

На правах рукописи

ФЕОКТИСТОВА

Екатерина Петровна

**ФАКТОРЫ РИСКА И БИОМАРКЕРЫ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО
ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ СУПЕРИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСАМИ
ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ГЕПАТИТОВ В И С**

3.1.22. Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара 2025

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Д.Ю. Константинов

Официальные оппоненты:

Эсауленко Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии, заведующая.

Ковеленов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ ЛО «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», главный врач.

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Хивинцева Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования

По текущим официальным данным инфицированность населения планеты латентными вирусами исчисляется миллионами: распространенность вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) превышает 38 миллионов человек, вирусов гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) 240 миллионов и 170 миллионов, соответственно [Т. Utsumi, M.I. Lusida, 2015]. Все названные возбудители имеют сходные пути передачи при ведущем значении парентерального механизма заражения, в том числе в результате переливания крови, других парентеральных вмешательств, потребления инъекционных психоактивных веществ, а также передачу половым путем и вертикальную передачу от матери к плоду [С. Zhang et al. 2020], что создает высокую вероятность суперинфицирования этими патогенами.

Одновременное наличие у пациента двух и более инфекционных заболеваний расценивается как суперинфицирование и представляет определенные сложности для здравоохранения многих стран, включая Российскую Федерацию: диспансерное наблюдение и лечение таких пациентов требует больших экономических вложений, а риск распространения таких возбудителей возрастает в разы [Ю. Прожерина, И. Широкова, 2020]. Наиболее распространенным и, одновременно, неблагоприятным вариантом сочетания латентных инфекций считается течение ВИЧ-инфекции на фоне вирусных гепатитов В и С.

Современная эпидемиологическая ситуация отражает актуальность данной проблемы, ведь согласно статистическим данным, поступающим из Центров профилактики и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями различных регионов РФ, суперинфицирование с вирусными гепатитами охватывает от 24 до 41% ВИЧ-инфицированных граждан страны. Особенно остро проблема суперинфицирования ВИЧ и возбудителями вирусных гепатитов возникает у потребителей инъекционных наркотических средств, поскольку число таких суперинфицированных субъектов достигает 80-90% [С.Л. Максимов, 2016; Ю. Прожерина, И. Широкова, 2020].

Отмечено очень высокое отличие в течении этих инфекций (ВИЧ и вирусных гепатитов) от естественного процесса, наблюдаемого при моноинфекциях, что можно объяснить только их взаимным влиянием. Так, сочетание с ВИЧ-инфекцией приводит к интенсификации репликативных возможностей вирусов гепатитов В и С, что естественно приводит к активации фибротических процессов в печени с быстрым переходом в терминальную стадию и летальный исход [Е.А. Operskalski, A. Kovacs, 2011]. Раннее развитие цирроза печени у пациентов с гепатитом С, суперинфицированных ВИЧ, в течение первых 10-15 лет от предполагаемого момента инфицирования отмечено в 15-25% случаев, тогда как в отсутствие ВИЧ риск исхода в цирроз не превышает 2-6% случаев [J.K. Rockstroh, 2015]. Аналогичная ситуация сопровождает риск развития гепатоклеточной карциномы у ВИЧ-инфицированных больных гепатитом С, увеличивающийся при суперинфицировании приблизительно в 6 раз [M.S. Shiels, E.A. Engels,

2017]. Самая высокая смертность наблюдается среди пациентов с суперинфекцией тремя вирусами – ВИЧ, ВГВ и ВГС [J.J. Chen et al., 2011].

С другой стороны, определенные трудности возникают при назначении антиретровирусной терапии (АРВТ) больным ВИЧ-инфекцией в сочетании с вирусными гепатитами. Требуется учитывать возможное гепатотоксическое действие ряда применяемых препаратов и их сочетанное воздействие на ВГВ и/или ВГС, что может ограничивать выбор антиретровирусных средств, влияя на эффективность применяемой схемы лечения [N. Kumar et al., 2018].

В этой сложной эпидемической ситуации нельзя недооценивать важность как можно более ранней диагностики триады инфекций (ВИЧ, ВГВ и ВГС), сочетание которых может приводить к столь быстрому прогрессированию фиброза печени и росту вероятности неблагоприятных исходов в цирроз и рак печени [J.Nu et al., 2019]. Крайне важным, в связи с этим, представляется углубленный анализ патогенетических механизмов, влияющие на течение и исходы сочетанного инфекционного процесса, ведь проблема ранней летальности при суперинфицировании ВИЧ, ВГВ и ВГС требует своего скорейшего решения.

Степень разработанности темы исследований

Большинство современных исследователей, изучающих проблему суперинфицирования клеток-мишеней ВИЧ, ВГС, ВГВ, признают взаимное влияние указанных вирусных возбудителей в процессе внутриклеточной репликации, что сказывается как на течении ВИЧ-инфекции, так и хронических гепатитов, вызванных ВГС и ВГВ [J.Nu et al., 2019].

Было установлено также, что быстрое прогрессирование заболевания печени и риск тяжелых исходов, сопутствующих суперинфекции ВИЧ и ВГС, делают чрезвычайно важным лечение ВГС-инфекции у таких пациентов [S. Naggie, M.S. Sullkowski, 2012]. Несмотря на то, что проблема ранней диагностики и своевременного лечения сочетанного инфекционного процесса ВИЧ и ВГС, находится под пристальным вниманием научной общественности, многие вопросы взаимодействия препаратов антиретровирусного и анти-ВГС действия остаются неясными, как и те многочисленные условия, что оказывают воздействие на эффективность контроля суперинфекционного процесса [A. Abutaleb, K.E. Sherman, 2018].

Что касается суперинфекции ВИЧ и ВГВ, то показатели смертности от цирроза и рака печени в этой популяции больных была почти в 20 раз выше, в сравнении с моноинфекцией ВГВ, и в 8 раз выше, чем у лиц с моноинфекцией ВИЧ. Особую озабоченность в борьбе с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ продолжают вызывать возникающая лекарственная устойчивость возбудителей и гепатотоксичность антиретровирусных и анти-ВГВ препаратов, а также подходы к организации вакцинопрофилактики вирусного гепатита В [D. Feng et al., 2017; T. Utsumi, M.I. Lusida, 2015].

Пациенты, инфицированные как ВГВ, так и ВГС, могут иметь широкий спектр вирусологических профилей, с различными моделями вирусного

доминирования [M.G. Mavilia, G.Y. Wu, 2018]. В большинстве случаев ВГС является доминирующим и подавляет репликацию ВГВ, в том числе при суперинфицировании ВИЧ; но и ВГВ может ингибировать репликацию ВГС [Y.F. Liaw et al., 2000]. Существуют рекомендации, что всем пациентам с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ следует начинать и продолжать анти-ВГВ-активную АРВТ независимо от числа CD4+ лимфоцитов [M.A. Thompson et al., 2012], однако нюансы проведения противовирусной терапии (ПВТ) тройного суперинфицирования еще остаются неясными.

В соответствии с данными исследований как на экспериментальном, так и клиническом уровнях, получены убедительные доказательства того, что после заражения неродственными (гетерологичными) суперинфицирующими патогенами модулируется иммунный ответ хозяина на последующие инфекции [B. Rehmann, E.C. Shin, 2005]. Особая ситуация возникает у персистентно инфицированных людей, что наблюдается как при развитии ВИЧ-инфекции, так и гепатитов В и С, склонных к хроническому течению. В этой ситуации инфицированные субъекты испытывают постоянную низкоуровневую антигенную стимуляцию, что изменяет их иммунитет к другим патогенам [T.M. Balogun et al., 2012].

Так, при инфицировании вторым патогеном значительно усиливается уже существующее иммуносупрессивное состояние, вызванное первым патогеном, которое при сохранении естественного течения иммунного ответа на первый патоген может ограничить способность иммунной реакции организма-хозяина избавиться от второго патогена [S. Sehrawat et al., 2009; E. Stelekati et al., 2014]. В связи с этим возникло предположение, что, например, при суперинфекции ВИЧ и ВГС прогностическое значение может иметь очередность поступления вирусов в организм человека [М.С. Аристанбекова, 2018; В.В. Масляков, М.С. Аристанбекова, 2020]. Однако до настоящего времени не уточнено, справедливо ли данное предположение при сочетанном поражении ВИЧ и ВГВ, а также при тройном инфицировании ВИЧ, ВГВ и ВГС. Кроме того, остается неясным, возможно ли применить данный принцип для прогнозирования исходов перечисленных суперинфекций и изменения подходов к их диагностике и лечению.

