



Лабораторно-иммунологическая оценка эффективности антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных с коинфекцией вирусного гепатита С в пенитенциарной системе Кыргызской Республики

А.А. Махмануров, Р.А. Турсунов*, Р.С. Акматова, Р.К. Усманов, С.М. Маматов

Кыргызско-Российский славянский университет им. Б.Н. Ельцина;

*ТГМУ им. Абуали ибни Сино, Таджикистан

В данном исследовании авторы провели сравнительную оценку эффективности антиретровирусной терапии, по данным лабораторно - иммунологических показателей, у 27 лиц с ВИЧ-инфекцией и коинфекцией ВИЧ + вирусный гепатит С в пенитенциарной системе.

Показатели функции печени на фоне АРТ у лиц с коинфекцией ВИЧ + вирусный гепатит С значительно выше, чем у больных только с ВИЧ – инфекцией. Прирост клеток CD4, АЧЛ, ИРИ у лиц с коинфекцией ВИЧ + вирусный гепатит С идёт значительно медленнее, по сравнению с лицами, у которых имеется только ВИЧ-инфекция. Прирост этих показателей и уменьшение клеток CD8 с момента подключения к терапии до следующего исследования иммунологических показателей показывает эффективность проводимой АРТ.

Ключевые слова: АРТ, ВИЧ –инфекция, вирусный гепатит С, пенитенциарная система, CD4/CD8 клетки, коинфекция ВИЧ

АКТУАЛЬНОСТЬ. Во многих странах уровень распространённости ВИЧ-инфекции среди заключённых существенно выше, чем среди общего населения в целом [1], а степень заражённости вирусного гепатита С ещё выше [2].

Пациенты с коинфекцией ВИЧ + вирусный гепатит С вдвое подвержены большему риску развития СПИД-индикаторных заболеваний, чем те, у которых имеется только ВИЧ. Поэтому на данный момент в мире особую актуальность приобретает проблема проведения антиретровирусной терапии (АРТ) при ВИЧ-инфекции [3-8]. Исключительная необходимость и важность применения АРТ заключается в том, что правильно подобранная антиретровирусная терапия увеличивает продолжительность и качество жизни ВИЧ-инфицированных больных, способствует снижению СПИД-ассоциированных заболеваний и распространению ВИЧ-инфекции в общей популяции за счёт уменьшения вирусной нагрузки [9-11].

При финансовой поддержке Глобального фонда в рамках Национальной программы по профилактике ВИЧ/СПИДа, антиретровирусная терапия в Кыргызской Республики начата с 2005 года [12].

ЦЕЛЮ данного исследования явилась оценка эффективности антиретровирусной терапии по данным лабораторно-иммунологических исследований у ВИЧ-инфицированных с коинфекцией вирусного гепатита С в пенитенциарной системе Кыргызской Республики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведён анализ данных исследования сыворотки крови и учётных карт диспансерного наблюдения 27 ВИЧ-инфицированных больных, находящихся в Государственной службе исправления наказаний (ГСИН) с подтверждённым диагнозом на основе клинко-лабораторных методов, ИФА и иммуноблотинга.

Все обследованные больные находились на антиретровирусной терапии. Критерием назначения АРТ для них, в соответствии с протоколом по классификации ВОЗ [8] является:

- Стадия IV независимо от числа лимфоцитов CD4;
- Стадия III (к её критериям относятся ВИЧ кахексия, хроническая диарея неясной этиологии, длительная лихорадка неясной этиологии, туберкулёз лёгких, рецидивирующие бактериаль-



ные инфекции, рецидивирующий или персистирующий кандидоз слизистых) с использованием в качестве вспомогательного критерия числа лимфоцитов $CD4 < 350$ мкл⁻¹ или абсолютного числа лимфоцитов < 1200 клеток мкл⁻¹;

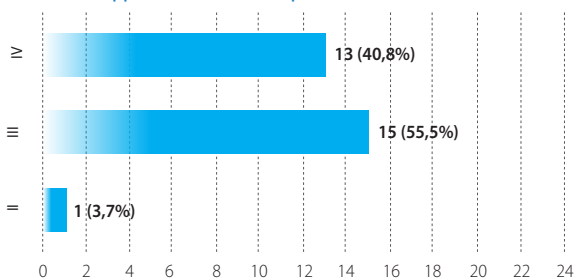
- Стадия I или II если число лимфоцитов $CD4$ равно 350 мкл⁻¹ или абсолютное число лимфоцитов < 1200 клеток мкл⁻¹.

