

Мошковиц Г. Ф.¹, Минаева С. В.^{1,2}, Варлова Л. В.¹, Горяева М. П.¹, Гуляева С. С.¹, Тихонова Е. В.¹

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ НУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ В СХЕМАХ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

¹ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», 603005, г. Нижний Новгород; ²ГОУ ВПО «Нижегородская медицинская академия» Минздрава России, 603005, г. Нижний Новгород

Проведено исследование эффективности, безопасности и экономической составляющей использования абакавира, зидовудина, ставудина и фосфазида в схемах антиретровирусной терапии (АРВТ) у больных ВИЧ-инфекцией, получающих противовирусное лечение хронического гепатита С (ХГС). Оценивали клиническую, иммунологическую и вирусологическую эффективность лечения и динамику показателей гемоглобина, тромбоцитов и аланинаминотрансферазы как маркеров наиболее часто регистрируемых нежелательных побочных явлений на момент начала противовирусной терапии ХГС, через 4, 8, 12, 24 и 48 нед лечения. Применение в схемах АРВТ указанных препаратов показало эффективность, хорошую переносимость и безопасность всех исследуемых нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ и хронического гепатита С; анемия; тромбоцитоз; тромбоцитопения; полинейропатия; липодистрофия; иммунологическая и вирусологическая эффективность; фосфазад.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2016; 61(1): 34–39. DOI 10.18821/0507-4088-2016-61-1-34-39

Moshkovich G.F.¹, Minaeva S.V.^{1,2}, Varlova L.V.¹, Goryaeva M.P.¹, Gulyaeva S.S.¹, Tichonova E.V.¹

CLINICAL AND PHARMACOECONOMIC RESULTS OF THE USAGE OF VARIOUS HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS IN THE SCHEMES OF ANTIRETROVIRAL THERAPY OF PATIENTS RECEIVING THERAPY FOR THE CHRONIC HEPATITIS C VIRUS

¹ Nizhny Novgorod Regional Center for Control and Prevention of AIDS and Infectious Diseases, 603005, Nizhny Novgorod, Russia; ² Nizhny Novgorod Medical Academy, 603005, Nizhny Novgorod, Russia

Efficacy, safety, and economical aspects of treatment with abacavir, zidovudine, stavudine, and phosphazide in the schemes of antiretroviral therapy of the HIV-infected patients receiving therapy for hepatitis C virus were tested. Clinical, immunological, and virologic efficacy of treatment and dynamics of hemoglobin, thrombocytes, and alanine aminotransferase as markers of common adverse events recorded at the start of the antiviral therapy of chronic hepatitis C and after 4, 8, 12, 24, 48 weeks of the treatment were evaluated. The usage of these drugs in the schemes of antiretroviral therapy exhibited efficacy, high tolerability and safety for all HIV reverse transcriptase inhibitors.

Key words: HIV/hepatitis C virus coinfection; anemia; thrombocytosis; thrombocytopenia; polyneuropathy; lipodystrophy; immunological and virologic efficacy; phosphazide.

Citation: Voprosy virusologii. 2016; 61(1): 34–39. (in Russian). DOI 10.18821/0507-4088-2016-61-1-34-39

For correspondence: Stella Minaeva, MD, PhD; e-mail: mistella@yandex.ru

Received 25.09.14

Введение

Наличие хронического гепатита С (ХГС) является отягчающим фактором при ВИЧ-инфекции. Известно неблагоприятное влияние сопутствующей вирусной патологии печени на течение ВИЧ-инфекции, поэтому при определении активности ХГС у больного ВИЧ-инфекцией необходима противовирусная терапия даже при одновременном применении антиретровирусной терапии (АРВТ) ВИЧ-инфекции. АРВТ может улучшать состояние печени и замедлять прогрессирование печеночной недостаточности [1]. В связи с этим важно подобрать такое сочетание антиретровирусных препаратов, которое максимально способствовало бы противовирусному воздействию на вирус гепатита С и сохранило противовирусное влияние на ВИЧ.

Протоколами лечения больных ВИЧ-инфекцией [2] пациентам с сочетанной патологией в схемах АРВТ при одновременном лечении ВИЧ-инфекции и противовирусной терапии ХГС рекомендуется использовать пре-

параты из класса нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) – тенофовир и эмтрицитабин, абакавир и фосфазад.

В 2011 г., когда начинали проводить противовирусную терапию ХГС в исследуемой группе больных, НИОТ тенофовир и эмтрицитабин (или комбинированный препарат трувада) были недоступны большинству пациентов в России, так как до 2015 г. они не входили в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Зидовудин и ставудин не рекомендовались для применения в схемах АРВТ при одновременном лечении ХГС. Однако и ставудин (риск развития стеатоза печени), и зидовудин (увеличивает частоту случаев развития анемии) использовались в схемах АРВТ и применяются до настоящего времени по разным причинам, в том числе экономическим.

