



ОЧЕРЕДНОСТЬ ИНФИЦИРОВАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ КОИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА, ГЕПАТИТОВ В И С

Е.П. Феоктистова¹, Д.Ю. Константинов¹, Е.С. Малова², И.П. Балмасова³

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Медицинский университет «РЕАВИЗ», Самара, Россия

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Contagious order as a risk factor for liver fibrosis progression in co-infection with human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses

E.P. Feoktistova¹, D.Yu. Konstantinov¹, E.S. Malova², I.P. Balmasova³

¹Samara State Medical University Samara, Russia

²REAVIZ Medical University, Samara, Russia

³Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

В случаях тройного коинфицирования ВИЧ/ВГС/ВГВ значительно ухудшается прогноз и сокращается продолжительность жизни пациента в связи с быстрым прогрессированием фиброзного поражения печени или развитием гепатоцеллюлярной карциномы.

Цель: проверка гипотезы о том, что одним из факторов риска неблагоприятного течения коинфекции ВИЧ/ВГС/ВГВ является порядок поступления патогена в организм пациента, а также временной промежуток между коинфицированием.

Материалы и методы: в ходе исследования анализировались анамнестические данные и результаты прямого наблюдения в течение 1–2 лет 97 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС/ВГВ. Среди пациентов выделяли 3 группы исследования: 1) ВИЧ как первый патоген; 2) ВГС как первый патоген; 3) ВГВ как первый патоген. У каждого пациента учитывался срок в годах, прошедший между попаданием первого и последующего патогена. У всех пациентов в период наблюдения определялась вирусная нагрузка ВИЧ, ВГС, ВГВ методом ПЦР, а также проводилась ежегодная транзитная фиброэластометрия печени с определением стадии фиброза по шкале METAVIR.

Результаты: было установлено, что риск прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ, связан с ситуацией, когда первым патогеном является ВИЧ, а также в случаях, когда первым патогеном служит ВГВ, промежуток времени между поступлением в организм ВГВ и грубых вирусных нагрузках ВИЧ, ВГС, ВГВ методом ПЦР, а также проводилась ежегодная транзитная фиброэластометрия печени с определением стадии фиброза по шкале METAVIR.

Abstract

In triple co-infection with HIV/HCV/HBV, the prognosis is significantly poorer and life expectancy is lower because of the rapid progression of liver fibrosis or development of hepatocellular carcinoma. The aim of this study was to test the hypothesis that one of the risk factors for the unfavorable course of HIV/HCV/HBV co-infection is contagious order and the interval between coinfections. The study analyzed anamnestic data and the results of direct follow-up of 97 patients co-infected with HIV/HCV/HBV for 1-2 years. Patients were divided into three study groups: (1) HIV as the first pathogen, (2) HCV as the first pathogen, and (3) HBV as the first pathogen. For each patient, the period (in years) between the acquisition of the first and subsequent pathogens was considered. During the follow-up period, viral HIV, HCV, and HBV load was assessed by PCR, and annual transient liver fibro-elastometry was performed to determine the fibrosis stage using the METAVIR scoring system. The risk of progressive liver fibrosis in HIV/HCV/HBV co-infection is higher when HIV or HBV is the first pathogen, but the interval between the acquisition of HBV and other viruses is <5 years or >10 years. Meanwhile, a stable course of liver fibrosis is associated with an HBV viral load of >7,200 copies/ml. In the risk group, the most effective antiretroviral therapy was a combination of reverse transcriptase inhibitors, HIV protease inhibitors, and direct antiviral (anti-HCV) drugs. Therefore, the order of infection and intervals between pathogen acquisition in triple co-infection with HIV/HCV/HBV have a significant effect on liver fibrosis progression, which requires specific approaches to the organization of diagnostic tests and the control of antiretroviral therapy.

ность инфицирования человека и временной интервал для поступления патогенов в организм пациентов при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ в значительной мере влияют на степень прогрессирования фиброзного процесса печени, что требует особых подходов как в организации диагностических исследований, так и при проведении антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ/ВГС/ВГВ, порядок поступления патогенов, прогрессирующий фиброз печени.

Key words: HIV/HCV/HBV co-infection, order of pathogen acquisition, progressive liver fibrosis.

Введение

Высокий уровень заболеваемости вирусными гепатитами В (ВГВ) и С (ВГС) среди ВИЧ-инфицированных лиц признан в настоящее время глобальной проблемой общественного здравоохранения, при этом до 9% пациентов подвергаются тройному коинфицированию (ВИЧ/ВГС/ВГВ) [1]. В источниках научной литературы подчеркивается довольно быстрое прогрессирование ВГВ и ВГС у лиц, одновременно инфицированных ВИЧ, даже в эпоху антиретровирусной терапии. У этих пациентов обычно ухудшается прогноз и сокращается продолжительность жизни, причем у значительной части пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС ускоряется наступление терминальной стадии заболевания печени или развитие гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с лицами, страдающими моноинфекцией в виде хронического гепатита В или С [2, 3, 4]. Однако, несмотря на обширные данные литературы, посвященные медицинскому значению проблемы коинфекций ВИЧ/ВГВ или ВИЧ/ВГС, мало что известно об исходах, прогнозе и лечении тройной инфекции ВИЧ, ВГВ и ВГС [5].

К настоящему времени стало известно, что пациенты, инфицированные как ВГВ, так и ВГС, могут иметь широкий спектр вирусологических профилей, при этом были задокументированы различные модели вирусного доминирования. В большинстве случаев ВГС является доминирующим и подавляет репликацию ВГВ, но и ВГВ может ингибировать репликацию ВГС [6]. Как бы то ни было, но основной причиной смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией в сочетании с ВГВ и ВГС является терминальная стадия заболевания печени при количестве клеток $CD4^+ > 100/\text{мкл}$ [7].

В исследовании Kwofie et al. [8] при обсуждении эффективности лечения вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных лиц ссылаются на механизмы, лежащие в основе коинфекции ВИЧ-ВГС/ВГВ, которые включают пролиферацию ВГС и подавление Т-хелперных клеток, тогда как инфекция ВГВ связана с усилением апоптоза Т-клеток. При этом отмечается значение гепатотоксичности,

связанной с применением антиретровирусной терапии и являющейся причиной повышенной заболеваемости и смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов.

