

УДК 616.36-002.2-06:616.98:578.828HIV-085.281/.37

РОЛЬ ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА В ИММУНОЛОГИЧЕСКОМ ОТВЕТЕ НА ФОНЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ С ВГС/ВИЧ-КО-ИНФЕКЦИЕЙ

Ю.А. Ли, Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова, Е.А. Борисенко

Тихоокеанский государственный медицинский университет (692950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Ключевые слова: пегилированный интерферон, рибавирин, Т-лимфоциты CD4⁺, антиретровирусная терапия.

THE ROLE OF INTERFERON-ALPHA IN THE IMMUNOLOGICAL RESPONSE AGAINST THE BACKGROUND OF ANTIVIRAL THERAPY FOR CHRONIC HEPATITIS C IN PATIENTS WITH HCV/HIV CO-INFECTION

Y.A. Lee, L.F. Sklyar, E.V. Markelova, E.A. Borisenko
Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

Background. Analyzed interrelations of clinical and laboratory effects of interferon-alpha (IFN α) and the content of T-helper cells in patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) at the background of antiviral treatment of chronic hepatitis C.

Methods. Observed 289 people (182 men and 107 women) aged 35,0 \pm 4,7 years co-infected with HCV/HIV receiving pegylated IFN α -2a and ribavirin for 48 weeks.

Results. Sustained virological response (without the presence of HCV genome in serum) was registered in 172 cases, and the effectiveness of treatment of chronic hepatitis C among all patients was at the level of 59.5%. On the background of antiviral treatment for hepatitis up to the 12th week of the number of CD4⁺ T cells was significantly reduced in all patients regardless of the presence or absence of antiretroviral therapy.

Conclusions. A significant increase in the level of IFN α in blood of patients with the administration of pegylated IFN α -2a implements mechanisms of its negative impact on the course of HIV infection, causing fluctuations in levels of CD4⁺ lymphocytes.

Keywords: *pegylated interferon, ribavirin, CD4⁺ T cells, antiretroviral therapy.*

Pacific Medical Journal, 2015, No. 3, p. 52–54.

Хронический гепатит С – самая частая причина поражения печени у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Из 35 млн ныне живущих ВИЧ-инфицированных, примерно у 20% (7 млн) диагностирован хронический гепатит С. В популяции больных с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации частота его выявления составляет 60–70% [3, 4]. Ко-инфекция ВИЧ и вируса гепатита С (ВГС) меняет эпидемиологию и клиническое течение хронического гепатита С. Признание ко-инфекции ВИЧ и ВГС отдельным состоянием, отличающимся от моно-инфекции ВИЧ или ВГС – важный шаг на пути оптимизации тактики ведения пациентов [6, 7].

Принципиальные подходы к лечению гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией такие же, как и у пациентов, неинфицированных ВИЧ. Тем не менее в отличие от моно-инфекции ВГС прогнозирование исхода и эффектов терапии значительно усложняется на фоне ко-инфекции ВГС/ВИЧ [5].

Наиболее значимыми точками соприкосновения вирусов, определяющими характер клинического течения

ко-инфекции и ответ на лечение, являются состояние клеточного иммунитета и система интерферонов в совокупности с регулируемыми ее цитокинами [2]. Интерферон-альфа (ИФН α) считается наиболее важным медиатором при вирусных инфекциях. Этот цитокин обладает иммуномоделирующим, противовирусным, антимикробным, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами. С учетом широкого спектра противовирусной активности ИФН α , он успешно используется для лечения хронического гепатита С, а также активно участвует в иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции, определяя клиническое течение ВГС/ВИЧ-ко-инфекции как на фоне лечения гепатита, так и после него [1, 8].

Целью нашего исследования стал анализ взаимосвязей клинико-лабораторных эффектов ИФН α и содержания Т-хелперов у ВГС/ВИЧ-ко-инфицированных пациентов с учетом противовирусного лечения при хроническом гепатите С.

Материал и методы. Наблюдали 289 человек (182 мужчины и 107 женщин) в возрасте 35,0 \pm 4,7 года с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ, получавших пегилированный ИФН α -2a и рибавирин в течение 48 недель (ретроспективно проанализированы амбулаторные карты и истории болезни). Из них 148 человек (51,2%) также получали антиретровирусную терапию ВИЧ-инфекции. В 120 случаях исследовано содержание ИФН α в сыворотке крови до начала лечения, на 12-й и 48-й неделях и через 6 месяцев после окончания лечения. Также в процессе лечения анализировалась динамика содержания в крови Т-лимфоцитов, маркированных 4-м кластером дифференцировки (Cluster of Differentiation – CD), – Т-хелперов. Все больные наблюдались в течение 2008–2013 гг. на базе Центра СПИД г. Владивостока.

