

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Самарский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Д.Ю. Константинов

Самара 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1.    СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СУПЕРИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ГЕПАТИТОВ В И С.....	19
1.1    Проблема суперинфицирования в современной медицине. Медико-социальное значение суперинфекций ВИЧ, ВГС и ВГВ .....	19
1.2.    Особенности суперинфицирования ВИЧ и ВГС: факторы риска, патогенез, лечение, исходы.....	25
1.3.    Особенности суперинфицирования ВИЧ и ВГВ: факторы риска, патогенез, лечение, исходы.....	36
1.4.    Особенности тройного суперинфицирования ВИЧ, ВГВ, ВГС: взаимодействие возбудителей, исходы, лечение.....	40
1.4.    Диагностические и прогностические подходы к оценке фиброза печени при суперинфицировании ВИЧ, ВГВ, ВГС..	43
Резюме к главе 1 .....	50
Глава 2.    МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1.    Материалы исследования.....	52
2.2.    Схемы антиретровирусной терапии и противовирусной терапии хронических гепатитов В и С.....	55
2.3.    Методы исследования.....	57
2.3.1. Оценка индекса массы тела.....	57
2.3.2. Транзиентная фиброэластометрия печени.....	58
2.3.3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) .....	58
2.3.4. Клинический анализ крови.....	59
2.3.5. Биохимический анализ крови.....	59
2.3.6. Иммуноферментный анализ крови (ИФА) .....	59

2.3.7. Проточная цитофлуориметрия крови.....	60
2.4. Методы статистического анализа.....	61
<b>Глава 3. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ СУПЕРИНФЕКЦИИ ВИЧ и ВГС.....</b>	<b>62</b>
3.1. Информативное значение демографических данных и клинико-эпидемиологических признаков суперинфекции ВИЧ/ВГС при разном характере течения фиброза печени....	62
3.2. Информативное значение клинико-лабораторных признаков суперинфекции ВИЧ и ВГС при разной степени риска прогрессирующего фиброза печени.....	69
3.3. Информативные признаки суперинфекции ВИЧ и ВГС и этиотропная терапия при разных вариантах течения фиброза печени с учетом факторов риска.....	83
3.4. Алгоритм распознавания риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС.....	89
Резюме к главе 3.....	93
<b>Глава 4. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ СУПЕРИНФЕКЦИИ ВИЧ и ВГВ.....</b>	<b>96</b>
4.1. Информативное значение демографических данных и клинико-эпидемиологических признаков суперинфекции ВИЧ/ВГВ при разном характере течения фиброза печени....	96
4.2. Информативное значение клинико-лабораторных признаков суперинфекции ВИЧ и ВГВ при разной степени риска прогрессирующего фиброза печени.....	102
4.3. Информативные признаки суперинфекции ВИЧ, ВГВ и этиотропная терапия при разных вариантах течения фиброза печени с учетом факторов риска.....	112

4.4. Алгоритм распознавания риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ.....	116
Резюме к главе 4.....	118
<b>Глава 5. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ СУПЕРИНФЕКЦИИ ВИЧ, ВГС и ВГВ.....</b>	<b>121</b>
5.1. Информативное значение демографических данных и клинико-эпидемиологических признаков суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ при разном характере течения фиброза печени.....	121
5.2. Информативное значение клинико-лабораторных признаков суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ при разной степени риска прогрессирующего фиброза печени.....	127
5.3. Информативные признаки суперинфекции ВИЧ, ВГС, ВГВ и этиотропная терапия при разных вариантах течения фиброза печени с учетом факторов риска.....	135
5.4. Алгоритм распознавания риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС, ВГВ.....	142
Резюме к главе 5.....	143
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>147</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>159</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>161</b>
<b>ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....</b>	<b>164</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>165</b>

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТ -	аланинаминотрансфераза
АРВТ -	антиретровирусная терапия
АСТ -	аспартатаминотрансфераза
ВГВ -	вирус гепатита В
ВГС -	вирус гепатита С
ВИЧ -	вирус иммунодефицита человека
ГГТП -	гамма-глутамилтранспептидаза
ДНК -	дезоксирибонуклеиновая кислота
Ил -	интерлейкин
ИИ -	ингибитор интегразы
ИМТ -	индекс массы тела
ИП -	ингибитор протеазы
ИРИ -	иммунорегуляторный индекс
ИФА -	иммуноферментный анализ
Ифн -	интерферон
кП -	килопаскаль
КТ -	компьютерная томография
ЛПС -	липополисахариды бактерий
МРТ -	магнитно-резонансная томография
НИОТ -	нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы
ННИОТ -	ненуклеозидный ингибитор 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
ТИМП -	тканевой ингибитор металлопротеиназы
ТФР -	трансформирующий фактор роста

УВО -	устойчивый вирусологический ответ
УЗИ -	ультразвуковое исследование
ФНО -	фактор некроза опухоли
ХГВ -	хронический гепатит В
ХГС -	хронический гепатит С
ЦТЛ -	цитотоксические Т-лимфоциты
ЩФ -	щелочная фосфатаза
CCR5 -	С-С-рецептор хемокина 5
CD -	номенклатура дифференцировки антигенов лейкоцитов человека
CD4 -	маркер Т-хелперов в системе CD
CD8 -	маркер цитотоксических Т-лимфоцитов в системе CD
CXCR4 -	С-Х-С-рецептор хемокина 4
F (0,1...)	- стадия фиброза печени по шкале METAVIR
Fas -	маркер клеточного апоптоза
FasL -	лиганд для рецептора клеточного апоптоза
FoxP3 -	маркер регуляторных Т-лимфоцитов
gp120 -	поверхностный гликопротеин ВИЧ, определяющий взаимодействие вируса с клеточными рецепторами
HbcAg -	сердцевинный антиген вируса гепатита В
HbeAg -	маркер вирусного гепатита В, указывающий на активное размножение вируса
HbsAg -	поверхностный антиген вируса гепатита В
NF-κB -	универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла
NS -	неструктурные белки вируса гепатита С
TRAIL -	цитокин семейства факторов некроза опухоли, лиганд, вызывающий апоптоз

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

По текущим официальным данным инфицированность населения планеты латентными вирусами исчисляется миллионами: распространенность вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) превышает 38 миллионов человек [271], вирусов гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) 240 миллионов и 170 миллионов, соответственно [272]. 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 [288], 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 [36, 248]. 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% [24, 36].

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 [199]. 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 [215]. Аналогичная ситуация сопровождает риск развития гепатоклеточной карциномы у ВИЧ-инфицированных больных гепатитом С, увеличивающийся при суперинфицировании приблизительно в 6 раз [239]. Самая высокая смертность наблюдается среди пациентов с суперинфекцией тремя вирусами – ВИЧ, ВГВ и ВГС [87].

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 [153].

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. И крайне важным, в связи с этим, представляется углубленный анализ патогенетических механизмов,

влияющих 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 [110, 114, 195].

Было установлено, что быстрое прогрессирование заболевания печени и риск тяжелых исходов, сопутствующих суперинфекции ВИЧ и ВГС, делают чрезвычайно важным лечение ВГС-инфекции у таких пациентов [191]. 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 [51].

Что касается суперинфекции ВИЧ и ВГВ, то показатели смертности от цирроза и рака печени в этой популяции больных были почти в 20 раз выше, в сравнении с моноинфекцией ВГВ, и в 8 раз выше, чем у лиц с моноинфекцией ВИЧ [260]. 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 [109, 272].

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

доминирования [180]. В большинстве случаев ВГС является доминирующим и подавляет репликацию ВГВ, в том числе при суперинфицировании ВИЧ; но и ВГВ может ингибировать репликацию ВГС [162]. Существуют рекомендации, что всем пациентам с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ следует начинать и продолжать анти-ВГВ-активную АРВТ независимо от числа CD4+ лимфоцитов [263], однако нюансы проведения противовирусной терапии 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 [212]. 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 [68].

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 [234, 249]. В связи с этим возникло предположение, что, например, при суперинфекции ВИЧ и ВГС прогностическое значение может иметь очередность поступления вирусов в организм человека [1, 27]. 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. [208], 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 имел клиническое значение и при назначении антиретровирусной терапии, а также противовирусной терапии 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 [68, 212, 237, 250]. 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. [208] – 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: (1) общеклинические методы исследования (клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ и проба Нечипоренко мочи); (2) 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); (3) специальные методы исследования, используемые для фенотипирования Т-лимфоцитов крови (проточная цитофлуориметрия).

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

### **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 форума 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.

# **Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СУПЕРИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ГЕПАТИТОВ В И С**

## **1.1. Проблема суперинфицирования в современной медицине. Медико-социальное значение суперинфекций ВИЧ, ВГС и ВГВ**

Смешанные инфекции поражают шестую часть населения земного шара [123]. К наиболее часто встречающимся заболеваниям, входящим в эту категорию инфекционных процессов, относятся ВИЧ-инфекция [159, 287], туберкулез [213, 287], малярия [173, 190, 284], вирусные гепатиты [53, 272], лейшманиоз [55, 284], гельминтозы [139, 158].

В вирусологии смешанные инфекции условно разделяют на коинфекции, при которых микробные возбудители поступают в организм одновременно, и суперинфекции – процесс, в результате которого клетка, изначально зараженная одним вирусом, суперинфицируется через какое-то время другим вирусом [17].

По мнению современных исследователей, суперинфекции требуют особого изучения, особенно у человека [97, 137, 204, 209, 248]. Дело в том, что суперинфицирующие патогены чаще вызывают вирусные инфекции хронического течения [207], в ходе развития которых могут не только прямо взаимодействовать друг с другом, но и осуществлять взаимное влияние посредством иммунной системы организма-хозяина [96]. По сравнению с моноинфекцией суперинфицирование существенно сказывается на тяжести течения инфекционного процесса, степени его прогрессирования, возможности контролировать его развитие [88, 203, 251]. Поскольку суперинфицирование может влиять как на свойства патогенов, так и на состояние макроорганизма [123], требуются особые диагностические подходы к их распознаванию и совокупному мониторингу [108], а именно эта

сторона проблемы изучена пока совершенно недостаточно и нуждается в глубоком анализе [78, 108, 209].

Особого внимания заслуживают патогены с наибольшим влиянием на летальность в глобальном масштабе [123]. Именно к этой категории суперинфицирующих возбудителей относятся вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусы гепатитов В и С [28].

ВИЧ принадлежит к семейству ретровирусов (Retrovirus), роду лентивирусов (Lentivirus) [7]. Вирион ВИЧ, имеющий около 120 нм в диаметре, включает оболочку (конверт) и нуклеокапсид (сердцевинную часть). Конверт во многом формируется из элементов мембраны клетки-хозяина, в которой идет сборка вириона, в которые включены 2 вирусных белка: наружный гликопротеин вируса gp120 и трансмембранный гликопротеин gp41. Под конвертом располагается матриксный каркас, состоящий из белка p17. Стенка нуклеокапсида представлена белком p24. Внутри него находятся две одноцепочные молекулы РНК, с которыми связаны белки p7 и p9, а также комплекс ферментов: обратная транскриптаза, интегразы и протеазы [229].

ВГС относится к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae* [102]. Геном ВГС представлен одноцепочечной РНК, участвующей как в репликации вируса, так и в процессах трансляции с последующим синтезом вирусных белков (3-х структурных и 7 неструктурных) в рибосомах клетки [96, 200]. Основным структурным белком ВГС является белок С (белок кора) [200], кроме того, к структурным белкам относятся гликопротеиды оболочки – E1 и E2, которые отвечают за присоединение вируса к рецепторам на гепатоцитах человека [96, 175]. Неструктурные белки NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B ВГС вовлечены преимущественно в процессы репликации вирусного генома, а белок p7 участвует в формировании вирусных частиц [200]. Различают шесть основных генотипов (1, 2, 3, 4, 5, 6) и множественные субтипы (1a, 1b, 1c и т. п.) вируса гепатита С. ВГС генотипа 1 является преобладающим по частоте встречаемости и труднее поддается лечению. ВГС генотипов 2 и 3 менее

агрессивен и более чувствителен к противовирусной терапии. ВГС генотипов 4, 5 и 6 в России встречается довольно редко [3].

Вирус гепатита В рода *Orthohepadnavirus* входит в состав семейства *Hepadnaviridae*. Этот вирус имеет сферическую форму и очень малые размеры – 42-47 нм. Он окружен суперкапсидом, представляющим собой фосфолипидную мембрану со встроенными молекулами поверхностного HBs-антигена (HBsAg). Под суперкапсидом располагается сердцевина (core), в состав которой входит HBc-антиген (HBcAg). Внутри кора находится ДНК, связанная с ДНК-полимеразой, и белок капсида - HBe-антиген (HBeAg), что в совокупности формирует нуклеокапсид. Для вируса гепатита В в настоящее время известно 10 генотипов: А, В, С, D, Е, F, G, H, I, J. В Российской Федерации в основном распространены генотипы А, С и D. [22].

Говоря о возможном взаимодействии этих трех вирусов в ходе суперинфицирования, необходимо подчеркнуть, что наиболее частым результатом суперинфекции является вирусная интерференция, когда один вирус конкурентно подавляет репликацию других вирусов. Помимо интерференции, суперинфекция некоторыми вирусами может способствовать увеличению репликации того или иного вируса. В некоторых случаях суперинфекция не влияют на репликацию другого вируса, и тогда суперинфицирующие вирусы могут сосуществовать (аккомодация) [152]. В связи с этим взаимодействие суперинфицирующих агентов в ходе конкретного инфекционного процесса – это довольно сложный и не всегда однозначный процесс как с вирусологической, так и клинико-эпидемиологической точек зрения.

Говоря о моноинфекциях, то, по официальным данным за 2019 г., общемировое число людей, живущих с ВИЧ, составило 38 млн. человек [271]. По данным последнего десятилетия, 240 миллионов человек во всем мире хронически инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ) и 170 миллионов – вирусом гепатита С (ВГС) [272]. При оценке ВОЗ, к 2030 г. количество погибших от вирусных гепатитов во всем мире может превысить 20 млн.

человек несмотря на то, что инфицирование ВГВ можно предотвратить путем вакцинации, а эффективность терапии повышается с каждым годом [84].

Примерно 5-20% ВИЧ-позитивных людей во всем мире инфицированы ВГВ [135], а 15-30% одновременно поражены ВГС [56], от 1% до 2,5% пациентов подвергались тройному (ВИЧ, ВГС и ВГВ) суперинфицированию [156, 286], в связи с чем высокий уровень заболеваемости ВГВ и ВГС ВИЧ-инфицированных лиц признан глобальной проблемой общественного здравоохранения [102]. В России, по данным Федерального центра по профилактике и борьбе со СПИД, зарегистрировано почти 600 тысяч ВИЧ-инфицированных лиц, при этом около 15% российских граждан с ВИЧ-инфекцией имеют также и вирусные гепатиты [5, 35, 43].

Как ранее упоминалось, ВИЧ оказывает негативное влияние на естественное течение ВГС- и ВГВ-инфекции, включая индукцию более высокого уровня персистенции вирусов, увеличения вирусной нагрузки и более быстрое прогрессирование фиброза с переходом в терминальную стадию заболевания печени с летальным исходом [101, 199]. Отмечена зависимость клинического течения хронического гепатита С от стадии ВИЧ-инфекции [23]. Что касается распространённости ВИЧ и ВГВ-суперинфекции, то она характеризуется географической вариабельностью и зависит, главным образом, от преобладающих путей заражения. Так, в странах Северной Америки и Западной Европы более чем у половины больных ВИЧ/СПИДом мужчин-гомосексуалистов в анамнезе отмечают гепатит В, причём у 5-10% диагностируют хронический прогрессирующий гепатит В [9]. Исследования, проведенные в США, подтвердили, что гепатоклеточная карцинома, патогенетически связанная с вирусными гепатитами, у ВИЧ-инфицированных пациентов встречается примерно в 6 раз чаще, чем у населения в целом [107, 239].

Вопрос о том, оказывают ли вирусы гепатитов негативное влияние на прогрессирование ВИЧ-инфекции, продолжает обсуждаться [199]. Некоторые авторы отмечают, что суперинфицирование ВГВ или ВГС может неблагоприятно влиять на клиническое течение ВИЧ-инфекции [122, 136]. У лиц с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ, особенно при высокой вирусной нагрузке ВГВ, перед лечением зарегистрировано более низкое содержание CD4+ Т-клеток [261]. Показан также сниженный иммунологический ответ на антиретровирусную терапию (АРВТ) у лиц с суперинфекцией ВИЧ и ВГС [85, 256]. Кроме того, противовирусные препараты прямого действия против ВГС демонстрируют серьезные межлекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами, что усложняет лечение обоих заболеваний [215, 255]. Известно также, что суперинфекция вирусным гепатитом может осложнить проведение АРВТ, увеличивая риск гепатотоксичности, связанной с лекарственными препаратами, и влияя на выбор специфических лекарственных средств (например, тех, которые обладают двойной активностью в отношении ВИЧ и ВГВ) [57, 153].

В настоящее время большинство исследователей проблемы суперинфицирования ВИЧ, ВГС и ВГВ признают взаимное влияние указанных вирусных возбудителей как на течение ВИЧ-инфекции, так и хронических гепатитов, вызванных ВГС и ВГВ [114, 195], а к факторам риска прогрессирования фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГС относят преклонный возраст, злоупотребление алкоголем, вирусные суперинфекции, переедание, инсулинорезистентность, стеатоз печени, часто ассоциированный с генотипом 3 ВГС, гемофилию [5, 64, 72, 175, 184].

Актуальность дальнейшего изучения клинико-патоморфологических особенностей одновременного протекания вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции обусловлена также их эпидемиологическим ростом среди больных с синдромом зависимости от психоактивных веществ, частота встречаемости которого за последнее десятилетие увеличилась более чем в 14 раз. В 75% случаев зависимости от психоактивных веществ отмечается наличие

суперинфекции ВИЧ и ВГВ, ВГС [12, 13, 20, 41, 42], при этом у наркозависимых гораздо чаще формируется хронический гепатит [15].

Суперинфицированию способствуют также контакт с заражённой кровью или переливание заражённой крови, которые приводят к быстрому прогрессирующему поражению печени, заканчивающимся ранним развитием цирроза [9]. На клиническое течение и исходы суперинфекции существенное влияние оказывает возможность попадания в организм не только вирусов другого вида, но и других генотипов того же вируса [14, 160].

Для суперинфекции более характерны коморбидные состояния, в том числе заболевания сердечно-сосудистой системы, поражения нервной системы, почек, остеопороз, диабет [199]. Установлено более частое появление аутоиммунного компонента, особенно при сопутствующей зависимости от психоактивных веществ [21]. Что же касается уже отмеченного прогрессирующего хронического поражения печени, то в его развитии огромная роль при суперинфицировании принадлежит генетическим особенностям пациента [3, 133, 217, 227]. Суперинфекции характеризуются низкой отвечаемостью на традиционную анти-ВГС терапию с использованием препаратов интерферона  $\alpha$  и рибавирин [147, 277].

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что до появления антиретровирусной терапии (АРВТ) поздние осложнения хронических заболеваний печени, обусловленных ВГС-инфекцией, встречались редко, поскольку больные умирали от последствий вызванного ВИЧ тяжелого иммунодефицита. Разработка современных схем АРВТ позволила значительно снизить заболеваемость и смертность среди ВИЧ-инфицированных пациентов, в результате чего в настоящее время на первый план выходят осложнения заболеваний печени, связанные с хронической ВГВ- и ВГС-инфекцией. Имеются данные, что среди нелеченных лиц более низкое среднее значение числа CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов отмечалось у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ, ВИЧ и ВГС по сравнению с моноВИЧ-инфекцией, в то же время в группах, получавших лечение, более высокое

среднее количество CD4+ Т-клеток было обнаружено при ВИЧ и ВГВ, ВИЧ и ВГС. Теперь терминальная стадия заболевания печени стала ведущей причиной смерти ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитами С и В [228, 286].

Учитывая все описанные особенности, в обзорах литературы последних десятилетий, посвященных суперинфицированию ВИЧ и вирусами гепатитов В и С, основные аспекты изучения проблемы касаются новых неинвазивных методов оценки фиброза печени [79, 184], современных схем лечения [194, 253, 254], новых лекарственных препаратов и терапевтических стратегий [194, 283], вирусологических и иммунологических особенностей патогенеза суперинфекционного процесса [73, 148, 216, 218], осложнений суперинфицирования [199], клинических исходов [179, 218, 246] и их предикторов [196]. Встречаются единичные источники литературы, в которых решается вопрос об эпидемиологическом и клиническом значении очередности инфицирования при суперинфекциях ВИЧ и ВГВ, ВИЧ и ВГС [1, 156].

## **1.2. Особенности суперинфицирования ВИЧ и ВГС: факторы риска, патогенез, лечение, исходы**

В настоящее время вирусный гепатит С признается одной из основных проблем здравоохранения во всем мире. По разным источникам, количество вновь инфицированных вирусом гепатита С в мире варьирует от 1,75 до 4 миллионов человек [185, 265]. С 1990 г. количество инфицированных ВГС увеличилось в полтора раза и составляет около 185 млн. человек. Приблизительно от 4 до 5 миллионов человек одновременно инфицированы ВИЧ. В США и Западной Европе среди ВИЧ-инфицированных распространенность ВГС составляет от 72% до 95% среди потребителей инъекционных наркотиков, от 1% до 12% у мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, и от 9% до 27% у гетеросексуалов [65]. После острой

инфекции в 15-45% случаев происходит элиминация вируса, а в 20-30% случаев при персистирующей вирусемии развивается фиброз печени и, возможно, цирроз с исходом в печеночно-клеточную недостаточность и гепатоцеллюлярный рак печени [31, 262].