В настоящее время есть все основания считать, что ВИЧ инфицирует клетки печени, вызывая повреждение печени, приводящее к фиброзу и повышению уровня печеночных ферментов; процесс повреждения печени еще больше обостряется при наличии инфекций ВГВ и ВГС [9]. В этой связи влияние схем антиретровирусной терапии при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ на фиброзные процессы в печени заслуживает отдельного внимания.

В нашей предыдущей публикации обсуждался новый методический подход к оценке фиброзного процесса в печени, при котором основным критерием риска его неблагоприятного течения и выбора схемы антиретровирусной терапии служила очередность инфицирования при коинфекциях ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ [9].

Цель исследования — определение влияния очередности инфицирования и интервала между поступлением патогенов при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ на прогрессирование фиброза печени с учетом схемы назначения препаратов для антиретровирусной терапии.

Материалы и методы исследования

Объектами исследования служили 97 пациентов Самарского областного клинического центра профилактики и борьбы со СПИД, коинфицированных тремя патогенами вирусной природы, — ВИЧ/ВГС/ВГВ.

В критерии отбора пациентов для исследования, помимо диагноза, входила продолжительность наблюдения от 1 года до 15 лет при наличии результатов ежегодной транзитной эластометрии, включая год исследования. Все пациенты были предупреждены об участии в исследовании и подписали информированное добровольное согласие.

Диагнозы ВИЧ-инфекции, хронических гепатитов В и С были подтверждены в соответствии с клиническими рекомендациями.

В исследование входили пациенты на стадиях 3–4В ВИЧ-инфекции с числом CD4⁺ Т-лимфоцитов >100 клеток/мкл, установленным методом проточной цитофлуориметрии, отсутствием оппортунистических инфекций тяжелого течения, продолжительностью течения вирусных гепатитов В и С не менее 1 года.

На основании анамнестических и документальных данных устанавливалась очередность инфицирования вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С. При отсутствии этих данных или их сомнительном характере пациенты исключались из исследования.

В объекты исследования входили 79 мужчин и 18 женщин при среднем возрасте $34,2 \pm 14,6$ лет (от 18 до 59 лет). Среди всех пациентов выделяли 3 группы исследования: 1) ВИЧ как первый патоген — 33 человека; 2) ВГС как первый патоген — 50 человек; 3) ВГВ как первый патоген — 14 человек, в каждой группе учитывался срок в годах, прошедший между попаданием первого и последующего патогенов. У всех пациентов в период наблюдения определялась вирусная нагрузка ВИЧ, ВГС, ВГВ методом ПЦР.

Все наблюдаемые пациенты получали антиретровирусную терапию (АРТ), которая предусматривала использование нескольких комбинированных схем лечения: 1) сочетание нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы — 31 человек; 2) сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы — 42 человека; 3) сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы — 24 человека. Комбинация нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы обязательно включала препараты анти-ВГВ действия (тенофовир, ламивудин). Что касается противовирусной терапии, направленной на ВГС-инфекцию, то она проводилась у 46 из 97 пациентов при их примерно равномерном распределении по группам исследования (15 чел. — 45%, 24 чел. — 48%, 7 чел. — 50%, соответственно).

Всем пациентам с интервалом в 1 год проводилась транзиентная фиброэластометрия печени на аппарате Фиброскан FS-50 (Франция) с определением стадии фиброза печени по шкале METAVIR: до 5,8 кПа (фиброза нет) — стадия F0; от 5,9 до 7,2 кПа (начальный фиброз) — стадия F1; от 7,3 до 9,5 кПа (умеренно выраженный фиброз) — стадия F2; от 9,6 до 12,5 кПа (значительно выраженный фиброз) — стадия F3; более 12,5 кПа (цирроз печени) — стадия F4.

Фиброз печени оценивался как прогрессирующий при его переходе в течение года на следующую стадию фиброзного процесса по шкале METAVIR при условии изменения жесткости ткани печени в кПа более чем на 10%. Возврат стадии

на предыдущую при том же условии и за тот же период позволял оценить фиброз печени как регрессирующий. При отсутствии этих изменений стадии фиброза печени его течение считалось стабильным [10].

Статистическая обработка частотных данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ONE WAY ANOVA), устанавливающего с помощью критерия Фишера (F) однородность или, наоборот, гетерогенность распределения частоты встречаемости признака в сравниваемых группах (критерий гетерогенности признака в группах сравнения при $p < 0,05$). Для определения диагностического значения вирусной нагрузки патогенов определялись 95% доверительные интервалы этих показателей и проводилось построение ROC-кривой с вычислением площади под ROC-кривой (AUC).

Результаты исследования

Для анализа возможности влияния очередности инфицирования на течение тройного коинфицирования ВИЧ/ВГС/ВГВ прежде всего определялся вариант течения фиброзных процессов в печени у пациентов в зависимости от того, какой вирусный возбудитель поступил в организм первым. Результаты такого исследования представлены на рисунке 1.

Оценка патогенетического значения очередности инфицирования методом однофакторного дисперсионного анализа (One Way ANOVA) с обозначением вируса, инфицирующего организм пациента первым, выявила статистически значимые различия между группами по характеру течения фиброзного процесса в печени.

Наименее благоприятный вариант отмечался в тех случаях, когда первым патогеном был ВИЧ. В этой ситуации частота встречаемости прогрессирующего фиброза печени достигала 70% при полном отсутствии случаев регрессии фиброзных изменений. Наиболее благоприятный результат был зарегистрирован у пациентов, первично инфицированных ВГС: прогрессирующий фиброз встречался в 3,9 раза реже, чем в предыдущей группе, а в 21% случаев наблюдались явления регрессии фиброзного процесса в печени. В группе, в которой первым патогеном был ВГВ, прогрессирование фиброза печени выявлялось в 1,6 раз чаще, чем у пациентов с первичным инфицированием ВГС, при примерно той же частоте встречаемости регрессирующего развития фиброзных изменений.

Далее определялось значение промежутка времени в годах между поступлением первого и второго патогена в организм пациента на характер течения фиброзного процесса в печени. Эти результаты представлены в таблице 1.