На основании результатов противовирусной терапии гепатита С пациенты были разделены на две группы. Первую составили ко-инфицированные, достигшие устойчивого вирусологического ответа к 24-й неделе после окончания лечения, вторую – «неответчики» (пациенты, у которых устойчивый вирусологический ответ достигнут не был). Контролем послужили результаты обследования 40 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистическую обработку всех цифровых данных проводили методами описательной, параметрической и непараметрической статистики с представлением результатов в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения.

Результаты исследования. Среди лиц, не получавших антиретровирусную терапию, число пациентов

Скляр Лидия Федоровна – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ТГМУ; e-mail: lidia.sklyar@hotmail.com

Таблица 1

Динамика уровня Т-лимфоцитов CD4⁺ на фоне противовирусного лечения гепатита С при наличии или отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ)

Группа	Группа	n	Уровень Т-лимфоцитов CD4 ⁺ (M±SD), кл./мкл			
			до лечения	через 12 нед.	через 48 нед.	через 72 нед.
Группа 1	все пациенты	172	518,3±164,3	358,3±144,4 ¹	353,4±165,8	460,1±236,4 ^{1,3}
	без АРВТ	79	541,6±187,2 ⁴	391,7±158,4 ¹	359,4±159,9 ²	429,5±277,5 ^{1,3}
	на фоне АРВТ	93	498,6±140,1	330,0±125,4 ¹	348,3±171,5	486,2±192,6 ³
Группа 2	все пациенты	117	529,5±202,0	370,1±156,4 ¹	356,3±176,4	450,8±197,4 ^{1,3}
	без АРВТ	62	572,1±196,5 ⁴	360,0±125,9 ¹	391,6±196,0 ²	462,0±188,7 ^{1,3}
	на фоне АРВТ	55	487,1±168,0	343,7±154,0 ¹	348,6±162,5	448,8±204,2 ³

¹ Разница с показателем «до лечения» статистически значима.

² Разница с показателем «через 12 недель» статистически значима.

³ Разница с показателем «через 48 недель» статистически значима.

⁴ Разница по сравнению с уровнем лимфоцитов на фоне антиретровирусной терапии до лечения статистически значима.

с 3 и 4Б стадией ВИЧ-инфекции составило 29,8 и 23,4 %, в то время как на фоне антиретровирусной терапии эти показатели равнялись 4,7 и 44 %, соответственно. Устойчивый вирусологический ответ, при котором наблюдалось отсутствие в сыворотке крови генома ВГС, зарегистрирован в 172 случаях, а эффективность терапии хронического гепатита С среди всех пациентов находилась на уровне 59,5 %. На фоне противовирусного лечения гепатита к 12-й неделе количество Т-лимфоцитов CD4⁺ достоверно снижалось у всех пациентов вне зависимости от наличия или отсутствия антиретровирусной терапии (табл. 1).

К окончанию лечения гепатита у пациентов, не получавших антиретровирусную терапию, уровень CD4⁺-лимфоцитов достоверно снижался. Через 6 месяцев после этого количество CD4⁺-лимфоцитов достоверно увеличивалось, но не достигало исходного уровня. На фоне антиретровирусной терапии уже к окончанию лечения гепатита наблюдалась тенденция к увеличению количества клеток CD4⁺, а через 6 месяцев их уровень восстанавливался до исходного (табл. 1).

У лиц, не достигших устойчивого вирусологического ответа, средний уровень Т-лимфоцитов CD4⁺ до лечения хронического гепатита С не отличался от такового у пациентов, у которых этот ответ был получен. Таким образом, во 2-й группе наблюдались такие же закономерности, как и среди пациентов, ответивших на лечение.

Исходный уровень CD4⁺-лимфоцитов у «неответчиков», не получавших антиретровирусную терапию, был достоверно выше, чем у «неответчиков» на ее фоне. В процессе противовирусного лечения гепатита С количество CD4⁺-лимфоцитов также во всех случаях достоверно снижалось к 12-й неделе вне зависимости от наличия или отсутствия антиретровирусной терапии (табл. 1).