Препараты для лечения ХГС вызывают присущие им нежелательные явления. Пегилированные интерфероны оказывают иммуносупрессивное действие, что может

способствовать развитию у больных ВИЧ-инфекцией новых и рецидивированию имеющихся оппортунистических заболеваний, а, следовательно, прогрессированию ВИЧ-инфекции. Рибавирин, как и некоторые НИОТ, оказывает токсическое действие на кроветворение: появляется риск развития гемолитической анемии, требующей снижения дозы рибавирина или отмены препарата.

В ряде наблюдений отмечено, что после начала АРВТ у некоторых больных с сопутствующим гепатитом С регистрировались повышенные показатели печеночных трансаминаз [1]. Это связывают с вызываемой антиретровирусными препаратами митохондриальной токсичностью [3], которая, однако, не приводит к жировой дистрофии печени, гиперлактатемии и лактоацидозу [4]. Следовательно, АРВТ не должна быть причиной задержки противовирусной терапии ХГС.

Другими исследованиями было показано, что риск гепатотоксичности выше у больных, инфицированных генотипом 3 ХГС, чем при других генотипах, и составляет от 2 до 18% [5]. Повышение уровня печеночных ферментов может быть следствием реакции гиперчувствительности на фоне приема эфавиренза, абакавира и прямого повреждения печени ритонавиром. Несмотря на риск гепатотоксичности антиретровирусных препаратов при терапии ХГС, польза от лечения перевешивает риск [6].

Как свидетельствуют результаты отечественных исследований, в схемах АРВТ рекомендуется применять принадлежащий к группе НИОТ фосфазад в сочетании с ламивудином как наиболее эффективную комбинацию, имеющую лучшие показатели безопасности у больных, получающих терапию ХГС [7, 8].

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности различных НИОТ в схемах АРВТ и экономической составляющей при проведении противовирусной терапии ХГС.

Материал и методы

В исследование включены больные ВИЧ-инфекцией, получавшие лечение ХГС на фоне эффективной АРВТ (неопределяемая вирусная нагрузка в течение 12 мес лечения) в 2011–2012 гг. Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен на основании клинических, эпидемиологических данных и подтвержден положительным результатом на антитела к ВИЧ методом иммунного блоттинга. Диагноз ХГС подтвержден положительным результатом исследования маркеров гепатита С.

Пациенты распределены на 4 группы в зависимости от принимаемого НИОТ в составе комбинации антиретровирусных препаратов: 26 больных получали зидовудин 600 мг в сутки (в составе комбинированного препарата комбивир – зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг) («Ви-иВ Хелскер», Великобритания), 26 больных – абакавир 600 мг в сутки (в составе комбинированного препарата кивекса – абакавир 300 мг + ламивудин 150 мг) («Ви-иВ Хелскер», Великобритания), 28 больных – ставудин 60 мг в сутки («Эмкюр Фармасьютикалз Инк.», США) + ламивудин 300 мг в сутки («Ви-иВ Хелскер», Великобритания) и 29 больных – фосфазад 800 мг в сутки (ООО «АЗТ Фарма К.Б.», Россия) + ламивудин 300 мг в сутки. Третьим препаратом был нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (ННИОТ) эфавиренз 600 мг в сутки («Мерк Шарп и Доум Б. В.», Нидерланды), который получали 49 (44,9%) больных, или бустированный ритонавиром 100 мг в сутки («Хетеро Драгс Лимитед», Индия) ингибитор протеазы (ИП) атазанавир 300 мг в сутки («Бристол-Майерс Сквипбб Компани», США), дарунавир 800 мг в сутки («Янссен-Орто ЛЛС», Пуэрто-Рико), лопинавир 800 мг в сутки («Эбботт ГмБХ и Ко. КГ», Германия) – 58 (53,3%) больных, 2 (1,8%) больных

получали ингибитор интегразы (ИИ) ралтегравир 800 мг в сутки («Мерк Шарп и Доум Б. В.», Нидерланды). Обоснованием для начала противовирусной терапии гепатита С был положительный результат исследования на наличие РНК гепатита С, повышение уровня печеночных ферментов.

Лечение гепатита С проводили в соответствии с рекомендациями по лечению хронических гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией [9, 10]. Продолжительность терапии определялась генотипом вируса гепатита С.

Применяли пегилированный интерферон ($\alpha 2a$ -пегинтерферон (пегасис) («Хоффман-Ля Рош», Швейцария) в дозе 180 мкг/нед или $\alpha 2b$ -пегинтерферон (пегинтрон) в дозе 1,5 мг/кг/нед) («Шеринг Плау», Ирландия) и рибавирин (ООО «Озон», Россия), дозировке которого в целях исключения лекарственного взаимодействия рибавирина с НИОТ рассчитывались исходя из 13,5 мг на 1 кг массы тела больного в сутки.

