

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
О.В. Борисова

Самара – 2024

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
----------------------	----------

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В СРАВНЕНИИ С ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ ДРУГОЙ ЭТИОЛОГИИ. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ.....	15
---	-----------

1.1. ВИЧ-инфекция и поражения печени различной этиологии, эпидемиология и особенности в детском возрасте.....	15
1.1.1. Эпидемиология ВИЧ у детей	15
1.1.2. ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С – актуальные проблемы мирового и российского здравоохранения.....	17
1.1.3. Поражения печени другой этиологии на фоне ВИЧ-инфекции..	21
1.2 Особенности клинических проявлений при остром и хроническом гепатите С у детей.....	27
1.3 Механизмы формирования фиброза и цирроза печени. Прогнозирование формирования фиброза.....	30
1.3.1. Патогенез формирования фибротических изменений в печени..	30
1.3.2. Формирование фиброза печени при ВИЧ-инфекции.....	33
1.3.3. Цирроз печени у детей	35
1.3.4. Прогнозирование формирования фиброза.....	37

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
--	-----------

2.1 Дизайн исследования.....	44
2.2 Общая характеристика детей обследуемых групп	48
2.3 Методы исследования	50

СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОИНФЕКЦИИ (ВИЧ И ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С). СТРУКТУРА ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ.....	60
3.1 Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С у детей Самарской области	60
3.1.1. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у детей Самарского региона	60
3.1.2. Эпидемиологические особенности вирусного гепатита С у детей Самарского региона.....	65
3.1.3. Эпидемиологические особенности коинфекции ВИЧ и ВГС у детей и подростков Самарской области.....	67
3.2 Структура и особенности поражения печени у детей с ВИЧ-инфекцией у детей в Самарском регионе	69
3.3 Клинико-лабораторная характеристика коинфекции ВИЧ и вирусного гепатита С у детей	71
ГЛАВА 4. ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ ВИЧ И ВГС НА ОРГАНИЗМ КОИНФИЦИРОВАННОГО РЕБЕНКА	79
4.1. Взаимное влияние ВИЧ и хронического вирусного гепатита С у детей с перинатальным инфицированием.....	79
4.1.1. Воздействие ВИЧ на течение ВГС у детей с коинфекцией.....	79
4.1.2. Влияние ВГС на течение ВИЧ-инфекции.....	85
4.2 Особенности иммунитета и некоторых показателей цитокинового профиля у детей с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С.....	89

ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ.....	95
5.1. Характеристика фиброза печени у детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС на основании оценки неинвазивных маркеров, непрямой эластометрии, индексов фиброза APRI и FIB-4.....	95
5.2. Прогнозирование формирования фиброза печени у детей	99
5.3. Клинический случай. Тяжелый фиброз печени у ребенка с перинатальной ВИЧ/ВГС инфекцией.....	103
5.4. Оптимизация алгоритма наблюдения детей с сочетанной перинатальной ВИЧ и ВГС-инфекцией с целью снижения риска прогрессирования двух заболеваний.....	111
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	117
ВЫВОДЫ	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	127
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Поражения печени у детей с ВИЧ-инфекцией остаются актуальной проблемой в виду частоты их встречаемости и разнообразной этиологии заболеваний [35, 6, 20, 131, 142]. ВИЧ считается причиной многих гепатобилиарных нарушений, гепатотропное влияние могут оказывать: хронические вирусные гепатиты В и С, оппортунистические инфекции, кроме того, отмечается прямое действие вируса иммунодефицита человека и гепатотоксическое воздействие препаратов антиретровирусной терапии (АРТ) [33, 10, 84].

Несмотря на значительные успехи в диагностике, профилактике и лечении, ВИЧ-инфекция и парентеральные вирусные гепатиты являются социально-значимыми заболеваниями, оказывающими влияние, в том числе на демографическую ситуацию в стране [31, 21, 142, 149, 110, 69]. Актуальность определяется широким распространением данных инфекций, многообразием клинических форм, значительной частотой неблагоприятных исходов, а также общностью эпидемиологических, социальных и экономических факторов [40, 147, 129, 82, 152].

Вирусный гепатит С является глобальной проблемой здравоохранения, в мире 71 миллион человек имеет ХГС, ежегодно регистрируется более одного миллиона новых случаев и 1,34 миллиона смертей от данной инфекции [158, 92. 159, 124]. Это больше, чем смертность, связанная с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ/СПИД), составляющая 1 миллион человек [131, 130, 107]. ХГС становится серьезной причиной заболеваемости и смертности среди людей, живущих с ВИЧ [25, 129, 105, 104]. Это касается и пациентов детского возраста, учитывая перинатальный путь передачи возбудителей. Матери с коинфекцией вирусом гепатита С и ВИЧ являются основным источником ВИЧ/ВГС в младенчестве и детстве [37, 70]. 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 [36, 156]. Большинство детей с ВГС в России заражаются вертикально от инфицированных матерей [47].

У детей имеет место медленный темп прогрессирования фиброза, поэтому мало установленных достоверных факторов риска прогрессирования заболевания [132]. Развитие прогрессирующего заболевания печени у данных пациентов происходит нечасто до тех пор, пока длительность инфицирования не превысит 30 лет [100, 166, 82, 122].

Однако при ВИЧ-инфекции имеет место феномен агрессивного фиброгенеза печени, поэтому изучение фибротических процессов в печени и скорости их прогрессирования у детей являются актуальными, а возможности их научной и практической реализации представляют несомненный интерес.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что ВИЧ-инфекция в настоящее время остается неизлечимым заболеванием, пациент долгие годы может сохранять свою социальную активность при своевременно начатой антиретровирусной терапии (АРТ), это приводит к повышению качества жизни и уменьшению частоты летальных исходов, обусловленных ВИЧ [17, 74, 125, 75, 102, 154].

Естественное течение ВГС-инфекции у детей еще точно не определено; у большинства детей заболевание протекает бессимптомно и может оставаться таковым в течение десятилетий [85].

С одной стороны, при коинфекции ВИЧ и ВГС имеет место ускоренное прогрессирование ВИЧ-инфекции с неблагоприятным исходом [64, 128, 119, 118]. С другой стороны, инфицирование двумя вирусами усугубляет заболевание ХГС, вызывая печеночную дисфункцию, способствуя повышению: концентрации ВГС в крови (в 2–8 раз), частоты развития

фиброза печени (в 2–5 раз); увеличивая вероятность формирования цирроза, печеночной недостаточности, гепатоклеточной карциномы, а также смертности, связанной с этой патологией [126, 119, 120, 121, 105, 83]. В детском возрасте хронизация наиболее часто формируется как первично-хронический процесс при вертикальном инфицировании ребенка от матери [137]. Биологическая основа этого до конца не изучена, но может быть связана с нарушением Т-клеточного ответа на ХГС, с влиянием ВИЧ на клетки печени и усиленной микробной транслокацией, способствующей фиброзу печени [169, 89]. ХГС у детей характеризуется малосимптомным течением и медленным прогрессированием процесса в печени [46, 140]. Следует отметить, что вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока при развитии тяжелого иммунодефицита [148, 153]. Вирусный гепатит увеличивает риск заражения ВИЧ, передачи от матери к ребенку и виремии ВИЧ [169]. Также у некоторых пациентов с коинфекцией отмечалось быстрое прогрессирование ВИЧ и снижение ответа на антиретровирусную терапию [98].

Фиброз печени является обратимым процессом, но при условии своевременного удаления этиологического и/или патогенетического фактора [132].

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-anamнестических, 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 сывороточным 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 сывороточных предикторов фиброза.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексная оценка причинных факторов, клинических проявлений и сывороточных 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-

анамнестические, 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-анамнестические, 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, APRI и FIB-4.

Длительная и качественная АРТ приводит к более низкому показателю APRI.

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 APRI 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 «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 исследования с проблемным планом кафедры детских инфекций

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

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 рисунками. Библиографический указатель содержит 169 источников, из них 56 отечественных и 113 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ В СРАВНЕНИИ С ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ ДРУГОЙ ЭТИОЛОГИИ. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

1.1. ВИЧ-инфекция и поражения печени различной этиологии, эпидемиология и особенности в детском возрасте

1.1.1. Эпидемиология ВИЧ у детей

ВИЧ-инфекция – медленно прогрессирующее инфекционное заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека, характеризующееся поражением иммунной и нервной системы, с последующим развитием оппортунистических инфекций и новообразований, приводящих инфицированного ВИЧ к летальному исходу в случае отсутствия антиретровирусной терапии (АРТ) [6].

Согласно данным отчета ЮНЕЙДС число людей, живущих в мире с ВИЧ в 2022 г. составило 39 млн. человек, из них 3-4 % это дети в возрасте от 0 до 14 лет, что соответствует 1,5 млн. человек [16].

В Российской Федерации на 31.12.2022 г. зарегистрировано 1 168 076 россиян, живущих с ВИЧ. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2022 г. составил в Российской Федерации 43,29 на 100 тыс. населения.

Согласно отчетным данным на территории Самарской области на конец 2022 года на диспансерном учете состоит 37 411 ВИЧ-положительных граждан, из них 541 – это дети с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция.

Согласно данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора за весь период наблюдения к 31 декабря 2021 года в Российской Федерации родилось 232 285 живых детей от инфицированных ВИЧ матерей, у 12 107 из них была подтверждена ВИЧ-инфекция (5,2%). В 2021 году в России родилось 13 302 детей от ВИЧ-инфицированных матерей, из которых у 146 детей (1,1%) подтверждена ВИЧ-инфекция. С учетом детей, рожденных от инфицированных ВИЧ матерей в предыдущие годы, всего за 2020 г. диагноз ВИЧ-инфекция впервые был поставлен 411 детям [39].

На территории Самарской области за весь период наблюдения к 31.12.2021 г. от ВИЧ-инфицированных матерей родилось 13 808 детей, у 568 из них установлен диагноз ВИЧ-инфекция (4,1%). С 2017 года отмечается снижение количества родов у ВИЧ-позитивных женщин Самарской области (2015 г. – 870, 2016 г. – 871, 2017 г. – 740, 2018 г. – 736, 2019 г. – 656, 2020 г. – 64, 2021 г. – 568, 2022 - 507). При этом удельный вес ВИЧ-инфицированных женщин среди всех женщин, завершивших беременность родами в Самарской области, с 2008 года превышает 2%. Согласно классификации ВОЗ, в том случае, если данный показатель составляет более 1%, констатируется переход эпидемии ВИЧ-инфекции в генерализованную стадию. Это свидетельствует о том, что ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции.

Большинство больных, впервые выявленных в 2021 г., сообщили, что заразились при гетеросексуальных контактах (67,7%), доля инфицированных ВИЧ при употреблении наркотиков снизилась до 28,3%.

В настоящее время прослеживается тенденция к росту удельного числа женщин в структуре инфицированных ВИЧ, в 2020 году доля женщин составила 38% [9]. Увеличение бремени ВИЧ-инфекции среди женщин фертильного возраста обуславливают ежегодный прирост числа детей с

установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, сохраняющийся, несмотря на значительные успехи вППМР [9].

Учитывая возрастающее количество больных ВИЧ-инфекцией, имеющих глубокую иммуносупрессию и страдающих различными оппортунистическими заболеваниями, особый интерес представляют поражения печени у этих пациентов, как связанные с вирусами гепатитов, так и обусловленные другими причинами [32].

Причины поражения печени у ВИЧ-инфицированных детей различны: сочетанная инфекция с вирусом гепатита С, В, гепатотоксическое действие АРТ, гепатиты на фоне оппортунистических инфекций, и повреждающее действие на печеночную ткань самого вируса иммунодефицита человека.

1.1.2. ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С – актуальные проблемы мирового и российского здравоохранения

Вирусный гепатит С (ВГС) является основной причиной хронического поражения печени у взрослых и детей с ВИЧ [46, 131, 130]. По оценкам ВОЗ, во всем мире хроническим гепатитом С страдает 71 миллион человек. В 2019 году 290 тысяч человек умерло в связи с осложнениями хронической инфекции. По оценкам, в 2018 г. во всем мире 3,26 миллиона (2,07–3,90) детей имели ВГС [101]. Однако данные разнятся в связи с отсутствием в некоторых странах достоверной статистики в отношении инфицированных детей [23]. Существуют сведения о том, что в детской популяции (от 1 года до 15 лет) насчитывается около 11 млн. инфицированных, из них у 6 млн. определяется репликация вируса [38, 23, 27, 134]. Сообщается, что распространенность ВГС-инфекции у детей и подростков колеблется от 0,05–0,36% в США и Европе до 1,8–5,8% в некоторых развивающихся странах [93].

По данным CDC, Россия занимает 5 место по заболеваемости ХГС среди детей (после Пакистана, Египта, Нигерии и Китая) [134]. Согласно экспертным оценкам, в РФ проживает более 4 тысяч детей с ХГС [38].

Предполагается, что у детей и подростков, как и у взрослых, инфицирование ВГС сильно недооценивается.

Российская Федерация имеет самое большое бремя педиатрического гепатита С в Европейском регионе Всемирной организации здравоохранения: по оценкам, 118 000 детей живут с ХГС [101]. Данные с разбивкой по возрасту показывают, что у подростков старшего возраста (15–19 лет) показатели распространенности ХГС были выше (9/100 000 в 2016 г.), чем у более молодых подростков и детей (1,7/100 000 в возрасте 7–14 лет; 3,3/100 000 детей в возрасте от 1 до 6 лет и 2,5/100 000 детей в возрасте до 1 года) [8].

В России острый ВГС у детей обнаруживается редко и составляет 0,55 случаев на 100 тыс. детского населения, а в структуре всех острых гепатитов доля детей, больных острым ВГС, не превышает 1-2% [4, 23]. В настоящее время ХГС преобладает в этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев ХВГ. Число зарегистрированных случаев и заболеваемость ХГС на территории РФ составила в 2019 г. – 45262 (30,82 на 100 тыс. нас.), среди детей в возрасте 0-17 лет – 381 (1,31 на 100 тыс. нас.), 0 - 14 лет – 268 (1,04 на 100 тыс. нас.) [4, 23].

ВГС-инфекция в детском возрасте отличается от инфекции, приобретаемой в более позднем возрасте: различными путями, включая способы передачи, скоростью спонтанного излечения или прогрессирования фиброза, потенциальной продолжительностью хронической инфекции при приобретении при рождении и, что немаловажно, доступными терапевтическими опциями.

В настоящее время идентифицировано шесть различных генотипов ВГС. У взрослых генотип 1, подтипы 1a и 1b, а также генотип 2, подтипы 2a, 2b и 2c представляют собой наиболее распространенные варианты в западных

странах. Генотип 3 ВГС широко распространен в Южной и Восточной Азии, а подтип 3а распространен среди внутривенных наркоманов из Европы; генотип 4 в Северной Африке и на Ближнем Востоке; генотип 5 в Южной Африке; и генотип 6 в Азии [133]. Хотя у детей были идентифицированы все шесть генотипов, надежные эпидемиологические отчеты о ХГС у детей и подростков отсутствуют. Пораженные дети часто демонстрируют аналогичные модели регионального распределения, которые описаны у взрослых [48].

Существуют данные по распределению генотипов ВГС у детей в РФ (генотип 1 - 59%, генотип 3 - 37%), что было сходным с таковым у российских взрослых [163]. Основными факторами передачи ВГС является кровь и ее компоненты. В меньшей степени другие биологические жидкости, такие как сперма и вагинальный секрет.

Выделяют естественные механизмы инфицирования ВГС: вертикальный (трансплацентарный, интранатальный, постнатальный) и горизонтальный (встречается у подростков при сексуальных контактах), а также искусственный механизм инфицирования (инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи - пострансфузионный, катетерассоциированный, постинъекционный) [46]. К группе риска относятся дети с онкогематологическими заболеваниями, дети отделений реанимации и интенсивной терапии, с хроническими заболеваниями, часто госпитализирующие в лечебно-профилактические учреждения. К основным медицинским манипуляциям, при которых возможно инфицирование ВГС, относятся переливание крови или ее компонентов, пересадка органов или тканей, процедуры гемодиализа (высокий риск), а также различные парентеральные вмешательства [116]. К немедицинским манипуляциям относят: инъекционное введение наркотических средств (наибольший риск), а также парамедицинские вмешательства – нанесение татуировок, пирсинга, проведение косметических, маникюрных, педикюрных и других процедур с использованием контаминированных ВГС инструментов и иногда особые ритуальные обряды у отдельных этносов. Однако в детском возрасте

парамедицинские вмешательства практически не имеют место, за исключением отдельных случаев детей подросткового возраста [46].

Большинство детей с ХГС в России заражаются вертикально от инфицированных матерей, что составляет две трети новых случаев инфицирования [109, 70]. 60-65% детей с ВГС инфицированы путем передачи инфекции от матери ребенку [163, 157]. Около 7% лиц, находящихся на попечении, имели коинфекцию ВИЧ/ВГС [163].

Механизмы, ведущие к перинатальной передаче ВГС, в настоящее время недостаточно изучены. К факторам, увеличивающим риск передачи ВГС от матери к ребенку, относятся длительный контакт с материнской кровью, высокий уровень вирусной нагрузки ВГС во время беременности и коинфекция с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [157]. Хотя некоторые исследования поставили под сомнение данные предположения. Недавний метаанализ пришел к выводу, что коинфекция ВИЧ у матери является наиболее важной детерминантой риска перинатальной передачи ВГС [167]. Данный факт значительно повышает риск вертикальной трансмиссии ВГС (до 10,8-19,4%), когда частота перинатального инфицирования возрастает в 3-4 раза по сравнению с когортой детей, рожденных ВИЧ-негативными женщинами [53, 167, 97, 143]. При коинфекции ВИЧ и ВГС имеет место ускоренное прогрессирование ВИЧ-инфекции с неблагоприятным исходом.

К настоящему времени накоплено достаточно информации и о передаче ВГС при бытовом общении в семье – скрытое гемоконтактное инфицирование через микротравмы наружных покровов. По данным ВОЗ, вероятность инфицирования в семье может достигать 7% [168]. Передача вируса от инфицированной матери к ребенку возможна во время беременности и родов (риск 1-5%). Но вероятность инфицирования новорожденного значительно возрастает при высоких концентрациях ВГС в сыворотке крови матери (7- 12%), а также при наличии у нее ВИЧ-инфекции

(14-16%) [112, 162, 167]. Исследования последних лет показали, что грудное вскармливание не влияет на частоту инфицирования детей [12, 70, 123].

В 90-95% случаев заболевание в раннем детском возрасте протекает в безжелтушной, субклинической и инаппарантной формах с высокой частотой хронизации. По данным всех исследователей частота хронизации ВГС-инфекции высокая от 40-56% до 81% и более [7, 12, 167, 70]. В детском возрасте хронизация наиболее часто формируется как первично-хронический процесс при вертикальном инфицировании ребенка от матери.

В течение первых двадцати лет после инфицирования ВГС большинство детей имеют почти нормальную гистологическую картину печени [95]. Однако у некоторых детей уже через 1 год после заражения было выявлено прогрессирующее поражение органа [95]. От 1% до 4% детей с ХГС имеют риск развития цирроза печени, тогда как фиброз и тяжелое воспаление может возникнуть у 15% с ХГС [96, 95]. Факторами риска развития цирроза у детей с ХГС является коинфекция облигатными (HBV, HDV, HGV, TTV) и факультативными (CMV, EBV, HSV 1,2,6 и др.) гепатотропными вирусами. Продвинутое стадии фиброза печени у детей с ХГС развиваются при наличии у них сопутствующей патологии (гематологических заболеваний, ожирения, онкопатологии, коинфекции с ВИЧ, ВГВ) [91, 117].

1.1.3. Поражения печени другой этиологии на фоне ВИЧ-инфекции

Цитомегаловирусная инфекция. Немаловажной причиной поражения печени у ВИЧ-позитивных детей является цитомегаловирусная инфекция.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом герпеса 5-го типа, характеризующееся поражением различных органов и систем, с формированием длительной персистенции вируса в организме человека в связи со сложным иммунологическим ответом.

От 40% до 60% населения развитых стран инфицированы ЦМВ, тогда как распространенность ЦМВИ в развивающихся странах составляет 80% среди детского населения и практически 100% взрослого населения [51].

Серораспространенность ЦМВ различается в зависимости от региона и выше в группах населения с низким социально-экономическим статусом. В Соединенных Штатах распространенность ЦМВ линейно увеличивается с возрастом: инфицированы 36% лиц в возрасте 6–11 лет, 50% лиц в возрасте 30 лет и 91% лиц в возрасте 80 лет [151]. В Африке ЦМВ приобретается раньше, при этом, чаще всего инфицирование происходит в младенчестве [146].

Частота внутриутробной передачи ЦМВ колеблется в пределах 0,2–2,2%, в среднем составляя 1% в популяции [99].

Источником ЦМВИ является человек (больной или носитель). Пути инфицирования: контактный, воздушно-капельный, вертикальный (трансплацентарный, интранатальный, во время грудного вскармливания). Кроме того, заражение может происходить парентерально, в том числе при переливании препаратов крови, данный факт крайне важен с учетом того, что гемотрансфузии зачастую проводятся тяжелым, ослабленным в иммунном смысле пациентам [51].

Тяжелые жизнеугрожающие формы ЦМВИ развиваются у иммунокомпроментированных групп пациентов с врожденным или приобретенным иммунодефицитным состоянием (ВИЧ, онкопатология, прием цитостатиков и высокоактивной биологической терапии) [51].

Среди детей, рожденных от ВИЧ-позитивных матерей, риск врожденной ЦМВИ колеблется от 2,3 до 5,6 % у неинфицированных младенцев, контактировавших с ВИЧ, и от 4,3 до 29 % у ВИЧ-инфицированных младенцев [88, 76]. В условиях иммуносупрессии матери материнский иммунный ответ ЦМВ менее способен предотвратить как передачу, так и врожденное заболевание. Низкое количество клеток CD4 у матери и/или

высокая вирусная нагрузка РНК ВИЧ, а также ВИЧ-инфекция у младенцев связаны с повышенным риском врожденного ЦМВ [150, 88].

Одним из основных органов-мишеней для ЦМВ является гепатобилиарная система [51].

Поражение гепатобилиарной системы при ЦМВИ может проявляться в виде холангита, гепатита, внутридолькового холестаза, цирроза печени. На первом месте среди всех циррозов печени инфекционной природы у детей старше 1 месяца жизни находятся циррозы печени, связанные с ЦМВИ [51, 113, 106].

Сообщения о гепатите, вызванном цитомегаловирусом, редки, особенно у иммунокомпетентных лиц [103]. ЦМВ-гепатит составляет до 1-6% в этиологической структуре острых гепатитов вирусной этиологии [141].

Большая часть медицинской литературы, в которой ЦМВ рассматривается как возбудитель гепатита, касается либо носителей с ослабленным иммунитетом, либо реципиентов ортотопической трансплантации печени. В этих случаях заболеваемость ЦМВ-гепатитом колеблется от 2–17% до 34% [103].

До 40% всех гепатитов, которые встречаются в период новорожденности, это гепатиты ЦМВ-этиологии [77].

При реактивации ЦМВИ у детей с ВИЧ-инфекцией возможен широкий спектр патологических проявлений – от скудной клинической симптоматики до тяжелых диссеминированных форм. Чаще поражаются печень (ЦМВ-гепатит с холестатическим компонентом) и легкие (интерстициальная пневмония) [26]. Среди ВИЧ-позитивных детей Самарской области ЦМВ-гепатит развивался у 8,9% инфицированных ЦМВ [26].

При врожденном ЦМВ-гепатите чаще всего развивается первично-хронический процесс, тогда как приобретенный ЦМВ-гепатит чаще протекает остро и заканчивается полным восстановлением функции органа [51, 57, 164].

Поражение печени при ЦМВИ часто сочетается с другими пороками развития: атрезией желчевыводящих путей, поражением нервной системы, легких, почек и др.

«Визитной карточкой» ЦМВ-гепатита является затяжная желтуха, холестаз, ранний дебют болезни с повышением уровня трансаминаз [42].

В исследовании Ушаковой Р.А. с соавторами, 2014, в котором принимало участие 43 ребенка с ЦМВ-гепатитом, отмечалось увеличение размеров печени в 95% случаев, селезенки – в 74%, наблюдалось повышение уровней АЛТ и АСТ в 2-3 раза [42].

Описан острый фульминантный гепатит, вызванный ЦМВ, требующий экстренной трансплантации печени у иммунокомпетентного пациента, что является редким явлением [78]. Чаще наблюдаются спорадические случаи ЦМВ-гепатита, не приводящие к фульминантной печеночной недостаточности [103]. Как и в большинстве зарегистрированных случаев, заболевание проявляется аномальными печеночными тестами, в том числе небольшим повышением общего билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, а также одновременным повышением уровней АЛТ и АСТ, не превышающим нормальные значения в 5 раз [103].

Вагонер М. с соавторами, 2022, сообщают о случае острого ЦМВ-гепатита у ранее здоровой 18-месячной иммунокомпетентной девочки с сопутствующим гемофагоцитарным- лимфогистиоцитозом, потенциально опасным для жизни состоянием, которое является результатом гиперактивации иммунной системы, приводящим к поражению многих систем и органной недостаточности.

Поражения печени туберкулезной этиологии редко встречаются в детском возрасте, в основном описаны у взрослых пациентов. В исследовании Шахильдяна В.И. с соавторами, в которое были включены 59 ВИЧ-инфицированных пациентов с поражением печени различной этиологии, наибольшую группу больных составили пациенты, страдавшие генерализованным туберкулезом (25 человек, 42,4% от общего количества

больных с печеночной патологией). Среди всех умерших больных туберкулезом поражение печени имело место в 26,3% случаев, в том числе, при генерализованной форме заболевания – 80,6% случаев [32].

Авторы отмечают, что клинические проявления, обусловленные собственно поражением печени, при туберкулезе были скудны. Наряду с характерными для туберкулезной инфекции симптомами интоксикации (повышение температуры до 39.0 – 39.5, потливость, ознобы) имело место увеличение печени в пределах 2 – 6 см ниже края правой реберной дуги, у ряда пациентов — увеличение селезенки. Желтуха была лишь у двух больных [32].

Токсоплазменные поражения печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Согласно исследованиям Перегудовой А.Б., 2013, в структуре вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции токсоплазмоз занимает третье место (наряду с пневмоцистной пневмонией) после туберкулеза и ЦМВИ и составляет 7,4% [29]. Однако значимо чаще у данных пациентов отмечаются токсоплазменные поражения нервной системы в виде церебрального токсоплазмоза.

В исследовании Шахильдяна В.И. с соавт., описано поражение печени токсоплазменной этиологии у четырех взрослых пациентов. Все случаи поражения печени были установлены посмертно. При морфологических исследованиях отмечено большое количество токсоплазменных цист в синусоидах и паренхиме печени среди фокусов коагуляционных некрозов. При токсоплазменном гепатите могли формироваться гранулемы. При жизни больных лишь у одного отмечали иктеричность склер и незначительное увеличение печени [32].

Токсические поражения печени у детей. Помимо поражения печени вирусной этиологии важным фактором возможного повреждения гепатобилиарной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов является прием АРТ.

Применение антиретровирусной терапии значительно снизило заболеваемость и смертность людей, живущих с ВИЧ, во всем мире [68]. Благодаря внедрению АРТ, ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных в настоящее время приближается к продолжительности жизни населения в целом [63]. Однако антиретровирусные препараты связаны как с краткосрочной, так и с долгосрочной токсичностью, включая гепатотоксичность, которая может быть опасной для жизни [115]. Повышение уровня печеночных ферментов в сыворотке крови было описано в связи с приемом всех основных классов АРТ [138]. Новые антиретровирусные препараты часто переносятся лучше, чем те, которые первоначально были одобрены на ранних стадиях эпидемии ВИЧ. Несмотря на то, что профиль безопасности улучшился, побочные реакции на лекарства все еще возникают [67].

Как орган, в первую очередь ответственный за метаболизм многих лекарств, печень является частой мишенью для лекарственного поражения. Это относится и к антиретровирусным препаратам [135]. Гепатотоксичность является потенциальным фактором риска плохой приверженности к АРТ, что является основным риском развития лекарственно-устойчивых штаммов вируса. Кроме того, несоблюдение режима лечения является основным риском вирусологических и иммунологических неудач, что может создать сложную ситуацию для принятия врачебных решений [60].

В исследовании Qin Fengxiang, 2019, с соавторами у ВИЧ-инфицированных пациентов, проживающих в Китае, получающих антиретровирусное лечение, с нормальной исходной функцией печени и без инфекции ХГВ/ХГС повреждение печени развивалось в 12,41% случаев. Наибольшая частота поражения печени наблюдалась у больных с 6–12-месячной АРТ [135].

