

На правах рукописи

ТЕРЯЕВА МАРИЯ АЛЕКСЕЕВНА

**ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ
ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С У ВИЧ-
ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Борисова Ольга Вячеславовна

Официальные оппоненты:

Ястребова Елена Борисовна, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра социально-значимых инфекций и фтизиопульмонологии, профессор кафедры.

Горячева Лариса Георгиевна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства», руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени, ведущий научный сотрудник.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России по адресу: 443079, г. Самара, пр. К. Маркса д.165 Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171) и на сайте (<http://www.samsu.ru/scientists/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Хивинцева Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Поражения печени у детей с ВИЧ-инфекцией остаются актуальной проблемой в виду частоты их встречаемости и разнообразной этиологии заболеваний [Покровский В.В., 2022; Ладная Н.Н., 2022; Латышева И.Б., Воронин В.В., 2021; Kasew D., 2022; Usman A., 2022]. ВИЧ-инфекция считается причиной многих гепатобилиарных нарушений, гепатотропное влияние могут оказывать: хронические вирусные гепатиты В и С, оппортунистические инфекции (герпесвирусные заболевания, токсоплазмоз, туберкулез, микобактериоз и др.), кроме того, отмечается прямое действие вируса иммунодефицита человека и гепатотоксическое воздействие препаратов антиретровирусной терапии (АРТ) [Ястребова Е.Б., 2021; Горячева Л.Г., 2021; Macias J., 2019].

Несмотря на значительные успехи в диагностике, профилактике и лечении, ВИЧ-инфекция и парентеральные вирусные гепатиты относятся к социально-значимым заболеваниям, оказывающим влияние, в том числе, на демографическую ситуацию в стране [Покровский В.В., 2021; Resti M., 2022; Pavlotsky J.-M., 2020; Ghiglione Y., 2020; Sato H., 2019]. Хронический вирусный гепатит С становится серьезной причиной заболеваемости и смертности среди людей, живущих с ВИЧ [Ласеева М.Г., 2021; Jeyarajan A.J., 2020; Hamdane N., 2019; Lopez-Huertan M.R., 2019]. В случае коинфекции ВИЧ с вирусом гепатита С (ВГС) у матери частота перинатальной передачи ВГС возрастает с 6 до 20%, как следствие, ребенок может быть инфицирован двумя вирусами одновременно [Ладная Н.Н., Покровский В.В., 2020].

Из-за медленного темпа прогрессирования фиброза у детей мало установленных достоверных факторов риска прогрессирования заболевания [Khatun M., 2020]. Однако при ВИЧ-инфекции имеет место феномен агрессивного фиброгенеза печени, поэтому изучение фибротических процессов и скорости их прогрессирования у детей являются актуальными, а возможности их научной и практической реализации представляют несомненный интерес.

Степень разработанности темы исследования

С одной стороны, при коинфекции ВИЧ и ВГС имеет место ускоренное прогрессирование ВИЧ-инфекции с неблагоприятным исходом [Binder V., 2020; Balagopal A., 2020; Ganesan M., 2019; Hyun J., 2019]. Вирусный гепатит увеличивает риск заражения ВИЧ, передачи от матери к ребенку и виремии ВИЧ [Zhang L., 2020]. Также у некоторых пациентов с коинфекцией отмечалось быстрое прогрессирование ВИЧ и снижение ответа на АРТ [Smits M., 2020]. С другой стороны, инфицирование двумя вирусами усугубляет течение

хронического гепатита С (ХГС), вызывает печеночную дисфункцию, способствует повышению: концентрации ВГС в крови (в 2–8 раз), частоты развития фиброза печени (в 2–5 раз), и увеличивает вероятность формирования цирроза, печеночной недостаточности, гепатоклеточной карциномы, а также связанной с этими заболеваниями смертности [Schwerk J., 2021; Ganesan M., 2019; Salmon- Ceron D., 2019; Emmanuel B., 2019; Hamdane N., 2019; Garcia-Broncano P., 2018]. Фиброз печени является обратимым процессом, но при условии своевременного удаления этиологического и/или патогенетического фактора [Khatun M., 2019].

На современном этапе большое внимание уделяется снижению темпов прогрессирования ВИЧ-инфекции и ХГС у детей, активно ведутся разработки неинвазивных методов диагностики фиброза, в том числе анализ биомаркеров сыворотки крови.

Необходимо дальнейшее изучение взаимного влияния двух инфекционных заболеваний; совершенствование подходов к своевременной диагностике фиброза, прогнозированию его развития, а также снижению темпов прогрессирования ВИЧ и ХГС.

С учетом вышеизложенного, мы и предприняли настоящее исследование.

Цель исследования

Разработать алгоритм своевременной диагностики и прогнозирования развития фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С у ВИЧ-инфицированных детей на основании изучения клинико-диагностических маркеров и сывороточных предикторов.

Задачи исследования

1. На основе ретро- и проспективного анализа изучить структуру и особенности поражений печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарского региона за период с 2014-2022 годы.
2. Оценить эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности коинфекции (ВИЧ и ВГС) у детей.
3. Установить частоту и степень выраженности фибротических изменений в ткани печени у коинфицированных детей на основании данных, полученных при непрямой эластометрии. Изучить цитокиновый профиль пациентов с ВИЧ/ВГС для выявления предикторов формирования фиброза печени.
4. Выявить факторы риска прогрессирования ХГС у детей с ВИЧ-инфекцией с помощью построения многомерных регрессионных моделей, основанных на клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных, разработать индекс вероятности развития фиброза.
5. Учитывая полученные данные о предикторах фиброза печени, создать алгоритм наблюдения детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС для профилактики прогрессирования заболеваний.

Научная новизна исследования

Впервые проведена оценка причинных факторов и особенностей поражений печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарского региона. Выявлены особенности эпидемиологии и клинической картины вирусного гепатита С у детей на фоне ВИЧ-инфекции; определены группы высокого риска развития фиброза печени у детей с коинфекцией (ВИЧ и ВГС).

Впервые дана оценка сыровоточным и инструментальным предикторам фиброза печени у детей с ВИЧ и ХГС, получены новые данные о вероятности его формирования на основе определения индекса фиброза.