Эффективность лечения ХГС оценивали по наличию РНК HCV в сыворотке крови на 4-й неделе лечения: быстрый вирусологический ответ (БВО), на 8-й и 12-й неделях: полный ранний вирусологический ответ (ПРВО), на 24-й, 48-й неделе (у больных с генотипом 1) и через 24 нед после окончания терапии: устойчивый вирусологический ответ (УВО).

Оценивали динамику показателей гемоглобина, тромбоцитов и аланинаминотрансферазы (АЛТ) как маркеров наиболее часто регистрируемых нежелательных побочных явлений, нежелательные побочные явления на дату начала терапии, на 4, 8, 12, 24 и 48-й неделях лечения ХГС. В те же сроки исследовали показатели иммунитета (количество CD4⁺-лимфоцитов в 1 мкл) методом проточной цитофлюорометрии на оборудовании FACSCount с использованием моноклональных антител фирмы «Becton Dickinson». Уровень РНК ВИЧ и РНК HCV в плазме как критерий вирусологической эффективности определялся методом ПЦР при помощи наборов Abbott и АмплиСенс ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Исследование показателей гемоглобина (в г/л) и тромбоцитов (в кл. · 10⁹/л) проведено с использованием гематологического анализатора AcT diff «Beckman Coulter». Показатели АЛТ (в Е/л) исследовали на биохимическом анализаторе А-15 «BioSystems». Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel для Windows XP Professional, версия 2007 г. Определяли среднее значение, ошибку среднего, медиану. Для оценки различий показателей в процессе исследования применяли критерий Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В исследование включены 109 больных ВИЧ-инфекцией, получавших противовирусную терапию ХГС на фоне АРВТ, из них 80 (73,4%) мужчин.

Характеристика групп больных представлена в табл. 1. Средний возраст больных во всех группах не различался, достоверно преобладали мужчины. В зависимости от состава АРВТ в группах, получавших абакавир и зидовудин, достоверно преобладали ННИОТ (61,5 и 53,8% соответственно), а в группах пациентов, получавших ставудин и фосфазад, – ИП (60,7 и 70% соответственно). Кроме того, в группах пациентов, получавших зидовудин и ставудин по одному пациенту в каждой, в схему АРВТ был включен ИИ ралтегравир.

Все больные получали АРВТ более 12 мес до начала противовирусной терапии гепатита С, АРВТ была эффективна (вирусная нагрузка менее 50 копий/мл).

В табл. 2 показано распределение пациентов в зависимости от выявленного генотипа вируса гепатита С.

Генотип 1b преобладал в группах, получавших абакавир и фосфазад (53,8 и 51,7% соответственно), а генотип

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Препарат	Возраст, $M \pm m$	Пол – число больных, абс./отн.		ННИОТ – число больных, абс./отн.	ИП – число больных, абс./отн.	ИИ – число больных, абс./отн.
		м.	ж.			
Абакавир (26 больных)	33,7 ± 1,9	17/65,4	9/34,6	16/61,5	10/38,5	0
Зидовудин (26 больных)	32,7 ± 2,7	20/76,9	6/23,1	14/53,8	11/42,4	1/3,8
Ставудин (28 больных)	32,1 ± 1,6	22/78,6	6/21,4	10/35,7	17/60,7	1/3,6
Фосфазид (29 больных)	33,8 ± 2,2	21/72,4	8/37,6	9/30,0	20/70,0	0

Примечание. Здесь и в табл. 4–7: $M \pm m$ – среднее значение ± ошибка среднего.

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от выявленного генотипа ХГС

Препарат	1b – число больных, абс./отн.	2 – число больных, абс./отн.	3a – число больных, абс./отн.	Неопределенный генотип – число больных, абс./отн.
Абакавир (26 больных)	14/53,8	2/7,7	8/30,8	2/7,7
Зидовудин (26 больных)	7/26,9	1/3,8	18/69,3	0
Ставудин (28 больных)	12/42,9	0	16/57,1	0
Фосфазид (29 больных)	15/51,7	1/3,4	11/38,0	2/6,9

3a – в группах, получавших зидовудин и ставудин (69,3 и 57,1% соответственно). В группах, получавших абакавир и фосфазид, было по 2 больных с неопределенным генотипом (7,7 и 6,9% соответственно). Согласно современным рекомендациям [2, 9], продолжительность терапии ХГС у больных с генотипами 1b, 2 и неопределенным генотипом составляла 48 нед, у больных с 3a-генотипом – 24 нед.

Уровень вирусной нагрузки HCV до начала лечения во всех группах составлял 6 log.

Результаты лечения – число пациентов (абсолютное и относительное) с неопределяемой вирусной нагрузкой - ПЦР HCV в разные сроки представлены в табл. 3.

