

На правах рукописи



**ДАГАЕВА**  
Рамниат Мусаевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
БОЛЬНЫХ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ ВИЧ+НСУ**

**14.00.10 – инфекционные болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

18 ИЮН 2009

Санкт - Петербург  
2009

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней с курсом иммунологии и аллергологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия»

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук профессор Кашуба Эдуард Алексеевич

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук профессор Рахманова Аза Гасановна

доктор медицинских наук профессор Жданов Константин Валерьевич

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова»

Защита состоится «    » сентября 2009 года в «    » часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 215.002.01 при ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д.6).

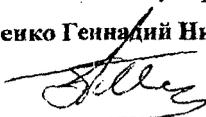
С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ

Автореферат разослан «\_\_\_» мая 2009г.

Ученый секретарь совета

доктор медицинских наук профессор

**Пономаренко Геннадий Николаевич**



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** На современном этапе приоритетное значение в инфектологии имеют социально значимые инфекции, способные оказывать существенное влияние на показатели здоровья населения Российской Федерации, демографические процессы, трудоспособность населения и экономику страны. Это, прежде всего, вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция (Покровский В.В., 2000, 2001; Шахгильдян Д.И. 2001, Михайлов М.И., Шахгильдян В.И., 2007).

У 15-20% ВИЧ-инфицированных болезнь переходит в клиническую форму СПИД, при котором становится неизбежным летальный исход (Козлов В.К., 2001; Ситдыкова Ю.Р., 2002; Coutinho R.A. 2000). Вирусный гепатит «С» занимает лидирующее место среди гепатотропных инфекций в развитых странах, где инфицировано 1-2% населения (Di Stefano R., Stroffolini T., 2002) В России больных хроническими формами и носителей HCV не менее 2 млн. человек (Шахгильдян Д.И. 2001; Рахманова А.Г., 2002; Дуданова О.П. 2004, 2005). Для Российской Федерации значимость заболеваемости HCV-инфекцией в сравнении с другими инфекционными болезнями постоянно возрастает, что обусловлено такими факторами, как высокий уровень заболеваемости, рост числа вирусносителей, изменение структуры путей передачи возбудителя и изменение возрастной структуры инфицированных HCV с преобладанием лиц молодого возраста (Лобзин Ю.В., 1999, 2000; Дуданова О.П., 2000, 2004; Покровский В.В. 2001; Рахманова А.Г., 2002). Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов направлена на достижение стабильной ликвидации вирусной репликации с регрессией признаков поражения печени (Di Bisceglie, A. M., Hoofnagle J.H. 2002). Адекватная противовирусная терапия предохраняет больных от развития печёночной недостаточности, цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака (Канестри В.Г., 2001; Шахгильдян В.И., 2002; Budhu A., Wang X.W., 2005). Однако на практике врачи сталкиваются с проблемой низкой эффективности традиционной терапии. Это во многом обусловлено изменением иммунореактивности организма больного HCV (Никитин В.Ю. 2001; Cerny A., Chisari F.V., 1999; Cocquerel L., Voisset C. 2006).

Особенные трудности в контроле течения HCV-инфекции представляют микстозные формы инфекционных заболеваний, среди которых наиболее неблагоприятным является сочетание ВИЧ и вирусного гепатита (Канестри В.Г., 2001; Николаева Л.И. 2005). Это связано с особенностями патогенеза ВИЧ: цитотоксическое действие вируса ВИЧ на иммунокомпетентные клетки (Змушко Е.И., Белозеров Е.С., 2000), конкурентная блокада растворимыми белками ВИЧ рецепторов CD4<sup>+</sup>, индукция суперантигенами ВИЧ поликлональной активации и апоптоза Т-лимфоцитов, нарушение функции клеток с естественным цитотоксическим потенциалом и В-лимфоцитов (Попович А.М., 2004; Coutinho R.A., 2000). Возникающий на этом фоне вторичный иммунодефицит приводит к развитию оппортунистических инфекций, злокачественных новообразований, которые в свою очередь способствуют прогрессированию заболевания (Козлов В.К., 2001; 2002; Ситдыкова Ю.Р. 2002; Alatrakchi N., 2002). Учитывая современные тенденции распространения микстозных форм ВИЧ+HCV-инфекция и темпы роста показателей инфицированности ВИЧ- и HCV-инфекцией среди лиц

молодого возраста, исследовательские работы по данным вирусологическим проблемам, несомненно, имеют важное научное и практическое значение.

**Цель работы.** Оценить клинические и иммунологические особенности микст-инфекции ВИЧ+HCV и выяснить значение превентивной иммуномодулирующей терапии ронколейкином в комплексном лечении HCV-инфекции.

**Задачи исследования.**

1. Изучить клинический статус больных микст-инфекции ВИЧ+HCV.
2. Исследовать иммунный статус больных микст-инфекции ВИЧ+HCV.
3. Выяснить клинико-иммунологическую эффективность иммуномодулирующей терапии ронколейкином у больных микст-патологией ВИЧ+HCV до начала комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита.
4. Определить клинико-иммунологическую эффективность иммуномодулирующей терапии ронколейкином у больных HCV-инфекцией.
5. Оценить эффективность комбинированной противовирусной терапии у больных микст-патологией ВИЧ+HCV, на фоне превентивной иммуномодулирующей терапии ронколейкином.

**Научная новизна.** У больных микст-инфекции ВИЧ+HCV выявлено нарушение клеточного и гуморального иммунитета. Иммунный статус больных ВИЧ+HCV характеризуется недостаточностью T-клеточного звена иммунной системы и нарастанием соотношения Th1/Th2 в сторону Th2.

Установлена высокая эффективность иммунокоррекции до начала комбинированной противовирусной терапии у больных микст-инфекции ВИЧ+HCV.

Показана низкая эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита у больных микст-инфекции ВИЧ+HCV (15,8%).

**Практическая значимость исследования.** Доказана необходимость обследования иммунологического статуса у больных ВИЧ+HCV и включения его в перечень обязательных обследований пациентов.

Обоснована необходимость превентивной иммуномодулирующей терапии ронколейкином до начала противовирусной терапии HCV-инфекции.

Установлена высокая эффективность терапии ронколейкином, что позволяет включить его в схему лечения больных микст-инфекции ВИЧ+HCV.

**Личное участие автора в получении результатов.** Выбор научной задачи, определение темы, цели и задач исследования, подбор методов исследования полностью выполнено диссертантом. Автором осуществлялся клинико-диагностический мониторинг всей выборки больных микст-инфекции ВИЧ+HCV в динамике заболевания. Автором лично отработывалась схема обследования пациентов, проведено формирование базы данных и ее статистический анализ.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. ВИЧ-микст-патология ВИЧ+HCV в сопоставлении с латентным течением и HCV у больных обуславливает клинические и иммунологические различия, и приводит более выраженным нарушениям иммунного статуса.
2. Иммуномодулирующая терапия ронколейкином значительно улучшает

общее состояние и иммунологический статус у больных микст-патологией ВИЧ+НСV.

3. Превентивная иммуномодулирующая терапия ронколейкином до начала комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита достоверно повышает эффективность лечения НCV у больных микст-патологией ВИЧ+НСV на 39,8%.