Выявлено взаимное влияние двух инфекций: ВИЧ и ВГС на организм коинфицированного пациента. Разработаны многомерные модели прогрессирования заболевания на основании комбинации клинико-диагностических маркеров и сыровоточных предикторов фиброза.

Разработан алгоритм профилактики прогрессирования ХГС у детей с ВИЧ-инфекцией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексная оценка причинных факторов, клинических проявлений и сыровоточных маркеров фиброза позволит на ранних стадиях выявить риск формирования фиброза при ХГС у детей на фоне ВИЧ-инфекции, своевременно назначить этиотропную и патогенетическую терапию, существенно снизить экономические затраты на лечение.

Выявленные особенности наблюдения за детьми с ХГС и ВИЧ-инфекцией как на этапе специализированного центра СПИД, так и в условиях поликлиники могут быть использованы педиатрами и врачами-инфекционистами.

Профилактические мероприятия в группе детей высокого риска формирования фиброза печени способствуют уменьшению числа случаев с исходом в терминальную стадию и снижению летальности от ВИЧ-инфекции и ХГС у детей.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины. В исследовании применены комплексные клинико-anamnestические, иммунологические и молекулярные методы, адекватные методики статистического анализа.

Проведено ретро- и проспективное исследование детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет с ХГС и ВИЧ-инфекцией за период с 2014-2022 годы. Пациенты разделены на три группы: I группа (основная) – дети с коинфекцией ВИЧ и ВГС (n=28), II группа (сравнения 1) – дети с

моноинфекцией ВГС (n=29) и III группа (сравнения 2) – дети с ВИЧ-инфекцией (n=23). Для оценки вероятности развития фиброза сформированы две подгруппы: А – пациенты с фибротическими изменениями в печени (n=16) и Б – дети без фиброза (n=41).

Комплекс исследований включал клинико-anamnestические, антропометрические, лабораторные, инструментальные и специальные методы: определение провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, ФНО- α , цитокинов адаптивного иммунитета: ИЛ-4, ИЛ-10; расчет индексов фиброза печени.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26, версия (USA), StatTech v. 2.8.8. (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее частым поражением печени у ВИЧ-инфицированных детей был ХГС (64,6%), ведущими проявлениями которого явились астеновегетативный синдром (85,7%), наличие гепато- (28,6%) и спленомегалии (57,1%), сопутствующие заболевания нервной системы у $\frac{1}{2}$ больных, когнитивные и интеллектуально-мнестические нарушения – у $\frac{1}{4}$. Реже отмечены ЦМВ-гепатит (12,3%) и гепатотоксическое воздействие АРТ (23,1%), которые характеризовались отсутствием признаков фиброза печени.
2. Прогрессирование фибротических изменений при ХГС было связано с возрастом, более высокими значениями АЛТ, ИЛ-6, АРР1 и FIB-4. Длительная и качественная АРТ приводит к более низкому показателю АРР1.
3. Основными предикторами прогрессирования фиброза печени явились: длительность заболевания > 10 лет, наличие гепатомегалии, сопутствующие заболевания ЖКТ и панкреатопатия, повышение уровня печеночных трансаминаз > 2 норм, увеличенный уровень ИЛ-4, ИЛ-6, а также индексы АРР1 и FIB-4.
4. Разработанные подходы к профилактике прогрессирования ХГС у детей с ВИЧ-инфекцией позволят проводить своевременную диагностику и прогнозирование развития фиброза печени у детей.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность научных положений и выводов основана на достаточном количестве обследованных пациентов, использовании современных и адекватных методов исследования, корректной статистической обработкой полученных данных в соответствии с критериями доказательной медицины.

Апробация результатов исследования

Основные положения научного исследования обсуждены на XVIII съезде педиатров России с международным участием (г. Москва, 2017); XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 2021); Всероссийских ежегодных конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 2015, 2017, 2019, 2021, 2022); научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Студенческие чтения – 2020» ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (г. Москва, 2020); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 90-летию ЗДН РФ профессора А.А. Лебедева «Молодые ученые: научные исследования и инновации» (г. Самара, 2020). Всероссийской конференции с международным участием «Аспирантские чтения, молодые ученые – медицине» (г. Самара, 2021, 2022).

Основные положения диссертации обсуждены на межкафедральном заседании кафедр детских инфекций, инфекционных болезней с эпидемиологией, госпитальной педиатрии, факультетской педиатрии, педиатрии ИПО, детских болезней, акушерства и гинекологии института педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «18» октября 2023 г.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования используются в лечебной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». Теоретические положения, сформулированные в диссертации, применены в учебном процессе на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Диссертационное исследование выполнено на кафедре детских инфекций ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Автор непосредственно проводила анализ современных литературных данных; анализ ретроспективных данных; проспективное обследование и лечение детей с ХГС и ВИЧ-инфекцией (80 пациентов). Автором ранжированы факторы риска развития фиброза печени; предложен алгоритм ведения и индивидуальной профилактики ребенка с коинфекцией, получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №223668604 от 30.08.2023 г. «Программа оценки риска прогрессирования хронического гепатита С у детей с коинфекцией ВИЧ», проведен мониторинг клинических, лабораторных и инструментальных показателей.

Полученные результаты обследования подробно проанализированы и обработаны современными статистическими методами. Сформулированы обоснованные выводы, предложены практические рекомендации.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с комплексной темой «Эволюция этиопатогенеза и клинических проявлений соматических и инфекционных заболеваний в детском возрасте» (регистрационный номер 121051700036-4).

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.22. – Инфекционные болезни (медицинские науки), п.2 (Клинические проявления инфекционного процесса, повреждения и нарушения функции различных органов и систем, особенности течения заболевания во всех возрастных группах, в различных условиях окружающей среды и в сочетании с другими болезнями. Прогнозирование течения инфекционного заболевания и его исходов); п.4 (Лечение инфекционных болезней: этиотропная, патогенетическая, генная терапия, иммунотерапия, диетотерапия, физиотерапия, санаторно-курортное лечение, терапия последствий болезни и реабилитация); п.7 (Диспансерное динамическое наблюдение и экспертная оценка состояния здоровья после перенесенного острого инфекционного или на фоне хронического инфекционного заболевания).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 3 публикации в рецензируемых научных изданиях, издана монография «ВИЧ-инфекция и дети».

Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Программа оценки риска прогрессирования хронического гепатита С у детей с коинфекцией ВИЧ».

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике больных и методам исследования, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами, 24 рисунком. Библиографический указатель содержит 169 источников, из них 56 отечественных и 113 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования.

Работа выполнена на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (ГБУЗ СОКЦ СПИД, главный врач, к.м.н. О.Э. Чернова) в период с 2014 по 2022 гг.

I группу (основная группа, n=28) составили дети с коинфекцией ВИЧ и вирусного гепатита С. Во II группу (группа сравнения 1, n=29) вошли дети с моноинфекцией ВГС. Все дети I и II группы в зависимости от показателей эластичности печени были поделены на 2 подгруппы: подгруппа А (n=16) – дети с фиброзом печени (уровень эластичности печени повышен по данным эластометрии) и подгруппа Б – дети без фиброза печени (уровень эластичности печени в пределах референсных значений) (n=41). Группу сравнения 2 (III группа, n=23) составили дети с моноинфекцией ВИЧ.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

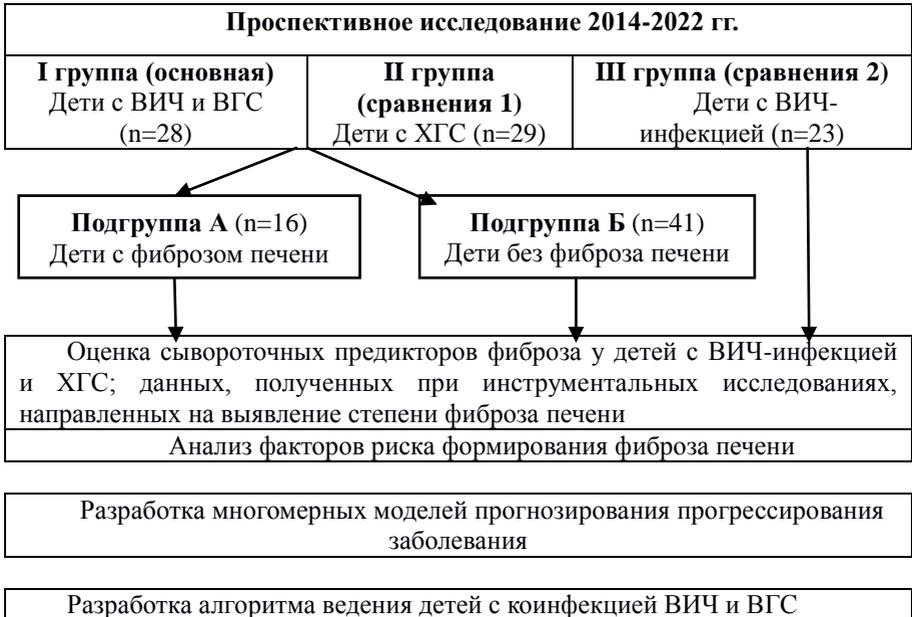


Рис. 1. Дизайн исследования

Критерии включения в I группу: дети, инфицированные ВИЧ, и вирусом гепатита С перинатальным путем, имеющие окружность грудной клетки более 75 см (необходимое условие для проведения эластометрии печени), ранее не получавшие противовирусную терапию ХГС.

Критерии включения во II группу: дети, инфицированные только ВГС с перинатальным путем передачи инфекции, имеющие окружность грудной клетки более 75 см, ранее не получавшие противовирусную терапию ХГС.

Критерии включения в подгруппу А: дети из групп I и II, эластичность печени которых при проведении непрямо́й эластометрии, составляла более 5,8 кПа. Критерии включения в подгруппу Б: дети из групп I и II, эластичность печени которых при проведении непрямо́й эластометрии, составляла менее или была равна 5,8 кПа.

Критерии включения в III группу: дети, инфицированные ВИЧ перинатальным путем, имеющие окружность грудной клетки более 75 см,

Критерии не включения: дети, инфицирование ВИЧ и ВГС другими путями; ранее получавшие противовирусную терапию ХГС, окружность грудной клетки менее 75 см; наличие активного имплантированного устройства, такого, как кардиостимуляторы, дефибрилляторы; сопутствующее заболевание в декомпенсированной стадии; наличие асцита, беременности, так как данные состояния являются противопоказаниями для проведения эластометрии печени (одного из основных методов диссертационного исследования).

Методы исследования. Все изученные дети обследованы согласно стандарту оказания специализированной помощи для детей с ВИЧ-инфекцией, утвержденному приказом Минздрава России от 24 декабря 2012 г. № 1512н. Осуществлен комплекс общеклинических и биохимических исследований сыворотки крови (гематологический анализатор QUINTUS («Boule», Швейцария) а также на гематологическом автоматическом анализаторе URIT 5380 («URIT Medical Electronic Co., Ltd»)); биохимический анализатор «Sapphire 400 Premium» («TOKYO BOEKI MEDISYS Inc.», Япония), а также на автоматическом биохимическом анализаторе «BioMajesty JCA-BM6010/C» («JEOL Ltd.», Япония). Иммунологические исследования проведены с помощью цитофлуориметра проточного для клинической лабораторной диагностики BD FACS CANTO II («Becton Dickinson», США). У обследуемых пациентов с ВИЧ-инфекцией был определен уровень РНК ВИЧ методом полимеразной цепной реакции при помощи термоциклера «m 2000rt» («Abbott», США). С целью определения ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО-альфа основан на трехстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к данным цитокинам. Для этого использовался фотометр для микропланшетов Mark исполнение iMark (производитель фирма "Bio-Rad Laboratories, Inc.", США).

Для оценки фиброза печени был проведен неинвазивный анализ биомаркеров сыворотки, который включал расчет индекса отношения АСТ к тромбоцитам (APRI) и балла Fibrosis-4 (FIB-4). Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование органов брюшной полости (аппарат «Alpinion E-cube 9», Южная Корея), непрямую эластометрию печени на аппарате «FibroScan 502» («Echosens», Франция).