Эффективность терапии оценивали по результатам качественного и количественного исследования РНК HCV на 4-й неделе, дополнительно на 8, 12 и 24-й недели лечения и через 24 нед после окончания терапии. В случае отсутствия снижения менее чем на 2 lg МЕ/мл

относительно исходных значений терапию прекращали. По значениям УВО противовирусная терапия достоверно была более эффективной у больных, получавших в составе АРВТ зидовудин, ставудин и фосфазид (соответственно 73,7, 71,4 и 65%), чем у больных, получавших абакавир (41,7%; $p < 0,05$). При этом достоверно наибольшая доля больных с БВО (33,3%) как наиболее ранним показателем эффективности лечения выявлена в группе больных, получавших фосфазид, наименьшая доля – 10% ($p < 0,05$) в группе получавших абакавир и ставудин. Можно предположить, что причиной низкой эффективности терапии в группе получавших абакавир является значительная доля больных с генотипом 1b (53,8%). Вместе с тем доля больных с этим генотипом была такой же (51,7%) в группе получавших фосфазид. Не исключено, что определенную роль сыграло лекарственное взаимодействие рибавирина и абакавира.

Таблица 3

Результаты лечения в группах пациентов

Срок лечения	Абакавир – 26 больных, абс./отн.	Зидовудин – 26 больных, абс./отн.	Ставудин – 28 больных, абс./отн.	Фосфазид – 29 больных, абс./отн.
4 нед (БВО)	1/10,0*	3/15,8*	2/10,0*	6/33,3*
8 нед	1/10,0*	9/47,4*	8/40,0*	6/33,3*
12 нед (ПРВО)	5/50,0*	6/31,6*	9/45,0*	5/27,8*
24 нед	3/30,0*	1/5,2*	1/5,0*	1/5,6*
Через 24 нед после окончания лечения (УВО)	10/41,7**	19/73,7**	20/71,4**	18/65,0**

Примечание. * – от числа больных с УВО; ** – от общего числа получавших противовирусную терапию ХГС.

Таблица 4

Динамика показателей гемоглобина

Препарат	Начало ПТВ, $M \pm m$, Ме (min–max)	4-я неделя ПТВ, $M \pm m$, Ме (min–max)	8-я неделя ПТВ, $M \pm m$, Ме (min–max)	12-я неделя ПТВ, $M \pm m$, Ме (min–max)	24-я неделя ПТВ, $M \pm m$, Ме (min–max)	48-я неделя ПТВ, $M \pm m$, Ме (min–max)
Абакавир (26 больных)	129,4 ± 9,5, 129,5 (96–168)	115,1 ± 9,4, 114 (89–150)	112,8 ± 8,1, 111 (92–140)	106,6 ± 8,0, 101 (80–137)	107,1 ± 7,8, 103 (82–141)	121,5 ± 9,6, 124 (102–141)
Зидовудин (26 больных)	131,6 ± 8,0, 133 (89–167)	102,4 ± 6,4, 98 (86–149)	106 ± 8,0, 103 (88–145)	106,1 ± 7,6, 107 (76–133)	108,2 ± 6,7, 104,5 (93–141)	110 ± 18,5, 111 (65–151)
Ставудин (28 больных)	134,7 ± 8,2, 143 (80–163)	115 ± 9,8, 113 (80–165)	115,9 ± 7,8, 115 (85–161)	117 ± 6,9, 113,5 (90–157)	119 ± 9,3, 121 (78–151)	126,1 ± 16,9, 131 (92–159)
Фосфазид (29 больных)	141,5 ± 7,8, 142 (116–164)	105,1 ± 8,5, 106 (79–139)	106,5 ± 9,5, 106,5 (65–146)	116,4 ± 11,7, 116 (55–157)	119,5 ± 7,9, 122 (90–144)	122,4 ± 20,9, 115 (103–149)

Примечание. Здесь и в табл. 5–7: ПТВ – противовирусная терапия; Ме – медиана.

Динамика количества тромбоцитов во время лечения в группах пациентов

Препарат	Начало ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	4-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	8-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	12-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	24-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	48-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)
Абакавир (26 больных)	225,2 ± 23,8, 223 (142–306)	213,1 ± 25,2, 215 (121–330)	203,6 ± 23,3, 200 (76–268)	198,9 ± 25,4, 213,5 (98–288)	223,4 ± 24,2, 216 (110–304)	231,3 ± 18,5, 236 (205–264)
Зидовудин (26 больных)	260,7 ± 24,9, 258 (155–338)	254 ± 24,1, 267,5 (178–330)	180,4 ± 31,1, 170 (26–333)	194,6 ± 33,2, 195 (65–320)	193,9 ± 32,9, 213 (60–274)	252 ± 38,0, 240 (219–317)
Ставудин (28 больных)	225,8 ± 26,9, 235 (120–361)	213,3 ± 21,1, 223 (120–294)	224,8 ± 28,9, 220 (110–339)	205,2 ± 22,8, 200 (100–323)	205,1 ± 17,7, 202 (158–270)	211,4 ± 51,2, 205 (149–300)
Фосфазид (29 больных)	240,4 ± 40,3, 237 (145–396)	235,5 ± 31,2, 228,5 (135–357)	225,9 ± 41,0, 233 (74–350)	176,3 ± 24,1, 178 (98–247)	187,7 ± 32,3, 198,5 (89–355)	182,5 ± 89,7, 144,5 (92–437)