Цель исследования

Разработка у пациентов с суперинфекциями ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, ВИЧ, ВГВ и ВГС новых принципов прогнозирования прогрессирующего течения фиброза печени, на основе оценки очередности и промежутков между поступлением патогенов в организм пациента и их связи с эффективностью разных схем этиотропной терапии этих заболеваний.

Задачи исследования

1. Разработать комплекс критериев для оценки риска прогрессирования фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГС с учетом очередности поступления патогенов в организм пациента, анамнестических данных и других сопутствующих показателей рутинного мониторинга статуса пациента.

2. Определить соответствие разработанных критериев для оценки риска прогрессирования фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГС наиболее эффективным схемам этиотропной терапии пациентов и создать на этой основе алгоритм эффективной диагностики и лечения суперинфекции.

3. Выявить особенности критериальной оценки риска прогрессирования фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГВ с учетом очередности поступления патогенов, анамнестических данных и показателей рутинного мониторинга статуса пациента.

4. Сформировать алгоритм достижения соответствия наиболее эффективного способа противовирусной терапии пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ разработанным критериям риска прогрессирующего течения фиброза печени.

5. Установить диагностическую значимость вновь разработанных критериев риска прогрессирующего течения фиброза печени при суперинфекции ВИЧ, ВГВ и ВГС с учетом очередности поступления патогенов в организм пациента, анамнестических данных и сопутствующих показателей рутинного мониторинга тройного суперинфицирования.

6. Охарактеризовать особенности алгоритма по определению риска прогрессирующего течения фиброза печени и выбора рациональных схем противовирусной терапии при тройном суперинфицировании ВИЧ, ВГВ и ВГС.

Научная новизна исследования

При выполнении исследований были впервые получены следующие результаты:

- клинически обоснована информативность очередности поступления ВИЧ, ВГВ, ВГС в организм при суперинфицировании и установлена ее связь с лабораторными показателями инфекционного процесса;

- установлены неизвестные ранее факторы риска, влияющие на процессы прогрессирования фиброзных изменений в печени при суперинфекциях ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, а также ВИЧ, ВГВ и ВГС, включающие очередность поступления патогенов в организм, а также временной интервал между суперинфицированием;

- для каждого сочетания суперинфекций (в первую очередь, ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ) выявлен перечень лабораторных показателей, отражающих высокий риск развития прогрессирующего, согласно критериям Roynard et al., фиброза печени;

- для подтверждения принадлежности инфицированных к группе высокого риска прогрессирования фиброза печени для каждой группы инфекций (ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ) разработан совокупный показатель риска (СПР), в форме модели линейной регрессии на базе статистической выборки оцененных лабораторных показателей;

- выявлены наиболее рациональные варианты использования комбинаций этиотропной терапии ВИЧ и хронических гепатитов при суперинфекциях ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, ВИЧ, ВГВ и ВГС;

- разработаны алгоритмы проведения диагностических исследований по прогнозированию прогрессирующего фиброза печени и назначению соответствующих лечебных мероприятий при суперинфекциях ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, ВИЧ, ВГВ и ВГС.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение проведенных исследований заключается в получении и анализе фактов по подтверждению гипотезы о значении очередности поступления патогенов ВИЧ, ВГВ, ВГС в организм человека при суперинфицировании этими вирусами.

Полученные данные имеют большое практическое значение в связи с актуальностью проблемы прогнозирования неблагоприятного течения фиброза печени при сочетанном инфицировании ВИЧ и вирусными гепатитами В и С.

Полученные данные позволяют подтвердить принадлежность пациента, инфицированного сочетанными инфекциями ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, а также ВИЧ, ВГВ и ВГС, к группе высокого риска прогрессирования фиброза печени путем определения факторов риска и информативных лабораторных данных с последующим расчетом совокупных показателей риска.

Полученные данные адаптированы как для тех случаев, когда пациент находится под длительным наблюдением, так и для случаев первичного обращения пациентов.

Данный подход имеет клиническое значение при назначении АРВТ, а также ПВТ хронических инфекций В и С, что нашло отражение в алгоритмах проведения диагностических исследований по прогнозированию прогрессирующего фиброза печени и назначению соответствующих лечебных мероприятий при названных суперинфекциях.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования базируется на гипотезе, выдвинутой зарубежными исследователями на основе преимущественно экспериментальных данных, о взаимном влиянии вирусных возбудителей хронических суперинфекций через иммунологические сдвиги в ответ на формирующийся вирусологический статус в зависимости от очередности суперинфицирования [B. Rehmann, 2005; E.S. Barton et al., 2007; E. Stelekati, E.J. Wherry 2012; S. Sharma, 2014]. Вторая важная методологическая позиция заключается в использовании для оценки прогнозирования прогрессии фиброза печени при суперинфекциях ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, ВИЧ, ВГВ и ВГС исключительно рутинных показателей мониторинга суперинфекций, чтобы увеличить их доступность в широкой клинической практике. Третья особенность методологии работы – ориентация полученных прогностических критериев на их взаимосвязь со способами противовирусной терапии изучаемых суперинфекций.

Всем больным обязательно выполнялась как минимум двухкратная, с интервалом от полугода до года, фиброэластография печени с определением стадии фиброза печени по шкале METAVIR. У всех пациентов на основании

динамики изменения стадии фиброза печени в течение последнего года наблюдения определялся характер течения фиброзного процесса по Roynard et al. – прогрессирующий, стабильный, регрессирующий.

В качестве потенциальных факторов риска прогрессирования фиброза печени у больных рассматривались определенные демографические показатели (пол, возраст, подсчет индекса массы тела), а также некоторые клинические и эпидемиологические данные: стадия ВИЧ-инфекции, степень выраженности фиброза печени, наличие признаков алкогольной и/или наркозависимости, генотип вируса гепатита С, а также, по возможности, очередность инфицирования вирусными патогенами и временной интервал между попаданием отдельных возбудителей с учетом очередности их поступления в организм пациента.

В схему лабораторного обследования всех исследуемых в обязательном порядке включались: общеклинические методы исследования (клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ и проба Нечипоренко мочи); специальные методы, подтверждающие наличие инфекций ВИЧ, ВГВ и ВГС (иммуноферментный анализ для верификации диагнозов, полимеразная цепная реакция для подтверждения наличия вируса в крови, вирусной нагрузки РНК ВИЧ, РНК ВГС, ДНК ВГВ и генотипирования ВГС - 1b, 2a, 3a, 4); специальные методы исследования, используемые для фенотипирования Т-лимфоцитов крови (проточная цитофлуориметрия).

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета статистических программ - SPSS (версия 23).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Спрогнозировать прогрессирование фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГС возможно при ориентации на очередность поступления вирусов в организм пациента, вирусную нагрузку ВГС и набор информативных лабораторных данных, объединенных в совокупный показатель риска, что позволяет назначить адекватную антиретровирусную и противовирусную терапию.

2. Спрогнозировать прогрессирование фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГВ возможно при ориентации на очередность поступления вирусов в организм пациента и совокупный показатель риска, что позволяет назначить адекватную антиретровирусную терапию.

3. Спрогнозировать прогрессирование фиброза печени при суперинфекции ВИЧ, ВГВ и ВГС возможно при ориентации на очередность поступления вирусов в организм пациента, и вирусную нагрузку ВГС, что позволяет назначить адекватную противовирусную терапию.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности диссертационной работы была подтверждена посредством: четкого формирования групп исследуемых, наличием четких критериев включения и невключения в исследование, преимущественным использованием актуальных научных источников последних лет для проработки

темы диссертации, соответствием применяемых методов исследования стандартам медицинской помощи, владением методами современной статистической обработки данных и высокой статистической значимостью полученных результатов.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации докладывались и обсуждались в рамках: Объединенного иммунологического форума - 2019 (г. Новосибирск, 2019 г.), II Объединенного научного форма в г. Сочи (Дагомыс, 2019 г.), конференции РУДН (г. Москва 2022 г, 2023 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции» (г. Самара, 2022 г, 2024 г.).