Статистическая обработка материалов исследования проведена с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel. Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26 версия (USA). Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах исследования применялся критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни. Сравнение трех групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Статистически значимым различием между оцениваемыми группами считалось при $p < 0,05$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

С помощью метода множественной регрессии разработаны прогностические многомерные модели. Для определения вероятности формирования фиброза печени на основе изучения анамнестических, клинико-лабораторных, иммунологических, вирусологических, расчетных и инструментальных критериев, был использован метод Байеса-Вальда-Гублера. Информативность предложенных способов ранней диагностики оценивали тремя критериями – чувствительностью (S_e), специфичностью (S_p) и диагностической точностью (A_c).

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе ретроспективного этапа исследования был проведен анализ причин поражения печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарского региона на основании изучения 541 учетной формы №025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (далее – амбулаторная карта).

Согласно полученным данным было выявлено, что 12% (65/541) детей имели поражение печени различной этиологии. В структуре причин преобладал ХГС – 64,6% (42/65) ребенка. Также у 12,3% (8/65) пациентов был выявлен ЦМВ-гепатит, у 23,1% (15/65) детей имело место поражение печени токсической этиологии на фоне приема АРТ (рис. 2).

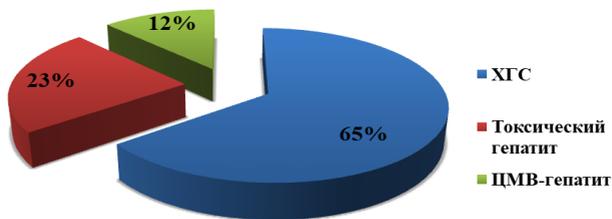


Рис. 2. Структура поражений печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарской области

Эпидемиологическими особенностями коинфекции ВИЧ/ВГС у детей было преобладание одновременного перинатального пути инфицирования – 90,5%, наличие 1 генотипа вируса гепатита С – 57,1% и превалирование стадии вторичных заболеваний (4А) ВИЧ-инфекции – 82,1%.

В группу пациентов с ВИЧ/ВГС вошли 28 детей, средний возраст которых составил 15,5 (12,0;17,5) лет. При распределении по полу существенных различий выявлено не было, 53,6% (15/28) девочек и 46,4% (13/28) мальчиков ($p=0,206$).

В группе коинфицированных пациентов наиболее частыми жалобами были: астеновегетативный синдром 85,7% (24/28), гепато- 28,6% (8/28) и спленомегалия 57,4% (16/28), а также диспепсия 25,0% (7/28).

Для коинфекции ВИЧ/ВГС характерна волнообразная гиперферментемия (АЛТ, АСТ), у большинства больных определена минимальная и низкая активность печеночных трансаминаз. Каждый пятый коинфицированный ребенок имел высокий уровень РНК ВГС (более 2000000 коп. РНК/мл либо более 800000 МЕ/мл).

Среди сопутствующих заболеваний у $\frac{1}{2}$ больных отмечены поражения нервной системы, у $\frac{1}{4}$ – когнитивные и интеллектуально-мнестические нарушения; заболевания органов зрения 46,4% (13/28), органов дыхания 28,6% (8/28), рецидивирующие заболевания кожи и слизистых оболочек 21,4% (6/28).

С целью выявления признаков неблагоприятного воздействия ВИЧ на течение ХГС у коинфицированных детей нами проведено сравнение результатов обследования I группы (дети с ВИЧ/ВГС, $n=28$) и II группы (дети с ХГС, $n=29$). Были выявлены значимые различия среди детей I и II групп по таким признакам, как гепатомегалия ($p=0,041$), спленомегалия ($p=0,004$). Данные признаки встречались у коинфицированных детей чаще, чем у детей с моноинфекцией гепатита С.

При оценке уровня цитокинов относительно нормы обнаружено увеличение уровня ИЛ-4, как у детей I группы ($p < 0,001$), так и у детей II группы ($p < 0,0001$) (рис. 3).

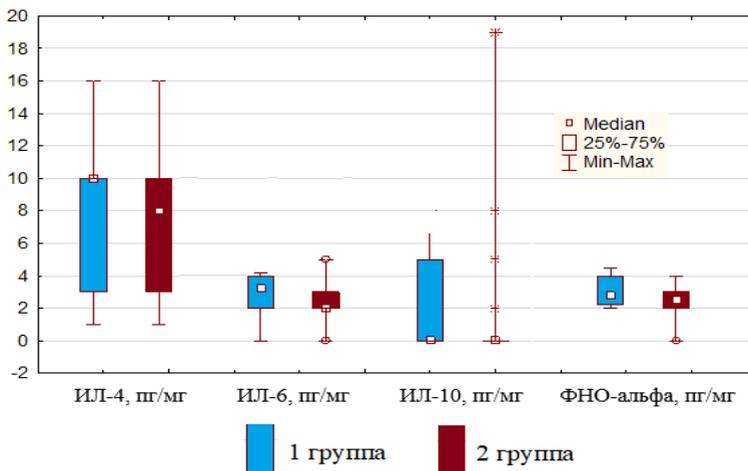


Рис. 3. Цитокиновый профиль пациентов I и II группы

При проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь уровня ИЛ-4 у пациентов II группы с гепатомегалией $r = 0,870$ ($p < 0,001$), а у пациентов I группы с заболеваниями желудочно-кишечного тракта $r = 0,455$ ($p = 0,019$). При сравнении уровня цитокинов у детей I и II групп было выявлено значимое различие по показателю ИЛ-6 ($p = 0,003$).

Следует отметить, что при ранговой корреляции Спирмена у пациентов I группы была выявлена умеренной тесноты связь $r = 0,506$, уровня ИЛ-6 с уровнем РНК ВГС ($p = 0,006$), а также с индексом фиброза APRI $r = 0,42$ ($p = 0,0260$).

Это может свидетельствовать о сохраняющемся воспалении в ткани печени, вызванном ХГС. Стойкое воспаление способно активировать звездчатые клетки печени, миофибробласты и фибробласты, что способствует развитию и сохранению фиброза.

По данным непрямой эластометрии частота фиброза печени у детей I группы составила 32,1% (9/28) пациентов, у детей II группы – 24,1% (7/29) детей) (рис. 4).