Таблица 6

Динамика количества CD4⁺-лимфоцитов в группах пациентов

Препарат	Начало ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	4-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	8-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	12-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	24-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	48-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)
Абакавир (26 больных)	333,8 ± 29,9, 320 (209–524)	348,4 ± 40,0, 338 (256–563)	316,4 ± 50,2, 342 (125–401)	346,6 ± 30,4, 362 (192–449)	347,3 ± 25,8, 355,5 (279–469)	300,1 ± 45,5, 301 (200–370)
Зидовудин (26 больных)	450,8 ± 73,2, 388 (299–849)	415,7 ± 69,1, 387 (203–615)	380,9 ± 74,4, 354 (174–697)	381,4 ± 59,1, 369 (225–610)	344,9 ± 80,9, 311 (111–800)	443 ± 122,1, 398 (378–598)
Ставудин 28 больных	350,5 ± 35,1, 334 (238–732)	368,5 ± 34,8, 351 (287–600)	375,5 ± 50, 352 (199–794)	384 ± 41,4, 378,5 (225–697)	383,4 ± 47,1, 372,5 (199–728)	377,8 ± 78,8, 348 (277–590)
Фосфазид 29 больных	523,1 ± 130,6, 400 (268–1293)	387,1 ± 55,3, 360 (163–763)	374,1 ± 69,8, 381 (134–638)	372,9 ± 53,8, 367,5 (198–607)	397,7 ± 70,5, 387 (97–910)	333,2 ± 36,0, 361 (241–400)

Нежелательные явления, связанные с применением пегилированных интерферонов и рибавирина, регистрировали во всех группах с одинаковой частотой – гриппоподобный синдром у 67–71% больных, слабость у 60–68%, тошноту у 29–30%, диарею у 20–26%, кашель и одышку у 5–7%, снижение массы тела у 10–14%.

Для оценки влияния НИОТ на систему кроветворения проанализирована динамика показателей гемоглобина и тромбоцитов. Результаты представлены в табл. 4 и 5.

Анализ динамики уровней гемоглобина показал, что во всех группах различия недостоверны; отмечено снижение показателей гемоглобина начиная с 4-й недели лечения, при этом наиболее выраженное наблюдалось на фоне применения зидовудина и фосфазиды – на 30–35 г/л. Восстановление показателей до нормальных произошло к 48-й неделе лечения во всех группах, кроме получавших зидовудин (110 ± 18,5). 7 (26,9%) больным из числа получавших зидовудин и 3 (10,3%) больным из группы фосфазиды понадобилось назначение эритропоэтина (40 000 ЕД в неделю) в течение 4–6 нед, а 3 (11,5%) больным, получавшим зидовудин, была уменьшена доза рибавирина. Отмены противовирусной терапии хронического гепатита не потребовалось.

Анализ динамики количества тромбоцитов показал его уменьшение у всех пациентов, однако не выявил значительных колебаний средних значений. У 1 паци-

ента, получавшего в схеме АРВТ зидовудин, на 8-й неделе лечения зарегистрирована выраженная тромбоцитопения до $26 \cdot 10^9$ /л. Отмены лечения не потребовалось. У пациентов, получавших в схеме АРВТ фосфазид, с 12-й по 48-ю неделю средние значения граничили с нормой.

Динамика иммунологических показателей (количества CD4⁺-лимфоцитов) показана в табл. 6.

При анализе динамики средних значений CD4⁺-лимфоцитов установлено, что во всех группах пациентов в течение всего времени лечения показатели были стабильны в пределах 350–415 кл/мкл. Несколько выше были средние значения в начале терапии в группе фосфазиды (523 кл/мкл), а самые низкие – в группе абакавира (333 кл/мкл). Отмечено снижение числа клеток до 97 на 24-й неделе лечения в группе фосфазиды, до 111 на 24-й неделе лечения в группе получавших зидовудин, до 125 – на 12-й неделе лечения у больного, получавшего абакавир (по одному больному в каждой группе). Коррекции схем АРВТ не потребовалось.

Принимая во внимание возможную гепатотоксичность антиретровирусных препаратов, проанализировали динамику одного из биохимических показателей функции печени – АЛТ (табл. 7).