Обязательными лабораторными исследованиями были: определение функции печени (печёночные тесты), $CD4/CD8$ клеток - лимфоцитов, абсолютного числа лимфоцитов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Все обследованные больные, согласно классификации ВОЗ клинических стадий ВИЧ-инфекций у взрослых и подростков от 2007г. были разделены на II, III, IV-стадии ВИЧ-инфекции. II клиническая стадия ВИЧ-инфекции выставлена 1 (3,7%) пациенту, III клиническая стадия – 15 (55,5%) пациентам и IV клиническая стадия - 13 (40,8%) пациентам (рис.1).

Частыми клиническими проявлениями обследуемых больных явились различные формы туберкулёза - 70,3% ($n=19$), персистирующая генерализованная лимфоаденопатия - 22,2% ($n=6$), бактериальные инфекции дыхательных путей - 7,4% ($n=1$), грибковые поражения (кандидоз полости рта) 3,7% ($n=1$), вирусные инфекции (Herpes zoster) – 3,7% ($n=1$).

РИС. 1. СТАДИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ



Необходимо отметить, что 3 (11,1%) больных находятся на заместительной метадоновой терапии в дозе от 40 до 120 мг.

Всем больным проведён ИФА сыворотки крови с целью определения анти-НСV, где у 13 (48,1%) больных получен положительный результат.

При выборе схемы лечения учитывались сопутствующие заболевания (туберкулёз, вирусные гепатиты, анемии и прочее), проводимая ранее антиретровирусная терапия, взаимодействие с другими лекарственными средствами, которые получает, либо будет получать пациент.

В зависимости от получаемой схемы АРТ, лица, находящиеся в местах лишения свободы, были распределены следующим образом: по I ряду – 26 (96,2%) человек, по II ряду – 1 (3,7%) человек.

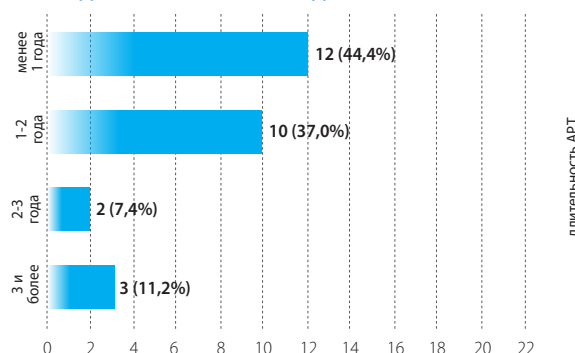
Распределение схемы лечения по препаратам:

- Комбивир (в дозе 150/300 – 2 раза в день) + Эфаверенц (в дозе 600 мг 1 раза в день) – 25 больных (92,5%), - I ряд;
- Комбивир (в дозе 150/300 – 2 раза в день) + Невирапин (в дозе 200 мг 2 раза в день) – 1 больной (3,7%), - I ряд;
- Диданазин (в дозе 200 мг 2 раза в день) + Абакавир (в дозе 300 мг 2 раза в сутки) + Алувия (в дозе 200/50 мг по 2 таб 2 раза в день) – 1 больной (3,7%), - II ряд.

При анализе длительности проведения АРТ у данных больных, было выявлено, что они непрерывно получают антиретровирусные препараты в течение:

- 3 и более лет - 3 (11,2%) больных;
- 2-3 лет - 2 (7,4%) больных;
- 1-2 года – 10 (7,4%) пациентов;
- остальные 12 (44,4%) больных находятся на АРТ менее 1 года (рис. 2).