1.2. Особенности клинических проявлений при остром и хроническом гепатите С у детей

При внутриутробном инфицировании ВГС в первые 12 недель (главным образом 15-75 дней) при высокой вирусной нагрузке (ВН), при наличии патологии фетоплацентарного комплекса (хроническая внутриутробная гипоксия плода, задержка внутриутробного развития, плацентит) возможно прерывание беременности в ранние сроки [45]. При продолжающейся инфекции у матери при высокой ВН в сроки от 75 до 180 дней внутриутробного периода плода возможно развитие ранних фетопатий, приводящих к позднему прерыванию беременности или аномалиям развития печени и желчевыводящих путей [5, 24]. При продолжающейся инфекции у матери при высокой ВН в сроки более 180 дней внутриутробного периода плода возможно развитие фетального ВГС или, что наблюдается крайне редко при отсутствии коморбидной патологии фетального ВГС-цирроза печени [7, 112].

Острая инфекция ВГС обычно протекает бессимптомно, но может вызывать недомогание, тошноту и боль в правом верхнем квадранте с последующим потемнением мочи и желтухой, что клинически неотличимо от любого другого острого вирусного гепатита [45].

У пациентов с манифестной формой ОГС вероятность спонтанного выздоровления выше, чем у пациентов с бессимптомной формой. Считается, что развитие симптомов отражает более устойчивый иммунный ответ, направленный на вирус, что приводит к быстрому снижению РНК ВГС и увеличивает вероятность элиминации.

Хотя фульминантная печеночная недостаточность, вызванная ВГС, возможна, но встречается крайне редко, зарегистрирован только один случай среди первых 348 детей, включенных в базу данных Исследовательской группы по острой печеночной недостаточности у детей [58].

В 90-95% случаев острый ВГС в раннем детском возрасте протекает в безжелтушной, субклинической и инаппарантной формах с высокой частотой хронизации - от 40-56% до 81% и более [7, 167].

ХГС по большей части протекает также бессимптомно [45]. Либо симптомы неспецифичны и включают утомляемость, прерывистую боль в правом подреберье и боль в суставах, а также общее недомогание со снижением качества жизни.

Согласно данным Европейской педиатрической сети по вирусу гепатита С у детей, заразившихся инфекцией в перинатальном периоде, примерно в 10% случаев была обнаружена гепатомегалия в течение первых 4 лет жизни; однако ими же было подтверждена низкая общая распространенность клинических признаков и симптомов, связанных с ХГС, в течение первых 15 лет жизни. У большинства детей, инфицированных ВГС, наблюдается периодическое или постоянное повышение активности печеночных трансаминаз. В двух крупных итальянских исследованиях (194 и 332 ребенка) уровни аланинтрансферазы (АЛТ) были постоянно повышены у 42-45% пациентов, нормальные или нормализованные у 8-23% и периодически аномальные у 35-41% пациентов [71, 136]. Важно отметить, что уровни аминотрансфераз не коррелируют с гистологической тяжестью [71].

ВГС является гепатотропным вирусом; однако хроническая инфекция ВГС может привести к общему ухудшению здоровья, при этом у 40-74 % взрослых пациентов отмечается та или иная форма внепеченочных проявлений [96, 93]. Они могут проявляться задолго до стадии прогрессирующего заболевания печени и включать неспецифические симптомы, такие как утомляемость, тошнота, боль в животе или опорно-двигательном аппарате, потеря веса и нейропсихиатрические симптомы, включая депрессию, раздражительность и недомогание; и более специфические проявления, такие как криоглобулинемический васкулит, лимфопролиферативные заболевания, такие как В-клеточная неходжкинская лимфома, заболевание почек, сахарный диабет II типа, цереброваскулярные и

сердечно-сосудистые нарушения, поздняя кожная порфирия и красный плоский лишай.

Подобные проявления, хотя и описаны, но менее распространены у детей с ВГС-инфекцией [157]. Например, мембранопролиферативный гломерулонефрит, наиболее распространенное заболевание почек, связанное с инфекцией ВГС у взрослых, был зарегистрирован только у трех детей [90, 127, 139]. Дисфункция щитовидной железы и аутоиммунное заболевание щитовидной железы встречаются редко, но у детей были описаны тиреоспецифические антитела, субклинический гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит [62, 161, 145]. В отличие от взрослых криоглобулинемия, васкулит и кожная порфирия у детей не регистрируются [61].

В итальянском исследовании у 6 из 332 (1,8%) инфицированных детей развилась портальная гипертензия в виде асцита и кровотечения из варикозно расширенных вен. У двух из них эти симптомы и признаки проявились в раннем возрасте (2 и 5 лет), а у остальных 4-х старше в возрасте 11-15 лет. В другом европейском исследовании только у 0,5% (у одного из 194 инфицированных детей) развилась декомпенсация заболевания печени и потребовалась трансплантация печени в возрасте 19 лет. Все эти дети были инфицированы ВГС генотипа 1a [71, 111, 136].

В США описаны 7 из 91 изученного пациента со средним возрастом 11 лет, у которых было тяжелое поражение печени [108]. В другом исследовании были зарегистрированы 2 случая гепатоцеллюлярной карциномы у подростков в возрасте 14 лет [114].

В течение 5 лет у 10-20% инфицированных ВГС пациентов с циррозом печени происходит клиническая декомпенсация, что проявляется портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода, асцитом, энцефалопатией, а также коагулопатией.

В ходе медицинского осмотра возможно выявить признаки терминальной стадии заболевания печени, в том числе: атрофия височных мышц, цианоз, желтуха, увеличение околоушной железы, пальмарная эритема, контрактура

Дюпюитрена, гинекомастия, маленькие яички, печеночный неприятный запах, отек лодыжек, анасаркой и жидкостным дрожанием, паукообразные невусы, петехии, скудное оволосение на теле, варикозное расширение околопупочных вен в виде головы медузы, околопупочная грыжа, гепатоспленомегалия [44].

1.3. Механизмы формирования фиброза и цирроза печени.

Прогнозирование формирования фиброза

1.3.1. Патогенез формирования фибротических изменений в печени

Фиброз печени (ФП) – это динамический процесс, характеризующийся типичным каскадом событий, возникающих в результате повреждения печеночной ткани и сопровождающихся мобилизацией клеток воспаления, продуцирующих медиаторы межклеточного взаимодействия, которые вызывают прямую или косвенную активацию звездчатых клеток (ЗК) печени и их трансформацию в миофибробласты – главные продуценты фиброзной ткани во внеклеточном матриксе печени [49].

Печеночный фиброгенез – это медленно прогрессирующее патологическое состояние, длящееся многие годы и даже десятилетия, развивающееся при различных хронических заболеваниях и повторных повреждениях печеночной ткани. ФП способен привести к циррозу печени и его осложнениям, таким как асцит, портальная гипертензия, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, энцефалопатия, а также гепатоцеллюлярная карцинома [3, 19].

Формирование фиброза печени является следствием нарушений баланса между процессами синтеза и распада экстрацеллюлярного матрикса с преобладанием процессов образования внеклеточных матричных компонентов [30]. Существует несколько классов молекул внеклеточного матрикса: коллагены I и III типов и коллаген базальной мембраны IV типа,

фибронектин и ламинин, матриксные металлопротеиназы (ММП) из семейства цинкзависимых эндопептидаз количество которых при фиброгенезе в печени многократно возрастает, вследствие чего развивается склероз синусоидов и формируются артерио-венозные шунты.

Важнейшим клеточным участником фиброгенеза в печени являются звездчатые клетки, которые располагаются в пространстве Диссе между эндотелиальными клетками и поверхностью гепатоцитов, обращенной к синусоиду. При действии различных повреждающих агентов ЗК активируются, на их поверхности увеличивается количество рецепторов к цитокинам, стимулирующим пролиферацию и фиброгенез [41].

Активация ЗК осуществляется путем воздействия на них различных медиаторов, непосредственно участвующих в реализации воспаления, главными из них являются: активные формы кислорода (АФК), альдегиды, инсулиноподобный фактор роста-1, секретируемые поврежденными гепатоцитами; цитокины – тромбоцитарный фактор роста (ТрФР), фактор роста фибробластов (ФРФ), трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (ТФР $\beta 1$), фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 (ИЛ1), АФК, продуцируемые клетками Купфера и моноцитами; ТрФР, ФРФ, ИЛ 1, ТФР $\beta 1$, оксид азота, эндотелин, АФК, продуцируемые клетками эндотелия синусоидов печени; интерферон γ , секретируемые тромбоцитами [41]. Интенсивность и направленность молекулярных реакций с участием этих соединений определяют состав и особенности накопления элементов экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к избыточному развитию патологической соединительной ткани в печени с формированием ее фиброза и цирроза [44, 41].

В ходе формирования фиброза печени отмечается последовательный ряд изменений: активация звездчатых клеток печени с изменением их фенотипа; окислительный стресс; действие протеаз, активирующих макрофаги печени и эндотелий синусоидов, которые начинают продуцировать биологически активные вещества – провоспалительные

цитокины (ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6), оксид азота (NO), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), стимулирующий синтез коллагена, активатор плазминогена, эндотелин-1, сосудистый эпителиальный фактор роста, тромбин, фактор роста фибробластов и трансформирующий фактор роста ($TGF\beta 1$), способствующих развитию и прогрессированию фиброза печени [49]. При этом происходит трансформация звездчатых клеток печени и портальных фибробластов в миофибробласты [54, 166]. Со стороны противofiброзных факторов выступают ИЛ-10, а также интерферон (ИФН)- α , ИФН- γ и фактор роста гепатоцитов [14, 65].

Маммаев С. Н., с соавт. изучили роль профиброгенных цитокинов – ТФР $\beta 1$ и тканевого ингибитора матриксной металлопротеазы-1 (ТИМП-1) у 63 больных ХГС и установили статистически значимую прямую связь ($p < 0,01$) между содержанием вышеуказанных цитокинов и индексом фиброза ($r = 0,76$ и $r = 0,69$ соответственно) [22].

Крымские исследователи показали роль ТФР $\beta 1$ в развитии фиброгенеза, а также достоверное повышение ФНО- α и ИЛ-4 у пациентов с ХГС [18].

Блинов Д.Е. с соавт., 2021, показали патогенетические механизмы фиброза печени при хроническом вирусном гепатите. При повреждении печени выделяются провоспалительные цитокины, а также биологически активные вещества: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, оксид азота, эндотелин, SMAD3-белок [2]. Эти вещества приводят к активации клеток Ито, которые в свою очередь вырабатывают два вида БАВ, которые участвуют в процессе фиброгенеза, это ТФР $\beta 1$ и ТрФР. Главной целью активированного ФНО- α в процессе фиброгенеза, являются митохондрии, которые погибают при воздействии данного фактора, что сопровождается выходом из них активных форм кислорода и других факторов, приводящие к гибели клетки. Также ФНО- α увеличивают продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, тем самым усиливают некроз гепатоцитов. ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 образуются в активированных клетках Купфера и оказывают дополнительное

влияние на трансформацию клеток Ито в фибробласты и миофибробласты [2].

Фиброз печени – это обратимый процесс, но только при условии своевременного удаления этиологического и/или патогенетического фактора.

1.3.2. Формирование фиброза печени при ВИЧ-инфекции

Фиброз печени является обратимой реакцией на устойчивое гепатоцеллюлярное повреждение, которое приводит к увеличению отложений экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в перисинусоидальной области (пространстве Диссе) печеночными миофибробластами [129, 105]. Прогрессирующее накопление ЭЦМ нарушает кровоток через синусоиды, поскольку нормальная паренхиматозная архитектура рассекается фиброзными перегородками. В то время как массив печеночных клеток участвует в фиброгенезе, печеночные звездчатые клетки являются основными драйверами [140].

Хроническое повреждение печени вызывает воспалительную среду, которая способствует трансдифференциации покоящихся звездчатых клеток в активированные, хемотаксические, продуцирующие ЭЦМ миофибробласты [129].

Многими авторами отмечено, что ВИЧ-инфекция ускоряет формирование фиброза печени при ВГС [140, 129, 132, 87].

Механизмы формирования фиброза изучены Jeungraјan A.J., с соавт., 2020 (рис. 1) [129].

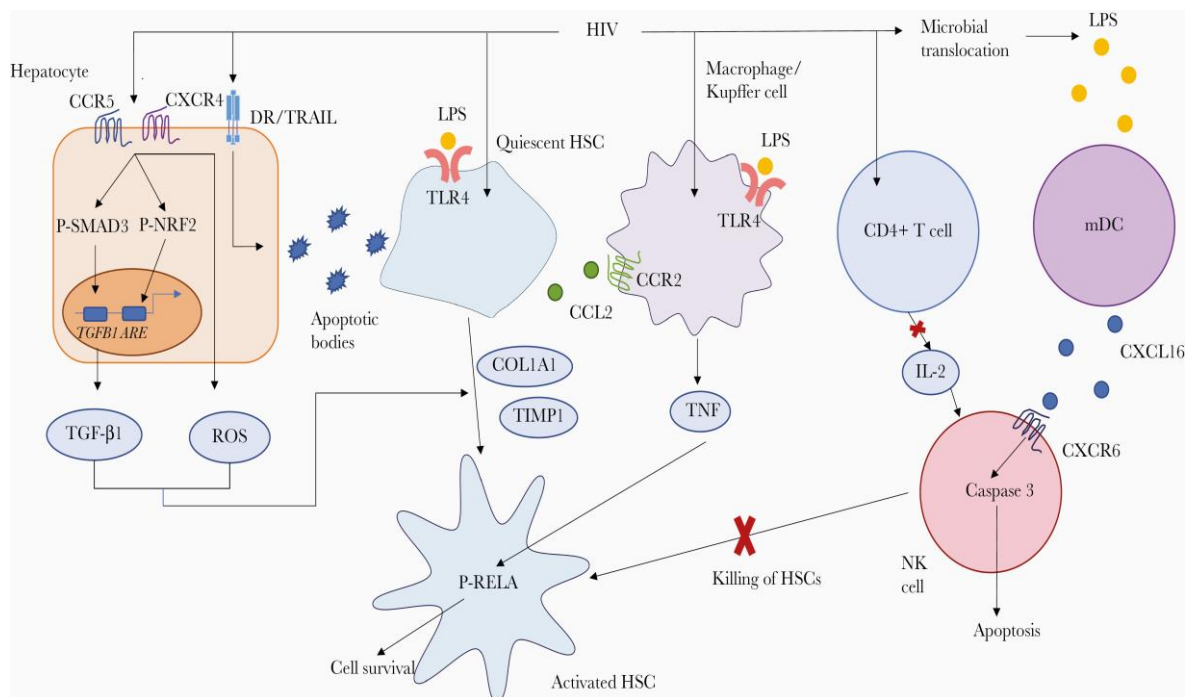


Рис. 1. ВГС и ВИЧ-ассоциированные профибротические пути
[Jeyarajan A.J., с соавт., 2020].

ВИЧ индуцирует выработку активных форм кислорода и фосфорилирование ядерного фактора 2 в гепатоцитах, что активирует экспрессию элементов антиоксидантного ответа и трансформирующий фактор роста. ВИЧ-инфекция также может привести к апоптозу гепатоцитов и последующему эффероцитозу макрофагами и печеночными звездчатыми клетками, что в конечном итоге способствует их трансдифференциации в миофибробласты, продуцирующие ЭЦМ. ВИЧ может непосредственно активировать печеночные звездчатые клетки и макрофаги и инициировать высвобождение цитокинов, которые усиливают иммунный ответ [129]. Важно отметить, что макрофаги и печеночные звездчатые клетки также экспрессируют толлоподобный рецептор 4 и чувствительны к активации липополисахаридов, циркулирующие уровни которых повышены у ВИЧ-инфицированных пациентов из-за микробной транслокации. Внутривнутрипеченочное накопление липополисахаридов также увеличивает секрецию хемокинов миелоидными дендритными клетками, которые функционируют для привлечения цитотоксических NK-клеток в печень.

Однако гибель NK-клеток увеличивается, что позволяет выживать активированным печеночным ЗК. CD4 Т-клетки могут также регулировать активность NK-клеток путем секреции IL-2; однако у ВИЧ-инфицированных пациентов эти клетки являются дефектными, препятствуя клиренсу активированных печеночных ЗК [129].

1.3.3. Цирроз печени у детей

Цирроз печени (ЦП) – основная причина летальных исходов, ассоциированных с гепатологическими заболеваниями в современном мире [52, 66, 59]. Несмотря на наличие эффективных вмешательств по профилактике и лечению гепатитов В и С, они по-прежнему остаются основной причиной бремени цирроза во всем мире, особенно в странах с низким уровнем дохода [160].

Более чем у 50% больных манифестация болезни происходит на этапе декомпенсации, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания, где в 70% случаев единственным методом рассматривается трансплантация печени, проведение которой весьма ограничено [15].

Необратимый процесс в ткани печени сопровождается закрытием функциональных межклеточных пространств, нарушением обмена между кровью, поступающей через систему воротной вены и гепатоцитами, что приводит к гипоксии. В результате расширения пространств Диссе, заполненных коллагеновыми волокнами, капилляризации синусоидов, возникает блокада кровотока в системе воротной вены. Это приводит к повышению в ней давления и развитию портальной гипертензии [50].

Для цирроза печени характерными морфологическими признаками являются нарушение архитектоники органа и наличие регенераторных узлов (рис.2).

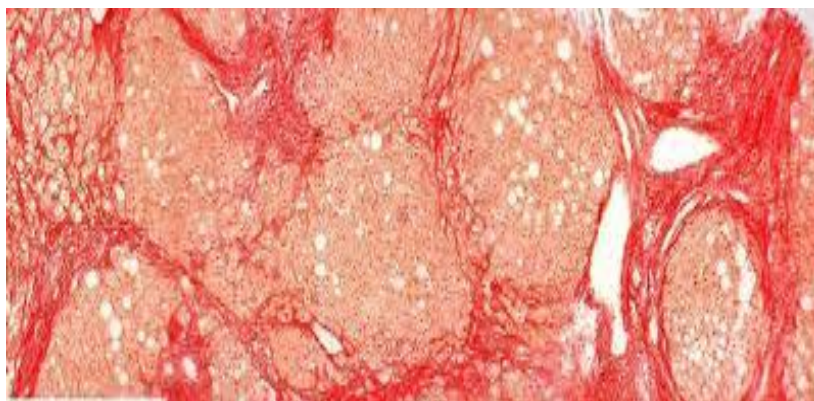


Рис. 2. Цирроз печени в исходе гепатита. Нарушена архитектоника органа. Ложные дольки разделены широкими соединительнотканными септами. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Увеличение×90 [Винницкая Е.В., соавт. 2019].

Узбекские исследователи изучили структуру ЦП вирусной этиологии у 148 детей: установлена высокая частота микст-инфекции (77,1% против 22,9% моноинфекции, $p < 0,001$). При микст-инфекции выявлялись такие сочетания как HBV + HCV (17,7%), HBV + HDV (23,7%) и HBV + HCV + HDV (35,6%) [15].

Симптомы цирроза печени у детей и подростков малоспецифичны. У педиатрических пациентов первым признаком цирроза печени может быть низкая прибавка массы тела, слабость, потеря аппетита, субфебрилитет, а также более специфические признаки – преходящая желтуха, легкий кожный зуд, носовые кровотечения, тяжесть в правом подреберье, изменение плотности печени при пальпации, гипербилирубинемия, гиперферментемия [44].

Частыми осложнениями ЦП, определяющими прогноз заболевания, являются энцефалопатия, кровотечения из варикозно-расширенных вен (ВРВ) с развитием печеночной комы, гепаторенальный синдром и присоединение бактериальной инфекции [73].

Лечение портальной гипертензии вследствие ЦП у детей и подростков основано на методах, разработанных для взрослых. Терапевтическое ведение

пациентов с ЦП и острой хронической печеночной недостаточностью основано на поддержке различных органных функций. Гемодиализ/плазмаферез могут служить у некоторых пациентов в качестве промежуточной терапии перед трансплантацией печени [44].

1.3.4. Прогнозирование формирования фиброза

ХГС у детей характеризуется малосимптомным течением с медленным прогрессированием заболевания. Однако у трети этих пациентов по достижению взрослого возраста формируются жизнеугрожающие осложнения [46]. Гистологическое течение заболевания непредсказуемо, несмотря на то, что большинство детей до достижения взрослого возраста не имеют признаков выраженного фиброза, описаны случаи развития декомпенсированного цирроза печени и даже гепатоцеллюлярной карциномы у детей до 3-х лет.

Как правило, прогрессирующий фиброз развивается у детей в случае наличия у них коморбидной патологии (гематологических заболеваний, ожирения, онкопатологии, коинфекции ВГС + ВИЧ, ВГС + ВГВ и др.) [46]. По результатам британского исследования, к 33 годам цирроз печени имеет треть пациентов, инфицированных в детстве, независимо от пути инфицирования [94].

«Золотым стандартом» в диагностике хронических заболеваний печени принято считать пункционную биопсию печени (ПБП), которая до недавнего времени являлась единственным методом исследования, позволяющим адекватно оценить степень поражения печени [44, 34] (рис. 3, 4).

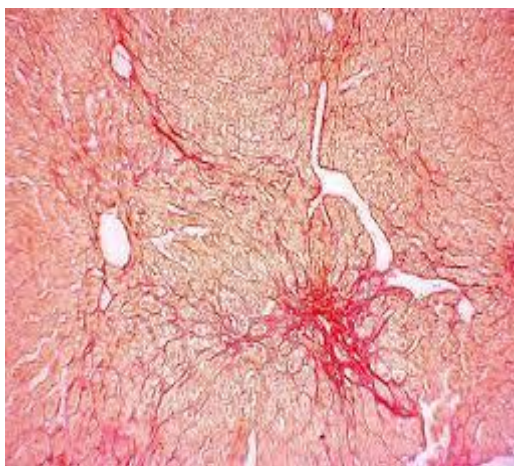


Рис. 3. Фиброз портальных трактов и формирование соединительнотканых септ. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Увеличение×120. [Винницкая Е.В., соавт. 2019].

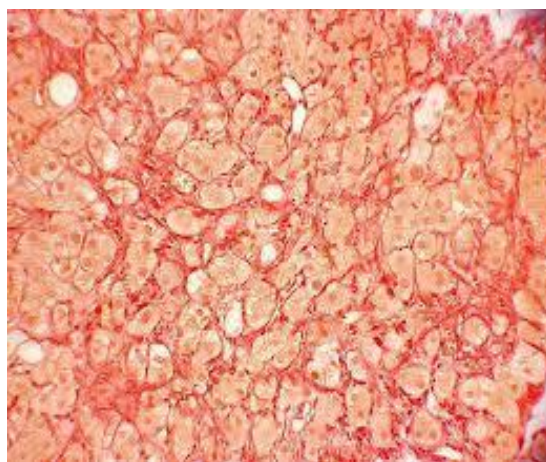


Рис. 4. Диффузный перигепато-целлюлярный фиброз. Все гепатоциты окружены пучками коллагеновых волокон. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. Увеличение×300.

Несмотря на высокую достоверность результатов, проведение ПБП имеет ряд ограничений в детской практике и риск развития осложнений, особенно у пациентов с тяжелым поражением печени, сопровождающимся нарушениями гемостаза. Также проведение пункционной биопсии не исключает получения мало- и неинформативных биоптатов. Одной из частых причин отказа родителей от данной процедуры является проведение биопсии печени у детей на фоне наркоза [1].

В условиях педиатрической клиники ПБП рекомендуется выполнять только в том случае, если иные, неинвазивные методы исследования не позволяют сформулировать точный диагноз. В связи с этим в настоящее время наметилась тенденция к сужению показаний к ПБП при хронических болезнях печени у детей, а если она и проводится, то, как правило, однократно – с целью первичной диагностики заболевания [1, 41].

В последние годы активно ведутся разработки неинвазивных методов диагностики фиброза в нескольких направлениях.

Одним из таких направлений является эластография печени, которая позволяет получить количественную оценку эластичности для диагностики

фиброза и цирроза у больных с любыми заболеваниями печени [11,55] (рис.5).



Рис. 5. Транзиентная эластография печени

Принцип метода основан на использовании колебаний низкой чистоты, генерируемых ультразвуковым преобразовательным датчиком, которые передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны. Суммарный объём подвергающейся исследованию печёночной ткани составляет в среднем 6 см^3 , что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени. Основными преимуществами данного метода перед пункционной биопсией печени является его простота, дешевизна, информативность на любой стадии фиброза, возможность применения как скрининг-метода для пациентов из групп риска, а также возможность использования в амбулаторных условиях [3,19].

Методика исследования: выбирается участок печени, свободный от сосудистых структур, диаметром более 5 мм, однородной структуры. После установки датчика выполняется 10 достоверных замеров, по результатам

которых программой вычисляется средняя величина эластичности печени. Полученный результат выражается в килопаскалях (кПа), что позволяет определить стадию фиброза печени (по шкале METAVIR).

Система METAVIR: а) фиброз отсутствует (0 баллов); б) расширение портальных трактов, но без образования септ (1 балл); в) расширение портальных трактов с единичными порто-портальными септами (2 балла); г) мостовидный фиброз, порто-портальные и порто-центральные септы (3 балла); д) цирроз печени (4 балла).

Горячева Л.Г., с соавторами проанализировали результаты эластографии у 77 пациентов с хроническими диффузными поражениями печени, среди которых: вирусные гепатиты В, С, D – 50, аутоиммунные – 16, обменные заболевания – 6, неонатальные гепатиты – 5 человек. У больных вирусным гепатитом В и С со средней длительностью болезни $9,8 \pm 0,7$ лет отмечалась минимальная степень фиброза (F0-1) и низкая цитолитическая активность; вирусным гепатитом D – F2, при уровне гиперферментемии до 4–5 норм, и анамнезе заболевания – $10,3 \pm 1,8$ лет. Признаки умеренного фиброза (F2) у пациентов с метаболическими поражениями печени формировались к $11,6 \pm 0,8$ годам. При аутоиммунных гепатитах отмечена выраженная степень фиброза (F3) с длительностью заболевания $5,6 \pm 0,5$ лет и показателях АЛТ до 3 норм. Неонатальные гепатиты с анамнезом заболевания $0,9 \pm 0,3$ года, характеризовались максимально высокими показателями цитолиза и развитием фиброза (F3-4) в 80% случаев [11, 55].

На 20-й Международной конференции по СПИДу (Мельбурн, июль 2014 г.) были представлены результаты транзиторной эластографии, среди 54 детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС 17 (39%) имели фиброз печени 2 степени по METAVIR и более ($> 7,3$ кПа), а у 8 детей (19%) выявлен выраженный фиброз или цирроз печени.

Другим направлением оценки фиброза печени является неинвазивный анализ биомаркеров сыворотки крови. Маркеры фиброза печени разделяют на прямые и не прямые.

Наиболее специфичными прямыми сывороточными маркерами фиброза печени считают проколлаген-III пептид, коллагены IV, VI, XVI типов, ММП-2 и ТИМП-1, а также гиалуроновую кислоту – активатор фиброгенеза [49].

В качестве не прямых серологических маркеров фиброза печени определяют уровни альфа-2-макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина A1, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина и аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), отражающих активность цитолиза гепатоцитов, их соотношение ($АСТ/АЛТ > 1$), которое достоверно указывает на стадию фиброза печени, наличие тромбоцитопении, величину протромбинового времени и протромбинового индекса, которые могут служить одним из показателей развития фиброза печени [49].

Для улучшения диагностической точности различных лабораторных тестов было разработано несколько индексов, основанных на комбинации не прямых маркеров фиброза печени. Наиболее распространенными являются диагностические панели тестов APRI, FIB-4.

APRI тест (aspartate aminotransferase to platelet ratio index) – индекс отношения АСТ/количество тромбоцитов. APRI тест достаточно прост и экономичен.

FIB-4 представляет собой комбинацию четырех простых переменных: АСТ, АЛТ, возраст и количество тромбоцитов.

Первоначально его оценивали у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС [80].

Rokorska-Śpięwak M., с соавторами, 2017, проанализировали заболевания печени у 79 ВИЧ-инфицированных детей и подростков. 8/79 (10%) участников были коинфицированы вирусом гепатита В или С (ВГС, 6/8 или ВГВ, 2/8). Для неинвазивной оценки фиброза печени рассчитывали индекс APRI и FIB-4. Заболевания печени были диагностированы у 20/79 (25%) пациентов, в том числе у 13/71 (18%) участников без коинфекции и у 7/8 (88%) с коинфекцией ($p < 0,0001$). Все маркеры печени, кроме билирубина, были значительно выше в группе коинфекции. Оценки APRI указывали на значительный фиброз у 5/8 (63%) пациентов с коинфекцией. Коинфекция

ВГВ или ВГС и определяемый уровень РНК ВИЧ были независимо положительно связаны с APRI ($p = 0,0001$ и $p = 0,0001$) и FIB-4 ($p = 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно) [144].

Существует также панель тестов – FibroTest (BioPredictive, Франция), предполагающая определение содержания в сыворотке крови гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), являющейся одним из признаков фиброза печени, который связан с действием эпидермального фактора роста; общего билирубина (гипербилирубинемия – показатель печеночной недостаточности); аполипопротеина-A1, гаптоглобина. При фиброзе печени большинство этих показателей повышается, за исключением гаптоглобина и аполипопротеина-A1, уровень которых снижается по мере прогрессирования процесса.