Материалы диссертации легли в основу 12 публикаций, из них 3 статьи по специальности «инфекционные болезни» опубликованы в журналах рекомендованных ВАК РФ.

Обсуждение и одобрение материалов диссертации состоялось на совместном заседании кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией с кафедрами детских инфекций, медицинской микробиологии и иммунологии, факультетской терапии, гериатрии и эндокринологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личное участие автора в получении результатов

Личный вклад автора в диссертационную работу заключался в формировании плана исследований, разработке и соблюдении критериев включения и невключения в исследование, проработке литературных источников по теме диссертации, написании обзора литературы, сборе и обработке клинических и эпидемиологических данных, статистической обработке полученных результатов, написании печатных работ по результатам диссертационного исследования, написании текста диссертации, представлении работы на научных форумах.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в учебный и лечебный процесс кафедры и клиники инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, в частности, используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами старших курсов и ординаторов. Также они активно используются при выработке тактики лечения пациентов с сочетанием инфекций ВИЧ, ВГВ и ВГС в ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД».

Инновационные данные, полученные в ходе диссертационного исследования, легли в основу патента на изобретение: «Способ прогнозирования прогрессирующего фиброза печени и выбора комбинации препаратов для антиретровирусной терапии при коинфекции ВИЧ/ВГС» (патент РФ № 2705570,

опубл. 08.11.2019 г.) и свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024616029 от 15.03.2024 г.

Связь темы исследования с планом основных научно-исследовательских работ университета

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научной деятельности ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России и комплексной темой кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией «Эпидемиологическая и клинико-патогенетическая характеристика инфекционных заболеваний, актуальных для Самарской области: новые возможности диагностики, прогноза и лечения на современном этапе» (регистрационный номер АААА-А19-119112290).

Соответствие паспорту научной специальности

Данные, полученные в ходе диссертационного исследования, соответствуют ключевым сегментам исследовательских интересов в области инфектологии, охватывая позиции 1, 2 и 4 специализированного Паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни (медицинские науки).

Структура и объём диссертации

Диссертация включает 198 страниц печатного текста и состоит из введения, 5 глав (литературный обзор, материалы и методы исследования, 3 главы оригинальных исследований), заключение и обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Результаты исследований суммированы в 22 таблицах и 37 рисунках. Библиографический перечень включает 293 ссылки на источники: 48 российских авторов, 245 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Объем, характер и методы проведенных исследований. Общая когорта больных, включенных в исследование, составляла 332 человека, находящихся под наблюдением в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (главный врач – к.м.н. Чернова О.Э.). Критериями включения пациентов в исследование служили: клинико-лабораторное подтверждение о наличии у пациента ВИЧ-инфекции стадий 3-4В; клинико-лабораторное и инструментальное подтверждение о наличии у пациента хронического гепатита С и/или хронического гепатита В; возраст не моложе 18 и не старше 59 лет; информированное добровольное согласие на участие в проспективном исследовании. Критерии невключения пациентов были следующие: беременность и лактация; терминальная стадия заболеваний печени (цирроз печени, гепатоклеточная карцинома); наличие тяжелых сопутствующих соматических и психических заболеваний; наличие других заболеваний иммунопатологической природы; наличие других заболеваний печени, в том числе: вирусных гепатитов другой этиологии (не ХГС и не ХГВ), лекарственных поражений печени, стеатоза печени и т.д.; наличие оппортунистических инфекций тяжелого течения; отказ от участия в исследовании.

Истории болезни пациентов были подвергнуты ретроспективному анализу при продолжительности оценки состояния больного от 1 года до 25 лет. Среди наблюдаемых пациентов выделили следующие группы: группа больных с суперинфекцией ВИЧ/ВГС - 205 человек, группа пациентов ВИЧ/ВГВ - 30 человек, группа ВИЧ/ВГС/ВГВ - 97 человек. Половозрастной состав групп исследования был сопоставим, межгрупповые различия не превышали 10%. В составе всех 3 групп преобладали мужчины в возрасте от 18 до 44 лет. При анализе сопоставимости групп исследования заслуживает внимания тот факт, что все пациенты получали АРВТ, отсутствие приверженности которой не превышала 8%. АРВТ ВИЧ-инфекции предусматривала использование нескольких комбинированных схем лечения.

Схема АРВТ 1. В составе этой схемы использовались комбинации из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), в том числе обладающих противовирусным анти-ВГВ действием, и одного ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) ВИЧ. В данном исследовании применялись следующие комбинации: (1) ламивудин (300 мг в сутки) + тенофовир (300 мг в сутки) + эфавиренз (600 мг в сутки); (2) тенофовир (300 мг в сутки) + эмтрицитабин (200 мг в сутки) + эфавиренз (600 мг в сутки).

Схема АРВТ 2. Эта схема включала комбинацию двух препаратов из группы НИОТ, в том числе обладающих противовирусным анти-ВГВ действием, и одного или двух препаратов из группы ингибиторов протеазы (ИП). Применялись следующие комбинации: (1) ламивудин (300 мг в сутки) + тенофовир (300 мг в сутки) + саквинавир (2000 мг в сутки) + ритонавир (100 мг в сутки); (2) ламивудин (300 мг в сутки) + тенофовир (300 мг в сутки) + лопинавир/ритонавир (1000 мг в сутки); (3) ламивудин (300 мг в сутки) + зидовудин (600 мг в сутки) + атазанавир (400 мг в сутки); (4) ламивудин (300 мг в сутки) + абакавир (600 мг в сутки) + лопинавир/ритонавир (1000 мг в сутки); (5) тенофовир (300 мг в сутки) + фосфазид (800 мг в сутки) + дарунавир (800 мг в сутки) + ритонавир (100 мг в сутки); (6) тенофовир (300 мг в сутки) + эмтрицитабин (200 мг в сутки) + атазанавир (400 мг в сутки) + ритонавир (100 мг в сутки).

Схема АРВТ 3. В данную схему входили, как правило, два препарата из группы НИОТ, в том числе обладающих противовирусным анти-ВГВ действием, и один препарат из группы ингибиторов интегразы (ИИ). В рамках этой схемы применялись следующие комбинации: (1) ламивудин (300 мг в сутки) + тенофовир (300 мг в сутки) + ралтегравир (800 мг в сутки); (2) ламивудин (300 мг в сутки) + тенофовир (300 мг в сутки) + долутегравир (50 мг в сутки); (3) ламивудин (300 мг в сутки) + зидовудин (600 мг в сутки) + долутегравир (50 мг в сутки); (4) ламивудин (300 мг в сутки) + абакавир (600 мг в сутки) + ралтегравир (800 мг в сутки).

ПВТ ХГС предусматривала использование двух различных схем лечения.

Схема 1 включала препараты интерферона α пролонгированного действия в сочетании с рибавирином. В составе данной схемы использовались: (1) цеpegинтерферон альфа-2b (100 мкг 1 раз подкожно в неделю) + рибавирин (1000 мг в сутки в 2 приема) для генотипа 1 ВГС в течение 48 недель; (2) пегинтерферон-

альфа-2а (180 мкг подкожно 1 раз в неделю) + рибавирин (800 мг в сутки) для генотипов 2 и 3 ВГС в течение 24 недель.

Схема 2 включала препараты прямого противовирусного действия (ППВД) и предполагала использование нескольких вариантов комбинирования препаратов: (1) гразопревил + элбасвир (100 мг + 50 мг по 1 таблетке 1 раз в день) в течение 12 недель; (2) глекапревир + пибрентасвир (100 мг + 40 мг по 3 таблетки 1 раз в день) в течение 8 недель; (3) софосбувир (400 мг по 1 таблетке 1 раз в день) + даклатасвир (60 мг по 1 таблетке 1 раз в день) в течение 12 недель.

Факторы риска и клинико-лабораторные особенности прогрессирующего фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГС. Группа наблюдения при выполнении данного раздела исследований состояла из 205 пациентов, суперинфицированных ВИЧ/ВГС. У всех пациентов устанавливался уровень фиброзных изменений в печени с учетом данных эластометрии печени с интервалом в 1 год. При переходе в течение года на следующую стадию фиброзного процесса по шкале METAVIR фиброз печени оценивался как прогрессирующий и был установлен у 18% пациентов, возврат стадии на предыдущую за этот же период позволял оценить фиброз печени как регрессирующий и был выявлен у 21% больных, при отсутствии изменения стадии фиброза его течение считалось стабильным, он был зарегистрирован у 61% наблюдаемых.

