

ОСОБЕННОСТИ КОИНФИЦИРОВАНИЯ ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

Дмитрий Викторович Павлов¹*, Диляра Хабилевна Шакирова¹, Нияз Ильясович Галиуллин²,
Фирая Идиятулловна Нагимова²

¹Казанский государственный медицинский университет,

²Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями,
г. Казань

Реферат

Проведён обзор публикаций, посвящённых «спутникам» инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции), – вирусным гепатитам В и С. С помощью электронной базы PubMed найдено 1329 статей, опубликованных за последние 10 лет. На сегодняшний день проблема вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных больных остаётся крайне актуальной. Данные многочисленных европейских исследований свидетельствуют о том, что хронический гепатит С занимает пятое место в перечне причин смерти ВИЧ-инфицированных пациентов. Большинство исследователей сходятся во мнении о более тяжёлом течении хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных. Вирусные гепатиты встречаются у 7 из 10 ВИЧ-инфицированных больных. Проблема гепатотоксичности антиретровирусных препаратов остаётся по-прежнему не решённой. У ВИЧ-инфицированных уровень нагрузки вирусом гепатита С в целом выше, чем у не инфицированных ВИЧ, и вероятность развития цирроза, печёночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы у ВИЧ-инфицированных пациентов выше в 3 раза. Таким образом, проблема коинфицирования ВИЧ и вирусами гепатитов требует более глубокого изучения особенностей лечения коинфекции, определения чётких критериев эффективности и безопасности лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных больных вирусными гепатитами В и С.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, вирусный гепатит С, вирусный гепатит В, антиретровирусные препараты.

PECULIARITIES OF HIV-POSITIVE PATIENTS COINFECTION WITH HEPATITIS C VIRUS

D.V. Pavlov¹, D.Kh. Shakirova¹, N.I. Galiullin², F.I. Nagimova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia,

²Republican Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Kazan, Russia

The review of publications on human immunodeficiency virus (HIV) «satellite» infections – hepatitis B and C was made. 1329 articles published in the last 10 years concerning the problem of HIV and hepatitis B and C co-infection were found in PubMed database. The problem of viral hepatitis in HIV-infected patients remains extremely relevant nowadays. Results of numerous European studies indicate that chronic hepatitis C is ranked fifth in the list of death causes of HIV-infected patients. Most researchers agree on a more severe course of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. Viral hepatitis is found in 7 out of 10 HIV-infected patients. The problem of antiretroviral drugs hepatotoxicity is still not resolved. Hepatitis C viral load is generally higher in HIV-infected patients than that of HIV-negative, and the probability of progression to cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients is 3 times higher. So the problem of HIV and viral hepatitis co-infection requires a better understanding of co-infection treatment features, the definition of clear criteria for effectiveness and safety of therapy of HIV-infected patients co-infected with viral hepatitis B and C.

Keywords: HIV-infection, AIDS, viral hepatitis C, viral hepatitis B, antiretroviral drugs.

На сегодняшний день проблема вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных больных остаётся крайне актуальной: данные многочисленных европейских исследований свидетельствуют о том, что хронический гепатит С занимает пятое место в перечне причин смерти пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [18].

Нами проведён обзор публикаций, посвящённых «спутникам» ВИЧ-инфекции – вирусным гепатитам В и С. С помощью электронной базы PubMed найдено 1329 статей, опубликованных за последние 10 лет.

По данным Всемирной организации здравоохранения, ВИЧ-инфекция остаётся одной из наиболее значимых патологий современного мира. На 01.01.2013 в 89 субъектах Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 713 004 случая ВИЧ-инфекции, в том числе детей – 6306, боль-

ных синдромом приобретённого иммунодефицита человека (СПИДом) – 19 964, из них детей – 345. Распространённость ВИЧ-инфекции по РФ составила 498,6 на 100 тыс. населения. 6306 детям, рождённым от ВИЧ-инфицированных матерей, выставлен диагноз «ВИЧ-инфекция». Умерли 93 494 ВИЧ-инфицированных, из них детей – 544, в том числе от СПИДа – 16 941 человек, из них детей – 253. Наибольшее число ВИЧ-инфицированных зарегистрировано в Свердловской области, Санкт-Петербурге (51 830) и Москве (41 290), Самарской (51 266), Московской (43 102), Иркутской (37 693), Челябинской (29 161), Оренбургской (24 943), Кемеровской (30 183) и Ленинградской (21302) областях. В 2012 г. зарегистрировано 62 839 новых случаев ВИЧ-инфекции, показатель заболеваемости составил 48,5 на 100 тыс. населения, что на 12,8% выше, чем в 2011 г. [3].