Метаанализ восьми исследований, включающих 1842 пациента, показывает валидность теста для диагностики выраженного фиброза и цирроза печени, но не легкой степени тяжести или промежуточный фиброз [155]. На баллы может влиять острое воспаление, которое приводит к повышению уровней α_2 -макроглобулина и гаптоглобина в сыворотке [81]. Снижение показателя Fibrotest также наблюдалось после лечения пациентов [155, 87].

Еще одна панель – FibroMax (BioPredictive, Франция) включает в себя определение α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина-A1, ГГТП, АЛТ и АСТ, общего билирубина, глюкозы крови натощак, триглицеридов и общего холестерина.

FibroMax включает 5 модулей:

- FibroTest – диагностика фиброза печени;
- ActiTest – оценка вирусной некротически-воспалительной активности;
- SteatoTest – диагностика стеатоза печени;
- NashTest – диагностика неалкогольного стеатогепатита;
- AshTest – диагностика алкогольного стеатогепатита.

Нерасcore сочетает гиалуроновую кислоту с несколькими другими параметрами: билирубином, ГГТ, макроглобулином α -2, возрастом и полом.

Fibrometer, (Echosens, Париж, Франция), объединяет глюкозу, АСТ, ферритин, тромбоциты, АЛТ, массу тела и возраст.

Cirrhometer, запатентованный Echosens, сочетает в себе те же параметры, что и Fibrometer, но с особыми коэффициентами, предназначенными для диагностики цирроза печени. Boursier J. с соавторами опубликовали долгосрочное (в среднем 9,5 лет) наблюдение за 373 пациентами, что составляет 3508 человеко-лет. FIB-4, APRI и Fibrometer на исходном уровне были фактически лучше, чем оценка фиброза METAVIR на исходном уровне, при прогнозировании серьезных событий, связанных с печенью. Cirrhometer был единственным предиктором смерти, связанной с печенью. Комбинация Fibrometer и Cirrhometer дала лучший индекс, чем показатель фиброза Metavir, FIB-4, APRI, Fibrotest и Нерасcore.

Заключение по главе.

Таким образом, обзор литературы показывает, что ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С являются социально значимыми актуальными заболеваниями во всем мире, затрагивая, в том числе пациентов детского возраста. Вирусный гепатит С остается основной причиной хронического поражения печени у взрослых и детей с ВИЧ.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией могут встречаться поражения печени другой этиологии: герпесвирусной, токсоплазменной, туберкулезной и др., а также обусловленной негативным влиянием АРТ.

Цирроз печени как исход ХГС не часто формируется в детском возрасте, однако фибротические изменения разной степени выраженности встречаются нередко, что отмечено многими авторами. Поэтому особую актуальность приобретают неинвазивные методы диагностики фиброза печени у детей, к которым относят, в том числе, эластометрию и анализ биомаркеров сыворотки крови.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено в период с 2014 по 2022 год на кафедре детских инфекций (заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор О.В. Борисова) Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор А.В. Колсанов). Базой исследования явилась клиническая база кафедры детских инфекций – ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (г. Самара, главный врач, к.м.н. О.Э. Чернова).

2.1. Дизайн исследования

Объектом исследования послужили ВИЧ-инфицированные дети с перинатальным путем передачи инфекции, в исследование был включен 51 ребенок. А также пациенты с моноинфекцией ВГС – 29 больных. Все пациенты постоянно наблюдались и получали лечение на базе ГБУЗ СОКЦ СПИД.

Диссертационное исследование было выполнено на протяжении 8 лет (2014 – 2022 гг.) и включало в себя несколько этапов.

Первый этап представляет собой кросс-секционное исследование. На данном этапе был осуществлен анализ путей инфицирования, причинных факторов и особенностей поражений печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарской области. В период с 2014 по 2022 год под наблюдением в амбулаторно-поликлиническом отделении №1 (АПО №1) ГБУЗ СОКЦ СПИД находился 541 ребенок, инфицированный вирусом иммунодефицита человека, а также 45 детей с моноинфекцией вирусного гепатита С. В ходе данного этапа исследования был выполнен сбор анамнестических

(клинических, лабораторных и инструментальных) данных на основании учетной формы №025/у «Медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (далее – амбулаторная карта). Проведен ретроспективный анализ данных всех амбулаторных карт пациентов с ВИЧ-инфекцией и с моноинфекцией вирусного гепатита С.

Основными задачами первого этапа были: изучить структуру причин, факторы риска и особенности манифестации гепатитов различной этиологии у ВИЧ-инфицированных детей за период с 2014-2022 годы. Провести мониторинг клинических проявлений поражений печени у ВИЧ-инфицированных детей на всех стадиях заболевания.

Второй этап представляет собой наблюдательное когортное проспективное исследование. Во второй этап были включены 80 пациентов. Для решения поставленных задач были выделены 3 группы пациентов.

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.

Основными задачами второго этапа исследования были: проведение лабораторного, а также инструментального обследования пациентов, в том числе выполнение специальных методов – определение цитокинового профиля, с целью выявления сывороточных предикторов фиброза печени. А также анализ данных, полученных при инструментальных исследованиях, направленных на выявление стадии фиброза печени, расчет индексов фиброза. Одной из важных задач было проведение анализа факторов риска

формирования фиброза печени у детей с коинфекцией вирусного гепатита С и ВИЧ.

Обобщив все полученные данные, мы разработали алгоритм наблюдения детей с коинфекцией ВИЧ и ВГС, кроме того, нами были сформированы многомерные модели прогнозирования прогрессирования заболевания у данной категории пациентов.

Критерии включения в I группу: дети, инфицированные и 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 непрямой эластометрии, составляла более 5,8 кПа.

Критерии включения в подгруппу Б: дети из групп I и II, эластичность печени которых при проведении непрямой 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 невключения: 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) [11, 55].

Дизайн исследования представлен на рис.6.

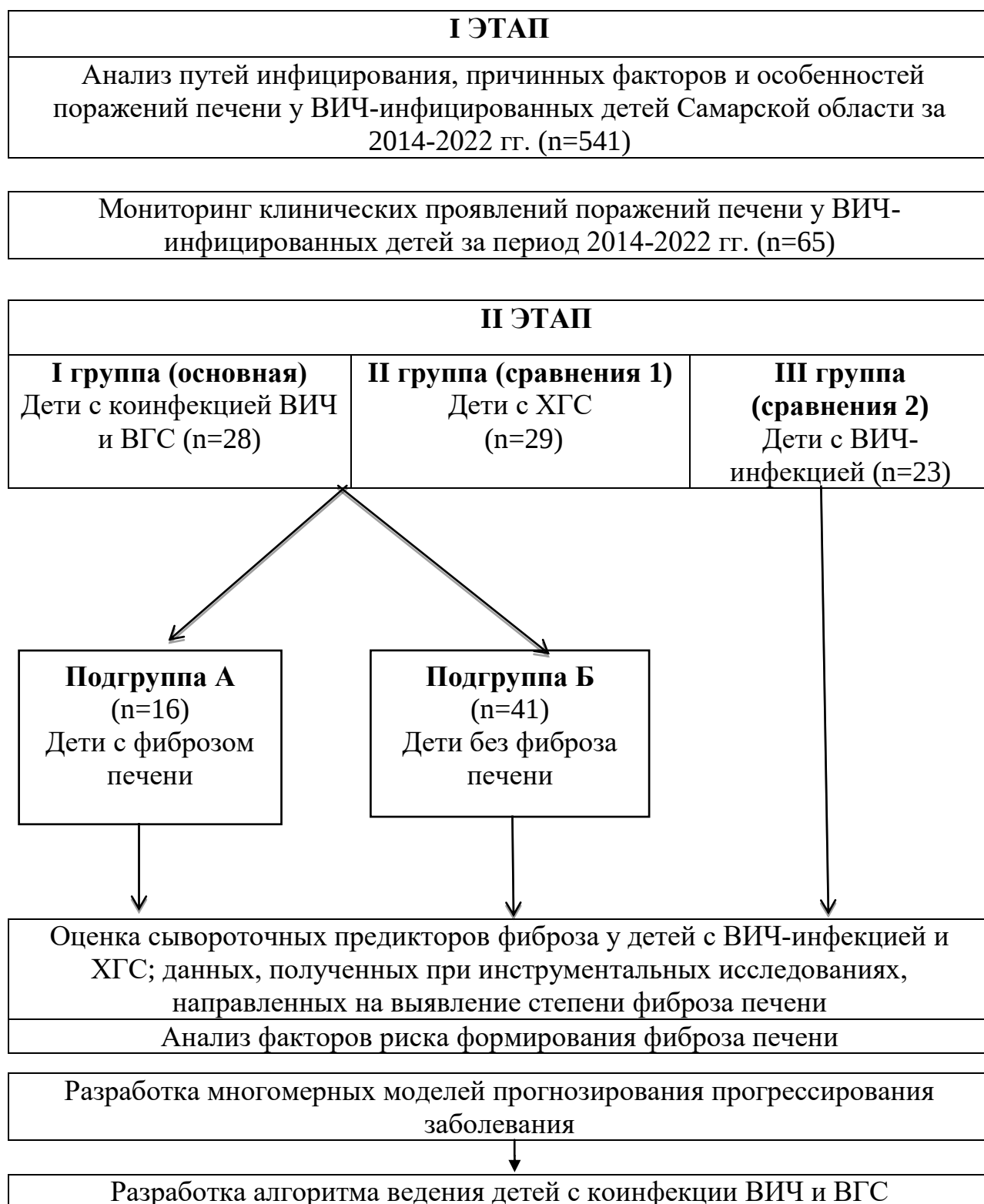


Рис. 6. Дизайн исследования

Невключение в исследование детей с окружностью грудной клетки менее 75 см связано с техническими возможностями аппарата FibroScan 502 (Echosens, Франция), на котором проводился один из основных методов обследования пациентов – непрямая эластометрия печени. В ГБУЗ СОКЦ СПИД данный аппарат оснащен двумя видами датчиков, датчик M+ и датчик XL+. Для проведения исследования на данном аппарате детям с окружностью грудной клетки менее 75 см необходим датчик S+, которого в ГБУЗ СОКЦ СПИД нет в наличии.

Все данные проанализированы лично автором.

2.2. Общая характеристика детей обследуемых групп.

Значимых статистических различий по возрасту между группами не выявлено (таблица 1).

Таблица 1

Медиана возраста детей, вошедших в проспективный этап исследования

Группы обследованных детей			p-значение
I группа (n=28)	II группа (n=29)	III группа (n=23)	
15,5 (12,0;17,5)	15,0 (13,0;16,0)	14,0 (12,0;15,0)	p=0,092

Распределение пациентов по полу представлено в таблице 2.

Статистических различий между группами детей по полу также не выявлено.

Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Таблица 2

**Распределение детей, вошедших в проспективный этап
исследования, по полу**

Пол	Группы обследованных детей			χ^2 , р-значение
	I группа (n=28)	II группа (n=29)	III группа (n=23)	
мужской	46,4% (13/28)	69% (20/29)	52,2% (12/23)	$\chi^2=3,158$ р=0,206
женский	53,6% (15/28)	31% (9/29)	47,8% (11/23)	

При изучении возраста детей двух групп, разделенных по наличию или отсутствию фибротических изменений в печени, выявлено, что пациенты без фиброза были несколько старше пациентов с фиброзом (таблица 3).

Таблица 3

Средний возраст пациентов с фиброзом и без фиброза печени

Подгруппа А (n=16)	Подгруппа Б (n=41)	р-значение
14,29(2,44)	15,94(2,21)	0,023

При ранжировании пациентов двух подгрупп по полу, было выявлено достоверное преобладание мужского пола в подгруппе с фиброзом печени (р=0,028) (таблица 4).

Таблица 4

Распределение детей двух подгрупп по полу

Пол	Подгруппа А (n=16)	Подгруппа Б (n=41)	р-значение
мужской	68,8% (11/16)	53,7% (22/41)	0,028
женский	31,2% (5/16)	46,3% (19/41)	

Мы изучили распределение пациентов I и III групп по стадиям ВИЧ-инфекции в соответствии с Российской классификацией (В.И. Покровский, 2006 г.).

Большая часть детей имела 4 стадию ВИЧ-инфекции (стадию вторичных заболеваний), поскольку у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией отмечено более быстрое прогрессирование болезни по сравнению со взрослыми пациентами. При этом преобладала 4А стадия, как у пациентов I, так и у пациентов III группы (таблица 5).

Таблица 5

Распределение групп по стадиям ВИЧ-инфекции

Стадии ВИЧ-инфекции	I группа (n=28)	III группа (n=23)	χ^2 p-значение
3	0% (0/28)	4,4% (1/23)	$\chi^2=1,909$ p=0,591
4А	82,1% (23/28)	82,6% (19/23)	
4Б	10,7% (3/20)	4,4% (1/23)	
4В	7,1% (2/28)	8,7% (2/23)	
Итого	28	23	

Значимых различий при распределении пациентов I и III по стадиям ВИЧ выявлено не было.

2.3. Методы исследования

Лабораторные методы исследования были проведены в клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ СОКЦ СПИД (заведующий Хуртин Д.Г.).

Среди обследуемых пациентов основным методом выявления ВИЧ-инфекции (у детей старше 18 месяцев) являлось тестирование с помощью

иммуноферментного анализа (ИФА) либо иммунохемилюминесцентного анализа (ИХЛА).

Обследование на ВИЧ методом ИФА в ГБУЗ СОКЦ СПИД проводится на анализаторе автоматическом иммуноферментном «ELISYS» модель «ELISYS QUATRO» («Human GmbH», Германия) (метод фотометрии), а также на фотометре для микропланшетов «Mark» исполнение «iMark» («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) (метод фотометрии).

Обследование на ВИЧ методом ИХЛА осуществляется на анализаторе иммунохимическом модульном для in vitro диагностики «ARCHITECT i2000 sr module» («Abbott», США) (метод хемилюминесценции).

Для подтверждения положительного результата ИФА (ИХЛА) используется метод иммунного блоттинга (ИБ). Этот метод позволяет выявить антитела к ВИЧ-1 или к ВИЧ-2 в исследуемом образце сыворотки (плазмы) крови за счет взаимодействия с антигенами ВИЧ 1 (env1: gp160, 120, 41; pol: p 31, 51; gag: p 24,17), или ВИЧ 2 (env 2: gp 36, 105), нанесенные на тест-стрип, и таким образом подтвердить серопозитивность образца или выявить возможные неспецифические реакции. В основе метода ИБ лежит метод непрямого иммуноферментного анализа, позволяющий определить спектр антител к белкам ВИЧ.

В ГБУЗ СОКЦ СПИД метод иммунного блоттинга осуществляется с помощью следующего оборудования: прибор для проведения реакции иммунного блоттинга AUTOBLOT 3000 (Bio-Rad Laboratories, Inc.", США).

С целью диагностики вирусного гепатита С на первоначальном этапе использовался скрининговый метод ИФА anti-HCV суммарный (Ig M+IgG).

В случае положительного результата ИФА для подтверждения репликации вируса гепатита С у обследуемых пациентов выполнялся качественный тест ПЦР РНК ВГС. При помощи количественного теста ПЦР РНК ВГС были получены сведения о вирусной нагрузке вируса гепатита С. Данное исследование проводилось на термоциклере «CFX96 Real Time System» (Bio-Rad Laboratories, Inc.", США).

ХГС определяли, как продолжающееся присутствие рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС в крови через шесть месяцев или более после инфицирования.

С целью оценки иммунного статуса пациентов методом проточной цитофлуориметрии определялся уровень CD3, CD4, CD8, соотношение CD4/CD8 лейкоцитов на аппарате BD FACS CANTO II («Becton Dickinson», США), который включает в себя цитофлуориметр проточный BD FACS CANTO II и пробоподготовщик BD FACS Sample Assistant.

У обследуемых пациентов с ВИЧ-инфекцией был определен уровень РНК ВИЧ методом полимеразной цепной реакции при помощи термоциклера «m 2000rt» («Abbott», США).

Всем детям был выполнен клинический анализ крови, определен уровень эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, дифференцировка лейкоцитов популяциям и ряд других показателей. В ГБУЗ СОКЦ СПИД клинический анализ крови выполняется на гематологическом автоматическом анализаторе QUINTUS («Boule», Швейцария) а также на гематологическом автоматическом анализаторе URIT 5380 («URIT Medical Electronic Co., Ltd»). Уровень форменных элементов крови (эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов) определялся методом импеданса (метод Культера), уровень гемоглобина – колориметрическим методом при длине волны 540 (525) нм после лизиса эритроцитов. Дифференцировка эритроцитов по популяциям осуществлялась методом проточной лазерной цитометрии. Остальные параметры (ширина распределения эритроцитов и тромбоцитов, средний объем эритроцитов, средний объем тромбоцитов, гематокрит, среднее содержание гемоглобина, средняя концентрация эритроцитов) рассчитывались по гистограммам или по формулам программного обеспечения анализатора.

В ходе исследования были определены следующие биохимические параметры крови: АЛТ, АСТ, билирубин общий и его фракции, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, общий холестерин, глюкоза,

мочевина, креатинин, общий белок, альбумин. В ГБУЗ СОКЦ СПИД биохимический анализ крови выполняется на автоматическом биохимическом анализаторе «Sapphire 400 Premium» («TOKYO BOEKI MEDISYS Inc.», Япония), а также на автоматическом биохимическом анализаторе «BioMajesty JCA-BM6010/C» («JEOL Ltd.», Япония), которые предназначены для проведения колориметрических и турбодиметрических измерений.

Специальные методы обследования включали в себя определение цитокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа).

На средства Губернского гранта (распоряжение Губернатора Самарской области от 30.06.2021 № 202-р.) были закуплены наборы реагентов «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ».

Метод 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).

Оценка фиброза печени.

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). Данные индексы рассчитываются по формулам:

$$\text{APRI} = [\text{АСТ (МЕ/л)}/\text{АСТ ВГН (МЕ/л)}/\text{количество тромбоцитов (10}^9\text{/л)}] \times 100;$$

Пороговые значения для $\text{APRI} > 0,5$, предполагает значительный фиброз, и $\text{APRI} > 1,5$, предполагает цирроз.

FIB-4 представляет собой комбинацию четырех простых переменных: АСТ, АЛТ, возраст и количество тромбоцитов.

Значения индекса FIB-4 рассчитываются по формуле:

$$\text{FIB-4} = [\text{возраст (лет)} \times \text{АСТ (МЕ / л)}] / [\text{количество тромбоцитов} \\ (10^9 / \text{л}) \times \sqrt{\text{АЛТ (МЕ / л)}}]$$

Значения индекса FIB-4 менее 1,45 говорят об отсутствии выраженного риска фиброза печени, а значения более 3,25 с высокой вероятностью свидетельствуют о выраженном фиброзе.

Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование органов брюшной полости (аппарат «Alpinion E-cube 9», Южная Корея), непрямую эластометрию печени на аппарате «FibroScan 502» («Echosens», Франция).

Фиброскан представляет собой активное, не имплантируемое медицинское устройство, в котором используется ультразвук. Он предназначен для безболезненного, прямого и неинвазивного измерения эластичности печени.

Методика исследования: выбирается участок печени, свободный от сосудистых структур, диаметром более 5 мм, однородной структуры. После установки датчика выполняется 10 достоверных замеров, по результатам которых программой вычисляется средняя величина эластичности печени. Полученный результат выражается в килопаскалях (кПа), что позволяет определить стадию фиброза печени (по шкале METAVIR).

Работа аппарата основывается на методе одномерной импульсной эластографии. Датчик аппарата FibroScan 502 включает в себя ультразвуковой датчик, установленный на оси электродинамического преобразователя. Этот преобразователь генерирует кратковременную вибрацию, которая в свою очередь генерирует упругую сдвиговую (shear) волну (S-волну). Волна проходит через кожу, подкожные ткани и печень. Во

время распространения упругой волны ультразвуковой преобразователь выполняет серию операций, заключающихся в излучении и приеме ультразвуковых сигналов для измерения скорости распространения S-волны. На основании скорости распространения данной S-волны рассчитывается эластичность печени.

Аппарат «FibroScan 502», установленный в ГБУЗ СОКЦ СПИД имеет два вида датчиков, датчик M+ и датчик XL+.

Каждый из используемых датчиков имеет специфические свойства и предназначен для определенной области применения (рис. 7).

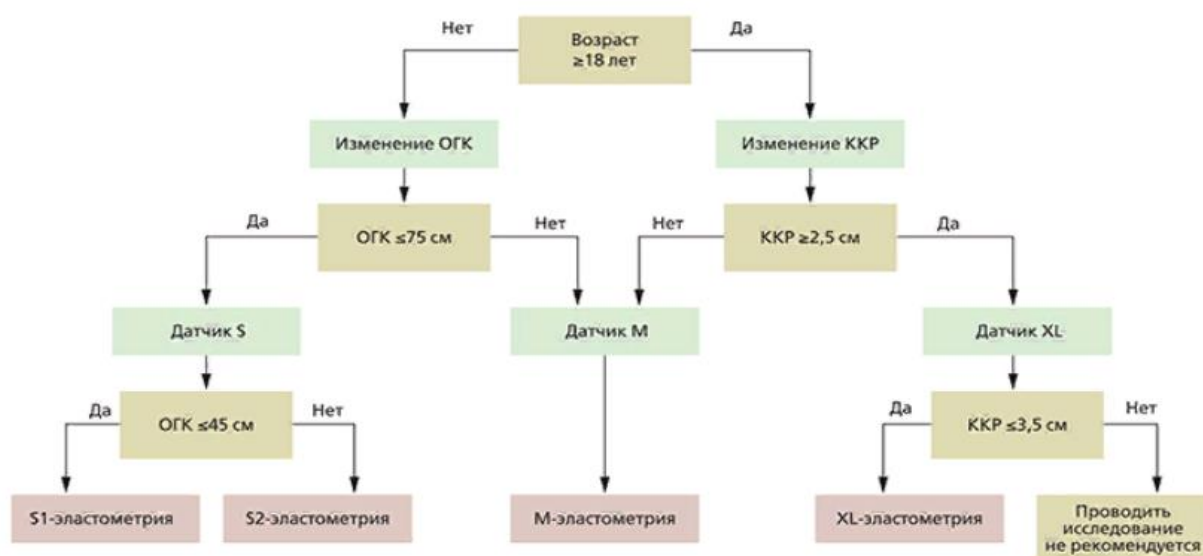


Рис. 7. Применение датчиков аппарата «FibroScan 502»

В результате многочисленных исследований в зависимости от показателей модуля упругости определены степени фиброза:

F0 – 5,8 кПа и меньше, отсутствие фиброза печени;

F1 – 5,9–7,2 кПа, начальная стадия фиброза;

F2 – 7,3–9,5 кПа – умеренные проявления фиброза;

F3 – 9,6–12,5 кПа – существенные проявления фиброза;

F4 – больше 12,5 кПа – цирроз.

Статистические методы исследования.

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 проверки соответствия распределения признака нормальному закону применялся критерий Шапиро-Уилка. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me), первого и третьего квартилей ($Q1$; $Q3$).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Статистически значимыми считали различия между оцениваемыми группами при $p < 0,05$.

Для сравнения количественных показателей в двух независимых группах исследования применялся критерий Стьюдента (в случае соответствия распределения признаков нормальному закону) и критерий Манна-Уитни (в противном случае).

Сравнение трех групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Медианы групп сравнивались при помощи медианного критерия для независимых выборок (Median Test).

Анализ связей между двумя категориальными переменными проводился при помощи таблиц сопряженности. Для оценки вероятности того, что любое наблюдаемое различие между показателями возникло случайно применялся критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2) (для таблиц размерности больше, чем 2x2).

В ходе анализа таблиц сопряженности размерности 2x2 статистическая значимость оценивалась с помощью точечного теста Фишера (Fisher exact test), если в таблицах были расчетные частоты меньше 5, и критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (Yates corrected Chi-square) во всех других случаях.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

В том случае, если одна переменная формировала дихотомическую шкалу наименований, другая – шкалу интервалов или шкалу отношений, производился расчет точно-бисериального коэффициента корреляции.

В тех случаях, когда одна переменная измеряется в дихотомической шкале, а другая в ранговой шкале, используется рангово-бисериальный коэффициент корреляции.

Статистическая значимость коэффициента корреляции оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента.

Прогностические многомерные модели, характеризующие зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывались с помощью метода множественной регрессии. Для оценки качества подбора множественной функции рассчитывался квадрат множественного коэффициента корреляции R^2 , называемый коэффициентом детерминации и нормированный R^2 .

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 предложенного способа разработки прогностических критериев, влияющих на эффективность терапии, оценивали тремя критериями – чувствительностью, специфичностью и диагностической точностью.

При этом возможны следующие исходы:

А – истинно положительный результат – наличие заболевания совпадает с положительным результатом;

В – ложно положительный результат – интерпретация «положительный» отмечается лиц с неподтвержденным диагнозом;

С – ложно отрицательный результат – интерпретация «отрицательный» у лиц с подтвержденным диагнозом;

Д – истинно отрицательный результат – интерпретация «отрицательный» у лиц с неподтвержденным диагнозом.

Рассчитывали следующие показатели:

Чувствительность (sensitivity, S_e) – это вероятность положительного результата у лиц с подтвержденным диагнозом заболевания:

$$S_e = \frac{\text{истинно положительные результаты}}{\text{лица с подтвержденным диагнозом}} \times 100\%$$

Чувствительность метода показывает долю больных, у которых исследование даст позитивный результат. Чем выше чувствительность метода, тем он более эффективен.

Специфичность (specificity, S_p) – это вероятность отрицательных результатов у лиц с неподтвержденным диагнозом:

$$S_p = \frac{\text{истинно отрицательные результаты}}{\text{лица с неподтвержденным диагнозом}} \times 100\%$$

Специфичность метода определяет долю лиц с неподтвержденным диагнозом заболевания. Чем выше специфичность метода, тем он более эффективен.

Диагностическая точность метода (A_c) – отношение всех истинных результатов (положительных и отрицательных) ко всем изученным пациентам:

$$A_c = \frac{\text{истинные результаты}}{\text{все обследованные лица}} \times 100\%$$

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОИНФЕКЦИИ (ВИЧ И ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С). СТРУКТУРА ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

3.1. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С у детей Самарской области

3.1.1. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у детей Самарского региона

Несмотря на значительные положительные тенденции в борьбе с ВИЧ-инфекцией в Самарской области, наш регион по-прежнему входит в число 30 субъектов Российской Федерации, на территории которых, заболеваемость в 2021 г. превышала среднероссийское значение (48,7 на 100 тыс. населения) [39]. Данный показатель на территории Самарской области на 2021 год составил 68,3 на 100 тыс. населения, а в 2022 году – 67,2 на 100 тыс. населения. Наш регион относится к высоко пораженным регионам, на конец 2021 года показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в Самарской области составил 1515,5 на 100 тыс. населения, что соответствовало 5 месту по Российской Федерации [39]. Следует отметить, что средний показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в России на 2021 год составил 782,0 на 100 тыс. населения. Таким образом, можно сделать вывод, что пораженность населения Самарской области в 2 раза превышает среднероссийское значение.

Следует также отметить положительную динамику, согласно которой на 2022 год показатель пораженности ВИЧ на территории нашего региона составил 1482,2 на 100 тыс. населения.

Самые высокие показатели пораженности населения на территории области в городах Самара и Тольятти, на долю которых приходится 70% от всех живущих с ВИЧ в регионе.

На 01.01.2023 г. на территории Самарского региона зарегистрировано 37411 лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), из них 541 – это дети с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция (данные Самарского СПИД-центра) (таблица 6).

Таблица 6

**Распределение ВИЧ-инфицированных жителей Самарской области
по возрасту и полу за 2022 год**

Возрастная группа	Число случаев					
	всего		среди мужчин		среди женщин	
	за год	из ЛЖВ	за год	из ЛЖВ	за год	из ЛЖВ
0 - 14 лет	9	391	2	195	7	196
15 – 17 лет	1	150	1	67	0	83
18 – 19 лет	10	96	3	42	7	54
20 – 24 года	45	294	20	124	25	170
25 – 29 лет	121	1012	68	381	53	631
30 – 34 года	318	3914	213	1703	105	2211
35 – 39 лет	480	9221	313	4267	167	4954
40 – 49 лет	695	16748	423	9746	272	7002
50 и старше	426	5585	206	2817	220	2768
Всего	2105	37411	1249	19342	856	18069

В настоящее время в целом по Российской Федерации прослеживается тенденция к росту удельного числа женщин в структуре инфицированных ВИЧ. Данная тенденция характерна и для Самарской области, доля ВИЧ-инфицированных женщин региона в 2022 году приблизилась к 50%, и составила 48,3% (18069/37411), доля мужчин соответственно 51,7% (19342/37411). Вовлечение все большего числа женщин в эпидемию ВИЧ

связано с увеличением доли гетеросексуального пути передачи инфекции. Так в 2022 году закончено эпидемиологическое расследование 61,9% (1303/2105) новых случаев ВИЧ-инфекции в Самарском регионе, среди них 74,9% (971/1303) больных, впервые выявленных в 2022 г., сообщали только о гетеросексуальных контактах, о внутривенном употреблении наркотиков – 23% (300/1303), о гомосексуальных контактах – 1,1% (14/1303), вертикальная передача – 0,6% (8/1303).