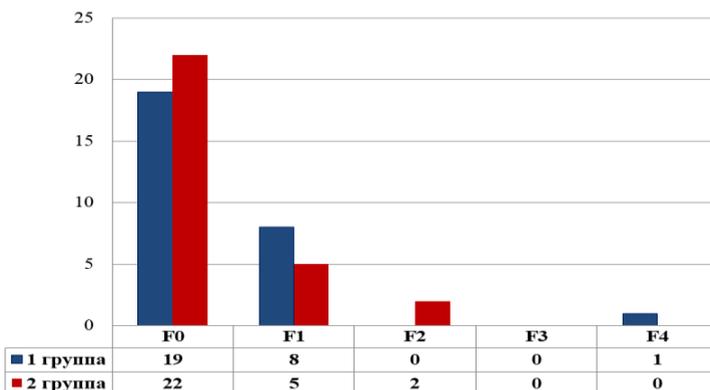


Рис. 4. Распределение пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС и с моноинфекцией ВГС по стадиям фиброза согласно данным, полученным при непрямой эластометрии печени

С целью выявления признаков неблагоприятного воздействия ХГС на течение ВИЧ у коинфицированных детей нами проведено сравнение I группы (дети с ВИЧ/ВГС, n=28), и III группы (дети с ВИЧ, n=23).

Выявлены значимые различия уровней АЛТ ($p < 0,001$), АСТ ($p < 0,001$), общего билирубина ($p = 0,034$) и прямого билирубина ($p = 0,007$). Данные показатели выше у коинфицированных пациентов. Это может свидетельствовать о том, что в ткани печени сохраняется воспалительная реакция из-за коинфекции ВГС.

При сравнении уровня цитокинов у детей I и III группы обнаружено значимое различие по показателю ИЛ-4 ($p < 0,001$).

В ходе сравнения пациентов I и III группы выявлены значимые различия по уровню эластичности печени и по индексу фиброза APRI (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей фиброза печени

Показатель	Группа I (n=28)	Группа III (n=23)	Значение p
Эластичность печени, кПа	5,4 (4,3;5,95)	4,5 (4,2;4,9)	0,034
Индекс FIB-4	0,325 (0,29;0,46)	0,26 (0,22; 0,37)	0,169
Индекс APRI	0,310 (0,25;0,45)	0,2 (0,15;0,30)	0,034

С целью выявления предикторов прогрессирования ХГС у детей с ВИЧ-инфекцией были построены многомерные модели для следующих маркеров прогрессирования ХГС: индексов APRI и FIB-4. В модель были введены предикторы, демонстрирующие статистическую значимость (таблица 2).

Таблица 2

Предикторы прогрессирования ХГС у детей с ВИЧ-инфекцией

Предикторы	Модель для APRI		Модель для FIB-4	
	β , SE	p	β , SE	p
Возраст	-0,015 (0,006)	0,035	0,020 (0,007)	0,014
Тромбоциты	-0,001 (0,000)	0,036	-	-
АЛТ	-0,002 (0,000)	0,031	0,003 (0,000)	0,012
ИЛ-6	1,386 (0,076)	0,009	-	-
APRI	-	-	-0,873 (0,214)	0,001
FIB-4	0,643 (0,157)	0,001	-	-
R ²	0,981		0,974	
Нормированный R ²	0,961		0,890	

где β – регрессионный коэффициент, SE – стандартная ошибка

Множественный регрессионный анализ показал высокую производительность моделей (R²>0,974; нормированный R²>0,890). Прогрессирование ХГС было независимо связано с возрастом, низким уровнем тромбоцитов и более высокими значениями АЛТ, ИЛ-6, APRI и FIB-4.

Кроме того, при проведении одномерного регрессионного анализа было показано, что уровень РНК ВИЧ был положительно связан со значениями показателей АЛТ, АСТ, билирубина, APRI и FIB-4 (p<0,05). Продолжительность АРТ была обратно пропорциональна уровню АЛТ. Определено, что длительная и качественная АРТ приводит к более низкому показателю APRI. В нашем исследовании продолжительность АРТ отрицательно коррелировала со значениями АЛТ, что вместе с положительной связью между уровнем РНК ВИЧ и параметрами печени может свидетельствовать о том, что более длительная и эффективная АРТ защищает от заболевания печени.

Для выявления неблагоприятных предикторов фиброза печени у детей мы рассмотрели подгруппы детей с формированием фиброза (подгруппа А, n=16) и без фиброза (подгруппа Б, n=41). Для прогноза мы использовали метод Байеса-Вальда-Гублера с учетом анамнестических, клинико-лабораторных, иммунологических, вирусологических критериев, индексов фиброза и инструментальных показателей, это позволило выявить

неблагоприятные прогностические факторы риска формирования фиброза печени у детей с ХГС.

Суть метода состоит в последовательном накоплении информации при суммировании диагностических коэффициентов (ДК) до момента достижения одного из диагностических порогов ($DK_{пор.} = +13$ при 5% ошибок). ДК рассчитывались путем логарифмирования отношения частот и умножения полученного результата на 10:

$$DK = 10 \times \log P(XiD_1) / P(XiD_2),$$

где \log – десятичный логарифм, i – порядковый номер признака, $P(XiD_1)$ – частота признака при диагнозе D_1 , $P(XiD_2)$ – частота признака при диагнозе D_2 .

Информативность диапазонов определяли по методу С. Кульбака.

Нами были выбраны признаки с уровнем информативности более 0,5, среди них мужской пол, стаж заболевания >10 лет, наличие гепатомегалии, наличие спленомегалии, сопутствующие герпесвирусные заболевания, наличие панкреатопатии, сопутствующие заболевания ЖКТ, наличие тромбоцитопении, АЛТ >2 норм, АСТ >2 норм, билирубин прямой >5,1 мкмоль/л, холестерин >5,2 мкмоль/л, ИЛ-4 ≥ 4 пг/мл, ИЛ-6 ≥ 5 пг/мл, определяемый уровень РНК ХГС, АРР1 >0,5, FIB-4 >1,45, эластичность печени $\geq 5,8$ кПа.

При помощи диагностической таблицы вычислялась сумма баллов диагностических коэффициентов по каждому отдельному признаку с учетом их наличия или отсутствия.