На дату начала противовирусной терапии самые высокие средние значения АЛТ зарегистрированы в группах зидовудина, ставудина и фосфазиды (81,4, 76,7 и 81,6 Е/л соот-

Таблица 7

Динамика показателей АЛТ (в Е/л) в группах пациентов

Препарат	Начало ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	4-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	8-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	12-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	24-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)	48-я неделя ПВТ, $M \pm m$, Me (min-max)
Абакавир (26 больных)	55,1 ± 23,8, 40 (8–213)	31,7 ± 11,1, 26,5 (6–99)	26,5 ± 10,5, 18 (8–63)	18,8 ± 3,6, 19 (4–35)	21,6 ± 6,0, 18 (5–61)	20,1 ± 9,0, 14 (6–42)
Зидовудин (26 больных)	81,4 ± 24,7, 65,5 (24–189)	28,5 ± 9,6, 23 (4–75)	24,7 ± 7,1, 23 (10–70)	35,4 ± 11,2, 27 (12–80)	41,9 ± 18,2, 30 (13–161)	33,4 ± 16,6, 37 (8–48)
Ставудин (28 больных)	76,7 ± 28,0, 49 (16–3200)	46,5 ± 21,9, 27 (6–222)	29,7 ± 11,0, 21 (5–111)	30,0 ± 10,7, 20 (4–129)	33,0 ± 8,1, 32,5 (7–88)	35,7 ± 13,8, 36,5 (4–76)
Фосфазид (29 больных)	81,6 ± 21,0, 80,0 (38–217)	42,1 ± 15,2, 31,5 (11–125)	41,8 ± 12,2, 29,5 (12–93)	35,8 ± 16,6, 24 (8–145)	31,7 ± 8,6, 28,5 (11–81)	29,2 ± 13,3, 25 (4–69)

Таблица 8

Сравнительная таблица цен на лекарственные препараты

Препарат	Стоимость 1 упаковки препарата (с НДС), руб.	Затраты на лечение в течение 4 нед (с НДС), руб.
Кивекса (абакавир 600 мг + ламивудин 300 мг) N 30	8 049,56	8 049,56
Комбивир (зидовудин 300 мг + ламивудин 150 мг) N 60	3 927,89	3 927,89
Ставудин (30 мг) N 56 + ламивудин (150 мг) N 60	2 731,47 + 1 986,94	4 718,41
Фосфазид (400 мг) N 60 + ламивудин (150 мг) N 60	2 396,24 + 1 986,94	4 383,18
Эпоэтин альфа 40000 ЕД N 1	18 165,72	72 662,88

ветственно), что заметно превышает средние показатели у больных, получавших абакавир (55,1; $p < 0,05$). Во время терапии наиболее высокие показатели АЛТ отмечены у больных, получавших в схеме ставудин, – 320, 222, 111 Е/л. Динамика АЛТ характеризуется постепенной нормализацией и стабилизацией средних значений к 12-й неделе лечения. На 48-й неделе зарегистрированы самые низкие показатели у больных, получавших абакавир (20,1 Е/л), самые высокие показатели у больных, получавших зидовудин (33,4 Е/л) и ставудин (35,7 Е/л), что достоверно выше, чем при применении абакавира ($p < 0,05$). У больных, получавших фосфазид, среднее значение на 48-й неделе 29,2 Е/л.

Для оценки экономической составляющей сравнивали затраты на лечение в течение 4 нед терапии. Цены на антиретровирусные препараты и другие использованные лекарственные средства анализировали исходя из Перечня жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов [11] (табл. 8).

Фармакоэкономический анализ затрат на лечение показал, что самым дорогостоящим был комбинированный препарат, имеющий в составе абакавир (кивекса). Комбинированный препарат, состоящий из зидовудина и ламивудина (комбивир), ожидаемая комбинированная форма фосфазид + ламивудин и другие НИОТ в сочетании с ламивудином значительно дешевле.

Выводы

1. Доля больных с УВО достоверно больше в группах, получавших в составе схем АРВТ зидовудин (73,7%), ставудин (71,4%), фосфазид (65,0%), по сравнению с пациентами, получавшими абакавир (41,7%; $p < 0,05$). Связать эти результаты с большей долей больных, имеющих генотип вируса 1b в этой группе (53,8%) нельзя, так как в группе получавших в схеме фосфазид (51,7%) доля больных с генотипом 1 сопоставима с группой получавших абакавир.

2. Удельный вес больных, достигших БВО, был достоверно выше в группе фосфазид – 33,3% от числа достигших УВО по сравнению с пациентами (от 10 до 15%), получавшими другие НИОТ.

3. Доля больных с ПРВО (из числа с УВО) достоверно больше в группах, получавших зидовудин (94,8%), ставудин (95,0%), фосфазид (94,6%) по сравнению с пациентами, получавшими абакавир (70,0%; $p < 0,05$).

4. Нежелательные явления, связанные с противовирусными препаратами для лечения гепатита, наблюдались с одинаковой частотой среди всех пациентов.