Эпидемия ВИЧ-инфекции сконцентрирована в наиболее уязвимых группах населения,

в первую очередь среди потребителей инъекционных наркотиков [11]. У 58% ВИЧ-положительных основным фактором заражения было внутривенное употребление наркотических средств. Сохраняющиеся высокие показатели выявления больных с наркотическим путём инфицирования обусловлены увеличением обращаемости за медицинской помощью лиц, имеющих большой стаж наркотизации и заразившихся в годы резко выраженного эпидемического подъёма ВИЧ-инфекции (2000–2002), а с 2002 г. эпидемия перешла в другую фазу — фазу генерализации [11]. Среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков до 80–90% пациентов могут быть заражены вирусом гепатита С (HCV). Подъём заболеваемости в социально благополучных группах населения связан с увеличением удельного веса передачи инфекции половым путём [3].

В РФ ВИЧ-инфекция преимущественно поражает молодое население. У 70,5% россиян ВИЧ-инфекция была диагностирована в возрасте до 30 лет. Фактически эпидемию ВИЧ-инфекции в стране можно оценивать как проблему, угрожающую именно молодёжи. Известно, что в мире ежедневно к 38 млн человек добавляются 7 тыс. новых ВИЧ-инфицированных (Глобальная программа по СПИДу). РФ по темпам роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией занимает одно из первых мест в мире. Хронические вирусные гепатиты в мире составляют более 350 млн случаев, а в РФ (по неполным статистическим данным) их число превышает 2 млн [2].

У больных ВИЧ-инфекцией после перенесённого острого вирусного гепатита С частота хронического гепатита С достигает 80% [5, 14]. Таким образом, приблизительно 60–70% больных ВИЧ-инфекцией (250–290 тыс. человек) на территории РФ страдают хроническим вирусным гепатитом С [5].

Подъём заболеваемости ВИЧ-инфекцией в РФ, начавшийся в 1996 г., охватил многие регионы, в том числе и Республику Татарстан (РТ).

В период с 1987 г. по 01.01.2013 в учреждениях Федеральной службы исполнения наказаний (ФСИН) РФ по РТ зарегистрировано 2610 случаев ВИЧ-инфекции (17% общего количества зарегистрированных ВИЧ-инфицированных). Умерли 167 ВИЧ-инфицированных, из них на стадии СПИДа — 94 (56,3%) человека. В 2012 г. среди жителей РТ зарегистрировано 1102 новых случая ВИЧ-инфекции, у прибывших из других регионов РФ — 120 случаев, в учреждениях ФСИН РФ по РТ — 173 случая (89 — среди осуждённых жителей РТ, 84 — среди прибывших из других учреждений ФСИН). Всего зарегистрировано 1395 случаев ВИЧ-инфекции с ростом заболеваемости на 9%. Кроме того, в 3,2 раза снизился приток новых случаев ВИЧ-инфекции (с 29% в 2011 г. до 9% в 2012 г.), в числе 1395 новых случаев мужчин — 841 (60,3%) человек, женщин — 554 (39,7%). Однако при этом сохраняются территории с ежегодным высоким уровнем заболеваемости и рас-

пространённости ВИЧ-инфекции: Альметьевск (заболеваемость 61,5 на 100 тыс. населения), Бузульма (75,8 на 100 тыс.), Лениногорск (70,9 на 100 тыс.), Набережные Челны (53,4 на 100 тыс.), Казань (43,4 на 100 тыс.). Заболеваемость по РТ составляет 36,9 на 100 тыс. населения (в 2011 г. — 34,0 на 100 тыс.) [3].

