

doi: 10.21518/1561-5936-2020-11-12-38-41

## Если диагноз – «коинфекция»

Юлия Прожерина, к.б.н., «Эр Эм Аналитика», Ирина Широкова, «Ремедиум»

Коинфекция пациентов с ВИЧ и вирусом гепатита С (ВГС) – серьезная медико-социальная проблема. Как показали одни из последних исследований, если у лиц, живущих с ВИЧ, риск смерти примерно в 2 раза выше по сравнению со здоровыми людьми, у инфицированных ВГС – в 3 раза, то у зараженных обеими инфекциями этот показатель выше почти в 5 раз [1]! С учетом этой ситуации оптимальный выбор схем терапии для пациентов с коинфекцией приобретает особое и чрезвычайно важное значение.

**Ключевые слова:** коинфекция, гепатит С, ВИЧ

### If the diagnosis is coinfection

Yuliya Prozherina, Cand. of Sci. (Bio.), RM Analytics LLC, Irina Shirokova, Remedium

Coinfection with HIV and hepatitis C virus (HCV) is a serious medical and social problem. As shown in some of the latest studies, if people with HIV are at about twice and those with HCV are at thrice the risk for death compared with healthy people, those with both infections are at almost 5 times the risk for it [1]! With that in mind the optimal choice of therapy regimens for patients with coinfection takes on particular and extremely important significance.

**Keywords:** coinfection, hepatitis C, HIV

#### НА УРОВНЕ ПАНДЕМИИ

Несмотря на успехи профилактических и лечебных мероприятий, проводимых в отношении вирусных гепатитов В и С (ВГС и ВГВ), в настоящее время заболевания, вызванные этими вирусами, по-прежнему остаются широко распространенными среди пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [2]. Распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных в Европейском регионе ВОЗ в среднем составляет 40%, а в отдельных городах может достигать 50–90%. В Восточной Европе этот показатель находится на уровне

48%, в Южной Европе – 45%, в Северной Европе – 24,5% [3]. По данным UNAIDS, в странах Восточной Европы и Центральной Азии среди 1,5 млн ВИЧ-инфицированных хронический гепатит С (ХГС) был выявлен у 607,7 тыс. человек, что составляет порядка 27% [2].

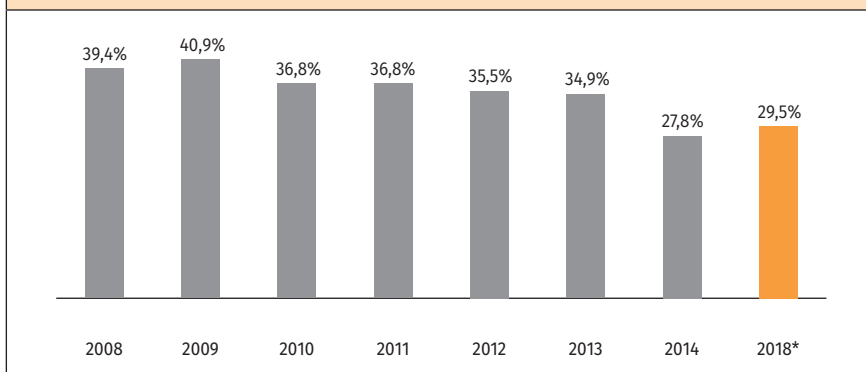
В зависимости от принадлежности к различным группам риска распространенность ВГС-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц в России колеблется от 30 до 90%. Так, среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, она составляет 7–8%, среди больных гемофилией – 60–70%, а среди потребителей инъекционных

наркотиков достигает 80–90% [2]. В последние годы диагноз ХГС и/или ХГВ был установлен у 24–41% больных ВИЧ-инфекцией россиян, состоящих на диспансерном наблюдении в территориальных центрах СПИДа [2, 4]. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, например, в 2014 г. диагноз «ХГС» и/или «ХГВ» был установлен у 28% больных ВИЧ-инфекцией [2]. В 2018 г. у людей, инфицированных ВИЧ, ВГС встречался в 29,5% случаев (рис. 1) [5].