ВГС представляет собой оболочечный вирус с положительной цепью РНК и шестью генотипами [199]. Генотип 1 связан с более высокими уровнями РНК ВГС [245]. На территории России на протяжении последних 10 лет преобладают субтипы 1b и 3a, при этом субтип 1b чаще регистрируется в возрастной группе от 30 до 39 лет, а субтип 3a – у пациентов 20-29 лет и старше 40 лет [16].

Попытки определения факторов риска суперинфицирования ВИЧ и ВГС показали, что этническая принадлежность, уровень образования, пути передачи вирусных возбудителей, включая внутривенное употребление наркотиков и гетеросексуальные контакты вне брака в анамнезе, достоверно повышали риск инфицирования ВГС у ВИЧ-положительных лиц [288]. ВГС и ВИЧ ускользают от иммунного ответа хозяина посредством сложных процессов, включая интерференцию сигналов, эффекторную модуляцию и продолжающиеся генетические вариации вирусов [115, 148, 163], что тесно связано, в частности, с ускорением фиброзных процессов в печени.

Фиброз печени представляет собой динамическую реакцию на повреждение печени, которая приводит к отложению внеклеточного матрикса в пространстве Диссе (области между гепатоцитами и печеночными синусоидами), в котором находятся звездчатые клетки печени [134]. Хотя недавние исследования показали, что за фиброгенез в печени ответственно множество печеночных клеток, драйвером этого процесса остаются звездчатые клетки. В фазе покоя эти клетки существуют как основной резервуар витамина А. Звездчатые клетки активируются цитокинами, вырабатываемыми в ответ на клеточное повреждение. Основным внутрипеченочным источником цитокинов являются гепатоциты и клетки Купфера (печеночные макрофаги). При активации звездчатые клетки

высвобождают цитокины, которые способствуют воспалению, фиброзу и клеточному митозу [134, 167]. В свою очередь, иммунная активация, вызванная ВИЧ, сопровождается изменением уровня таких цитокинов как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, трансформирующий фактор роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ), которые усиливают воспаление и фиброз печени [148, 216]. Одним из наиболее хорошо охарактеризованных цитокинов профиброзного действия является ТФР $\beta$ 1; его активация с участием ВГС приводит к увеличению продукции коллагена I и  $\alpha$ -гладкомышечного актина как двух основных компонентов внеклеточного матрикса [112]. Экспрессия ТФР $\beta$ 1 регулируется с помощью различных сигнальных белковых комплексов, включая NF- $\kappa$ B и группу киназ (ERK, JNK, p38MAPK), активность которых значительно возрастает в условиях клеточного повреждения [166].

Было показано, что как моноинфекция ВГС, так и суперинфекция ВИЧ и ВГС связаны со значительным увеличением экспрессии ТФР $\beta$ 1 в печени и сыворотке пациентов. Установлено, в частности, что оболочечный белок gp120 ВИЧ сам по себе повышает уровень ТФР $\beta$ 1 в гепатоцитах. Подобные исследования *in vitro* достоверно подтвердили, что если моноинфекция ВГС приводит к увеличению экспрессии ТФР $\beta$ 1, то суперинфекция ВИЧ и ВГС увеличивает уровни ТФР $\beta$ 1 еще более значительно [168, 218]. Провирусный эффект gp120 ВИЧ в отношении репликации ВГС нейтрализуется антителами к хемокинам CCR5 или CXCR4, являющимися корецепторами для этого оболочечного белка ВИЧ, что указывает на необходимость взаимодействия указанных корецепторов с ВИЧ как для непрямого стимулирования репликации ВГС через экспрессию ТФР $\beta$ 1, так и для прогрессирования фиброза печени [168].

Описанные выше научные факты довольно интересны с точки зрения понимания механизма взаимодействия ВИЧ и ВГС. ВГС инфицирует гепатоциты, но не реплицируется в Т-клетках или звездчатых клетках печени. В то же время, как только ВГС проник в гепатоцит, доминирующим средством ограничения распространения вируса становятся клетки иммунной

системы [167]. В свою очередь, ВИЧ поражает человеческие CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки, но, в отличие от ВГС, не реплицируется в гепатоцитах человека. Однако, хемокиновые корецепторы ВИЧ-1 CCR5 и CXCR4 экспрессируются на гепатоцитах, звездчатых клетках и других резидентных клетках печени. В связи с этим белок gp120 ВИЧ способен индуцировать сигналы в клетках печени и других клетках иммунной системы, что и приводит к усилению как репликации ВГС, так и прогрессированию фиброзного процесса [79, 138, 168, 218, 270]. Более того, в настоящее время появились данные, подтверждающие вероятность не только присоединения, но и репликации ВИЧ в гепатоцитах и звездчатых клетках печени [73, 148, 270], как и способность ВГС реплицироваться вне печени [236]. Например, показана возможность нуклеокапсида ВГС усиливать поражение макрофагов ВИЧ-1 [257].

Еще одним важным компонентом печеночного фиброгенеза и его пусковым фактором является апоптоз гепатоцитов. Апоптоз может происходить по двум внутриклеточным сигнальным путям — через цитоплазму или митохондрии. Исследования *in situ* с использованием образцов биопсии печени у людей с хроническим ВГС демонстрируют положительную корреляцию между степенью воспаления и экспрессией проапоптотических протеаз (каспаз 3 и 7), что свидетельствует о преобладания цитоплазматического пути апоптоза [144]. Этот механизм активно поддерживается ВИЧ, что служит подтверждением синергизма обоих вирусов по индукции печеночного фиброза [169]. Суперинфекция увеличивает апоптоз гепатоцитов через экспрессию ими Fas/FasL, что может объяснить ускоренное прогрессирование заболевания печени [148, 216]. Так, модели *in vitro* демонстрируют, что одновременное воздействие на гепатоциты белков ВГС-E2 и gp120 ВИЧ способствует апоптозу гепатоцитов за счет увеличения экспрессии FasL [66, 189]. Более поздние наблюдения *in vitro* показали, что гепатоциты, суперинфицированные ВИЧ и ВГС, экспрессировали более высокие уровни РНК ВГС и РНК ВИЧ, чем

моноинфицированные клетки, и вызывали более значительный апоптоз гепатоцитов, усугубляющийся по мере нарастания фиброза печени. Этому во многом способствовало поглощение апоптотических гепатоцитов звездчатыми клетками печени, способствующее фиброгенезу [117].

Помимо указанных признаков, фиброз печени характеризуется избыточным накоплением компонентов внеклеточного матрикса (в первую очередь, проколлагена  $\alpha_1$  как компонента коллагена I типа), снижением количества матриксных металлопротеиназ, способствующих разрушению внеклеточного матрикса, активацией тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ТИМП), главным образом, ТИМП-1. Установлено, что и ВИЧ, и ВГС могут способствовать прогрессированию фиброза печени через регуляцию продукции и избыточного отложения компонентов внеклеточного матрикса [168, 169].

В дополнение к внутрипеченочным механизмам, описанным выше, появляется все больше доказательств того, что в механизмы развития фиброза печени с участием ВИЧ и ВГС входит нарастание микробной транслокации. Последние модели иммунопатогенеза ВИЧ-1 показывают массивное истощение лимфоидной ткани, связанное с желудочно-кишечным трактом как крупнейшим лимфоидным органом, что и приводит к разрушению эпителия и усилению микробной транслокации. В сочетании с истощением Т-клеток в ходе ВИЧ-инфекции происходит их повышенная активация, которая регулируется бактериями и их побочными продуктами, в частности, липополисахаридами (ЛПС) клеточной стенки бактерий как хорошо изученными иммуностимуляторами. Так, у ВИЧ-инфицированных людей по мере увеличения ЛПС в плазме происходит активация CD8<sup>+</sup> Т-клеток [77]. Как следствие, у людей, начавших принимать антиретровирусную терапию, наблюдается снижение уровня ЛПС в плазме с восстановлением CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и падением вирусной нагрузки ВИЧ [77, 218]. Было документально подтверждено, что ЛПС, связываясь с Toll-подобным рецептором 4 (TLR4) на поверхности покоящихся гепатоцитов,

может стимулировать продукцию фиброгенного ТФРβ и запускать каскад печеночного фиброгенеза [235]. Особое значение, в связи с этим приобретает способность ВИЧ нарушать выведение продуктов бактериальной транслокации, которое в норме осуществляется клетками Купфера [65]. Признаками этого процесса является сочетание у субъектов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС довольно высоких уровней бактериальной ДНК в кровотоке с повышением содержания CD4 как маркера макрофагов и ИЛ-17 как провоспалительного цитокина [221].

В последние годы установлен особый маркер – соотношение кинуренина и триптофана (кун/trp) в плазме крови, повышение которого при суперинфекции ВИЧ и ВГС является свидетельством более высокого риска развития фиброза печени при том, что отношение кун/trp отражает состояние катаболизма триптофана и связано с изменениями в микробиоте кишечника у пациентов с ВИЧ [62].

Инфильтрация печени иммунными клетками играет ключевую роль в прогрессировании фиброза [118].

Так, отмечена роль лимфоцитов врожденного иммунитета в этом процессе, в частности, естественных киллеров [25], дисрегуляция функции которых при суперинфекции влияет как на проявления цитотоксичности этих клеток по отношению к суперинфицирующим вирусам [146], так и к профиброзным эффектам [26, 269]. Установлено, чем более агрессивно протекает фиброз печени, тем ниже содержание естественных киллеров, которые через продукцию ИФНγ способны подавлять фиброзный процесс [146, 157].

Есть сведения о том, что накопление цитотоксических CD8 Т-клеток в печени у пациентов с суперинфекцией по сравнению с пациентами с ВГС-моноинфекцией усиливает уровень продуктивного воспаления, что приводит к нарастанию повреждения тканей [154, 192]. Недавно опубликованные данные показывают, что ВИЧ-специфические CD8 Т-клетки, накапливающиеся в печени при суперинфекции, продуцируют ФНОα, а

также цитокин группы факторов некроза опухолей как TRAIL, что патогенетически связано с фиброзом печени [148, 274]. Собственно, иммунная активация при ВИЧ-инфекции как раз и связана с повышением уровня циркулирующего TRAIL и с TRAIL-индуцированным апоптозом CD4+ Т-лимфоцитов [130, 131]. В результате сочетание хронической инфекции ВИЧ-1 с воспалительными изменениями, индуцированными ВГС, может привести к повышению внутрипеченочного уровня TRAIL с последующим повышением чувствительности гепатоцитов, лимфоцитов, клеток Купфера и звездчатых клеток печени к TRAIL-опосредованному апоптозу [61, 132, 144].

В то же время особенностью суперинфекции ВИЧ и ВГС является истощение пула CD8+ Т-клеток, которое наступает вслед за активацией и способствует развитию последующей дисфункции этой субпопуляции Т-лимфоцитов, усугубляющей иммунопатологическую составляющую ВИЧ-инфекции [211]. В соответствии с этим важным иммунологическим признаком прогрессирующего фиброза печени служит нарастающее число регуляторных (FoxP3+) Т-лимфоцитов в сыворотке крови при суперинфекции ВИЧ и ВГС с их иммуносупрессорной и профиброзной функциями, обусловленными продукцией цитокина ТФРβ [221].

Таким образом, суперинфекция ВИЧ и ВГС приводит к ускоренному прогрессированию фиброза печени, более высокой частоте печеночной недостаточности и летальности по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВГС [27]; этим эффектам можно помешать при успешном контроле ВИЧ с помощью антиретровирусной терапии, так как у пациентов с неопределяемой РНК ВИЧ прогрессирование цирроза происходит медленнее, чем у пациентов с регистрируемой вирусемией [172].

С момента введения в 1996 году в клиническую практику антиретровирусной терапии (АРВТ) ВИЧ-инфекция превратилась из смертельного заболевания в хроническое состояние. В связи с этим терминальная стадия заболевания печени, преимущественно связанная с

ВГС, является ведущей причиной смертности среди ВИЧ-инфицированных людей независимо от проведения АРВТ [243]. Исследование естественного течения заболевания печени, связанного с ВГС, суперинфицирующего ВИЧ-инфекцию, показали, что фиброз быстрее прогрессирует до цирроза и что уровень смертности выше даже в условиях декомпенсированного цирроза у лиц с суперинфекцией [69, 206].

Другим источником смертности среди пациентов с вирусным гепатитом С является рост заболеваемости гепатоклеточной карциномой: у людей с суперинфекцией ВИЧ и ВГС гепатоклеточная карцинома развивается в более молодом возрасте и проявляется более симптоматично, чем у лиц с моноинфекцией ВГС, что лишний раз свидетельствует о синергии между двумя вирусами, увеличивающей вероятность онкогенеза [76].

Таким образом, заболевание печени, связанное с ВГС, представляет собой серьезное бремя для здоровья ВИЧ-инфицированных людей, живущих в двадцать первом веке, а быстрое прогрессирование заболевания печени и риск тяжелых исходов, делают чрезвычайно важным лечение ВГС-инфекции у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС [191].

Что касается принципов лечения ВГС-инфекции, то на протяжении многих лет основой терапевтического воздействия на течение острой и хронической инфекции ВГС был альфа-интерферон. Однако из-за высокой частоты побочных эффектов, связанных с лечением, и низкой вероятности стойкого вирусологического ответа, влияние лечения пегинтерфероном (интерфероном пролонгированного действия) и рибавирином (ингибитором инозин-монофосфат-дегидрогеназы, РНК-полимеразы вируса гриппа и гуанилил-трансферазы информационной РНК вирусов) на бремя ВГС было ограниченным [255]. Тем не менее, стандартная схема лечения, состоящая из препаратов интерферона (ПегИФН) в сочетании с рибавирином, была одобрена для лечения хронического ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов,

но было отмечено, что по сравнению с пациентами, инфицированными только ВГС, пациенты с суперинфекцией имеют значительно более низкий вирусологический ответ [92, 268].

В 2011 г. произошел прорыв в лечении ВГС-инфекции: была одобрена принципиально новая группа препаратов – лекарственные средства прямого противовирусного действия (ПППД). Первыми зарегистрированными ПППД стали селективные ингибиторы сериновой протеазы NS3/4A – боцепревир и телапревир. Вначале эти препараты применялись только в комбинации с ПегИФН и рибавирином и только для генотипа 1 ВГС, поскольку их использование в виде монотерапии увеличивало вероятность развития резистентности к ним [8]. Позднее появились ингибиторы протеазы второго поколения (симепревир), которые обладали большей эффективностью, лучшим профилем безопасности и позволили сократить длительность проводимой терапии до 12-24 недель, однако их по-прежнему необходимо было назначать совместно с пегилированным интерфероном и рибавирином и также для лечения только пациентов, инфицированных генотипом 1 ВГС. Первым пангенотипическим ПППД стал софосбувир - ингибитор РНК-полимеразы NS5B, для применения которого в отношении 2 и 3 генотипов ВГС были одобрены безинтерфероновые схемы (в сочетании с рибавирином) [8, 89]. К настоящему времени появилось довольно много комбинированных препаратов ПППД, в состав которых входят ингибиторы самых различных ферментов, участвующих репликации ВГС: РНК-полимеразы NS5B (софосбувир), РНК-полимеразы NS5A (ледипасвир, даклатасвир, велпатасвир) и другие [8, 255].

Внедрение в клиническую практику современных комбинированных лекарственных препаратов перевело хронический гепатит С в разряд излечиваемых заболеваний у значительной части пациентов: при использовании различных схем лечения частота устойчивого вирусологического ответа (УВО) превышает 90% [47], при этом применение

противовирусных препаратов прямого действия обладает высокой эффективностью независимо от стадии фиброза [48].

Лечить пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС сложнее, чем пациентов с моноинфекцией ХГС, поскольку ответ на лечение у пациентов с суперинфекцией ниже, чем у пациентов с моноинфекцией ВГС. Частота устойчивого вирусологического ответа составляет всего 38% для инфекций, вызванных ВГС генотипа 1, и 75% для инфекций, связанных с генотипами 2 и 3 ВГС. Правда, трансплантация печени больше не считается противопоказанием при терминальной стадии заболевания печени у пациентов с суперинфекцией. Однако 5-летняя выживаемость у пациентов с суперинфекцией пока остается ниже по сравнению с пациентами с моноинфекцией ВГС (33%) [241].

С учетом сказанного лечение хронического гепатита С у пациентов с суперинфекцией должно назначаться на более ранних стадиях как ВИЧ-инфекции, так и гепатита С [2, 39, 165]. Схемы противовирусного анти-ВГС терапии суперинфекции ВИЧ и ВГС должны быть такими же, как и при моноинфекции ВГС [36], а обязательное использование пегилированного интерферона более не рекомендуются [293]. В отличие от лечения ВИЧ-инфекции, терапия ХГС имеет конкретный временной период – от 8-12 до 24 недель, хотя частота декомпенсации остается выше у больных ВИЧ и ВГС-суперинфекцией (даже если РНК ВИЧ меньше 1000 копий/мл) по сравнению с больными ВГС моноинфекцией [280]. В настоящее время в России, как и во многих странах мира, реализуются эффективные методы терапии ХГС с использованием ПППД. Однако для больных ВИЧ с учетом их особенностей и с фокусом на АРВТ, ХГС оптимально лечить наиболее простыми, эффективными и удобными безрибавириновыми схемами, к которым в первую очередь относятся пангенотипные режимы с минимально возможными по длительности курсами терапии [293]. Тем не менее, при назначении лечения рекомендуется ориентироваться на генотип ВГС и в некоторых случаях на наличие или отсутствие цирроза печени [10, 37].

При проведении противовирусной терапии суперинфекции ВИЧ и ВГС следует учитывать и такой факт, как выраженная гепатотоксичность препаратов для антиретровирусной терапии. Замечено, что у больных с суперинфекцией ВИЧ и ВГС частота проявления гепатотоксичности при использовании антиретровирусных препаратов в 6–10 раз выше, чем у пациентов, страдающих только ВИЧ-инфекцией, то есть ВГС-инфекция увеличивает частоту побочных реакций АРВТ [11, 40, 106]. Более того, одновременное лечение с использованием АРВТ и ПППД токсичнее, не только чем лечение АРВТ, но и в случае применения отдельно ПППД и, как правило, плохо переносится пациентами [282, 285].

Более детальные исследования показали, что лечение ВИЧ-инфекции с использованием антиретровирусной терапии приводит к двухфазному ответу на ВГС. Во-первых, увеличивается репликация ВГС, что, по-видимому, связано с подавлением путей интерферон-стимулированного гена. За этим следует улучшение специфического Т-клеточного ответа, направленного против ВГС, что приводит к цитолизу инфицированных гепатоцитов и повышению уровня АЛТ в сыворотке.

В течение 6–12 месяцев повреждение печени проходит, и репликация ВГС происходит на более низком уровне [238]. Эти данные свидетельствуют о том, что лечение пациента с суперинфекцией следует начинать с лечения ВИЧ-инфекции, иными словами, начало антиретровирусной терапии должно предшествовать началу лечения гепатита С [51].

Несмотря на всю накопленную совокупность данных, касающихся современных подходов к лечению суперинфекции ВИЧ и ВГС, многие вопросы взаимодействия препаратов антиретровирусного и анти-ВГС действия остаются неясными, как и те многочисленные условия, что влияют на эффективность контроля суперинфицирующего процесса.

### **1.3. Особенности суперинфицирования ВИЧ и ВГВ: факторы риска, патогенез, лечение, исходы**

Приблизительно 240 миллионов человек хронически инфицированы ВГВ, примерно 600 000 из них ежегодно умирают от заболеваний, связанных с ВГВ, или гепатоклеточной карциномы [49]. В настоящее время основным путем передачи ВГВ, особенно в эндемичных по ВГВ регионах, является передача от матери к ребенку [272]. Люди, живущие с вирусом иммунодефицита человека, потенциально подвержены высокому риску заражения вирусом гепатита В (ВГВ), при этом суперинфекция ВИЧ и ВГВ связана с повышенным уровнем ДНК ВГВ, ускоренным прогрессированием заболевания печени и повышенной смертностью от связанных с печенью причин [90, 150, 242, 264]. В России в популяции ВИЧ-позитивных пациентов сопутствующая хроническая инфекция вирусом гепатита В выявляется в 10-15% случаев [18]. Независимым фактором риска при суперинфицировании ВГВ и ВИЧ, помимо инъекционного заражения, является передача половым путем, за которой следуют этническая принадлежность и род занятий [129]. Кроме того, учитывая значение вертикальной передачи, высока частота суперинфекции среди ВИЧ-инфицированных детей, получающих антиретровирусную терапию [272].

Показано, что ВГВ-инфекция мало влияет на прогрессирование заболевания, вызванное ВИЧ-1, хотя и отчетливо снижает число CD4+ Т-лимфоцитов [103]. Даже при доступности антиретровирусной терапии, обладающей активностью как против ВИЧ, так и против ВГВ, особенно тенофовира, смертность при суперинфекции ВИЧ и ВГВ значительно выше, чем при моноинфекции ВИЧ [98, 210, 242], что связано с особенностями взаимодействия этих вирусов.