Сумма полученных баллов сравнивалась с уровнями дифференцирующих порогов.

Данный метод при прогнозе предполагает выделение зоны неопределенности (в диапазоне от -13 до +13).

При полученном индексе $\geq +13$ баллов отмечена высокая вероятность формирования фиброза печени, при индексе ≤ -13 баллов отмечена низкая вероятность.

В исследуемых подгруппах пациентов (А и Б подгруппы) мы определили индекс формирования фиброза. Индекс $\geq +13$ баллов определен достоверно чаще у детей с формированием фиброза печени ($\chi^2 = 34,88$; $p < 0,001$).

Используемый метод продемонстрировал высокую чувствительность (87,5%), специфичность (90,2%) и диагностическую точность (89,5%).

Метод можно использовать у детей с ХГС для прогнозирования формирования фиброза печени при решении вопроса о старте ПВТ.

Полученные результаты исследования позволили разработать алгоритм наблюдения детей с сочетанной перинатальной ВИЧ и ВГС-инфекцией с целью снижения риска прогрессирования двух заболеваний. Основным принципом данного алгоритма является выявление пациентов с высоким риском прогрессирования ХГС у детей с ВИЧ (таблица 3).

Таблица 3

Группы риска прогрессирования ХГС у детей с ВИЧ

Высокий риск	Низкий риск
Отсутствие АРТ	Пациент получает АРТ
Низкая приверженность АРТ	Высокая приверженность АРТ
Сохраняющаяся репликация ВИЧ после 24 недель АРТ	Стойкое подавление репликации ВИЧ
Уровень РНК ВГС >800 000 МЕ/мл или >2000000 коп/мл	Уровень РНК ВГС <800 000 МЕ/мл или <2000000 коп/мл
Наличие тромбоцитопении	Отсутствие тромбоцитопении
Уровень АЛТ, АСАТ > 2 норм и/или волнообразная гиперферментемия	Уровень АЛТ, АСТ < 2 норм
FIB-4 > 1,45	FIB-4 < 1,45
APRI > 0,5	APRI < 0,5
Наличие гепато- и спленомегалии	Отсутствие гепато- и спленомегалии
Наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ, в т.ч. дисхолии, панкреатопатии	Отсутствие сопутствующих заболеваний ЖКТ, в т.ч. дисхолии, панкреатопатии

Каждый показатель высокого риска оценивается в 1 балл, при наличии у пациента ≥ 5 баллов – отмечается высокий риск прогрессирования ХГС у коинфицированного пациента.

Детям с ВИЧ/ВГС с высоким риском прогрессирования (≥ 5 баллов) необходимо проведение физикального и лабораторного обследования 1 раз в 3 месяца; инструментальные исследования (УЗИ ОБП, транзитная эластография печени) проводятся 1 раз в 6 месяцев. Кроме того, детям с высоким риском показан ранний старт ПВТ (с 3 лет) препаратами прямого противовирусного действия. Также для достижения стойкого подавления репликации ВИЧ необходим персонализированный подход к пациентам с низкой приверженностью АРТ с привлечением психологов, равных консультантов, юристов, представителей органов опеки и попечительства, сотрудников службы социальной защиты населения.

Алгоритм наблюдения детей с ВИЧ и ВГС представлен на рис. 5.

Детям с низким риском прогрессирования ХГС (<5 баллов) возможно проведение физикального и лабораторного обследования 1 раз в 6 месяцев, инструментальное обследование (УЗИ ОБП, транзитная эластография печени) проводится 1 раз в год. Проведение ПВТ возможно в возрасте старше 12 лет.

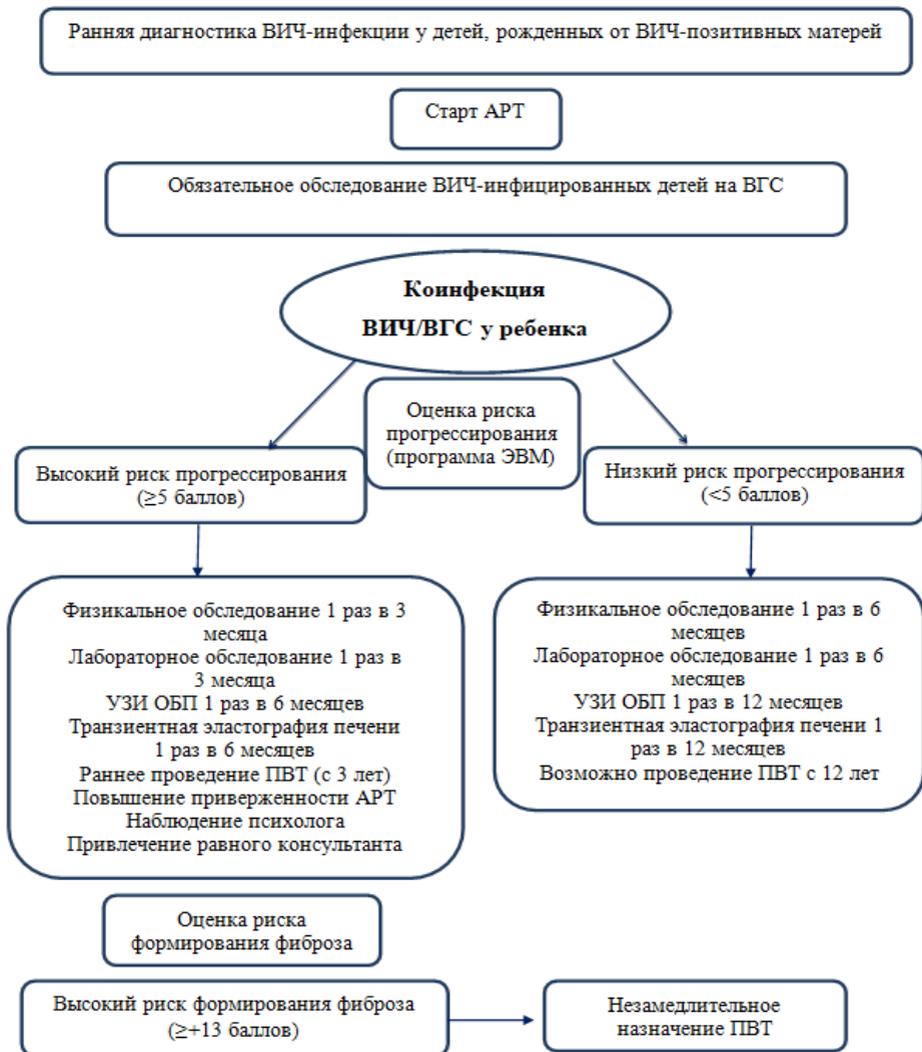


Рис. 5. Алгоритм наблюдения детей с сочетанной перинатальной ВИЧ и ВГС-инфекцией

Расчет риска прогрессирования ХГС осуществлялся с использованием программы для ЭВМ «Программа оценки риска прогрессирования хронического гепатита С у детей с коинфекцией ВИЧ».