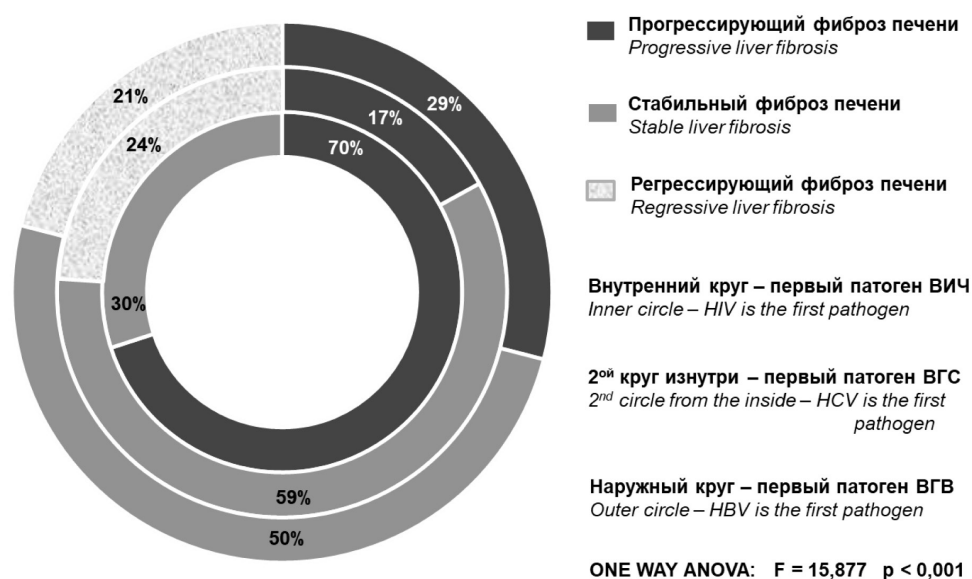


Рис. 1. Взаимосвязь между очередностью инфицирования пациента и/или коинфекции ВИЧ/ВГС/ВГВ и характером течения фиброза печени

Таблица 1

Взаимосвязь между характером течения фиброза печени у пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ, и интервалом между коинфицированием

Промежуток времени между попаданием первого и второго патогена (годы)		Варианты течения фиброза печени			One way ANOVA	
		прогрессирующее	стабильное	регрессирующее	F	p
ВИЧ первый патоген	1 – 5 лет	14 чел. / 64%	8 чел. / 36%	—	0,743	0,535
	5 – 10 лет	1 чел. / 50%	1 чел. / 50%	—		
	> 10 лет	8 чел. / 89%	1 чел. / 11%	—		
ВГС первый патоген	1 – 5 лет	3 чел. / 38%	3 чел. / 38%	2 чел. / 25%	2,127	0,110
	5 – 10 лет	1 чел. / 17%	3 чел. / 50%	2 чел. / 33%		
	> 10 лет	4 чел. / 23%	12 чел. / 71%	1 чел. / 6%		
ВГВ первый патоген	1 – 5 лет	2 чел. / 50%	2 чел. / 50%	—	6,859	0,012*
	5 – 10 лет	—	1 чел. / 25%	3 чел. / 75%		
	> 10 лет	2 чел. / 33%	4 чел. / 67%	—		

F — критерий Фишера, p — вероятность различий в распределении данных по критерию Фишера, * — статистическая значимость распределения данных по критерию Фишера при $p < 0,05$

Как показывают данные таблицы 1, промежуток времени между инфицированием первым патогеном и остальными вирусами с позиций статистического анализа играет довольно значительную роль, но только в том случае, если первым патогеном был ВГВ. Наихудший прогноз по прогрессированию фиброзных изменений в печени выявлялся при интервале между инфицированием ВГВ и остальными патогенами от 1 года до 5 лет (50%), второе место по частоте прогрессирования фиброза занимал интервал более 10 лет. В интервале от 5 до 10 лет прогрессирующий фиброз не регистрировался вообще, а у большинства пациентов, хотя оно и было в целом небольшим, наоборот, течение фиброзного процесса было регрессирующим.

В тех случаях, когда первым патогеном был ВИЧ, как уже отмечено, преобладало прогрессирующее течение фиброза печени при полном отсутствии регрессии, но промежуток времени между поступлением этого вируса и остальных патогенов статистически значимого влияния на этот процесс не имел. Аналогичная ситуация отмечалась и в ситуации, когда первым патогеном был ВГС, при преобладании вариантов стабильного течения фиброза.

Таким образом, по результатам этого фрагмента исследования можно сформировать группу риска прогрессирования фиброза печени у пациентов, с тройным коинфицированием ВИЧ/ВГС/ВГВ. В эту группу вошли пациенты, у которых

первым патогеном был ВИЧ, а также тех, у кого первым патогеном был ВГВ, но при условии, что промежуток времени между поступлением в организм ВГВ и других вирусов составлял либо менее 5 лет, либо более 10 лет.

Остальные пациенты были отнесены в группу неустановленного риска. При этом следует особо подчеркнуть, что у 8 человек из этой группы, у которых первым патогеном был ВГС, регистрировалось прогрессирующее течение фиброза печени, которое не было напрямую связано с очередностью инфицирования. Дело в том, что в группу, в которой первым патогеном был ВГС, как уже было отмечено выше, входили все 3 варианта течения фиброзного процесса — и прогрессирующий, и стабильный,

и регрессирующий. В связи с этим вполне обосновано предположение, что неблагоприятное течение фиброзного процесса не только может быть связано с очередностью инфицирования, но в некотором проценте случаев может иметь и иной механизм.

В рамках данного исследования проверялась возможность развития неблагоприятного течения фиброзного процесса печени при коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ в зависимости как от очередности инфицирования, так и от вирусной нагрузки каждого из патогенов. Результаты определения диагностического значения вирусной нагрузки каждого вируса в группе риска, сформированной в соответствии с разной очередностью инфицирования, представлены на рисунке 2.