ВГВ реплицируется в гепатоцитах [4, 121, 214, 267], при этом сам процесс репликации помогает понять многие проблемы, которые широко

обсуждаются в связи с возможностью лечения этой инфекции и суперинфицирования ВИЧ и ВГВ.

После проникновения и раздевания вируса нуклеокапсид, содержащий геном ВГВ, транспортируется в ядро. В ядре одна из 2-х цепей ДНК (минус-цепь) вирусного генома замыкается с образованием закрытой циркулярной ДНК в результате отсоединения обратной транскриптазы и малой РНК. Закрытая циркулярная ДНК служит основой для образования трех молекул так называемой вирусной прегеномной РНК, которая может одновременно выполнять функции матричной РНК для синтеза вирусных белков и в присутствии обратной транскриптазы вируса быть матрицей для репликации вирусной ДНК [116, 258]. При этом закрытая циркулярная ДНК очень стабильна, сохраняется неопределенно долго, а сложность ее элиминации из организма является основным препятствием для излечения [193].

Процесс синтеза белков нуклеокапсида вируса и вирусной обратной транскриптазы с помощью вирусной прегеномной РНК осуществляется в эндоплазматическом ретикулуме после выхода последней из ядра в цитоплазму гепатоцита. Вновь образовавшаяся обратная транскриптаза присоединяется к 5'-концу молекул прегеномной РНК, и этот комплекс упаковывается в нуклеокапсид, внутри которого начинается синтез вирусной ДНК. В результате формируется двуцепочечная вирусная ДНК, а нуклеокапсид достигает зрелости, покрываясь белками конверта после присоединения к эндоплазматической сети [145, 258]. Один из белков конверта (S) образуется в избытке и традиционно именуется как HBsAg, наиболее часто определяемый в крови инфицированных ВГВ [233, 276]. Следует подчеркнуть, что обратная транскрипция прегеномной РНК может происходить и вне вирусного нуклеокапсида, что приводит к образованию двухцепочечной линейной ДНК ВГВ, которая впоследствии может интегрироваться в геном гепатоцита хозяина [242].

Ранние исследования течения суперинфекции ВИЧ и ВГВ показали, что смертность, связанная с поражением печени, в этой популяции больных

была в девятнадцать раз выше, чем при ВГВ-инфекции без ВИЧ, и в 8 раз выше, чем у лиц с моноинфекцией ВИЧ. Смертность увеличивалась у лиц с более низким количеством CD4+ Т-лимфоцитов [260].

В настоящее время для лечения вирусного гепатита В одобрено два класса противовирусных препаратов. Первый - пегилированный интерферон  $\alpha$ , который используется редко из-за побочных эффектов и низкой эффективности лечения. Вторая группа – это нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), которые ингибируют обратную транскрипцию и, следовательно, ингибируют продукцию ДНК ВГВ, не элиминируя при этом закрытую циркулярную ДНК из инфицированных клеток, а это означает, что для подавления виремии требуется постоянное лечение. Кроме того, поскольку HBsAg продуцируется из отдельных РНК-транскриптов в прегеномной РНК, процесс его воспроизведения продолжается в присутствии ВГВ-активных НИОТ [95, 193].

Целый ряд НИОТ, таких как ламивудин, эмтрицитабин, тенофовир и алафенамид, обладает двойной активностью как против ВИЧ, так и против ВГВ, а их включение в схему лечения суперинфицированных пациентов привело к значительному улучшению вирусного контроля репликации ВГВ и фиброза печени, а также к снижению лекарственной устойчивости ВГВ [60, 104, 252]. Тем не менее, общая смертность, смертность, связанная с поражением печени, риск гепатоцеллюлярной карциномы остаются повышенными у лиц с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ по сравнению с лицами, моноинфицированными ВИЧ или ВГВ [205, 210, 220, 240]. Более того, прогрессирование заболевания печени продолжается у 10-20% людей, получающих тенофовир-содержащую ВГВ-активную АРВТ [94, 219, 279].

Имеет значение и тот факт, что суперинфекция ВГВ и ВИЧ может усложнить проведение АРВТ, увеличивая риск лекарственной гепатотоксичности и влияя на выбор специфических агентов, таких как препараты, эффективные как против ВГВ, так и против ВИЧ [254]. Кроме того, лекарственно-резистентные мутации ВГВ, особенно мутации с

множественной лекарственной устойчивостью, являются серьезной проблемой для пациентов, получающих длительную терапию аналогами нуклеозидов, такими как ламивудин [273].

Частота фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ в 3 раза выше, чем у пациентов с моноинфекцией ВИЧ [281]. Механизм того, как ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование заболевания печени, связанного с ВГВ, особенно при проведении ВГВ-активной АРВТ, является многофакторным и уже рассматривался нами в предыдущем разделе на примере суперинфекции ВИЧ и ВГС. Эти факторы включают прямое взаимодействие белков ВИЧ и ВГВ в клетках-мишенях, таких как гепатоциты и клетки Купфера, усиление микробной транслокации и повышение уровня липополисахарида (ЛПС) в портальном и системном кровотоках, что способствует дополнительной активации клеток Купфера и звездчатых клеток печени, истощению ВГВ-специфических Т-лимфоцитов, ускоренному прогрессированию фиброзного процесса [242].

В целом ВИЧ-инфекция ухудшает течение и прогрессирование гепатита В больше, чем наоборот [174]. Сообщается, что иммуносупрессия, вызванная ВИЧ, увеличивает титры антигенов ВГВ, включая HBsAg, HBeAg и HbxA<sub>g</sub>, что в конечном итоге приводит к обострению гепатита [123]. При этом повреждение печени, связанное с ВГВ, которое является иммуноопосредованным процессом, усугубляется ВИЧ-опосредованным иммунодефицитом [259].

Этот парадокс имеет большое клиническое значение. ВГВ, сам по себе не являясь цитопатогенным вирусом, требует активации иммунного ответа для элиминации ВГВ-инфицированных гепатоцитов. С другой стороны, иммунные клетки, а именно: CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты и макрофаги, являясь чувствительными к ВИЧ, опосредуют нарушения как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Этот дисбаланс между высокой инфекционностью ВГВ в гепатоцитах и ослабленным ВИЧ иммунным ответом в печени

является ключевой особенностью патогенеза суперинфекции ВГВ и ВИЧ и предполагаемой мишенью для совершенствования ее лечения [118].

В связи с этим, несмотря на высокоэффективную ВГВ-активную АРВТ, проблема суперинфицирования остается по-прежнему актуальной. Значение проблемы связано еще и с тем фактом, что развитие хронической ВГВ-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов зависит от возраста: в то время как только менее 5% взрослых с отрицательным результатом на ВИЧ приобретают хроническую ВГВ-инфекцию, ВГВ-инфекция хронически персистирует у 25% лиц с суперинфекцией ВИЧ во взрослом возрасте и в 50%-90% тех, кто подвергся воздействию ВИЧ при рождении или в раннем детстве [155]. Особую озабоченность в борьбе с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ продолжают вызывать высокая стоимость лечения, возникающая лекарственная устойчивость и гепатотоксичность, связанная с антиретровирусными и анти-ВГВ препаратами [272]. У лиц с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ и декомпенсированным циррозом печени должен быть рассмотрен вопрос о показаниях для трансплантации печени [153].

В отличие от вирусного гепатита С, против гепатита В разработана специфическая профилактика, а среди населения проводится вакцинация. В современных источниках научной литературы подчеркивается, что широкое использование вакцины против гепатита В ассоциируется со снижением частоты встречаемости суперинфекции ВИЧ и ВГВ, что создает реальные перспективы борьбы с ней [109].

#### **1.4. Особенности тройного суперинфицирования ВИЧ, ВГВ и ВГС: взаимодействие возбудителей, исходы, лечение**

Частота встречаемости тройного суперинфицирования ВИЧ, ВГВ и ВГС колеблется, по данным разных авторов, от 0,6% до 16,9% [57, 65, 111, 196, 197].

Как уже сообщалось, у ВИЧ-позитивных людей с хроническим гепатитом, вызванным ВГВ или ВГС, смертность от заболеваний печени выше, чем у инфицированных только ВИЧ. При этом самая высокая зарегистрированная смертность наблюдается среди пациентов с множественным суперинфицированием – ВИЧ, ВГВ и ВГС [87].

Широкомасштабное исследование, осуществленное на территории Северной Америки, показало, что тройное суперинфицирование ВИЧ, ВГВ и ВГС чаще происходит в популяциях с множественными факторами риска. Эта категория пациентов с наибольшей частотой была вовлечена в потребление инъекционных наркотиков, имела предшествующие психические заболевания или была социально и материально обездоленной, при этом ассоциация потребления инъекционных наркотических средств с тройной инфекцией была выше, чем для других факторов риска [183].

Распространенность тройной инфекции ВИЧ, ВГВ и ВГС колеблется от 10,4% до 19,1% [291]. Тройная суперинфекция ВИЧ, ВГВ и ВГС повышает вероятность развития печеночной декомпенсации и смертельного исхода, высокой вирусной нагрузки, отсутствия приверженности лечению [170, 290]. Когортное исследование, проведенное в США, показало, что смерть, связанная с поражением печени, чаще наблюдалась среди пациентов с ВИЧ, ВГВ и ВГС -инфекцией, чем среди пациентов с ВИЧ и ВГС или только с ВИЧ-инфекцией [75]. Другие исследования выявили, что у пациентов, инфицированных одновременно ВИЧ, ВГВ и ВГС, частота цирроза и декомпенсации печени была выше, чем у пациентов, инфицированных ВИЧ и ВГВ или ВИЧ и ВГС [58, 177]. Было показано также, что риск декомпенсации при тройной суперинфекции ВИЧ, ВГВ и ВГС возрастал у пациентов, не получавших при лечении анти-ВГВ-активный аналог нуклеозида [170].

К настоящему времени стало известно, что пациенты, инфицированные как ВГВ, так и ВГС, могут иметь широкий спектр вирусологических профилей, при этом были задокументированы различные модели вирусного

доминирования [180]. В большинстве случаев ВГС является доминирующим и подавляет репликацию ВГВ; но и ВГВ может ингибировать репликацию ВГС. Это особенно верно в отношении суперинфекции ВГВ, при которой было обнаружено, что интерферон- $\gamma$ , интерферон- $\alpha$  и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , которые высвобождаются воспалительными клетками хозяина в ответ на суперинфекцию ВГВ, более активно ингибируют репликацию ВГС [162]. С другой стороны, есть данные, что хроническая ВГВ-инфекция может усугублять иммуноопосредованное воспаление печени и фиброз и повышать риск печеночной декомпенсации у ВИЧ и ВГС-инфицированных пациентов [141].

Таким образом, молекулярные механизмы, участвующие в интерференции ВГС и ВГВ, противоречивы и до конца не изучены. По-видимому, ВГВ может хронически подавляться инфекцией ВГС с чередующимися фазами доминирования одного вируса над другим [222, 223], а в некоторых исследованиях постулируется подавляющее действие ядерных белков ВГС на репликацию ВГВ [86, 231]. Ряд исследований показывает, что гены хозяина, внутриклеточные киназы или микроРНК, опосредуют механизм, лежащий в основе ингибирования ВГВ [125, 202]. Независимо от молекулярных механизмов, вовлеченных в суперинфекцию ВГС/ВГВ, введение препаратов ПППД, которые специально направлены против ВГС без ингибирующего действия на ВГВ, может нарушить баланс взаимодействия вируса и/или хозяина и, в конечном счете, привести к реактивации ВГВ [244].

Большинство современных исследователей склоняется к той точке зрения, что тройное суперинфицирование ВИЧ, ВГВ и ВГС является серьезной проблемой общественного здравоохранения [142], которая потенциально может быть результатом не только вирусных взаимодействий, но и иметь в основе иммунологический механизм [65, 176, 182]. Так, содержание в крови CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов у пациентов с тройной инфекцией ВИЧ, ВГВ и ВГС были значительно ниже, чем у пациентов с моноинфекцией

ВИЧ [196]. Кроме того, было признано, что существует нарушение клеточного иммунного ответа у таких лиц с длительно текущим гепатитом В [266].

Как бы то ни было, но основной причиной смерти больных СПИД в сочетании с ВГВ и ВГС является терминальная стадия заболевания печени даже при количестве Т-клеток CD4(+) > 100/мкл [124].

В случае дополнительного суперинфицирования ВИЧ некоторые авторы, основываясь на единичных клинических данных предполагают, что значительная часть пациентов с ВИЧ-инфекцией будет получать анти-ВГВ-препараты, такие как ламивудин, эмтрицитабин или тенофовир как часть антиретровирусной терапии во время лечения препаратами прямого противовирусного (анти-ВГС) действия, и, следовательно, будет защищена от реактивации ВГВ. При этом существует рекомендация о том, что всем пациентам с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ следует начинать и продолжать анти-ВГВ-активную АРВТ независимо от числа лимфоцитов CD4 [263]. Тем не менее, это может не относиться к значительному числу ВИЧ-позитивных пациентов, у которых есть противопоказания к лечению нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы из-за сопутствующих заболеваний и которые получают двойные схемы лечения [93].

### **1.5. Диагностические и прогностические подходы к оценке фиброза печени при суперинфицировании ВИЧ, ВГВ и ВГС**

Учитывая столь значительную роль степени прогрессирования фиброзного процесса в печени в отношении исходов суперинфекций ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, ВИЧ, ВГВ и ВГС, особое значение приобретают диагностика и прогнозирование фиброзных изменений, а также их оптимизация, требующая углубленного анализа механизмов ускорения фиброза на фоне суперинфицирования.

Новые взгляды на формирование процессов фиброза и цирроза печени рассматривают тот факт, что фиброз в настоящее время не является «билетом в один конец» до цирроза: возможен регресс, обратное развитие фиброзных изменений [30, 44, 120]. Например, в последние годы в США отмечена тенденция к нарастанию частоты встречаемости цирроза печени, в то время как летальность от этого патологического процесса неуклонно снижается [171].

При оценке выраженности фиброзных изменений в печени принято делить их на стадии. Одной из нескольких используемых для этой цели систем является шкала METAVIR, рекомендованная для использования в РФ, согласно которой: F0 - нет фиброза, F1-портальный фиброз без септ, F2-портальный фиброз с редкими септами, F3 - значительное количество септ без цирроза, F4-цирроз. Вариации результатов у разных исследователей по шкале METAVIR несколько ниже, чем у широко используемого метода Knodell. Система оценки Knodell имеет нелинейный масштаб. У нее нет стадии 2 для фиброза (диапазон 0-4) и при этом учитывается диапазон активности от 0 до 18, получаемый суммированием оценок перипортального, интралобулярного и портального воспаления. Есть еще модифицированный индекс гистологической активности (НАИ), который более детален и предполагает градацию фиброза по 6 стадиям [208].

Стадия фиброза печени представляет интерес для врача, в частности, чтобы оценить скорость прогрессирования фиброза. Например, у больных с естественным течением хронического гепатита С со стадией фиброза печени F2 угрожающие жизни осложнения со стороны печени развиваются обычно после 15 лет от начала заболевания. У пациентов со стадией фиброза F3 значительное увеличение печени с развитием серьезных осложнений следует ожидать после 7 лет, при этом угрожающие жизни состояния могут иметь место после 13 лет развития инфекционного процесса [140]. В соответствии с этими данными оценка прогрессирования фиброза печени имеет важное клиническое значение для оценки уязвимости конкретного пациента и для

оценки воздействия лечения на естественное течение гепатита [208]. Однако, несмотря на столь важное значение диагностики степени прогрессирования фиброза печени, ее критерии до настоящего времени не установлены, хотя имеется предложение, в частности, Т.Роynard et al. [208], М.С.Аристанбековой [1] считать течение фиброза прогрессирующим, если он в течение года переходит на более высокую стадию.

Среди методов оценки состояния фиброзного процесса в печени особая роль принадлежит биопсии печени. Этот метод традиционно считается золотым стандартом для оценки фиброза печени [74, 226]. Тем не менее, биопсия печени, будучи инвазивной процедурой, имеет несколько недостатков, таких как боль и кровотечения, а также может привести к неточному определению стадии фиброза печени из-за ошибок при взятии проб и вариабельности интерпретации результатов биопсии [230].

Среди неинвазивных способов диагностики фиброза печени ведущее место занимают инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) с доплерографией, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), эластометрия и эластография печени [19, 50, 161]. Среди этих методов наибольшее признание в количественной оценке фиброзного процесса получила транзистентная эластография печени [46, 80].

Наряду с инструментальными методами, существует целый арсенал методов, основу которых составляют лабораторные исследования сыворотки крови. Условно среди них выделяют непрямые, прямые и комбинированные методы [7, 224].

Среди серологических тестов особого признания заслуживают так называемые прямые маркеры фиброзного процесса. Медиаторы фиброгенеза и компоненты внеклеточного матрикса (коллаген I, III, IV типов, гиалуроновая кислота, ламинин и его фрагменты, гликопротеин YKL-40, металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, цитокины и другие) при их определении в сыворотке крови отражают состояние баланса

между процессами фиброгенеза и фибролиза в печени и широко используются при вирусных гепатитах хронического течения [29, 45, 201, 247, 289].

Существенную долю среди серологических методов неинвазивной диагностики фиброза печени составляют непрямые методы, которые представляют собой ряд сочетанных панелей гематологических (число тромбоцитов в крови), биохимических (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ, билирубин, др.), острофазных ( $\alpha$ 2-макроглобулин, гаптоглобин, ферритин, компонентов комплемента) показателей крови [6, 33, 119, 198, 232, 247, 278], различных факторов роста [149, 178]. Интересно, что каждый из указанных показателей является относительно малоинформативным, гораздо большей диагностической эффективностью обладают индексы, определение которых основано на целой совокупности показателей, подвергнутых математической обработке, к примеру, фибротест [52, 80].

С позиций оценки степени прогрессирования фиброзного процесса в печени особое значение придают индексу ELF (Enhanced Liver Fibrosis), который включает набор маркеров внеклеточного матрикса, состоящий из тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (TIMP-1), аминоконцевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP), гиалуроновой кислоты (HA), и демонстрирует хорошую корреляцию со стадиями фиброза при хронических заболеваниях печени [59, 83, 99, 143, 164, 200].

Все диагностические приемы, разработанные для характеристики фиброзного процесса в полной мере применимы и для диагностики при суперинфекции ВИЧ и вирусов гепатитов В и С. При этом, несмотря на обилие существующих методов оценки фиброза печени, инструментальные методы, в первую очередь, транзитная эластография, относят к числу наиболее точных. Тем не менее, для прогнозирования скорости прогрессирования фиброза печени, как правило, требуются многолетние наблюдения, а поиск способов раннего прогнозирования неблагоприятного течения фиброзного процесса до сих пор продолжается [230].

Оценка прогрессирующего характера фиброзных изменений в печени должна происходить не только на уровне методов исследования и использования приемов математической и статистической обработки их результатов, но и на уровне уточнения факторов риска этих процессов. Многие факторы, описанные в научной литературе, обсуждены нами выше. Тем не менее, к настоящему времени появились новые данные о процессах, механизм развития которых пока относительно хорошо изучен лишь на экспериментальном уровне.

Речь идет о выдвинутом в последнее десятилетие учении о так называемых «гетерологичных» инфекциях, суть которого заключается в следующем. Инфекции, вызванные несколькими возбудителями, могут возникать одновременно или последовательно. Инфекции различными штаммами одного и того же возбудителя или разными возбудителями часто классифицируют как «коинфекции», когда две инфекции возникают одновременно или в течение короткого промежутка времени между инфицированием, или «суперинфекции», при которых второй патоген поступает в организм после того, как на первый патоген уже развился иммунный ответ [237].

По существу, гетерологичный иммунитет отличается от классического гомологичного иммунитета по нескольким ключевым аспектам. Адаптивный иммунный ответ считается высокоспецифичным, а это означает, что против разных инфекций могут возникать совершенно разные реакции. Так, в соответствии с данными исследований на животных и людях получены убедительные доказательства того, что после заражения неродственными патогенами модулируется иммунный ответ хозяина на последующие инфекции [212].

Особая ситуация возникает в тех случаях, когда гетерологичный иммунитет наблюдается у персистентно инфицированных людей, как это происходит на фоне ВИЧ-инфекции или хронических гепатитов В и С. В этой ситуации инфицированные субъекты испытывают постоянную

низкоуровневую антигенную стимуляцию, которая изменяет их иммунитет к другим патогенам [68].

Персистирующие хронические инфекции могут повлиять на несколько стадий вновь развивающегося иммунного ответа [250]. Например, на первоначальное проникновение микробов или введение вакцин может повлиять состояние слизистых оболочек, измененное персистенцией первого патогена [275]. Персистирующие инфекции могут усиливать репликацию неродственных патогенов, что приводит к увеличению патогенной нагрузки у суперинфицированных лиц [63, 128]. Внутренние дефекты клеток врожденного иммунитета, таких как естественные киллеры [188] или дендритные клетки [275] у хронически инфицированных людей могут потенцировать дефекты раннего врожденного иммунного ответа.