До проведения ПВТ всем пациентам показаны курсы гепатопротективной терапии 2 раза в год. При назначении ПВТ больным с ХГС следует учитывать, что пациенты с коинфекцией, получающие одновременное лечение ВИЧ и ХГС, сталкиваются с более высоким бременем приема таблеток, а также с повышенным риском лекарственного взаимодействия и лекарственного поражения печени, особенно среди пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. Поэтому при назначении АРТ и ПВТ следует избегать препаратов, оказывающих гепатотоксичное действие.

ВЫВОДЫ

1. В структуре поражений печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарской области преобладал ХГС (64,6%). Реже отмечены ЦМВ-гепатит (12,3%) и гепатотоксическое воздействие АРТ (23,1%), которые характеризовались отсутствием признаков фиброза в ткани печени.
2. Эпидемиологическими особенностями коинфекции ВИЧ/ВГС у детей явились перинатальный путь инфицирования – 90,5%, преобладание 1 генотипа вируса гепатита С – 57,1%. Клинико-лабораторные особенности ХГС характеризовались наличием астеновегетативного синдрома (85,7%), гепато- (28,6%) и спленомегалии (57,4%), волнообразной гиперферментемией. Каждый пятый коинфицированный ребенок имел высокий уровень РНК ВГС. Среди сопутствующих заболеваний у половины больных отмечены поражения нервной системы, у четверти – когнитивные и интеллектуально-мнестические нарушения.
3. По данным непрямой эластометрии печени 32% детей с ВИЧ/ВГС имели фиброз различной степени выраженности, среди них преобладали пациенты со стадией фиброза F1 в соответствии со шкалой METAVIR. Выявлено, что наиболее значимыми предикторами фиброза печени явились ИЛ-4 и ИЛ-6. Установлено увеличение ИЛ-4 относительно нормы у пациентов с моноинфекцией ВГС и с коинфекцией ВИЧ/ВГС. При проведении корреляционного анализа выявлена умеренной тесноты связь ИЛ-6 с уровнем РНК ВГС $r=0,506$ ($p= 0,006$), а также с индексом фиброза APRI $r=0,42$ ($p= 0,0260$). ФНО-альфа не оказывает влияние на формирование фиброза печени у коинфицированных детей, в отличие от данных, полученных у взрослых.
4. При построении многомерных регрессионных моделей прогрессирования заболевания выявлены факторы риска: низкая приверженность терапии; сохранение репликации ВИЧ после 24 недель АРТ; высокий уровень РНК

ВГС; АЛТ и АСТ > 2 норм и волнообразная гиперферментемия; повышение индексов: APRI > 0,5 и FIB-4 > 1,45; наличие гепато- и спленомегалии; сопутствующие заболевания ЖКТ.

5. Прогнозирование формирования фиброза печени основано на расчете индекса: при значении ≤ -13 баллов отмечен низкий риск развития фиброза, при индексе $\geq +13$ баллов – высокий риск (диагностическая точность метода Ac=89,5%).
6. Алгоритм наблюдения ребенка с коинфекцией ВИЧ/ВГС включает раннюю диагностику заболеваний; ранний старт АРТ; контроль за уровнем приверженности; определение неинвазивных маркеров фиброза; оценку прогрессирования заболевания и возможности формирования фиброза печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем коинфицированным пациентам необходим индивидуальный подбор АРТ с учетом побочных явлений и гепатотоксичности; контроль уровня РНК ВИЧ (1 раз в 3 месяца), приверженности и возможной резистентности ВИЧ.
2. Лабораторное обследование детей с моноинфекцией ВГС, а также с коинфекцией ВИЧ/ВГС должно включать, кроме стандартного биохимического анализа крови и коагулограммы, расчет индексов фиброза APRI и FIB-4, определение уровня ИЛ-4 и ИЛ-6, как важных прогностических маркеров фибротических изменений в печени.
3. В амбулаторной практике коинфицированным пациентам должен быть определен риск прогрессирования ХГС с использованием программы для ЭВМ «Программа оценки риска прогрессирования хронического гепатита С у детей с коинфекцией ВИЧ».
4. На этапе оказания специализированной медицинской помощи должен осуществляться расчет индекса фиброза, как у пациентов с моноинфекцией ВГС, так и у коинфицированных детей, при выявлении высокого риска формирования фиброза печени (индекс фиброза $\geq +13$ баллов) необходимо незамедлительное начало ПВТ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Некоторые вопросы актуальной проблемы коинфекции ВИЧ и ВГС в настоящее время являются нерешенными.

Актуальны проблемы психологического и социального характера детей подросткового и юношеского возраста, коинфицированных ВИЧ и ВГС. В настоящее время нет специфической вакцинопрофилактики ВИЧ и ХГС. Впереди стоят уникальные проблемы, связанные с повышением показателей

излечения в исторически трудноизлечимой популяции. Эти задачи включают: повышение уровня выявления коинфекции; увеличение показателей обращаемости за лечением; разработка индивидуальных подходов к лечению, включающих информацию о стадии фиброза, эффективности и переносимости терапии; сведение к минимуму потенциального лекарственного взаимодействия между схемами лечения ХГС и ВИЧ. Ожидается, что революция в противовирусных препаратах прямого действия значительно увеличит число людей с коинфекцией, которых можно успешно лечить.