В последние годы ВИЧ-инфекция активно выявляется среди трудоспособного населения. Так, в 2022 г. ВИЧ-инфекция в Самарской области была диагностирована в возрасте 30–39 лет в 35,1% (738/2105) случаев, 40–49 лет – в 44,8% (943/2105). При этом 83,6% (15105/18069) ВИЧ-инфицированных женщин региона находится в репродуктивном возрасте (от 15 до 49 лет).

За весь период наблюдения ВИЧ-инфицированными женщинами Самарской области был рожден 14 281 ребенок (данные на 01.01.2023 г.).

С 2017 года отмечается снижение количества родов у ВИЧ-позитивных женщин Самарской области (рис.8).

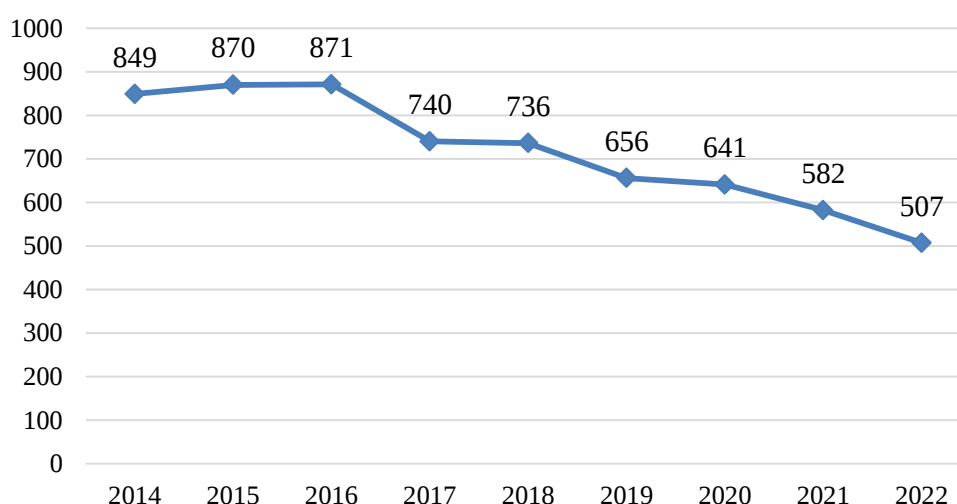


Рис. 8. Количество родов у ВИЧ-позитивных беременных Самарской области

При этом удельный вес ВИЧ-инфицированных женщин среди всех женщин, завершивших беременность родами, в Самарской области не снижается, и с 2008 года превышает 2% (рис.9).

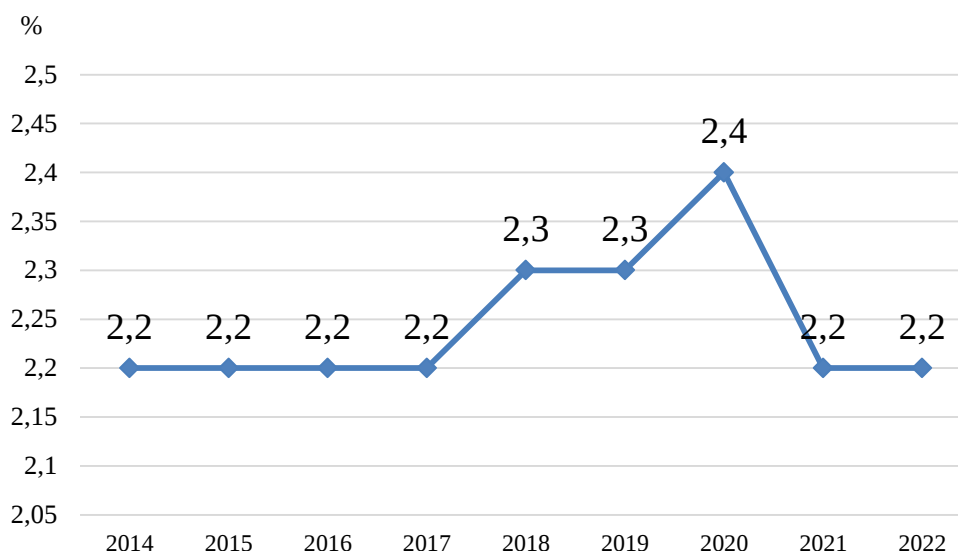


Рис. 9. Удельный вес родов у ВИЧ-позитивных женщин среди всех женщин Самарской области, завершивших беременность родами

Согласно классификации ВОЗ, в том случае, если данный показатель составляет более 1%, констатируется переход эпидемии ВИЧ-инфекции в генерализованную стадию. Это свидетельствует о том, что ВИЧ-инфекция вышла за пределы уязвимых групп населения и активно распространяется в общей популяции.

На 01.01.2023 года под наблюдением ГБУЗ СОКЦ СПИД находился 541 ребенок с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция, а также 1038 детей с перинатальным контактом по ВИЧ. Данная категория пациентов находится на стадии обследования, их ВИЧ-статус полностью не верифицирован.

Абсолютное большинство детей и подростков, состоявших под диспансерным наблюдением в ГБУЗ СОКЦ СПИД на конец 2022 года, инфицированы ВИЧ перинатальным путем – 97% (523/541). Половой, гемоконтактный и внутрибольничный пути инфицирования

зарегистрированы каждый по 1% (5/541) случаев. У 1 подростка причиной инфицирования ВИЧ стало употребление инъекционных наркотиков.

Основные причины реализации перинатального пути передачи ВИЧ-инфекции в Самарской области:

1. Нахождение матери ребенка в периоде серонегативного окна.
2. Мать ребенка не состояла под медицинским наблюдением в период беременности
3. Уклонение матери от медицинского наблюдения
4. Низкая приверженность матери к проведению химиопрофилактики перинатального пути передачи ВИЧ.
5. Отказ от проведения химиопрофилактики.

Основные причины реализации перинатального пути передачи ВИЧ-инфекции представлены на рис.10.



Рис. 10. Причины реализации перинатального пути передачи ВИЧ-инфекции у детей на территории Самарской области, среди выявленных в 2022 году

Распределение детского населения Самарской области с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция по полу: 51,6% (279/541) – девочки, 48,4% (262/541) – мальчики (таблица 7).

Таблица 7

Распределение ВИЧ-инфицированных детей Самарской области по возрасту и полу за 2022 год

Возрастная группа	Число случаев		
	всего	мальчики	девочки
0 - 14 лет	391	195	196
15 – 17 лет	150	67	83

Среди ВИЧ-инфицированных детей Самарского региона в возрасте от 0 – 14 лет статистических различий по полу не наблюдалось 49,9% (195/391) мальчиков и 50,1% (196/391) девочек. В возрастной категории от 15 – 17 лет несколько преобладали девочки – 55% (83/150), мальчиков – 45% (67/150).

3.1.2. Эпидемиологические особенности вирусного гепатита С у детей Самарского региона

По данным регионального реестра на 30.03.2023 год в Самарской области зарегистрировано 45784 пациента с хроническим гепатитом С.

При этом только у 23889 человек диагноз ХГС подтвержден методом ПЦР РНК к гепатиту С, из них у 116 детей и подростков до 17 лет включительно.

У всех пациентов с подтвержденным методом ПЦР диагнозом ХГС был определен генотип вируса гепатита С, из них, генотип 1 у 55,7% (13318/23889), генотип 2 – 6,2% (1490/23889), генотип 3 – 38,1% (9081/23889).

Среди детского населения Самарской области с ХГС также преобладают пациенты с 1 генотипом ВГС 65,3% (76/116) (рис.11).

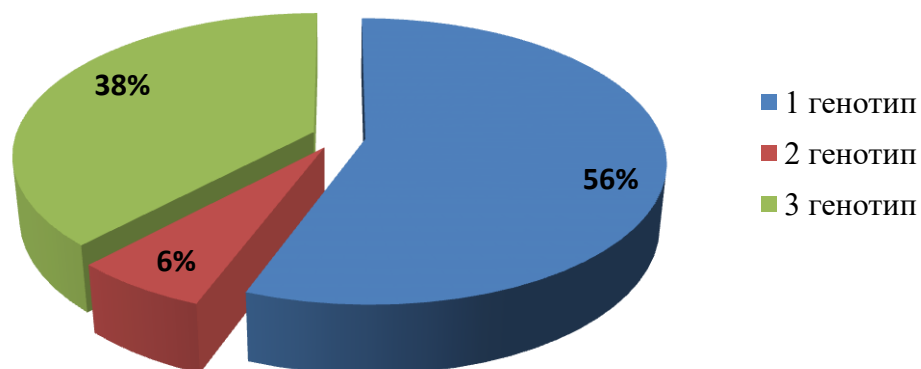


Рис. 11. Генотип вируса гепатита С у пациентов Самарской области

Основным путем инфицирования вирусом гепатита С у детей Самарской области является перинатальный, удельный вес которого в регионе составляет 97% (113).

Абсолютное большинство детей с ХГС проживают в городской местности, г. Самара и г. Тольятти. В этих населенных пунктах проживает 93% (108/116) детей с ХГС Самарской области.

При распределении детей с ХГС в Самарском регионе по гендерному признаку выявлено незначительное преобладание мальчиков - 53,4% (62/116). В возрастной структуре детского населения с ХГС наиболее часто встречающейся категорией являются подростки 44% (51/116).

Среди 45 детей с ХГС, находившихся под наблюдением в ГБУЗ СОКЦ СПИД, в проспективный этап исследования были включены 29 пациентов.

От участия в исследовании отказались 9 человек. Основной причиной отказа в данном случае являлась удаленность проживания от амбулаторно-поликлинического отделения №1 ГБУЗ СОКЦ СПИД.

Дети с ХГС, имевшие окружность грудной клетки менее 75 см, также не вошли в проспективный этап исследования, согласно критериям не включения, таких пациентов было 7.

3.1.3. Эпидемиологические особенности коинфекции ВИЧ и ВГС у детей и подростков Самарской области

На 01.01.2023 года по данным Федерального регистра лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в Самарской области проживало 10868 коинфицированных пациентов с ВИЧ/ВГС. Абсолютное их большинство – это мужчины, которые составили 63,7% (6923/10868), женщины – 36,3% (3945/10868) соответственно.

За период с 2014 по 2022 гг. в ГБУЗ СОКЦ СПИД наблюдалось 42 ребенка с коинфекцией ВИЧ и ВГС. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 8.

Таблица 8

Распределение коинфицированных ВИЧ/ВГС детей и лиц юношеского возраста Самарской области по возрасту и полу на 2021 год

Возрастная группа	Число случаев		
	всего	мальчики	девочки
0 - 14 лет	22	7	15
15 – 17 лет	7	3	4
старше 18 лет	13	7	6
Всего	42	17	25

Абсолютное большинство детского населения Самарской области инфицированы двумя вирусами одновременно перинатальным путем – 90,5% (38/42). 3-е подростков (7,1%) были заражены ВИЧ и ХГС половым путем, и

ещё 1 пациент (2,4%) инфицирован двумя вирусами при употреблении инъекционных наркотиков.

Среди всех коинфицированных детей Самарского региона 81% (34/42) проживали в крупных городах (г. Самара и г. Тольятти), 13% (5/42)- это жители сельской местности.

Превалирующее число детей с ВИЧ/ВГС имели 1 генотип вируса гепатита С - 57,1% (24/42), 31% (13/42) детей – 3 генотип, 7,1% (3/42) – 2 генотип, у 4,8% (2/42) детей - генотип определен не был.

В проспективный этап исследования не включены подростки с коинфекцией ВИЧ/ВГС, которые были инфицированы половым путем (3 пациента) и 1 пациент, инфицированный парентеральным путем при употреблении инъекционных наркотиков, поскольку данные пациенты имели непродолжительный стаж заболевания, существенно отличающийся от стажа заболевания детей, инфицированных ВИЧ/ВГС перинатальным путем.

Среди коинфицированных детей, наблюдавшихся в ГБУЗ СОКЦ СПИД в период с 2014 по 2022 гг., 1 ребенок выбыл за пределы Самарской области, в связи с чем, также не участвовал в проспективном этапе.

1 пациент не был включен во второй этап исследования, т.к. имел тяжелое поражение центральной нервной системы (детский церебральный паралич, центральный тетрапарез со стойкими выраженными двигательными нарушениями, гипоплазию мозолистого тела).

От участия в исследовании отказались 5 коинфицированных ВИЧ/ВГС детей и лиц юношеского возраста. Основной причиной отказа от участия в исследовании являлась удаленность проживания от амбулаторно-поликлинического отделения №1 ГБУЗ СОКЦ СПИД.

Дети с ВИЧ/ВГС, имевшие окружность грудной клетки менее 75 см, также не были включены в проспективный этап исследования, таких пациентов было 4.

3.2. Структура и особенности поражения печени у детей с ВИЧ-инфекцией в Самарском регионе

В ходе ретроспективного этапа исследования был проведен анализ причин поражения печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарского региона на основании изучения 541 амбулаторной карты.

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. 12).

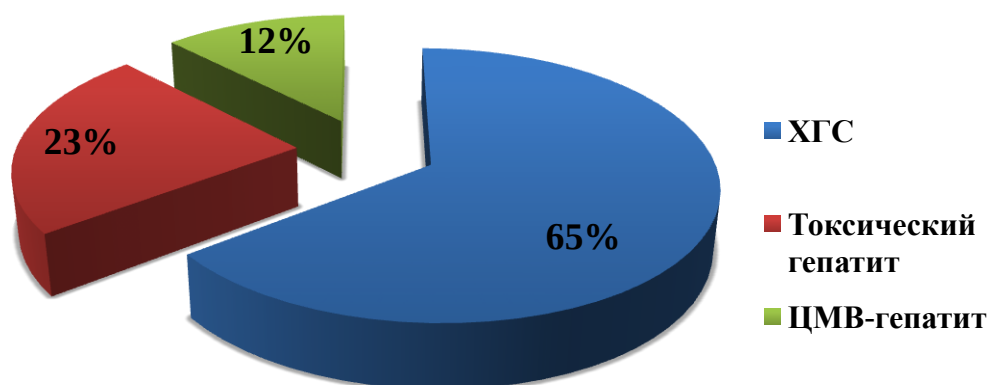


Рис. 12. Структура поражений печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарской области

Поражений другими гепатотропными вирусами, в том числе вирусом гепатита В, а также другой этиологии: туберкулезной, грибковой, токсоплазменной выявлено не было.

В ходе исследования у преобладающей части пациентов с поражением печени цитомегаловирусной и токсической (на фоне АРТ) этиологии клинические проявления были неспецифичны и малосимптомны.

Большинство детей считали себя практически здоровыми и жалоб не предъявляли.

Токсическое поражение печени отмечалось на фоне приема следующих классов АРТ: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы интегразы (ИИ).

У 33,3% (5/15) детей повышение печеночных трансаминаз отмечалось на фоне приема препаратов из класса ННИОТ (невирапин, эфавирез), у 26,6% - на фоне приема НИОТ (тенофовира дезопроксил), еще у 26,6% (4/15) - на фоне приема ИИ (ралтегравир). У 1 пациента увеличение уровня АЛТ и АСТ связано с приемом препарата из класса ИП (атазанавир), кроме того у 1 пациента поражение печени вызвано приемом препарата с фиксированной комбинацией доз (тенофовира дезопроксил+эмтрицитабин+рилпивирин).

У абсолютного большинства пациентов с токсическим поражением печени повышение печеночных трансаминаз было кратковременным, уровень АЛТ и АСТ не превышал 5 норм, смены схемы АРТ не требовалось. Лишь у 13,3% (2/15) детей уровень печеных трансаминаз был выше 5 норм, по данным ультразвуковой диагностики органов брюшной полости отмечалась гепатомегалия, диффузное изменение паренхимы печени, в связи с чем, произведена смена схемы АРТ.

Цитомегаловирусный гепатит был выявлен у 8 ВИЧ-инфицированных детей Самарской области. При этом манифестация поражения печени ЦМВ-этиологии происходила на 1 году жизни в стадию острой ВИЧ-инфекции до назначения АРТ. У данных пациентов отмечалось быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции, высокий уровень РНК ВИЧ (более 1000000 коп/мл), снижение уровня CD4 менее 15%, а также повышение печеночных трансаминаз более 5 норм. По данным ультразвуковой диагностики органов брюшной полости у детей с ЦМВ-гепатитом выявлена гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы

печени. Нормализация уровня печеночных трансаминаз происходила длительно до 6 мес.

Всем ВИЧ-инфицированным детям Самарского региона с ЦМВ-гепатитом и токсическим поражением печени на фоне приема АРТ была проведена непрямая эластометрия печени на аппарате «FibroScan 502». Абсолютно все пациенты имели показатели эластичности печени, соответствующие стадии фиброза F0 по METAVIR. В связи с чем, они не были включены в проспективный этап исследования.

3.3. Клинико-лабораторная характеристика коинфекции ВИЧ и вирусного гепатита С у детей

В группу пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС вошли 28 детей, медиана возраста которых составила 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 ($p=0,206$). Все дети данной группы были инфицированы ВИЧ и ВГС перинатальным путем. Стаж заболевания на момент проведения проспективного этапа исследования был равен возрасту пациентов.

Характеризуя клинические проявления ВГС у коинфицированных детей, преобладали жалобы, характерные для астеновегетативного синдрома: общая слабость, утомляемость, изменение сна, боли в мышцах и суставах, головные боли.

Диспепсический синдром наблюдался у четверти детей с ВИЧ/ВГС, проявлялся в виде тошноты, метеоризма, тяжести и распираания в правом подреберье. При этом увеличение размеров печени имели 28,6% (8/28) пациентов (рис.13).



Рис.13. Частота клинических проявлений ВГС у детей с ВИЧ-инфекцией

Спленомегалия отмечалась у 57,1% (16/28) коинфицированных детей. По данным ультразвукового обследования у 46,2% (13/28) детей наблюдались диффузно-неоднородные изменения паренхимы печени.

Ни у одного из обследованных детей данной группы не было признаков желтушного синдрома, также как и клинических проявлений синдрома холестаза. При оценке лабораторных показателей, выявлено, что средний уровень общего билирубина составляет 8,25 (6,64;10,8) мкмоль/л, прямого билирубина – 3,28 (2,25; 4,6) мкмоль/л, щелочной фосфатазы – 353,95 (211,2; 600,0) Е/л. Однако у 17,8% (5/28) детей отмечалось увеличение уровня прямого билирубина (выше 5,1 мкмоль/л), а у 35,7% (10/28) – щелочной фосфатазы (выше 540 Е/л). Повышение данных показателей является лабораторным критерием синдрома холестаза. Таким образом, данный синдром отмечался у 53,6% (15/28) пациентов I группы. Кроме того, у 29% (8/28) пациентов отмечались признаки дисхолии по данным ультразвукового обследования.

Степень активности ХГС была оценена по степени повышения активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ): минимальная – в 1,5-2 раза выше нормы; низкая – в 2 - 5 раз; умеренная в 5 – 10 раз; выраженная (высокая) - более чем в 10 раз выше верхней границы нормы.

Характерным признаком ХГС являлась волнообразная гиперферментемия, средний уровень АЛТ – 35,4 (24,95; 50,05) Е/л, АСТ – 34,05 (29,4; 49,15) Е/л. При этом, у 35,7% (10/28) коинфицированных детей отмечалась минимальная степень биохимической активности ХГС, а у 17,8% (5/28) - низкая степень активности. Умеренной и высокой гиперферментемии не наблюдали. У 46,5% (13/28) детей повышение печеночных трансаминаз не было выявлено (рис. 14).

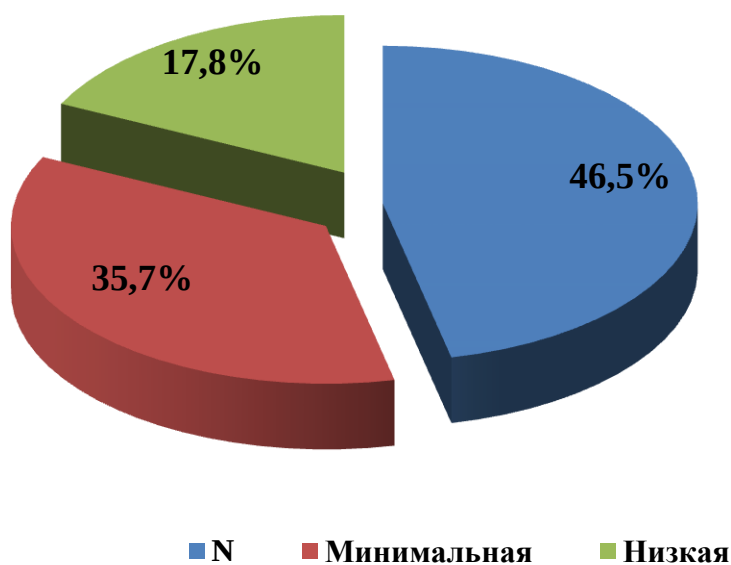


Рис.14. Степень биохимической активности ХГС у коинфицированных пациентов

В ряде случаев для определения активности ХГС необходимо учитывать уровень РНК ВГС. Общепринятым является подразделение на «низкий» (до 800 000 МЕ/мл либо до 2000000 коп/мл) и «высокий» (более 800 000 МЕ/мл, либо более 2000000 коп/мл).

Средний уровень РНК ВГС у обследованных детей данной группы – 510 058,5 (99290,5; 1837500) коп/мл. При этом каждый пятый коинфицированный ребенок имел высокий уровень РНК ВГС (более 2000000 коп/мл) (рис. 15).

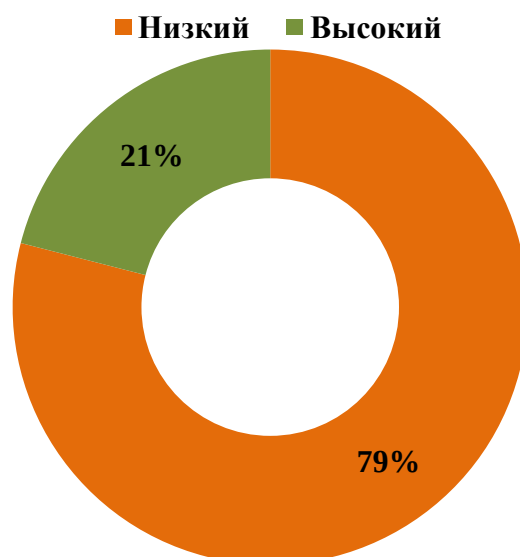


Рис.15. Активность ХГС, определяемая по уровню РНК к гепатиту С (количественный тест)

У 60% (17/28) пациентов выявлен 1 генотип ВГС, у 40% (11/28) – 3 генотип. Учитывая, что у 46% (13/28) детей не был определен субтип генотипа ВГС, распределение остальных пациентов по данному показателю нецелесообразно.

Средний уровень лейкоцитов у детей с ВИЧ/ВГС – $6,25(1,78) \times 10^9/\text{л}$, при этом у 14,3% (4/28) пациентов отмечалась лейкопения (уровень лейкоцитов менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$). Средний уровень лимфоцитов составил 37,61(9,71)%, 43% (12/28) детей имели умеренный лимфоцитоз (уровень лимфоцитов более 40%).

Абсолютное большинство коинфицированных детей с ВИЧ/ВГС имели 4 А стадию ВИЧ – 82,14% (23/28); 10,7% (3/28) детей – 4 Б; 7,1% (2/28) ребенка - 4 В стадию ВИЧ. У одного пациента 4 В стадия ВИЧ-инфекции

выставлена в связи с диссеминированным туберкулезом легких, туберкулёзным менингитом, у второго – в связи с подострым течением ВИЧ-энцефалита.

Коинфицированные пациенты имели широкий спектр сопутствующих заболеваний (таблица 9).

Таблица 9

Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у детей с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

Сопутствующие заболевания	Частота
Заболевания опорно-двигательного аппарата	3,6% (1/28)
Заболевания органов дыхания	28,6% (8/28)
Заболевания кожи и слизистых оболочек	21,4% (6/28)
Заболевания МВС	7,1% (2/28)
Заболевания ЖКТ	21,4% (6/28)
Заболевания нервной системы	50% (14/28)
Заболевания эндокринной системы	14,3% (4/28)
Заболевания ЛОР-органов	35,7% (10/28)
Заболевания органов зрения	46,4% (13/28)
Заболевания кроветворной системы	39,3% (11/28)

Каждый второй ребенок с коинфекцией ВИЧ/ВГС имел поражение нервной системы. У каждого четвертого отмечались когнитивные и интеллектуально-мнестические нарушения, от задержки психо-речевого развития до умеренной умственной отсталости.

Среди заболеваний ЛОР-органов можно выделить хронический тонзиллит в 17,9% случаев (5/28), вазомоторный ринит у 7,1% (2/28) пациентов. Следует также отметить, что 10,7% (3/28) детей среди сопутствующих заболеваний ЛОР-органов имели нейросенсорную

тугоухость. В этиологии тугоухости у данных пациентов можно предположить цитомегаловирусную инфекцию, перенесенную в раннем детском возрасте.

Сопутствующие заболевания органов зрения у коинфицированных детей с ВИЧ/ВГС характеризуются большим разнообразием клинических форм. У пациентов данной группы отмечались миопия, астигматизм, гиперметропия, ангиопатия сетчатки, расходящееся косоглазие, врожденная аномалия зрительного нерва.

Среди заболеваний кроветворной системы можно выделить анемию у 14,3% пациентов (4/28), вторичную тромбоцитопению – у 21,4% детей (6/28), в 3,6% (1/28) случаев отмечалось сочетание анемии/тромбоцитопении.

Вторичные заболевания кожи и слизистых оболочек отмечены у 21,4% (6/28) пациентов, в том числе 10,7% (3/28) детей имели кандидоз слизистой ротовой полости, у 7,1% (2/28) детей наблюдалось поражение кожи вирусом папилломы человека, в виде плоскоклеточных бородавок.

У каждого четвертого ребенка отмечалась рецидивирующая инфекция верхних дыхательных путей.

Все дети данной группы получали антиретровирусную терапию (АРТ), в связи с чем, средний уровень РНК ВИЧ был ниже порога определения и составил 0,00 (0,00; 59,00) коп/мл. При этом следует отметить, что 21,4% (6/28) пациентов имели нестабильную приверженность АРТ, и, как следствие периодическое увеличение РНК ВИЧ свыше 100 000 коп/мл.

Важным фактором, влияющим на приверженность пациентов к АРТ, является их социальный статус. Каждый второй ребенок с коинфекцией ВИЧ/ВГС находился под опекой, кроме того 18% (5/28) детей находились в различных социальных учреждениях (детских домах, социально-реабилитационных центрах) (рис.16).

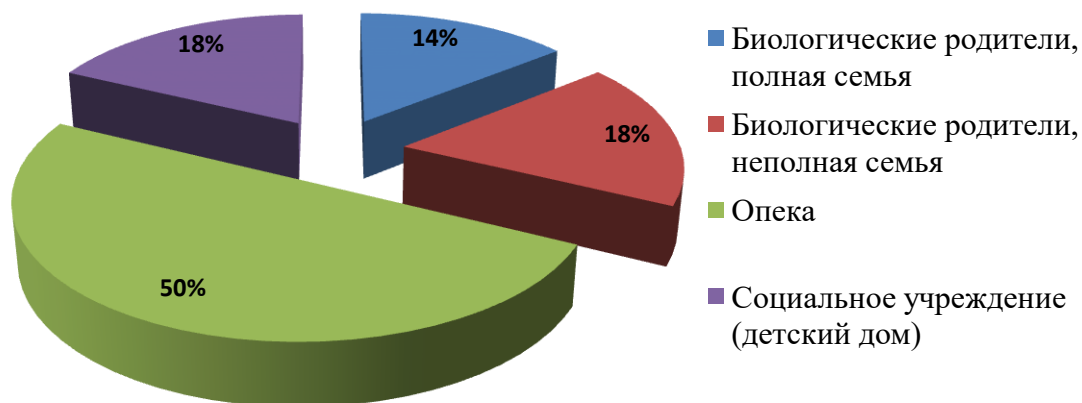


Рис. 16. Социальный статус детей с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС

Средний уровень показателей иммунного статуса у детей с ВИЧ/ВГС составил: CD4-лимфоциты - 642,50 (398,50; 807,00) кл/мкл, CD3-лимфоциты – 1345,50 (1004,00; 1640,00) кл/мкл, CD8-лимфоциты – 715,21(303,84) кл/мкл. Уровень иммунного регуляторного индекса (ИРИ) у данной группы пациентов составил 0,9 (0,7; 1,2). Следует отметить снижение уровня ИРИ у коинфицированных пациентов, в норме данный показатель должен быть выше единицы.

Заключение по главе.