При суперинфекции ВИЧ/ВГС такие признаки как пол, возраст, индекс массы тела в условиях проводимого исследования не проявляли связи с риском прогрессирования фиброза. В качестве клинико-эпидемиологических признаков рассматривались такие факторы, как стадия ВИЧ-инфекции, сопутствующие синдромы алкогольной зависимости и зависимости от психоактивных веществ, генотип ВГС, стадия фиброза печени, очередность инфицирования ВИЧ и ВГС, промежуток между попаданием возбудителей, если первый патоген ВИЧ или ВГС. Среди них статистически значимыми по частоте встречаемости разного характера течения фиброза печени оказались только 2 фактора – очередность инфицирования ВИЧ и ВГС, а также промежуток времени в годах между попаданием возбудителей, если первым патогеном был ВИЧ.

Достоверно было установлено, что прогрессирующий фиброз печени регистрировался с наибольшей частотой (у 33% наблюдаемых) если первым патогеном был ВИЧ и временной интервал между поступлением вирусных возбудителей составлял более 5 лет (рисунок 1, 2).

Одновременное сочетание двух указанных критериев среди всех наблюдаемых больных удалось выявить у 18% человек, которые были отнесены к группе высокого риска прогрессирования фиброзного процесса, в которой отсутствовало регрессирующее течение, а прогрессирование фиброза печени на момент исследования зарегистрировано у 44% пациентов.

Прогрессирующее течение фиброза печени отмечалось еще у 10% пациентов вне зависимости от очередности суперинфицирования которые были обозначены как группа условного риска.



Рисунок 1. Частота встречаемости вариантов течения фиброза печени при разном порядке поступления вирусов ВИЧ и ВГС

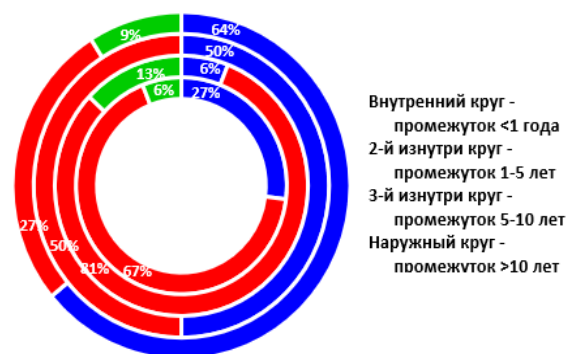


Рисунок 2. Частота встречаемости вариантов течения фиброза печени при различных сроках суперинфицирования, если ВИЧ первый патоген

Остальные пациенты (72%) имели только стабильное или регрессирующее течение фиброза и условно объединены в группу неустановленного риска. Частота встречаемости разных вариантов течения фиброза печени в группах высокого и неустановленного риска при суперинфекции ВИЧ и ВГ представлена на рисунке 3.

Чтобы понять причину прогрессирования фиброза печени были проанализированы дополнительные показатели – гемограмма, результаты биохимического анализа крови, вирусная нагрузка (ВИЧ и ВГС), иммунологические данные.

Вирусная нагрузка ВИЧ показывала наиболее высокие значения в группе высокого риска и при значениях выше 240000 копий/мл в крови позволяла дифференцировать данную группу. Вирусная нагрузка ВГС, наоборот, показывала наиболее высокие значения в группе условного риска, с значением более 600000 копий/мл в крови, что позволяло определять условный риск.



Рисунок 3. Частота встречаемости разных вариантов течения фиброза печени в группах высокого и неустановленного риска при суперинфекции ВИЧ и ВГС

В результате исследования установлено, что диагностическое значение для выделения группы риска с помощью лабораторных данных имеют 7 показателей: вирусная нагрузка ВИЧ, число лейкоцитов, процент лимфоцитов, уровни АЛТ и гемоглобина, абсолютное содержание CD8+ клеток в крови, ИРИ пациентов с суперинфекцией ВИЧ/ВГС. Основываясь на этих данных, был проведен регрессионный анализ с построением уравнения линейной регрессии, где указанные показатели служили независимыми переменными, характер фиброза печени был использован как зависимая переменная, а критерием отбора данных служила принадлежность пациента к группе риска. При решении уравнения регрессии со значениями информативных показателей у конкретного пациента вычислялась величина, обозначенная нами как Совокупный Показатель Риска (СПР).

$$\text{СПР ВИЧ/ВГС} = 0,584 + 0,187 \cdot \text{CD8} - 0,055 \cdot \text{АЛТ} - 0,068 \cdot \text{Гемоглобин} + 0,306 \cdot \text{Лейкоциты} + 0,231 \cdot \text{Лимфоциты}$$
, где * - знак умножения, CD8 – число CD8+ клеток*10⁶/л, АЛТ – активность аланинаминотрансферазы в крови в Ед/л, Гемоглобин – уровень гемоглобина в крови в г/л, Лейкоциты – число лейкоцитов*10⁹/л в крови, Лимфоциты – содержание лимфоцитов среди лейкоцитов крови в %. При значениях СПР <165 пациента с высокой диагностической значимостью, установленной путем построения ROC-кривой (AUC = 0,986), можно отнести к группе высокого риска.

Введение такого информативного критерия как СПР имеет большое значение для клинической практики в тех случаях, когда необходимо определить принадлежность к группе риска пациента, с установленным стабильным фиброзом в результате динамического обследования, а также если срок его наблюдения составляет меньше 1 года и определить характер течения фиброза печени не представляется возможным.

Таким образом, независимо от того, сколько времени пациент с суперинфекцией ВИЧ и ВГС находится под наблюдением врача, установив такой набор признаков как: очередность инфицирования патогенами, промежуток времени между инфицированием патогенами, расчет СПР ВИЧ и ВГС по предлагаемой программе, вирусная нагрузка ВГС, можно с очень высокой прогностической значимостью определить принадлежность пациента к группе риска по развитию прогрессирующего поражения печени и своевременно назначить ему соответствующую схему лечения.

Следующая задача исследования заключалась в определении соответствия разработанных критериев риска прогрессирующего течения фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГС наиболее эффективному способу ПВТ пациентов.

Было показано, что АРВТ с использованием сочетания нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в случае суперинфекции ВИЧ/ВГС нецелесообразна, поскольку частота прогрессирующего течения фиброза печени достигает в этом случае 75%. При комбинации НИОТ с ИИ прогрессирование фиброзного процесса в группе высокого риска снижается до 50%, а у остальных пациентов более благоприятная позиция по тенденциям развития фиброзных изменений наблюдается при комбинации НИОТ с ИП.

Что касается одновременно проводимой ПВТ, направленной на элиминацию ВГС, то во всех рассмотренных нами вариантах наиболее эффективным было применение безинтерфероновой терапии с использованием ПППД, что нашло отражение в алгоритме проведения лечебно-диагностических мероприятий прогностической направленности, предложенный в данной работе (рисунок 4).