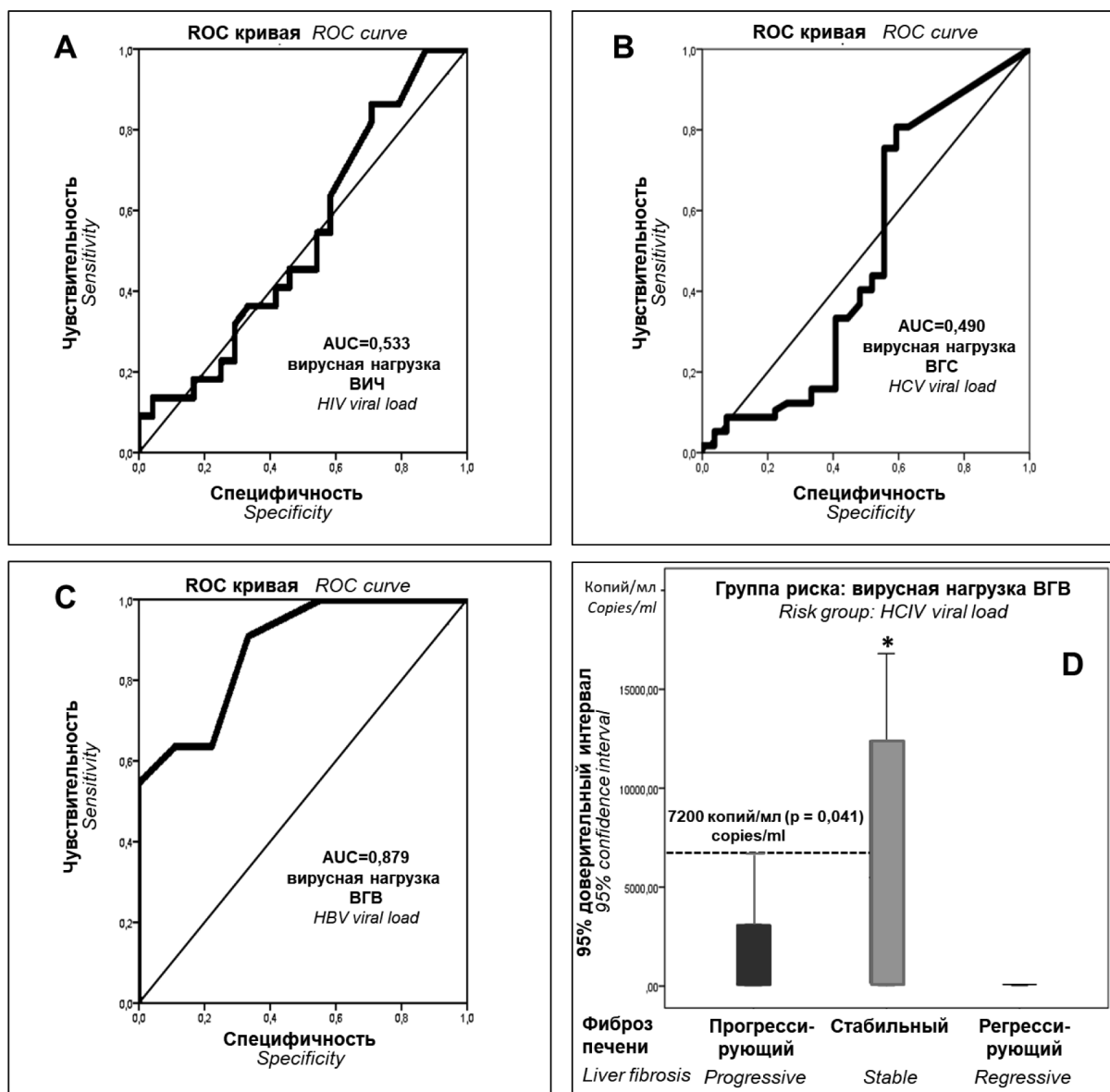


Рис. 2. Группа риска у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС/ВГВ: ROC-кривые диагностического значения вирусной нагрузки ВИЧ, ВГС, ВГВ; 95% доверительные интервалы вирусной нагрузки ВГВ при разных вариантах течения фиброза печени

Рисунок 2 отражает результаты ROC-анализа, проведенного с целью определения диагностической значимости вирусной нагрузки ВИЧ, ВГС, ВГВ у пациентов группы риска, коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ. ROC-анализ основан на построении ROC-кривой, отражающей состояние линейной регрессии между чувствительностью и специфичностью диагностического теста, — в данном случае вирусной нагрузки каждого возбудителя. Количественным критерием оценки в этом случае служит площадь под ROC-кривой (AUC), величина которой до 0,6 оценивается как диагностически не значимая, а выше 0,8 — как очень высоко значимая при максимуме 1,0.

Как следует из рисунка 2, в группе риска вирусная нагрузка ВИЧ и ВГС в сравниваемых группах не была диагностически значимой ($AUC < 0,6$), а вирусная нагрузка ВГВ показывала очень высокую диагностическую значимость ($AUC > 0,8$).

Кроме того, график 2D демонстрирует, что по данным определения 95% доверительного интервала значений вирусная нагрузка ВГВ выше 7200 копий/мл даже при стабильном течении фиброза печени ассоциируется с угрозой риска возможного прогрессирования фиброзного процесса и в этом случае может повышать диагностическую ценность выявления такого фактора, как очередность инфицирования при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ.

Для подтверждения диагностического значения вирусной нагрузки возбудителя как вспомогательного теста при коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ целесообразно было провести аналогичные исследования не только в группе риска, но и в группе неустановленного риска. Результаты проведения ROC-анализа в этой группе представлены на рисунке 3.