В результате возбудитель первичной персистирующей инфекции может служить адьювантом для последующих инфекций, индуцируя костимулирующие молекулы и рецепторы, которые усиливают функцию и рекрутирование антигенпрезентирующих клеток. Например, в ответ на суперинфекцию уже активированные дендритные клетки значительно усиливают свое влияние на дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в поляризованные клетки – Т-хелперы первого типа или второго типа, а также регуляторные CD4<sup>+</sup> или CD8<sup>+</sup> Т-клетки с их иммуносупрессивным эффектом [100, 181]. Как было отмечено выше, суперинфекции ВИЧ/вирусы гепатитов сопровождаются наиболее активным ростом числа именно регуляторных Т-клеток [221].

В результате 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 [234, 249].

В дополнение к ранним изменениям в патогенезе и/или врожденном иммунитете измененная цитокиновая среда из-за первичной персистирующей инфекции может существенно исказить дифференцировку, пролиферацию и эффекторную функцию Т-клеток и на более поздних этапах иммунного реагирования [127, 186, 275], включая их участие в механизмах формирования иммунологической памяти [151].

Эпидемиологические и экспериментальные данные демонстрируют, что персистирующая хроническая инфекция может влиять либо на функцию ранее сформированных CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти, либо на развитие нового иммунного ответа. Как в клинических исследованиях, так и в исследованиях на мышах, воспаление в результате антигенспецифического иммунного ответа на персистирующую хроническую инфекцию может активировать неантиген-специфические CD8<sup>+</sup> Т-клетки памяти посредством процесса, известного как «активация свидетеля» [71, 105]. Такая активация предварительно сформированных CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти может индуцировать опосредованную гранзимом цитолитическую функцию этих клеток [91] и их поступление в инфицированную ткань [229]. В настоящее время появляется все больше сведений литературы о том, что быстрые и подобные врожденным функциям CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти, активируемых вторичным патогеном, могут либо усиливать иммунную защиту, либо приводить к иммунной патологии [97]. Таким образом, воспалительная среда, связанная с хронической персистирующей инфекцией, может способствовать переходу предшественников клеток памяти от их долгоживущей направленности к более дифференцированному эффекторному фенотипу и нарушению в организме механизмов формирования иммунологической памяти на вновь поступающие патогены [151].

С этой точки зрения интенсивность фиброзных изменений в печени при суперинфицировании ВИЧ/вирусы гепатитов будет зависеть от того, какой из возбудителей – ВИЧ или вирус гепатита – инфицировал организм

первым. Иными словами, одним из ведущих факторов риска при суперинфекции может служить очередность поступления патогенов. Этот необычный подход впервые был продемонстрирован в работах М.С.Аристанбековой и др. [1, 27] на примере суперинфекции ВИЧ и ВГС. Подтверждению и дополнительному обоснованию универсальности этого принципа и его значения для выбора способа противовирусной терапии на примере нескольких вариантов суперинфицирования – ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, ВИЧ, ВГС и ВГВ – посвящено данное исследование.

### **Резюме к главе 1**

Суперинфицирование организма несколькими возбудителями может влиять как на свойства патогенов, так и на состояние макроорганизма, в связи с этим требуются особые условия совокупного мониторинга в сочетании с дифференцированным подходом к оценке таких инфекционных заболеваний. Особого внимания заслуживают патогены с наибольшим влиянием на летальность в глобальном масштабе. К этой категории суперинфицирующих возбудителей относятся вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусы гепатитов В и С.

Суперинфекция ВИЧ и ВГС, как и ВИЧ и ВГВ, приводит к ускоренному прогрессированию фиброза печени, более высокой частоте печеночной недостаточности и летальности по сравнению с пациентами с моноинфекцией.

Тройная инфекция ВИЧ, ВГВ и ВГС повышает вероятность развития печеночной декомпенсации и смертельного исхода, высокой вирусной нагрузки, отсутствия приверженности лечению.

Показано, что противовирусные препараты, применяемые для лечения гепатитов В и С, демонстрируют серьезные межлекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами, что усложняет лечение суперинфицирующего процесса.

Учитывая значительную роль степени прогрессирования фиброзного процесса в печени на исходы суперинфекций ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, ВИЧ, ВГВ и ВГС, особое значение приобретают диагностика и прогнозирование фиброзных изменений, а также их оптимизация, требующая углубленного анализа механизмов ускорения фиброза на фоне суперинфицирования.

Одним из факторов риска неблагоприятного течения суперинфекции потенциально может служить очередность поступления вирусных патогенов в организм, значение которого при ассоциации ВИЧ-инфекции с вирусным гепатитом С в клинических условиях изучено недостаточно, а при суперинфекциях ВИЧ и ВГВ или ВИЧ, ВГВ и ВГС клинические данные в доступной литературе вообще отсутствуют.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Общее число пациентов, вошедших в исследование и входящих в программу наблюдения в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (главный врач – Чернова О.Э.) составило 332 человека. Истории болезни 332 человек были подвергнуты ретроспективному анализу при продолжительности ретроспективной оценки состояния каждого пациента от 1 года до 25 лет. 100 пациентов обратились в Центр в процессе проведения исследования, их срок наблюдения составлял не менее 1 года. Все вновь поступившие пациенты были проинформированы об использовании их данных и подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

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.

Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждался обнаружением специфических анти-ВИЧ антител методом ИФА и иммуноблота, а также качественным и количественным определением РНК ВИЧ-1 в сыворотке крови. Мониторинг заболевания осуществлялся на основании общеклинических данных, определения вирусной нагрузки ВИЧ, иммунологических исследований.

Для постановки диагноза хронического гепатита С ориентировались на обнаружение в крови анти-ВГС антител, а также РНК ВГС.

Для подтверждения диагноза хронического гепатита В использовали обнаружение в крови антигенов ВГВ - HBsAg и/или HBeAg, антител anti-HBc и/или anti-HBe, а для подтверждения репликативной фазы хронического гепатита В – ДНК ВГВ.

Среди наблюдаемых пациентов выделяли три основные группы исследования:

- 1) пациенты с суперинфекцией ВИЧ и ВГС – 205 человек;
- 2) пациенты с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ – 30 человек;
- 3) пациенты с суперинфекцией ВИЧ, ВГВ и ВГС – 97 человек.

Половозрастные характеристики наблюдаемых больных представлены в таблице 1, при этом возрастные группы формировались в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2022 г.): молодой возраст – 18-44 лет, средний возраст – 45-59 лет.

Как показывают данные таблицы, половозрастной состав основных групп исследования примерно соответствует друг другу, а межгрупповые различия не превышают 10%. В составе всех 3 групп преобладают мужчины

и возрастная группа от 18 до 44 лет. С точки зрения половозрастного состава группы были вполне сопоставимыми.

**Таблица 1. Распределение пациентов основных групп исследования по полу и возрасту**

Пол	Возрастная группа		Всего
	18-44 лет	45-59 лет	
<b>Пациенты с суперинфекцией ВИЧ и ВГС</b>			
Мужчины	144 чел. / 92%	12 чел. / 8%	156 чел. / 76%
Женщины	44 чел. / 92%	4 чел. / 8%	48 чел. / 24%
<b>Всего</b>	188 чел.	16 чел.	205 чел.
<b>Пациенты с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ</b>			
Мужчины	21 чел. / 88%	3 чел. / 12%	24 чел. / 80%
Женщины	6 чел. / 100%	-	6 чел. / 20%
<b>Всего</b>	27 чел.	3 чел.	30 чел.
<b>Пациенты с суперинфекцией ВИЧ, ВГВ и ВГС</b>			
Мужчины	65 чел. / 83%	13 чел. / 17%	78 чел. / 80%
Женщины	17 чел. / 89%	2 чел. / 10%	19 чел. / 20%
<b>Всего</b>	82 чел.	15 чел.	97 чел.

При анализе сопоставимости групп исследования заслуживает внимания тот факт, что все пациенты получали антиретровирусную терапию, отсутствие приверженности которой не превышала 8% (рисунок 1).



**Рис. 1. Доля пациентов с приверженностью АРВТ в группах наблюдения**

Определение прогностического значения отдельных факторов риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с различными вариантами суперинфекции предусматривало анализ:

- пола,
- возраста,
- индекса массы тела пациента,
- стадии ВИЧ-инфекции,
- стадия фиброза печени,
- наличия синдромов алкогольной и наркотической зависимости,
- генотипа ВГС,
- очередности инфицирования вирусами,
- временного интервала между инфицированием возбудителями с учетом очередности их поступления в организм пациента.

## **2.2. Схемы антиретровирусной терапии и противовирусной терапии хронических гепатитов В и С**

Антиретровирусная терапия (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).

Противовирусная терапия хронического гепатита С предусматривала использование двух различных схем лечения.

Схема 1 включала препараты интерферона  $\alpha$  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;

(1) пегинтерферон-альфа-2a (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 (ПППД) и предполагала использование нескольких вариантов комбинирования препаратов:

(1) grazопревил + 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) + даклтасвир (60 мг по 1 таблетке 1 раз в день) в течение 12 недель.

## **2.3. Методы исследования**

### **2.3.1. Оценка индекса массы тела**

Индекс массы тела представляет собой частное от деления веса пациента в килограммах на квадратную степень роста пациента в метрах и оценивался по следующим общепринятым категориям [113]:

- дефицит массы тела -  $<18,5$  кг/м<sup>2</sup>;
- норма - 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>;
- избыточная масса тела - 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>;
- ожирение I-III степени – 30 кг/м<sup>2</sup> и выше.

### 2.3.2. Транзиентная фиброэластометрия печени

Транзиентная фиброэластометрия печени выполнялась на аппарате Фиброскан FS-50 (Франция). Принцип метода заключается в определении скорости прохождения электромагнитных волн, излучаемых датчиком, через ткань печени. Чем сильнее выражены фиброзные процессы в печени, тем меньше эластичность патологически измененных тканей и тем выше скорость волн.

Исследование выполнялось всем пациентам 2-4 раза в год с интервалом в 3-6 месяцев с определением стадии фиброза печени по шкале METAVIR по следующим критериям [38, 82]:

- стадия F0 или отсутствие фиброза печени – ниже или равно 5,8 кПа;
- стадия F1 или начальный фиброз печени – 5,9-7,2 кПа;
- стадия F2 или умеренно выраженный фиброз печени – 7,3-9,5 кПа;
- стадия F3 или значительно выраженный фиброз – 9,6-12,5 кПа;
- стадия F4 или цирроз печени – более 12,5 кПа.

### 2.3.3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Полимеразная цепная реакция выполнялась с использованием ПЦР-анализатора «Abbott m2000rt» (Abbott Molecular Inc., USA) и автоматизированной станции пробоподготовки и выделения нуклеиновых кислот и белков «QI Asymphony SP» (QIAGEN GmbH, Германия) в соответствии с инструкцией по применению приборов. Для выполнения ПЦР применялись наборы реагентов РеалБест (Вектор-Бест АО, Россия) для выделения нуклеиновых кислот из клинических образцов.

ПЦР проводилась для определения:

- наличия в крови РНК ВИЧ, РНК ВГС, ДНК ВГВ;
- вирусной нагрузки ВИЧ, ВГВ, ВГС;
- генотипа ВГС (1b, 2a, 3a, 4).

### **2.3.4. Клинический анализ крови**

Клинический анализ венозной крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе «Quintus» (Boule Medical AB, Швеция) в соответствии с инструкцией по применению прибора.

### **2.3.5. Биохимический анализ крови**

Биохимическое исследование крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «BioMajesty JCA-BM6010/C» (JEOL Ltd, Япония) в соответствии с инструкцией по применению прибора.

В биохимический анализ входило определение:

- аланин-аминотрансферазы (АЛТ) в ЕД/л;
- аспартат-аминотрансферазы (АСТ) в ЕД/л;
- щелочной фосфатазы (ЩФ) в ЕД/л;
- $\gamma$ -глутамил-транспептидазы (ГГТ) в ЕД/л;
- общего белка в г/л;
- альбумина в г/л;
- общего билирубина в ммоль/л;
- холестерина в ммоль/л;
- глюкозы в ммоль/л;
- мочевины в ммоль/л;
- креатинина в мкмоль/л.

### **2.3.6. Иммуноферментный анализ крови (ИФА)**

Иммуноферментный анализ (ИФА) выполнялся с использованием автоматических иммуноферментных анализаторов «ELISYS QUATRO» (HUMAN Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH, Германия) и «ЭЛИЗА» (ООО «Диапроцесс», Россия) на основе диагностических тест-

систем «Abbot» и «Bio-Rad» (США), «DIA-HIV Ag/Ab» (Россия) в соответствии с инструкцией по применению приборов и тест-систем.

Метод использовался для определения в сыворотке крови:

- суммарных антител к 1-ому и 2-ому типам ВИЧ,
- антигена p24 (anti-HIV1,2/Ag p24),
- антител-маркеров вирусного гепатита С (anti-HCV),
- антител-маркеров вирусного гепатита В (anti-HBc, anti-HBe),
- антигенов ВГВ (HBsAg, HBeAg).

### **2.3.7. Проточная цитофлуориметрия крови**

Проточная цитофлуориметрия крови осуществлялась на базе проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (Becton Dickinson, США) после автоматизированной пробоподготовки цельной крови с помощью станции автоматической пробоподготовки BD FACS Sample Prep Assistant II (Becton Dickinson, США) с использованием комплекта моноклональных антител (МКАТ) производства BD Biosciences (США), включающего меченные PerCP-Cy5.5 anti-CD45 МКАТ, меченные FITC anti-CD3 МКАТ, меченные PE-Cy7 anti-CD4 МКАТ, меченные APC-Cy7 anti-CD8 МКАТ в соответствии с инструкцией по применению приборов и МКАТ.

В процессе проточной цитофлуориметрии осуществлялось определение процентного и абсолютного содержания в крови:

- лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> (Т-хелперов),
- лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> (цитотоксических Т-лимфоцитов).

По результатам определения рассчитывался иммунорегуляторный индекс (ИРИ) в виде соотношения Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты, или CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>.

## 2.4. Методы статистического анализа

Статистический анализ выполнялся на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) в соответствии с инструкцией по его применению.

Анализ гистограмм показателей, а также использование критериев Колмогорова-Смирнова (при объеме совокупности более 50) и Шапиро–Уилка (при объеме совокупности не более 50), предусмотренного пакетом программ SPSS, для количественных показателей, не выявляли нормального распределения данных, в связи с чем использовались приемы непараметрической статистики. При этом описание количественных данных представлено в таблицах медианой и 1-м и 3-м квартилями, а сравнение количественных показателей осуществлялось с использованием критерия Манна-Уитни.

Сравнение частотных данных проводилось с помощью критерия Пирсона, определение значения и уровень значимости которого предусмотрено пакетом программ SPSS.

При сравнении данных различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Для определения информативных диапазонов величин лабораторных показателей рассчитывался их 95% доверительный интервал.

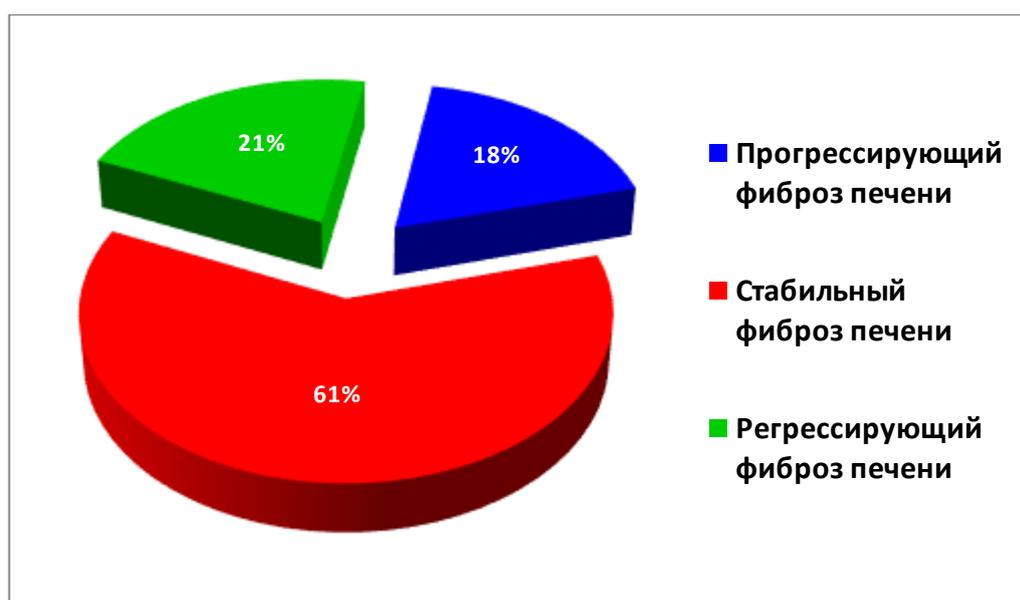
Для получения совокупных показателей риска (СПР) суперинфекций ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ применялся регрессионный анализ [288].

Определение диагностической значимости показателей по соотношению чувствительности и специфичности теста и проверка модели их исследования осуществлялись путем ROC-анализа с расчетом такого критерия как площадь под ROC-кривой – AUC [32, 54, 292].

### **Глава 3. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ СУПЕРИНФЕКЦИИ ВИЧ и ВГС**

#### **3.1. Информативное значение демографических данных и клинико-эпидемиологических признаков суперинфекции ВИЧ и ВГС при разном характере течения фиброза печени**

Группа наблюдения при выполнении данного раздела исследований состояла из 205 пациентов, суперинфицированных ВИЧ или ВГС. У всех пациентов, прежде всего, 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, возврат стадии на предыдущую за этот же период позволял оценить фиброз печени как регрессирующий, при отсутствии изменения стадии фиброза его течение считалось стабильным [1, 208]. Результаты такого исследования в группе пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС представлены на рисунке 2.



**Рис. 2. Частота встречаемости разного характера течения фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГС**

Рисунок 2 показывает, что прогрессирующее и регрессирующее течение фиброза печени наблюдается у пациентов, инфицированных ВИЧ и ВГС, с примерно одинаковой частотой (соответственно, в 18% и 21% случаев) при отчетливом преобладании варианта стабильного фиброза (61%).

Далее проводился анализ с использованием критерия Пирсона для определения информативности таких показателей как пол, возраст, индекс массы тела в качестве факторов риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС (таблица 2).

**Таблица 2. Половозрастные признаки и индекс массы тела у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при различном характере течения фиброза печени**

Показатели		Характер течения фиброза печени (человек/%)			$\chi^2$	p
		Прогрессирующее течение	Стабильное течение	Регрессирующее течение		
Пол	мужчины	32 / 20%	90 / 58%	35 / 22%	0,854	0,652
	женщины	6 / 12%	34 / 71%	8 / 17%		
Возраст	18-44 лет	36 / 19%	113 / 60%	40 / 21%	0,075	0,963
	45-59 лет	2 / 12%	11 / 69%	3 / 19%		
Индекс массы тела (ИМТ)	<18,5 кг/м <sup>2</sup>	3 / 50%	2 / 33%	1 / 17%	5,629	0,466
	18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup>	13 / 41%	14 / 44%	5 / 14%		
	25-29,9 кг/м <sup>2</sup>	5 / 38%	7 / 54%	1 / 8%		
	≥30 кг/м <sup>2</sup>	2 / 1%	0	0		

Примечание:  $\chi^2$  - критерий Пирсона, p – вероятность различий в распределении данных

Анализ показывает, что ни половозрастные признаки, ни индекс массы тела у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС статистически значимо не влияли на характер течения фиброзного процесса. Например, в категориях пола и возраста преобладал стабильный вариант течения фиброза печени (58-71%), а индекс массы тела выявлял тенденцию к более высокой частоте

встречаемости прогрессирующего варианта фиброза печени при ИМТ <18,5 кг/м<sup>2</sup> (50%), но эти особенности не были статистически достоверными.

Аналогичный анализ проводился по выявлению взаимосвязи между характером течения фиброзного процесса и клинико-эпидемиологическими признаками суперинфекции ВИЧ и ВГС (таблица 3).