#### ОПАСНЫЙ ДУЭТ

Одновременное наличие двух и более инфекций, в частности ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, способствует повышению риска передачи вируса (частота вертикальной передачи ВГС возрастает в 2 раза), осложняет ведение таких больных, приводит к повышению затрат на диспансерное наблюдение и лечение. Доказано, что у коинфицированных ВИЧ/ВГС пациентов частота развития цирроза печени в 5,7 раза выше, чем у моноинфицированных, а прогрессирование хронической болезни печени происходит в 3,4 раза быстрее в сравнении с пациентами, моноинфицированными

**РИСУНОК 1.** Доля больных ВИЧ, у которых установлен диагноз гепатита В и/или С, 2008–2014 и 2018 гг.



Примечание: \* – в 2018 г. приведена доля больных ВИЧ, у которых установлен диагноз гепатита С.

Источники: по материалам Кравченко А.В., 2014, 2020 [4, 5], Максимова С.Л., 2016 [2].

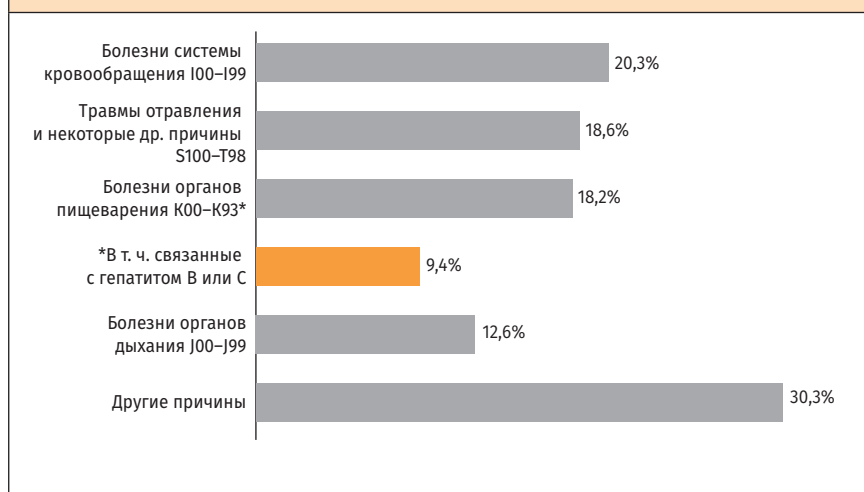
только ВГС, особенно у лиц, инфицированных ВГС в молодом возрасте (до 25 лет), с пониженным количеством CD4+-Т-лимфоцитов (< 200/мкл) и злоупотребляющих алкоголем (более 50 г чистого алкоголя в сутки) [2]. На повреждение печени у этих больных указывает и другой фактор: у пациентов с коинфекцией возрастает уровень эндогенного фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ), степень 2–4 до 30% и выше по сравнению с пациентами без коинфекции [5]. В целом у людей, одновременно инфицированных вирусами ВИЧ и ВГС, цирроз печени развивается на 12–16 лет раньше, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС. У таких больных чаще возникает декомпенсация, повышаются риск развития гепатоцеллюлярной карциномы и, соответственно, смертность вследствие этих причин [2].

Исследователи однозначно заключают, что ВИЧ-инфекция значительно ускоряет течение и ухудшает исходы ХГС, и наоборот [2]. Осложнения, в первую очередь связанные с декомпенсацией хронической ВГС-инфекции, остаются одной из основных причин смерти после СПИД-ассоциированных состояний среди больных ВИЧ-инфекцией даже в случае доступности антиретровирусной терапии (АРВТ). По статистике, в России с 2008 по 2015 г. от терминальной стадии болезни печени умерло более 20 тыс. больных ВИЧ-инфекцией, при этом у пациентов, как правило, отсутствовали признаки выраженного иммунодефицита. Доля умерших от заболеваний печени больных ВИЧ-инфекцией, обусловленных ВГВ и ВГС, среди всех причин летальных исходов, непосредственно не связанных с ВИЧ-инфекцией, ежегодно варьировала от 10 до 15% [2], а в 2018 г. составила 9,4% (рис. 2). Кроме того, выявлено, что у пациентов, страдающих сочетанной патологией, чаще развиваются ВИЧ-ассоциированные опухоли, а также опухоли, не связанные с ВИЧ [5].