По данным на 01.01.2013 на 44 административных территориях зарегистрировано 15 323 случая ВИЧ-инфекции с распространённостью 405,5 на 100 тыс. населения, 0,3% взрослого населения РТ инфицированы ВИЧ, из них 68% мужчин. 3033 больных ВИЧ-инфекцией умерли, в том числе от СПИДа — 518 человек [3].

У 75–98% ВИЧ-инфицированных, помимо иммуноглобулинов класса G к белкам HCV, в сыворотке крови определяют и рибонуклеиновую кислоту HCV, что свидетельствует о наличии активной репликации вируса и развитии хронического гепатита С [4, 9, 12, 13].

В конце 1980-х годов были сделаны серьёзные шаги в разработке лекарственных препаратов для терапии ВИЧ-инфекции и профилактики развития оппортунистических заболеваний. Это позволило снизить частоту развития СПИДа и смертности ВИЧ-инфицированных больных.

Парентеральные вирусные гепатиты (В и С) — одна из самых актуальных проблем здравоохранения во всём мире в связи с непрерывным ростом заболеваемости, частым развитием неблагоприятных исходов: развитием хронических стадий, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Одновременно ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом В чаще страдают неработающие мужчины в возрасте 20–39 лет, потребители наркотических средств [8]. Ежегодно от патологии, обусловленной вирусом гепатита В, умирают в мире около 2 млн человек. Число HCV-инфицированных превышает 200 млн человек, что составляет приблизительно 3% населения планеты. Сегодня количество людей, умерших вследствие гепатита С, уже значительно превосходит число умерших от ВИЧ-инфекции [7]. Результаты многих международных исследований подтверждают взаимное влияние ВИЧ и HCV на течение патологического процесса [15, 18, 20].

Сочетанное инфицирование ВИЧ и HCV встречается часто, поскольку оба вируса передаются одинаково: с кровью, при половом контакте и перинатальным путём. Однако вероятности передачи вирусов каждым из этих путей сильно различаются. У 5–25% больных хроническим гепатитом С в течение 20 лет от начала заболевания формируется цирроз печени. После появления изменений, связанных с развитием цирроза печени, вероятность развития печёночной недостаточности составляет 1–2% в год, а гепатоцеллюлярной карциномы — 1–7% в год. У ВИЧ-инфицированных пациентов уровень вирусной нагрузки HCV в целом выше, чем у неинфицированных ВИЧ, и вероятность развития цирроза печени, печёночной недостаточности и

гепатоцеллюлярной карциномы при сочетанной инфекции выше в 3 раза. Доказано, что ВИЧ-инфицирование способствует более быстрому прогрессированию гепатита С. Обычно длительность течения HCV-инфекции до развития цирроза или рака печени достигает 30 лет и более, а у больного ВИЧ-инфекцией этот срок сокращается в 2 раза [18]. Данные исследований, проведенных в Испании, показывают, что риск перехода хронического гепатита С в цирроз печени у пациентов с коинфекцией был в 3,5 раза выше, чем у больных с моноинфекцией, обусловленной HCV [19].

У больных, коинфицированных ВИЧ и HCV, преобладают более выраженные воспалительные и фибротические процессы в ткани печени, а также увеличены темпы замещения гепатоцитов клетками соединительной ткани по сравнению с пациентами, инфицированными только HCV [1, 5].

Согласно результатам исследования Avidan и соавт. (2009), было установлено ускорение снижения количества CD4-клеток при HCV-инфекции, что является неблагоприятным фактором для ВИЧ-инфицированных пациентов [1].

Большинство исследователей считают, что частота развития СПИДа и летального исхода, обусловленного так называемыми СПИД-индикаторными заболеваниями, существенно выше у пациентов со смешанной инфекцией [6, 16].

У больных ВИЧ-HCV-коинфекцией происходит более активная репликация HCV, что приводит к увеличению в 2–5 раз частоты фиброза и цирроза печени, а также связанной с этими заболеваниями смертности. При сочетанной инфекции, особенно при малом числе CD4-лимфоцитов (менее 200 клеток в 1 мкл), повышается риск смерти от заболеваний печени [5].