**Таблица 3. Клинико-эпидемиологические признаки у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при различном характере течения фиброза печени**

Клинико-эпидемиологические признаки		Характер течения фиброза печени (человек/%)			$\chi^2$	p
		прогрессирующее	стабильное	регрессирующее		
1		2	3	4	5	6
Стадия ВИЧ-инфекции	3	6 / 11%	35 / 64%	14 / 25%	2,986	0,811
	4А	16 / 17%	58 / 62%	19 / 21%		
	4Б	13 / 30%	23 / 52%	8 / 18%		
	4В	2 / 15%	9 / 70%	2 / 15%		
Сопутствующий синдром алкогольной зависимости	есть	23 / 16%	93 / 64%	29 / 20%	1,499	0,473
	нет	13 / 22%	32 / 54%	14 / 24%		
Сопутствующий синдром зависимости от психоактивных веществ	есть	36 / 18%	121 / 60%	43 / 22%	1,580	0,454
	нет	1 / 20%	4 / 80%	-		
Генотип ВГС	1b	16 / 14%	80 / 69%	20 / 17%	5,493	0,482
	2	1 / 20%	3 / 60%	1 / 20%		
	3a	10 / 18%	30 / 54%	16 / 28%		
Стадия фиброза печени	F0	22 / 32%	47 / 68%	-	3,744	0,711
	F1	17 / 42%	17 / 42%	6 / 16%		
	F2	4 / 10%	19 / 46%	18 / 44%		
	F3	4 / 17%	9 / 37%	11 / 46%		
	F4	-	20 / 67%	10 / 33%		

Продолжение таблицы 3

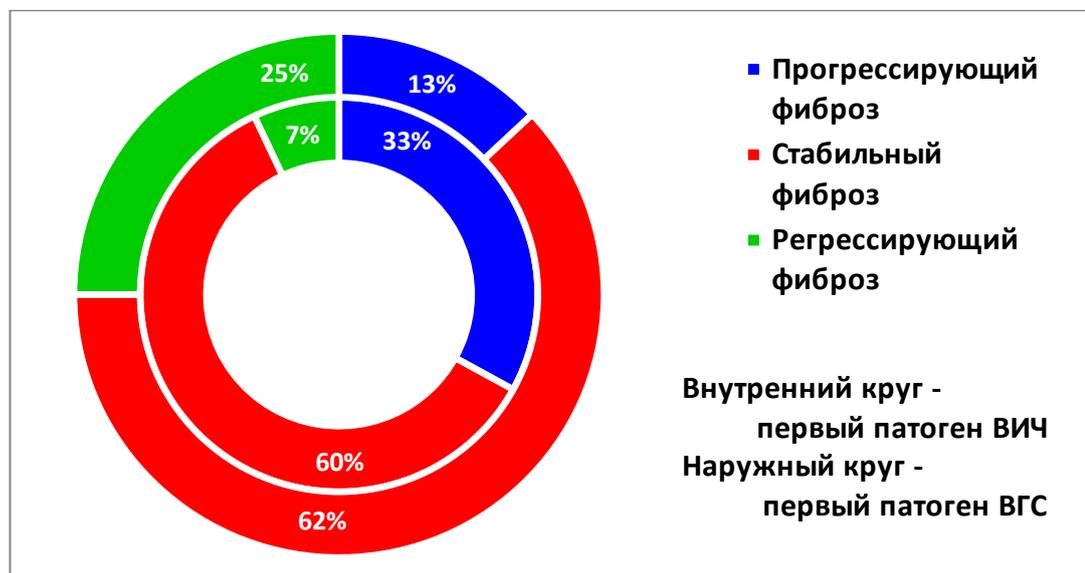
1		2	3	4	5	6
Очередность инфицирования (первый патоген)	ВИЧ	17 / 32%	36 / 68%	-	53,955	<0,001
	ВГС	20 / 13%	93 / 62%	39 / 25%		
Промежуток между попаданием возбудителей, если ВИЧ первый патоген	< 1 года	4 / 25%	10 / 69%	1 / 6%	20,970	0,002
	От 1 до 5 лет	1 / 6%	13 / 81%	2 / 13%		
	От 5 до 10 лет	5 / 50%	5 / 50%	-		
	>10 лет	7 / 64%	3 / 27%	1 / 9%		
Промежуток между попаданием возбудителей, если ВГС первый патоген	< 1 года	2 / 5%	28 / 63%	14 / 32%	2,698	0,846
	От 1 до 5 лет	2 / 6%	23 / 70%	8 / 24%		
	От 5 до 10 лет	8 / 16%	31 / 63%	10 / 20%		
	>10 лет	4 / 30%	16 / 44%	7 / 26%		

Примечание:  $\chi^2$  - критерий Пирсона, p – вероятность различий в распределении данных, серым цветом выделена достоверность распределения данных по критерию Пирсона при p < 0,05

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.

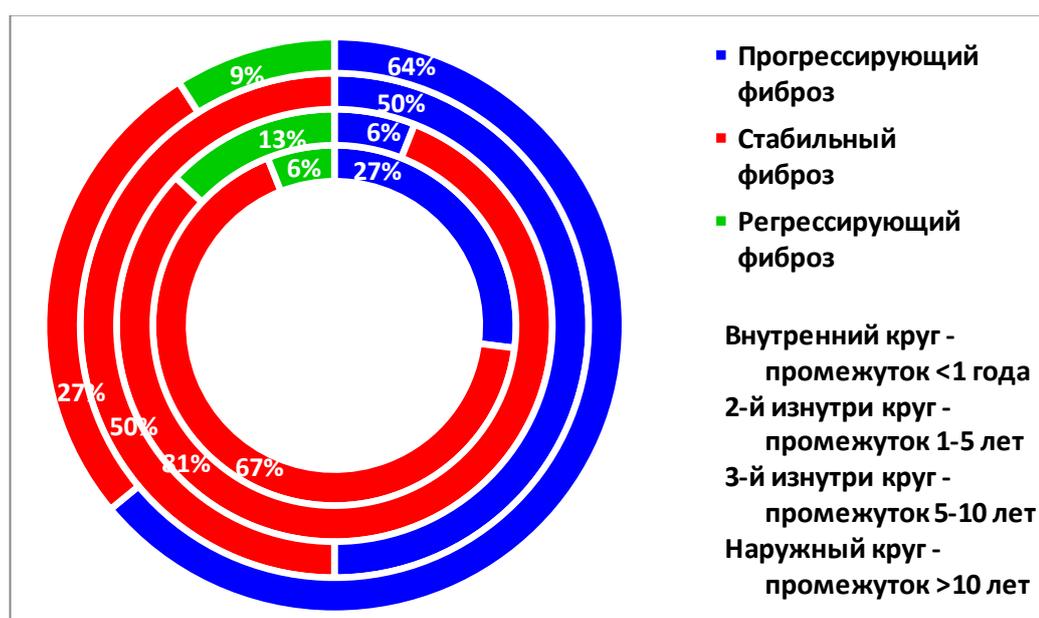
Особый интерес представляла очередность поступления вирусных возбудителей в организм человека как фактор риска прогрессирующего течения фиброза печени, как это наглядно иллюстрирует рисунок 3. Наименее благоприятная ситуация развивается, когда первым в организм человека попадает ВИЧ. В этой ситуации частота встречаемости прогрессирующего фиброзного процесса достигала 33% (17 человек), в то

время как регрессирующее течение наблюдалось всего лишь в 7% случаев (4 человека). Если первым патогеном служил ВГС, то прогрессирующий фиброз печени встречался в 2,5 раза реже, а регрессирующий – в 3,6 раза чаще.



**Рис. 3. Частота встречаемости характера течения фиброза печени в зависимости от очередности инфицирования ВИЧ и ВГС**

Учитывая столь высокое влияние очередности поступления патогенов на течение фиброзного процесса, были проанализированы сроки между попаданием ВИЧ и ВГС в организм пациентов при суперинфицировании.



**Рис. 4. Частота встречаемости характера течения фиброза печени при разных сроках суперинфицирования, если ВИЧ первый патоген**

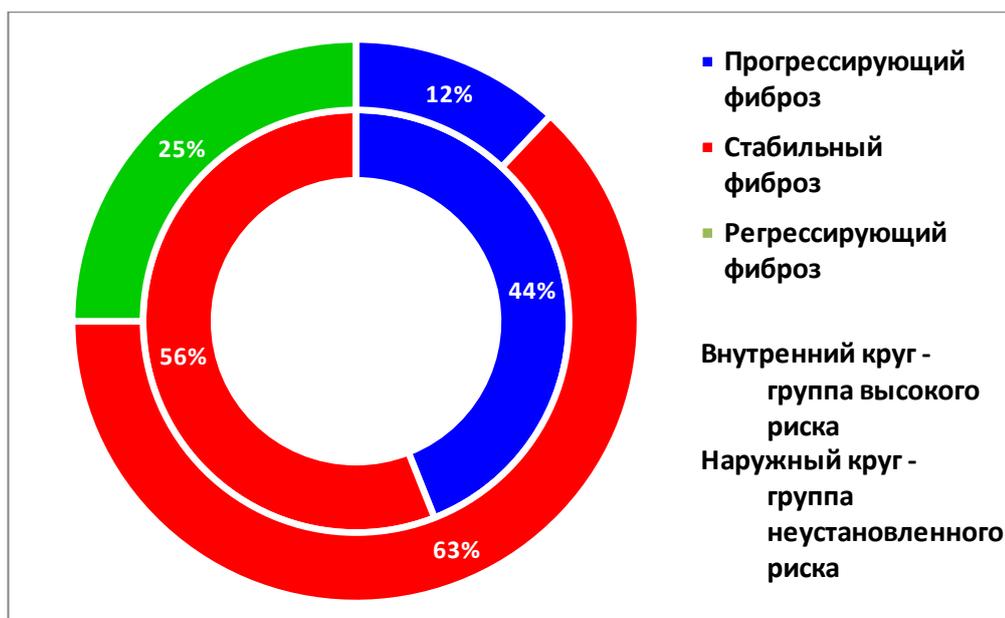
Как показывают данные таблицы и следует из рисунка 4, если первым патогеном служил ВИЧ, то наименее благоприятный характер течения фиброза печени возникал при временном промежутке между попаданием возбудителей более 5 лет, поскольку в этом случае частота встречаемости прогрессирующего течения фиброзного процесса охватывала половину и более пациентов, оказавшихся в этой категории.

Если же промежуток между попаданием возбудителей составлял от 1 до 5 лет, то течение фиброза печени было наиболее благоприятным, а прогрессирующий фиброз печени был зарегистрирован только у одного человека. При интервале до 1 года частота встречаемости прогрессирующего фиброза была выше в 4,5 раза, а регрессирующего – ниже в 2,2 раза, чем при предыдущем интервале, хотя довольно значительно (соответственно, в 2 и в 1,5 раза) уступала интервалу старше 5 лет по этим показателям.

Таким образом, среди всех изученных признаков, статистически значимо влияющих на характер течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС, к факторам риска прогрессирования фиброзного процесса без сомнений можно отнести только:

- очередность инфицирования ВИЧ и ВГС, если первым патогеном служил ВИЧ;
- временной интервал между попаданием возбудителей более 5 лет, если первым патогеном был ВИЧ.

Попытка определить среди всех наблюдаемых пациентов частоту встречаемости больных, удовлетворявших двум указанным критериям, показала, что оба фактора имели место только у 36 человек, которые и составили группу высокого риска. Остальные 169 пациентов названным критериям риска, связанным с порядком суперинфицирования ВИЧ и ВГС не соответствовали (группа неустановленного риска). Сравнение этих 2-х групп по частоте встречаемости разных вариантов течения фиброза печени представлено на рисунке 5.



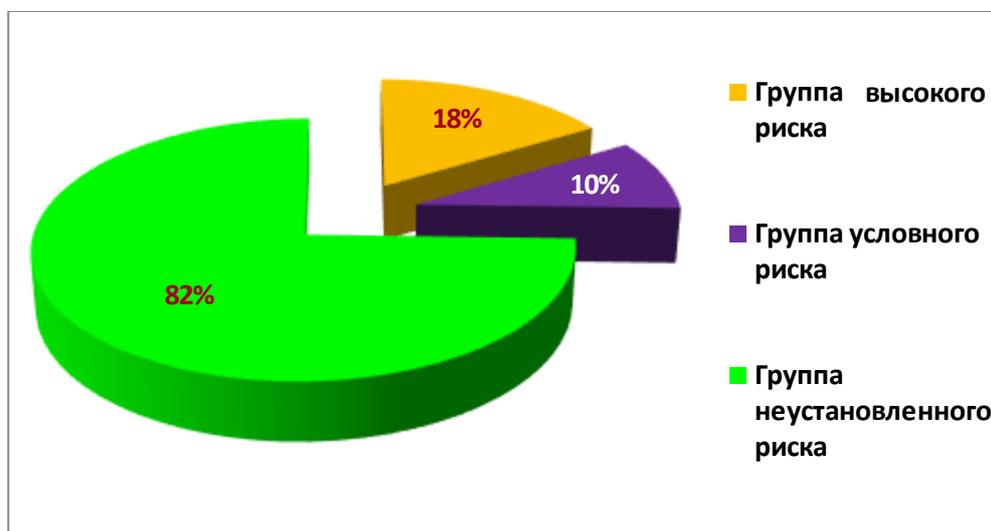
**Рис. 5. Частота встречаемости разного характера течения фиброза печени в группах высокого риска и не установленного риска при суперинфекции ВИЧ и ВГС**

Рисунок 5 в полной мере подтверждает исследования, проведенные в данном разделе. При формировании группы высокого риска с учетом очередности и интервала поступления патогенов при суперинфекции ВИЧ и ВГС немного менее половины пациентов уже имеют прогрессирующее течение фиброза, а у остальных наблюдается стабильное течение с предполагаемым высоким риском перехода в прогрессирующий фиброз.

Вне группы высокого риска частота прогрессирующего фиброза, связанного с другими факторами, не превышает 12% (21 человек), то есть примерно в 3,7 раза ниже, при этом в 25% случаев (43 человека) наблюдается регрессирующее течение фиброзных изменений в печени, чего не отмечено в группе высокого риска.

Следует обратить внимание на одно противоречие, отмеченное нами для группы не установленного риска. В 12% случаев (21 пациент) в этой группе регистрировалось прогрессирующее течение заболевания. По всей вероятности, у этих пациентов имели значение факторы риска, выходящие за рамки учтенных нами в данном исследовании. Эти 12% больных были выделены нами в отдельную группу – группу условного риска.

На рисунке 6 представлено соотношение по численности выделенных нами групп с разной степенью риска прогрессирования фиброза печени.



**Рис. 6. Доли пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС разной степени риска прогрессирования фиброза печени**

Таким образом, у пациентов, суперинфицированных ВИЧ и ВГС, группа высокого риска, действительно, имела худший прогноз для прогрессирования фиброза печени, а критериями такого прогноза были следующие условия: (1) если первым патогеном был ВИЧ; (2) если временной интервал между поступлением патогенов при этом составлял больше 5 лет. Неблагоприятный прогноз имел место и в группе неустановленного риска, в частности, у 21 человека (12%), у которых фиброз печени имел прогрессирующее течение при том, что факторы риска в этом случае остались пока неустановленными. Эта категория больных составила группу условного риска.

### **3.2. Информативное значение клинико-лабораторных признаков суперинфекции ВИЧ и ВГС при разной степени риска прогрессирования фиброза печени**

В данном разделе на примере исследования клинико-лабораторных данных проводился анализ эффективности формирования групп по степени

риска из числа пациентов, суперинфицированных ВИЧ или ВГС, в соответствии с очередностью и интервалом поступления вирусных возбудителей в организм человека.

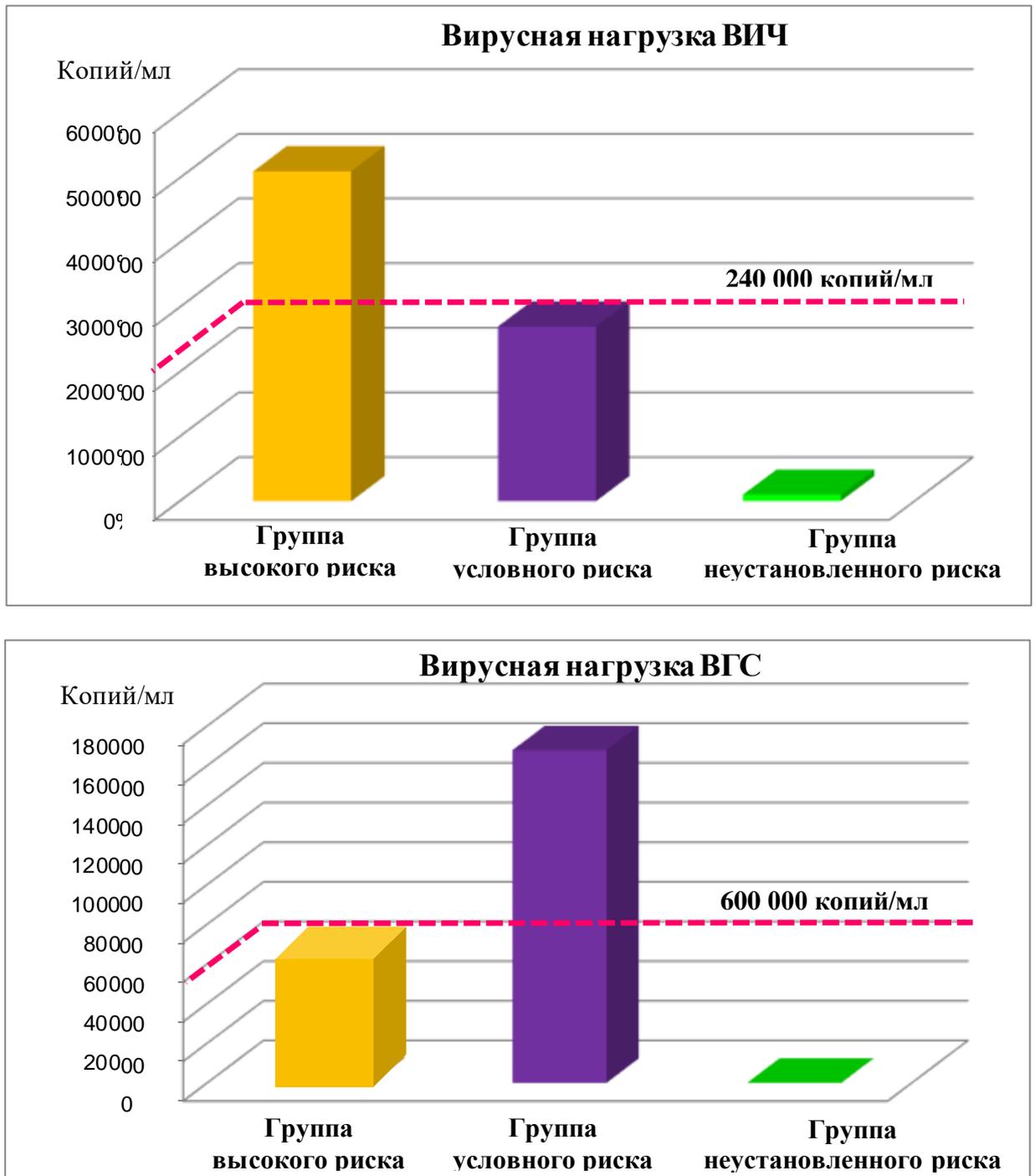
В качестве клинико-лабораторных признаков суперинфекции ВИЧ и ВГС, потенциально способных проявлять взаимосвязь с течением фиброзного процесса, рассматривались вирусная нагрузка ВИЧ и ВГС, биохимические тесты, показатели клинического анализа крови и иммунологические данные пациентов изучаемых групп.

В таблице 4 и на рисунке 7 представлены результаты по определению значимости вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС при сравнении группы высокого риска с группами условного риска и неустановленного риска, в которых исследованные факторы риска отсутствуют. При этом значение вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС анализировалось отдельно для вариантов прогрессирующего, стабильного и регрессирующего течения с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

**Таблица 4. Вирусная нагрузка ВИЧ и ВГС (Me(Q1;Q3)) у пациентов с суперинфекцией ВИЧ/ВГС при разном характере течения фиброза печени и степени риска прогрессирования фиброза**

Группа	Вирусная нагрузка, копий/мл	Медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)			Критерий Манна-Уитни p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>
		Прогрессирующее течение	Стабильное течение	Регрессирующее течение	
Группа высокого риска, n = 36	ВИЧ	50 (20; 11633)	240000 (85000;610000)	-	-
	ВГС	595000 (116;12000000)	600000 (383700;950000)	-	-
Группа условного риска n = 21	ВИЧ	26 [15;7498]	-	-	p <sub>1</sub> = 0,136
	ВГС	1678100 (147500;3250000)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,018
Группа неустановленного риска, n = 148	ВИЧ	-	75 (42;11324)	333 (50;99375)	p <sub>2</sub> < 0,001
	ВГС	-	1780000 (418000; 2255000)	950 (356; 2480)	p <sub>2</sub> = 0,914

Примечание: n – число пациентов в группе; p<sub>1</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и условного риска при прогрессирующем течении фиброза печени; p<sub>2</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и неустановленного риска при стабильном течении фиброза печени; серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при p < 0,05



**Рис. 7. Вирусная нагрузка ВИЧ и ВГС у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при разных вариантах течения фиброза печени и степени риска прогрессирования фиброза**

Как показывают полученные данные, разные вирусы по-разному проявляют зависимость от характера фиброзного процесса.

Вирусная нагрузка ВИЧ в группе высокого риска показывала многократно более высокий уровень, чем в группе неустановленного риска,

но только, как следует из таблицы 4, в случае стабильного течения фиброзного процесса.

Что касается группы условного риска с характерным для нее прогрессирующим течением фиброза печени, то вирусная нагрузка ВИЧ здесь статистически значимо не изменялась, а для вирусной нагрузки вируса гепатита С были зарегистрированы довольно значительные отклонения. При значениях выше примерно 600000 копий/мл вирусная нагрузка ВГС вполне могла служить критерием, с помощью которого группу условного риска можно было отличить от группы неустановленного риска даже при отсутствии данных о прогрессирующем характере течения фиброзного процесса в печени, то есть в ситуациях, когда пациент наблюдался менее 1 года.

Далее определялось значение показателей клинического и биохимического анализа крови в группах, различающихся по степени риска прогрессирования фиброза печени (таблица 5, рисунки 8-10).