К окончанию лечения гепатита С у пациентов, не получавших антиретровирусную терапию, уровень Т-лимфоцитов CD4⁺ постепенно восстанавливался в отличие от пациентов, достигших

устойчивого вирусологического ответа, у которых он снижался. Через 6 месяцев после окончания лечения в этой подгруппе количество CD4⁺-лимфоцитов увеличивалось, но не достигало исходного уровня. На фоне антиретровирусной терапии в тот же срок уровень Т-лимфоцитов CD4⁺ восстанавливался до исходного (табл. 1).

Исходная концентрация ИФНа в 1-й группе пациентов была более чем в 2 раза выше контрольных значений (и значений у представителей 2-й группы, которые не отличались от контроля). В динамике, на фоне введения пегилированного ИФНа, уровни эндогенного ИФНа значительно возрастали к 12-й неделе терапии. В 1-й группе уровень ИФНа оставался стабильным вплоть до окончания лечения, а в группе «неответчиков» – снижался почти в 2 раза. Через 6 месяцев после лечения показатели во 2-й группе восстанавливались до начальных значений и превышали исходные в 1-й группе (табл. 2).

При анализе корреляции между уровнями ИФНа и CD4⁺-лимфоцитов в обеих группах пациентов выявлены сильные обратные связи между показателями на разных этапах лечения гепатита С. Так, до начала лечения коэффициент ранговой корреляции Спирмена здесь в 1-й и 2-й группах составил –0,80 и –0,77, соответственно. На 12-й неделе терапии в обеих группах на фоне резкого увеличения концентрации ИФНа

Таблица 2

Уровни ИФНа в сыворотке крови ВГС/ВИЧ-ко-инфицированных больных на фоне противовирусного лечения хронического гепатита С

Группа	n	Уровень ИФНа (M±SD), пг/мл			
		до лечения	через 12 нед.	через 48 нед.	через 72 нед.
1-я	75	6,85±1,37 ⁴	641,97±90,90 ¹	567,70±142,08 ⁴	7,80±3,38 ^{1,3,4}
2-я	45	2,50±1,10	618,68±133,90 ¹	360,00±22,60 ²	2,60±1,30 ³

¹ Разница с показателем «до лечения» статистически значима.

² Разница с показателем «через 12 недель» статистически значима.

³ Разница с показателем «через 48 недель» статистически значима.

⁴ Разница со 2-й группой статистически значима.

в крови понижалось количество CD4⁺-лимфоцитов: коэффициент Спирмена составил –0,88 и –0,84, соответственно. При снижении уровней цитокина через 6 месяцев после окончания лечения гепатита количество CD4⁺-лимфоцитов в обеих группах восстанавливалось, не достигая, тем не менее, исходных значений.

Обсуждение полученных данных. Существуют сведения о том, что ВИЧ и зараженные им клетки могут индуцировать секрецию интерферонов 1-го типа (в т.ч. ИФНа) плазмацитоподобными дендритными клетками. Через цепь синтеза различных факторов запускается апоптоз. Этот отрицательный эффект ИФНа уравнивается тем, что он стимулирует НК- и Т-лимфоциты. С другой стороны, и ВИЧ, и ИФНа через стимуляцию дендритных клеток снижают концентрацию триптофана, что приводит к уменьшению активности клеток иммунной системы. В то же время ИФНа может стимулировать Т-лимфоциты CD8⁺ и регуляторные Т-лимфоциты, которые, как активизируют, так и подавляют иммунный ответ [10, 11].

Значительное увеличение уровня ИФНа в крови пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ на фоне приема пегилированного ИФНа, вероятно, реализует вышеописанные механизмы негативного влияния этого цитокина на течение ВИЧ-инфекции, обуславливая колебания уровней Т-лимфоцитов CD4⁺. В нашем исследовании на 12-й неделе лечения гепатита наблюдалось достоверное снижение уровня этих лимфоцитов вне зависимости от антиретровирусной терапии. Полученные данные также подтверждаются результатами наблюдения и анализа случаев назначения антиретровирусной терапии после окончания лечения хронического гепатита С. Как известно, уровень Т-лимфоцитов CD4⁺ считается основным критерием назначения антиретровирусной терапии. По международным клиническим стандартам, она рекомендована во всех случаях ВИЧ-инфекции с количеством CD4⁺-лимфоцитов менее 350 кл/мкл [9]. Среди наших пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа, 79 человек (46 %) изначально не получали антиретровирусной терапии. После окончания лечения гепатита назначение этой терапии потребовалось 17 пациентам (21,5%), причем менее чем через 3 месяца после завершения лечения – 11 пациентам из 17 (64%), а через 1 год – остальным 7 пациентам из 17 (36%). В группе «неответчиков» изначально антиретровирусную терапию не получали 62 человека (53%). Менее чем через 3 месяца после окончания лечения гепатита антиретровирусная терапия потребовалась одному, через 1 год – двум и через 2 года – четырем пациентам. Всего эта терапия потребовалась семи пациентам (11%).