#### **Апробация работы и публикация материалов исследования.**

Основные положения диссертации были представлены в докладах на Международном симпозиуме «Медицина и охрана здоровья» (г.Тюмень, 2005), Всероссийском научном симпозиуме с Международным участием «Цитокины. Стволовая клетка. Иммуитет» (г.Новосибирск, 2005), Межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты ВИЧ/СПИД-инфекции» (г.Ханты-Мансийск, 2005), Научно-практической конференции, посвящённой 30-летию ГУ Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН «Дни иммунологии Сибири» (г.Красноярск, 2006), Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство. Урал-2007» (г.Тюмень, 2007).

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 2 в рецензируемых журналах.

#### **Реализация и внедрение полученных результатов работы.**

Материалы диссертации внедрены в практику работы Муниципального учреждения «Городская больница №3» г.Нижневартовска, «Нижневартовский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

**Объём и структура работы.** Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, иллюстрирована 45 таблицами. Состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций. В списке литературы приведено 260 источников, из них 77 отечественных и 183 зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материал и методы исследования.** В исследование было включено 68 больных ВИЧ-инфекцией с бессимптомным течением ВИЧ-инфекции (2Б стадия) и латентным течением заболевания (3 стадия), из них больных ВИЧ+НСV ( $n=48$ ), больных ВИЧ ( $n=20$ ), средний возраст больных ВИЧ  $29,4\pm 4,6$  лет, и 22 больных НCV-инфекцией в возрасте от 20 до 45 лет (в среднем  $30,8\pm 4,7$  лет). Все больные ВИЧ ( $n=68$ ) находились на диспансерном наблюдении в МУ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» в г. Нижневартовске.

В соответствии с задачами исследования наблюдаемый контингент больных был распределён на группы. Основную группу составили 48 больных микст-инфекцией ВИЧ + НCV. Для решения вопроса о целесообразности превентивной иммуномоделирующей терапии до лечения хронической НCV-инфекции больные основной группы были распределены на две подгруппы Больным ВИЧ+НСV 1-й подгруппы ( $n=20$ ) проводился курс превентивной иммунотерапии до начала лечения НCV. Больным ВИЧ+НСV 2-й подгруппы ( $n=28$ ) превентивная

иммунотерапия не проводилась. С учётом микст-инфекции ВИЧ+HCV, было сформировано две группы сравнения. Первую группу сравнения составили больные ВИЧ с той же длительностью заболевания без HCV-инфекции (n=20). Вторую группу сравнения составили больные хронической HCV-инфекцией без ВИЧ-инфекции (n=22), (таб. 1).

Таблица 1

Распределение больных по группам

| Пол     | Основная группа             |      |                              |      | Группа сравнения               |      |                                |      |
|---------|-----------------------------|------|------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|
|         | 1п/группа<br>ВИЧ+HCV (n=20) |      | 2 п/группа<br>ВИЧ+HCV (n=28) |      | 1 группа больные<br>ВИЧ (n=20) |      | 2 группа больные<br>HCV (n=22) |      |
|         | Абс.                        | %    | Абс.                         | %    | Абс.                           | %    | Абс.                           | %    |
| Мужчины | 17                          | 85,0 | 22                           | 78,5 | 15                             | 75,0 | 16                             | 72,7 |
| Женщины | 3                           | 15,0 | 6                            | 21,4 | 5                              | 25,0 | 6                              | 27,3 |

**Критерии включения в исследование:** больные с подтверждённым диагнозом ВИЧ-инфекция 2Б и 3 стадии, не получающие антиретровирусную терапию; больные микст-инфекцией ВИЧ (2Б и 3 стадии) + HCV; больные хронической HCV-инфекцией.

**Критерии исключения из исследования:** дети и лица старше 60 лет; больные микст-инфекцией другой этиологии; больные хроническим вирусным гепатитом другой этиологии; больные ВИЧ с острым ретровирусным синдромом и 4 стадии с наличием вторичных заболеваний; больные ВИЧ/СПИД 2Б и 3 стадии, получающие антиретровирусную терапию; больные ВИЧ, HCV и ВИЧ+HCV, употребляющие наркотики; больные с сопутствующими заболеваниями, получающие базисную терапию; больные с противопоказаниями к применению Ронколейкина.

**Лабораторно – инструментальные методы.** Для исключения инфекции другой этиологии, проводилась лабораторная диагностика методом ИФА (аппарат «Униплан», Россия). Серологическое исследование включало определение анти-IgM и анти-IgG в периферической крови к *Toxoplasma gondii*, *Opisthorchis felineus*, *Lambliа intestinalis*, *Toxocara canis*, *Chlamidia trachomatis*. Для исключения ВИЧ-инфекции определяли анти-ВИЧ антитела методом ИФА на тест-системах «ВИЧ-1, ВИЧ-2- ИФА- Авиценна», (фирма «Авиценна», Россия) и «Комбибест антиВИЧ 1+2» (фирма «ВекторБест», Россия).

Для исключения HBV в периферической крови определяли HBsAg. Серологическое исследование крови на маркеры HBV осуществлялось с использованием тест-систем HBV EТI-AB-COREK-2, EТI-CORE-IgM-2 EТI-AUK-3 производства «Dia-Sorin» (Италия). При проведении мониторинга активности ВИЧ определяли анти-ВИЧ антитела и количественное исследование РНК ВИЧ (кол-во копий/мл) методом ДНК-ПЦР. Для контроля активации оппортунистической инфекции определялись методом ИФА титры специфических антител к герпесвирусам 1,2 и 5 типов (тест-системы «ВекторБест», г. Новосибирск). Для оценки системности поражений у больных хронической HCV-инфекцией определялись аутоантитела. Антиядерные антитела (ANA),

антигладкомышечные антитела (SMA) и антимитохондриальные антитела (AMA) определялись методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием тест-системы ATS COMVI -1, IMMCO diagnostics (США). Ревматоидный фактор (RF) определялся в сыворотке крови полуколичественным методом латекс-агглютинации на слайде производства фирмы Hupar (Германия). Криоглобулины (КГ) определяли методом преципитации.

Для уточнения диагноза и характера поражений печени при обследовании больных HCV-инфекцией применялись инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование, биопсия печени, сцинтиграфия и компьютерная томография. Генотипирование HCV осуществлялось в соответствии с действующими приказами МЗ РФ. Биохимический профиль периферической крови включал определение уровня глюкозы (ммоль/л), белки и белковые фракции (г/л); показатели пигментного обмена: уровень общего билирубина (мкм/л), прямой и непрямой билирубин (мкмоль/л); ферменты печени: аспаратаминотрансфераза (АСТ, МЕ/л), аланинаминотрансфераза (АЛТ, МЕ/л), щелочная фосфатаза (МЕ/л), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) (МЕ/мл); амилазу (МЕ/мл) и показатели плазменного гемостаза: общий фибриноген (г/л) и протромбиновый индекс (ПТИ %).

Определение биохимических показателей проводилось по стандартным методикам на автоматическом биохимическом анализаторе Vitalab Flexog E с диапазоном длин волн 340-620 нм с использованием наборов производителя фирмы «Витал Диагностик СПб». Исследование иммунного статуса больных ВИЧ, ВИЧ+HCV и HCV включало определение общего числа лейкоцитов, лимфоцитов и их субпопуляций. Иммунофенотипирование популяций и субпопуляций лимфоцитов периферической крови осуществлялось методом проточной лазерной цитофлуорометрии (FACScan, Becton Dickinson). Определялось содержание лимфоцитов: CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, CD54<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>. Рассчитывался ИРИ (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>). Содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) определяли методом радиальной иммунодиффузии в агарном геле по G. Mancini (1965 г.) с использованием наборов моноспецифических антисывороток к иммуноглобулинам разных классов.

