



Частота повторного гепатита С и спонтанного излечения у ВИЧ-инфицированных мужчин, вступающих в половую связь с мужчинами, в Западной Европе

Patrick Ingiliz^{1,*†}, Thomas C. Martin^{2,†}, Alison Rodger³, Hans-Jurgen Stellbrink⁴, Stefan Mauss⁵, Christoph Boesecke⁶, Mattias Mandorfer⁷, Julie Bottero⁸, Axel Baumgarten¹, Sanjay Bhagani³, Karine Lacombe^{8,9}, Mark Nelson^{2,10}, Jurgen K. Rockstroh⁶, исследовательская группа NEAT

¹ Center for Infectiology (CIB), Berlin, Germany; ² Chelsea and Westminster Hospital, London, United Kingdom; ³ The Royal Free Hospital, London, United Kingdom; ⁴ Infectiology Center Hamburg (ICH), Hamburg, Germany; ⁵ Center for HIV and Hepatogastroenterology, Duesseldorf, Germany; ⁶ University of Bonn, Department of Medicine I, Bonn, Germany; ⁷ Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁸ Service des maladies infectieuses et tropicales, Hopital Saint-Antoine, AP-HP, France; ⁹ Sorbonne Universites, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'epidemiologie et de Sante Publique (IPLESP UMRS 1136), Paris, France; ¹⁰ Imperial College School of Medicine, London, United Kingdom

См. редакционную статью O. Falade-Nwulia и M. Sulkowski. (№1)

Актуальность и цели. В последнее десятилетие описана умеренная частота излечения острого гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином у ВИЧ-инфицированных мужчин, вступающих в половую связь с мужчинами (МСМ). Однако в некоторых регионах сообщается о высокой частоте повторного заражения гепатитом С у мужчин, у которых инфекция прошла самостоятельно или в результате лечения.

Методы. Ретроспективный анализ случаев повторного заражения гепатитом С у ВИЧ-инфицированных МСМ в 8 центрах Австрии, Франции, Германии и Великобритании в рамках сети NEAT с мая 2002 г. по июнь 2014 г.

Ключевые слова: повторное заражение гепатитом С, острый гепатит С, смешанная инфекция, вызванная ВИЧ и HCV, УВО, спонтанное излечение, терапия гепатита С.

Получено 30 ноября 2015 г.; получено с поправками 30 августа 2016 г.; принято в печать 7 сентября 2016 г.; доступно онлайн с 17 сентября 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Center for Infectiology (CIB), Seestr. 13, 13355 Berlin, Germany. Tel.: +49 30 451988940; fax: +49 30 4519889424.

E-mail: ingiliz@zibp.de (P. Ingiliz).

† Эти авторы внесли равный вклад в работу.

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; HCV — вирус гепатита С; АлАТ — аланинаминотрансфераза; МКИ — межквартильный интервал; МСМ — мужчины, вступающие в половую связь с мужчинами; ОР — отношение рисков; ПИН — потребители инъекционных наркотиков; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; ПЦР — полимеразная цепная реакция; УВО — устойчивый вирусологический ответ.

Результаты. Из 606 участников, у которых излечение наступило спонтанно или после противовирусной терапии, у 149 (24,6 %) в дальнейшем зарегистрирована повторная инфекция, вызванная HCV. Из 70 (43 %) участников, у которых вновь произошло излечение, 30 заразились гепатитом С в третий раз, 5 — в четвертый раз и 1 — в пятый раз. Частота повторной инфекции составила 7,3 случая на 100 человеко-лет (95% ДИ 6,2–8,6). Мы обнаружили более низкую частоту заражений среди участников со спонтанным излечением первичной инфекции, чем среди тех, кто получал лечение (отношение рисков 0,62; 95% ДИ 0,38–1,02; $p = 0,06$). Спонтанное излечение повторной инфекции было связано с активностью АлАТ > 1000 МЕ/мл и спонтанным излечением предыдущей инфекции.

Выводы. Повторное заражение гепатитом С у ВИЧ-инфицированных МСМ вызывает большое беспокойство. Необходимы профилактические стратегии для групп высокого риска, чтобы снизить заболеваемость и стоимость лечения. ВИЧ-инфицированных МСМ, перенесших гепатит С, необходимо обследовать на гепатит С каждые 3–6 мес. Тех, кто заразился повторно, следует проверять каждые 3 мес.

Резюме. Мы оценили частоту повторного заражения гепатитом С среди ВИЧ-инфицированных МСМ. Обнаружились тревожные показатели 7,3 на 100 человеко-лет. Необходимы профилактические меры, направленные на эту специфическую подгруппу пациентов с высоким риском гепатита С.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

В развитых странах поражение печени составляет основную причину заболеваемости и смертности ВИЧ-инфицированных [1]. В условиях эффективной комбинированной антиретровирусной терапии и успешного поддержания иммунитета хронический гепатит С в настоящее время становится основной причиной смертности, связанной с поражением печени вследствие печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярного рака [2, 3].