5. Одно из наиболее частных нежелательных явлений – анемия отмечено у всех пациентов, наиболее выраженные изменения – у больных, получавших в схемах лечения зидовудин. Восстановления до нормальных значений не достигнуто. Для коррекции гематологиче-

ских изменений потребовалось назначение препаратов эритропозитина.

6. Существенного влияния на число тромбоцитов не выявлено.

7. Средние значения CD4⁺-лимфоцитов во всех группах пациентов в течение всего периода лечения были стабильны в пределах 350–415 кл/мкл.

8. Выраженная гепатотоксичность по средним значениям не выявлена ни в одной группе. На дату окончания лечения у больных, получавших ставудин и зидовудин, показатели АЛТ приближались к верхней границе нормы (35,7 и 33,4 Е/л соответственно). У больных, получавших фосфазид, промежуточные средние значения 29,2 Е/л. Наиболее благоприятные показатели отмечены у больных, получавших абакавир.

9. Комбинированный препарат кивекса, имеющий в составе абакавир, является самым дорогостоящим. В то же время зарегистрирована самая низкая эффективность противовирусной терапии ХГС при использовании в схеме АРВТ абакавира. Это в свою очередь требует либо повторного курса лечения пегилированными интерферонами и противовирусными препаратами, либо тройную терапию, стоимость которой значительно превышает стоимость двойной.

Другие НИОТ, в том числе и комбинированные, в сочетании с ламивудином значительно дешевле, однако при применении зидовудина и фосфазид могут потребоваться существенные дополнительные расходы для коррекции гематологических показателей, а ставудин неблагоприятен в плане гепатотоксичности.

Одним из факторов, способствующих более широкому использованию фосфазид, может стать комбинированный препарат, содержащий фосфазид и ламивудин. Такая комбинированная форма повысит комплаентность пациентов и сделает предпочтительным ее использование при лечении ХГС на фоне АРВТ ВИЧ-инфекции.

Таким образом, все применяемые в настоящее время НИОТ имеют преимущества и недостатки как с клинической, так и с фармакоэкономической стороны при их использовании в схемах АРВТ в ходе противовирусной терапии гепатита С.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 5. 6 см. REFERENCES)

1. Рокштро Ю., Хоффман К. *Лечение ВИЧ-инфекции*. М.: Р. Валент; 2010.
2. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Ермак Т.Н. и др. Протоколы лечения больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2011; 3(прил.).
3. Шахгильдян В.И. Современные подходы к лечению HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных. *Гепатологический форум*. 2008; (4): 16–27.
4. Matsukura M., Chu F., Au M., Lu H., Chen J., Rietkerk S. et al. Ультраструктура печени и уровень митохондриальной ДНК при сочетании ВИЧ-инфекции и гепатита С: отсутствие признаков повреждения митохондрий на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии. *AIDS, русское издание*. 2008; 1 (4): 377–80.
5. Ганкина Н.Ю., Кравченко А.В., Куимова У.А., Канестри В.Г. Выбор нуклеозидных ингибиторов в схемах антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, получающих лечение хронического гепатита С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010; 2: 42–6.
6. Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю., Куимова У.А., Канестри В.Г. Нуклеозидные ингибиторы в схемах антиретровирусной терапии ко-инфекции ВИЧ и хронического гепатита С. *Инфекционные болезни*. 2010; 8 (1): 14–8.
7. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013; 6(прил.).
8. Бартлетт Дж., Галант Дж., Фам П. *Клинические аспекты ВИЧ-инфекции*. М.: Валент; 2012.

11. Распоряжение Правительства РФ №2199-р от 07.12.2011 г. «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год». Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7008-rasporyazhenie-pravitelstva-rf-2199-r-ot-7-dekabrya-2011>

REFERENCES

1. Rokshtro Yu., Khoffman K. *The Treatment of HIV Infection. [Lechenie VICH-infektsii]*. Moscow: R. Valent; 2010. (in Russian)
2. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Ermak T.N. et al. Treatment protocols of HIV-infected patients. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2011; 3(Suppl.). (in Russian)
3. Shakhgil'dyan V.I. Current approaches to the care of HIV/HCV co-infected patients. *Gepatologicheskii forum*. 2008; 4: 16–27. (in Russian)
4. Matsukura M., Chu F., Au M., Lu H., Chen J., Rietkerk S. et al. Liver ultrastructural morphology and mitochondrial DNA levels in HIV/hepatitis C virus coinfection: no evidence of mitochondrial damage with highly active antiretroviral therapy. *AIDS, russkoe izdanie*. 2008; 1 (4): 377–80. (in Russian)
5. Soriano V., Puoti M., Garsia-Gasko P. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS*. 2008; 22(1): 1–13.