Уровень крупно-, средне- и низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов определяли на спектрофотометре при длине волны 450 нм после преципитации 3,5%, 5,0% и 7,8% раствором полиэтиленгликоля. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали с помощью частиц латекса размером 1,45 мкм. Цитотоксическая функция нейтрофилов оценивалась в тесте восстановления красителя нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Для оценки резервной бактерицидности нейтрофилов (стимулированный НСТ / спонтанный НСТ) применялся индуцированный НСТ-тест с добавлением пирогенала. Для определения уровня цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4 (пг/мл) применяли метод ИФА (тест-системы «Протеиновый контур» СПб), учёт результатов проводился спектрофотометрически при длине волны 450 нм. В качестве контрольных значений использовались нормативные показатели, полученные в лаборатории клинической иммунологии Тюменского областного центра клинической иммунологии при обследовании возрастных групп здорового населения г. Тюмени и рекомендованные в качестве региональной нормы (1998 г.).

**Статистические методы.** Обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере IBM Pentium IV (пакет прикладных программ SPSS пс., версия 10,0; «Microsoft Excel 97», БИОСТАТИСТИКА для Windows v.4.03.) Показатели представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение. Распределение переменных определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При динамическом анализе, сравнении зависимых выборок использовали метод проверки значимости среднего значения разности пар, в отдельных случаях применяли критерий Фишера. Для сравнения величин, при их нормальном распределении, использовали критерий Стьюдента ( $t$ ), парный критерий Стьюдента, при ненормальном – непараметрический критерий Манна-Уитни. Множественные сравнения проводили с помощью критерия  $t$ -Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверность динамики показателей оценивалась с помощью непараметрического критерия Фридмана и Крускала-Уоллиса. При альтернативном распределении оценивали разницу между долями. Для точности оценки долей использовали критерий  $z$  с поправкой Йетса на непрерывность. За достоверность различий изучаемых параметров принимали  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение.

При сопоставлении результатов клинико-anamnestического обследования больных ВИЧ + HCV основной группы и больных HCV группы сравнения были выявлены достоверные различия. В основной группе ВИЧ + HCV отмечалась достоверная разница в проявлениях астенического синдрома – у 79,2%, ( $p=0,011$ ), диспепсического синдрома (вздутие живота) – у 58,3%, ( $p=0,031$ ), признаках воспаления: артралгии – у 37,5%, ( $p=0,031$ ) и цефалгии – у 43,8%, ( $p=0,009$ ), а также увеличении лимфатических узлов – у 43,8%, ( $p=0,003$ ) в группе больных HCV – у 45,5%, 27,3%, 9,1%, 9,1% и 4,5% соответственно. Имелись также достоверные различия в симптомах нейропсихологических нарушений. У 60,4%, ( $p=0,0001$ ) больных ВИЧ+HCV наблюдались повышенная раздражительность, снижение памяти, расстройство сна. В группе сравнения только у 13,6% больных HCV отмечалась повышенная раздражительность.

В целом, сопоставление результатов клинического обследования больных ВИЧ + HCV и больных HCV подтвердило потенцирующее влияние вирусов ВИЧ и HCV при микст-патологии. Общность клинической картины в сравниваемых группах была обусловлена только симптомами поражения печени.

Клинико-anamnestическая оценка инфекционной заболеваемости, как критерия манифестации инфекционного иммунопатологического синдрома показала, что, несмотря на отсутствие частых и непрерывно рецидивирующих форм инфекционной патологии, у больных ВИЧ + HCV основной группы количество клинических проявлений инфекционного иммунопатологического синдрома (ИПС) было достоверно выше. Количество больных микст-патологией ВИЧ + HCV с признаками инфекционного иммунопатологического синдрома в основной группе составило – 62,5%, ( $p=0,030$ ), ( $p=0,005$ ), что было достоверно выше, чем в группе сравнения больных ВИЧ – 30,0%, и в группе сравнения больных HCV – 22,7%.

С целью верификации диагноза, уточнения стадии и характера поражения печени, характеристики внутриспечёчного холестаза и активности

инфекционного процесса части больным основной группы ВИЧ+HCV ( $n=25$ ) – 52,1% и больным HCV группы сравнения ( $n=12$ ) – 54,5% была выполнена чрезкожная биопсия печени. Достоверных различий по генотипам HCV у больных сравниваемых групп не определялось. В целом по результатам выполненного обследования можно заключить. В основной группе ВИЧ+HCV только у 20,0% больных отсутствовали признаки активности гепатита и фиброза, что достоверно меньше, чем в группе сравнения (HCV) – у 66,7%; у 24,0% - имелись признаки минимальной активности процесса без фиброза, в группе сравнения – у 8,3%; у 32,0% - минимальная активность с фиброзом, в группе сравнения – у 25,0% и у 24,0% отмечалась низкая активность процесса в сочетании с фиброзом печени.

Результаты биохимического обследования в сопоставлении с контролем выявили наличие достоверных различий с контрольными значениями во всех анализируемых группах. Наибольшее число достоверных различий наблюдалось у больных ВИЧ + HCV основной группы: общий билирубин ( $28,2 \pm 6,5$  мкмоль/мл), ( $p=0,046$ ); АСТ ( $46,7 \pm 8,3$  МЕ/л), ( $p=0,048$ ), АЛТ ( $88,4 \pm 22,5$  МЕ/л), ( $p=0,036$ ); коэффициент де Ритиса (АСТ/АЛТ) ( $0,53 \pm 0,10$ ), ( $p=0,0008$ ). В целом, биохимическое исследование выявило изменения биохимического профиля, характерные для патологии гепатобилиарной системы. При этом максимальные изменения наблюдались у больных микст-патологией ВИЧ+HCV, что подтверждает неблагоприятное влияние вирусного партнёрства не только на течение ВИЧ-инфекции, но и на течение хронической HCV-инфекции.

Исследование вирусной нагрузки (РНК HCV) показало следующее. Низкая вирусная нагрузка ( $< 2000000$  копий/мл) наблюдалась у 84,2% больных ВИЧ+HCV1b и у 69,0% больных ВИЧ+HCV3a. В группе больных HCV1b – 90,0% и HCV3a – 75,0%. При этом у больных микст-инфекцией отмечалось минимальное число лиц с вирусной нагрузкой  $\leq 500000$  копий/мл ВИЧ+HCV1b – 12,5%, ( $p=0,005$ ) у больных ВИЧ+HCV3a – 10,0%, ( $p=0,029$ ), что достоверно отличалось от показателей в группе сравнения HCV1b – 77,8% и HCV3a – 55,6%. А также максимальное число больных с вирусной нагрузкой в интервале  $1000000 - 1500000$  копий/мл ВИЧ+HCV1b – 56,2%, ( $p=0,004$ ) у больных ВИЧ+HCV3a – 45,0%, ( $p=0,047$ ); у больных HCV группы сравнения низкая вирусная нагрузка определялась в интервале  $500000-1000000$  копий/мл. На наш взгляд, достоверные различия в уровнях вирусной нагрузки у больных ВИЧ+HCV и больных HCV можно объяснить тем, что в контроле течения ВИЧ-инфекции и HCV-инфекции участвуют одни и те же, клеточные (Т-лимфоциты, макрофаги) иммунологические механизмы. Временное равновесие в латентную стадию между вирусом иммунодефицита человека и иммунной системой достигается напряжением клеточных механизмов защиты, преимущественно специфического Т-клеточного ответа. В этой связи контроль Т-лимфоцитов за HCV-инфекцией снижается, что приводит к усиленной репликации вируса.