РИС.2. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ АРТ



Нами были прослежены динамические изменения показателей функции печени у ВИЧ-инфицированных и коинфицированных ВИЧ + вирусный гепатит С до- и во время АРТ, результаты которых представлены в таблице 1.

Исходя из вышеуказанной таблицы видно, что показатели печёночных тестов при сочетанной инфекции ВИЧ + вирусный гепатит С значительно выше до приёма АРВ – препаратов, высокий уровень этих показателей сохраняется и во время АРТ.

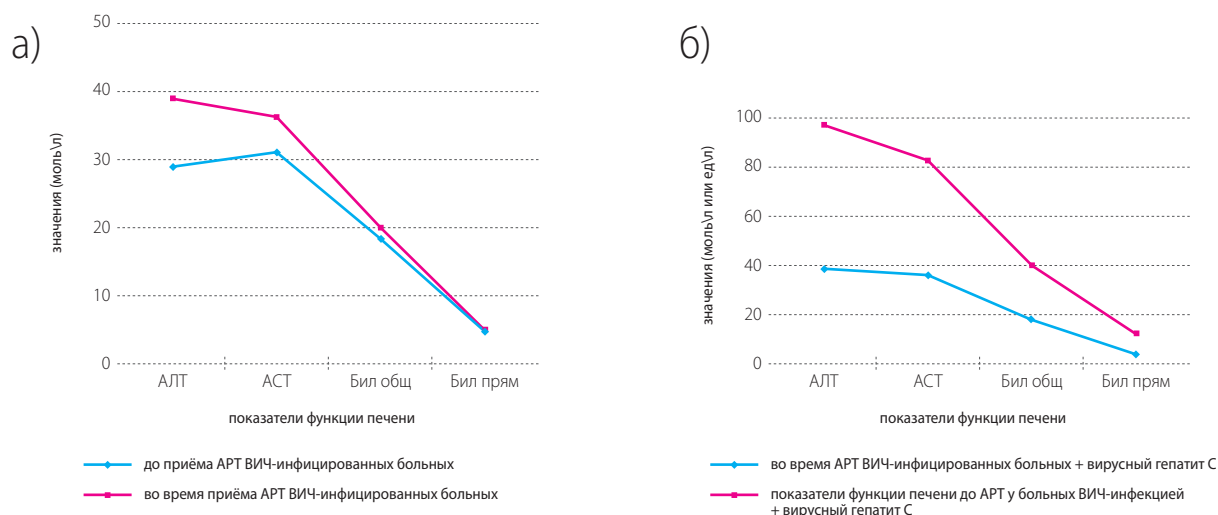
Изменения показателей печёночных тестов представлены в виде графического изображения на рисунке 3.



ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ В ДИНАМИКЕ ДО- И ВО ВРЕМЯ АРТ

Показатели	Больные с ВИЧ – инфекцией (n=14)		Больные с коинфекцией ВИЧ+вирусный гепатит С (n=13)	
	Средние величины показателей		Средние величины показателей	
	До АРТ	Во время АРТ	До АРТ	Во время АРТ
Аланин-Аминотрансфераза (АЛТ)	28,5 ед/л	39,4 ед/л	38,8 ед/л	56,0 ед/л
Аспартат – Аминотрансфераза (АСТ)	31,2 ед/л	36,0 ед/л	36,5 ед/л	49,3 ед/л
Билирубин общий	18,0 ммоль/л	20,1 мкмоль/л	15,9 мкмоль/л	23,8 мкмоль/л
Билирубин прямой	5,3 мкмоль/л	5,3 мкмоль/л	3,6 мкмоль/л	8,8 мкмоль/л
Билирубин непрямой	12,7 мкмоль/л	14,8 мкмоль/л	16,9 мкмоль/л	15 мкмоль/л

РИС. 3. ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ДО И ВО ВРЕМЯ АРТ:
А) У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ; Б) У БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ+ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С



С целью определения эффективности назначенной АРТ, нами проведён мониторинг иммунологических показателей крови: CD4/CD8 лимфоцитов, абсолютного числа лимфоцитов (АЧЛ) и иммуно-регуляторного индекса (ИРИ) до назначения АРВ-препаратов и во время АРТ.

