

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<sup>+</sup>, 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 $\alpha$ ) 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 $\alpha$ -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 12<sup>th</sup> week of the number of CD4<sup>+</sup> 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 $\alpha$  in blood of patients with the administration of pegylated IFN $\alpha$ -2a implements mechanisms of its negative impact on the course of HIV infection, causing fluctuations in levels of CD4<sup>+</sup> lymphocytes.

**Keywords:** pegylated interferon, ribavirin, CD4<sup>+</sup> 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 $\alpha$ ) считается наиболее важным медиатором при вирусных инфекциях. Этот цитокин обладает иммуномоделирующим, противовирусным, антимикробным, противоопухолевым и антипролиферативным эффектами. С учетом широкого спектра противовирусной активности ИФН $\alpha$ , 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 $\alpha$  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 $\alpha$ -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 $\alpha$  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<sup>+</sup> на фоне противовирусного лечения гепатита С при наличии или отсутствии антиретровирусной терапии (АРВТ)

| Группа   | Группа       | n   | Уровень Т-лимфоцитов CD4 <sup>+</sup> (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 <sup>1</sup> | 353,4±165,8              | 460,1±236,4 <sup>1,3</sup> |
|          | без АРВТ     | 79  | 541,6±187,2 <sup>4</sup>                              | 391,7±158,4 <sup>1</sup> | 359,4±159,9 <sup>2</sup> | 429,5±277,5 <sup>1,3</sup> |
|          | на фоне АРВТ | 93  | 498,6±140,1   | 330,0±125,4 <sup>1</sup> | 348,3±171,5              | 486,2±192,6 <sup>3</sup>   |
| Группа 2 | все пациенты | 117 | 529,5±202,0   | 370,1±156,4 <sup>1</sup> | 356,3±176,4              | 450,8±197,4 <sup>1,3</sup> |
|          | без АРВТ     | 62  | 572,1±196,5 <sup>4</sup>                              | 360,0±125,9 <sup>1</sup> | 391,6±196,0 <sup>2</sup> | 462,0±188,7 <sup>1,3</sup> |
|          | на фоне АРВТ | 55  | 487,1±168,0   | 343,7±154,0 <sup>1</sup> | 348,6±162,5              | 448,8±204,2 <sup>3</sup>   |

<sup>1</sup> Разница с показателем «до лечения» статистически значима.

<sup>2</sup> Разница с показателем «через 12 недель» статистически значима.

<sup>3</sup> Разница с показателем «через 48 недель» статистически значима.

<sup>4</sup> 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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>-лимфоцитов достоверно снижался. Через 6 месяцев после этого количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов достоверно увеличивалось, но не достигало исходного уровня. На фоне антиретровирусной терапии уже к окончанию лечения гепатита наблюдалась тенденция к увеличению количества клеток CD4<sup>+</sup>, а через 6 месяцев их уровень восстанавливался до исходного (табл. 1).

У лиц, не достигших устойчивого вирусологического ответа, средний уровень Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>-лимфоцитов у «неответчиков», не получавших антиретровирусную терапию, был достоверно выше, чем у «неответчиков» на ее фоне. В процессе противовирусного лечения гепатита С количество CD4<sup>+</sup>-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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>-лимфоцитов увеличивалось, но не достигало исходного уровня. На фоне антиретровирусной терапии в тот же срок уровень Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>-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 <sup>4</sup>     | 641,97±90,90 <sup>1</sup>  | 567,70±142,08 <sup>4</sup> | 7,80±3,38 <sup>1,3,4</sup> |
| 2-я    | 45 | 2,50±1,10                  | 618,68±133,90 <sup>1</sup> | 360,00±22,60 <sup>2</sup>  | 2,60±1,30 <sup>3</sup>     |

<sup>1</sup> Разница с показателем «до лечения» статистически значима.

<sup>2</sup> Разница с показателем «через 12 недель» статистически значима.

<sup>3</sup> Разница с показателем «через 48 недель» статистически значима.

<sup>4</sup> Разница со 2-й группой статистически значима.

в крови понижалось количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов: коэффициент Спирмена составил –0,88 и –0,84, соответственно. При снижении уровней цитокина через 6 месяцев после окончания лечения гепатита количество CD4<sup>+</sup>-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<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>. 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<sup>+</sup> считается основным критерием назначения антиретровирусной терапии. По международным клиническим стандартам, она рекомендована во всех случаях ВИЧ-инфекции с количеством CD4<sup>+</sup>-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.

#### References

1. Ershov F.I., Narovlyanskiy A.N. The main results of the study of interferon system by 2011 // Interferon-2011: collected works. M., 2012. P. 14–34.
2. Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotherapy of infectious diseases: problems and prospects // Therapeutic Archive. 2013. No. 11. P. 100–108.
3. Kravchenko A.V., Gankina N.Yu., Kanestri V.G. [et al.]. Clinical supervision, treatment and prevention of viral hepatitis in adolescents and adult patients with HIV infection: methodical recommendations. M., 2007. 20 p.
4. Kravchenko A.V., Gankina N.Yu., Kanestri V.G. Features of an antiretroviral therapy with a combination of HIV infection and chronic hepatitis B // Farmateka. 2008. Vol. 19. P. 1–8.
5. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis C. M.: MOH RF, 2013. 86 p.
6. Sklyar L.F., Li Yu.A., Gorelova I.S. Antiviral therapy of parenteral hepatitis in HIV-infected patients in the Primorsky Territory // Pacific Medical Journal. 2009. No 4. P. 82–85.
7. Sklyar L.F., Zima L.G., Li Yu.A. [et al.]. The efficacy of treatment with pegylated interferon alpha and ribavirin, 2 co-infection HIV/HCV // Pacific Medical Journal. 2010. No. 4. P. 81–84.
8. Tsaregorotseva T.M., Serova T.I. Cytokines in gastroenterology. M.: Anakharsis, 2003. 95 p.
9. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines, Version 7.0. 2013. Part IV. 298 p.
10. Herbeuval 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> (date of access: 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<sup>+</sup>-лимфоцитов у пациентов коинфицированных 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<sup>+</sup>-лимфоцитов. На 12-й неделе терапии наблюдалось достоверное снижение содержания CD4<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>, антиретровирусная терапия.