СПИСОК ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Теряева М.А. Эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции в Самарской области / О.В. Борисова, О.Е. Симановская, М.А. Теряева // Журнал инфектологии. – 2015. – Т.7, №4. – С.57.
2. Теряева М.А. Анализ причин вертикальной трансмиссии ВИЧ среди детей, роденных от ВИЧ-позитивных матерей на территории Самарской области в 2014 году / О.В. Борисова, М.А. Теряева // Журнал инфектологии. – 2015. – Т.7, №4. – С.106-107.
3. Теряева М.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции в Самарской области / Е.С. Гасилина, О.В. Борисова, О.В. Агафонова, Н.М. Бочкарева, Н.П. Кабанова, А.А. Франк, Д.Н. Аристова, М.А. Теряева // Детские инфекции. – 2016. – Т.5, Спецвыпуск. – С.12.
4. Теряева М.А. Эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции в Самарской области / О.В. Борисова, Е.С. Гасилина, О.В. Агафонова, Н.М. Бочкарева, Н.П. Кабанова, Д.Н. Аристова, М.А. Теряева // **Практическая медицина**. – 2016. – №8 (100). – С.48-52.
5. Теряева М.А. ВИЧ-инфекция у детей Самарской области/ О.В. Борисова, О.Е. Симановская, Д.Н. Аристова, М.А. Теряева // Материалы XVIII съезда педиатров России с международным участием (Москва, 17-19 февраля 2017 г.) – С.37.
6. Теряева М.А. ВИЧ-инфекция и дети / Н.П. Кабанова, Е.А. Познякова, О.Е. Симановская, А.В. Спирин, О.В. Агафонова, Д.Н. Аристова, М.А. Теряева // В книге: ВИЧ-инфекция и дети. **Монография** под ред. Е.С. Гасилиной, О.В. Борисовой. – Самара: ООО Издательство «АСГАРД». – Самара. – 2017. – 342с.
7. Теряева М.А. ВИЧ-инфекция в Самарском регионе: позитивные тенденции / О.В. Борисова, О.В. Агафонова, О.Е. Симановская, Е.П. Еременко, М.А. Теряева // Журнал инфектологии. – 2017. – приложение 2. – Т.9, №4. – С. 37-38.
8. Теряева М.А. Особенности течения вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции у детей / О.В. Борисова Е.А. Бородулина, Е.П. Еременко, Д.Н. Аристова, М.А. Теряева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. - №2 (57). – С.29-36.

9. Теряева М.А. Анализ случаев заражения вирусом иммунодефицита человека детей, выявленных на территории Самарской области в 2018 году / О.В. Борисова, Е.И. Мумбер, М.А. Теряева // Журнал инфектологии. - 2019. – Т.11, №4. – С.127.
10. Теряева М.А. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей раннего возраста / О.В. Борисова, Е.С. Гасилина, Л.С. Целкович, Е.Ю. Рябов, Д.Н. Аристова, А.А. Франк, М.А. Теряева // **Практическая медицина**. – 2019. – Т.17, №8. – С.28 – 33.
11. Теряева М.А. Течение цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей Самарской области / О.В. Борисова, М.А. Теряева // АСПИРАНТСКИЕ ЧТЕНИЯ – 2020: Материалы Всероссийской научно-практической конференции // Самара: ООО «СамЛюксПринт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2020. – С.202.
12. Теряева М.А. Combination of HIV and cytomegalovirus infection in children / О.В. Борисова, М.А. Теряева // Аспирантские чтения – 2020: Материалы Всероссийской научно-практической конференции // Самара: ООО «СамЛюксПринт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2020. – С.444.
13. Теряева М.А. Течение вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированных детей Самарской области / М.А. Теряева // Аспирантские чтения – 2021: Материалы всероссийской научно-практической конференции. Самара: ООО «СамЛюксПринт»; ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2021. – С.196-198.
14. Теряева М.А. Формирование фиброза печени у детей с ВИЧ и вирусным гепатитом С / О.В. Борисова, М.А. Теряева // Журнал инфектологии. – 2021. –Т.13, №4. – С.96-97.
15. Теряева М.А. Уровень ИЛ4 и фиброза печени у детей с ВИЧ и вирусным гепатитом С / О.В. Борисова, М.А. Теряева // Журнал инфектологии. – 2022. – Приложение №2. - Т.14, №4. – С.76.
16. Теряева М.А. / Фиброз печени и цитокиновый профиль у детей с коинфекцией вируса иммунодефицита человека и вируса гепатита С / М.А. Теряева // Аспирантские чтения – 2022: Материалы всероссийской научно-практической конференции. ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 2022.
17. Теряева М.А. Фиброз печени у детей с хроническим вирусным гепатитом С при наличии или отсутствии коинфекции с ВИЧ / О.В. Борисова, М.А. Теряева // **Современные проблемы науки и образования**. – 2023. – № 4; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=32899>.

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И ПАТЕНТЫ

Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №223668604 от 30.08.2023 «Программа оценки риска прогрессирования хронического гепатита С у детей с коинфекцией ВИЧ».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АРВП – антиретровирусные препараты
АРТ – антиретровирусная терапия
ВГВ – вирусный гепатит В
ВГС – вирусный гепатит С
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВН – вирусная нагрузка
ГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ-4 – интерлейкин-4
ИЛ-6 – интерлейкин-6
ИЛ-10 – интерлейкин-10
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛЖВ – люди, живущие с ВИЧ
ПВТ – противовирусная терапия
ПГЛ – персистирующая генерализованная лимфаденопатия
ПППД – препараты прямого противовирусного действия
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
СПИД – синдром иммунодефицита человека
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФНО-альфа – фактор некроза опухоли-альфа
ФП – фиброз печени
ХГС – хронический вирусный гепатит С
ЦМВ – цитомегаловирус
ЦНС – центральная нервная система
ЦП – цирроз печени
APRI – сокращение от индекса отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам (англ. Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index)
CMV – цитомегаловирус (англ. cytomegalovirus)
FIB-4 – сокращение от индекса Fibrosis-4 (англ. Index for Liver Fibrosis)
HCV – вирус гепатита С (англ. hepatitis C virus)
ТОХО – токсоплазменная инфекция