В ряде случаев ВИЧ-инфекция может стать препятствием в лабораторной диагностике HCV-инфекции методом иммуноферментного анализа. В итоге может остаться незамеченной острая фаза HCV-инфекции, в ходе которой терапия оказывается, как правило, наиболее эффективной [1].

Дополнительные трудности возникают в ходе одновременного лечения хронического вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции. Наличие хронического вирусного гепатита С практически не влияет на эффективность высокоактивной антиретровирусной терапии, иммунологические, вирусологические и клинические проявления прогрессирования ВИЧ-инфекции. В то же время при ВИЧ-HCV-коинфекции возрастает риск заболеваемости и смертности, связанных с поражениями печени, а также более выражена гепатотоксичность на фоне проведения высокоактивной антиретровирусной терапии и лечения гепатита С [5]. Повышенный риск гепатотоксичности антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных больных вирусным гепатитом С возникает с самого начала их применения. Исследователи из Швейцарии отмечали повышение активности аминотрансфераз и

вирусной нагрузки HCV в процессе применения высокоактивной антиретровирусной терапии [14, 17]. У больных с ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом С частота проявления гепатотоксичности при использовании антиретровирусных препаратов в 6–10 раз выше, чем у пациентов, страдающих только ВИЧ-инфекцией [10].

Таким образом, проблема коинфицирования ВИЧ и HCV требует более глубокого изучения особенностей лечения коинфекции, определения четких критериев эффективности и безопасности лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных, больных вирусными гепатитами В и С.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ведёрников В.Е., Туманова О.Ю., Иванов М.К., Дымшиц Г.М. Распространённость различных генотипов вируса гепатита С в Москве среди лиц, инфицированных ВИЧ // Вестник ВОГиС. — 2010. — Т. 14, №2. — 274 с. [Vedernikov V.E., Tumanova O.Yu., Ivanov M.K. Prevalence of hepatitis C virus genotypes among HIV-positive Moscow residents. *Vestnik VOGiS*. 2010; 14 (2): 274. (In Russ.)]
2. Виноградова Т.Н. О совершенствовании диспансеризации больных хроническими вирусными инфекциями: ВИЧ/СПИДом и хроническими вирусными гепатитами в условиях поликлиник // Мед. вестн. Башкортостана. — 2011. — №1. — С. 6–10. [Vinogradova T.N. On the improvement of outpatient management system of chronic viral infections patients: HIV/AIDS and chronic viral hepatitis in outpatient environment. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2011; 1: 6–10. (In Russ.)]
3. Галиуллин Н.И., Нагимова Ф.И., Балашиков С.М. и др. ВИЧ-инфекция, информационный бюллетень №18. — Казань: Республиканский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 2013. — 101 с. [Galiullin N.I., Nagimova F.I., Balashnikov S.M. et al. VICH-infektsiya, informatsionnyy byulleten' №18. (HIV, information newsletter N 18.) *Kazan: Respublikanskiy Tsentr po profilaktike i bor'be so SPID i infektsionnymi zaboolevaniyami*. 2013; 101. (In Russ.)]
4. Канестри В.Г., Кравченко А.В., Тишкевич О.А. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2001. — №1. — С. 56–57. [Kanestri V.G., Kravchenko A.V., Tishkevich O.A. Chronic hepatitis C virus in HIV-Infected persons. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2001; 1: 56–57. (In Russ.)]
5. Кравченко А.В., Канестри В.Г., Ганкина Н.Ю. Особенности антиретровирусной терапии при сочетании ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита // Фарматека. — 2008. — №19. — С. 10. [Kravchenko A.V., Kanestri V.G., Gankina N.Yu. Antiretroviral therapy of HIV and chronic viral hepatitis co-infection. *Farmateka*. 2008; 19: 10. (In Russ.)]
6. Маурицио Б. Тактика ведения пациентов, коинфицированных вирусом гепатита С и ВИЧ / Сб. научн. трудов: Вирусные гепатиты у потребителей инъекционных наркотиков: профилактика, клиника, лечение, коинфекция с ВИЧ. — М.: СПИД Фонд Восток-Запад, 2004. — С. 67–85. [Maurizio B. Clinical management of hepatitis C virus and HIV co-infected patients, in: *Virusnye gepatity i potrebitel'ey inektsionnykh narkotikov: profilaktika, klinika, lechenie, koinfektsiya s VICH*. Moscow: SPID Fond Vostok-Zapad. 2004: 67–85.]
7. Онищенко Г.Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в РФ заболеваемости инфекционными гепатитами // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2002. — №3. — С. 4–8. [Onishchenko G.G. On government measures to prevent viral hepatitis spread in