В последние годы в Европе описаны вспышки гепатита С среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) и мужчин, вступающих в половую связь с мужчинами (МСМ) [4, 5]. Среди МСМ в последнее десятилетие зарегистрировано несколько вспышек острого гепатита С, связанных с сексуальным поведением высокого риска, язвами половых органов и потреблением наркотиков [6–8]. Охват лечением интерфероном в целом был высоким среди ВИЧ-инфицированных МСМ, отмечалась высокая частота устойчивого вирусологического ответа (УВО), т. е. многие, если не большинство, получали лечение в острую фазу инфекции [9]. Тем не менее эпидемия не ослабевает [5, 10].

В Европе одобрено несколько новых противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) для лечения хронического гепатита С без интерферона. У большинства этих препаратов благоприятный профиль взаимодействия с антиретровирусными средствами; частота УВО в клинических исследованиях коинфекции ВИЧ/НСV превышает 90 %. Согласно математической модели, если будет достигнут необходимый охват лечением этими новыми препаратами, за 10 лет распространенность гепатита С среди ВИЧ-инфицированных МСМ значительно снизится [15, 16]. Для успешной борьбы с гепатитом С также необходимы меры по снижению поведенческого риска.

В настоящее время на фоне сохраняющегося рискованного поведения описаны случаи повторного заражения гепатитом С у ПИН и МСМ, у которых произошло либо спонтанное излечение первичной инфекции, либо ее успешное излечение с использованием схем на основе интерферона [17–20]. В недавнем метаанализе 61 исследования 5-летний риск повторного заражения гепатитом С среди ВИЧ-инфицированных МСМ составил 15 %, что выше, чем в исследованиях у ПИН [21]. По данным 2 исследований, частота повторного заражения гепатитом С у ВИЧ-инфицированных МСМ составляет 8–15 случаев на 100 человеко-лет [19, 22]. Случаи повторного заражения также были описаны в недавних исследованиях ПППД III фазы [12, 14, 23], причем почти все они имели место у ВИЧ-инфицированных МСМ.

По данным исследователей из Лондона, лица, у которых произошло спонтанное излечение острой инфекции, могут иметь более низкий риск повторной инфекции в будущем по сравнению с теми, кто лечился и достиг УВО. Это говорит о том, что у некоторых пациентов может развиться защитный иммунитет той или иной степени [19]. У животных показан эффективный иммунный ответ против вируса гепатита С (НСV) при повторных заражениях [24]; однако исследования у ПИН не выявили защитного эффекта [18, 25].

Изучение эпидемии гепатита С, включая случаи повторного заражения у специфических групп населения,

имеет важное значение для достижения эрадикации НCV и снижения стоимости повторного лечения ПППД. Настоящее исследование дает количественную оценку частоты повторного заражения гепатитом С среди ВИЧ-инфицированных МСМ в 7 европейских городах и описывает факторы, связанные с повторным спонтанным излечением.

Методы

Данные для этого анализа были получены из 8 центров в 4 странах в рамках объединения NEAT (Европейская сеть по лечению СПИДа): больницы Челси и Вестминстера, а также Королевской бесплатной больницы в Лондоне, больницы Св. Антония в Париже, Центра инфекционных болезней в Берлине, Центра инфекционных болезней в Гамбурге, Центра ВИЧ и гепатогастроэнтерологии в Дюссельдорфе; Университетской больницы в Бонне и Медицинского университета в Вене.

Во всех центрах была обеспечена однородность данных за счет предыдущих совместных исследований, таких как когортное исследование NEAT Probe-C.

В этих центрах были выявлены все ВИЧ-инфицированные МСМ с излеченным первичным гепатитом С в анамнезе с последующими результатами полимеразной цепной реакции (ПЦР) на НCV в динамике.

Критерии излечения гепатита С были следующими:

- пациенты с УВО, определяемым как отрицательный результат ПЦР на НCV по крайней мере через 12 нед. после окончания лечения интерфероном и по крайней мере одна последующая ПЦР на НCV;
- пациенты со спонтанным излечением гепатита С, определяемым как по крайней мере два отрицательных результата ПЦР на НCV по крайней мере через 24 нед. после заражения гепатитом С.

Следующие данные были собраны для всех пациентов: возраст, дата диагноза острого гепатита С, генотип НCV, дата излечения гепатита С, было ли это спонтанное излечение или результат лечения, дата последнего посещения.

Измерения РНК НCV не были стандартизованы и зависели от местных протоколов, проводились от 1 раза в год до 1 раза в 3 мес. и в случае вновь повышенной активности аланинаминотрансферазы (АлАТ).