Комплекс лабораторных методов исследования включал иммунологическое обследование. При сопоставлении показателей иммунного статуса больных ВИЧ+HCV с контролем выявлено достоверное снижение количества Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ) ( $56,20 \pm 3,80$ , %) в контроле ( $CD3^+$ ) ( $68,00 \pm 4,20$ , %), Т-хелперов ( $CD4^+$ ) ( $30,00 \pm 3,30$ , %) и ( $0,40 \pm 0,08$ ,  $10^9/л$ ), в контроле ( $CD4^+$ ) ( $43,00 \pm 2,80$ , %) и ( $0,60 \pm 0,05$ ,  $10^9/л$ ), хелперно-супрессорного соотношения

(CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) (1,14±0,08), в контроле (1,70±0,20), Достоверное повышение количества NK-клеток (CD56<sup>+</sup>) (28,20±3,80, %) и (0,65±0,09, 10<sup>9</sup>/л) в контроле CD56<sup>+</sup>-лимфоцитов (20,00±2,60, %) и (0,40±0,05, 10<sup>9</sup>/л), активированных лимфоцитов CD54<sup>+</sup>, (40,20±5,30, %) и (0,90±0,12, 10<sup>9</sup>/л), в контроле (24,10±2,80, %) и (0,48±0,05, 10<sup>9</sup>/л). У больных ВИЧ+HCV также отмечалось достоверное увеличение активированных лимфоцитов CD25<sup>+</sup>, (16,30±2,80, %) и (0,21±0,04, 10<sup>9</sup>/л) в контроле (5,50±1,00, %) и (0,11±0,02, 10<sup>9</sup>/л) и достоверное увеличение клеток с мембранными рецепторами Fas/Apo-1 (CD95<sup>+</sup>) (21,30±3,20, %) и (0,50±0,07, 10<sup>9</sup>/л), в контроле (10,00±2,20, %) и (0,21±0,04, 10<sup>9</sup>/л). Экспрессия рецептора Fas/Apo-1 (CD95<sup>+</sup>) на клетках является маркёром готовности к апоптозу.

В гуморальном звене иммунитета у больных ВИЧ+HCV наблюдалось достоверное повышение уровней IgA и IgM (3,40±0,60, г/л) и (2,70±0,28, г/л), в контроле (1,90±0,36, г/л) и (1,50±0,32, г/л) соответственно. А также достоверное повышение уровней всех фракций ЦИК. В цитокиновом профиле у больных ВИЧ + HCV наблюдалось увеличение уровней провоспалительных цитокинов ФНО-α (28,40±3,60 пг/мл), в контроле (8,10±2,20 пг/мл), ИЛ-1 (23,50±4,10 пг/мл), в контроле (5,80±1,30 пг/мл). Увеличение содержания ИЛ-2 (18,60±2,80 пг/мл), в контроле (7,40±1,50 пг/мл) и ИЛ-4 (58,30±5,60 пг/мл), в контроле (20,30±4,10 пг/мл). В целом иммунный статус больных ВИЧ + HCV отражал активацию иммунной системы в ответ на пролиферацию HCV с признаками недостаточности клеточного иммунитета и смещением баланса Th1/Th2 в сторону Th2. При этом изменения в иммунном статусе больных ВИЧ+HCV носили более выраженный характер, что подтверждалось наличием достоверных различий у больных ВИЧ+HCV основной группы и больных HCV и ВИЧ групп сравнения.

На наш взгляд, превентивная иммунокоррекция у больных микст-инфекцией ВИЧ+HCV является важным практическим аспектом ведения данной категории больных. Доказано многочисленными исследованиями, что длительная терапия ИФН-α сопровождается недостаточностью клеточного звена иммунитета и цитокиновым дисбалансом. В свою очередь снижение содержания общего числа Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-цитотоксических и нарастание дисбаланса соотношения Th1/Th2 в сторону Th2 с повышением продукции ИЛ-4 являются прогностическими признаками отсутствия ответа на комбинированную анти-HCV-терапию.

С другой стороны, подавляющее действие на клеточный иммунный ответ анти-HCV-терапии у ВИЧ-инфицированных сопровождается риском сокращения латентного периода течения ВИЧ с активацией вируса. В этой связи превентивная иммуномодулирующая терапия перед планируемым лечением HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных имеет важное практическое значение. Опыт применения Ронколейкина у ВИЧ-инфицированных на ранних стадиях показывает его высокую эффективность в контроле нарушений Т-клеточного и фагоцитарного звеньев. У пациентов с неконтролируемой вирусной нагрузкой ≥ 250 000 копий/мл применение рекомбинантных препаратов ИЛ-2 противопоказано. Исходя из вышеизложенного, применение Ронколейкина в основной группе больных ВИЧ+HCV, а также у больных ВИЧ и HCV групп сравнения являлось

обоснованным. Приведены данные о применении Ронколейкина в анализируемых группах (таб. 2).

Таблица 2

| Группа           | Количество больных |                           |
|------------------|--------------------|---------------------------|
|                  | всего              | пролеченные Ронколейкином |
| основная ВИЧ+HCV | n=48               | n=20                      |
| Сравнения ВИЧ    | n=20               | n=20                      |
| Сравнения HCV    | n=22               | n=10                      |

Ронколейкин применялся по 500 тысяч МЕ + 10,0 10% р-ра альбумина + физиологический раствор. Общий объем раствора составлял 500,0. Раствор вводился внутривенно капельно в течение 6 часов. Курсовая доза Ронколейкина составила 4 млн МЕ (8 внутривенных инфузий Ронколейкина), (таб.3).

Таблица 3

#### Препараты, используемые в лечении больных HCV-инфекцией

| Препарат    | Схема применения   |
|-------------|--|
| Ронколейкин | в/в капельно по 500,0 тыс. МЕ 2 раза в неделю в курсовой дозе 4,0 млн. МЕ (8 инъекций) |
| Рибавирин   | внутри по 5-6 капсул в сутки в 2 приёма 24-48 недель                                   |
| ПегИнтрон   | в/м инъекции дозе 1,5 мкг/кг один раз в неделю 48-24 недель                            |

В соответствии со стандартом лечения хронической HCV-инфекции у больных ВИЧ + HCV основной группы и больных HCV группы сравнения применялся рибавирин 1 капсула (200 мг) в составе комбинированной терапии с интерфероном альфа-2b. Рибавирин применялся внутрь в дозе 1000-1200 мг/сут, разделённой на 2 приёма (утром и вечером). Доза рассчитывалась в зависимости от массы тела. При массе тела  $\leq 75$  кг препарат назначался в суточной дозе 1 г в 2 приёма: 2 капсулы по 200,0 утром и 3 капсулы по 200,0 вечером. ИФН-терапия осуществлялась с применением препарата ПегИнтрон в дозе 1,5 мкг/кг один раз в неделю подкожно. Продолжительность курса лечения у больных HCV в зависимости от генотипа составляла от 24 недель до 48 недель (у больных с генотипом 1b).

Случаев отказа от применения Ронколейкина в анализируемых группах и индивидуальной непереносимости препарата не было. Побочные явления на фоне применения препарата Ронколейкина (таб. 4).

