%	62,1%	13,7%
Фиброз	Отсутствует	Слабо-выраженный (1 балл)	Умеренно-выраженный (2 балла)	Выраженный (3 балла)
	38,0%	31,0%	31,0%	0

## **РЕЗЮМЕ**

В 1998-99 гг. из 320 ВИЧ-инфицированных пациентов у 90,5% были обнаружены антитела к вирусу гепатита С (а-НСV). Из них у 98,8% выявлялась РНК НСV методом ПЦР. 93,6% пациентов, имеющих РНК НСV, инфицировались при употреблении наркотических препаратов внутривенно.

При использовании полуколичественного метода ПЦР наиболее часто у больных ко-инфекцией HIV+НСV обнаруживалась средняя и высокая концентрация РНК НСV (56,2% и 31,2% соответственно). Преобладающим был генотип НСV 3а (59,5%), однако у трети пациентов имел место генотип 1 (34,9%).

Большинство больных имели слабую и умеренную активность патологического процесса в печени (45,1% и 31% соответственно) и невыраженные признаки фиброза.

При назначении терапии хронического гепатита С ВИЧ-инфицированным пациентам должны учитываться такие параметры, как «вирусная нагрузка» НСV, генотип вируса гепатита С, степень патологической активности в ткани печени (по индексу Кноделля и индексу фиброза), иммунный статус больного, а также давность последнего приема наркотических препаратов.