Повторная инфекция определялась как определяемая РНК НCV в любой момент после излечения или в пределах упомянутых выше временных рамок, если происходило изменение генотипа или подтипа НCV. У лиц с повторной инфекцией получали следующие данные: возраст, длительность ВИЧ-инфекции, дата первого заражения гепатитом С, генотип НCV, вирусная нагрузка НCV на момент диагноза, максимальная активность АлАТ, число лимфоцитов CD4, вирусная нагрузка ВИЧ, статус лечения ВИЧ-инфекции. Также фиксировали данные об излечении гепатита С независимо от того, было оно спонтанным или под действием препаратов, и дату последнего визита.

У пациентов, достигших УВО или спонтанного излечения несколько раз, документировали время последующего повторного заражения и описанные переменные.

Частота повторных инфекций вычислялась с помощью метода Каплана—Мейера. Началом наблюдения считалась дата окончания лечения гепатита С для лиц, которые были успешно излечены, и дата первой отрицательной ПЦР на РНК НCV для лиц, у которых произошло спонтанное излечение. Для лиц, у которых случилось повторное заражение, датой начала болезни считалась дата первой положительной ПЦР на РНК НCV. Лица, у которых не развилась повторная инфекция, были цензурированы по последней доступной дате отрицательной ПЦР на НCV. Сравнение частоты

Таблица 1. Исходные характеристики при первичной и повторных инфекциях

	Первичная инфекция	1-я повторная инфекция	2-я повторная инфекция
Число включенных пациентов	НД	606	70
Повторные инфекции, <i>n</i> (%)	606	149 (24,6)	30 (42,9)
Генотипы, <i>n</i> (%)	ГТ1: 376 (70,5)	ГТ1: 104 (73,2)	ГТ1: 23 (85,2)
	ГТ2: 13 (2,4)	ГТ2: 1 (0,7)	ГТ2: 0 (0)
	ГТ3: 46 (8,6)	ГТ3: 12 (8,5)	ГТ3: 1 (3,7)
	ГТ4: 96 (18,0)	ГТ4: 25 (17,6)	ГТ4: 3 (11,1)
	Смешанный ГТ1/3: 2 (0,4)		
Доля с изменением генотипа, <i>n/N</i> (%)	НД	71/136 (52)	14/26 (54)
Медиана (МКИ) возраста, лет	39 (34–44)	41 (37–45)	42 (40–48)
Доля излечившихся спонтанно, <i>n/N</i> (%)	НД	21/135 (15,6)	7/22 (28,6)
Доля УВО, <i>n/N</i> (%)	НД	76/108 (70)	12/13 (92)

ГТ — генотип; НД — нет данных.

повторных инфекций вычислялось с помощью лог-рангового критерия и модели пропорциональных рисков Кокса. Переменные, связанные со спонтанным излечением повторной инфекции, оценивались с помощью логистической регрессии. Непрерывные переменные были сгруппированы (возраст < / > 30 лет, активность АлАТ < / > 1000 МЕ/мл при первичной и повторной инфекции, вирусная нагрузка HCV < / > 500 000 копий/мл при первичной инфекции, неопределяемая вирусная нагрузка ВИЧ при первичной инфекции, число лимфоцитов CD4 при первичной и повторной инфекциях (\pm 100/мкл). Все переменные, имевшие связь со значением $p < 0,1$, в дальнейшем анализировались с помощью множественной логистической регрессии. Для сравнения долей спонтанного излечения для первой и второй повторных инфекций использовался критерий Мак-Нимара. Все анализы выполнялись на программном обеспечении Stata версии 12.0.

Результаты

В период с мая 2002 г. по февраль 2014 г. выявлено 606 ВИЧ-инфицированных MSM с документированным излечением гепатита С. УВО в результате лечения схемой пегинтерферон \pm рибавирин достигло 494 (81,5 %) пациента, у 111 (18,3 %) пациентов произошла спонтанная элиминация вируса; у 1 пациента вид излечения не был задокументирован.

В течение периода наблюдения до июня 2014 г. у 149 (24,6 %) этих пациентов вновь развился эпизод острого гепатита С. В 95 % (135 из 142) случаев наблюдалось повышение активности АлАТ > 41 МЕ/мл.

Медиана числа лимфоцитов CD4 при повторной инфекции составила 533/мкл (межквартильный интервал [МКИ] 412–760/мкл), и 82 % пациентов имели вирусную нагрузку ВИЧ < 50 копий/мл на момент повторной инфекции. Медиана длительности диагностированной ВИЧ-инфекции на момент повторного гепатита С составила 9 лет (МКИ 6–14 лет). У 70 пациентов произошло задокументированное излечение или спонтанная элиминация HCV при первой повторной инфекции, у 30 (43 %) из них развилась вторая повторная инфекция, причем медиана времени от излечения от предыдущей повторной инфекции составила 1,8 года (МКИ 1,2–2,4 года). У 5 пациентов имела место четвертая инфекция, у 1 — пятая. В табл. 1 показаны подробности первичной и повторной инфекций: генотипы, возраст, доли УВО и спонтанного излечения.