Таблица 4

#### Частота осложнений на терапию Ронколейкином у больных

| Осложнение            | Больные        |              |             |
|-----------------------|----------------|--------------|-------------|
|                       | ВИЧ+HCV (n=20) | ВИЧ (n=20)   | HCV (n=10)  |
| Озноб                 | 50,0% (n=10)   | 40,0% (n=8)  | 20,0% (n=2) |
| Повышение T°          | 65,0% (n=13)   | 55,0% (n=11) | 40,0% (n=4) |
| Головная боль         | 55,0% (n=11)   | 40,0% (n=8)  | 20,0% (n=2) |
| Боль в суставах       | 30,0% (n=6)    | 20,0% (n=4)  | -           |
| Боль в мышцах         | 5,0% (n=1)     | -            | -           |
| Аллергические реакции | -              | -            | -           |

\*(p<0,05) – достоверность различий показателей сравниваемых групп

У ВИЧ-инфицированных чаще, чем у больных HCV группы сравнения отмечались побочные явления на Ронколейкин в виде кратковременной воспалительной реакции с повышением температуры, у части больных до фебрильных цифр, цефалгии и артралгии. Воспалительная реакция проходила самостоятельно или купировалась назначением НПВП.

Клинико-иммунологический мониторинг больных основной группы ВИЧ+HCV и больных HCV группы сравнения, пролеченных Ронколейкином, осуществлялся в течение 3-х недель после завершения курса превентивной иммунотерапии, до начала комбинированной противовирусной терапии.

У больных ВИЧ группы сравнения, получавших Ронколейкин, клинико-иммунологический мониторинг осуществлялся в течение 6 месяцев с оценкой ближайших – через 3 недели и отдалённых – через 6 месяцев результатов иммунокорригирующей терапии Ронколейкином.

После курса лечения Ронколейкином у больных ВИЧ+HCV ( $n=20$ ) отмечалась положительная динамика в виде регрессии астенического синдрома общей воспалительной реакции организма, диспепсического и болевого синдромов, а также нейropsychологических расстройств. У больных исчезли периодическая головная боль, субфебрилитет, потливость, мышечные и суставные боли, болезненность лимфатических узлов, снизились утомляемость – 38,9%, ( $p=0,018$ ), общая слабость – 5,0% ( $p=0,011$ ), боль и чувство тяжести в правом подреберье, 25,0%, ( $p=0,004$ ), нейropsychические расстройства – 20,0%, ( $p=0,024$ ). В целом, число больных с наличием субъективных клинических проявлений микстинфекции ВИЧ+HCV уменьшилось с 85,0% до 45,0%, ( $p=0,020$ ). В группе больных HCV также наблюдалась положительная клиническая динамика после лечения Ронколейкином. У больных исчезли жалобы на общую слабость, головную боль, температурную реакцию, потливость, боли в суставах, увеличение лимфатических узлов и нейropsychические расстройства. Число лиц с субъективными клиническими признаками хронической HCV-инфекции снизилось с 90,0% до 40,0%.

В группе больных ВИЧ ( $n=20$ ) через 3 недели после лечения Ронколейкином наблюдалась положительная субъективная клиническая динамика. У больных исчезли жалобы на быструю утомляемость, общую слабость, головную боль, повышение температуры, потливость, боль в мышцах, суставах, правом подреберье и нейropsychологические нарушения. В целом, число ВИЧ-инфицированных лиц с клиническими жалобами уменьшилось с 50,0% до 10,0%, ( $p=0,016$ ).

Таким образом, по результатам динамического наблюдения в течение 3-х недель после иммунокорригирующей терапии Ронколейкином у больных микстинфекцией ВИЧ+HCV, больных HCV- и ВИЧ-инфекцией выявлялась положительная клиническая динамика в виде улучшения общего самочувствия, улучшения соматического и психического статусов, что сопровождалось достоверным уменьшением числа лиц с наличием клинических жалоб.

Биохимическое исследование периферической крови выявило положительную динамику у больных анализируемых групп, которая выражалась

уменьшении числа показателей с достоверными различиями с контролем, уменьшении или исчезновении СРБ. Сохраняющиеся изменения в биохимическом профиле периферической крови (показатели пигментного обмена и печёночные ферменты) обусловлены обострением хронической HCV-инфекции. Положительная клинико-лабораторная динамика позволяет говорить об улучшении /стабилизации течения инфекционного воспалительного процесса вирусной и этиологии до начала комбинированного лечения HCV-инфекции.

Лабораторный иммунологический мониторинг осуществлялся через 3 недели после лечения Ронколейкином перед планируемым курсом лечения HCV-инфекции. В иммунном статусе больных ВИЧ+HCV отмечалась положительная динамика до и после лечения Ронколейкином. При сравнении показателей иммунного статуса у больных ВИЧ+HCV в динамике использовался парный критерий Стьюдента. Достоверная динамика отмечалась в снижении абсолютного числа лимфоцитов ( $2,33 \pm 0,28 \rightarrow 2,00 \pm 0,15 \cdot 10^9/\text{л}$ ), повышении количества Т-лимфоцитов ( $\text{CD}3^+$ ) ( $56,20 \pm 3,80 \rightarrow 70,50 \pm 3,10, \%$ ) и ( $1,30 \pm 0,08 \rightarrow 1,40 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$ ) и Т-хелперов ( $\text{CD}4^+$ ) ( $30,00 \pm 3,30 \rightarrow 48,40 \pm 3,90, \%$ ) и ( $0,40 \pm 0,08 \rightarrow 0,67 \pm 0,04, \cdot 10^9/\text{л}$ ); снижении Т-супрессоров/цитотоксических ( $\text{CD}8^+$ ) ( $26,20 \pm 3,10 \rightarrow 22,00 \pm 2,10, \%$ ) и ( $0,34 \pm 0,04 \rightarrow 0,30 \pm 0,03, \cdot 10^9/\text{л}$ ) и увеличении ИРИ  $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$  ( $1,14 \pm 0,08 \rightarrow 2,20 \pm 0,04$ ); снижении содержания В-лимфоцитов ( $\text{CD}20^+$ ) ( $15,60 \pm 3,30 \rightarrow 9,50 \pm 1,50, \%$ ) и ( $0,36 \pm 0,07 \rightarrow 0,19 \pm 0,03, \cdot 10^9/\text{л}$ ), количества НК-клеток ( $\text{CD}56^+$ ) ( $28,20 \pm 3,80 \rightarrow 20,00 \pm 2,20, \%$ ) и ( $0,65 \pm 0,09 \rightarrow 0,40 \pm 0,05, \cdot 10^9/\text{л}$ ), количества  $\text{CD}54^+$ -лимфоцитов, ( $40,20 \pm 5,30 \rightarrow 35,20 \pm 3,20, \%$ ) и ( $0,90 \pm 0,12 \rightarrow 0,70 \pm 0,06, \cdot 10^9/\text{л}$ ); повышении  $\text{CD}25^+$ -лимфоцитов ( $16,30 \pm 2,80 \rightarrow 25,00 \pm 2,30, \%$ ) и ( $0,21 \pm 0,04 \rightarrow 0,50 \pm 0,05, \cdot 10^9/\text{л}$ ); снижении количества  $\text{CD}95^+$ -лимфоцитов ( $21,30 \pm 3,20 \rightarrow 15,30 \pm 2,00, \%$ ) и ( $0,50 \pm 0,07 \rightarrow 0,30 \pm 0,04, \cdot 10^9/\text{л}$ ), увеличении содержания  $\text{HLA-DR}^+$ -лимфоцитов ( $14,30 \pm 2,20 \rightarrow 20,60 \pm 3,20, \%$ ) и ( $0,33 \pm 0,05 \rightarrow 0,41 \pm 0,06, \cdot 10^9/\text{л}$ ); снижении концентрации IgA ( $3,40 \pm 0,60 \rightarrow 2,40 \pm 0,20, \text{ г/л}$ ), мелко-, средне- и крупнодисперсных ЦИК, снижении уровней провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  ( $28,40 \pm 3,60 \rightarrow 16,80 \pm 2,20, \text{ пг/мл}$ ) и ИЛ-1 ( $23,50 \pm 4,10 \rightarrow 13,80 \pm 2,60, \text{ пг/мл}$ ), снижении уровня ИЛ-4 ( $58,30 \pm 5,60 \rightarrow 36,80 \pm 4,90, \text{ пг/мл}$ ) и повышении уровня ИЛ-2 ( $18,60 \pm 2,80 \rightarrow 22,00 \pm 2,50, \text{ пг/мл}$ ), увеличении фагоцитарного индекса ( $68,40 \pm 5,20 \rightarrow 80,00 \pm 4,20, \%$ ), фагоцитарного числа ( $2,82 \pm 1,20 \rightarrow 4,60 \pm 0,80$ ), снижении показателя спонтанного НСТ-теста ( $16,00 \pm 3,10 \rightarrow 10,20 \pm 1,80, \%$ ) и увеличения показателя стимулированного НСТ-теста ( $23,50 \pm 4,60 \rightarrow 30,60 \pm 5,00, \%$ ) и увеличение индекса резервного литического потенциала нейтрофилов ( $1,45 \pm 0,20 \rightarrow 3,30 \pm 0,40$ ).