В связи с полученными результатами мы сделали вывод об иммуноопосредованном влиянии ИФНа на прогрессирование ВИЧ-инфекции, особенно при его экзогенном введении на фоне лечения хронического гепатита С. Несмотря на бурный прогресс в области разработки средств для лечения вирусного гепатита,

препараты пегилированного ИФНа в силу ряда причин еще длительное время будут занимать здесь лидирующее положение. Коинфицированные ВГС и ВИЧ – это та категория пациентов, которых необходимо в первую очередь рассматривать в качестве кандидатов для лечения хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия.

Литература

1. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Основные итоги изучения системы интерферона к 2011 году // Интерферон–2011: сборник научных статей. М., 2012. С. 14–34.
2. Караулов А.В., Калужин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы // Терапевтический архив. 2013. № 11. С. 100–108.
3. Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю., Канстри В.Г. [и др.] Диспансерное наблюдение, лечение и профилактика вирусных гепатитов у подростков и взрослых больных ВИЧ-инфекцией: методические рекомендации. М., 2007. 20 с.
4. Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю., Канстри В.Г. Особенности антиретровирусной терапии при сочетании ВИЧ-инфекции и хронического вирусного гепатита // Фарматека. 2008. Т. 19. С. 1–8.
5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М.: МЗ РФ, 2013. 86 с.
6. Скляр Л.Ф., Ли Ю.А., Горелова И.С. Противовирусная терапия парентеральных гепатитов у ВИЧ-инфицированных пациентов в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 82–85.
7. Скляр Л.Ф., Зима Л.Г., Ли Ю.А. [и др.] Эффективность лечения пегилированным интерфероном альфа 2 и рибавирином ко-инфекции ВИЧ/ХВГС // Тихоокеанский медицинский журнал. 2010. № 4. С. 81–84.
8. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. М.: Анахарсис, 2003. 95 с.
9. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, Version 7.0. 2013. Part IV. 298 p.
10. Herbeval J.P., Shearer G.M. HIV-1 immunopathogenesis: how good interferon turns bad // Clin. Immunol. 2007. Vol. 123. P. 121–128.
11. Malleret B., Maneglier B., Karlsson I. [et al.] Primary infection with simian immunodeficiency virus: plasmacytoid dendritic cell homing to lymph nodes, type I IFN and immune suppression // Blood. 2008. P. 598-608. [Epub ahead of print]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18787223> (дата обращения: 17.11.2014).

Поступила в редакцию 02.12.2014.

Роль интерферона-альфа в иммунологическом ответе на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с ВГС/ВИЧ-ко-инфекцией

Ю.А. Ли, Л.Ф. Скляр, Е.В. Маркелова, Е.А. Борисенко
Тихоокеанский государственный медицинский университет
(692950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Резюме. Изучали взаимосвязь эффектов интерферона-альфа (ИФНа) и содержания CD4⁺-лимфоцитов у пациентов ко-инфицированных вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) на фоне противовирусного лечения хронического гепатита С. Значительное увеличение уровня ИФНа в крови пациентов при введении пегилированного ИФНа-2а реализует механизмы его негативного влияния на течение ВИЧ-инфекции, обуславливая колебания уровней CD4⁺-лимфоцитов. На 12-й неделе терапии наблюдалось достоверное снижение содержания CD4⁺-лимфоцитов в крови вне зависимости от наличия или отсутствия антиретровирусной терапии. Сделан вывод об иммуноопосредованном влиянии ИФНа на прогрессирование ВИЧ-инфекции, особенно при его экзогенном введении в процессе лечения хронического гепатита С.
Ключевые слова: пегилированный интерферон, рибавирин, Т-лимфоциты CD4⁺, антиретровирусная терапия.