Таким образом, Самарская область входит в число субъектов РФ на территории которых заболеваемость превышает среднероссийское значение, сохраняются высокими показатели пораженности ВИЧ-инфекцией (1515,5 на 100 тыс. населения). На 01.01.2023 года в ГБУЗ СОКЦ СПИД наблюдается 541 ребенок с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция, при этом коинфекция ВИЧ/ВГС выявлена у 42 детей (всего на учете в Самарском регионе состоит 116 детей (до 17 лет) с диагнозом ХГС).

Среди других поражений печени у детей с ВИЧ определены ЦМВ-гепатит – 12,3% (8/65) пациентов и поражение печени токсической этиологии

на фоне приема АРТ – 23,1% (15/65). Следует отметить, что все пациенты имели показатели эластичности печени, соответствующие стадии фиброза F0 по METAVIR.

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.

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).

Взаимное влияние двух инфекций на организм коинфицированного пациента будет рассмотрен в следующей главе.

ГЛАВА 4. ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ ВИЧ И ВГС НА ОРГАНИЗМ КОИНФИЦИРОВАННОГО РЕБЕНКА

4.1. Взаимное влияние ВИЧ и хронического вирусного гепатита С у детей с перинатальным инфицированием

В настоящее время вследствие раннего начала АРТ ВИЧ-инфицированные дети доживают до зрелого возраста и сталкиваются с лечением на протяжении всей жизни. Таким образом, заболевание печени может стать важным фактором риска заболеваемости и смертности у ВИЧ-инфицированных детей.

При коинфекции ВИЧ и ВГС имеет место ускоренное прогрессирование ВИЧ-инфекции с неблагоприятным исходом [64, 128, 119, 118]. У некоторых пациентов с коинфекцией отмечалось быстрое прогрессирование ВИЧ и снижение ответа на антиретровирусную терапию [98].

В тоже время, инфицирование двумя вирусами усугубляет заболевание ХГС, вызывает печеночную дисфункцию, способствует повышению: концентрации вируса в крови (в 2–8 раз), частоты развития фиброза печени (в 2–5 раз), и увеличивает вероятность формирования цирроза [126, 119, 120, 121, 105, 83]. Следует отметить, что вероятность развития тяжелого поражения печени особенно высока при развитии тяжелого иммунодефицита [148, 153].

4.1.1. Воздействие ВИЧ на течение ВГС у детей с коинфекцией

С целью выявления признаков неблагоприятного воздействия ВИЧ на течение ВГС у коинфицированных детей нами проведено сравнение результатов обследования I группы (дети с ВИЧ/ВГС, n=28) и II группы (дети с ХГС, n=29).

Медиана возраста пациентов I группы составил 15,5 (12,0; 17,5) лет, II группы – 15,0 (13,0; 16,0) лет ($p=0,091$) (таблица 10).

Таблица 10

Сравнительная характеристика основных лабораторных показателей крови

Показатель	Группа I (n=28)	Группа II (n=29)	p-значение
Лейкоциты (10^9 /л)	6,34(5,02;7,24)	4,00(4,78; 7,40)	0,693
Гемоглобин (г/л)	130,50(13,96)	136,97(17,10)	0,124
Эритроциты (10^{12} /л)	4,78(0,69)	4,74(0,52)	0,815
Лимфоциты (%)	37,61(9,71)	39,92(8,77)	0,349
Моноциты (%)	7,05(5,95;8,00)	6,7(5,00; 8,00)	0,900
Тромбоциты (%)	268,93(74,30)	235,18(62,88)	0,069
Нейтрофилы (%)	51,51(10,23)	49,39(10,47)	0,443
РНК к гепатиту С кол. (коп./мл)	510058,5 (99290,50; 1837500,00)	630000 (160000,00; 2000000,00)	0,893
АЛТ (МЕ/л)	35,45 (24,95;50,05)	45,20 (26,6;65,00)	0,506
АСТ (МЕ/л)	34,05 (29,40;49,15)	38,85 (33,50;53,23)	0,506
Билирубин общий (мкмоль/л)	8,25 (6,64;10,80)	10,20 (8,67;13,53)	0,024
Билирубин прямой (мкмоль/л)	3,28 (2,25;4,60)	4,10 (3,07;4,70)	0,085
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	353,95 (211,20;600,00)	255,00 (196,00;392,30)	0,146

Значимые различия среди лабораторных показателей I и II группы были выявлены только по уровню общего билирубина ($p=0,024$). При этом следует отметить, что уровень общего билирубина у детей II группы был выше, чем у детей I группы.

На основании таблиц сопряжённости для дихотомии 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.

Мы провели сравнительную оценку уровня цитокинов у детей двух групп (таблица 11).

Таблица 11

Сравнительная характеристика уровня цитокинов

Показатель	Группа I (n=28)	Группа II (n=29)	р-значение
ИЛ-6 пг/мл	3,25 (2,00;4,00)	2,00 (2,00;3,00)	0,003
ИЛ-4 пг/мл	10,00 (3,00;10,00)	8,00 (3,00;10,00)	0,236
ИЛ-10 пг/мл	0,00 (0,00;5,00)	0,00 (0,00;0,00)	0,130
ФНО-α пг/мл	2,75 (2,25;4,00)	2,50 (2,00;3,00)	0,900

Референтные значения уровня цитокинов: ИЛ-6 – 0-10 пг/мл, ИЛ-4 – 0-4 пг/мл, ИЛ-10 – 0-31 пг/мл, ФНО- α – 0-6 пг/мл.

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 ($p<0,0001$).

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 ($p=0,003$).

Цитокиновый профиль пациентов двух групп представлен на рис. 17.

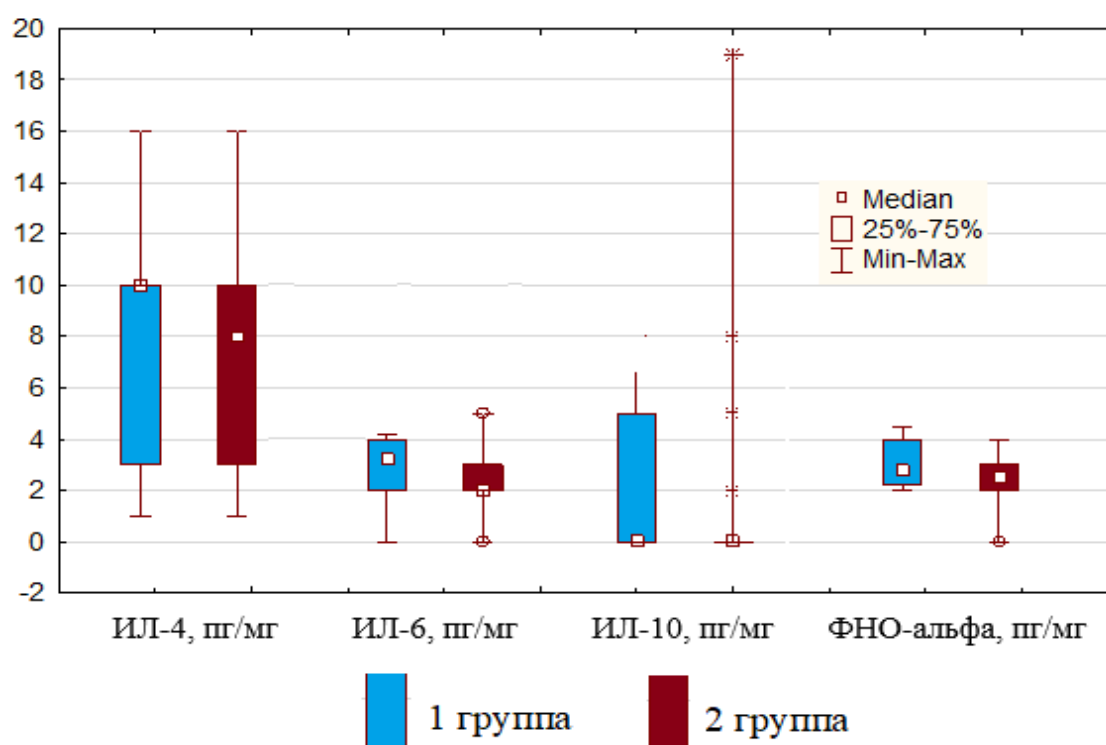


Рис. 17. Цитокиновый профиль пациентов I и II группы

Прямое взаимодействие звездчатых клеток печени с иммунными клетками посредством экспрессии молекул адгезии приводит к двунаправленной клеточной стимуляции, возникновению и прогрессированию фиброза. ФНО- α вместе с другими провоспалительными цитокинами секретируются клетками Купфера. Это снова приводит к активации звездчатых клеток и секреции факторов, которые усиливают воспалительный процесс и поддерживают активность ИЛ-6. Многие авторы подчеркивают, что ИЛ-6 стимулирует и поддерживает фибротические процессы в печени [121, 119, 64]. Цитокин ИЛ-6 является основным медиатором воспаления и острофазовых реакций печени, необходим для блокирования апоптоза во время воспалительного процесса, его активность может влиять на прогрессирование хронического заболевания.

Всем пациентам I и II групп было рассчитано несколько индексов, основанных на комбинации непрямых маркеров фиброза печени, в частности индекс FIB-4 и индекс APRI (таблица 12).

Таблица 12

Сравнительная характеристика показателей фиброза печени

Показатель	Группа I (n=28)	Группа II (n=29)	p
Эластичность печени, кПа	5,40 (4,30;5,95)	4,90 (4,30;5,70)	0,355
Индекс FIB-4	0,33 (0,29;0,46)	0,35 (0,25;0,48)	0,893
Индекс APRI	0,31 (0,25;0,45)	0,43 (0,23;0,51)	0,085

Значимых различий по показателям фиброза печени у пациентов I и II групп выявлено не было. При этом следует отметить, что повышенный уровень эластичности печени, свидетельствующий о наличии фиброза, у детей I группы встречался чаще, чем у детей II группы.

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).

Распределение пациентов I и II группы по стадиям фиброза представлено на рисунке 18.

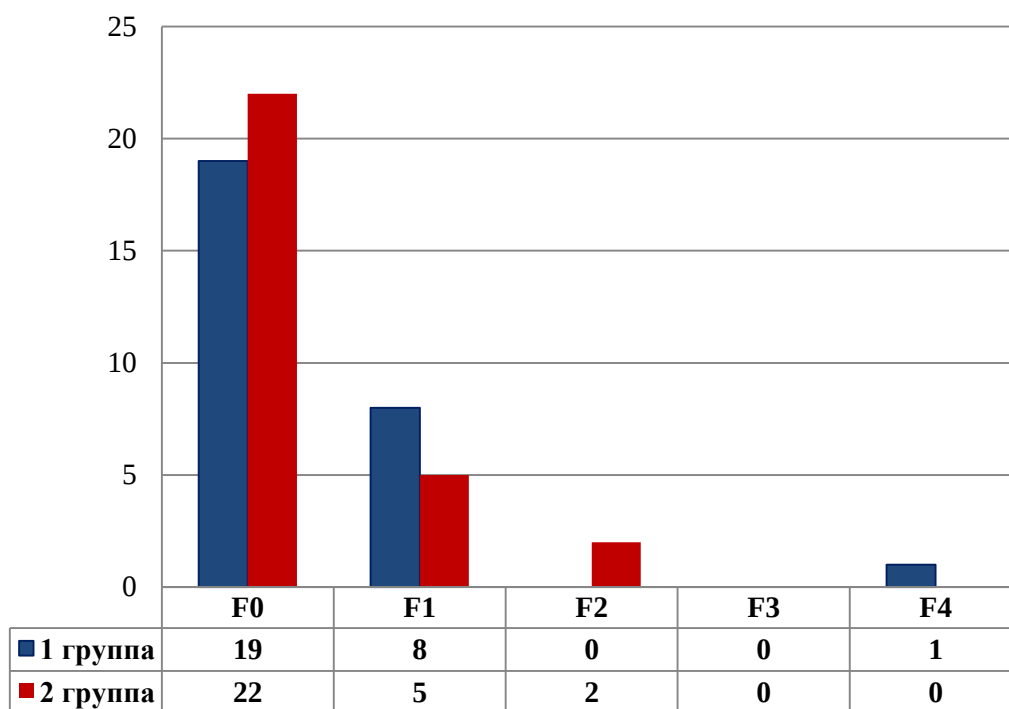


Рис. 18. Распределение пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС и с моноинфекцией ВГС по стадиям фиброза согласно данным, полученным при непрямой эластометрии печени

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 (количественный) ($p = 0,006$), а также с индексом фиброза APRI $r = 0,42$ ($p = 0,0260$) (таблица 13).

Таблица 13

Результаты корреляционного анализа по Спирмену

Показатель	Уровень РНК ВГС	APRI
ИЛ-6	$r = 0,506$ $p = 0,006$	$r = 0,420$ $p = 0,026$

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.

4.1.2. Влияние ВГС на течение ВИЧ-инфекции

С целью выявления признаков неблагоприятного воздействия ВГС 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) (таблица 14).

Таблица 14

Сравнительная характеристика основных лабораторных показателей крови

Показатель	Группа I (n=28)	Группа III (n=23)	p
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,25(1,78)	6,39(1,31)	0,75
Гемоглобин (г/л)	130,50(13,96)	131,35(12,71)	0,82
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,78(0,69)	4,69(0,45)	0,60
Лимфоциты (%)	37,61(9,71)	37,50(7,04)	0,97
Моноциты (%)	7,05 (5,95;8,00)	6,40 (5,50; 8,00)	0,29
Тромбоциты (%)	268,93(74,3)	269,13(76,59)	0,99
Нейтрофилы (%)	51,51(10,23)	53,16(6,77)	0,510
АЛТ (МЕ/л)	35,45 (24,95;50,05)	17,30 (13,10;19,80)	<0,001
АСТ (МЕ/л)	34,05 (29,40;49,15)	23,2 (18,20;28,40)	<0,001
Билирубин общий (мкмоль/л)	8,25 (6,64;10,80)	6,3 (3,7;8,70)	0,034
Билирубин прямой (мкмоль/л)	3,28 (2,25;4,60)	2,40 (1,70;2,90)	0,007
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	353,95 (211,20;600,00)	404,3 (189,6; 573,00)	0,899
РНК ВИЧ, коп/мл	0,00 (0,00;59,00)	0,00 (0,00;37,00)	0,796

Таким образом, выявлены значимые различия уровней АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина. Данные показатели выше у коинфицированных пациентов. Это может свидетельствовать о том, что в ткани печени сохраняется воспалительная реакция из-за коинфекции ВГС.

На основании таблиц сопряженности для дихотомии были выявлены значимые различия среди детей I и III групп по такому признаку, как спленомегалия ($p < 0,001$).

Иммунный регуляторный механизм и его взаимодействие с другими регуляторными молекулами иммунной системы недостаточно изучено у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС.

Имеются данные об индукции множественных путей ингибирования Т-клеток у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС [121]. Кроме этого при инфицировании двумя вирусами отмечается ослабленный ответ Т-клеток. Хроническая иммунная активация может привести к иммунной дисфункции и выработке цитокинов, вызывая усиление репликации ВИЧ и ВГС и снижение количества Т-клеток. Коинфекция ВГС может усиливать иммунную активацию, приводя к апоптозу Т-клеток CD4 у пациентов и к более быстрому прогрессированию тяжелого иммунодефицита.

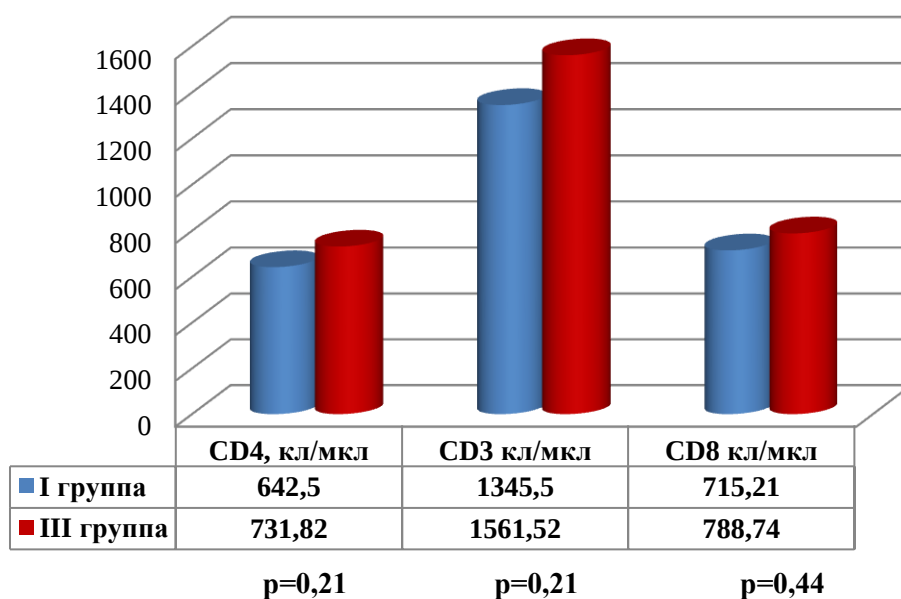


Рис. 19. Показатели иммунного статуса у пациентов I и III группы

Следует отметить, что уровень иммунорегуляторного индекса (ИРИ) у пациентов I и III групп был близок к единице. Средний уровень CD4/CD8 у детей I группы составил 0,9 (0,7;1,2), у детей III группы – 0,98 (0,32) (p=0,899).

При сравнении уровня цитокинов у детей I и III группы обнаружено значимое различие по показателю ИЛ-4 (таблица 15).

Таблица 15

Сравнительная характеристика уровня цитокинов

Показатель	Группа I (n=28)	Группа III (n=23)	р-значение
ИЛ-6 пг/мл	3,25 (2,00;4,00)	3,00 (2,0;3,5)	0,146
ИЛ-4 пг/мл	10,00 (3,00;10,00)	3,00 (1,0;3,0)	<0,001
ИЛ-10 пг/мл	0,00 (0,00;5,00)	0,00 (0,0;5,0)	0,811
ФНО-α пг/мл	2,75 (2,25;4,00)	3,00 (2,0;3,0)	0,545

Референтные значения уровня цитокинов: ИЛ-6 – 0-10 пг/мл, ИЛ-4 – 0-4 пг/мл, ИЛ-10 – 0-31 пг/мл, ФНО-α – 0-6 пг/мл.

Изменение уровня ИЛ-4 можно объяснить иммунной активацией ВГС, которая усиливает воспаление, прогрессирование гепатита и фиброз печени.

В ходе сравнения пациентов I и III группы выявлены значимые различия по уровню эластичности печени и по индексу фиброза APRI (таблица 16).

Таблица 16

Сравнительная характеристика показателей фиброза печени

Показатель	Группа I (n=28)	Группа III (n=23)	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

При этом ранговой корреляцией Спирмена выявлена умеренной тесноты связь индекса APRI с уровнем ИЛ-6 как у пациентов I группы $r=0,42$ ($p=0,0260$), так и III группы $r=0,459$, ($p=0,0276$).

Кроме того, установлена корреляция APRI в I группе с такими показателями как дисхолия $r=0,544$ ($p<0,001$), стадия ВИЧ $r=0,632$ ($p<0,001$), а в III группе с заболеваниями желудочно-кишечного тракта $r=1,000$ ($p<0,001$) (таблица 17).

Таблица 17

Результаты корреляционного анализа

Показатель		ИЛ-6	Дис- холия	Гепато- мегалия	Заболева- ния ЖКТ	Стадия ВИЧ
Группа I (n=28)	APRI	$r=0,42$ $p=0,026$	$r=0,544$ $p<0,001$	-	-	$r=0,632$ $p<0,001$
Группа III (n=23)		$r=0,459$ $p=0,027$	-	-	$r=1,000$ $p<0,001$	-

Таким образом, при сравнении индекса APRI между 3 группами пациентов определены наиболее высокие индексы в I и II группах (0,310 (0,25;0,45) и 0,430 (0,23;0,51) соответственно) по сравнению с III группой (0,20 (0,15;0,30)) ($p<0,001$).

4.2. Особенности иммунитета и некоторых показателей цитокинового профиля у детей с ВИЧ-инфекцией и хроническим гепатитом С

Последствия иммунного ответа при коинфекции ВИЧ/ВГС в отношении иммунорегуляторного механизма изучены недостаточно.

В том случае, если дети с ВИЧ-инфекцией не получают АРТ или имеют низкую приверженность лечению, происходит постепенное прогрессирование заболевания за счет истощения иммунной системы. Идет процесс снижения содержания количества CD4-лимфоцитов, что приводит к развитию вторичных заболеваний, в том числе оппортунистических инфекций.

В тоже время, одной из наиболее важных особенностей ХГС является его способность трансформировать иммунный ответ, что в итоге приводит к запуску иммунопатологического процесса.

Многочисленными исследованиями показано ведущее значение дефектов клеточного звена иммунного ответа в прогрессировании ХГС и углублении фиброза печени [65, 73, 79, 82].

В ходе исследования иммунного статуса коинфицированных детей с ВИЧ и ВГС был определен уровень CD4, CD3, CD8-лимфоцитов в крови, а также иммунорегуляторного индекса (отношения CD4/CD8-лимфоцитов).

Средний уровень показателей иммунного статуса у детей с ВИЧ/ВГС: CD4-лимфоциты - 642,50 (398,50; 807,00) кл/мкл, CD3-лимфоциты – 1345,50 (1004,00; 1640,00) кл/мкл, CD8-лимфоциты – 715,21(303,84) кл/мкл (таблица 18).

Показатели иммунного статуса у детей с ВИЧ/ВГС

Показатель	Среднее значение (Ме либо М)	Интерквартильный отрезок либо SD (среднеквадратичное отклонение)	Норма
CD4-лимфоциты, кл/мкл	642,50	(398,50; 807,00)	500 - 1600
CD3-лимфоциты, кл/мкл	1345,50	(1004,00; 1640,00)	600-2500
CD8-лимфоциты, кл/мкл	715,21	(303,84)	300-700
CD4/CD8 (ИРИ)	0,9	(0,7; 1,2)	1,2-2,2

Следует отметить, что средние уровни CD4, CD3-лимфоцитов в крови детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС оставались в пределах референсных значений. Однако при определении иммунного статуса пациента необходимо учитывать, что абсолютное количество CD4-лимфоцитов является более надежным прогностическим фактором прогрессирования ВИЧ-инфекции, чем их процентное содержание.

Распределение детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов на иммунные категории показывает, что 32% (9/28) пациентов имели сниженные значения CD4-лимфоцитов (менее 500 кл/мкл), несмотря на то, что средний уровень данного показателя находился в пределах референсных значений (рис.20).

■ 1 категория ■ 2 категория ■ 3 категория ■ 4 категория

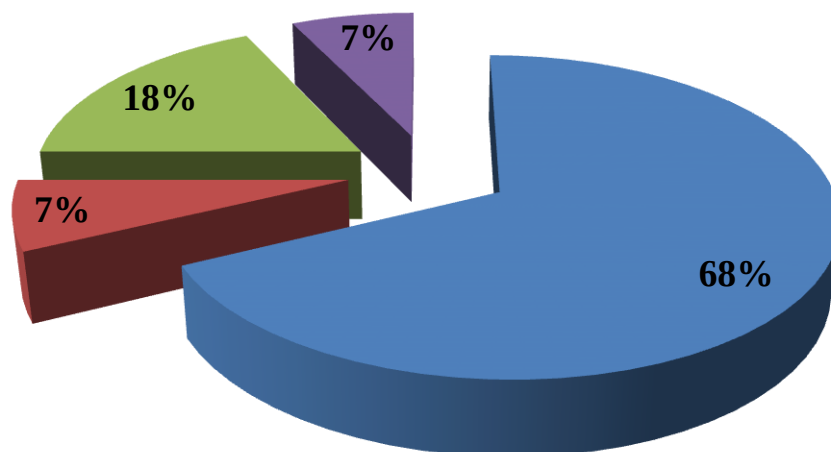


Рис.20. Распределение пациентов на иммунные категории с ВИЧ/ВГС в зависимости от уровня CD4-лимфоцитов

Среднее значение количества CD8-лимфоцитов несколько превышало норму, что может свидетельствовать о дисбалансе клеточного звена иммунитета, описанного рядом авторов в патогенезе ХГС.

Постепенное снижение уровня CD4-лимфоцитов приводит к инверсии иммунорегуляторного индекса (ИРИ), в норме данный показатель должен быть выше 1,0. Часто даже у пациентов в бессимптомной стадии ВИЧ-инфекции при отсутствии иммунодефицита этот показатель составляет менее 1,0. Если пациент с ВИЧ не получает АРТ, либо не привержен лечению, по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции ИРИ снижается существенно менее 1,0. Данный показатель имеет важное прогностическое значение, т.к. является достоверным предиктором прогрессирования ВИЧ-инфекции и летального исхода независимо от количественных показателей CD4- и CD8-лимфоцитов.

В нашем исследовании медиана уровня ИРИ у пациентов с ВИЧ/ВГС составила 0,9 (0,7; 1,2). Отмечается снижение уровня ИРИ, несмотря на то, что все коинфицированные дети находились на АРТ, и на момент

перспективного этапа исследования у абсолютного большинства пациентов уровень РНК ВИЧ был ниже порога определения (медиана РНК ВИЧ 0,00 (0,00;0,59) коп/мл).

При оценке цитокинового профиля коинфицированных детей с ВИЧ/ВГС были определены уровни ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- α (таблица 19).

Таблица 19

Уровень цитокинов у детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС

Показатель	Медиана	Интерквартильный отрезок	Норма
ИЛ-6, пг/мл	3,25	(2,00;4,00)	0-10
ИЛ-4, пг/мл	10,00	(3,00;10,00)	0-4
ИЛ-10, пг/мл	0,00	(0,00;5,00)	0-31
ФНО-α, пг/мл	2,75	(2,25;4,00)	0 – 6

При оценке уровня цитокинов относительно нормы обнаружено увеличение ИЛ-4.

ИЛ-4 является прототипом цитокинов Т-хелперов-2, которые повышают активность CCR5 и CXCR4 – основных корецепторов ВИЧ.

В ходе корреляционного анализа была выявлена значимая взаимосвязь ИЛ-4 с заболеваниями желудочно-кишечного тракта $r=0,455$ ($p=0,019$).

Следует отметить умеренной тесноты обратную связь ИЛ-10 с уровнем CD4 $r= -0,474$ ($p= 0,0109$) и соотношением CD4/CD8-лимфоцитов $r= -0,43$ ($p= 0,0224$), а также умеренной тесноты прямую связь ИЛ-10 с РНК ВИЧ $r= 0,4305$ ($p= 0,0222$) (таблица 20).

**Результаты корреляционного анализа цитокинов с показателями
иммунного статуса**

Показатель	CD4- лимфоциты	CD3- лимфоциты	CD8- лимфоциты	CD4/CD8 (ИРИ)
ИЛ-6	$r=-0,262$	$r=-0,322$	$r=-0,277$	$r=-0,087$
ИЛ-4	$r=0,288$	$r=0,246$	$r=-0,026$	$r=0,237$
ИЛ-10	$r=-0,474$ $p=0,0109^*$	$r=-0,367$	$r=-0,004$	$r=-0,43$ $p=0,0224^*$
ФНО-α	$r=0,012$	$r=-0,003$	$r=-0,016$	$r=-0,153$

*-статистическая значимость коэффициента Спирмена рассчитана для показателей с умеренной тесноты связи

Интерлейкин-10 (ИЛ-10) является мощным иммунорегуляторным цитокином. Имеются данные о том, что низкий уровень продукции ИЛ-10, связан с повышенной восприимчивостью к инфекции ВИЧ-1 и ускоренным прогрессированием заболевания. В нашем исследовании у всех обследованных пациентов I группы уровень ИЛ-10 был низким.

Заключение по главе.

При коинфекции ВИЧ и ВГС имеет место ускоренное прогрессирование ВИЧ-инфекции с неблагоприятным исходом. При распределении детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС на иммунные категории показало, что 32% (9/28) пациентов имели сниженные значения CD4-лимфоцитов (менее 500 кл/мкл).

Изменение биохимических показателей (АЛТ, АСТ, билирубин и его фракции) и цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6) позволяют сделать вывод, что в ткани печени сохраняется воспалительная реакция. Это может влиять на

прогрессирование хронического заболевания и формирование фибротических изменений в печени.

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

ИЛ-6 стимулирует и поддерживает фибротические процессы в печени. При проведении корреляционного анализа выявлена умеренной тесноты связь ИЛ-6 у пациентов I группы с уровнем РНК ВГС $r = 0,506$ ($p = 0,006$), а также с индексом фиброза APRI $r = 0,42$, ($p = 0,0260$).

Выявлены наиболее высокие индексы APRI в I и II группах (0,310 (0,25;0,45) и 0,43 (0,23;0,51) соответственно) по сравнению с III группой (0,2 (0,15;0,30)) ($p < 0,001$).

ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ

5.1. Характеристика фиброза печени у детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС на основании оценки неинвазивных маркеров, непрямой эластометрии, индексов фиброза APRI и FIB-4

Все пациенты с коинфекцией ВИЧ и ВГС получали комбинированную антиретровирусную терапию со средней продолжительностью 12,3 (3,5) года. 21,4% (6/28) пациентов имели определяемый уровень РНК ВИЧ вследствие нестабильной приверженности лечению.