В иммунном статусе больных ВИЧ+HCV после лечения Ронколейкином сохранялось напряжение иммунологических механизмов под влиянием реактивации HCV-инфекции и отмечались признаки переключения на преимущественно Th-1-зависимый Т-клеточный иммунный ответ. Усиление специфического Т-клеточного иммунного ответа сопровождалось снижением воспалительной реакции и уменьшением напряжения неспецифической и гуморальной защиты.

В иммунном статусе больных HCV так же отмечалась положительная динамика после лечения Ронколейкином. Отмечалось увеличение количественных показателей Т-клеточного ответа и уменьшение признаков воспаления.

иммунном статусе больных ВИЧ так же наблюдалась положительная динамика после лечения Ронколейкином. Достоверная динамика отмечалась в увеличении количества Т-хелперов ( $38,50 \pm 4,00 \rightarrow 46,80 \pm 3,00, \%$ ) и ( $0,60 \pm 0,06 \rightarrow 0,70 \pm 0,04, 10^9/\text{л}$ ); снижении Т-цитотоксических/супрессоров ( $0,40 \pm 0,04 \rightarrow 0,34 \pm 0,03, 10^9/\text{л}$ ), повышении ИРИ ( $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ ) ( $1,50 \pm 0,06 \rightarrow 2,00 \pm 0,08$ ); снижении количества В-лимфоцитов ( $0,31 \pm 0,06 \rightarrow 0,23 \pm 0,03, 10^9/\text{л}$ ) и NK-клеток ( $24,00 \pm 3,00 \rightarrow 20,00 \pm 2,00, \%$ ) и ( $0,60 \pm 0,07 \rightarrow 0,44 \pm 0,04, 10^9/\text{л}$ ); снижении количества  $\text{CD54}^+$ -лимфоцитов ( $48,33 \pm 4,20 \rightarrow 33,20 \pm 3,10, \%$ ) и ( $1,20 \pm 0,10 \rightarrow 0,73 \pm 0,07, 10^9/\text{л}$ ); повышении  $\text{CD25}^+$ -лимфоцитов ( $14,00 \pm 3,00 \rightarrow 20,00 \pm 2,10, \%$ ) и ( $0,35 \pm 0,07 \rightarrow 0,44 \pm 0,04, 10^9/\text{л}$ ) и содержания  $\text{HLA-DR}^+$ -лимфоцитов ( $16,80 \pm 3,00 \rightarrow 22,60 \pm 1,90, \%$ ) и ( $0,42 \pm 0,07 \rightarrow 0,50 \pm 0,04, 10^9/\text{л}$ ); снижении концентрации IgA ( $2,80 \pm 0,30 \rightarrow 2,20 \pm 0,15, \text{ г/л}$ ), низкомолекулярных ЦИК ( $130,20 \pm 10,20 \rightarrow 112,00 \pm 8,40, \text{ опт.ед.}$ ), ( $46,40 \pm 5,60 \rightarrow 40,10 \pm 4,80, \text{ опт.ед.}$ ), снижении уровней провоспалительного ФНО- $\alpha$  ( $13,80 \pm 3,00 \rightarrow 7,30 \pm 1,40, \text{ пг/мл}$ ), ИЛ-4 ( $28,00 \pm 2,50 \rightarrow 22,30 \pm 1,40, \text{ пг/мл}$ ) и повышении уровня ИЛ-2 ( $13,20 \pm 2,10 \rightarrow 16,50 \pm 2,00, \text{ пг/мл}$ ), увеличении фагоцитарного индекса ( $80,00 \pm 3,50 \rightarrow 83,30 \pm 3,00, \%$ ), фагоцитарного числа ( $3,10 \pm 1,00 \rightarrow 5,20 \pm 0,60$ ) и увеличении индекса резервного литического потенциала нейтрофилов ( $3,30 \pm 0,35 \rightarrow 3,57 \pm 0,40$ ). В иммунном статусе больных ВИЧ после лечения Ронколейкином наблюдался сдвиг Th1/Th2 соотношения в сторону Th1 с повышением уровня ИЛ-2 и снижением уровня ИЛ-4, уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ .

В целом во всех анализируемых группах больных ВИЧ+HCV, HCV и ВИЧ после лечения Ронколейкином отмечалась положительная динамика восстановления показателей Т-клеточного иммунитета, сдвиг соотношения Th1/Th2 соотношения в сторону Th1-ответа, восстановление функциональной активности фагоцитарного звена иммунитета и уменьшением выраженности воспаления. Катамнестическое наблюдение в группе больных ВИЧ после лечения Ронколейкином показало сохранение устойчивой положительной динамики в течение 6 месяцев после курса лечения.

Из обследованных 48 больных ВИЧ+HCV основной группы и 22 больных HCV часть больных начали комбинированную терапию HCV-инфекции и были включены в дальнейшее исследование. Из 20 больных ВИЧ+HCV и 10 больных HCV-инфекцией, получавших превентивную терапию Ронколейкином, 16 больных (80,0%) и 9 больных (90,0%) через 3 недели после иммунотерапии начали комбинированную терапию Рибавирин + ПегИнтрон, 20% больных ВИЧ+HCV и 10% больных HCV начали комбинированную терапию Рибавирин + Реаферон и были исключены из дальнейшего исследования. Из 28 больных ВИЧ+HCV и 12 больных HCV в дальнейшее исследование были включены 19 человек (67,9%) и 10 (83,3%), (таб.5).