### В ПОДДЕРЖКУ ПАЦИЕНТАМ

Одной из причин увеличения числа летальных исходов, обусловленных

**РИСУНОК 2.** Распределение умерших, инфицированных ВИЧ, в 2018 г. от причин, не связанных с ВИЧ-инфекцией



Источник: Кравченко А.В., 2020 [5]

заболеваниями печени, среди больных ВИЧ-инфекцией является низкий охват лечением хронических вирусных гепатитов (ХВГ). В то же время известно, что достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) в результате противовирусной терапии ХГС, как правило, приводит к обратному развитию фиброза печени и снижению риска прогрессирования ХГС по сравнению с пациентами, не получавшими терапию ХГС, а также к снижению риска смерти пациента от осложнений цирроза печени на 74% [2].

К сожалению, в ряде стран, в т.ч. в России, постановка диагноза и назначение противовирусной терапии по поводу ХГС все еще сопряжены с рядом сложностей, и, несмотря на значительную частоту выявления коинфицирования вирусами ВИЧ и ВГС, лечение получает незначительное количество пациентов. Согласно данным открытых источников, за период с 2008 по 2013 г., лечение ХВГ получили порядка 12,1% больных среди всех ВИЧ-инфицированных с установленным диагнозом «ХВГ». По данным Федерального регистра вирусных гепатитов, из 165242 пациентов с ХГС, учтенных в регистре, в 2014 г. только 4909 (3,0%) человек получили лечение [2]. С одной стороны, в последние годы

ситуация изменилась к лучшему, число пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получивших терапию ХГС, остается на уровне порядка 4 тыс., а с другой стороны, данный показатель по-прежнему составляет не более 2%\*, что требует повышенного внимания.

По словам Василия Шахгильдяна, к.м.н., старшего научного сотрудника ФБУН ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, врача-инфекциониста высшей категории: «Особого внимания требует проблема сохранения в нашей стране значительного количества людей, зараженных как ВИЧ, так и вирусом гепатита С, а также рост числа пациентов с циррозом печени вирусной этиологии. На сегодня среди 1,1 млн россиян, живущих с ВИЧ, по расчетным данным около 450 тыс. страдает ХГС, а среди 747 тыс. больных ВИЧ-инфекцией, стоявших на диспансерном наблюдении, около 330 тыс. заражены ВГС. Лишь малая толика из них получили этиотропное лечение» [6].

Расширению помощи пациентам с коинфекцией ВИЧ/ВГС смогло бы поспособствовать появление ключевых показателей эффективности (КРЭ) по излечению ХГС в рамках

\*Экспертная оценка.

Федеральной программы (по аналогии с ВИЧ) и определение групп пациентов в порядке приоритетности для достижения элиминации ХГС к 2030 г. в соответствии с целью ВОЗ. Шаги в этом направлении уже предпринимаются.

На портале Государственной думы РФ размещен законопроект «О федеральном бюджете на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». В распределении бюджетных ассигнований по целевой статье расходов «Ведомственная целевая программа «Предупреждение и борьба с социально значимыми инфекционными заболеваниями» указана сумма 40,3 млрд руб.

Цели и задачи программы связаны с организацией в субъектах Российской Федерации профилактических мероприятий, направленных на предупреждение и снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза, профилактику ВИЧ-инфекции и ВГВ, ВГС, организацию деятельности медицинских организаций в соответствии с порядком оказания медицинской помощи больным туберкулезом, а также порядком оказания медицинской помощи при заболевании, вызываемом ВИЧ.

Согласно данной целевой программе среди прочего предусмотрена реализация мероприятий по обеспечению

закупок за счет средств федерального бюджета антивирусных ЛП, предназначенных для обеспечения людей с ВИЧ-инфекцией, в т.ч. в сочетании с ВГВ и ВГС, включенных в перечень ЖНВЛП.

Программа реализуется в 2019–2024 гг. В документации указаны целевые показатели ведомственной целевой программы: обеспечение доступности медицинской помощи лицам с ВИЧ и увеличение доли лиц с ВИЧ, получающих антиретровирусную терапию, от общего числа лиц с ВИЧ и состоящих под диспансерным наблюдением.

В текущей версии законопроекта общая сумма на целевую программу на 2020 г. по сравнению с 2019 г. увеличилась на 8 млрд руб. (на 2019 г. в бюджете была запланирована сумма 32,2 млрд руб.) [7].

### ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Согласно исследованиям в России преимущественно выявляются генотипы 1, 3 и 2 ВГС. Среди пациентов с генотипом 1 более чем в 90% случаев обнаруживают генотип 1b, тогда как в странах Северной Америки и Европы – 1a. У больных с генотипом 3 в подавляющем большинстве случаев выявляют субтип 3a. Генотипы 4–6 ВГС в нашей стране встречаются в единичных случаях [2]. Во многом

генотип предопределяет подходы к лечению.

Возможно несколько вариантов лечения гепатита С при ВИЧ. По словам Алексея Кравченко, ведущего научного сотрудника Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, в последних российских рекомендациях приведены схемы терапии пациентов с генотипом 1, 2, 3 ХГС. Используются все базовые режимы, большая часть препаратов включена в список ЖНВЛП. Все эти режимы могут быть доступны заболевшим. У пациентов с генотипом 1 длительность терапии составляет 8–12 нед., в редких сложных случаях – до 24 нед. в сочетании или без рибавирина (табл. 1). Несколько меньший выбор схем лечения при 2 и 3 генотипе. В то же время, как отмечает эксперт, каждый пациент с коинфекцией ВГС/ВИЧ является кандидатом для получения безинтерфероновой терапии ВГС вне зависимости от стадии фиброза. Из-за аналогичных показателей эффективности и переносимости препаратов для лечения ВГС у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ и моноинфицированных ВГС- пациентов на терапии препаратами ППД (УВО для большинства групп пациентов составляет от 95% до 99% [5]), показания и схемы

**ТАБЛИЦА 1.** Схемы терапии больных ХГС генотипа 1 препаратами прямого противовирусного действия

Схема/генотип ВГС	Минимальный по длительности режим	Гт 1	Гт 2	Гт 3	Гт 4	Гт 5–6
Глеапревир/пибрентасвир	8 недель	+	+	+	+	+
Софосбувир/ велпатасвир	12 недель	+	+	+	+	+
Софосбувир+даклатасвир +/- РБВ	12 недель	+	+	+	+	-
Софосбувир + РБВ	12 недель	-	+	+	-	-
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир	8 недель	+	-	-	-	-
Гразопревир/элбасвир	8 недель	+	-	-	+	-
Нарлапревир + даклатасвир + ритонавир	12 недель	+	-	-	-	-
Софосбувир + гразопревир/элбасвир	12 недель	-	-	+	-	-
Нарлапревир+ софосбувир + ритонавир	12 недель	+	-	-	-	-

Источник: ГРЛС (grls.rosminzdrav.ru)

лечения должны быть такими же, как и при моноинфекции ВГС. Схемы лечения с пегилированным интерфероном более не рекомендуются [8].

«В отличие от ВИЧ, терапия ХГС имеет конкретный временной период – 8–12, максимально 24 нед.», – уточнил профессор Кравченко, отметив, что на этот небольшой период можно изменить схему антиретровирусной терапии и предложить без ущерба для эффективности ту схему, которая лучше сочетается с ХГС. По его мнению, прогноз лечения будет лучше, если вовремя пролечить гепатит С. Частота декомпенсации остается выше у больных ВИЧ/ВГС-коинфекцией, у которых РНК ВИЧ меньше 1000 копий/мл по сравнению с больными ВГС моноинфекцией [5].

В настоящее время в России, как и во многих странах мира, реализуются эффективные методы терапии ХГС. Важно отметить, что в 2021 г. в список ЖНВЛП войдут все зарегистрированные на сегодняшний день препараты для лечения этого заболевания. Однако для больных ВИЧ с учетом их особенностей и с фокусом на АРВТ, ХГС оптимально лечить наиболее простыми, эффективными и удобными схемами, к которым в первую очередь относятся пангенотипные режимы с минимально возможными по длительности курсами терапии [8].