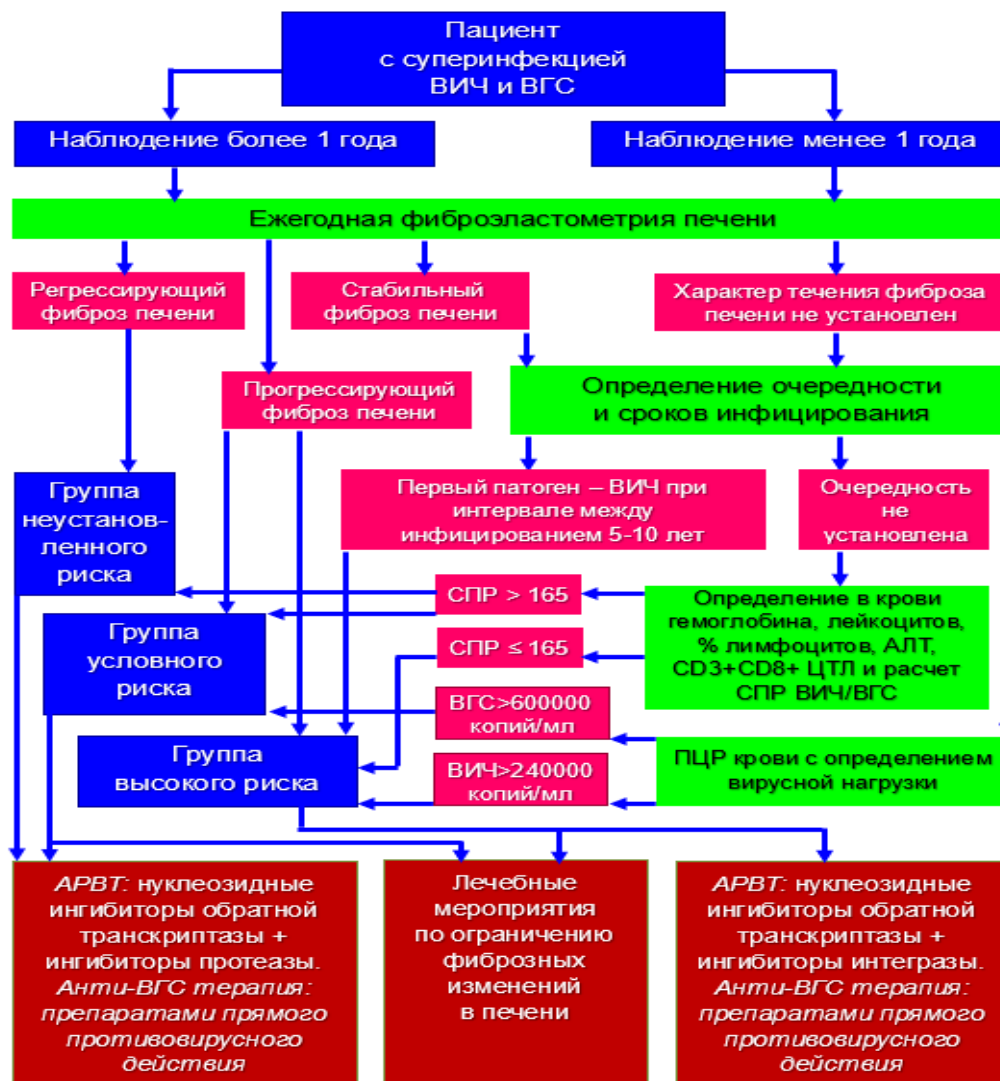


Рисунок 4. Алгоритм диагностики и прогнозирования прогрессирующего фиброза печени для коррекции лечения при суперинфекции ВИЧ и ВГС

Факторы риска и клиничко-лабораторные особенности прогрессирующего фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГВ. Аналогичные исследования проводились при суперинфекции ВИЧ/ВГВ. В нашем исследовании эта группа больных составляла 30 человек. Прогрессирующее и регрессирующее течение фиброза печени регистрировалось у наблюдаемых пациентов с одинаковой частотой (20%) при преобладании (60%) стабильного фиброза печени.

При анализе факторов риска прогрессирующего течения фиброза печени было установлено, что прогностически значимыми факторами являются порядок поступления патогенов, а также интервал между попаданием возбудителей.

Анализ результатов по очередности поступления ВИЧ и ВГВ в организм пациента с суперинфекцией показывает, что наименее благоприятная ситуация развивается, когда первым в организм человека попадает ВИЧ. При этом частота регистрации прогрессирующего течения фиброзного процесса достигала 33% при полном отсутствии регрессирующего течения. В тех случаях, когда первым патогеном служил ВГВ, прогрессирующий фиброз печени встречался в 2,4 раза реже, а частота наблюдений регрессирующего течения фиброза составляла 43%.

При анализе интервалов между попаданием возбудителей при первичном инфицировании ВИЧ прогрессирование фиброза печени установлено во временном промежутке 5-10 лет. При первичном инфицировании ВГВ наименее благоприятным оказался промежуток более 10 лет. При всех других интервалах (1-5 лет, 5-10 лет) прогрессирующего течения фиброза печени не регистрировалось, а частота регрессирующего течения фиброзного процесса составляла от 67 до 100%.

Среди всех наблюдаемых пациентов с суперинфекцией ВИЧ/ВГВ группу высокого риска составили 18 человек (60%), остальные 12 пациентов (40%) не соответствовали критериям риска, связанным с порядком суперинфицирования ВИЧ и ВГВ и были отнесены в группу неустановленного риска.

При суперинфекции ВИЧ/ВГВ не удалось отдельно выделить группу условного риска, как это было сделано при суперинфекции ВИЧ/ВГС, поскольку прогрессирующее течение фиброза печени в ситуации, когда первым патогеном был ВГВ при промежутке между поступлением патогенов в организм пациента менее 10 лет, не регистрировалось.

В качестве клинико-лабораторных признаков суперинфекции ВИЧ/ВГВ, способных влиять на формирование группы риска по прогрессированию фиброзных изменений в печени, были определены: абсолютное и относительное число Т-хелперов (CD3+CD4+), вирусная нагрузка ВИЧ и число тромбоцитов в крови.

С помощью регрессионного анализа на основе указанных информативных клинико-лабораторных данных была получена формула уравнения линейной регрессии, позволяющая определить величину СПР:

$$\text{СПР ВИЧ/ВГВ} = 4,25 - 0,448 * \text{ВН ВИЧ} + 1 * \text{CD4} - 1,284 * \text{Тромбоциты},$$
где * - знак умножения, ВН ВИЧ – вирусная нагрузка ВИЧ, CD4 – число CD4+ клеток*10⁶/л, Тромбоциты – число тромбоцитов крови*10⁹/л. СПР ВИЧ/ВГВ при значениях < -30 свидетельствовал о принадлежности пациента к группе риска по прогрессированию фиброзного процесса в печени с максимальной степенью прогностической значимости (при построении ROC-кривой AUC = 1,0). Этот показатель был особенно важен в тех случаях, когда больной наблюдался менее 1 года, а также при более длительном наблюдении в сочетании со стабильным фиброзом печени в период обследования.

Анализ комбинаций препаратов, использованных для проведения АРВТ и проявляющих эффективность в отношении хронического гепатита В, показал, что в группе риска прогрессирования фиброзных изменений наилучший результат был получен при комбинации НИОТ с ИП, а при отсутствии риска – НИОТ с ИИ, что нашло отражение в алгоритме проведения диагностических исследований по

прогнозированию прогрессирующего фиброза печени и назначению соответствующих лечебных мероприятий при суперинфекции ВИЧ/ВГВ (рисунок 5).