Как показал ROC-анализ, вирусная нагрузка ВИЧ и ВГВ (см. рис. 2А, 2В) с точки зрения взаи-

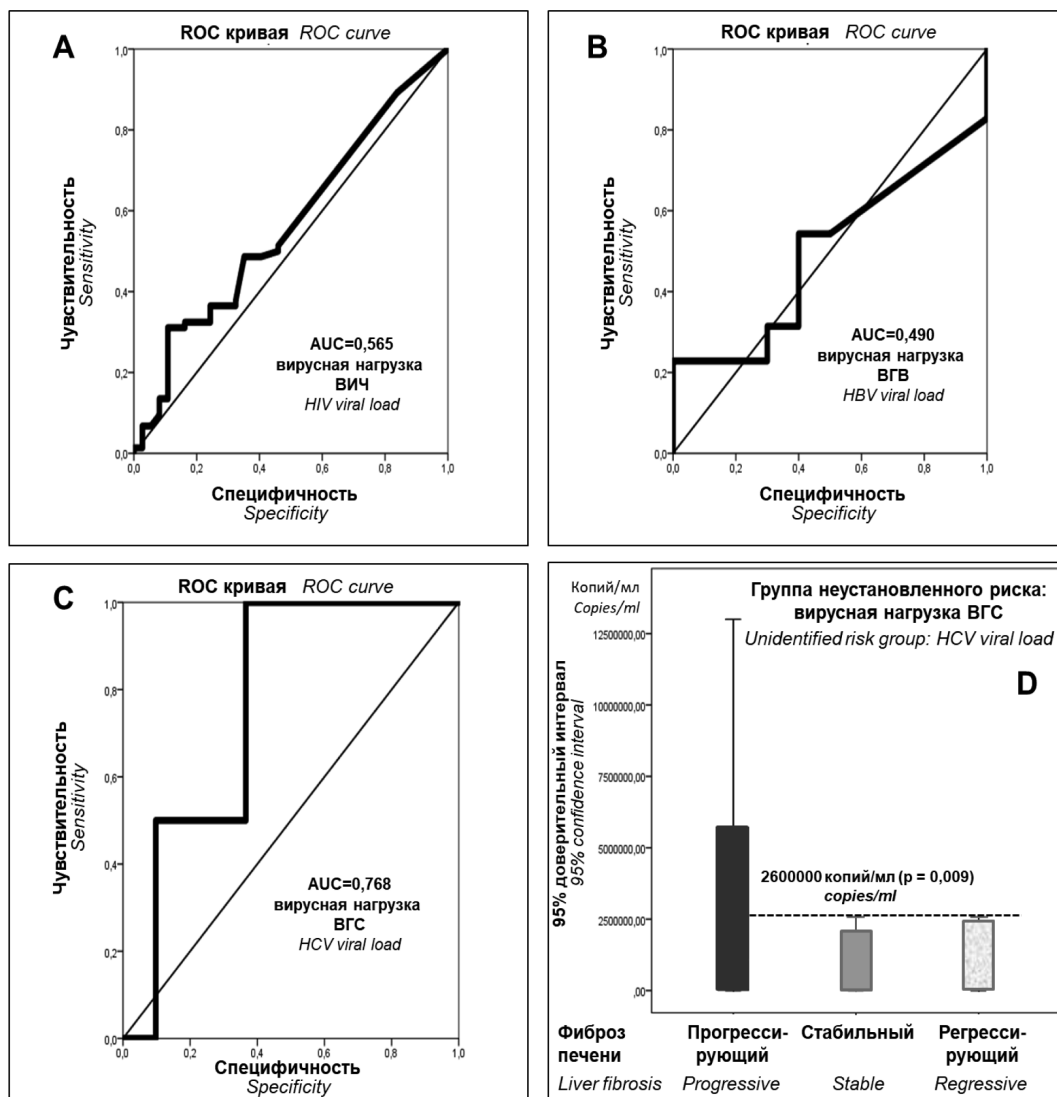


Рис. 3. Пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС/ВГВ, группа условного риска: ROC-кривые диагностического значения вирусной нагрузки ВИЧ, ВГС, ВГВ; 95% доверительные интервалы вирусной нагрузки ВГС при разных вариантах течения фиброза печени

мосвязи с течением фиброзного процесса в печени в группе неустановленного риска диагностического значения практически не имела ($AUC < 0,6$). В то же время вирусная нагрузка ВГС (см. рис. 2С) была связана с характером течения фиброза печени, с относительно высокой диагностической значимостью ($AUC = 0,768$).

Рисунок 3 включает также график по 95% доверительным интервалам вирусной нагрузки ВГС (3D) при разных вариантах течения фиброзного процесса. Как следует из графика, наибольший уровень вирусной нагрузки ВГС наблюдается именно при прогрессирующем течении фиброза печени, при этом значения показателя выше 2 600 000 копий/мл, безусловно, ассоциируются у пациента с прогрессирующим течением фиброза печени.

Таким образом, помимо очередности инфицирования при коинфекции ВИЧ/ВГС/ВГВ, дополнительное диагностическое значение по неблагоприятному течению фиброза печени имеет такой показатель, как вирусная нагрузка ВГВ и ВГС. Если при установленной очередности инфици-

рования пациент был отнесен в группу риска, но в момент исследования имеет стабильное течение фиброза печени, риск перехода в прогрессирующий фиброз значительно возрастает при вирусной нагрузке ВГВ выше 7200 копий/мл. При принадлежности больного к группе неустановленного риска и ситуации, когда первым патогеном служит ВГС, определение вирусной нагрузки этого патогена и ее величина выше 2 600 000 копий/мл позволяют диагностировать прогрессирующее течение фиброзного процесса в печени, даже если срок наблюдения пациента менее 1 года.

Поскольку свою лепту в повреждение печени может вносить противовирусная терапия, далее уточнялось, как взаимосвязаны риск прогрессирующего течения фиброза печени и используемая для лечения схема антиретровирусной терапии (АРТ) при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ. Полученные результаты в процентном выражении при сравнении их с помощью коэффициента дисперсии Фишера (метод One Way ANOVA) представлены на рисунке 4.