Всем пациентам с ВИЧ/ВГС были рассчитаны индексы, основанные на комбинации не прямых маркеров фиброза печени, в частности индекс APRI и индекс FIB-4.

Медиана индекса APRI составила 0,31 (0,25; 0,45). Следует отметить, что 14% (4/28) детей имели повышенный уровень APRI. У 7,1% (2/28) детей значение индекса APRI соответствовал значительному уровню фиброза, у 1 пациента – высокому, еще у 1 – неопределенному уровню. Медиана индекса FIB-4 составила 0,325 (0,29; 0,46). При этом абсолютно все дети с ВИЧ/ВГС имели значение индекса FIB-4 менее 1,45. Данные значения расцениваются, как отсутствие выраженного риска формирования фиброза печени.

Всем пациентам с ВИЧ/ВГС проведена не прямая эластометрия печени на аппарате Fibroscan 502.

Средний уровень эластичности печени у коинфицированных детей составил 5,4 (4,3; 5,9) кПа. По данным, полученным при проведении не прямой эластометрии, у 67,8% (19/28) детей не было выявлено увеличение эластичности печени (F0 по METAVIR), 28,6% (8/28) пациентов имели минимальный фиброз (F1 по METAVIR), 3,6% (1/28) пациент – тяжелый фиброз печени (F4 по METAVIR) (рис. 21).

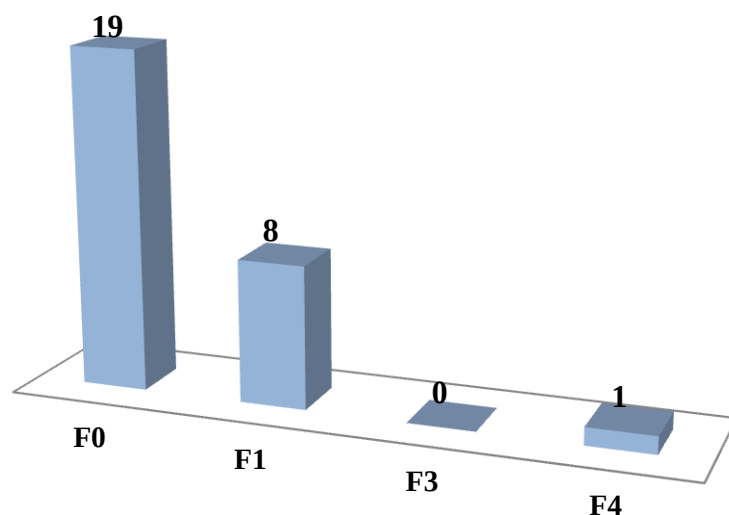


Рис. 21. Распределение пациентов с ВИЧ/ВГС по стадиям фиброза печени

Следует отметить, что пациент с высоким уровнем эластичности печени – F4 по METAVIR, имел длительный эпизод низкой приверженности АРТ, низкий уровень CD4-лимфоцитов, высокий уровень РНК ВИЧ (свыше 100 000 коп/мл).

Таким образом, 32% (9/28) детей с ВИЧ/ВГС имели повышенный уровень эластичности печени, т.е. фиброз печени различной степени выраженности.

При оценке функциональных проб печени получены следующие результаты.

Медианы всех печеночных маркеров, кроме ЩФ, были несколько выше в группе без коинфекции по сравнению с пациентами с коинфекцией: медианные значения составили 45,20 против 35,45 МЕ/л для АЛТ ($p=0,506$); 38,85 против 34,05 МЕ/л для АСТ ($p=0,506$) (таблица 21).

В ходе корреляционного анализа Спирмена были выявлены умеренной тесноты обратные связи индекса фиброза FIB-4 с относительным содержанием лимфоцитов в общеклиническом анализе крови, а также с уровнем CD3, CD4, CD4/CD8-лимфоцитов. Кроме того, выявлена умеренной тесноты прямая связь индекса FIB-4 с ИЛ-10.

Неинвазивные маркеры заболеваний печени

Показатель	Группа I (n=28)	Группа II (n=29)	P
АЛТ (МЕ/л)	35,45 (24,95; 50,05)	45,20 (26,6; 65,0)	0,506
АСТ (МЕ/л)	34,05 (29,40; 49,15)	38,85 (33,50; 53,23)	0,506
Билирубин общий (мкмоль/л)	8,25 (6,64; 10,80)	10,20 (8,67; 13,53)	0,024
Билирубин прямой (мкмоль/л)	3,28 (2,25; 4,60)	4,10 (3,07; 4,70)	0,085
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	353,95 (211,2; 600,0)	255,00 (196,0; 392,3)	0,146
Индекс APRI	0,310 (0,25; 0,45)	0,43 (0,23; 0,51)	0,085
Индекс FIB-4	0,325 (0,29; 0,46)	0,335 (0,25; 0,48)	0,893
Эластичность печени, кПа	5,4 (4,30; 5,95)	4,90 (4,30; 5,70)	0,355

Неинвазивная оценка фиброза печени, основанная на подсчете сывороточных биомаркеров, показала повышенные значения APRI, свидетельствующие о фиброзе у 14% (4/28) коинфицированных пациентов. У одного подростка с коинфекцией ВГС значение APRI составило 1,14, что указывало на значительный фиброз печени.

Мы построили две отдельные многомерные модели для следующих маркеров прогрессирования ХГС: индексов APRI и FIB-4. В модель были введены предикторы-кандидаты (возраст, уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, уровень РНК ВИЧ, РНК ВГС) независимо от результатов одномерного анализа. После ввода всех переменных в модель, исключались переменные, показавшие наименьшую значимость ($p > 0,05$). В итоге были

представлены предикторы, демонстрирующие статистическую значимость (таблица 22).

Таблица 22

Предикторы прогрессирования ВГС 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 ($R^2 > 0,974$; нормированный $R^2 > 0,890$).

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.

При проведении корреляционного анализа индекс фиброза FIB-4 выявил умеренной тесноты обратную связь с лимфоцитами, прямые связи с ИЛ-10 и CD3; а также заметные связи с CD4 и ИРИ (таблица 23).

Таблица 23

**Результаты корреляционного анализа индекса FIB-4 с показателями
общеклинического анализа крови, иммунного статуса и уровнем
цитокинов**

Показатель	Лимф.	ИЛ-10	CD4	CD3	CD4/CD8 (ИРИ)
FIB-4	r= -0,389 p= 0,041	r= 0,438 p= 0,019	r= -0,668 p= 0,000	r= -0,479 p= 0,009	r=-0,595 p= 0,000

Также выявлена умеренной тесноты прямая связь индекса фиброза APRI с ИЛ-6 $r=0,42$ ($p=0,026$).

Следует отметить, что корреляции эластичности печени с индексами APRI и FIB-4 выявлено не было ($p>0,05$).

5.2. Прогнозирование формирования фиброза печени у детей

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 ($ДК_{пор.} = +13$ при 5% ошибок). ДК рассчитывались путем логарифмирования отношения частот и умножения полученного результата на 10:

$ДК = 10 \times \log P(XiD_1) / P(XiD_2)$, 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 (КИ) определяли по методу С. Кульбака.

Были выбраны признаки с уровнем информативности более 0,5 (всего 19 признаков).

При помощи диагностической таблицы мы вычисляли сумму баллов диагностических коэффициентов по каждому отдельному признаку с учетом их наличия или отсутствия (таблица 24).

Таблица 24

**Прогностические значимые признаки формирования фиброза
печени**

Наименование признака	Информативность (КИ)	Диагностический коэффициент (в баллах)	
		ДК +	ДК -
Анамнестические признаки			
1. Мужской пол	0,62	+1,4	-1,2
2. Стаж заболевания >10 лет	1,67	+2,4	-1,3
Клинические признаки			
3. Наличие гепатомегалии	2,28	+3,1	-2,2
4. Наличие спленомегалии	0,93	+1,4	-1,1
5. Сопутствующие герпесвирусные заболевания	1,21	+1,9	-1,6
6. Наличие панкреатопатии	2,04	+3,0	-2,1
7. Сопутствующие заболевания ЖКТ	3,42	+4,3	-2,7
8. Сопутствующие заболевания ЛОР-органов	0,89	+1,4	-1,3
Лабораторные признаки			
9. Наличие тромбоцитопении	4,17	+6,0	-2,6
10. АЛТ>2 норм	2,81	+4,6	-3,3

Продолжение таблицы 24			
11. АСТ>2 норм	1,27	+2,1	-1,5
12. Билирубин прямой>5,1мкмоль/л	1,88	+2,9	-2,0
13. Холестерин >5,2 мкмоль/л	0,64	+1,5	-1,3
Иммунологические признаки			
14. ИЛ-4 ≥ 4 пг/мл	3,40	+4,5	-1,9
15. ИЛ-6 ≥ 5 пг/мл	3,79	+5,1	-2,4
Вирусологические признаки			
16. Определяемый уровень РНК ВГС	4,07	+5,7	-2,2
Расчетные индексы			
17. APRI>0,5	4,17	+6,3	-2,5
18. FIB-4>1,45	2,86	+4,0	+2,9
Инструментальные признаки			
19. Эластичность печени $\geq 5,8$ кПа	2,22	+2,1	-1,6

Сумма полученных баллов сравнивалась с уровнями дифференцирующих порогов.

Нижний порог – $10 \times \log (\alpha/1-\beta)$.

Верхний порог – $10 \times \log (1-\alpha)/\beta$.

За величину ошибки приняты величины $\alpha=0,05$, $\beta=0,05$.

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

При полученном индексе $\geq +13$ баллов показана высокая вероятность формирования фиброза печени, при индексе ≤ -13 баллов – невысокая вероятность.

В исследуемых подгруппах пациентов (А и Б подгруппы) мы определили индекс формирования фиброза (таблица 25).

Таблица 25

Определение индекса формирования фиброза в подгруппах

Течение заболевания	Индекс	
	≤ -13 баллов	$\geq +13$ баллов*
А подгруппа (n=16)	12,5% (2/16)	87,5% (14/16)
Б подгруппа (n=41)	90,2% (37/41)	9,8% (4/41)
* – различия между группами: $\chi^2=34,88$ для таблицы 2x2, df 1, $p<0,001$.		

Индекс $\geq +13$ баллов определен достоверно чаще у детей с формированием фиброза печени ($\chi^2 = 34,88$; $p < 0,001$).

Мы оценили информативность метода с помощью критериев – чувствительности, специфичности и диагностической точности.

А – истинно-положительные результаты (индекс $\geq +13$ баллов у пациентов с фиброзом) – 14 детей;

В – ложноположительные результаты (индекс $\geq +13$ баллов у детей без фиброза) – 4 ребенка;

С – ложноотрицательные результаты (индекс ≤ -13 у детей с фиброзом) – 2 пациента;

Д – истинно-отрицательные результаты (индекс ≤ -13 у пациентов без фибротических изменений) – 37 детей.

Результаты представлены в таблице 26.

Таблица 26

Четырехпольная таблица сопряженности

Обследуемые группы детей	Показатели		Всего
	Фиброз печени	Отсутствие фиброза	
	Положительный результат	Отрицательный результат	
А подгруппа	Истинно-положительные результаты А (14)	Ложно-отрицательные результаты С (2)	А+С 14+2=16
Б подгруппа	Ложно-положительные результаты В (4)	Истинно отрицательные результаты D (37)	В+D 4+37=41
Всего	А+В 14+4=18	С+D 2+37=39	

Чувствительность (S_e) = $A / A+C \times 100\% = 87,5\%$

Специфичность (S_p) = $D / B+D \times 100\% = 90,2\%$

Диагностическая точность метода (A_c) = $A+D / A+B+C+D \times 100\% = 89,5\%$.

Таким образом, используемый метод имеет высокую чувствительность, специфичность и диагностическую точность. Данный метод рекомендуется

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

5.3 Клинический случай. Тяжелый фиброз печени у ребенка с перинатальной ВИЧ/ВГС инфекцией

Пациент Д., 2003 года рождения.

Из анамнеза известно, что мальчик рожден от 3 беременности, 1 срочных самопроизвольных родов. Беременность протекала на фоне ВИЧ-инфекции, хронического вирусного гепатита С, героиновой наркомании. Масса тела при рождении – 3150 г, рост – 52 см. Ребенок находился на искусственном вскармливании с рождения. Физическое и нервно-психическое развитие на первом году жизни соответствовало возрасту. Мать не принимала АРТ во время беременности, т.е. первый этап перинатального пути передачи ВИЧ отсутствовал. На втором этапе мать получала препарат зидовудин внутривенно в родах. На третьем этапе новорожденный получал препарат зидовудин.

Ребенок был инфицирован ВИЧ и ВГС перинатальным путем.

Диагноз ВИЧ-инфекция пациенту впервые в жизни установлен в возрасте 2 лет 3 месяцев на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных данных (положительного результата иммунного блотинга).

Диагноз ХГС был выставлен пациенту в возрасте 3 лет на основании положительного результата ИФА anti-HCV (Ig M+Ig G суммарные), а также положительного результата ПЦР РНК к гепатиту С (качественный тест). Выявлен 1в генотип вируса гепатита С. На всем протяжении диспансерного наблюдения течение ХГС характеризовалось волнообразной гиперферментемией, с незначительным повышением уровня АЛТ и АСТ до 2 норм. Среди клинических проявлений преобладали общая слабость, утомляемость, головная боль, т.е. признаки астеновегетативного синдрома. Также у пациента отмечались жалобы на тошноту, лабораторные и

инструментальные признаки синдрома холестаза (повышение уровня щелочной фосфатазы, нарушение реологических свойств желчи).

Социальный статус пациента: с 2-х летнего возраста ребенок находился под опекой бабушки, мать мальчика находилась в местах лишения свободы.

Ребенок часто болел острыми респираторными инфекциями, нередко отмечались гнойно-воспалительные заболевания: шейный лимфаденит с абсцедированием, острый гнойный отит, острый трахеобронхит. На всем протяжении диспансерного наблюдения у пациента отмечалась задержка физического развития по типу дефицита массы тела 1 степени.

Старт АРТ пришелся на ранний подростковый возраст (9,5 лет). Первая схема АРТ: зидовудин, ламивудин, нелфинавир (ZDV, 3TC, NLV).

Смена схемы через полгода от старта на зидовудин, ламивудин, лопинавир/ритонавир (ZDV, 3TC, LPV/r). В возрасте 12,5 лет в связи со рвотой на фоне приеме лопинавира/ритонавира, данный препарат заменен на эфавиренз. Новая схема АРТ включала зидовудин, ламивудин, эфавиренз (ZDV, 3TC, EFV). По результатам теста на резистентность ВИЧ к АРТ был выявлен высокий уровень устойчивости к ламивудину, невирапину, эфавирензу. В связи с чем произведена смена схемы АРТ на зидовудин, ламивудин, атазанавир/ритонавир (ZDV, 3TC, ATV/r).

С 9,5 до 15 лет приверженность пациента терапии была крайне низкая, наблюдались частые пропуски лекарственных препаратов, периоды полного отказа от приема АРТ, негативное отношение к лечению.

По данным теста на резистентность ВИЧ в возрасте 15 лет была выявлена устойчивость ко всем препаратам класса НИОТ, а также к невирапину, эфавирензу, атазанавиру. Произведена смена схемы АРТ на препарат с фиксированной комбинацией доз тенофовир/эмтрицитабин /рилпивирин (TDF/FTC/RPV). В возрасте 15,5 лет - смена схемы на тенофовир, эмтрицитабин, этравирин, ралтегравир (TDF, FTC, ETR, RAL).

В течение всего периода приема АРТ до сентября 2019 года у пациента ни разу не было достигнуто неопределяемого уровня РНК ВИЧ.

До 2019 года в Самарском регионе единственным возможным вариантом лечения ХГС у детей было применение пегилированного интерферона альфа-2-β в комбинации с рибавирином. Лечение ХГС пациенту Д. не проводилось в связи с низким уровнем CD4-лимфоцитов, менее 200 кл/мкл, что является противопоказанием для применения данной схемы лечения ХГС.

В июне 2019 г. пациент находился на стационарном лечении в ФКУ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава России с диагнозом: ВИЧ-инфекция. Стадия вторичных заболеваний 4 А, фаза прогрессирования на фоне нерегулярного приема АРТ. Рецидивирующие острые респираторные инфекции. Персистирующая генерализованная лимфаденопатия. Гепатомегалия. Хроническая герпетическая инфекция, персистирующее течение, ремиссия. Хроническая цитомегаловирусная инфекция, персистирующее течение, ремиссия. Тубконтакт с матерью. Гипохромная анемия средней степени тяжести.

Сопутствующий диагноз: Хронический вирусный гепатит С, 1 в генотип, минимальной степени биохимической активности, неуточненная стадия, репликативная фаза (РНК HCV+).

По данным лабораторного обследования при поступлении на стационарное лечение у пациента была выявлена репликация ВИЧ, а также тяжелый иммунодефицит (таблица 27).

Таблица 27

Уровень CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ при поступлении на стационарное лечение

CD4, %	CD4, кл/мкл	РНК ВИЧ, коп/мл	РНК к гепатиту С (количественный), Ме/мл
10	168	27027	$2,7 \times 10^6$

По данным клинического анализа крови у пациента выявлена гипохромная анемия средней степени тяжести (таблица 28).

Таблица 28

Показатели клинического анализа крови пациента Д.

Показатель	Значение	Норма
Лейкоциты (10^9 /л)	5,51	4,0 – 9,5
Гемоглобин (г/л)	79	120-145
Эритроциты (10^{12} /л)	4,75	4-5,2
Базофилы (%)	0,3	0-1
Лимфоциты (%)	38,3	20-40
Моноциты (%)	10,3	2-8
Эозинофилы (%)	8,3	0-5
Тромбоциты (%)	395	180-360
Нейтрофилы (%)	42,7	40-60

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня АЛТ, АСТ, соответствующее минимальной степени биохимической активности ХГС, а также повышение уровня щелочной фосфатазы, что является проявлением синдрома холестаза (таблица 29).

Таблица 29

Показатели биохимического анализа крови пациента Д.

Показатель	Значение	Норма
АЛТ (МЕ/л)	46,3	до 34
АСТ (МЕ/л)	42,7	до 31
Билирубин общий (мкмоль/л)	7,4	3,7-20,5
Билирубин прямой (мкмоль/л)	2,1	<5,1
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	1014,1	60-540
Холестерин (мкмоль/л)	3,25	3,11-5,2
Триглицериды (ммоль/л)	1,58	0,42–1,67
Общий белок (г/л)	84,5	60-80
Мочевина (ммоль/л)	3,91	2,5-8,3
Креатинин (мкмоль/л)	68,7	45-89
Глюкоза (ммоль/л)	5,06	3,3-6,0

По данным анализа на резистентность выявлены мутации ко всем препаратам класса ННИОТ и НИОТ (только TDF сохранял низкий уровень устойчивости), а также устойчивость к ИП (высокую к ATV/r, NFV/r, низкую к IDV/r, SQV/r, LPV/r) (таблица 30).

Таблица 30

Тест на резистентность ВИЧ пациента Д.

Класс АРВП	Уровень устойчивости	Препараты
Ингибиторы интегразы	Чувствителен	RAL, DTG, ELV
	Низкий	
	Средний	
	Высокий	
Ингибиторы протеазы	Чувствителен	DRV/r, TPV/r, FPV/r
	Низкий	IDV/r, SQV/r, LPV/r
	Средний	
	Высокий	ATV/r, NFV/r
Нуклеозидный ингибиторы обратной транскриптазы	Чувствителен	
	Низкий	TDF
	Средний	AZT, D4T
	Высокий	FTC, 3TC, ABC, DDI
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Чувствителен	
	Низкий	
	Средний	
	Высокий	EFV, RPV, ETR, NVP

Учитывая полученные данные, произведена смена схемы АРТ на дарунавир/ритонавир, ламивудин, долутегравир (**DRV/r, 3TC, DTG**).

По данным УЗИ органов брюшной полости паренхима печени незначительно диффузно-неоднородная, эхогенность неравномерно повышенная, обеднение сосудистого рисунка, отмечается нарушение реологических свойств желчи.

Через 3 месяца после смены схемы АРТ впервые достигнуто полное подавление репликации ВИЧ. При этом восстановление уровня CD4-

лимфоцитов было более длительное. Только через 5 месяцев после подавления размножения ВИЧ произошла нормализация уровня CD4-лимфоцитов (CD-лимфоциты – 795 кл/мкл). С июня 2019 года отмечается высокая, стабильная приверженность пациента АРТ.

В апреле 2020 года пациенту впервые выполнена транзистентная эластография печени: при проведении серии измерений в правой доле печени медиана плотности составила 14,5 кПа (выраженно повышена). Колебания показателей эластичности в отдельных измерениях от 11,8 до 16,3 кПа; IQR/med 14%, Success rate 100%. Заключение: по данным непрямо́й эластографии определена эластичность печени, которая может соответствовать стадий фиброза F4 по шкале METAVIR (рис. 22).



Рис. 22. Транзистентная эластография печени пациента Д. перед началом противовирусной терапии ХГС

Пациенту был подсчитан индекс фиброза: +45,85 баллов (высокая вероятность наличия фиброза).

В мае-июне 2020 г. пациенту была проведена противовирусная терапия (ПВТ) ХГС препаратом глекапревир/пибрентасвир в течение 8 недель. На период ПВТ в связи с возможным возникновением нежелательных реакций

при взаимодействии препаратов глекапревир/пибрентасвир и дарунавир произведена смена схемы АРТ: дарунавир/ритонавир (DRV/r) отменены.

На всем протяжении ПВТ ХГС проводился постоянный контроль уровня РНК ВИЧ. При этом сохранялась подавленная вирусная нагрузка ВИЧ все 8 недель. По окончании курса ПВТ пациент был возвращен к прежней схеме АРТ (DRV/r, 3ТС, DTG).

После 8 недель ПВТ репликация ВГС была подавлена, что подтверждалось отрицательным тестом ПЦР РНК к гепатиту С (качественный). Также получен отрицательный результат данного теста через 12 недель после окончания курса ПВТ.

У пациента наблюдался устойчивый вирусологический ответ в отношении ВГС в течение 2 лет. В связи с чем, диагноз ХГС был снят.

На фоне проведенного курса ПВТ, стабильного приема АРТ, высокой приверженности лечению у пациента в течение 2 лет наблюдалась подавленная репликация ВИЧ и ВГС, уровень СД4-лимфоцитов - >500 кл/мкл, отсутствие лабораторных признаков синдрома цитолиза и холестаза, а также нормализация уровня гемоглобина (таблица 31).

Таблица 31

**Результаты лабораторного обследования пациента через 2 года
после окончания курса ПВТ и стабильного приема АРТ**

Показатель	Значение	Норма
CD4 (кл/мкл)	800	500-1600
РНК ВИЧ (коп./мл)	Ниже предела обнаружения	-
ПЦР РНК к гепатиту с (качественный тест)	Не обнаружен	Не обнаружен
РНК ВГС (коп./мл)	<120	<120
Эритроциты (10^{12} /л)	5,2	4-5,2
Гемоглобин (г/л)	150	120-160
Лейкоциты (10^9 /л)	7,58	4,0 – 9,5
Тромбоциты (10^9 /л)	295	180-360

Продолжение таблицы 31		
АЛТ (МЕ/л)	8,6	до 34
АСТ (МЕ/л)	13,8	до 31
Билирубин общий (мкмоль/л)	5,8	3,7-20,5
Билирубин прямой (мкмоль/л)	2,2	<5,1
Щелочная фосфатаза (МЕ/л)	127,6	60-540
Холестерин (мкмоль/л)	5,23	3,11-5,2

В июне 2022 года (через 2 года после ПВТ) пациенту повторно выполнена транзистентная эластография печени: при проведении серии измерений в правой доле печени медиана плотности составила 6,5 кПа. Колебания показателей эластичности в отдельных измерениях от 5,9 до 7,6 кПа; IQR/med 18%, Success rate 100 %. Заключение: по данным непрямо́й эластографии определена эластичность печени, которая может соответствовать стадий фиброза F1 по шкале METAVIR (рис. 23).



Рис. 23. Транзистентная эластография печени пациента Д. через 2 года после противовирусной терапии ХГС

Данный клинический пример иллюстрирует течение сочетанной ВИЧ/ВГС-инфекции с развитием тяжелого фиброза печени у ребенка.

Коинфекция ВИЧ/ВГС у матери, отсутствие химиопрофилактики перинатального пути передачи ВИЧ во время беременности способствовало инфицированию ребенка и ВИЧ и ВГС одновременно. Длительная низкая приверженность пациента АРТ, отсутствие подавление репликации ВИЧ привело к увеличению вирусной нагрузки ХГС (высокий уровень РНК к гепатиту С (количественный) - $2,7 \times 10^6$ МЕ/мл), а также к ускорению прогрессирования фиброза печени (стадий фиброза F4 по шкале METAVIR в возрасте 16 лет).

Подавление репликации ВИЧ и ВГС способствовало восстановлению структуры печени, снижению стадий фиброза до F1 по шкале METAVIR.

Данный клинический пример доказывает обратимость процессов фиброгенеза печени у детей при устранении этиологических факторов, приводящих к повреждению печеночной ткани.

5.4 Оптимизация алгоритма наблюдения детей с сочетанной перинатальной ВИЧ и ВГС-инфекцией с целью снижения риска прогрессирования двух заболеваний

- I. Для предотвращения взаимного влияния ВИЧ и ВГС на организм коинфицированного ребенка необходимо:
 1. Осуществление ранней диагностики ВИЧ у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, с использованием молекулярных методов исследования (ПЦР ДНК ВИЧ, ПЦР РНК ВИЧ).
 2. Ранний старт АРТ (исключая препараты, оказывающие гепатотоксическое действие) всем детям сразу после выявления ВИЧ-инфекции, не зависимо от уровня CD4, РНК ВИЧ и наличия клинических проявлений.
 3. Высокая приверженность лечению.
 4. Контроль высокой эффективности АРТ с полным подавлением репликации ВИЧ.

5. Ранняя диагностика ХГС. Всем ВИЧ-инфицированным детям при постановке на диспансерный учет в областной центр профилактики и борьбы со СПИД необходимо проведение скринингового обследования на ВГС (anti-HCV IgM и IgG суммарные).
6. При положительном скрининговом тесте на ВГС необходимо дообследование ребенка молекулярными методами диагностики: ПЦР РНК к гепатиту С качественный и количественный тест. Положительный результат ПЦР к гепатиту С (качественный тест) у ребенка с перинатальным контактом по ВГС старше 6 месяцев свидетельствует о наличии у него ХГС.

II. Для выявления групп высокого и низкого риска прогрессирования ВИЧ/ВГС-инфекции, а также для оценки эффективности АРТ проводится:

1. Физикальное обследование, обязательная пальпация печени и селезенки. Выявление сопутствующих заболеваний, в т.ч. заболеваний ЖКТ. Оценка приверженности АРТ.
2. Лабораторное обследование: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий белок и его фракции, билирубин общий и его фракции, щелочная фосфатаза, ГГТП, общий холестерин), протромбиновый индекс, расчет индексов APRI и FIB-4, определение уровня CD4, CD3, CD8-лимфоцитов и ИРИ, РНК ВИЧ.
3. Определение уровня ИЛ-4, как важного показателя хронизации воспалительного процесса в печеночной ткани и прогностического маркера отсутствия спонтанной элиминации ВГС, а также ИЛ-6 – цитокина, стимулирующего и поддерживающего фибротические изменения в ткани печени.
4. УЗИ ОБП (для оценки структуры и размеров печени, выявления признаков портальной гипертензии - увеличения селезенки, расширения вен портальной системы; асцита, исключения сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта).

5. Транзиентная эластография печени всем коинфицированным детям.
6. Кратность проведения физикального, лабораторного и инструментального обследования зависит от степени риска прогрессирования ВИЧ/ВГС (таблица 32).

Таблица 32

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.

Кoineфицированным детям с высоким риском прогрессирования ВИЧ/ВГС (≥ 5 баллов) необходимо проведение физикального и лабораторного обследования 1 раз в 3 месяца; инструментальные исследования (УЗИ ОБП, транзиентная 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 персонифицированный подход к пациентам с низкой приверженностью АРТ с привлечением психологов, равных консультантов, юристов, представителей органов опеки и попечительства, сотрудников службы социальной защиты населения.

Детям с низким риском прогрессирования ВИЧ/ВГС (<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.

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 ВГС, 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 (≥ 5 баллов и/или наличием фиброза). Поэтому при назначении АРТ и ПВТ следует избегать препаратов, оказывающих гепатотоксичное действие.

Успешная терапия ХГС связана с остановкой прогрессирования фиброза и уменьшением числа осложнений терминальной стадии заболевания печени.

Алгоритм наблюдения детей с ВИЧ/ВГС представлен на рис. 24.