## С ПОЗИЦИЙ РЫНКА

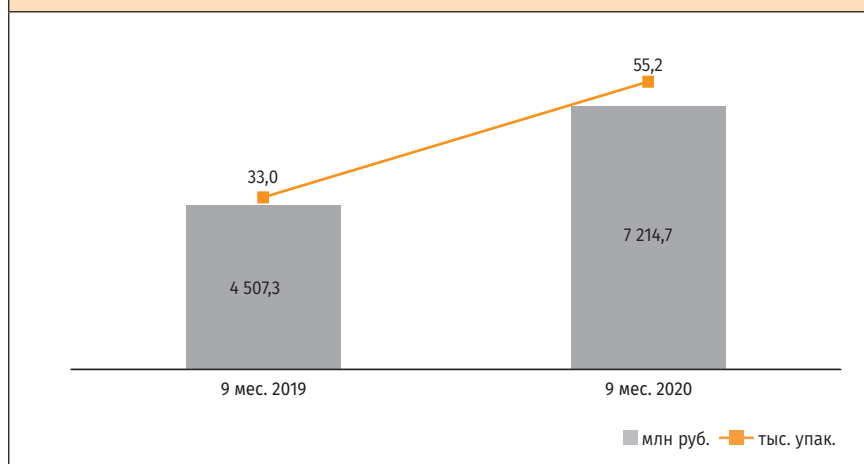
По данным компании IQVIA, объем рынка препаратов для лечения ХГС<sup>1</sup> по итогам 9 мес. 2020 г. достиг 7,2 млрд руб. в ценах закупки и вырос по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. на 67,5% (рис. 3).

Ключевым драйвером роста рынка стала безинтерфероновая терапия. По итогам 9 мес. 2020 г. рейтинг ЛП, предназначенных для лечения ХГС (табл. 2), с одним из самых высоких приростов продаж (+212,9% к 9 мес. 2019 г.) возглавил Мавирет.

Учитывая современные возможности терапии и при условии поддержки

<sup>1</sup> Учитывались объемы продаж препаратов EpiMRA-группы J05D3 «Противовирусные препараты для лечения гепатита С».

РИСУНОК 3. Динамика рынка препаратов для лечения ХГС



Источник: IQVIA

ТАБЛИЦА 2. Топ-5 препаратов для лечения ХГС по итогам 9 мес. 2020 г., млн руб.

Рейтинг	ТН	МНН	млн руб.	
			9 мес. 2019	9 мес. 2020
1	Мавирет	глеапревир + пибрентасвир	598,4	1 872,2
2	Совальди	софосбувир	646,5	1 466,0
3	Зепатир	гразопревир + элбасвир	334,4	1 378,2
4	Викейра Пак	дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир	1 322,6	967,5
5	Даклинза	даклатасвир	494,5	886,3

Источник: IQVIA

со стороны государства и врачебного сообщества больные с коинфекцией ВИЧ/ВГС имеют все шансы оказаться в авангарде элиминации

ВГС. Это станет огромным и важным шагом на пути снижения распространения ХГС среди населения нашей страны.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коинфекция ВИЧ и гепатитов С и В в девять раз повышает риск смерти. Режим доступа: <https://spid.center/ru/posts/4966/>.
2. Максимов С.Л. Универсальная безинтерфероновая схема терапии хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016;(4):118–130.
3. Гусев Д.А. ВИЧ-инфекция и сопутствующие заболевания: особенности терапии в современных условиях. СПб.; 2016. 50 с. Режим доступа: <https://www.slideshare.net/hivlifeinfo/2016-67791994>.
4. Кравченко А.В. Выбор терапии при лечении ВИЧ-инфицированных с вирусными гепатитами, 2014. Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=zf8Dhjwepjk>.
5. Кравченко А.В. АРВ-терапия у пациентов при сочетанной инфекции – ВИЧ и ХГС, ВИЧ и ТБ. 14.07.2020. Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=5rWTZJaxNig>.
6. Почти полмиллиона пациентов с ВИЧ-инфекцией имеют хронический гепатит, требующий лечения. 05 октября 2020. Режим доступа: <https://remedium.ru/news/pochti-polmilliona-patsientov/>.
7. РФ: опубликован законопроект о федеральном бюджете на 2020–2022 годы. Режим доступа: <https://itrcgu.org/2019/10/08/itf-opublikovan-zakonoproekt-o-federalnom-byudzhetze-na-2020-2022-gody/>.
8. Кравченко А.В. Коинфекция ВИЧ/ВГС: новые возможности лечения хронического гепатита С. II Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции с международным участием. 4 октября 2018 г. Режим доступа: [https://congress-ph.ru/istorija\\_1\\_1/2018/vich-forum-5-10-18/4-10-2018](https://congress-ph.ru/istorija_1_1/2018/vich-forum-5-10-18/4-10-2018).