Проследить эффективность АРТ по CD4/CD8 клеткам, АЧЛ у 10 больных не удалось из-за короткого срока подключения.

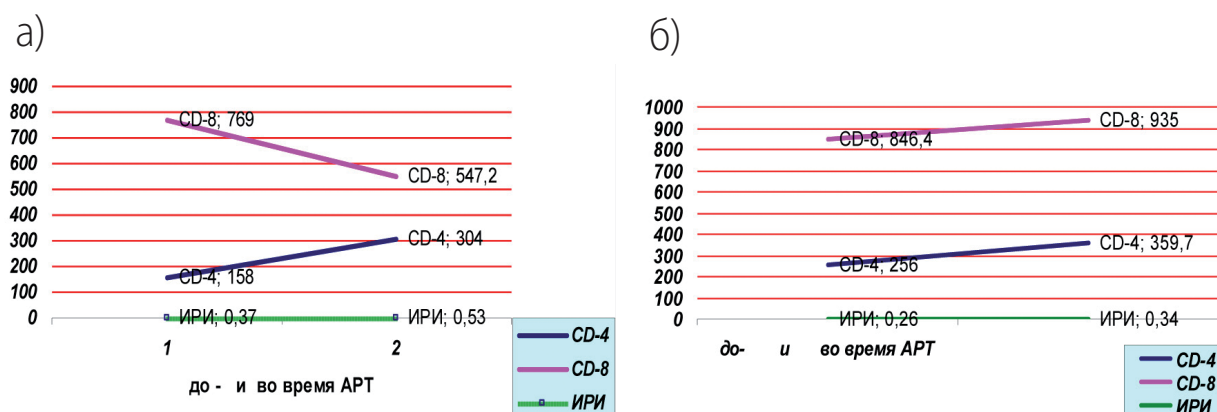
Изменения средних иммунологических показателей до и во время АРТ в обследуемых группах показаны в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ ОТВЕТ НА АРТ У БОЛЬНЫХ С ВИЧ – ИНФЕКЦИЕЙ И КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ + ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

Показатели	Больные с ВИЧ-инфекцией (n=14)		Больные с коинфекцией ВИЧ+ВГС (n=13)	
	До начала АРТ	Во время АРТ	До начала АРТ	Во время АРТ
CD4	13,3%-158 кл	18,2%-304 кл	15,9%-256 кл	20,3%-359,7 кл
CD8	49,1%-769 кл	42,7%-547,2 кл	62,7%-846,4 кл	58,3%-935 кл
ИРИ	0,37	0,53	0,26	0,34



РИС. 4. ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДО И ВО ВРЕМЯ АРТ:
 А) У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ; Б) У БОЛЬНЫХ С КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ+ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С



По результатам этих данных было выявлено, что средний прирост CD4 клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов составил 4,9% - 146 клеток в течение 8 месяцев. Между тем у больных с коинфекцией ВИЧ + вирусный гепатит С прирост данного показателя идёт медленнее, в среднем составил 4,4% - 103,7 клеток в течение этого же периода времени.

Прирост CD4 клеток, АЧЛ, ИРИ и уменьшение клеток CD8, с момента подключения к терапии до следующего исследования иммунологических показателей показывает эффективность проводимой АРТ. Средняя продолжительность этих исследований составила 8 месяцев. Эти изменения представлены в виде графического изображения (рис. 4).