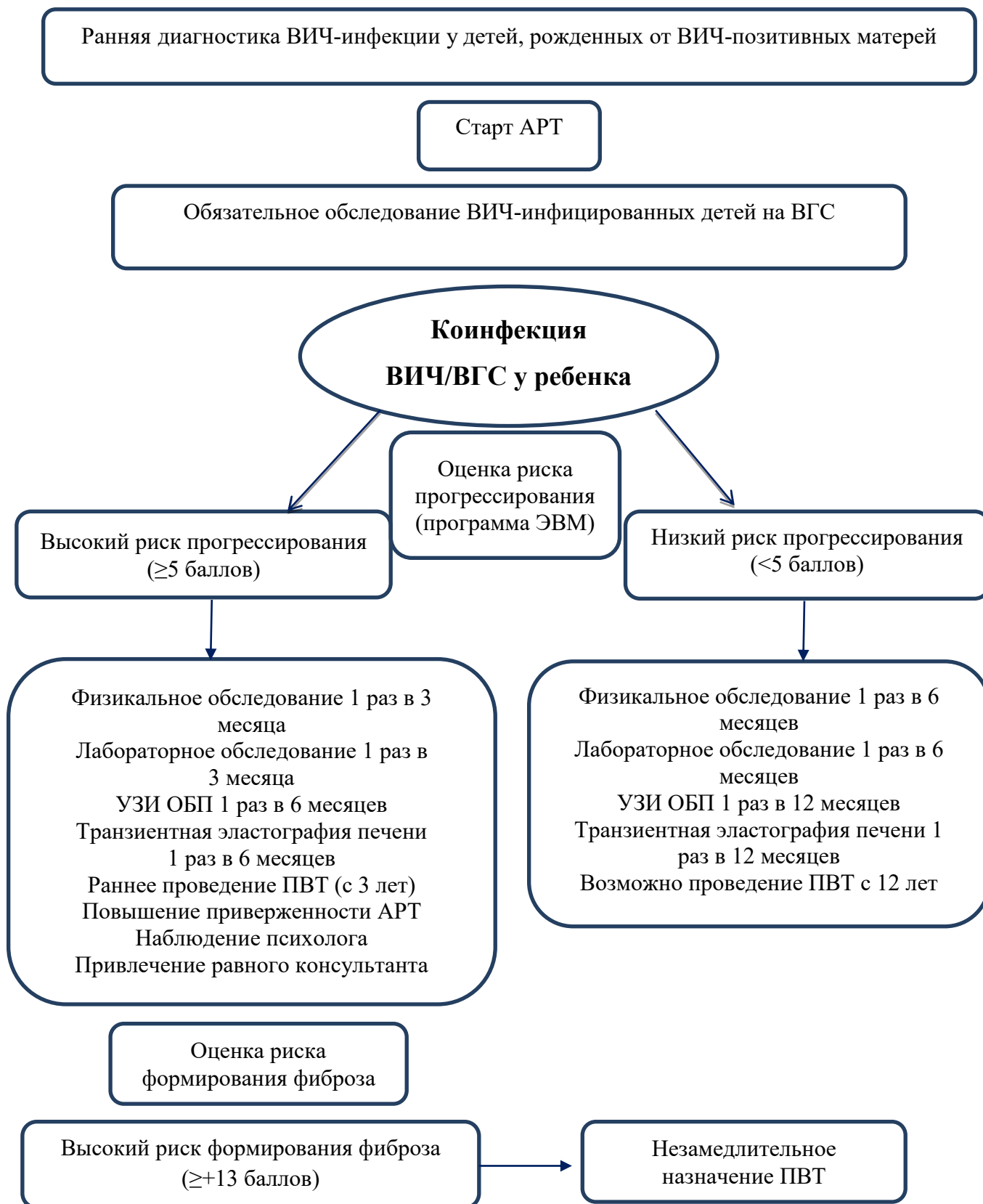


Рис. 24. Алгоритм наблюдения детей с сочетанной перинатальной ВИЧ и ВГС-инфекцией

Заключение по главе.

Пациенты с коинфекцией ВГС и ВИЧ подвергаются повышенному риску ускоренного прогрессирования заболевания, что приводит к более высоким показателям декомпенсации печени и смерти. Из-за ограничений биопсии печени у детей были оценены альтернативные неинвазивные методы для определения фиброза печеночной ткани. Всем пациентам с ВИЧ/ВГС были рассчитаны индексы APRI и индекс FIB-4. Неинвазивная оценка фиброза печени, основанная на подсчете сывороточных биомаркеров, показала повышенные значения APRI, свидетельствующие о значимом фиброзе у 14% коинфицированных пациентов.

По данным, полученным при проведении непрямой эластометрии, 28,6% (8/28) пациентов имели минимальный фиброз (F1 по METAVIR), 3,6% (1/28) – тяжелый фиброз печени (F4 по METAVIR). Таким образом, 1/3 детей с ВИЧ/ВГС (32%) имели повышенный уровень эластичности печени, т.е. фиброз печени различной степени выраженности.

По данным множественного регрессионного анализа прогрессирование ХГС было независимо связано с возрастом, низким уровнем тромбоцитов и более высокими значениями АЛТ, ИЛ-6, APRI и FIB-4.

У детей с коинфекцией ВИЧ и ВГС определены факторы риска прогрессирования заболевания печени. Разработан алгоритм наблюдения детей с сочетанной ВИЧ и ВГС-инфекцией.

Подавление репликации ВИЧ снижает прогрессирование фиброза и снижает частоту печеночной декомпенсации у пациентов с коинфекцией. Показана значимость ранней и качественной АРТ в прогрессировании ХГС.

В то время как доминирующий эффект АРТ является значимым при заболеваниях печени, следует учитывать потенциальную токсичность, связанную с конкретными противовирусными препаратами, особенно у детей младшего возраста, для которых новые и более безопасные противовирусные препараты в настоящее время недоступны.

Заключение

На территории Самарской области зарегистрировано 37411 лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), из них 541 – это дети с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекция (данные ГБУЗ СОКЦ СПИД на 01.01.2023 года).

По данным регионального реестра на 30.03.2023 год в Самарской области зарегистрировано 45784 пациента с хроническим гепатитом С.

При этом только у 23889 человек диагноз ХГС подтвержден методом ПЦР РНК к гепатиту С, из них у 116 детей и подростков до 17 лет включительно.

На 01.01.2023 года по данным Федерального регистра лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в Самарской области проживало 10868 коинфицированных пациентов с ВИЧ/ВГС. Абсолютное их большинство – это мужчины, которые составили 63,7% (6922/10868), женщины – 36,3% (3946/10868) соответственно.

За период с 2014 по 2022 гг. в ГБУЗ СОКЦ СПИД наблюдалось 42 ребенка с коинфекцией ВИЧ и ВГС.

С целью исполнения требований разделов 2.1 и 2.2 статьи 43 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» на базе ГБУЗ СОКЦ СПИД ведется Федеральный регистр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, в том числе детей. Кроме того, сведения о пациентах с ХГС заносятся в систему мониторинга больных вирусным гепатитом С «Регистр больных вирусным гепатитом С».

В 90-95% случаев ХГС в раннем детском возрасте протекает в безжелтушной, субклинической и инаппарантной формах с высокой частотой хронизации. По данным всех исследователей частота хронизации ВГС-инфекции высокая от 40-56% до 81% и более [7, 12, 70]. В детском возрасте хронизация наиболее часто формируется как первично-хронический процесс при вертикальном инфицировании ребенка от матери.

От 1% до 4% детей с ХГС имеют риск развития цирроза печени, тогда как фиброз и тяжелое воспаление может возникнуть у 15% с ХГС [96, 95]. Продвинутое стадии фиброза печени у детей с ХГС развиваются при наличии у них сопутствующей патологии (гематологических заболеваний, ожирения, онкопатологии, коинфекции с ВИЧ, ВГВ) [91, 117].

При ВИЧ-инфекции имеет место феномен агрессивного фиброгенеза печени, поэтому изучение фибротических процессов в печени и скорости их прогрессирования у детей являются крайне актуальным.

Несмотря на высокую достоверность результатов, проведение пункционной биопсии печени имеет ряд ограничений в детской практике и риск развития осложнений, особенно у пациентов с тяжелым поражением печени, сопровождающимся нарушениями гемостаза [11, 55].

В последние годы ведутся поиски неинвазивных методов диагностики фиброза в нескольких направлениях.

Несмотря на то, что на современном этапе большое внимание уделяется снижению темпов прогрессирования ВИЧ-инфекции и ХГС, производятся активные разработки неинвазивных методов диагностики фиброза, остается много нерешенных вопросов. В частности, выявление региональных особенностей и причин поражения печени у детей с ВИЧ. Необходимо выявление факторов, способствующих прогрессированию коинфекции ВИЧ/ВГС, изучение групп детей высокого риска по развитию фиброза печени. Требуется обобщение особенностей ведения детей с высоким риском поражения печени.

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

В связи с чем, нами было предпринято настоящее исследование.

Цель исследования - разработать алгоритм своевременной диагностики и прогнозирования развития фиброза печени при хроническом гепатите С у

ВИЧ-инфицированных детей на основании изучения клинико-диагностических маркеров и сывороточных предикторов.

Для реализации поставленной цели проведены ретро- и проспективные наблюдения: изучены структуру и особенности поражений печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарского региона. Оценены эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности коинфекции (ВИЧ и ВГС) у детей. Выявить взаимное негативное влияние ВИЧ и ВГС на организм коинфицированного ребенка. Дана оценка сывороточным предикторам фиброза у детей с коинфекцией (ВИЧ и ВГС). Проанализированы данные, полученные при инструментальных исследованиях, направленных на выявление степени выраженности фиброза печени. В задачи исследования входили также анализ факторов риска (клинико-анамнестических, возрастных, лабораторных и инструментальных) формирования фиброза печени у детей с ВИЧ и ВГС, разработка многомерных моделей прогрессирования заболевания и индекс вероятности развития фиброза. Предстояло обобщить персональный опыт ведения детей с коинфекцией при оказании специализированной помощи в амбулаторных условиях, создать алгоритм наблюдения для профилактики прогрессирования заболевания.

Для решения поставленных задач были проанализированы причины развития поражения печени у ВИЧ-инфицированных детей Самарского региона.

Согласно полученным данным было выявлено 65 детей с поражением печени различной этиологии. В структуре причин преобладал ХГС – 64,6% (42/65). 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. Следует отметить, что все пациенты с токсическим и ЦМВ-гепатитом имели показатели эластичности печени, соответствующие стадиям фиброза F0 по METAVIR.

Эпидемиологическими особенностями коинфекции ВИЧ/ВГС у детей было преобладание одновременного перинатального пути инфицирования –

90,5% (38/42), наличие 1 генотипа вируса гепатита С – 57,1% (24/42) и превалирование стадии вторичных заболеваний (4А) ВИЧ-инфекции – 82% (34/42).

Далее на проспективном этапе исследования были выделены 3 группы пациентов.

I группу (основная группа, n=28) составили дети с коинфекцией ВИЧ и вирусного гепатита С. Во II группу (группа сравнения, 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). Контрольную группу (III группа, n=23) составили дети с моноинфекцией ВИЧ.

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.

В группу пациентов с сочетанной ВИЧ/ВГС вошли 28 детей, средний возраст которых составил 15,5 (12,0;17,5) лет. Все дети данной группы были инфицированы ВИЧ и ВГС перинатальным путем. Стаж заболевания на момент проведения проспективного этапа исследования был равен возрасту пациентов.

У коинфицированных детей наиболее частыми клиническими проявлениями ХГС 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 них 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/мл).

При распределении детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС на иммунные категории показало, что 32% (9/28) пациентов имели сниженные значения CD4-лимфоцитов (менее 500 кл/мкл). Медиана ИРИ у пациентов с ВИЧ/ВГС составила 0,9 (0,7; 1,2). Отмечается снижение уровня ИРИ, несмотря на то, что все коинфицированные дети находились на АРТ.

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 и ВГС на организм коинфицированного ребенка был проведен сравнительный анализ детей с сочетанной ВИЧ/ВГС (I группа), с моноинфекцией ВГС (II группа) и с моноинфекцией ВИЧ (III группа).

В результате 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.

Обнаружено увеличение уровня ИЛ-4, как у детей I группы ($p<0,001$), так и у детей II группы ($p<0,001$).

Выявленная связь ИЛ-6 у пациентов I группы с уровнем РНК ВГС $r=0,506$ ($p=0,006$), а также с индексом фиброза APRI $r=0,42$ ($p=0,0260$) позволяет предположить, что ИЛ-6 стимулирует и поддерживает фибротические процессы в печени.

При сравнении индекса APRI между 3 группами пациентов определены наиболее высокие индексы в I и II группах (0,310 (0,25;0,45) и 0,43 (0,23;0,51) соответственно) по сравнению с III группой (0,2 (0,15;0,30)) ($p<0,001$).

Для оценки степени выраженности фиброза печени у коинфицированных детей были рассчитаны индексы фиброза APRI и FIB-4, а также определена эластичность печени методом непрямой эластометрии.

Повышенные значения APRI, свидетельствующие о значимом фиброзе, определены у 14% (4/28) коинфицированных пациентов.

По данным, полученным при проведении непрямой эластометрии, 28,6% (8/28) пациентов имели минимальный фиброз (F1 по METAVIR), 3,6% (1/28) – тяжелый фиброз печени (F4 по METAVIR). Таким образом, 1/3 детей с ВИЧ/ВГС имели повышенный уровень эластичности печени, т.е. фиброз печени различной степени выраженности.

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 результате множественного регрессионного анализа выявлено, что прогрессирование ХГС независимо связано с возрастом, низким уровнем тромбоцитов и более высокими значениями АЛТ, ИЛ-6, APRI и FIB-4. Показана значимость ранней и качественной АРТ в прогрессировании ХГС.

Для прогноза формирования фиброза печени у детей применили метод Байеса-Вальда-Гублера, позволивший выявить неблагоприятные прогностические факторы риска формирования фиброза печени у детей с ХГС. Используя 19 информативных показателей, была определена сумма баллов диагностических коэффициентов. При полученном индексе $\geq +13$ баллов отмечена высокая вероятность формирования фиброза печени, при индексе ≤ -13 баллов – невысокая вероятность.

Индекс $\geq +13$ баллов определен достоверно чаще у детей с фиброзом печени ($\chi^2 = 34,88$; $p < 0,001$).

Информативность подтвердили критериями доказательной медицины, используемый метод доказал свою высокую чувствительность, специфичность и диагностическую точность.

Полученные результаты исследования позволили разработать алгоритм наблюдения детей с коинфекцией ВИЧ/ВГС с целью снижения риска прогрессирования заболеваний.

Основным принципом данного алгоритма является выявления пациентов с высоким риском прогрессирования ВИЧ/ВГС. Каждый показатель высокого риска оценивается в 1 балл, при наличии у пациента ≥ 5 баллов – отмечается высокий риск прогрессирования ВГС у ВИЧ-инфицированного ребенка.

Данным пациентам показана более частая кратность проведения физикального и лабораторного обследования, УЗИ ОБП, транзитной эластографии печени. Кроме того, детям с высоким риском необходим ранний старт ПВТ (с 3 лет) препаратами прямого противовирусного действия. Также для достижения стойкого подавления репликации ВИЧ важен персонифицированный подход к пациентам с низкой приверженностью АРТ с привлечением психологов, равных консультантов, юристов, представителей органов опеки и попечительства, сотрудников службы социальной защиты населения.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован единственный лекарственный препарат прямого противовирусного действия (ППВД), разрешенный для лечения ХГС с 3-летнего возраста.

Важным является понимание организаторами здравоохранения региона и страны возможности высокого риска прогрессирования ХГС у коинфицированных детей, в том числе раннего возраста, а также понимание необходимости обеспечения ПППД данной возрастной группы пациентов.

Новый подход к профилактике прогрессирования ВИЧ/ВГС должен быть осуществлен с возрастных позиций. Наиболее сложна первичная профилактика ВИЧ и ХГС. Учитывая основные причины реализации перинатального пути передачи ВИЧ-инфекции (уклонение матери ребенка от медицинского наблюдения в период беременности, низкая приверженность матери к проведению химиопрофилактики перинатального пути передачи ВИЧ, отказ от проведения химиопрофилактики перинатального пути передачи ВИЧ), первичную профилактику нельзя представить без

взаимодействия нескольких сфер (здравоохранения, государственной политики и прав ребенка).

Также важным в профилактике является своевременная диагностика ВИЧ-инфекции, ранний старт АРТ, контроль за уровнем приверженности, определение неинвазивных маркеров фиброза; оценку риска прогрессирования заболевания и возможности формирования фиброза печени.

Кроме того, успешная терапия ХГС связана с остановкой прогрессирования фиброза и уменьшением случаев терминальной стадии заболевания печени.

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 мноинфекцией 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 $A_c=89,5\%$).
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 ХГС, 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 литературы

1. Биопсия печени у детей с хроническими формами ее патологии. Клинические наблюдения / П. В. Хроленко, Е. Ю. Дьяконова, А. Н. Сурков [и др.] // Детская хирургия. – 2020. – № 24(1). – С. 40–44.
2. Блинов, Д. Е. Основные патогенетические механизмы фиброза печени и их особенности при вирусном гепатите В / Д. Е. Блинов, Е. И. Кухаева, Р. Р. Политидис // Трудный пациент. – 2021. – № 19 (6). – С. 50–53.
3. Валидизация показателей транзIENTной эластографии для оценки стадии фиброза печени у детей / Е. А. Кулебина, А. Н. Сурков, К. А. Куликов [и др.] // Лечащий врач. – 2020. – № 8. – С. 57–60.
4. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / под ред. В. И. Покровского, А. А. Тотоляна. – Санкт–Петербург : ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. – 112 с.
5. Вирусный гепатит С у детей : ретроспективный анализ и перспективы на будущее / Н. Д. Венцловайте, Л. Г. Горячева, В. А. Грешнякова [и др.] // Клиническая инфектология и паразитология. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 208–218.
6. ВИЧ-инфекция среди женщин в Российской Федерации / Н. Н. Ладная, В. В. Покровский, Е. В. Соколова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 5, S 1. – С. 95.
7. Волынец, Г. В. Хронические вирусные гепатиты у детей : учебное пособие / Г. В. Волынец, В. Н. Панфилова, С. В. Жаворонок. – Москва : Изд–во Дом ТОНЧУ, 2020. – 376 с.
8. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы ликвидации инфекции / Н. Пименов, С. Комарова, И. Карандашова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 37–45.
9. Годовая форма федерального государственного статистического наблюдения №61 «Сведения о контингентах, больных ВИЧ-инфекцией».

10. Горячева, Л. Г. Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы / Л. Г. Горячева, Н. Д. Венцловайте, В. А. Грешнякова // Детские инфекции. – 2021. – № 20(4). – С. 35–41.
11. Горячева, Л. Г. Эластография печени в детской практике / Л.В. Горячева, М.Я. Котив, Н.А. Ефремова, М.А. Пономарева, Л.М. Тепа // Журнал Инфектологии. – 2009. – №2/3 (9). – С.64-68.
12. Грешнякова, В. А. Вирусный гепатит С с перинатальным путем инфицирования: эпидемиология и особенности клинического течения / В. А. Грешнякова, Л. Г. Горячева, Н. В. Скрипченко // Педиатрия. – 2019. – № 98(2). – С. 203 –208.
13. Грешнякова, В. А. Клинико-лабораторные факторы риска инфицирования и прогноза элиминации вируса у детей с перинатальным контактом по гепатиту С : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Грешнякова Вера Александровна. – Санкт-Петербург, 2017. – 160 с.
14. Губергриц, Н. Б. Основы практической гепатологии: Фиброз печени / Н. Б. Губергриц. – Москва, 2015. – 320 с.
15. Иноятова, Ф. И. Циррозы печени вирусной этиологии у детей / Ф. И. Иноятова, Г. З. Иногамова // Детские инфекции. – 2018. – № 17(4). – С. 29–33.
16. Информационный бюллетень – Глобальная статистика по ВИЧ. ЮНЭЙДС. – URL: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (дата обращения 07.03.2023). – Текст: электронный.
17. Калашникова, Д.В. Факторы риска неблагоприятного исхода ВИЧ-инфекции, ассоциированной с цитопенией / Д.В. Калашникова, А.В. Мордык, Л.В. Пузырева // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2023. – №2 (7). – С.7-16.

18. Кляритская, И. Л. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С / И. Л. Кляритская, Е. И. Стилиди // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – № 1. – С. 41–45.
19. Кулебина, Е. А. Неинвазивная диагностика фиброза печени: возможности инструментальных методик на современном этапе / Е. А. Кулебина, А. Н. Сурков, О. В. Усольцева // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020. – № 4(5). – С. 297–301.
20. Латышева, И. Б. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации / И. Б. Латышева, В. В. Воронин // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 3–5.
21. Максимов, С.Л. Клиническое течение, исходы и лечение вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией : специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Максимов Семен Леонидович. – Москва, 2011. – 46 с.
22. Маммаев, С. Н. Роль профиброгенных цитокинов в формировании фиброза печени у больных хронически гепатитом С / С. Н. Маммаев, А. А. Мусхаджиев, Ш. Р. Рамазанов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 45–47.
23. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 299 с.
24. Опыт терапии хронического вирусного гепатита С у детей старше 12 лет комбинированным препаратом прямого противовирусного действия, содержащим глекапревир и пибрентасвир / Н. Д. Венцловайте, Л. Г. Горячева, В. А. Грешнякова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 57–66.

25. Особенности ведения и лечения пациентов, выявленных на стадии тяжелого иммунодефицита, ко-инфицированных вирусом гепатита С в Республике Мордовия / М. Г. Ласеева, Т. И. Власова, С. В. Константинова [и др.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка. – Санкт-Петербург, 2021. – С. 162–165.
26. Особенности течения цитомегаловирусной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей раннего возраста / О. В. Борисова, Е. С. Гасилина, Л. С. Целкович, А. Ю. Рябов, Е. П. Еременко, Д. Н. Аристова, М. А. Теряева, А. А. Франк // Практическая медицина. – 2019. – № 8. – С. 28–33.
27. Отчет референс центра по мониторингу за вирусными гепатитами в РФ «Особенности эпидемиологии вирусного гепатита С у детей и подростков до 17 лет в Российской Федерации» Москва, Янв. 2019.
28. Патогенез фиброза печени при хронических вирусных гепатитах: гены кандидаты и их полиморфные варианты / Ю. А. Соловьева, Х. А. Куртанов, Н. И. Павлова [и др.]. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 5. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/336607681> (дата обращения 07.03.2023).
29. Перегудова, А. Б. Токсоплазмоз у больных ВИЧ-инфекцией: особенности клиники и диагностики: специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Перегудова Алла Борисовна. – Москва, 2013. – 23 с.
30. Пинцани, М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу / М. Пинцани // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 4–9.

31. Покровский, В. В. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека в России и стратегии борьбы с ней / В. В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021/ – № 11(3). – С. 6–12.
32. Поражения печени при вторичных заболеваниях у больных ВИЧ-инфекцией / В. И. Шахильдян, А. В. Кравченко, Ю. Г. Пархоменко [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 74, № 11. – С. 40–43.
33. Поражения печени различной этиологии у детей с ВИЧ-инфекцией. Особенности течения, успехи противовирусной терапии хронического гепатита С / Е. Б. Ястребова, А. В. Самарина, Е. К. Фертих [и др.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка. Санкт–Петербург, 2021. – С. 217–218.
34. Применение современных методов оценки фиброза и стеатоза в диагностике хронических заболеваний печени в условиях стационарных и поликлинических учреждения. Методические рекомендации / сост. Е. В. Винницкая, Ю. Г. Сандлер, В. А. Кейян [и др.]; Департамент здравоохранения города Москвы; ГБУЗ Московский клинический научно–практический центр им. А. С. Логинова ДЗМ. – Москва, 2019. – 44 с.
35. Рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции и связанных с ней заболеваний, химиопрофилактике заражения ВИЧ / В. В. Покровский, О. Г. Юрин, А. В. Кравченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – № 12(S4). – С. 3–107.
36. Смертность, связанная с инфекцией, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, в Российской Федерации в 1987-2018 гг. Эпидемиология инфекционных болезней / Н. Н. Ладная, В. В. Покровский, Н. В. Козырина [и др.] // Актуальные вопросы. – 2020. – № 10(3). – С. 54–62.

37. Современные аспекты профилактики перинатальной передачи ВИЧ в Санкт-Петербурге / Д. А. Гусев, А. В. Самарина, Е. Б. Ястребова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – № 11(1). – С. 58–64.
38. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации / А. А. Фомичева, Н. А. Мамонова, Н.Н. Пименов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2021. – № 13(1). – С. 50–57.
39. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2021 г. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g>.
40. Сундуков, А. В. Характеристика больных хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией / А. В. Сундуков, Л. В. Мельников, Е. Ю. Евдокимов. – Текст: электронный // РМЖ Русский медицинский журнал. 2018. – дек. 26. – URL: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Harakteristika_bolnyh_hronicheskim_gepatitomS_i_VICH-infekciey/?ysclid=lqe7o68220375545263 (дата обращения 07.03.2023).
41. Сурков, А. Н. Современные методы диагностики фиброза печени / А. Н. Сурков // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6, № 3. – С. 45–51.
42. Ушакова, Р. А. Клинические проявления и персонифицированный протокол лечения цитомегаловирусных гепатитов у детей первого года жизни / Р. А. Ушакова, О. П. Ковтун // Практическая медицина. – 2014. – № 2(78). – С. 121–125.
43. Хаматова, А. А. Риски перинатальной передачи ВИЧ/ВГС ко-инфекции и эволюция лечебной тактики заболевания у детей (клинический случай) / А. А. Хаматова, Т. А. Чеботарева, Ю. Ф. Влацкая // Детские инфекции. – 2022. – № 2(79). – С. 60–65.
44. Харитонов, Л. А. Цирроз печени у детей / Л. А. Харитонов, К. И. Григорьев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – № 67(5). – С. 78–88.

45. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у детей. Клинические рекомендации (проект) / Л. Г. Горячева, В. А. Грешнякова, В. Ф. Баликин [и др.] // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. Сборник научных трудов. – Санкт–Петербург, 2022. – С. 266–318.
46. Хронический вирусный гепатит С у детей / Л. Г. Горячева, В. А. Грешнякова, В. Ф. Баликин [и др.]. – Санкт–Петербург, 2021. – 72 с.
47. Хронический вирусный гепатит С у детей с ВИЧ-инфекцией : особенности течения, успехи противовирусной терапии / Е. Б. Ястребова, О. Э. Чернова, А. М. Калышенко [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – № 19 (2). – С. 52–59.
48. Хронический гепатит С и ВИЧ-инфекция / Г. М. Жээналиева, А. К. Канатбекова, М. М. Абдикеримова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 6. – С. 57–62.
49. Циммерман, Я. С. Фиброз печени: патогенез, методы диагностика, перспектива лечения / Я. С. Циммерман // Клиническая фармакология и терапия. – 2017. – № 26(1). – С. 54–58.
50. Цирроз печени / О. М. Михеева, Е. Д. Ли, Г. Б. Селеванова, О. О. Кузнецов [и др.] // Клиническая геронтология. – 2010. – № 1-2. – С. 39–47.
51. Цитомегаловирусный гепатит у детей: современное состояние проблемы / Г. С. Карпович, А. Е. Шестаков, М. А. Михайленко [и др.] // Лечащий Врач. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 25–29.
52. Цуканов, В. В. Бремя цирроза печени в современном мире / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких // Доктор.Ру. – 2021. – № 20(4). – С. 21–25.

53. Чередниченко, Т. В. Современная терапия гепатита С у детей // Эффективная фармакотерапия / Т. В. Чередниченко // Эпидемиология и инфекции. – 2012. – № 1. – С. 14–18.
54. Шуппан Д. (Schuppan D.) Фиброз печени / Д. Шуппан // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 4. – С. 72–74.
55. Эластография печени в детской практике / Л. Г. Горячева, М. Я. Котив, Н. А. Ефремова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2009. – Т. 1, № 2,3. – С. 64–68.
56. Эластометрия в комплексной оценке фиброза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов и больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС / Н. Д. Ющук, О. О. Знойко, Н. Х. Сафиуллина [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – № 2(7). – С. 84–88.
57. A perinatal cytomegalovirus infection in an immunocompetent patient with chorioretinitis / S. Kanik-Yukse, B. Gülhan, H. Tezer [et al.] // J. Trop. Pediatr. – 2014. – Vol. 60(5). – P. 401–403.
58. Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group / R. H. Squires Jr., B. L. Shneider, J. Bucuvalas [et al.] // J. Pediatr. – 2006. – Vol. 148. – P. 652–658.
59. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis / R. Moreau, R. Jalan, P. Gines [et al.] // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144(7). – P. 1426–1437.
60. Adherence to highly active antiretroviral therapy impact on clinical and economic outcomes for medicaid enrollees with human immunodeficiency virus and hepatitis C coinfection / S. Zhang, G. Rust, K. Cardarelli [et al.] // AIDS Care. – 2015. – Vol. 27(7). – P. 829–835.
61. Akhter, A. Cutaneous manifestations of viral hepatitis / A. Akhter, A. Said // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2015. – Vol. 17. – P. 452.