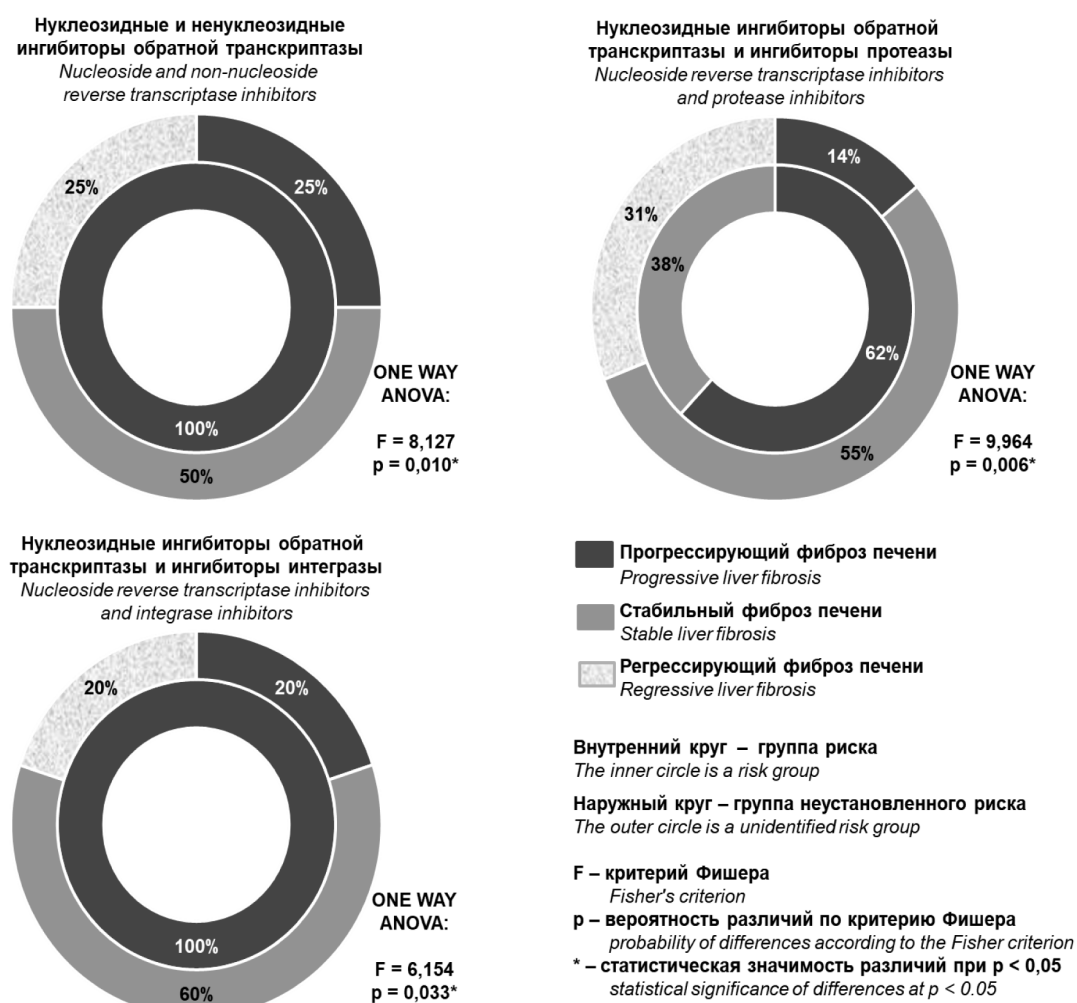


Рис. 4. Соответствие схемы антиретровирусной терапии характеру течения фиброза печени в группах риска и неустановленного риска при коинфекции ВИЧ/ВГС/ВГВ

Как следует из рисунка 4, сочетание различных групп препаратов для антиретровирусной терапии вызывало неоднозначное воздействие на течение фиброза печени у коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ пациентов, статистически значимо различающееся в группах риска и неустановленного риска.

Так, комбинация нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ у пациентов группы риска при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ в 100% случаев сопровождалась прогрессированием фиброза печени, в то время как в группе с неустановленным риском подобная комбинированная терапия приводила к прогрессирующему поражению печени только в 25% случаев. Более того, в группе неустановленного риска с такой же частотой регистрировалась регрессия фиброзного процесса.

Практически аналогичный результат наблюдался при АРТ с использованием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и ингибиторов интегразы этого вируса с той только разницей, что на число пациентов с неустановленным риском и прогрессирующим и регрессирующим фиброзом печени приходилось по 20 – 25% случаев.

Несколько иная ситуация наблюдалась при сочетании ингибиторов обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ. На долю пациентов группы риска с прогрессирующим фиброзным процессом в печени приходилось 62%, а в остальных случаях течение фиброза имело стабильный характер. Более благоприятная ситуация наблюдалась в группе неустановленного риска: частота прогрессирующего течения снижалась в 4,4 раза при регистрации регрессирующего течения фиброза печени в 38% случаев.

Таким образом, наиболее рациональным при проведении антиретровирусной терапии, независимо от исходной степени риска прогрессирования фиброза печени, является сочетание ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы ВИЧ.

Обсуждение

Начиная с 2000-х гг., появилась серия работ преимущественно экспериментального характера, посвященных возможным механизмам влияния очередности инфицирования на характер течения хронических инфекционных процессов, которые авторы связывали с тем, что при коинфицировании иммунный ответ на первый патоген, включая отсутствие иммуносупрессии и развитие иммунологической памяти, проявляет гораздо большую эффективность, чем на последующие патогены, — отсюда преобладание патогенетических воздействий вторичных патогенов на фоне ослабления их иммунного контроля в ходе коинфекции [11, 12, 13, 14]. Значение этого феномена в клинической

практике, в частности, при коинфекциях ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГС/ВГВ наиболее доказательно было показано в отечественной научной литературе, в том числе и в работах с нашим участием [9, 10].

По результатам данного исследования было установлено, что очередность поступления патогенов в организм человека при тройном коинфицировании ВИЧ/ВГС/ВГВ влияет на степень прогрессирования фиброзного процесса печени, что требует особых подходов как к организации диагностических исследований, так и к проведению антиретровирусной терапии.

Было показано, например, что в тех случаях, когда первым патогеном служил ВИЧ, фиброз печени прогрессировал наиболее часто. В соответствии с представленными выше ссылками на литературные источники можно предполагать, что в ответ на ВИЧ в этих случаях иммунные реакции реализовались более эффективно, чем на вирусы гепатитов, что косвенно подтверждалось довольно низкой вирусной нагрузкой ВИЧ, если этот вирус служил первым патогеном. В результате наибольшее патогенетическое воздействие на организм пациента сочетанно осуществляли вирусы гепатитов В и С, что проявлялось преобладанием их повреждающего действия на печень.