**Таблица 5. Данные гемограмм и биохимического анализа крови у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при разном течении фиброза печени и степени риска прогрессирования фиброза**

Группа	Показатели вирусной нагрузки	Медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)			Критерий Манна-Уитни
		Прогрессирующее течение фиброза печени	Стабильное течение фиброза печени	Регрессирующее течение фиброза печени	
1	2	3	4	5	6
Группа высокого риска, n = 36	Гемоглобин, г/л	149 (125; 163)	146 (141,5; 146,8)	-	-
	Тромбоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	191,5 (178; 209)	180 (98,2; 200,5)	-	-
	Лейкоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	4,3 (4,1; 5,3)	4,8 (4,6; 5,4)	-	-
	Лимфоциты, %	31,8 (28,3; 40,5)	31,2 (26,2; 59,2)	-	-
	Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЕД/л	80,2 (39,4; 121,0)	99,1 (61,6; 265,4)	-	-
	Аспаратаминотрансфераза (АСТ), ЕД/л	60,5 (43,7; 106,6)	138,5 (80,0; 201,3)	-	-

Продолжение таблицы 5

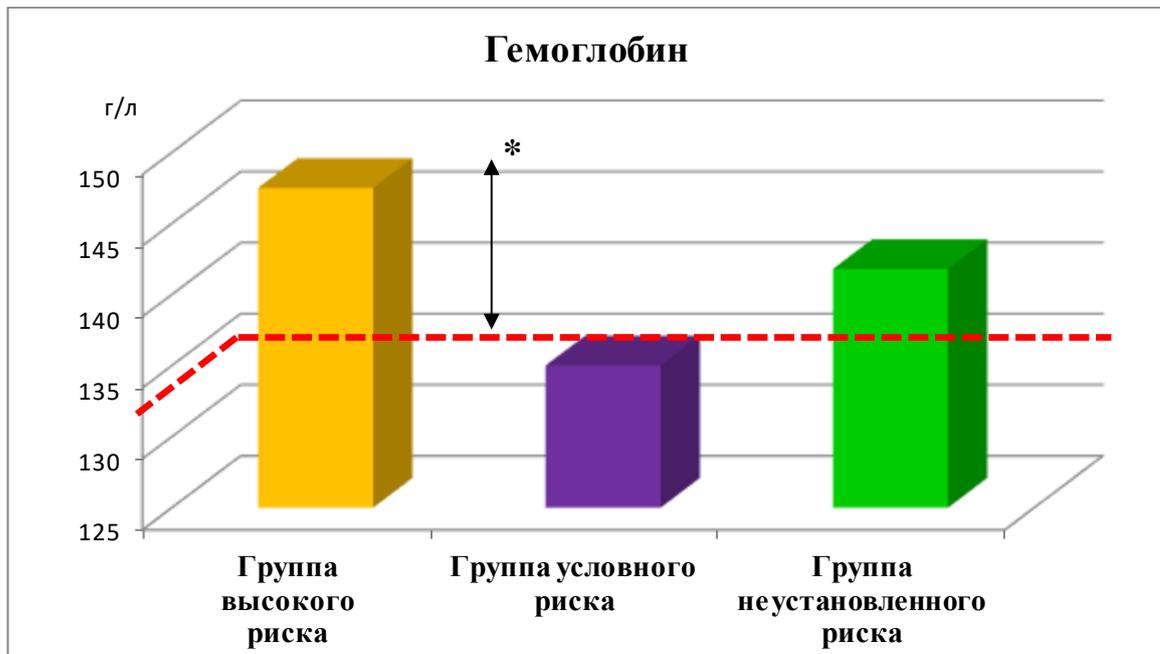
1	2	3	4	5	6
Группа высокого риска, n = 36	γ-глутамил-транспептидаза (ГГТ), ЕД/л	95 (72,9; 186,0)	96,8 (44,1; 273,4)	-	-
	Щелочная фосфатаза (ЩФ), ЕД/л	187 (177; 266]	148 (98,8; 198,5)	-	-
	Общий белок, г/л	77,8 (66,9; 79,0)	78,9 (77,1; 86,7)	-	-
	Альбумин, г/л	40,8 (37,3; 43,3)	40,4 (40,1; 43,3)	-	-
	Общий билирубин, мкмоль/л	11,3 (8,1; 19,1)	12,2 (7,2; 18,0)	-	-
	Холестерин, ммоль/л	4 (2,8; 4,6)	3,9 (3,6; 6,7)	-	-
	Глюкоза, ммоль/л	5,3 (5,0; 5,6)	5,1 (4,1; 7,0)	-	-
	Мочевина, ммоль/л	4,8 (4,2; 5,6)	4,4 (3,1; 6,6)	-	-
	Креатинин, мкмоль/л	91,9 (79,9; 104,9)	86,8 (74,3; 102,6)	-	-
Группа условного риска, n = 21	Гемоглобин, г/л	135 (111,5; 158,5)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,020
	Тромбоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	240 (204,2; 277,2)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,627
	Лейкоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	6,4 (5,7; 9,0)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,001
	Лимфоциты, %	28,8 (16,4; 36,8)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,313
	Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЕД/л	111,9 (50,2; 165,4)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,183
	Аспартатаминотрансфераза (АСТ), ЕД/л	63,8 (34,2; 87,7)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,443
	γ-глутамил-транспептидаза (ГГТ), ЕД/л	80,5 (38,4; 195,8)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,972
	Щелочная фосфатаза (ЩФ), ЕД/л	185 [114,2; 288,8)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,369
	Общий белок, г/л	79,8 (67,0; 81,5)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,183
Альбумин, г/л	40,4 (39,7; 43,5)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,282	

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6
Группа условного риска, n = 21	Общий билирубин, мкмоль/л	11,4 (5,4; 23,6)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,488
	Холестерин, ммоль/л	4,1 (3,1; 8,3)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,132
	Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,9; 6,4)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,662
	Мочевина, ммоль/л	5,6 (4,1; 7,3)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,595
	Креатинин, мкмоль/л	109,6 (91,3; 124,5)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,229
Группа неустановленного риска, n = 148	Гемоглобин, г/л	-	151 (134; 165)	137,5 (126,7; 153,2)	p <sub>2</sub> = 0,965
	Тромбоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	-	185 (160; 253)	168,5 (103; 205)	p <sub>2</sub> = 0,424
	Лейкоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	-	7,1 (6,1; 8,6)	5,5 (4,6; 6,9)	p <sub>2</sub> = 0,001
	Лимфоциты, %	-	31,5 (25,3; 36,6)	36,4 (24,1; 39,5)	p <sub>2</sub> = 0,016
	Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЕД/л	-	60,9 [29,5; 91,0)	65,7 (43,2; 93,0)	p <sub>2</sub> = 0,046
	Аспартатаминотрансфераза (АСТ), ЕД/л	-	47,2 (29,4; 71,2)	60 (40,2; 85,2)	p <sub>2</sub> = 0,243
	γ-глутамилтранспептидаза (ГГТ), ЕД/л	-	109,9 (38,2; 150,3)	58,6 (29,8; 220,6)	p <sub>2</sub> = 0,574
	Щелочная фосфатаза (ЩФ), ЕД/л	-	114,5 (80,5; 221,5)	150 (91,0; 180,4)	p <sub>2</sub> = 0,165
	Общий белок, г/л	-	76 (70,1; 77,6)	79,3 (76,2; 82,1)	p <sub>2</sub> = 0,812
	Альбумин, г/л	-	43 (40,8; 45,2)	41,3 (39,8; 43,5)	p <sub>2</sub> = 0,393
	Общий билирубин, мкмоль/л	-	9,2 (5,8; 25,2)	9,3 (6,8; 14,0)	p <sub>2</sub> = 0,181
	Холестерин, ммоль/л	-	3,8 (3,0; 5,4)	4,2 (3,4; 4,6)	p <sub>2</sub> = 0,444
	Глюкоза, ммоль/л	-	5,4 (4,4; 6,0)	5,2 (4,3; 6,8)	p <sub>2</sub> = 0,313
	Мочевина, ммоль/л	-	4,2 (3,4; 5,3)	4,3 (3,6; 6,6)	p <sub>2</sub> = 0,772
Креатинин, мкмоль/л	-	98 (88,4; 113,6)	101 (93; 106)	p <sub>2</sub> = 0,972	

Примечание: n – число пациентов в группе; p<sub>1</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и условного риска при прогрессирующем течении фиброза печени; p<sub>2</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и неустановленного риска при стабильном течении фиброза печени; серым цветом выделена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при p < 0,05

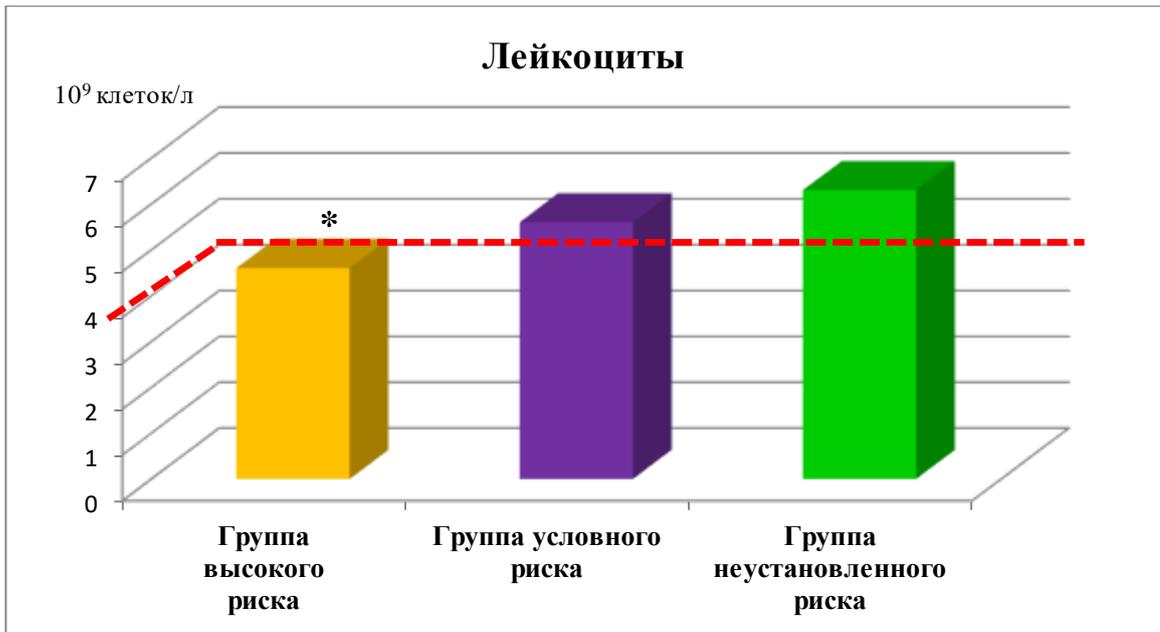
При анализе данных клинического анализа крови было установлено, что межгрупповые различия включали уровень гемоглобина (рисунок 8), число лейкоцитов и процент лимфоцитов в крови (рисунки 9-10), а среди биохимических данных – активность аланинаминотрансферазы (рисунок 11).



**Рис. 8. Уровни гемоглобина крови у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при разной степени риска прогрессирования фиброза**  
 (\* - достоверность различий при  $p < 0,005$ )

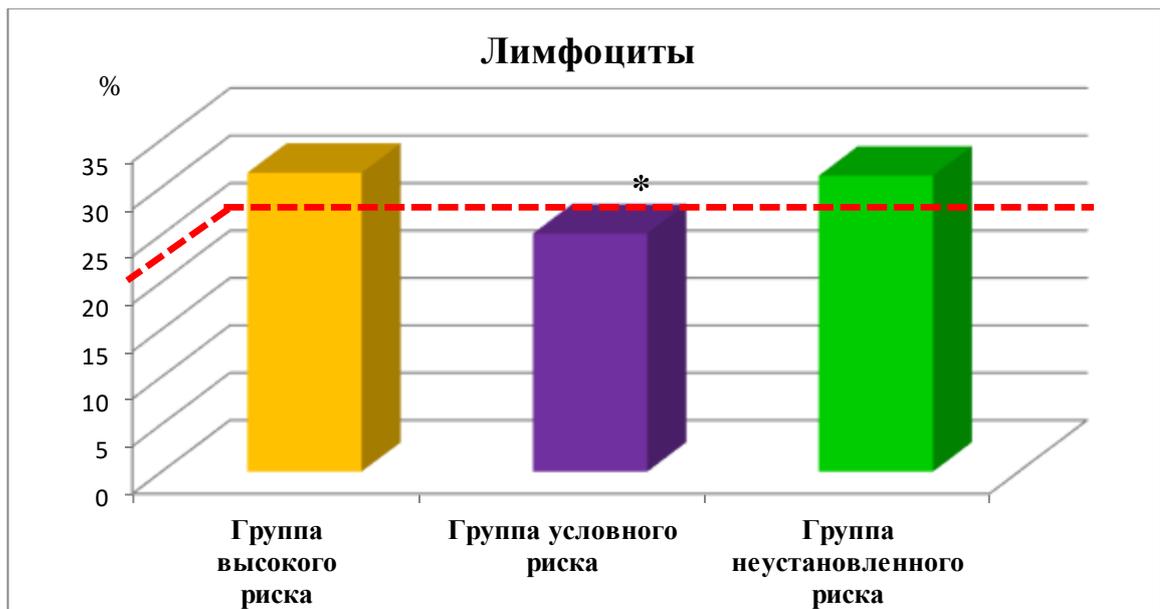
Как следует из данных таблицы и рисунка 8, уровень гемоглобина в группе риска и у остальных пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС проявлял достоверные различия только между группой риска и условного риска при прогрессирующем течении заболевания. В этом случае уровень гемоглобина в группе риска был выше, хотя эти различия и не выходили на пределы референсных значений, а в группе условного риска, этот показатель, как правило, был ниже 133,5 г/л.

Число лейкоцитов в крови также демонстрировало достоверные межгрупповые различия, наблюдаемые и при прогрессирующем, и при стабильном течении фиброза печени. В группе риска этот показатель был в 1,3-1,5 раза ниже ( $< 4,1 \cdot 10^9$  клеток/л), чем в группах условного и неустановленного риска.



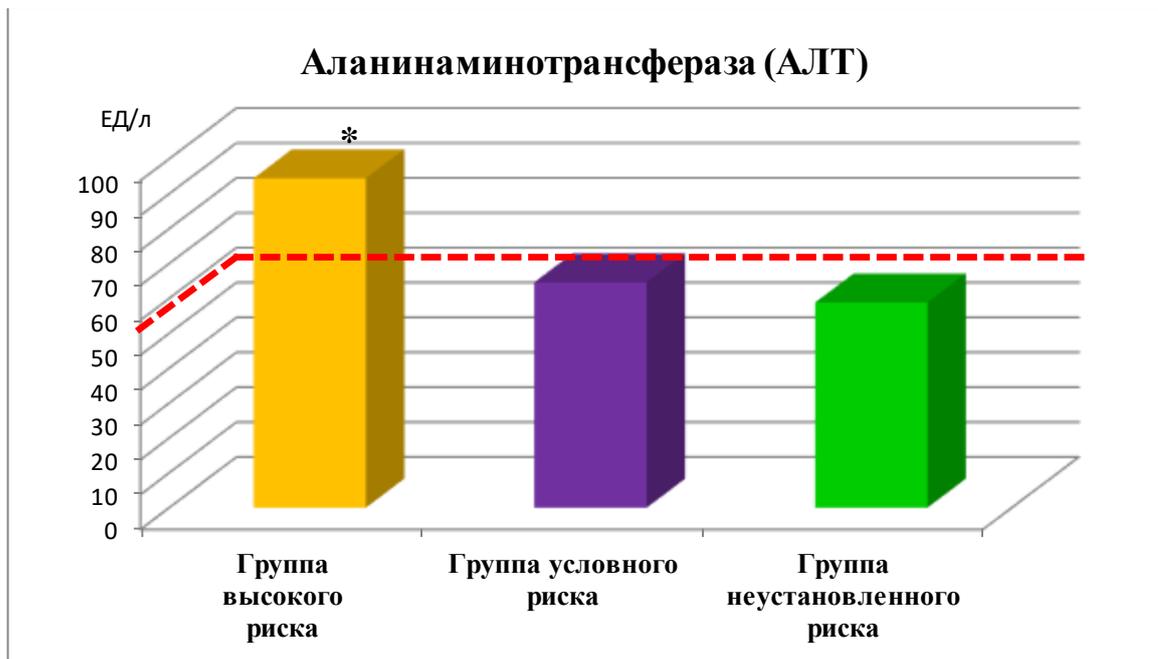
**Рис. 9.** Число лейкоцитов в крови у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при разной степени риска прогрессирования фиброза (\* - достоверность различий при  $p < 0,005$ )

Процент лимфоцитов среди лейкоцитов крови в группе условного риска был наиболее низким ( $< 23\%$ ) при прогрессирующем течении фиброза печени. Статистически значимо этот показатель был ниже аналогичных значений при высоком риске (в 1,3 раза), хотя в целом это снижение находилось в пределах интервала референсных значений показателей.



**Рис. 10.** Доля лимфоцитов в крови у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при разной степени риска прогрессирования фиброза (\* - достоверность различий при  $p < 0,005$ )

Среди биохимических показателей достоверные отклонения в группе риска демонстрировал такой фермент крови как аланинаминотрансфераза (рисунок 11). У суперинфицированных ВИЧ и ВГС из группы высокого риска активность фермента независимо от характера течения фиброза печени, достоверно возростала выше 59 ЕД/л, то есть в 1,5 раза по сравнению с группой условного риска и в 1,6 раза по сравнению с группой неустановленного риска.



**Рис. 11. Активность АЛТ в крови у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при разной степени риска прогрессирования фиброза (\* - достоверность различий при  $p < 0,005$ )**

Таким образом, при условии, что первым патогеном является ВИЧ, а интервал между поступлением патогенов составляет более 5 лет, наблюдается тенденция к росту гемоглобина при прогрессирующем течении фиброза печени по сравнению с группой умеренного риска, к умеренному падению числа лейкоцитов по сравнению с двумя другими группами и росту относительного числа лимфоцитов по сравнению с группой условного риска, а также более высокая активность АЛТ в группе высокого риска.

Далее анализировались особенности разных групп по степени риска по содержанию в крови лимфоцитов различных фенотипов, определяемых

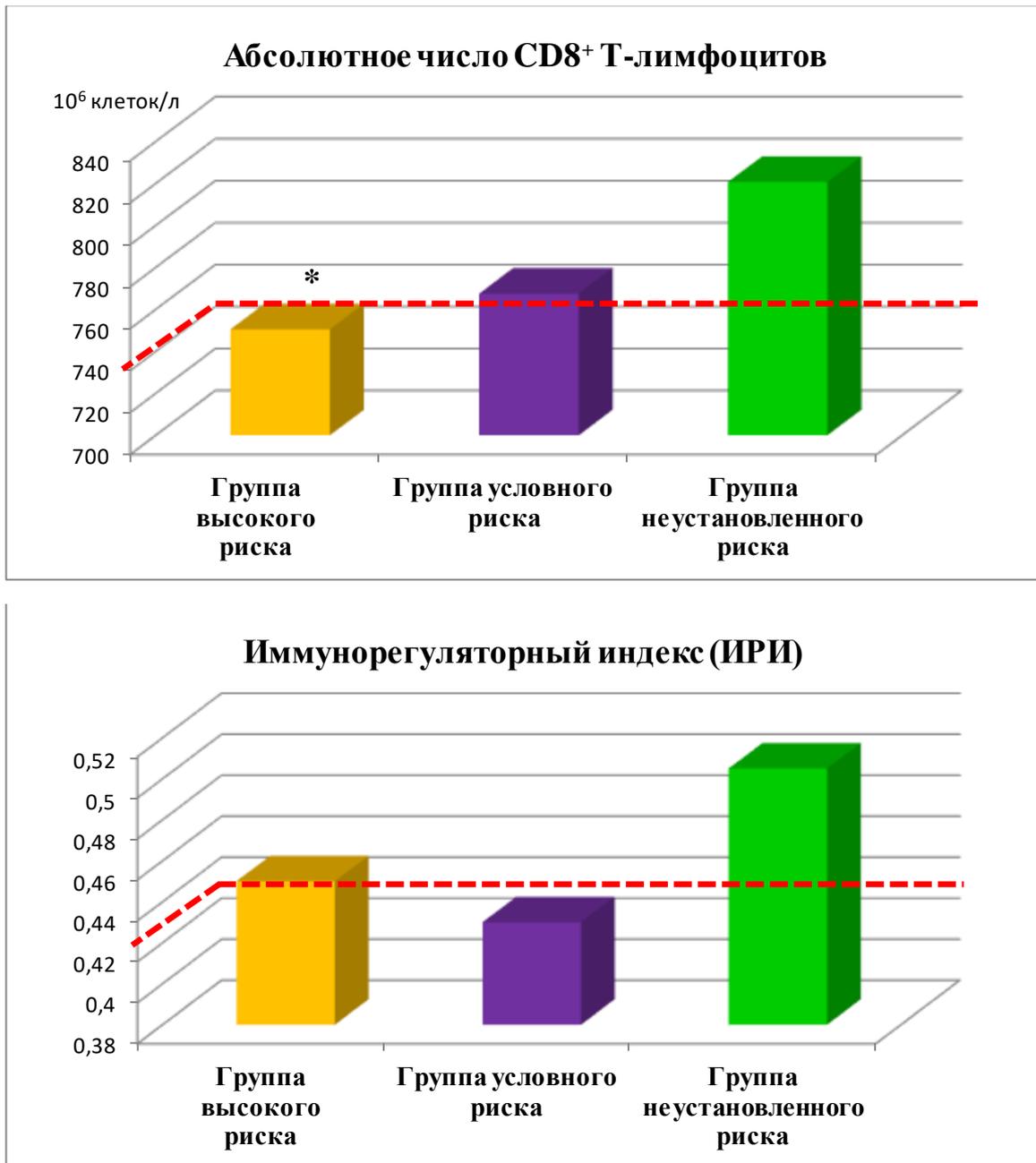
методом проточной цитофлуориметрии – Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>), цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), а также вычислением иммунорегуляторного индекса (ИРИ) как соотношения этих клеток (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>). Результаты по исследованию иммунного статуса при суперинфекции ВИЧ и ВГС представлены в таблице 6 и на рисунке 12.