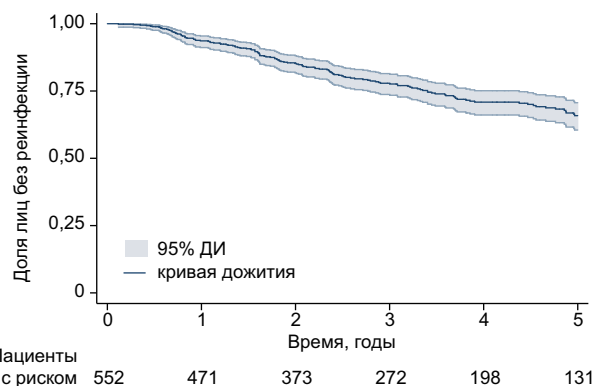


Рис. 1. Кривые Каплана—Мейера, показывающие долю ВИЧ-инфицированных MSM без повторного заражения гепатитом С после спонтанного или медикаментозного излечения первичной HCV-инфекции

Частота повторных инфекций

При подсчете частоты повторных инфекций 54 пациента из 3 центров были исключены из-за неполноты данных (отсутствие даты начала и окончания наблюдения, неверный ввод даты окончания наблюдения). Таким образом, в анализ было включено 522 пациента, что соответствовало 1952 человеко-лет наблюдения с медианой периода наблюдения 3 года (МКИ 1,6–4,9 года, диапазон 0,02–11,4 года).

В целом медиана периода наблюдения составила 3 года (МКИ 1,6–4,9 года).

Всего имело место 143 повторных инфекции с частотой 7,3 на 100 человеко-лет (95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 6,2–8,6). Медиана периода до повторной инфекции составила 2 года (МКИ 1,1–3,3 года). Отмечалась тенденция к более высокой частоте повторных инфекций среди пациентов, достигших УВО при первичной инфекции (7,8/100 человеко-лет), по сравнению с пациентами, у которых произошло спонтанное излечение первичной инфекции (4,9/100 человеко-лет; нескорректированное отношение рисков [ОР] для повторной инфекции 0,62; 95% ДИ 0,32–0,95; $p = 0,06$). На рис. 1 приведены кривые Каплана—Мейера, показывающие долю лиц без повторной инфекции.

Таблица 2. Частота повторных инфекций среди ВИЧ-инфицированных MSM по центрам в Западной Европе

Центр	Частота повторных инфекций на 100 человеко-лет (95% ДИ)	Количество повторных инфекций	Период наблюдения, человеко-лет
Дюссельдорф (n = 59)	8,1 (4,6–14,3)	12	148
Гамбург (n = 73)	5,0 (2,9–8,7)	13	258
Берлин (n = 95)	8,2 (5,6–12,1)	26	316
Бонн (n = 11)	4,8 (0,7–33,7)	1	21
Лондон, больница Челси и Вестминстера (n = 190)	7,0 (5,3–9,1)	52	746
Лондон, Королевская бесплатная больница (n = 69)	5,7 (3,7–8,7)	21	369
Париж (n = 27)	21,8 (11,3–41,8)	9	41
Вена (n = 28)	16,8 (8,7–32,3)	9	54

У 64 пациентов произошло излечение последующей повторной инфекции (спонтанное или успешное излечение препаратами); доступные данные для них соответствовали 143 человеко-лет периода наблюдения (медиана периода наблюдения 1,8 года; МКИ 0,9–2,8 года). Из этих 64 человек у 27 развилась вторая повторная инфекция через интервал с медианой 1,7 года (МКИ 1,2–2,4) после излечения предыдущей инфекции. Частота второй повторной инфекции была значительно выше, чем первой повторной инфекции: 18,8/100 человеко-лет (95% ДИ 12,9–27,5; ОР для второй повторной инфекции 2,51; 95% ДИ 1,7–3,8; $p < 0,001$).

В табл. 2 показана частота повторных инфекций по центрам; самая высокая отмечалась в Париже (21,8/100 человеко-лет; 95% ДИ 11,3–41,8), затем шли Вена (16,8/100 человеко-лет; 95% ДИ 8,7–32,3), Берлин (8,2/100 человеко-лет; 95% ДИ 5,6–12,1), Дюссельдорф (8,1/100 человеко-лет; 95% ДИ 4,6–14,3) и Лондон/Челси и Вестминстер (7,0/100 человеко-лет; 95% ДИ 5,3–9,1). Самая низкая частота наблюдалась в Гамбурге (5,0/100 человеко-лет; 95% ДИ 2,9–8,7). Частота лишь незначительно снижалась со временем (рис. 2).