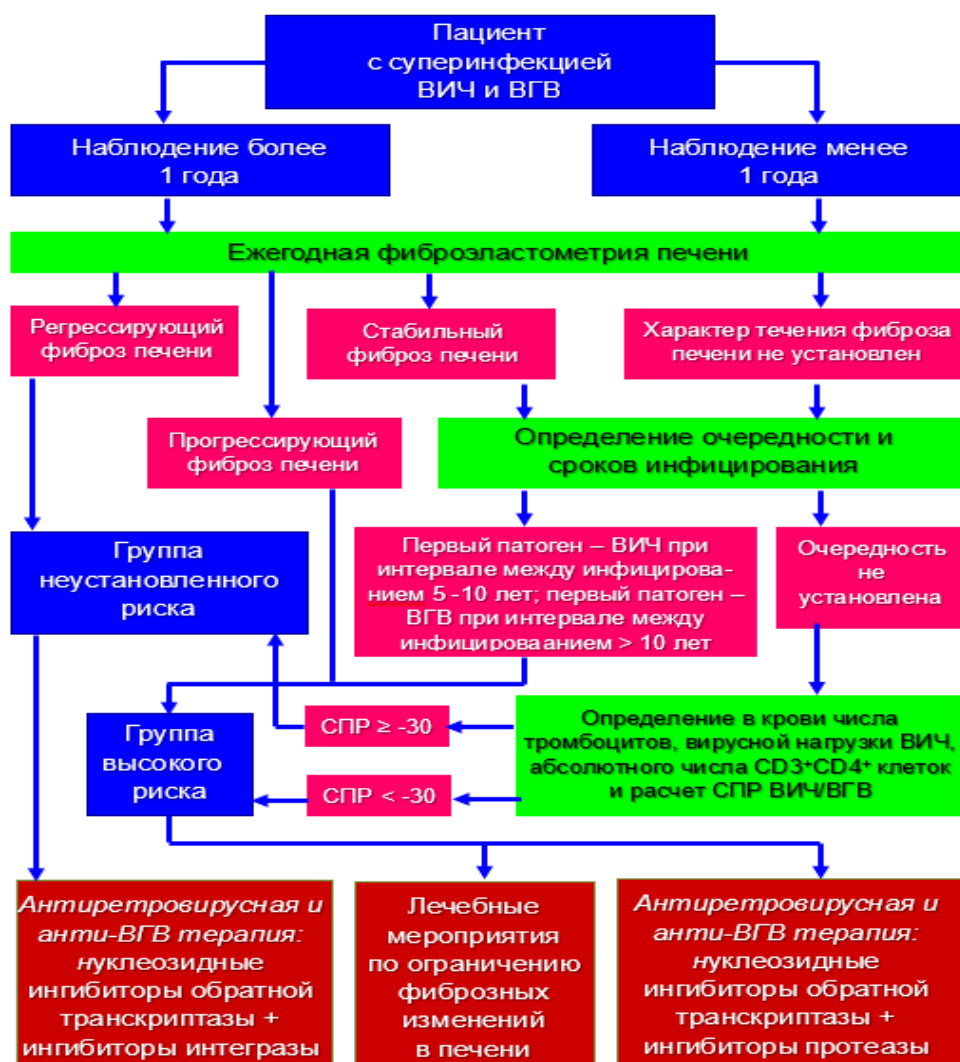


Рисунок 5. Алгоритм диагностики и прогнозирования прогрессирующего фиброза печени для коррекции лечения при суперинфекции ВИЧ и ВГВ

Факторы риска и клинико-лабораторные особенности прогрессирующего фиброза печени при суперинфекции ВИЧ, ВГВ и ВГС. Данный раздел был посвящен изучению профиброзных процессов тройного суперинфицирования ВИЧ, ВГВ и ВГС, которое наблюдалось нами у 97 пациентов. Среди них на долю пациентов с прогрессирующим течением фиброза печени приходилось 37%, что превышало по частоте суперинфицирования как ВИЧ/ВГС, так и ВИЧ/ВГВ.

При тройном суперинфицировании ведущим доказанным фактором риска развития прогрессирующих фиброзных изменений была очередность суперинфицирования патогенами (первый патоген ВИЧ), а также временной интервал между поступлением патогенов (1-5 лет), если первым патогеном был ВГВ (рисунок 6, 7).

Временной промежуток между инфицированием отдельными вирусами статистически значимым был при случаях, когда первым патогеном был ВГВ. Наихудший прогноз выявлялся при интервале между инфицированием ВГВ и остальными патогенами от 1 года до 5 лет (50%), второе место по частоте прогрессирования занимал интервал более 10 лет (рисунок 8).

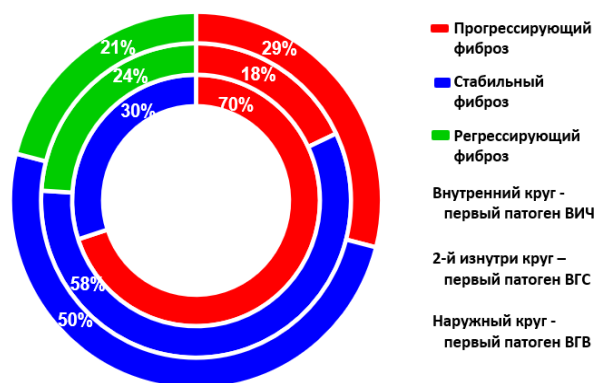


Рисунок 6. Частота встречаемости вариантов течения фиброза печени при разном порядке поступления вирусов ВИЧ, ВГС и ВГВ

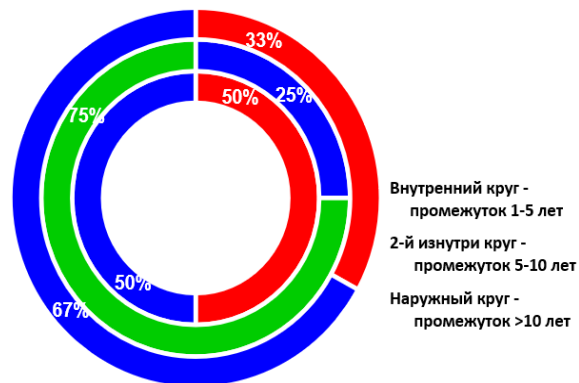


Рисунок 7. Частота встречаемости вариантов течения фиброза печени при различных сроках суперинфицирования, если ВГВ первый патоген

При анализе полученных данных в группу высокого риска вошли 43 пациента (44,3% от общего числа группы) у которых был первый патоген - ВИЧ, а также первый патоген - ВГВ при интервале между инфицированием 1-5 лет и более 10 лет. Тройное суперинфицирование создавало наибольшую угрозу по развитию прогрессирующего течения фиброза печени (80%) в установленной группе высокого риска по сравнению с суперинфицированием ВИЧ и ВГС (44%) и ВИЧ и ВГВ (33%).

У 12,4% пациентов, не относящихся к сформированной группе высокого риска, суперинфекция ВИЧ, ВГС и ВГВ сопровождалась прогрессирующим течением фиброзного процесса, но не была связана с анализируемыми факторами риска. Данная категория больных была отнесена в группу «условного риска».



Рисунок 8. Частота встречаемости разных вариантов течения фиброза печени в группах высокого и неустановленного/условного риска при суперинфекции ВИЧ, ВГС ВГВ

Оставшиеся 43,3% больных с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ, не имеющие прогрессирующего течения фиброза печени, были отнесены в группу неустановленного риска.

Вирусная нагрузка разных возбудителей в крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ колебалась в довольно широком диапазоне, при этом статистически значимой в случае прогрессирующего течения фиброзного процесса оказалась только вирусная нагрузка ВГС, которая в 8 раз была выше в группе условного риска, чем в группе высокого риска. В связи с этим при наличии у пациента суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ с прогрессирующим течением фиброза печени при вирусной нагрузкой ВГС выше 1700000 копий/мл можно отнести его к группе условного риска.

При попытке выделить клинико-лабораторные особенности пациентов из группы высокого риска было установлено, что целый ряд гематологических, биохимических и иммунологических показателей давали достоверные отклонения от показателей группы с отсутствием названных факторов риска, но ROC-анализ их диагностической значимости как критериев риска не подтвердил. В связи с этим не удалось разработать СПР.

Сочетание нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ у пациентов группы высокого риска при тройном суперинфицировании ВИЧ, ВГС и ВГВ в 100% случаев сопровождалось прогрессированием фиброза печени, в то время как в группах с условным и неустановленным риском подобная комбинированная терапия приводила к прогрессирующему поражению печени только в 26% случаев и к 22%-ой частоте встречаемости регрессии фиброзного процесса.

Несколько иная ситуация наблюдалась при применении НИОТ и ИП ВИЧ. На долю пациентов группы высокого риска с прогрессирующим фиброзным процессом в печени приходилось 62%, а в остальных случаях течение фиброза имело стабильный характер. Более благоприятная ситуация наблюдалась и в группах условного и неустановленного риска: частота прогрессирующего течения снижалась до 17%, а регрессирующего течения возрастала до 31% при той же встречаемости стабильного фиброза печени, что и в случае других комбинаций препаратов для АРВТ.

Что касается взаимосвязи тройного суперинфицирования с лечением, то наиболее рациональным при проведении АРВТ, независимо от исходной степени риска прогрессирования фиброза печени, является сочетание НИОТ и ИП ВИЧ. При проведении противовирусной анти-ВГС терапии у пациентов в группе высокого риска наиболее рациональным является применение ПППД. Однако в группах условного и неустановленного риска лучшего эффекта в подавлении прогрессирования фиброзного процесса удавалось добиться при использовании комбинации ПегИНФ α -2а + рибавирин, что нашло отражение при построении алгоритма (рисунок 9).