**Таблица 6. Иммунологические показатели крови у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при разном характере течения фиброза печени и степени риска прогрессирования фиброза**

Группа	Показатели вирусной нагрузки	Варианты течения фиброза печени			Критерий Манна-Уитни р
		Прогрессирующее течение	Стабильное течение	Регрессирующее течение	
Группа высокого риска, n = 36	CD4 <sup>+</sup> , %	21,5 (13,2; 29,8)	21,0 (17,1; 31,0)	-	-
	CD4 <sup>+</sup> , абс	332 (188,5; 447,0)	482,5 (401,8; 603,0)	-	-
	CD8 <sup>+</sup> , %	42,5 (31,1; 59,5)	53,5 (43,5; 64,6)	-	-
	CD8 <sup>+</sup> , абс	767,5 (429,0; 921,8)	1055 (916; 1232)	-	-
	ИРИ	0,49 (0,26; 0,80)	0,40 (0,38; 0,56)	-	-
Группа условного риска n = 21	CD4 <sup>+</sup> , %	22,5 (15,2; 40,2)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,433
	CD4 <sup>+</sup> , абс	398,5 (154,8; 520,8)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,241
	CD8 <sup>+</sup> , %	49 (30,5; 57,0)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,433
	CD8 <sup>+</sup> , абс	848 (644,5; 1165)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,076
	ИРИ	0,38 (0,22; 0,59)	-	-	p <sub>1</sub> = 0,273
Группа неустановленного риска, n = 148	CD4 <sup>+</sup> , %	-	29 (18; 34)	24,5 (19,5; 32,2)	p <sub>2</sub> = 0,108
	CD4 <sup>+</sup> , абс	-	426 (268,5; 539,5)	416 (297,5; 529,5)	p <sub>2</sub> = 0,618
	CD8 <sup>+</sup> , %	-	48 (42,5; 58,5)	54,5 (43,8; 62,5)	p <sub>2</sub> = 0,575
	CD8 <sup>+</sup> , абс	-	796 (681,5; 972,0)	856 (685,0; 952,8)	p <sub>2</sub> = 0,001
	ИРИ	-	0,48 (0,34; 0,64)	0,53 (0,38; 0,68)	p <sub>2</sub> = 0,015

Примечание: n – число пациентов в группе; p<sub>1</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и условного риска при прогрессирующем течении фиброза печени; p<sub>2</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и неустановленного риска при стабильном течении фиброза печени; серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при p < 0,05

Как показывают данные таблицы и рисунка, информативность по различиям групп высокого и условного риска, группы неустановленного риска проявили два показателя – абсолютное содержание в крови цитотоксических Т-лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс (рисунок 12), но эти различия были достоверными только при стабильном течении фиброза печени.



**Рис. 12. Абсолютное число CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс в крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при разной степени риска прогрессирования фиброза (\* - достоверность различий при  $p < 0,005$ )**

Абсолютное число ЦТЛ (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) при прогрессирующем течении имело тенденцию к снижению, а при стабильном течении было достоверно выше, в то время как ИРИ проявлял противоположные тенденции. Если не учитывать характер течения фиброза печени, то в целом абсолютное число CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов минимальные значения ( $< 743 \cdot 10^6$  клеток/л) принимает в группе высокого риска, а ИРИ ( $< 0,43$ ) – в группе условного риска.

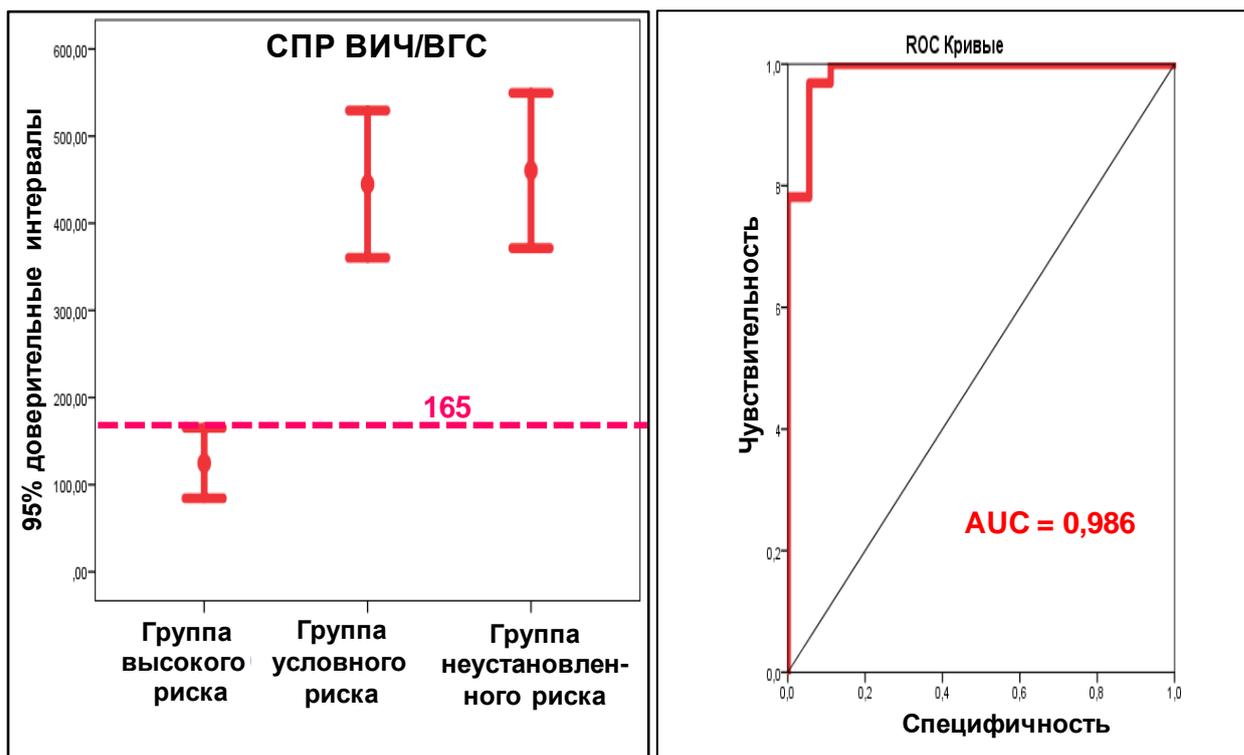
Таким образом, диагностическое значение для выделения группы риска с помощью лабораторных данных имеют 7 показателей: вирусная нагрузка ВИЧ, число лейкоцитов, процент лимфоцитов, уровни АЛТ и гемоглобина, абсолютное содержание CD8<sup>+</sup> клеток, ИРИ, в крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС.

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. В результате такого анализа было получено следующее уравнение регрессии:

$$\text{СПР ВИЧ и ВГС} = 0,584 + 0,187 \cdot \text{CD8}^+ - 0,055 \cdot \text{АЛТ} - 0,068 \cdot \text{Гемоглобин} + 0,306 \cdot \text{Лейкоциты} + 0,231 \cdot \text{Лимфоциты},$$

где \* - знак умножения, CD8<sup>+</sup> – число CD8<sup>+</sup> клеток  $\cdot 10^6$ /л, АЛТ – активность аланинаминотрансферазы в крови в ЕД/л, Гемоглобин – уровень гемоглобина в крови в г/л, Лейкоциты – число лейкоцитов  $\cdot 10^9$ /л в крови, Лимфоциты – процентное содержание лимфоцитов среди лейкоцитов крови.

Такие показатели как вирусная нагрузка ВИЧ и ИРИ имели сравнительно низкую значимость и были исключены программой из информационного перечня показателей, вошедших в уравнение регрессии. При подстановке значений информативных показателей у конкретного пациента в уравнение регрессии вычислялась величина, обозначенная нами как Совокупный Показатель Риска (СПР) суперинфекции ВИЧ и ВГС.



**Рис. 13. 95% доверительный интервал (ДИ) значений СПР у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС разной степени риска прогрессирования фиброза печени, а также прогностическая значимость СПР по результатам ROC-анализа**

На рисунке 13 показаны 95% доверительные интервалы СПР для группы высокого риска, группы условного риска и группы неустановленного риска, а также результаты определения прогностической значимости этого показателя методом ROC-анализа, отражающего соотношение между чувствительностью и специфичностью теста по принципу линейной регрессии.

Количественная оценка прогностической значимости при построении ROC-кривой производится по величине «площади под ROC-кривой» - AUC, которая вычисляется статистической программой. При величине AUC от 0,7 до 0,8 тест принято считать умеренно прогностически значимым, а выше 0,8 – высоко прогностически значимым.

Как видно из рисунка 13, 95% доверительные интервалы СПР ВИЧ и ВГС в группе высокого риска и в остальных группах значительно отличаются друг от друга. В группе высокого риска значения СПР ВИЧ и ВГС не

превышают 165 при  $AUC = 0,986$ , что соответствует очень высокому уровню значимости, поскольку максимальная  $AUC = 1$ .

Иными словами, при значениях СПР ВИЧ и ВГС  $<165$  можно с полным основанием отнести больного к группе высокого риска, в то время как определение принадлежности пациента к группе условного риска с использованием СПР невозможно.

В связи с этим, при отсутствии принадлежности больного к группе риска, следует обратить внимание на такой дополнительный признак, как уровень вирусной нагрузки ВГС. При его величине выше 600000 копий/мл риск прогрессирования фиброзного процесса в печени остается весьма вероятным.

При длительном наблюдении больного, прогноз неблагоприятного течения фиброза печени может быть построен либо на прямом определении его прогрессирующего течения, а также путем оценки очередности инфицирования и интервалом между поступлением патогенов, либо путем вычисления СПР ВИЧ/ВГС и оценки вирусной нагрузки ВГС, если на момент исследования имеется стабильное течение фиброзного процесса.

Таким образом, независимо от того, сколько времени пациент с суперинфекцией ВИЧ и ВГС находится под наблюдением врача, установив такой набор признаков как:

- (1) очередность инфицирования патогенами,
- (2) промежуток времени между инфицированием патогенами,
- (3) расчет СПР ВИЧ и ВГС по предлагаемой программе,
- (4) 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.

### **3.3. Информативные признаки суперинфекции ВИЧ и ВГС и этиотропная терапия при разных вариантах течения фиброза печени с учетом факторов риска**

Данный раздел исследований посвящен влиянию принципов формирования группы высокого риска прогрессирующего течения фиброзного процесса в печени на эффективность противовирусной терапии в отношении ВИЧ и ВГС при суперинфицировании этими вирусами.

Антиретровирусная терапия назначалась всем без исключения наблюдаемым пациентам. Известно, что антиретровирусная терапия носит комбинированный характер и предполагает одновременное использование нескольких групп препаратов, имеющих различную химическую структуру и различный механизм воздействия на ВИЧ. При этом есть все основания предполагать влияние АРВТ на прогрессирование фиброзного процесса в печени в связи с гепатотропными свойствами антиретровирусных препаратов. С этой точки зрения особый интерес приобретает исследование влияния отдельных препаратов для АРВТ на характер течения фиброза печени.

К числу использованных в данном исследовании препаратов принадлежат такие группы, как нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ - ламивудин, зидовудин, тенофовир, абакавир, фосфазид, эмтрицитабин), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ - эфавиренз), ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП - атазанавир, ритонавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир, дарунавир), ингибиторы интегразы ВИЧ (ИИ - ралтегравир, долутегравир). Результаты по влиянию отдельных групп препаратов для АРВТ в их различных сочетаниях на течение фиброза печени представлены в таблице 8, на рисунке 14.

Что касается групп по степени риска, то рассматривались 2 варианта: (1) группа высокого риска, (2) объединенная группа условного и неустановленного риска. Объединение 2-х последних групп связано с тем, что

пациенты группы условного риска включали только прогрессирующее течение, а группа неустановленного риска – только стабильное и регрессирующее течение, что облегчало определение межгрупповых различий при сравнении с группой высокого риска.

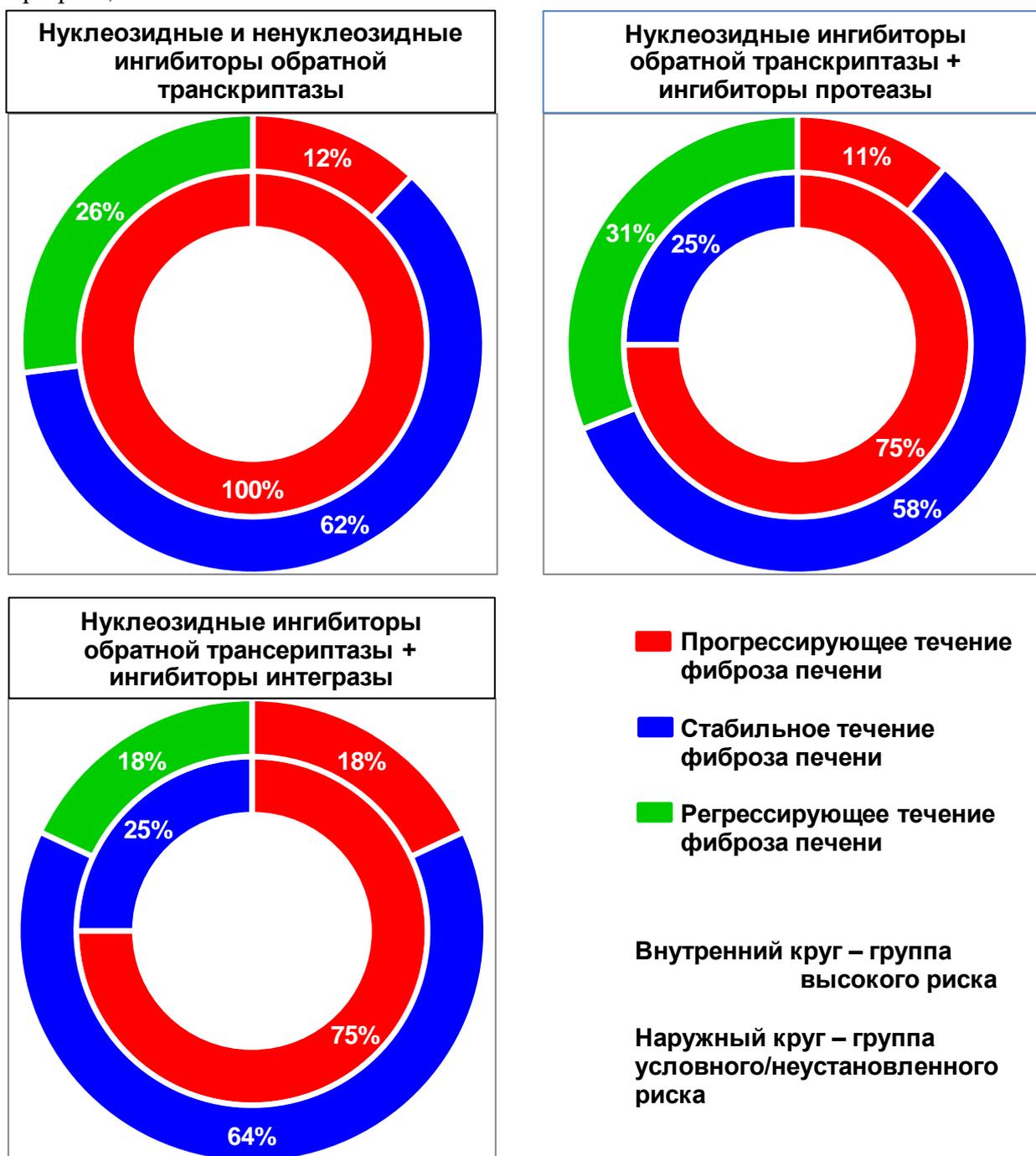
Как следует из данных таблицы 7, любые комбинации препаратов для антиретровирусной терапии достоверно различаются в группе высокого риска и в объединенной группе условного и неустановленного риска. Так, прогрессирующее течение фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГС в группе высокого риска при приеме АРВТ охватывало от 75% до 100% пациентов, а в группе условного риска – от 25% до 50%. В целом группа условного/неустановленного риска при сравнении с группой высокого риска с использованием критерия Пирсона для любой из 3-х схем АРВТ показывала достоверные различия.

**Таблица 7. Влияние антиретровирусной терапии (АРВТ) на частоту встречаемости разных вариантов течения фиброза печени у больных, суперинфицированных ВИЧ и ВГС, с учетом факторов риска**

Группа больных	Группа препаратов для АРВТ	Варианты течения фиброза печени (человек / %)			$\chi^2$	p
		Прогрессирующее течение	Стабильное течение	Регрессирующее течение		
Группа высокого риска, n = 36	НИОТ + ННИОТ	4 / 100%	-	-	-	-
	НИОТ + ИП	9 / 75%	3 / 25%	-	-	-
	НИОТ + ИИ	5 / 25%	15 / 75%	-	-	-
Группа условного и неустановленного риска, n = 169	НИОТ + ННИОТ	9 / 12%	45 / 62%	19 / 26%	45,884	<0,001
	НИОТ + ИП	8 / 11%	43 / 58%	23 / 31%	45,334	<0,001
	НИОТ + ИИ	4 / 18%	14 / 64%	4 / 18%	9,941	0,047

Примечание: n – число пациентов в группе;  $\chi^2$  – критерий Пирсона; p – вероятность различий между группами риска и условного/неустановленного риска при различных

комбинациях препаратов для АРВТ; серым цветом обозначена достоверность различий при  $p < 0,05$



**Рис. 14. Частота встречаемости разных вариантов течения фиброза печени при разной степени риска прогрессирования фиброза у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при использовании разных групп препаратов для антиретровирусной терапии**

В тех случаях, когда для лечения ВИЧ-инфекции использовалось сочетание нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ситуация в группе высокого риска усугублялась

особенно значительно. Частота встречаемости прогрессирующего фиброза печени при этой схеме АРВТ в группе высокого риска была абсолютной (100%). В группе условного риска ситуация была в значительной степени благоприятной, поскольку прогрессирование фиброза в этой группе регистрировалось у 12% пациентов. В группе неустановленного риска прогрессирующего течения печени, как уже отмечалось, не выявлялось вообще, при этом схема АРВТ в виде сочетания нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в 27% случаев сопровождалась регрессирующим течением фиброзного процесса в печени.

При сочетании нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами протеазы ВИЧ частота прогрессирования фиброза печени в группе высокого риска несколько снижалась (до 75%), но продолжала оставаться высокой. В группе условного риска частота прогрессирующего фиброзного процесса в печени незначительно снижалась (до 11%), а в группе неустановленного риска немного возрастала частота регистрации регрессирующего течения фиброза печени (до 31%).

Наконец, сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами интегразы ВИЧ в группе очень высокого риска сопровождалось развитием прогрессирующего течения на уровне 75%, а в группе условного риска увеличивалась до 18%. На этом же 18%-ном уровне определялось регрессирующее течение фиброза печени в группе неустановленного риска.