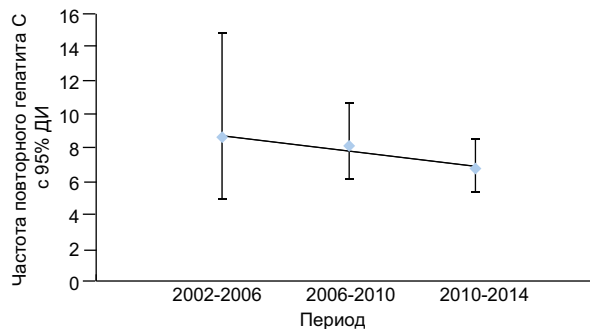
Частота спонтанного излечения

У 31 (15,6 %) из 135 пациентов произошло спонтанное излечение первой повторной инфекции, у 7 (28,6 %) из 22 — второй повторной инфекции ($p = 0,43$ для увеличения доли спонтанного излечения).

У мужчин, у которых произошло спонтанное излечение первичной инфекции, была ниже вероятность последующего эпизода инфекции, чем у тех, кто достиг УВО при первичной инфекции (ОР 0,52; 95% ДИ 0,29–0,91; $p = 0,02$). В многофакторном анализе спонтанное излечение первичной инфекции (ОР 7,47; 95% ДИ 1,9–29,2; $p = 0,004$) и максимальная активность АлАТ > 1000 МЕ/мл (ОР 13,9; 95% ДИ 4,3–45,4; $p < 0,001$) были связаны со спонтанным излечением повторной инфекции [26].

Обсуждение

Это самая большая когорта ВИЧ-инфицированных MSM, в которой собраны проспективные данные о повторных случаях заражения гепатитом С после излечения первичной инфекции. Мы обнаружили высокую частоту по-



Период времени	Период наблюдения, человеко-лет	Число повторных инфекций	Частота повторных инфекций на 100 человеко-лет (95% ДИ)
2002–2006	151	13	8,6 (5,0–14,8)
2006–2010	666	54	8,1 (6,2–10,6)
2010–2014	1119	76	6,8 (5,4–8,5)

Рис. 2. Частота повторного гепатита С в Западной Европе за 3 периода

вторных инфекций (7,3/100 человеко-лет); по оценкам за 5 лет почти $1/3$ пациентов заразилась повторно. Эти цифры указывают на недостатки современных стратегий профилактики и необходимость специфических мер у ВИЧ-инфицированных MSM в Европе. При высоком охвате лечением этой популяции даже в эру интерферона и при высокой частоте ответа на лечение в острой фазе инфекции [27] повторные инфекции возникают, вероятнее всего, из-за продолжающегося опасного поведения. По мере того как хорошо переносимые, но дорогие препараты от гепатита С стали стандартом лечения, появилась острая нужда в разработке стратегий предотвращения повторных инфекций. Важно расширить возможности тестирования, чтобы как можно раньше выявлять мужчин на ранней стадии инфекции и предупреждать дальнейшее распространение путем лечения и поведенческих вмешательств. Все мужчины, включенные в настоящее исследование, были прикреплены к центрам лечения, где, если они оставались под наблюдением, проходили регулярное тестирование на реинфекцию с помощью ПЦР на РНК HCV. Следующее, что требуется для предупреждения передачи HCV — быстрый доступ к эффективному лечению в сочетании со вмешательствами по снижению рискованного поведения.

Путь передачи инфекции не полностью ясен в этой популяции, но, по-видимому, она происходит в условиях ВИЧ-инфекции, потенциально травматичных сексуальных практик, повышенного риска контакта с кровью и активного использования наркотиков, в т. ч. инъекционных. Особенно опасен получивший в последнее время распространение так называемый хемосекс [28] — употребление наркотических препаратов, вызывающих половую расторможенность и возбуждение и последующие беспорядочные половые связи, зачастую длящиеся по несколько дней с разными партнерами, и которые несут для мужчин высокий риск заражения гепатитом С и другими инфекциями, передающимися половым путем [29]. Медиана возраста наших пациентов на момент первой повторной инфекции составила 41 год, и у них была хорошо контролируемая ВИЧ-инфекция, что указывает на их понимание и согласие на медицинские процедуры, однако высокая частота реинфекций свидетельствует о поведении высокого риска. Значительная заболеваемость, наблюдаемая в исследовании, подтверждает на европейском уровне то, что ранее сообщалось для регионов [19, 20, 22].

Исследования у ПИН, намного менее крупные по количеству участников, чем настоящее, показали частоту повторного гепатита С 0,8–4,7 на 100 человеко-лет [30]. В метаанализе, проведенном Aspinall et al., частота повторных инфекций среди тех, кто сообщил о потреблении инъекционных наркотиков после излечения гепатита С, составила 6,44 (95% ДИ 2,49–16,69) на 100 человеко-лет [31]. Hill et al. сообщили о 5-летнем риске повторного гепатита С 10,6 % у ПИН и более 15 % у МСМ [21]. Эти данные подчеркивают необходимость вмешательств, направленных на снижение риска повторного заражения после излечения гепатита С. ВИЧ-инфицированные МСМ с гепатитом С в анамнезе, и особенно лица с повторной инфекцией, требуют тщательного наблюдения и поведенческих вмешательств, чтобы снизить риск повторных инфекций.