Таблица 5  
Комбинированная терапия у больных ВИЧ+HCV и HCV-инфекцией

| Лечение               | Больные ВИЧ+HCV |              | Больные HCV |              |
|-----------------------|-----------------|--------------|-------------|--------------|
|                       | (n=20)          | (n=28)       | (n=10)      | (n=12)       |
| Рибавирин+ПегИнтрон   | 80,0% (n=16)    | 67,9% (n=19) | 90,0% (n=9) | 83,3% (n=10) |
| Рибавирин + Реаферон  | 20,0% (n=4)     | 21,4% (n=6)  | 10,0% (n=1) | 16,7% (n=2)  |
| Отказались от терапии | -               | 10,7% (n=3)  | -           | -            |

Таблица 6

Генотип HCV у больных, получающих комбинированную терапию Рибавирин + ПегИнtron

| HCV        | Больные ВИЧ+HCV |        | Больные HCV |        |
|------------|-----------------|--------|-------------|--------|
|            | (n=16)          | (n=19) | (n=9)       | (n=10) |
| Генотип 1b | n=5             | n=6    | n=3         | n=4    |
| Генотип 3a | n=11            | n=13   | n=6         | n=6    |

Учитывая разную продолжительность комбинированной терапии, приводим генотип HCV у больных, включённых в дальнейшее исследование, (таб.6). Оценка роли превентивной иммунотерапии Ронколейкином в комплексном лечении HCV-инфекции включала анализ осложнений терапии

Рибавирин + ПегИнtron, продолжительность курса лечения и эффективность достижения устойчивого вирусологического ответа у больных, получавших и не получавших Ронколейкин. В ходе комбинированного лечения у больных HCV развились осложнения.

Сравнительный анализ показал, что у больных ВИЧ+HCV достоверно чаще выявлялся гриппоподобный синдром, сопровождающийся гипертермией (77,1%), артралгией (68,6%), респираторный синдром (68,7%), и психические нарушения (71,4%). В целом за весь период лечения у больных ВИЧ+HCV осложнения отмечались в 100,0%, что было достоверно выше, чем у больных HCV. В этой связи часть больных микст-инфекцией ВИЧ+HCV нуждались в симптоматической терапии осложнений – 48,6%, что было достоверно выше, чем в группе сравнения. Симптоматическая терапия была направлена, преимущественно на купирование респираторного синдрома, гриппоподобного синдрома и депрессии.

Обращает на себя внимание тот факт, что в группе больных микст-инфекцией ВИЧ+HCV на фоне противовирусного лечения психические нарушения в виде раздражительности, депрессии, бессонницы отмечались достоверно чаще (71,4%), чем у больных HCV (36,8%). На наш взгляд, это может быть связано с фоновой дезорганизацией ЦНС у больных ВИЧ+HCV.

Врачебная тактика, направленная на уменьшения частоты и степени выраженности осложнений комбинированной противовирусной терапии (ПВТ), включала также снижение дозы препаратов. Основной причиной снижения доз ПегИнтрона и Рибавирина у 40,0% больных ВИЧ+HCV и 21,0% больных HCV, а также прекращения лечения – 5,7% больных ВИЧ+HCV являлась гематотоксичность ПВТ.

В целом, полученные результаты оценки частоты и степени выраженности осложнений противовирусной комбинированной терапии позволили заключить, что частота развития осложнений более ассоциируется с фоновой инфекционной нагрузкой и, вероятно, состоянием антиоксидантного статуса.

Таблица 7

Частота прекращения лечения или снижения дозы противовирусной терапии у больных ВИЧ+HCV и больных HCV в зависимости от генотипа

| HCV        |                      | Больные ВИЧ+HCV               |      |                                  |      | Больные HCV                  |      |                                  |      |
|------------|----------------------|-------------------------------|------|----------------------------------|------|------------------------------|------|----------------------------------|------|
|            |                      | получавшие Ронколейкин (n=16) |      | не получавшие Ронколейкин (n=19) |      | получавшие Ронколейкин (n=9) |      | не получавшие Ронколейкин (n=10) |      |
|            |                      | Абс.                          | %    | Абс.                             | %    | Абс.                         | %    | Абс.                             | %    |
| Генотип 1b | Всего:               | 5                             | 31,2 | 6                                | 31,6 | 3                            | 33,3 | 4                                | 40,0 |
|            | ● Отмена недели 1-24 | -                             | -    | 1                                | 5,3  | -                            | -    | -                                | -    |
|            | недели 25-48         | -                             | -    | -                                | -    | -                            | -    | -                                | -    |
|            | ● снижение дозы      | 2                             | 12,5 | 2                                | 10,5 | 1                            | 11,1 | 2                                | 20,0 |
| Генотип 3a | Всего:               | 11                            | 68,8 | 13                               | 68,4 | 6                            | 66,7 | 6                                | 60,0 |
|            | ● Отмена недели 1-24 | -                             | -    | 1                                | 5,3  | -                            | -    | -                                | -    |
|            | ● снижение дозы      | 4                             | 25,0 | 6                                | 31,6 | 1                            | 11,1 | -                                | -    |

\* ( $p < 0,05$ ) – достоверность различий между показателями больных, получавших и не получавших Ронколейкин

По фармакологической характеристике Ронколейкин, являясь иммуномодулятором, не обладает непосредственно нейропротективным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим действием и не оказывает влияние на антиоксидантный статус. В этой связи закономерно, что мы не обнаружили достоверной разницы в частоте осложнений у больных, пролеченных Ронколейкином и больных, не получавших Ронколейкин до начала комбинированной терапии хронической HCV-инфекции.

Приводим данные частоты прекращения лечения или снижения дозы ПВТ у больных ВИЧ+HCV и больных HCV, получавших и не получавших Ронколейкин до начала комбинированной терапии, в зависимости от генотипа HCV, (таб. 7).

По результатам лечения в группе больных ВИЧ+HCV, получавших превентивную иммуномодулирующую терапию Ронколейкином, эффективность ПВТ составила 56,3%, что сопоставимо с результатами эффективности терапии у больных HCV, получавших – 55,6% и не получавших – 40,0% ронколейкин. Обнаружены достоверные различия в эффективности ПВТ у больных ВИЧ+HCV, получавших – 56,3% больных ( $p=0,031$ ) и не получавших Ронколейкин – 15,8% больных. Рецидив был зарегистрирован у 1-го больного ВИЧ+HCV.

Таблица 8

Эффективность противовирусной терапии у больных ВИЧ+HCV и больных HCV в зависимости от генотипа

| HCV                                   |              | Больные ВИЧ+HCV               |       |                                  |      | Больные HCV                  |      |                                  |      |
|---------------------------------------|--------------|-------------------------------|-------|----------------------------------|------|------------------------------|------|----------------------------------|------|
|                                       |              | получавшие Ронколейкин (n=16) |       | не получавшие Ронколейкин (n=19) |      | получавшие Ронколейкин (n=9) |      | не получавшие Ронколейкин (n=10) |      |
|                                       |              | Абс.                          | %     | Абс.                             | %    | Абс.                         | %    | Абс.                             | %    |
| Генотип 1b                            | Всего:       | 5                             | 31,2  | 6                                | 31,6 | 3                            | 33,3 | 4                                | 40,0 |
|                                       | РНК HCV (-)  |                               |       |                                  |      |                              |      |                                  |      |
|                                       | • на 12 нед. | -                             | -     | -                                | -    | 1                            | 11,1 | 1                                | 10,0 |
|                                       | • на 24 нед. | 2                             | 12,5  | -                                | -    | -                            | -    | -                                | -    |
|                                       | • на 48 нед. |                               |       |                                  |      |                              |      |                                  |      |
| Итого:                                | 2            | 12,5                          | -     | -                                | 1    | 11,1                         | 1    | 10,0                             |      |
| Рецидив**                             | 1            | 6,2                           | -     | -                                | -    | -                            | -    | -                                |      |
| Генотип 3a                            | Всего:       | 11                            | 68,8  | 13                               | 68,4 | 6                            | 66,7 | 6                                | 60   |
|                                       | РНК HCV (-)  |                               |       |                                  |      |                              |      |                                  |      |
|                                       | • на 12 нед. | 5                             | 37,5  | 2                                | 10,5 | 3                            | 33,3 | 3                                | 30,0 |
|                                       | • на 24 нед. | 2                             | 12,5  | 1                                | 5,3  | 1                            | 11,1 | -                                | -    |
|                                       | Итого:       | 7                             | 37,5  | 3                                | 15,8 | 4                            | 44,4 | 3                                | 30,0 |
| Рецидив**                             | -            | -                             | -     | -                                | -    | -                            | -    | -                                |      |
| Всего по группе больных с РНК HCV (-) |              | 9                             | 56,3* | 3                                | 15,8 | 5                            | 55,6 | 4                                | 40,0 |
| Всего по группе больных с рецидивом** |              | 1                             | 6,2   | -                                | -    | -                            | -    | -                                | -    |