Риск прогрессирующего течения фиброзного процесса в печени при тройном коинфицировании был также связан с ситуацией «ВГВ — первый патоген», хотя и с ограничением по интервалам между поступлением первого и остальных патогенов (до 5 лет и после 10 лет). Действительно наши результаты показали, что вирусная нагрузка ВГВ в группе риска была относительно невысокой. Что касается интервалов между коинфицированием, дающим неблагоприятный эффект, то можно предположить следующий механизм. Как было продемонстрировано в ряде источников литературы, повторно поступающие патогены, в отличие от первичных, проявляют патогенетические эффекты в условиях иммуносупрессии и нарушения механизмов иммунологической памяти [13, 14]. Можно предположить (но это, безусловно, нуждается в дальнейшем подтверждении), что существует некий временной интервал (в нашем случае 5 – 10 лет), в который выраженность иммуносупрессивных механизмов уже снижается, в то время как степень нарушений со стороны иммунологической памяти еще не достигла клинически значимого эффекта. Трудно интерпретируется пока и тот факт, что в группе риска при первичности поступления в организм ВГВ и в случае стабильного течения фиброза печени вирусная нагрузка ВГВ была значительно повышена по сравнению с остальными пациентами, а при значениях > 7200 копий/мл приобретает даже прогностическое значение.

Что касается остальных пациентов, не входящих в группу риска, то была установлена категория из 8 человек, у которых ВГС был первым патогеном, фиброз печени принимал прогрессирующее течение, но только на фоне очень высокой вирусной нагрузки ВГС ($>2\,600\,000$ копий/мл). Интересно, что все эти 8 человек получали АРТ в виде комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы. В одной из публикаций прошлого года отмечается, что при подобной схеме АРТ коинфекция вирусом гепатита С была наиболее важным ковариантным фактором риска неблагоприятного течения фиброза печени с учетом того, что в ее состав входил гепатотоксичный ритонавир [15], отсутствующий в наших схемах лечения.

Таким образом, несмотря на обилие «белых пятен» в научной оценке полученных результатов, следует признать, что одним из факторов риска неблагоприятного течения фиброза печени могут служить очередность и временной интервал поступления патогенов в организм пациентов с коинфицированием ВИЧ/ВГС/ВГВ. При учете этих факторов у пациентов можно прогнозировать неблагоприятное течение фиброза печени даже при сроке наблюдения пациента < 1 года, когда установить прогресс или регресс фиброзного процесса клинически еще невозможно. Более того, определение принадлежности пациента к группе риска в перспективе может позволить, как было показано в данной работе, внести необходимую коррекцию в схемы антиретровирусной терапии.

Выводы

1. К числу факторов риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ, принадлежат:

- очередность инфицирования пациента вирусными возбудителями;
- временной промежуток между коинфицированием различными патогенами;
- вирусная нагрузка возбудителей.

2. У пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС/ВГВ, риск прогрессирующего течения фиброза печени связан со следующими ситуациями:

- первым патогеном является ВИЧ, когда риск прогрессирующего течения фиброза печени достигает 70% и не зависит от временного промежутка между коинфицированием вирусами гепатитов В и С и величины их вирусной нагрузки;
- первым патогеном служит ВГВ, когда промежуток времени между поступлением в организм ВГВ и других вирусов составляет < 5 лет или > 10 лет, а также если вирусная нагрузка ВГВ > 7200 копий/мл;
- первым патогеном служит ВГС, но только при вирусной нагрузке ВГС $> 2\,600\,000$ копий/мл.

3. При коинфекции ВИЧ/ВГС/ВГВ перспективным направлением для дальнейшего исследования является изучение взаимосвязи между схемой антиретровирусной терапии и риском прогрессирования фиброза печени, как показывают примеры по неоднозначной эффективности АРТ с использованием сочетаний препаратов различного механизма действия.

Литература

1. Skrzat-Klapaczynska A., Matflosz B., Otelea D., Harxhi A., Vassilenko A., Bolokadze N., et al. Epidemiological characteristics and access to end-stage liver disease care for HIV-positive patients with HCV and/or HBV coinfections in Central/Eastern European and neighboring countries — data from the ECEE network. *Przegl Epidemiol.* 2019; 73 (1): 61-68. <https://doi.org/10.32394/pe.73.07>
2. Ganesan M., Poluektova L.Y., Kharbanda K.K., Osna N.A. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses comorbidities as the inducers of liver injury progression. *World J Gastroenterol.* 2019; 25 (4): 398 — 410. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.398>
3. Рассохин, В.В. Вопросы эпидемиологии и патогенеза сочетанной инфекции ВГС и ВИЧ / В.В. Рассохин, Е.В. Боева // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2020. — № 12 (1). — С. 32 — 46. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-32-46>
4. Cheng Z., Lin P., Cheng N. HBV/HIV coinfection: impact on the development and clinical treatment of liver diseases. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 713981. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713981>
5. Mehershanhi S., Haider A., Kandhi S., Sun H., Patel H. Prevalence of hepatocellular carcinoma in HIV patients coinfected or triple infected with hepatitis B and hepatitis C in a community hospital in South Bronx. *Cureus.* 2022; 14 (6): e26089. <https://doi.org/10.7759/cureus.26089>
6. Mavilia M.G., Wu G.Y. HBV-HCV coinfection: viral interactions, management, and viral reactivation. *J Clin Transl Hepatol.* 2018; 6 (3): 296-305. <https://doi.org/>
7. Guo P.L., Cai W.P., Chen X.J., He H.L., Hu F.Y., Tang X.P., et al. [Research on the causes of death associated with combined effects of HBV and HCV infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2018; 26 (7): 495-498. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.003>
8. Kwofie T.B., Adigbli D., Osei-Yeboah J., Ativi E., Lokpo S.Y. Hepatitis B and C infections in HIV-1 patients on combination antiretroviral therapy (cART) in Ghana: implications for immunologic recovery, clinical response to treatment, and hepatotoxicity. *Heliyon.* 2021; 7 (6): e07172. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07172>
9. Феоктистова, Е.П. Порядок поступления в организм вирусов иммунодефицита человека и гепатитов В и С как фактор риска прогрессирующего фиброза печени при коинфицировании этими вирусами / Е.П. Феоктистова, Д.Ю. Константинов, И.П. Балмасова // Международный научно-исследовательский журнал. — 2023. — №2 (128). — URL: <https://research-journal.org/archive/2-128-2023-february/10.23670/IRJ.2023.128.31> (дата обращения: 17.02.2023). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.128.31>
10. Масляков В.В., Аристанбекова М.С. Методика прогнозирования прогрессирующего фиброза печени у больных коинфекцией вируса иммунодефицита человека и вирусного гепатита С / В.В. Масляков, М.С. Аристанбекова // Анализ риска здоровью. — 2020. — № 2. — С. 143 — 151. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.16.eng