Мы наблюдали существенные различия частоты повторных инфекций по регионам в рамках нашей базы данных с наибольшей частотой в Париже (21,8/100 человеко-лет) и наименьшей — в Гамбурге (5,04/100 человеко-лет). Эти различия могут отражать недостаточную точность оценок частоты в маленьких центрах вследствие меньшего числа включенных пациентов в базу данных и короткого периода наблюдения; они также могут представлять специфическое рискованное поведение у мужчин в разных центрах, нежели абсолютные различия в частоте по регионам.

Частота повторных инфекций повышалась от первой (7,3/100 человеко-лет; 95% ДИ 6,2–8,6) ко второй повторной инфекции (18,8/100 человеко-лет; 95% ДИ 12,9–27,5; $p < 0,001$). Это говорит о продолжении рискованного поведения в группах высокого риска, что требует срочных профилактических мер. Как часто им нужно тестирование на гепатит С, неясно, но ежегодного тестирования, по-видимому, недостаточно. Мы предлагаем проводить тестирование на РНК HCV каждые 3–6 мес. после первичного гепатита С и каждые 3 мес. у пациентов, имевших повторную инфекцию.

Мы обнаружили 15,6%-ю частоту спонтанной элиминации HCV при первом эпизоде повторной инфекции, что согласуется с данными других популяций со смешанной инфекцией ВИЧ/HCV [26]. Однако при второй повторной

инфекции частота спонтанного излечения оказалась незначительно выше — 28,6 %.

У лиц, у которых произошло спонтанное излечение первичной инфекции, была выше вероятность спонтанного излечения повторной инфекции ($p = 0,004$); также отмечалась тенденция к более низкой частоте повторных инфекций у лиц, у которых имело место спонтанное излечение первичной инфекции, по сравнению с теми, кто получал лечение (ОР 0,62; 95% ДИ 0,38–1,02; $p = 0,06$). Эти данные позволяют предположить развитие некоторого HCV-специфического иммунитета при повторных контактах, что ранее было продемонстрировано у людей и шимпанзе [24, 25]. Отсутствие этого эффекта у ПИН может объясняться типом и частотой контактов с HCV или интервалом между тестированием [32].

Спонтанное излечение гепатита С связано с несколькими механизмами иммунного ответа, включая интерферон-опосредованный ответ NK-клеток [33], широкий мультиспецифичный ответ лимфоцитов CD4 [34], нейтрализующий антитела [35] и наличие специфических эпитопов HLA [36].

Способность к спонтанному излечению острого гепатита С снижается у ВИЧ-инфицированных пациентов, по-видимому, вследствие ослабленного иммунитета. Такие факторы, как женский пол [37], сопутствующий гепатит В, благоприятный генотип IL28B [38] и более высокое число лимфоцитов CD4, были связаны с излечением в клинических когортах; также сюда относятся более высокая активность АЛТ, более высокий уровень билирубина, более быстрое снижение вирусной нагрузки HCV [26] и менее разнообразные квазивиды вируса [39]. Точно так же и в настоящем исследовании активность АЛТ > 1000 МЕ/мл была связана со спонтанным излечением, как это описано другими авторами [26]. Эти наблюдения отражают более сильный и более направленный иммунный ответ против HCV у лиц со спонтанным излечением. Однако остается неясным, почему мы отмечали спонтанное излечение у лиц с первой повторной инфекцией, но не с последующими инфекциями.

Исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, ретроспективный дизайн ограничивает выводы, которые можно сделать из анализа. Кроме того, подробная информация о пациентах была доступна только для мужчин, которые заразились повторно, что ограничивало анализ риска. Мы могли недооценить количество повторных инфекций, пропустив тех, у кого спонтанное излечение произошло в период между тестированиями. С другой стороны, ложноположительные результаты исследования на РНК HCV могли привести к переоценке количества случаев. Интервалы тестирования с помощью ПЦР на РНК HCV не были стандартизованы по центрам и во многом зависели от лечащего врача и национальных рекомендаций. Но мы полагаем, что тестирование на РНК HCV с помощью ПЦР проводилось своевременно, т. к. все наши пациенты были ВИЧ-серопозитивными МСМ с высокой приверженностью к лечению и регулярными визитами в центры с опытом лечения инфекций, передающихся половым путем, и/или амбулаторные клиники лечения ВИЧ-инфекции, обычно 1 раз в 3 мес. Некоторые наборы данных были неполными, что вело к исключению из подробного анализа. К тому же большинство центров не про-

водит рутинное тестирование на генотип IL28B, что существенно ограничивает анализ этого фактора для риска повторной инфекции и спонтанного излечения.

Нашему исследованию не хватало подробной информации о поведении, особенно о применении инъекционных наркотиков, что не позволяет сделать вывод о профилактических мерах.