6. Soriano V., Puoti M., Sulkovski M., Cargnel A., Benhamou Y, Peters M. et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*. 2007; 21(9): 1073–89.
7. Gankina N.Yu., Kravchenko A.V., Kuimova U.A., Kanestri V.G. The selection of nucleoside inhibitors for antiretroviral therapy of HIV-infected patients with therapies for hepatitis C virus. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2010; 2: 42–6. (in Russian)
8. Kravchenko A.V., Gankina N.Yu., Kuimova U.A., Kanestri V.G. The nucleoside inhibitors for antiretroviral therapy for HIV/hepatitis C virus coinfection. *Infeksionnye bolezni*. 2010; 8 (1): 14–8. (in Russian)
9. Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Belyaeva V.V., Kanestri V.G., Afonina L.Yu. et al. The protocols for dispensary observation and treatment of HIV-infected patients. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2013; 6(Suppl.). (in Russian)
10. Bartlett Dzh., Galant Dzh., Fam P. *Medical Management of HIV Infection [Klinicheskie aspekty VICH-infektsii]*. Moscow: Valent; 2012. (in Russian)
11. Order of the Government of the Russian Federation № 2199-р dated 07.12.2011 “On approval of the list of vital and essential medicines in 2012”. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/7008-rasporyazhenie-pravitelstva-rf-2199-r-ot-7-dekabrya-2011> (in Russian).

Поступила 25.09.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.98:578.828.6]-092:612.017.1.064]-078.33

Селимова Л. М.¹, Калнина Л. Б.¹, Серебровская Л. В.², Иванова Л. А.², Гуляева А. Н.³, Носик Д. Н.¹

ЦИТОКИНЫ ПРИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА 1-го ТИПА (ВИЧ-1)

¹Институт вирусологии им. Д. И. Иванова ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва; ²ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва; ³ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 125167, г. Москва

В работе изучен уровень провоспалительных (ИЛ-1 β , ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-2) и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов в плазме ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих и получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). ИФН- γ в двух группах пациентов обнаруживали в 94% образцов, ФНО- α – в 88% и ИЛ-2 – в 38% образцов без лечения и в 12 и 30% образцов с ВААРТ соответственно. Обнаружена положительная корреляция между уровнем вирусной нагрузки и количеством ИФН- γ ($r^s = 0,13$) и отрицательная корреляция ($r^s = -0,242$) – у пациентов с ВААРТ и без нее соответственно. У 31% пациентов без лечения наблюдалась косекреция 3 цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-2), у 35% – 2 цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α). С ВААРТ у 20% пациентов обнаружена косекреция 3 цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-2) и у 10% – косекреция ИФН- γ и ИЛ-2. Более высокий процент косекреции провоспалительных цитокинов, обнаруженный в плазме пациентов без ВААРТ с продолжительностью инфекции от 6 лет, позволяет предположить, что благодаря этому их иммунная система может сдерживать быстрое прогрессирование болезни.

Ключевые слова: ВИЧ-1; цитокин.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2016; 61(1): 39–41. DOI 10.18821/0507-4088-2016-61-1-39-41

Selimova L.M.¹, Kalnina L.B.¹, Serebrovskaya L.V.², Ivanova L.A.², Gulyaeva A.N.³, Nosik D.N.¹

CYTOKINES DURING THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION TYPE 1(HIV-1)

¹D.I. Ivanovsky Institute of Virology “Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya”, 123098, Moscow, Russia; ²Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, Russia; ³Hematology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, 125167, Moscow, Russia

In this work the proinflammatory (IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-2) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) plasma cytokine levels were evaluated in HIV-infected patients with or without antiretroviral treatment (ART). IFN- γ was detected in 94% samples with and without ART, TNF- α in 88% and IL-2 in 38% samples without ART, as well as in 12% and 30% samples with ART, respectively. Positive correlation was detected between viral RNA and IFN- γ levels ($r_s = 0.13$) and negative correlation ($r_s = -0.242$) in the patients without or with ART. Cosecretion of three cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-2) was detected in 31% samples and two cytokines (IFN- γ , TNF- α) in 35% samples of persons without ART. Cosecretion of three cytokines (IFN- γ , TNF- α , IL-2) was detected in 20% samples with ART; cosecretion of IFN- γ and IL-2 was detected in 10% samples. The higher percentage of the proinflammatory cytokines with cosecretion was detected in plasma HIV-infected patients without ART in the course of 6 and more years, which suggests that their immune system is able to provide disease control.

Key words: HIV-1; cytokine.

Citation: Voprosy virusologii. 2016; 61(1): 39–41. (in Russian). DOI 10.18821/0507-4088-2016-61-1-39-41

For correspondence: Ludmila Selimova, MD, PhD, ScD; e-mail: lselim@mail.ru

Received 02.03.15

Для корреспонденции: Селимова Людмила Мидатовна, д-р биологических наук, ведущий научный сотрудник; e-mail: lselim@mail.ru