11. Van Riet E, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. *Immunobiology*. 2007; 212 (6): 475–490. doi: 10.1016/j.imbio.2007.03.009

12. De Jong EC, Vieira PL, Kalinski P, et al. Microbial compounds selectively induce Th1 cell-promoting or Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with diverse Th cell-polarizing signals. *J Immunol*. 2002; 168 (4): 1704–1709. doi: 10.4049/jimmunol.168.4.1704

13. Sehrawat S, Suryawanshi A, Hirashima M, et al. Role of Tim-3/galectin-9 inhibitory interaction in viral-induced immunopathology: shifting the balance toward regulators. *J Immunol*. 2009; 182 (5): 3191–3201. doi: 10.4049/jimmunol.0803673

14. Stelekati E, Shin H, Doering TA, et al. Bystander chronic infection negatively impacts development of CD8(+) T cell memory. *Immunity*. 2014; 40 (5): 801-813. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.010

15. Young J., Lo Re V. 3rd 3, Kim H.N. et al. Do contemporary antiretrovirals increase the risk of end-stage liver disease? Signals from patients starting therapy in the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design. *Pharmacoevidiol Drug Saf*. 2022; 31 (2): 214-224. doi: 10.1002/pds.5379

References

1. Skrzat-Klapaczynska A., Matlosz B., Otelea D., Harxhi A., Vassilenko A., Bolokadze N., et al. Epidemiological characteristics and access to end-stage liver disease care for HIV-positive patients with HCV and/or HBV coinfections in Central/Eastern European and neighboring countries – data from the ECEE network. *Przegl Epidemiol*. 2019; 73 (1): 61-68. <https://doi.org/10.32394/pe.73.07>

2. Ganesan M., Poluektova L.Y., Kharbanda K.K., Osna N.A. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses comorbidities as the inducers of liver injury progression. *World J Gastroenterol*. 2019; 25 (4): 398–410. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.398>

3. Rassokhin V.V., Boeva E.V. Issues of epidemiology and pathogenesis of HIV/HCV co-infections. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020; 12 (1): 32-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-32-46>

4. Cheng Z., Lin P., Cheng N. HBV/HIV coinfection: impact on the development and clinical treatment of liver diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 713981. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.713981>

5. Meherashanhi S., Haider A., Kandhi S., Sun H., Patel H. Prevalence of hepatocellular carcinoma in HIV patients co-infected or triple infected with hepatitis B and hepatitis C in a community hospital in South Bronx. *Cureus*. 2022; 14 (6): e26089. <https://doi.org/10.7759/cureus.26089>

6. Mavilia M.G., Wu G.Y. HBV-HCV coinfection: viral interactions, management, and viral reactivation. *J Clin Transl Hepatol*. 2018; 6 (3): 296-305. <https://doi.org/>

7. Guo P.L., Cai W.P., Chen X.J., He H.L., Hu F.Y., Tang X.P., et al. [Research on the causes of death associated with combined effects of HBV and HCV infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2018; 26 (7): 495-498. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.07.003>

8. Kwofie T.B., Adigbli D., Osei-Yeboah J., Ativi E., Lokpo S.Y. Hepatitis B and C infections in HIV-1 patients on combination antiretroviral therapy (cART) in Ghana: implications for immunologic recovery, clinical response to treatment, and hepatotoxicity. *Heliyon*. 2021; 7 (6): e07172. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07172>

9. Feoktistova E. P., Konstantinov D. Y., Balmasova I. P. The intake of human immunodeficiency virus and hepatitis B and C as a risk factor for progressive liver fibrosis in co-infection with this viruses. *International Research Journal*. 2023. 2 (128). Available at: <https://research-journal.org/archive/2-128-2023-february/10.23670/IRJ.2023.128.31> (accessed: 17.02.2023). <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.128.31>

10. Maslyakov V.V., Aristanbekova M.S. Procedure for predicting progressing hepatic fibrosis in patients with human immunodeficiency and hepatitis C coinfection. *Health Risk Analysis*. 2020;(2): 143-151. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.16.eng (in Russ.)

11. Van Riet E, Hartgers FC, Yazdanbakhsh M. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms. *Immunobiology*. 2007; 212 (6): 475–490. doi: 10.1016/j.imbio.2007.03.009

12. De Jong EC, Vieira PL, Kalinski P, et al. Microbial compounds selectively induce Th1 cell-promoting or Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with diverse Th cell-polarizing signals. *J Immunol*. 2002; 168 (4): 1704–1709. doi: 10.4049/jimmunol.168.4.1704

13. Sehrawat S, Suryawanshi A, Hirashima M, et al. Role of Tim-3/galectin-9 inhibitory interaction in viral-induced immunopathology: shifting the balance toward regulators. *J Immunol*. 2009; 182 (5): 3191–3201. doi: 10.4049/jimmunol.0803673

14. Stelekati E, Shin H, Doering TA, et al. Bystander chronic infection negatively impacts development of CD8(+) T cell memory. *Immunity*. 2014; 40 (5): 801-813. doi: 10.1016/j.immuni.2014.04.010

15. Young J., Lo Re V. 3rd 3, Kim H.N. et al. Do contemporary antiretrovirals increase the risk of end-stage liver disease? Signals from patients starting therapy in the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design. *Pharmacoevidiol Drug Saf*. 2022; 31 (2): 214-224. doi: 10.1002/pds.5379

Авторский коллектив:

Феоктистова Екатерина Петровна — ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета; тел.: +7-927-688-50-45, e-mail: kateefratova@mail.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-917-157-20-50, e-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Малова Елена Сергеевна — профессор кафедры внутренних болезней Медицинского университета «РЕАВИЗ», д.м.н., профессор; тел.: +7-903-335-74-81, e-mail: alenamalova@mail.ru

Балмасова Ирина Петровна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-биологических исследований НИМСИ Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор; тел.: +7-910-468-97-72, e-mail: iri.balm@mail.ru