Филогенетический анализ в нашей когорте не проводился. Почти половина участников была реинфицирована тем же подтипом HCV. Другие авторы описывали отдаленные всплески вирусемии, которые можно принять за новую инфекцию [18]. Однако у наших пациентов был диагностирован почти исключительно острый гепатит С, а медиана активности АлАТ составила 302 и 268 МЕ/мл при первой и второй повторных инфекциях соответственно, что делает хроническую инфекцию менее вероятной. Поскольку мы включали леченных пациентов и не проводили секвенирование нового поколения, мы не можем исключить активацию устойчивых штаммов, описанную ранее [40]. Однако высокие показатели ответа на лечение и большая частота спонтанного излечения делают гипотезу маловероятной.

Заключение

Повторная инфекция, вызванная HCV, у ВИЧ-инфицированных МСМ часто возникает после успешного лечения или спонтанного излечения от острого гепатита С и представляет важную проблему для здравоохранения. Необходимы профилактические стратегии, как лечебные, так и поведенческие, для групп высокого риска, чтобы снизить заболеваемость и затраты на лечение. Пациенты и врачи должны знать о поведенческих факторах риска и предпринимать меры, позволяющие избежать повторной инфекции.

ВИЧ-инфицированных МСМ, перенесших гепатит С, необходимо регулярно обследовать на гепатит С. Рост частоты спонтанного излечения, наблюдаемый в нашей когорте, указывает на возможное увеличение HCV-специфического иммунного ответа при повторной инфекции.

Спонсоры

Статья подготовлена без участия спонсоров.

Конфликты интересов

Авторы, принимавшие участие в настоящем исследовании, заявляют об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Вклад авторов

PI, TCM, MN, JKR — дизайн исследования. PI, TCM — написание черновика рукописи. TCM — анализ данных. AR, HJS, SM, CB, MM, JB, AB, SB, KL — подбор пациентов. Все авторы одобрили окончательный вариант статьи.

Благодарности

NEAT — проект, финансируемый Европейским союзом в рамках 6-й рамочной программы, акроним контракта — NEAT, № LSHP-CT-2006-037570.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.004>.

Литература

- [1] Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet* 2014;384:241–248.
- [2] Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2013;57:249–257.
- [3] Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Ceron D, Georget A, Henard S, Huleux T, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: the Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalite 2010 survey. *HIV Med* 2015;16:230–239.
- [4] Boesecke C, Grint D, Soriano V, Lundgren JD, d'Arminio Monforte A, Mitsura VM, et al. Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected? *Liver Int* 2015;35:2384–2391.
- [5] Wandeler G, Schlauri M, Jaquier ME, Rohrbach J, Metzner KJ, Fehr J, et al. Incident hepatitis C virus infections in the Swiss HIV cohort study: changes in treatment uptake and outcomes between 1991 and 2013. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv026.
- [6] Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *Aids* 2007;21:983–991.
- [7] van de Laar TJ, Matthews GV, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *Aids* 2010;24:1799–1812.
- [8] Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *Aids* 2009;23:F1–F7.
- [9] Boesecke C, Rockstroh JK. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS* 2011;6:278–284.
- [10] Urbanus AT, Van De Laar TJ, Geskus R, Vanhommerig JW, Van Rooijen MS, Schinkel J, et al. Trends in hepatitis C virus infections among MSM attending a sexually transmitted infection clinic; 1995–2010. *Aids* 2014;28:781–790.
- [11] Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:705–713.
- [12] Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, Trinh R, Lalezari J, Wang C, et al. Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial. *JAMA* 2015;313:1223–1231.
- [13] Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015;373:714–725.