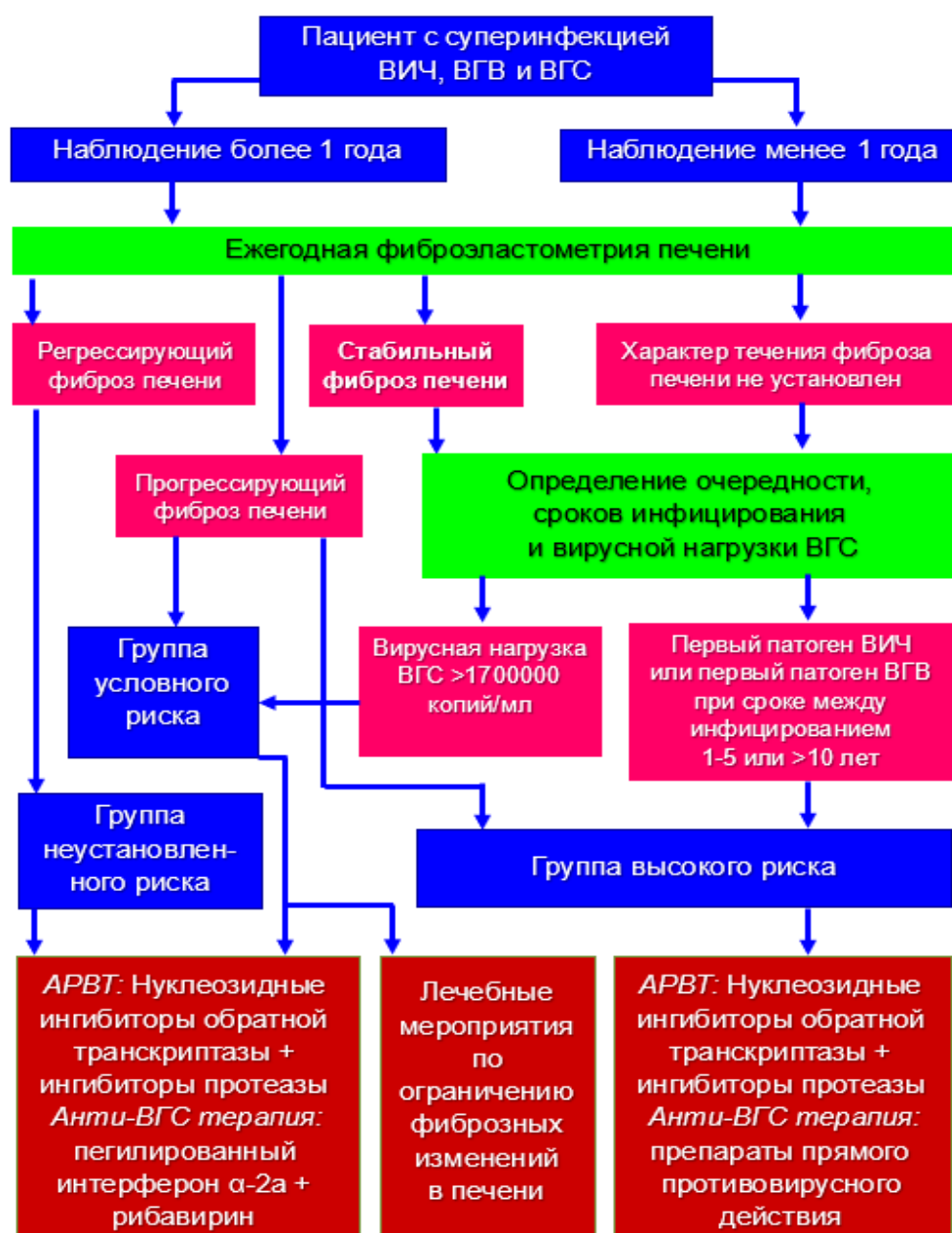


Рисунок 9. Алгоритм диагностики и прогнозирования прогрессирующего фиброза печени для коррекции лечения при суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ

ВЫВОДЫ

1. При суперинфицировании пациентов вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) самостоятельным фактором риска прогрессирующего характера фиброза печени служат очередность инфицирования этими вирусами, а также временной интервал между инфицированием, зависящие от этиологии суперинфекции.

2. Клинико-лабораторные особенности суперинфекции ВИЧ и ВГС, отражающие прогрессирующий характер фиброзных изменений в печени, включают число лейкоцитов, уровни АЛТ и гемоглобина, абсолютное содержание CD4+ клеток, процентное содержание лимфоцитов в крови, на базе которых разработан совокупный показатель риска ВИЧ и ВГС, позволяющий

при величине < 165 с высокой диагностической значимостью отнести пациента к группе высокого риска.

3. При суперинфекции ВИЧ и ВГС ведущим фактором высокого риска прогрессирующего течения фиброза печени служит первичность инфицирования пациента ВИЧ при интервале между последующим суперинфицированием ВГС в 5-10 лет, что позволяет рекомендовать для оптимизации антиретровирусной терапии комбинацию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами интегразы, а для лечения гепатита С противовирусную терапию препаратами прямого противовирусного действия.

4. Дополнительными критериями прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВГС и ВИЧ при первичности инфицирования ВГС служат вирусная нагрузка ВГС > 600000 копий/мл и совокупный показатель риска ВГС и ВИЧ ≥ 165 с рекомендациями для антиретровирусной терапии комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами протеазы, а для противовирусной анти-ВГС терапии препаратов прямого противовирусного действия.

5. При суперинфекции ВИЧ и ВГВ ведущим фактором высокого риска прогрессирующего течения фиброза печени служит первичность инфицирования пациента ВИЧ, а также первичность ВГВ, но при интервале между последующим суперинфицированием ВИЧ более 10 лет. Дополнительными клинико-лабораторными критериями могут служить число тромбоцитов, абсолютное содержание CD4⁺ клеток, вирусная нагрузка ВИЧ в крови, на базе которых разработан совокупный показатель риска, позволяющий при величине < -30 с высокой диагностической значимостью отнести пациента к группе высокого риска.

6. Проведение антиретровирусной терапии при суперинфицировании ВИЧ и ВГВ оказывает наиболее благоприятное влияние на течение фиброзного процесса в группе высокого риска при сочетании нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы анти-ВГВ действия с ингибиторами протеазы, а при отсутствии риска – нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы анти-ВГВ действия с ингибиторами интегразы.

7. При тройном суперинфицировании ВИЧ, ВГС и ВГВ ведущим фактором высокого риска прогрессирующего течения фиброза печени служит первичность инфицирования пациента ВИЧ, а также первичность ВГВ, но при интервале между последующим суперинфицированием ВИЧ в 1-5 лет. Дополнительным критерием риска прогрессирующего течения фиброза печени в отсутствие фактора очередности суперинфицирования может служить вирусная нагрузка ВГС > 1700000 копий/мл.

8. Наиболее рациональным при тройном суперинфицировании ВИЧ, ВГС и ВГВ при наличии риска прогрессирующего течения фиброза печени является проведение антиретровирусной терапии с использованием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы анти-ВГВ действия в сочетании с

ингибиторами протеазы, а при проведении противовирусной анти-ВГС терапии использование препаратов прямого противовирусного действия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Прогнозирование прогрессирующего течения фиброзного процесса в печени и назначение препаратов для противовирусной терапии у пациентов, суперинфицированных ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, а также при ВИЧ, ВГС и ВГВ, рекомендуется осуществлять в соответствии с предложенными в данной работе алгоритмами с учетом этиологии суперинфицирующего процесса.

2. В соответствии с алгоритмом по проведению лечебно-диагностических мероприятий, связанных с прогнозированием прогрессирующего фиброза печени у пациентов, суперинфицированных ВИЧ и ВГС, к группе риска принадлежат:

- пациенты с длительностью наблюдения более 1 года и прогрессирующим течением фиброза печени;
- пациенты с длительностью наблюдения более 1 года и стабильным течением фиброза печени при совокупном показателе риска (СПР) > 165 , если первый патоген ВИЧ, а интервал между поступлением патогенов более 10 лет;
- пациенты с длительностью наблюдения менее 1 года при СПР > 165 , если первый патоген ВИЧ, а интервал между поступлением патогенов более 10 лет;
- пациенты с длительностью наблюдения менее 1 года при отсутствии факторов риска, если вирусная нагрузка ВГС > 600000 копий/мл.