\* ( $p < 0,05$ ) – достоверность различий между показателями больных, получавших и не получавших Ронколейкин

\*\* Рецидивом считалось появление РНК HCV на любом из 3-х повторных визитов, которому предшествовало отсутствие РНК HCV (<100 копий/мл) в конце периода лечения. Период наблюдения составил 6 месяцев после завершения ПВТ.

Итак, у больных микст-патологией ВИЧ+HCV фоновые иммунологические изменения в виде сдвига соотношения Th1/Th2 в сторону Th2 и наличие вирусной коинфекции ВИЧ существенно снижают эффективность (<20%)

комбинированной противовирусной терапии HCV-инфекции. В то же время превентивная иммуномодулирующая терапия ронколейкином восстанавливает нарушенные показатели клеточного (Т-клеточного и фагоцитарного) иммунитета и обуславливает сдвиг соотношения Th1/Th2 в сторону Th1, что приводит к потенцированию противовирусной терапии и достоверному улучшению результаты лечения.

### ВЫВОДЫ

1. Клинический статус больных микст-инфекция ВИЧ+HCV характеризуется: быстрой утомляемостью (79,2%), общей слабостью (37,5%), артралгией (37,5%), субфебрильной температурой (18,8%), повышенной раздражительностью (54,2%).

2. Иммуный статус больных ВИЧ+HCV в репликативную фазу хронического вирусного гепатита характеризуется недостаточностью Т-клеточного звена иммунной системы и нарастанием дисбаланса соотношения Th1/Th2 в сторону Th2 с повышением продукции ИЛ-4 и провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , недостаточностью фагоцитарного звена и преимущественным напряжением гуморального иммунного ответа.

3. Превентивная иммуномодулирующая терапия Ронколейкином больных ВИЧ+HCV до начала комбинированной противовирусной терапии сопровождается клиническим улучшением у 40% пациентов (с 85% до 45%).

4. У больных микст-инфекцией ВИЧ+HCV фоновые иммунологические изменения в виде сдвига соотношения Th1/Th2 в сторону Th2 и наличие вирусной коинфекции ВИЧ существенно снижают эффективность комбинированной противовирусной терапии HCV-инфекции (15,8%).

5. Превентивная иммуномодулирующая терапия ронколейкином у больных ВИЧ+HCV восстанавливает нарушенные показатели Т-клеточного и фагоцитарного иммунитета, обуславливает сдвиг соотношения Th1/Th2 в сторону Th1 и приводит к потенцированию противовирусной терапии и достоверному улучшению результатов лечения у 55,6% пациентов.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Иммунологические показатели являются прогностическими критериями при комбинированной анти-HCV-терапии больным ВИЧ+HCV.

2. При отсутствии лабораторного иммунологического обследования больных микст-инфекцией ВИЧ+HCV следует учитывать недостаточность Т-клеточного звена иммунной системы и сдвиг соотношения Th1/Th2 в сторону Th2 с повышением продукции ИЛ-4 и провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ , и недостаточность фагоцитарного звена иммунитета.

3. Для коррекции иммунологических нарушений фагоцитарного и Т-клеточного иммунитета, переключения на Th1-иммунный ответ у больных ВИЧ+HCV препаратом выбора является рекомбинантный ИЛ-2 - Ронколейкин.

4. В качестве превентивной иммуномодулирующей терапии перед курсом ПВТ хронического вирусного гепатита ронколейкин целесообразно назначать по схеме: по 500 тысяч МЕ + 10,0 10% р-ра альбумина +

физиологический раствор, объём раствора 500,0. Раствор вводится внутривенно капельно в течение 6 часов. Курсовая доза Ронколейкина составляет 4 млн МЕ (8 внутривенных инфузий Ронколейкина).

5. У больных ВИЧ- и больных ВИЧ+HCV в латентную стадию заболевания целесообразно назначать ронколейкин с целью улучшения соматического статуса, регрессии симптомов психических нарушений, восстановления показателей Т-клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета и снижения концентрации провоспалительных цитокинов.

6. Для профилактики прогрессии ВИЧ у ВИЧ-инфицированных ронколейкин следует назначать по выше описанной схеме.

### СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кашуба Э.А. Значение генетических исследований в решении проблемы вирусных гепатитов / Э.А. Кашуба, Л.М. Леонова, Л.Ф. Чернецова, Р.М. Дагаева // Медицинская наука и образование Урала. – 2006. - №1 (40). – С. 28.
2. Веснина Н.В. Заболеваемость населения территории Среднего Приобья гемотрансмиссивными инфекциями / Н.В. Веснина, Л.Л. Речкунова, Л.М. Леонова, Р.М. Дагаева // Материалы научно-практ. конф. «Современные аспекты ВИЧ-инфекции». – Ханты-Мансийск, 2006. – С.92 - 94.
3. Кашуба Э.А. Значение микст-инфекции в клинике: проблемы и перспективы / Э.А. Кашуба, Л.Ф. Чернецова, Г.А. Пальгова, Р.М. Дагаева // Медицинская наука и образование Урала. – 2006. - №1 (40). – С. 30.
4. Кашуба Э.А. Вопросы этиопатогенетической терапии ВИЧ-инфицированных с микст-патологией / Э.А. Кашуба, Л.Ф. Чернецова, Г.А. Пальгова, Р.М. Дагаева // Сборник материалов «Дни иммунологии в Сибири», Красноярск, 20 -21 сентября 2006 г. – С 164.
5. Леонова Л.М. Значение специфических и «суррогатных» маркеров в диагностике заболеваемости гемотрансмиссивными инфекциями населения Среднего Приобья/ Л.М. Леонов, Л.Л. Речкунова, Н.В. Веснина, Р.М. Дагаева // Аллергология и иммунология. – 2006, Т. 7 - №3. – С.398 – 399.
6. Чернецова Л.Ф. Эффективность ронколейкина в составе комбинированной противовирусной терапии у больных ВИЧ+HCV, проживающих на территории Среднего Приобья / Л.Ф. Чернецова, Э.А. Кашуба, Р.М. Дагаева // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. - № 5. – С.217.

---

Подписано в печать 20.05.09

Формат 60×84/16

Объем 1 п.л.

Тираж 100 экз.

Заказ № 460

---

Типография ВМА им. С.М. Кирова  
194044, СПб., ул. Академика Лебедева, 6