- [14] Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, Lalezari J, Mallolas J, Bloch M, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015;2:e319–e327.
- [15] Martin NK, Vickerman P, Grebely J, Hellard M, Hutchinson SJ, Lima VD, et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology* 2013;58:1598–1609.
- [16] Martin NK, Thornton A, Hickman M, Sabin C, Nelson M, Cooke GS, et al. Can hepatitis C virus (HCV) direct-acting antiviral treatment as prevention reverse the HCV epidemic among men who have sex with men in the United Kingdom? Epidemiological and modeling insights. *Clin Infect Dis* 2016;62:1072–1080.
- [17] Grebely J, Prins M, Hellard M, Cox AL, Osburn WO, Lauer G, et al. Hepatitis C virus clearance, reinfection, and persistence, with insights from studies of injecting drug users: towards a vaccine. *Lancet Infect Dis* 2012;12:408–414.
- [18] Sacks-Davis R, Grebely J, Dore GJ, Osburn W, Cox AL, Rice TM, et al. Hepatitis C virus reinfection and spontaneous clearance of reinfection—the InC3 study. *J Infect Dis* 2015;212:1407–1419.
- [19] Martin TC, Martin NK, Hickman M, Vickerman P, Page EE, Everett R, et al. Hepatitis C virus reinfection incidence and treatment outcome among HIV-positive MSM. *Aids* 2013;27:2551–2557.
- [20] Ingiliz P, Krznaric I, Stellbrink HJ, Knecht G, Lutz T, Noah C, et al. Multiple hepatitis C virus (HCV) reinfections in HIV-positive men who have sex with men: no influence of HCV genotype switch or interleukin-28B genotype on spontaneous clearance. *HIV Med* 2014;15:355–361.
- [21] Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;62:683–694.
- [22] Lambers FA, Prins M, Thomas X, Molenkamp R, Kwa D, Brinkman K, et al. Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. *Aids* 2011;25:F21–F27.
- [23] Sarrazin C, Isakov V, Svarovskaia E, Martin R, Chodavarapu K, Hedskog C, et al., editor HCV reinfection in phase 3 studies of sofosbuvir. In: 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 22–26, 2014; Vienna, Austria, Abstract P0063.
- [24] Lanford RE, Guerra B, Chavez D, Bigger C, Brasky KM, Wang XH, et al. Cross-genotype immunity to hepatitis C virus. *J Virol* 2004;78:1575–1581.
- [25] Osburn WO, Fisher BE, Dowd KA, Urban G, Liu L, Ray SC, et al. Spontaneous control of primary hepatitis C virus infection and immunity against persistent reinfection. *Gastroenterology* 2010;138:315–324.
- [26] Thomson EC, Fleming VM, Main J, Klenerman P, Weber J, Eliahoo J, et al. Predicting spontaneous clearance of acute hepatitis C virus in a large cohort of HIV-1-infected men. *Gut* 2011;60:837–845.
- [27] Boesecke C, Ingiliz P, Reiberger T, Stellbrink HJ, Bhagani S, Page E, et al. Dual treatment of acute HCV infection in HIV co-infection: influence of HCV genotype upon treatment outcome. *Infection* 2016;44:93–101.
- [28] Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Weatherburn P. Illicit drug use in sexual settings ('chemsex') and HIV/STI transmission risk behaviour among gay men in South London: findings from a qualitative study. *Sex Transm Infect* 2015;91:564–568.
- [29] Daskalopoulou M, Rodger A, Phillips AN, Sherr L, Speakman A, Collins S, et al. Recreational drug use, polydrug use, and sexual behaviour in HIV-diagnosed men who have sex with men in the UK: results from the cross-sectional ASTRA study. *Lancet HIV* 2014;1:e22–e31.
- [30] Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, Dalgard O. Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57: S105–S110.
- [31] Aspinal EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2013;57:S80–S89.
- [32] Vickerman P, Grebely J, Dore GJ, Sacks-Davis R, Page K, Thomas DL, et al. The more you look, the more you find: effects of hepatitis C virus testing interval on reinfection incidence and clearance and implications for future vaccine study design. *J Infect Dis* 2012;205:1342–1350.
- [33] Kokordelis P, Kramer B, Korner C, Boesecke C, Voigt E, Ingiliz P, et al. An effective interferon-gamma-mediated inhibition of hepatitis C virus replication by natural killer cells is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C in human immunodeficiency virus-positive patients. *Hepatology* 2014;59:814–827.
- [34] Schulze Zur Wiesch J, Ciuffreda D, Lewis-Ximenez L, Kasprowitz V, Nolan BE, Streeck H, et al. Broadly directed virus-specific CD4+ T cell responses are primed during acute hepatitis C infection, but rapidly disappear from human blood with viral persistence. *J Exp Med* 2012;209:61–75.
- [35] Pestka JM, Zeisel MB, Blaser E, Schurmann P, Bartosch B, Cosset FL, et al. Rapid induction of virus-neutralizing antibodies and viral clearance in a single-source outbreak of hepatitis C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:6025–6030.
- [36] Kim AY, Kuntzen T, Timm J, Nolan BE, Baca MA, Reyor LL, et al. Spontaneous control of HCV is associated with expression of HLA-B 57 and preservation of targeted epitopes. *Gastroenterology* 2011;140:686–696 e1.
- [37] Page K, Hahn JA, Evans J, Shiboski S, Lum P, Delwart E, et al. Acute hepatitis C virus infection in young adult injection drug users: a prospective study of incident infection, resolution, and reinfection. *J Infect Dis* 2009;200:1216–1226.
- [38] Tillmann HL, Thompson AJ, Patel K, Wiese M, Tenckhoff H, Nischalke HD, et al. A polymorphism near IL28B is associated with spontaneous clearance of acute hepatitis C virus and jaundice. *Gastroenterology* 2010;139:1586–1592 e1.
- [39] Farci P, Shimoda A, Coiana A, Diaz G, Peddis G, Melpolder JC, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science* 2000;288:339–344.
- [40] Abdelrahman T, Hughes J, Main J, McLauchlan J, Thursz M, Thomson E. Next-generation sequencing sheds light on the natural history of hepatitis C infection in patients who fail treatment. *Hepatology* 2015;61:88–97.