ВЫВОД. В ходе проведённого исследования было обнаружено, что:

- показатели функции печени на фоне АРТ у лиц с коинфекцией ВИЧ + вирусный гепатит С существенно увеличиваются;
- отсутствие эффективности АРТ у 4 больных объясняется плохой приверженностью больных или наличием резистентности вируса к антиретровирусным препаратам, что требует дальнейшего проведения генотипирования с целью определения чувствительности вируса к назначаемым препаратам;
- прирост клеток CD4, АЧЛ, ИРИ у лиц с коинфекцией ВИЧ + вирусный гепатит С идёт значительно медленнее, по сравнению с лицами, у которых имеется моно ВИЧ-инфекции, что соответствует выводам результатов исследования многих авторов, занимающихся проблемами вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных лиц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dolan J. HIV in prison in low-income and middle-income countries / J. Dolan [et al.] // Lancet Infectious Diseases, 2007. 7: 32-43
2. Macalino G.E. Hepatitis C infection and incarcerated populations / G.E. Macalino [et al.] // International Journal of Drug Policy, 2004.15: 103-114
3. Кравченко А.В. Особенности антиретровирусной терапии при сочетании ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита / А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкина, В.Г. Канестри // Фарматека. - 2008.- №19 [173]. - С.10-17
4. Adeyemi O.M. Hepatitis C in HIV-positive Patients - Treatment and Liver Disease Outcomes (Гепатит С у ВИЧ-позитивных пациентов – лечение и исходы заболевания печени) / O.M.Adeyemi // J «Clin Gastroenterol». 2007 Jan; 41(1):75-87
5. Soriano V. Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV Internationals Panel / V. Soriano [et al.] // AIDS 2007; 21: 1073-1089
6. Gonzalez-Garcia J.J. The Use of TDF+ 3TC/ FTC Is Associated with an Improved Response to Pegylated Interferon + Ribavirin in HIV/HCV-co-infected Patients Receiving HAART: The Gesida 50/06 Study Group/ J.J. Gonzalez-Garcia [et al.] // 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Boston, MA. February 3-6, 2008
7. Mira J. Efficacy of Pegylated Interferon + Ribavirin Treatment in HIV/HCV-co-infected Patients Receiving Abacavir + Lamivudine or Tenofovir + either Lamivudine or Emtricitabine as Nucleoside Analogue Backbone / J.Mira [et al.] // CROI 2008. Abstract 1074



8. Гепатит С и ВИЧ-инфекция: тактика ведения больных с сочетанной инфекцией. Протокол 6 в «Клинических протоколах для Европейского региона ВОЗ». ВОЗ. - 2006. -12с.
9. Vachon M-L.C. HCV Treatment Challenges in Patients Co-infected With HIV / M-L.C. Vachon, N. Qazi, D.T. Dieterich [et al.]// // Future HIV Ther., 2009; 3(1):87-100
10. Khaykin P. Impact of different ART regimens on efficacy and safety of standard HCV treatment in HIV/HCV co-infected patients / P. Khaykin [et al.] // 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 22-25 July 2007, Sydney, Australia
11. Short Statement of the First European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Co-Infected Patients, March 2005. Published in Journal of Hepatology 42 (2005) 615-624
12. Клинические протоколы по ВИЧ – инфекции. Бишкек, - 2008, - 80с.

Summary

Laboratory immunological assessment of the effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-infected patients coinfecting with hepatitis C virus in the penitentiary system in Kyrgyz Republic

A.A. Mahmanurov, R.A. Tursunov, R.S. Akmatova, R.K. Usmanov, S.M. Mamatov

In this study, the authors conducted a comparative assessment of the effectiveness of antiretroviral therapy, according to the laboratory - immunological parameters in 27 individuals with HIV infection and coinfection with HIV-positive and viral hepatitis C in penitentiary system.

Liver function tests while on ART in individuals coinfecting with HIV-positive hepatitis C virus are significantly higher than patients with only HIV - infection. CD4 cell increase, ACHL, IRI in persons coinfecting with HIV-positive hepatitis C virus is much slower compared to those who have only HIV infection. The growth of these indices and a decrease in CD8 cells from the connection to the therapy before study of immunological parameters following shows the effectiveness of the ART.

Key words: ART, HIV infection, hepatitis C, penitentiary system, SD4/SD8 cells, co-infection with HIV

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

А.А. Махмануров - доцент кафедры терапевтических дисциплин №1 КРСУ; Кыргызская Республика, г.Бишкек
E-mail: amahmanurov@mail.ru