Пациентам с высоким риском прогрессирующего течения фиброза печени показано проведение антиретровирусной терапии с применением нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с ингибиторами интегразы, терапии хронического гепатита С препаратами прямого противовирусного действия и лечебных мероприятий, направленных на ограничение фиброзных изменений в печени.

3. В соответствии с алгоритмом по проведению лечебно-диагностических мероприятий, связанных с прогнозированием прогрессирующего фиброза печени у пациентов, суперинфицированных ВИЧ и ВГВ, к группе риска принадлежат:

- пациенты с длительностью наблюдения более 1 года и прогрессирующим течением фиброза печени;
- пациенты с длительностью наблюдения более 1 года и стабильным течением фиброза печени при СПР > -30 , если первый патоген ВИЧ, а интервал между поступлением патогенов более 10 лет;
- пациенты с длительностью наблюдения менее 1 года при СПР > -30 , если первый патоген ВИЧ, а интервал между поступлением патогенов более 10 лет.

Пациентам с высоким риском прогрессирующего течения фиброза печени показано проведение антиретровирусной терапии с применением нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с ингибиторами протеазы и лечебных мероприятий, направленных на ограничение фиброзных изменений в печени.

4. В соответствии с алгоритмом по проведению лечебно-диагностических мероприятий, связанных с прогнозированием прогрессирующего фиброза печени у пациентов, суперинфицированных ВИЧ, ВГС и ВГВ, к группе риска принадлежат:

- пациенты с длительностью наблюдения более 1 года и прогрессирующим течением фиброза печени;

- пациенты с длительностью наблюдения более 1 года и стабильным течением фиброза печени, если ВИЧ – первый патоген, срок между суперинфицированием ВИЧ и ВГВ составляет 1-5 лет, стадии фиброза печени F0, F1, F3;

- пациенты с длительностью наблюдения менее 1 года, если ВИЧ – первый патоген, срок между суперинфицированием ВИЧ и ВГВ составляет 1-5 лет, стадии фиброза печени F0, F1, F3;

- пациенты с длительностью наблюдения менее 1 года, если вирусная нагрузка ВГС >1700000 копий/мл.

Пациентам с высоким риском прогрессирующего течения фиброза печени показано проведение антиретровирусной терапии с использованием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с ингибиторами протеазы, а при проведении противовирусной анти-ВГС терапии использование препаратов прямого противовирусного действия, а также и лечебных мероприятий, направленных на ограничение фиброзных изменений в печени.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные в перспективе могут служить основой нового направления исследований по расшифровке общих закономерностей и формированию отдельных фенотипов иммунного ответа на суперинфекцию различными патогенами, что может способствовать разработке новых подходов к лечению микст-инфекции, а также уточнению особой роли вакцинации в ходе ее развития.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. I.P.Balmasova, E.S.Malova, **E.P.Efratova**, R.I. Sepiashvili. Co-Infection with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus: The Impact of Entry Order of HIV and HCV // In: Allergy, Asthma, COPD, Immuno-physiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies / Ed. professor Revas Sepiashvili // Filodiritto International Proceedings. - 2019. - P. 345-352.

2. Балмасова И.П., Малова Е.С., **Ефратова Е.П.** ВИЧ-инфекция и проблема коинфицирования ВИЧ/ВГС // Российский иммунологический журнал. - 2019. - Т. 13 (22), № 2. - С. 144-146.

3. Balmasova I.P., Malova E.S., **Efratova E.P.**, Sepiashvili R.I. Features of the immune response to coinfection with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus // International Journal of Immunorehabilitation. - 2019. - Vol. 21, N 1. - P. 15.

4. Балмасова И.П., Сепиашвили Р.И., Малова Е.С., **Ефратова Е.П.**, Ющук Н.Д. Коинфекция вирусами иммунодефицита человека и гепатита С как модель иммунного ответа на патогены иммунотропного действия // Аллергология и иммунология. - 2019. - Т. 20, № 1. - С. 5-9.

5. Е.С.Малова, И.П.Балмасова, **Е.П. Ефратова**, Р.И.Сепиашвили. Вакцинация и проблема коинфицирования // Научные труды II Объединенного научного форума. Под ред. Р.И.Сепиашвили, В.А. Ткачука, А.Г.Габиева, А.И.Григорьева, В.Т.Иванова, М.А.Островского. М.: Издательство «Перо», 2019. - Т.1. - С. 53.

6. E.Malova, V.Morozov, **E.Efratova**, M.Aristanbekova, P.Tkachenko. Clinical and immunological principles for predicting progressive liver fibrosis in patients co-infected with HIV and HCV // In: Allergy & Asthma, COVID-19 & COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies / Ed. Prof. Revaz Sepiashvili // Filodiritto International Proceedings. – 2021. – P. 61-67.

7. **E.Efratova**, E.Malova, G.Kozhevnikova. Immunology and pattern of coinfection with human immunodeficiency virus, hepatitis C-virus, and hepatitis B-virus // In: Allergy & Asthma, COVID-19 & COPD, Immunophysiology & Immunorehabilitology: Innovative Technologies / Ed. Prof. Revaz Sepiashvili // Filodiritto International Proceedings. – 2021. – P. 79-84.

8. **Ефратова Е.П.**, Кожевникова Г.М. Иммунопатогенетические особенности коинфицирования вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С // Научные труды III Объединенного научного форума физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. V II съезд физиологов СНГ. VII съезд биохимиков России. X Российский симпозиум «Белки и пептиды». Под ред. Р.И.Сепиашвили и М.А.Островского. Сочи-Дагомыс, Россия. 3-8 октября 2021 г. – Т. 1. – С. 69.

9. **Феоктистова Е.П.**, Константинов Д.Ю., Балмасова И.П. Порядок поступления в организм вирусов иммунодефицита человека и гепатитов В и С как фактор риска прогрессирующего фиброза печени при коинфицировании этими вирусами / Международный научно-исследовательский журнал. – 2023. – №2 (128). – URL: <https://research-journal.org/archive/2-128-2023-february/10.23670/IRJ.2023.128.31>.

10. **Феоктистова Е.П.**, Константинов Д.Ю., Малова Е.С., Балмасова И.П. Очередность инфицирования как фактор риска прогрессирования фиброза печени при коинфицировании вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С // Журнал инфектологии. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 85-94. DOI: 10.22625/2072-6732-2023-15-4-85-94

11. **Феоктистова Е.П.**, Константинов Д.Ю. Особенности течения фиброза печени при коинфекциях вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В или С // Наука и инновации в медицине. – 2024. – Т. 9, № 2. – С. 110-116.

12. **Феоктистова Е.П.**, Константинов Д.Ю. Новый взгляд на факторы риска прогрессирующего течения фиброза печени при суперинфекции вирусами иммунодефицита человека, гепатитов В и С. Вестник

Патент на изобретение:

1. Ющук Н.Д., Балмасова И.П., Аристанбекова М.С., Сафиуллина Н.Х., Малова Е.С., **Ефратова Е.П.** Способ прогнозирования прогрессирующего фиброза печени и выбора комбинации препаратов для антиретровирусной терапии при коинфекции ВИЧ/ ВГС // Патент РФ на изобретение № 2705570 от 08.11.2019 г. Бюллетень № 31.

Свидетельства о регистрации программ для ЭВМ:

1. **Феоктистова Е.П.**, Балмасова И.П., Константинов Д.Ю., Кокорев Д.А., Иванов М.Ф. Программа определения интегрального показателя риска коинфекции ВИЧ-инфекции и вируса гепатита В // Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024616029 от 15.03.2024 г. Бюллетень №3.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ -	антиретровирусная терапия
ВГВ -	вирус гепатита В
ВГС -	вирус гепатита С
ВИЧ -	вирус иммунодефицита человека
ДНК -	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИИ -	ингибитор интегразы
ИП -	ингибитор протеазы
НИОТ -	нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ННИОТ -	ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы
ПВТ -	противовирусная терапия
ПППД -	препараты прямого противовирусного действия
ПЦР -	полимеразная цепная реакция
РНК -	рибонуклеиновая кислота
СПИД -	синдром приобретенного иммунодефицита
СПР -	совокупный показатель риска
CD -	система маркировки клеток иммунной системы