62. Autoimmunity and extrahepatic manifestations in treatment-naïve children with chronic hepatitis C virus infection / G. Indolfi, E. Bartolini, B. Olivito [et al.]. – Text : electronic // Clin. Dev. Immunol. – 2012. – 785627. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22645623/> (date accessed: 24.11.2023).
63. Berns, J. S. Highly active antiretroviral therapy and the kidney: an update on antiretroviral medications for nephrologists / J. S. Berns, N. Kasbekar // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 1. – P. 117–129.
64. Binder, B. CD4⁺ T Cell Responses in Human Viral Infection: Lessons from Hepatitis C / B. Binder, R. Thimme // J. Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130. – P. 595–597.
65. Bissel, D. M. Hepatic fibrosis and cirrhosis / D. M. Bissel, J. J. Maher // Hepatology: A textbook of liver disease / Ed. D. Zakim, T. D. Bayer. – 4th ed. – Sunders Science, 2003. – P. 395–416.
66. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies / L. Pimpin, H. Cortez-Pinto, F. Negro [et al.] // J. Hepatol. – 2018. – Vol. 69(3). – P. 718–735.
67. Care -related liver disease: ARV drugs, co -infection, and other risk factors / M. Puoti, P. Nasta, F. Gatti [et al.] // JIAPAC. – 2009. – Vol. 8. – P. 30–42.
68. Cause-specific life expectancies after 35 years of age for human immunodeficiency syndrome-infected and human immunodeficiency syndrome-negative individuals followed simultaneously in long-term cohort studies, 1984-2008 / N. Wada, L. P. Jacobson, M. Cohen [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2013. – Vol. 177. – P. 116–125.
69. CD4/CD8 Ratio Predicts the Cellular Immune Response to Acute Hepatitis C in HIV-Coinfected Adults / H. Sato, E. Adachi, L. A. Lim [et al.] // J. Infect. Chemother. – 2019. – Vol. 25. – P. 646–648.
70. Chronic hepatitis C in children in the Russian Federation: a multicenter study / G. V. Volynets, Ai. Khavkin, Vn. Panfilova [et al.] // Journal of Hepatology. – 2017. – Vol. 66(1). – P. 316–317.

71. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children / P. Jara, M. Resti, L. Hierro [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 36. – P. 275–280.
72. Chronic hepatitis C virus infection in children / N. Mohan, R. P. González-Peralta, T. Fujisawa, M. H. Chang [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Feb., vol. 50(2). – P. 123–131.
73. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractor ascites / R. Moreau, P. Deleque, F. Pessione [et al.] // *Liver Int.* – 2004. – Vol. 24(5). – P. 267–275.
74. Cohn, L. B. The Biology of the HIV-1 Latent Reservoir and Implications for Cure Strategies / L. B. Cohn, N. Chomont, S. G. Deeks // *Cell Host Microbe.* – 2020. – Vol. 27. – P. 519–530.
75. Collins, D. R. CD8(+) T Cells in HIV Control, Cure and Prevention / D. R. Collins, G. D. Gaiha, B. D. Walker // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 471–482.
76. Congenital and postnatal CMV and EBV acquisition in HIV-infected Zimbabwean infants / H. Gumbo, B. Chasekwa, J. A. Church [et al.]. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – e114870. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25522217/> (date accessed: 24.11.2023).
77. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity / H. Tezer, K. Kan, S. Yüksek [et al.] // *Turk J. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 46(6). – P. 1629–1633.
78. Cytomegalovirus infection-associated fulminant hepatitis in an immunocompetent adult requiring emergency living-donor liver transplantation: report of a case / Y. D. Yu, G. C. Park, P. J. Park [et al.] // *Surg. Today.* – 2013. – Vol. 43. – P. 424–428.

79. Debes, J. D. Liver Fibrosis in HIV and HCV Co-Infection: Independent Mechanisms versus Collective Efforts / J. D. Debes, P. R. Bohjanen, A. Boonstra. – Text: electronic // International Journal of Virology and AIDS. – 2015. – 2:1. – URL: <https://www.clinmedjournals.org/articles/ijva/ijva-2-008.pdf> (date accessed: 24.11.2023).
80. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R. K. Sterling, E. Lissen, N. Clumeck [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 1317–1325.
81. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholo steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / V. Ratziu, J. Massard, F. Charlotte [et al.]. – Text: electronic // BMC gastroenterology. – 2006. – Nov. 10, vol. 6(34). – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17096854/> (date accessed: 24.11.2023).
82. Does Fibrosis Really Regress in HIV/hepatitis C Virus Co-Infected Patients After Treatment with Direct Antiviral Agents? / D. Rial-Crestelo, M. A. Sepúlveda, F. J. González-Gasca [et al.] // Aids. – 2020. – Vol. 34. – P. 427–432.
83. Dysregulation of the Immune System in HIV/HCV-Coinfected Patients According to Liver Stiffness Status / P. Garcia-Broncano, L. M. Medrano, J. Berenguer [et al.]. – Text: electronic // Cells. – 2018. – Vol. 7(11). – 196. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30400258/> (date accessed: 24.11.2023).
84. Early Emergence of Opportunistic Infections After Starting Direct-Acting Antiviral Drugs in HIV/HCV-Coinfected Patients / J. Macias, F. Tellez, A. Rivero-Juarez [et al.] // J. Viral. Hepat. – 2019. – Vol. 26. – P. 48–54.
85. Early T Follicular Helper Cell Activity Accelerates Hepatitis C Virus-Specific B Cell Expansion / E. Salinas, M. Boisvert, A. A. Upadhyay [et al.]. – Text: electronic // J. Clin. Invest. – 2021. – Vol. 131(2). – e140590. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33463551/> (date accessed: 24.11.2023).

86. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆ / European Association for the Study of the Liver [et al.] // Journal of hepatology. – 2020. – Vol. 73(5). – P. 1170–1218.
87. Effect of antiviral treatment on serum markers of liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients: the Fibrovic 2 Study - ANRS HC02 / P. Halfon, F. Carrat, P. Bédossa [et al.] // Antivir. Ther. – 2009. – Vol. 14. – P. 211–219.
88. Effect of cytomegalovirus infection on breastfeeding transmission of HIV and on the health of infants born to HIV-infected mothers / T. S. Chang, J. Wiener, S. C. Dollard [et al.] // AIDS. – 2015. – Vol. 29. – P. 831–836.
89. Effect of Incident Hepatitis C Infection on CD4+ Cell Count and HIV RNA Trajectories Based on a Multinational HIV Seroconversion Cohort / D. K. van Santen, J. J. van der Helm, G. Touloumi [et al.] // AIDS. – 2019. – Vol. 33. – P. 327–337.
90. Effects of pegylated interferon alpha-2a on hepatitis-C-virus-associated glomerulonephritis / T. Sugiura, T. Yamada, Y. Kimpara [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2009. – Vol. 24. – P. 199–202.
91. El-Guindi, M. A. Hepatitis C Viral Infection in Children: Updated Review / M. A. El-Guindi // Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr. – 2016. – Vol. 19(2). – P. 83–95.
92. Elimination of Hepatitis C Virus has Limited Impact on the Functional and Mitochondrial Impairment of HCV-Specific CD8+ T Cell Responses / A. Aregay, S. Owusu Sekyere, K. Deterding [et al.] // J. Hepatol. – 2019. – Vol. 71. – P. 889–899.
93. El-Shabrawi, M. H. Burden of pediatric hepatitis C / M. H. El-Shabrawi, N. M. Kamal // World J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19. – P. 7880–7888.
94. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection among children and young people / L. Modin, A. Arshad, B. Wilkes [et al.] // J. Hepatol. – 2019. – Vol. 70. – P. 371–378.

95. Evaluating progression of liver disease from repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study / P. Mohan, B. A. Barton, M. R. Narkewicz [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58(5). – P. 1580–1586.
96. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection / P. Cacoub, L. Gragnani, C. Comarmond [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* – 2014. – Vol. 46(5). – P. 165–173.
97. Floreani, A. Hepatitis C and pregnancy / A. Floreani // *World journal of gastroenterology: WJG*. – 2013. – Vol. 19(40). – P. 6714–6720.
98. Follicular T Helper Cells Shape the HCV-Specific CD4⁺ T Cell Repertoire After Virus Elimination / M. Smits, K. Zoldan, N. Ishaque [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130. – P. 998–1009.
99. Fowler, K. B. Congenital cytomegalovirus infection / K. B. Fowler, S. B. Boppana // *Semin Perinatol.* – 2018. – Vol. 42(3). – P. 149–154.
100. Gerold, G. Hepatitis C Virus Entry: Protein Interactions and Fusion Determinants Governing Productive Hepatocyte Invasion / G. Gerold, R. Moeller, T. Pietschmann. – Text : electronic // *Cold Spring Harb Perspect. Med.* – 2020. – Vol. 10(2). – a036830. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427285/> (date accessed: 24.11.2023).
101. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study / J. Schmelzer, E. Dugan, S. Blach [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 5(4). – P. 374–392.
102. Grobden, M. The Potential of Engineered Antibodies for HIV-1 Therapy and Cure / M. Grobden, R. A. Stuart, M. J. van Gils // *Curr Opin. Virol.* – 2019. – Vol. 38. – P. 70–80.
103. Gupta, P. Cytomegalovirus-induced hepatitis in an immunocompetent patient / P. Gupta, M. Suryadevara, A. Das // *Am. J. Case Rep.* – 2014. – Oct. 18, vol. 15. – P. 447–449.

104. HCV-Coinfection is Related to an Increased HIV-1 Reservoir Size in cART-Treated HIV Patients: A Cross-Sectional Study / M. R. Lopez-Huertas, C. Palladino, M. Garrido-Arquero [et al.]. – Text : electronic // Sci Rep. – 2019. – Vol. 9. – 5606. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944340/> (date accessed: 24.11.2023).
105. HCV-Induced Epigenetic Changes Associated With Liver Cancer Risk Persist After Sustained Virologic Response / N. Hamdane, F. Jühling, E. Crouchet [et al.] // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156. – P. 2313–2329.e7.
106. Hepatic involvement in congenital cytomegalovirus infection – infrequent yet significant / E. Bilavsky, M. Schwarz, Z. Bar-Sever [et al.] // J. Viral Hepat. – 2015. – Vol. 22(9). – P. 763–768.
107. Hepatitis C in 2020: A North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper / D. H. Leung, J. E. Squires, R. Jhaveri [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2020. – Sep., vol. 71(3). – P. 407–417.
108. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective / C. Rumbo, R. L. Fawaz, S. H. Emre [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. – Vol. 43. – P. 209–216.
109. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions / S. Mukomolov, G. Trifonova, I. Levakova [et al.] // Hepatic Med. – 2016. – May 5, vol. 8. – P. 51–60.
110. Hepatitis C Virus (HCV) Clearance After Treatment with Direct-Acting Antivirals in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Coinfection Modulates Systemic Immune Activation and HIV Transcription on Antiretroviral Therapy / Y. Ghiglione, M. L. Polo, A. Urioste [et al.]. – Text : electronic // Open Forum Infect. Dis. – 2020. – Vol. 7. – ofaa115. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32391403/> (date accessed: 24.11.2023).
111. Hepatitis C virus infection associated with liver-kidney microsomal antibody type 1 (LKM1) autoantibodies in children / F. Bortolotti, L. Muratori, P. Jara [et al.] // J. Pediatr. – 2003. – Vol. 142. – P. 185–190.

112. Hepatitis C virus infection in children and adolescents / G. Indolfi, P. Easterbrook, G. Dusheiko [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 4. – P. 477–487.
113. Hepatitis caused by herpes viruses: a review / A. Noor, A. Panwala, F. Forouhar [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2018. – Vol. 19(8). – P. 446–455.
114. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C / R. P. González-Peralta, M. R. Langham Jr., J. M. Andres [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2009. – Vol. 48. – P. 630–635.
115. Hepatotoxicity from first line antiretroviral therapy: an experience from a resource limited setting / R. Kalyesubula, M. Kagimu, K. C. Opio [et al.] // *Afr. Health Sc.* – 2011. – Vol. 11. – P. 16–23.
116. High frequency of active HCV infection among seropositive cases in West Africa and evidence for multiple transmission pathways / J. E. Layden, R. O. Phillips, S. Owusu-Ofori [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 60. – P. 1033–1041.
117. Histopathology of hepatitis C in children, a systematic review: implications for treatment / G. Indolfi, M. Guido, C. Azzari [et al.] // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2015. – Vol. 13. – P. 1225–1235.
118. HIV and HCV Augments Inflammatory Responses Through Increased TREM-1 Expression and Signaling in Kupffer and Myeloid Cells / J. Hyun, R. S. McMahon, A. L. Lang [et al.]. – Text : electronic // *PloS Pathog.* – 2019. – Jul. 1, Vol. 15(7). – e1007883.
119. Human Immunodeficiency Virus and Hepatotropic Viruses Co-Morbidities as the Inducers of Liver Injury Progression / M. Ganesan, L. Y. Poluektova, K. K. Kharbanda [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25. – P. 398–410.

120. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus (HCV) Co-Infected Patients with Cirrhosis Are No Longer at Higher Risk for Hepatocellular Carcinoma or End-Stage Liver Disease as Compared to HCV Mono-Infected Patients / D. Salmon-Ceron, P. Nahon, R. Layese [et al.] // *Hepatology*. – 2019. – Vol. 70. – P. 939–954.
121. Immunological Recovery in T-Cell Activation After Sustained Virologic Response Among HIV Positive and HIV Negative Chronic Hepatitis C Patients / B. Emmanuel, S. S. El-Kamary, L. S. Magder [et al.] // *Hepatol. Int.* – 2019. – Vol. 13. – P. 270–276.
122. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis / K. S. Graham, L. R. Baden, E. Yu. [et al.] // *Wedge Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33(4). – P. 562–569.
123. Inactivation of hepatitis C virus infectivity by human breast milk / S. Pfaender, J. Heyden, M. Friesland [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 208(12). – P. 1943–1952.
124. Incidence, risk factors, and prevention of re-infection with hepatitis C: a population-based cohort study / N. Islam, M. Kryden, J. Schoveller [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – March, vol. 2(3). – P. 200–210.
125. Incomplete Immune Reconstitution in HIV/AIDS Patients on Antiretroviral Therapy: Challenges of Immunological non-Responders / X. Yang, B. Su, X. Zhang [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2020. – Vol. 107. – P. 597–612.
126. Innate Immunity in Hepatitis C Virus Infection / J. Schwerk, A. Negash, R. Savan [et al.]. – Text : electronic // *Cold Spring Harb Perspect. Med.* – 2021. – Vol. 11(2). – a036988. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32341066> (date accessed: 24.11.2023).
127. Interferon treatment on glomerulonephritis associated with hepatitis C virus / S. Matsumoto, S. Nakajima, K. Nakamura [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 271–273.

128. Intrahepatic Viral Kinetics During Direct-Acting Antivirals for Hepatitis C in HIV Co-Infection: The ACTG A5335S Substudy / A. Balagopal, L. M. Smeaton, J. Quinn [et al.] // J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 222(4). – P. 601–610.
129. Jeyarajan, A. J. Insights Into the Pathophysiology of Liver Disease in HCV/HIV: Does it End With HCV Cure? / A. J. Jeyarajan, R. T. Chung // J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 222. – P. S802–S813.
130. Jonas, M. M. Pharmacokinetics, safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in adolescents with chronic viral hepatitis C: part 1 of the DORA study / M. M. Jonas, R. H. Squires, S. M. Rea // Hepatology. – 2020. – Vol. 71(2). – P. 456–462.
131. Kasew, D. Seroprevalence of hepatitis B and C virus among highly active antiretroviral therapy experienced children in Gondar, Ethiopia / D. Kasew, M. Wondmagegn, B. Bayleyegn. – Text : electronic // Tropical Medicine and Health. – 2022. – Dec. 21, vol. 50. – 97. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36544183/> (date accessed: 24.11.2023).
132. Khatun, M. Mechanisms Underlying Hepatitis C Virus-Associated Hepatic Fibrosis / M. Khatun, R. B. Ray. – Text : electronic // Cells. – 2019. – Vol. 8(10). – 1249. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31615075/> (date accessed: 24.11.2023).
133. Kuiken, C. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus / C. Kuiken, P. Simmonds // Methods Mol. Biol. – 2009. – Vol. 510. – P. 33–53.
134. Lee, C. K. Hepatitis C: Issues in Children / C. K. Lee, M. M. Jonas // Gastroenterol Clin. North Am. – 2015. – Vol. 44(4). – P. 901–909.
135. Liver damage in patients living with HIV on antiretroviral treatment with normal baseline liver function and without HBV/HCV infection: An 11-year retrospective cohort study in Guangxi, China / F. Qin, J. Jiang, C. Qin [et al.]. – Text : electronic // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9. – e023140. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30944128/> (date accessed: 24.11.2023).

136. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease / F. Bortolotti, G. Verucchi, C. Cammà [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – P. 1900–1907.
137. Macrophage Activation Marker Soluble CD163 Is a Dynamic Marker of Liver Fibrogenesis in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection / A. Lidofsky, J. A. Holmes, E. R. Feeney [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 218. – P. 1394–1403.
138. Mankhatithan, W. Hepatotoxicity in patients co-infected with tuberculosis and HIV-1 while receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors based antiretroviral therapy and rifampicin containing antituberculosis drugs / W. Mankhatithan, A. Lueangniyomkul, W. Manosuthin // *Southeast Asian Jtrop Med Public Health*. – 2011. – Vol. 429. – P. 651–658.
139. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in an adolescent / E. Romas, D. A. Power, D. Machet [et al.] // *Pathology*. – 1994. – Vol. 26. – P. 399–402.
140. Memory-Like HCV-Specific CD8(+) T Cells Retain a Molecular Scar After Cure of Chronic HCV Infection / N. Hensel, Z. Gu, Sagar [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2021. – Vol. 22. – P. 229–239.
141. Min, C. Y. Characteristics and prognosis of hepatic cytomegalovirus infection in children: 10 years of experience at a university hospital in Korea / C. Y. Min, J. Y. Song, S. J. Jeong // *Korean J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 60(8). – P. 261–265.
142. Outcome of Treatment in Children with Chronic Viral Hepatitis C: A Single Centre Study / A. Usman, I. Seerat, S. Rizvi [et al.]. – Text : electronic // *Cureus*. – 2022. – Jan. 10, vol. 14(1). – e21073. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35155029/> (date accessed: 24.11.2023).
143. Pathogenesis of Hepatitis C During Pregnancy and Childhood / A. Le Campion, A. Larouche, S. Fauteux-Daniel [et al.] // *Viruses*. – 2012. – № 12. – P. 3531–3550.

144. Prevalence and predictors of liver disease in HIV-infected children and adolescents / M. Pokorska-Śpiwak, A. Stańska-Perka, J. Popielska [et al.]. – Text : electronic // Sci Rep. – 2017. – Sep. 26, vol. 7(1). – 12309. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28951598/> (date accessed: 24.11.2023).
145. Prevalence of autoantibodies and the risk of autoimmune thyroid disease in children with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha / S. Gehring, U. Kullmer, S. Koepplmann [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 5787–5792.
146. Prospective characterization of the risk factors for transmission and symptoms of primary human herpesvirus infections among Ugandan infants / S. Gantt, J. Orem, E. M. Krantz [et al.] // J. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 214. – P. 36–44.
147. RALDH Activity Induced by Bacterial/Fungal Pathogens in CD16(+) Monocyte-Derived Dendritic Cells Boosts HIV Infection and Outgrowth in CD4(+) T Cells / A. Cattin, V. S. Wacleche, N. Fonseca Do. Rosario [et al.] // J. Immunol. – 2021. – Vol. 206. – P. 2638–2651.
148. Reinfection Following Successful Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Infection Among People Who Inject Drugs / E. B. Cunningham, B. Hajarizadeh, J. Amin [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 72(8). – P. 1392–1400.
149. Resti, M. Hepatitis C virus infection in children coinfectd with HIV: epidemiology and management / M. Resti, C. Azzari, F. Bortolotti // Paediatr. Drugs. – 2002. – Vol. 4(9). – P. 571–580.
150. Risk of congenital cytomegalovirus infection among HIV-exposed uninfected infants is not decreased by maternal nelfinavir use during pregnancy / S. Gantt, E. Leister, D. L. Jacobsen [et al.] // J. Med. Virol. – 2016. – Vol. 88. – P. 1051– 1058.
151. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994 / S. A. Staras, S. C. Dollard, K. W. Radford [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43(9). – P. 1143–1151.

152. Sexually Transmitted Hepatitis C Virus Infections: Current Trends, and Recent Advances in Understanding the Spread in Men Who Have Sex with Men / B. M. Nijmeijer, J. Koopsen, J. Schinkel [et al.]. – Text : electronic // J. Int. AIDS Soc. – 2019. – Vol. 22. – e25348. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31468692/> (date accessed: 24.11.2023).
153. Sikavi, C. Similar Sustained Virologic Response in Real-World and Clinical Trial Studies of Hepatitis C/Human Immunodeficiency Virus Coinfection / C. Sikavi, L. Najarian, S. Saab // Dig. Dis. Sci. – 2018. – Vol. 63. – P. 2829–2839.
154. Single-Cell Characterization and Quantification of Translation-Competent Viral Reservoirs in Treated and Untreated HIV Infection / M. Pardons, A. E. Baxter, M. Massanella [et al.]. – Text : electronic // PloS Pathog. – 2019. – Vol. 15. – e1007619. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811499/> (date accessed: 24.11.2023).
155. Slow regression of liver fibrosis presumed by repeated biomarkers after virological cure in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, J. Moussalli, M. Munteanu [et al.] // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 59. – P. 675–683.
156. Sokal, E. Hepatitis C virus in children: a global picture / E. Sokal, P. Nannini // Arch Dis. Child. – 2017. – Vol. 102(7). – P. 668–671.
157. Squires, J. E. Hepatitis C virus infection in children and adolescents / J. E. Squires, W. F. Balistreri // Hepatol. Commun. – 2017. – Mar. 23, vol. 1(2). – P. 87–98.
158. Targeting P53 and Histone Methyltransferases Restores Exhausted CD8⁺ T Cells in HCV Infection / V. Barili, P. Fisicaro, B. Montanini [et al.]. – Text : electronic // Nat. Commun. – 2020. – Jan. 30, vol. 11(1). – 604. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32001678/> (date accessed: 24.11.2023).
159. The Contribution of Injection Drug Use to Hepatitis C Virus Transmission Globally, Regionally, and at Country Level: A Modelling Study / A. Trickey, H. Fraser, A. G. Lim [et al.] // Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2019. – Vol. 4. – P. 435–444.

160. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / S. G. Sepanlou, S. Safiri, C. Bisignano [et al.] // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5(3). – P. 245–266.
161. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection / G. Indolfi, S. Stagi, E. Bartolini [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2008. – Vol. 68. – P. 117–121.
162. Towards elimination of hepatitis C virus infection in children / A. Nwaohiri, S. Schillie, M. Bulterys [et al.] // *The Lancet Child & Adolescent Health.* – 2018. – Vol. 2(4). – P. 235–237.
163. Treatment and monitoring of children and adolescents with hepatitis C in Russia: Results from a multi-centre survey on policy and practice / F. Malik, V. Chulanov, N. Pimenov [et al.]. – Text : electronic // *Journal of Virus Eradication.* – 2022. – Vol. 8, Issue 1. – 100063. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35198235/> (date accessed: 24.11.2023).
164. Treatment of chronic herpesvirus hepatitis / A. V. Smirnov, S. B. Chuelov, I. B. Bryusova [et al.] // *Children infections.* – 2012. – Vol. 11(2). – P. 31–34.
165. Turkova, A. The European Paediatric HIV/ HCV Co-infection Study Group in European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration. Uptake and outcomes of HCV treatment in children and young adults with HIV/HCV co-infection in Europe. 20th International AIDS Conference; 20 – 25 July 2014; Melbourne, Australia.
166. Type 3 Cytokines in Liver Fibrosis and Liver Cancer / M. F. Molina, M. N. Abdelnabi, T. Fabre [et al.]. – Text : electronic // *Cytokine.* – 2019. – Dec., vol. 124. – 154497. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097286/> (date accessed: 24.11.2023).
167. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis / L. Benova, Y. A. Mohamoud, C. Calvert [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59. – P. 765–773.

168. WHO. Global Hepatitis Report 2017. – Geneva : World Health Organization, 2017. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf> (date accessed: 24.11.2023). – Text : electronic.
169. Zhang, L. Role of Kupffer Cells in Driving Hepatic Inflammation and Fibrosis in HIV Infection / L. Zhang, M. B. Bansal. – Text : electronic // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – 1086. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32612603/> (date accessed: 24.11.2023).

Список сокращений

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АРВП	– антиретровирусные препараты
АРТ	– антиретровирусная терапия
АФК	– активные формы кислорода
БАВ	– биологические активные вещества
ВААРТ	– высокоактивная антиретровирусная терапия
ВГВ	– вирусный гепатит В
ВГС	– вирусный гепатит С
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВН	– вирусная нагрузка
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВПГ	– вирус простого герпеса
ВРВ	– варикозное расширение вен
ВЭБ	– вирус Эпштейна Барр
ГБУЗ СОКЦ СПИД	– Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной центр профилактики и борьбы со СПИД»
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГКК	– гепатоклеточная карцинома
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗК	– звездчатые клетки
ЗПР	– задержка психического развития
ИБ	– иммунный блотинг
ИИ	– ингибиторы интегразы ВИЧ
ИКР	– интерквартильный размах (англ. interquartile range)
ИЛ-1	– интерлейкин-1
ИЛ-4	– интерлейкин-4
ИЛ-6	– интерлейкин-6
ИЛ-10	– интерлейкин-10
ИП	– ингибиторы протеазы ВИЧ
ИС	– ингибиторы слияния (фузии)
ИФА	– иммуноферментный анализ

ИХЛА	– иммунохемилюминесцентный анализ
ЛЖВ	– люди, живущие с ВИЧ
ММП	– металлопротеиназа
НИОТ/ННИОТ	– нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы/ ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ОГС	– острый гепатит С
ПБП	– пункционная биопсия печени
ПГЛ	– персистирующая генерализованная лимфаденопатия
ППМР	– профилактика передачи от матери ребенку
ПППД	– препараты прямого противовирусного действия
ППЦНС	– перинатальная патология центральной нервной системы
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РФ	– Российская Федерация
СПИД	– синдром иммунодефицита человека
ТБС	– туберкулез
ТИМП-1	– тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы 1
ТрФР	– тромбоцитарный фактор роста
ТФР β 1	– трансформирующий фактор роста β 1
УЗИ	– ультразвуковое исследование
УО	– умственная отсталость
Ф-АЗТ (pAZT)	– фосфазид
ФНО-альфа	– фактор некроза опухоли-альфа
ФП	– фиброз печени
ФРФ	– фактор роста фибробластов
ХВГ	– хронический вирусный гепатит
ХГС	– хронический вирусный гепатит С
ЦМВ	– цитомегаловирус
ЦМВ-гепатит	– цитомегаловирусный гепатит
ЦМВИ	– цитомегаловирусная инфекция
ЦНС	– центральная нервная система
ЦП	– цирроз печени
ЧАЗН	– частичная атрофия зрительного нерва

ЭЦМ	экстрацеллюлярный матрикс
ЮНЕЙДС	– объединённая программа ООН по ВИЧ/СПИД (англ. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS)
APRI	– сокращение от индекса отношения аспартатаминотрансферазы к тромбоцитам (англ. Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index)
ARE	антиоксидантный ответ (англ. antioxidant response element)
CD	– кластер дифференцировки (англ. Cluster of Differentiation)
CD4+/CD8+ (ИР)	– иммунорегуляторный индекс
CMV	– цитомегаловирус (англ. cytomegalovirus)
EBV	– Эпштейн-Барр вирус (англ. Epstein-Barr virus)
FIB-4	– сокращение от индекса Fibrosis-4 (англ. Index for Liver Fibrosis)
HLA-B*5701	– аллель 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека
HCV	– вирус гепатита С (англ. hepatitis C virus)
HBV	– вирус гепатита В (англ. hepatitis B virus)
HDV	– вирус гепатита D (англ. hepatitis D virus)
HGV	– вирус гепатита G (англ. hepatitis G virus)
HSC	– печеночные звездчатые клетки (англ. hepatic stellate cells)
HSV	– вирус простого герпеса (англ. herpes simplex virus)
Ig M	– иммуноглобулины М (англ. immunoglobulins M)
Ig G	– иммуноглобулины G (англ. immunoglobulins G)
IL-2	– интерлейкин – 2 (англ. interleukin-2)
NK	– натуральные киллеры (англ. natural killers)
PDGF	– тромбоцитарный фактор роста (англ. platelet-derived growth factor)
TGF-1 β	– трансформирующий фактор роста β 1 (англ. transforming growth factor beta 1)
ТОХО	– токсоплазменная инфекция
TTV	– вирус, передаваемый при переливании крови (англ. transfusion transmitted virus)