- Russia *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2002; 3: 4-8. (In Russ.)]
8. Пантелеева О.В., Рассохин В.В., Романова С.Ю. и др. Медико-социальный портрет больных с хроническими гепатитами и ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекц. и иммуносупрес. — 2011. — Т. 3, №1. — С. 75. [Panteleeva O.V., Rassokhin V.V., Romanova S.Yu. et al. Medico-social portrait of patients with chronic hepatitis and HIV-infection. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2011; 3 (1): 75. (In Russ.)]
 9. Покровский В.В. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России — куда ты идёшь? // Эпидемиол. и инфекц. бол. — 2004. — №4. — С. 4-6. [Pokrovskiy V.V. HIV infection epidemic in Russia — where does it go? *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2004; 4: 4-6. (In Russ.)]
 10. Собянина С.Н., Юрганова Г.А. Обоснование и апробация применения пегилированных интерферонов в сочетании с даруновиром у больных с ХГС и ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекц. и иммуносупрес. — 2010. — Т. 2, №3 — С. 118. [Sobianina S.N., Yurganova G.A. Substantiation and evaluation of using of peg-modified interferons combined with darunavir for treating of chronic HCV and HIV-infections. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2010; 2 (3): 118. (In Russ.)]
 11. Степанова Е.В., Рассохин В.В. Возможности пресисты (даруновира) в антиретровирусной терапии 1-й линии у больных с ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекц. и иммуносупрес. — 2009. — Т. 1, №2. — С. 105-108. [Stepanova Ye.V., Rassokhin V.V. The potential of presista (darunavir) in 1st line antiretroviral therapy in HIV patients. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2009; 1 (2): 105-108. (In Russ.)]
 12. Шахгильдян В.И. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: проблемы и стратегия лечения // Вирусн. гепатиты: достижен. и перспект. — 2003. — №1 (16). — С. 11-13. [Shakhgil'dyan V.I. Hepatitis C and HIV-infection: complications and treatment strategy. *Virusnye gepatity: dostizheniya i perspektivy*. 2003; 1 (16): 11-13. (In Russ.)]
 13. Шахгильдян В.И., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с. [Shakhgil'dyan V.I., Mikhaylov M.I., Onishchenko G.G. Parenteral'nye virusnye gepatity. Epidemiologiya, diagnostika, profilaktika. (Parenteral viral hepatitis: epidemiology, diagnosis, prevention.) Moscow: GOU VUNMTs MZ RF. 2003; 384. (In Russ.)]
 14. HIV and viral hepatitis coinfection / Ed. Soriano V. — Barcelona, Spain.: Permanyer Publ., 2007. — P. 118.
 15. Greub G., Lebergerber B., Battergay M. Clinical progression survival and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus co-infection: the Swiss HIV Cohort Study // *Lancet*. — 1997. — Vol. 356. — P. 1800-1805.
 16. Rutschman O.T., Negro F., Hirschel B. Impact of treatment with human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patiente co-infected with HIV // *J. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 177. — P. 783-785.
 17. Sarino V., Sulkowski M., Berdin C. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection; recommendations from the HIV-HCV International Panel // *AIDS*. — 2002. — Vol. 16. — P. 813-828.
 18. Soto B., Sanchez-Quijano A., Rodrigo L. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally — acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis // *J. Hepatol.* — 1997. — Vol. 26. — P. 1-5.
 19. Sulkowsky M.S. Viral hepatitis and HIV co-infection // *Hepatol.* — 2008. — Vol. 48. — P. 353-367.
 20. Vachon M.-L.C., Qazi N., Dietrich D.T. HCV treatment challenges in patients co-infected with HIV // *Future HIV Ther.* — 2009. — Vol. 3, N 1. — P. 87-100.