Таким образом, проведение антиретровирусной терапии во всех случаях сказывалось на степени прогрессирования-регрессии фиброзного процесса в печени. При этом для группы высокого риска наиболее оптимальным было назначение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с ингибиторами протеазы или с ингибиторами интегразы, для группы условного риска – назначение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с ингибиторами протеазы, для группы неустановленного риска также наиболее адекватной будет схема

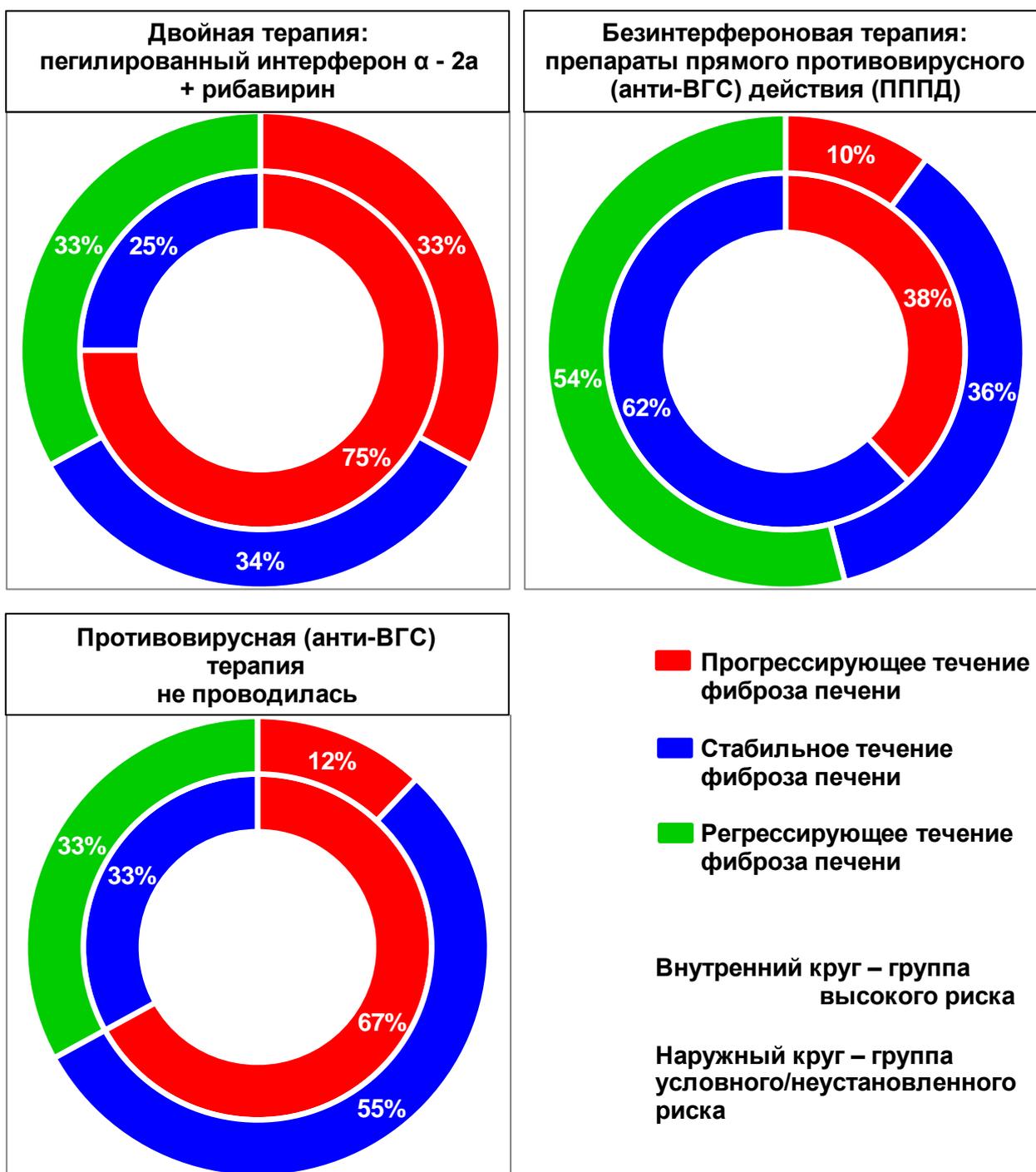
АРВТ, включающая нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы в комплексе с ингибиторами протеазы.

Аналогичным образом анализировалось влияние на течение фиброзного процесса противовирусной терапии вирусного гепатита С. Рассматривались два варианта лечения: двойная терапия - сочетание препаратов пегилированного интерферона  $\alpha$  (пегинтеферон-альфа-2а, цеpegинтеферон-альфа-2b) с рибавирином, а также безинтерфероновая схема с использованием препаратов только прямого действия на ВГС – grazoprevira и elbasvira, glecaprevira и pibrentasvir, sofosbuvira и daklatasvira (таблица 8, рисунок 15).

**Таблица 8. Влияние противовирусной терапии (ПВТ) на частоту встречаемости разных вариантов течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС, с учетом факторов риска**

Группа больных	Вид ПВТ-терапии	Варианты течения фиброза печени (человек/%)			$\chi^2$	p
		Прогрессирующее течение	Стабильное течение	Регрессирующее течение		
Группа высокого риска, n = 36	Двойная терапия	7 / 75%	2 / 25%	-	-	-
	ПППД	4 / 38%	5 / 62%	-	-	-
	ПВТ не проводилась	12 / 67%	6 / 33%	-	-	-
Группа условного и неустановленного риска, n = 169	Двойная терапия	2 / 34%	2 / 33%	2 / 33%	10,114	0,039
	ПППД	8 / 10%	27 / 36%	41 / 54%	26,012	<0,001
	ПВТ не проводилась	11 / 12%	49 / 55%	29 / 33%	16,765	0,002

Примечание: n – число пациентов в группе; ПППД – препараты прямого противовирусного действия, ПВТ – противовирусная терапия,  $\chi^2$  – критерий Пирсона; p – вероятность различий между группами риска и условного/неустановленного риска при различных вариантах применения препаратов для противовирусной анти-ВГС терапии; серым цветом обозначена достоверность различий при  $p < 0,05$



**Рис. 15. Частота встречаемости разных вариантов течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС при разной степени риска прогрессирования фиброза с использованием разных схем ПВТ**

Результаты, представленные в таблице и на рисунке, показывают несомненное преимущество схемы лечения с использованием препаратов прямого противовирусного действия в их влиянии на течение фиброза печени у пациентов, суперинфицированных ВИЧ и ВГС, независимо от степени риска, при этом у 107 пациентов анти-ВГС терапия не проводилась.

В группе высокого риска терапия пегилированным интерфероном  $\alpha$  и рибавирином повысила частоту встречаемости прогрессирующего фиброза печени по сравнению с пациентами с отсутствием противовирусной терапии с 67% до 75%. У пациентов, которым применялись препараты прямого противовирусного действия, наоборот, наблюдалось снижение частоты прогрессирования фиброза печени в 1,8 раза (с 67% до 38%).

Аналогичная ситуация зарегистрирована и в группе условного риска, в которой частота прогрессирующего фиброза по сравнению с отсутствием ПВТ увеличивалась с 12% до 33% при использовании двойной терапии и снижалась до 10% после безинтерфероновой терапии. В группе неустановленного риска, в которой основным критерием эффективности ПВТ служило регрессирующее течение фиброзных изменений, которое не изменялось по частоте встречаемости и оставалось на уровне 33% при использовании пегилированного интерферона  $\alpha$  и повышалось до 54% в случае применения препаратов прямого противовирусного действия.

Таким образом, группа высокого риска, сформированная в соответствии с очередностью суперинфицирования ВИЧ и ВГС и промежутком времени между инфицированием 5-10 лет, если первым патогеном был ВИЧ, а также группа условного риска, распознаваемая по вирусной нагрузке ВГС более 600000 копий/мл, позволяют не только диагностировать и прогнозировать прогрессирование фиброзного процесса в печени, но и планировать наиболее рациональный подход к выбору схемы антиретровирусной терапии при данной суперинфекции.

#### **3.4. Алгоритм распознавания степени риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС**

Согласно полученным данным, диагностирование и прогнозирование степени риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с

суперинфекцией ВИЧ и ВГС рекомендуется проводить в соответствии со сроками наблюдения больного, предусматриваемого алгоритмом сочетания определенных диагностических и лечебных мероприятий, основанного на результатах данного раздела исследований (рисунок 16).

Как следует из представленного алгоритма, все пациенты с суперинфекцией ВИЧ и ВГС целесообразно разделить на 2 группы: со сроком наблюдения менее 1 года и сроком наблюдения от года и более. При сроке наблюдения до 1 года прямо установить прогрессирующий, стабильный или регрессирующий характер течения фиброза печени не удастся, так как это требует довольно длительного врачебного контроля (не менее 1 года) в виде фиброэластометрии печени с определением стадии фиброзного процесса (в нашем случае по шкале METAVIR). Если же срок наблюдения более длительный, то при контроле стадии фиброзного процесса ориентируются на следующие данные: переход фиброза печени в течение 1 года на следующую стадию – прогрессирующий фиброз, сохранение в течение 1 года стадии фиброза печени – стабильный фиброз, возврат в течение 1 года на предыдущую стадию – регрессирующий фиброз.

Далее алгоритм прогнозирования прогрессирующего фиброза печени предусматривает серию диагностических исследований, включающей фибросканирование печени, сбор анамнестических данных по порядку инфицирования патогенами и интервале между их поступлением в организм, выполнение лабораторных исследований, включающих количественную ПЦР, гемометрию, биохимический и иммунологический анализ, расчет совокупного показателя риска (СПР). Все это позволяет отнести пациента в группу по степени риска.

В группу высокого риска прогрессирующего фиброза печени включают следующие категории пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС:

- пациенты с длительностью наблюдения более 1 года и прогрессирующим течением фиброза печени, если первый патоген ВИЧ, а интервал между поступлением патогенов 5-10 лет;

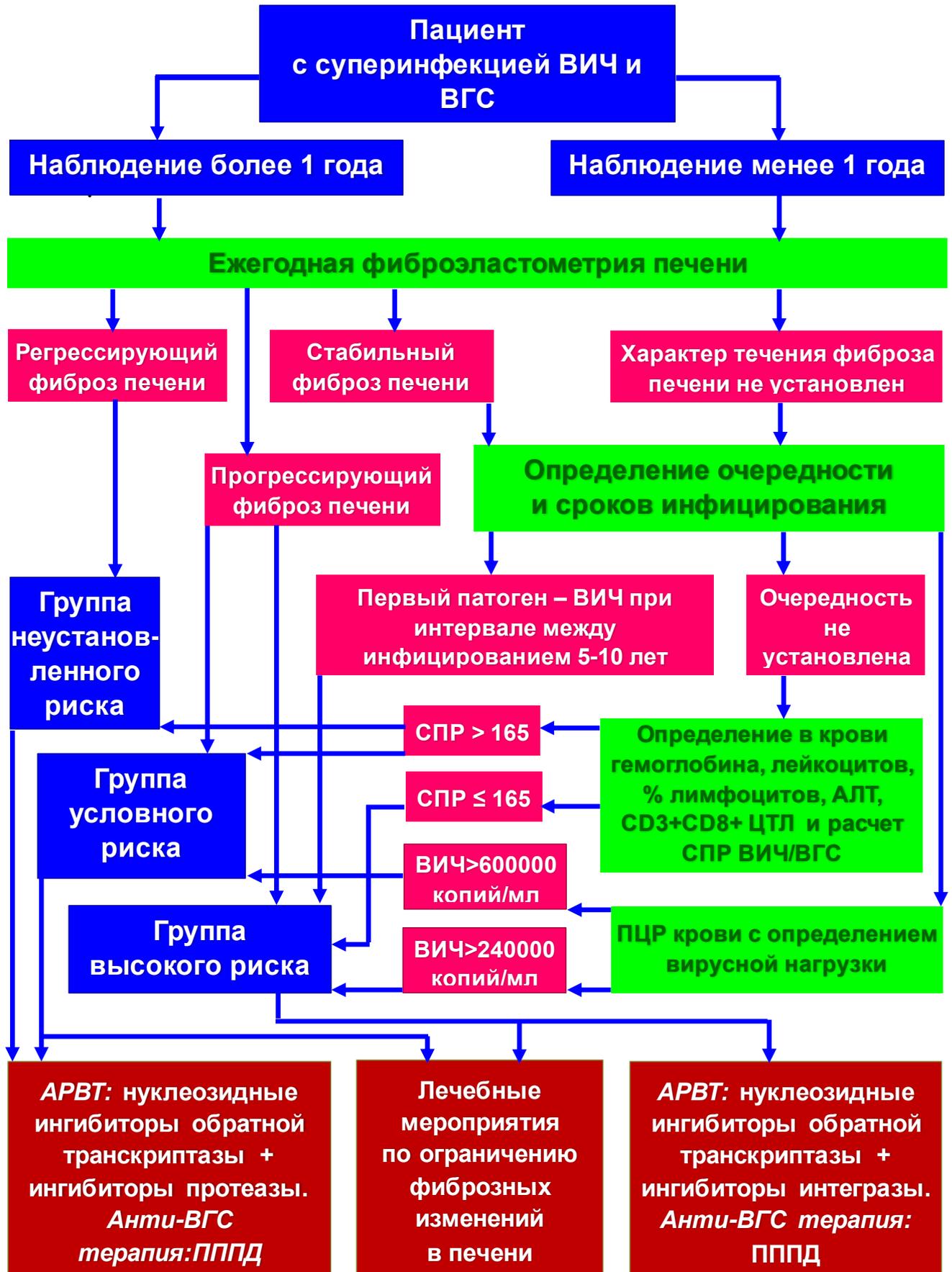


Рис. 16. Алгоритм диагностики и прогнозирования прогрессирующего фиброза печени для коррекции лечения при суперинфекции ВИЧ и ВГС

- пациенты с длительностью наблюдения более 1 года и стабильным течением фиброза печени при СПР  $\leq 165$ , если первый патоген ВИЧ, а интервал между поступлением патогенов 5-10 лет;

- пациенты с длительностью наблюдения менее 1 года при вирусной нагрузке ВГС  $> 240000$  копий/мл, а СПР  $\leq 165$ .

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

В группу условного риска прогрессирующего фиброза печени включают следующие категории пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС:

- пациентов с длительностью наблюдения более 1 года и прогрессирующим течением фиброза печени, если первый патоген ВИЧ, а интервал между поступлением патогенов менее 5 лет, или если первый патоген ВГС;

- пациентов с длительностью наблюдения менее 1 года, если вирусная нагрузка ВГС  $> 600000$  копий/мл, а СПР  $> 165$ .

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

В группу с неустановленным риском включают следующие категории пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС:

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

- пациенты с длительностью наблюдения более 1 года и стабильным течением фиброза печени при СПР > 165, если первый патоген ВИЧ, а интервал между поступлением патогенов менее 5 лет, или первый патоген ВГС;

- пациенты с длительностью наблюдения менее 1 года при СПР > 165, если первый патоген ВИЧ, а интервал между поступлением патогенов более 5 лет.

Пациентам с неустановленным риском прогрессирующего течения фиброза печени показано проведение антиретровирусной терапии с применением нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с ингибиторами протеазы, терапии ХГС препаратами прямого противовирусного действия.

### **Резюме к главе 3**

При анализе данных 205 пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС, были получены следующие результаты:

- Демографические показатели (пол, возраст, индекс массы тела) достоверно не влияли на характер течения фиброза печени.

- Диагностически значимыми и высоко информативными факторами по влиянию на течение фиброзного процесса служили порядок поступления патогенов в организм, в частности, ситуация, если первым патогеном был ВИЧ и если временной интервал между поступлением патогенов 5-10 лет.

- Диагностически значимые факторы позволили сформировать группу высокого риска по прогрессированию фиброзного процесса в составе 36 человек.

- Вирусная нагрузка ВИЧ и ВГС характеризовалась совершенно различными тенденциями при наличии факторов риска. В группе высокого риска вирусная нагрузка ВИЧ имела явную тенденцию к высоким значениям при стабильном течении фиброза печени, если первым патогеном был ВИЧ, а

если первым патогеном служит ВГС, то вирусная нагрузка ВГС, наоборот, снижалась.

- Среди гематологических показателей наблюдалась тенденция к росту гемоглобина при прогрессирующем течении фиброза печени, а также к умеренному падению числа лейкоцитов и росту относительного числа лимфоцитов.

- Среди биохимических показателей достоверный рост в группе высокого риска демонстрировали такие ферменты крови как АЛТ и АСТ.

- Среди иммунологических признаков информативность по особенностям группы риска проявили два показателя – абсолютное содержание в крови цитотоксических Т-лимфоцитов и иммунорегуляторный индекс, но эти различия были достоверными только при стабильном течении фиброза печени. Абсолютное число ЦТЛ при прогрессирующем течении имело тенденцию к снижению, а при стабильном течении было достоверно выше, в то время как ИРИ проявлял противоположные тенденции.

- Методом регрессионного анализа были установлены особенности группы высокого риска, которые описываются следующим уравнением: СПР ВИЧ и ВГС =  $0,584 + 0,187 * CD8 - 0,055 * АЛТ - 0,068 * Гемоглобин + 0,306 * Лейкоциты + 0,231 * Лимфоциты$ , где \* - знак умножения, CD8 – число CD8+ клеток\* $10^6/л$ , АЛТ – активность аланинаминотрансферазы в крови в ЕД/л, Гемоглобин – уровень гемоглобина в крови в г/л, Лейкоциты – число лейкоцитов\* $10^9/л$  в крови, Лимфоциты – процентное содержание лимфоцитов среди лейкоцитов крови. При подстановке значений этого показателя у конкретного пациента в уравнение регрессии вычислялась величина, обозначенная нами как Совокупный Показатель Риска (СПР) суперинфекции ВИЧ и ВГС. При значениях СПР ВИЧ и ВГС < 165 можно с очень высокой прогностической значимостью (AUC =0,986) отнести больного к группе риска.

- Проведение антиретровирусной терапии во всех случаях оказывало негативный эффект в отношении степени прогрессирования фиброзного

процесса в печени. При этом сочетание нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, а также этих препаратов с ингибиторами протеазы ВИЧ является абсолютно противопоказанным у пациентов, имеющих высокий риск прогрессирующего течения фиброзного процесса. С этой точки зрения несколько меньший риск наблюдался в группе с сочетанием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы. В группе с неустановленным риском наиболее благоприятным способом антиретровирусной терапии следует признать сочетание нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами протеазы ВИЧ, а наименее благоприятным - сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами интегразы ВИЧ.

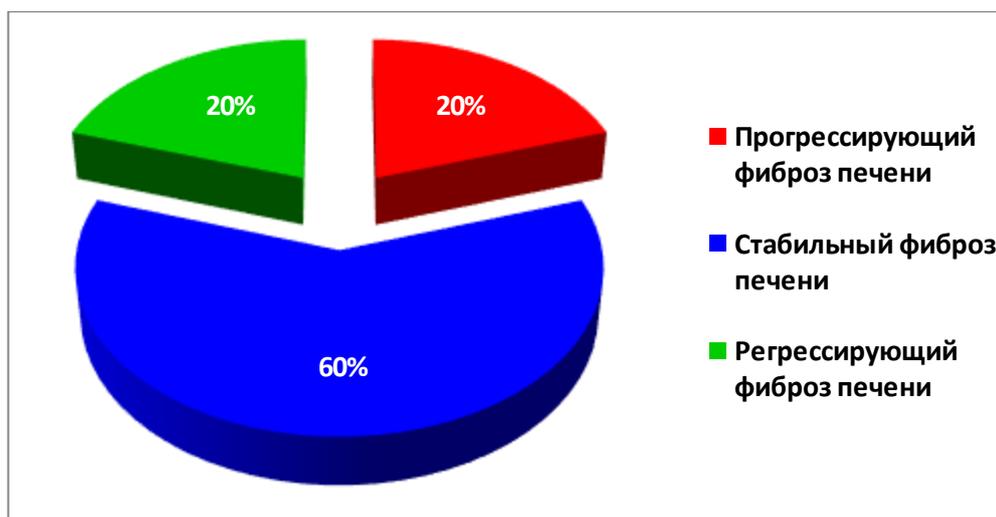
- Преимущество схемы лечения с использованием препаратов прямого противовирусного действия во влиянии на течение фиброза печени у пациентов, суперинфицированных ВИЧ и ВГС, не зависело от принадлежности к группе риска.

- Алгоритм распознавания степени риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС зависел от длительности наблюдения больного (до года или больше года) и предусматривал выход на планирование лечебных мероприятий.

## **Глава 4. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРИЗНАКИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ СУПЕРИНФЕКЦИИ ВИЧ и ВГВ**

### **4.1. Информативное значение демографических данных и клинико-эпидемиологических особенностей суперинфекции ВИЧ и ВГВ при разных вариантах течения фиброза печени**

Группа наблюдения при выполнении данного раздела исследований состояла из 30 пациентов, суперинфицированных ВИЧ и ВГВ. У этих больных был определен характер фиброзных изменений в печени по данным эластометрии печени с интервалом в 1 год. Результаты такого определения в группе пациентов с ВИЧ и ВГВ представлены на рисунке 17.



**Рис. 17. Соотношение частоты встречаемости различных вариантов течения фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГВ**

Как следует из рисунка 17, прогрессирующее и регрессирующее течение фиброза печени регистрировалось у наблюдаемых пациентов с одинаковой частотой (20%) при преобладании стабильного фиброза (60%), что примерно соответствует соотношению при суперинфицировании ВИЧ и ВГС, отмеченному в главе 3.

Далее рассматривалось информативное значение демографических данных пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ для развития различного характера течения фиброза печени. Сравнительная статистика для анализа частотных данных проводилась с использованием критерия Пирсона. Результаты данного исследования представлены в таблице 9.

**Таблица 9. Половозрастные признаки и индекс массы тела у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ при различном характере течения фиброза печени**

Демографические показатели		Характер течения фиброза печени (человек / %)			$\chi^2$	p
		прогрессирующий	стабильный	регрессирующий		
Пол	мужчины	6 / 25%	12 / 50%	6 / 25%	3,174	0,205
	женщины	-	6 / 100%	-		
Возраст	18-44 лет	6 / 22%	15 / 56%	6 / 22%	4,680	0,096
	45-59 лет	-	3 / 100%	-		
Индекс массы тела (ИМТ)	18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup>	-	4 / 100%	-	4,396	0,109
	25-29,9 кг/м <sup>2</sup>	5 / 100%	-	-		
	≥30 кг/м <sup>2</sup>	-	13 / 62%	8 / 38%		

Примечание:  $\chi^2$  - критерий Пирсона, p – вероятность различий в распределении данных для каждого фактора в соответствии с течением фиброза печени

Сравнительный анализ демографических данных пациентов на статистическом уровне не выявил значения пола, возраста или индекса массы тела в качестве факторов риска развития прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ.

Аналогичное исследование проводилось по определению значения клинико-эпидемиологических признаков суперинфекции ВИЧ и ВГВ для характера течения фиброза печени (таблица 10, рисунки 18-19). В качестве клинико-эпидемиологических признаков рассматривались такие факторы, как стадия ВИЧ-инфекции, сопутствующие синдромы алкогольной зависимости и зависимости от психоактивных веществ, стадия фиброза

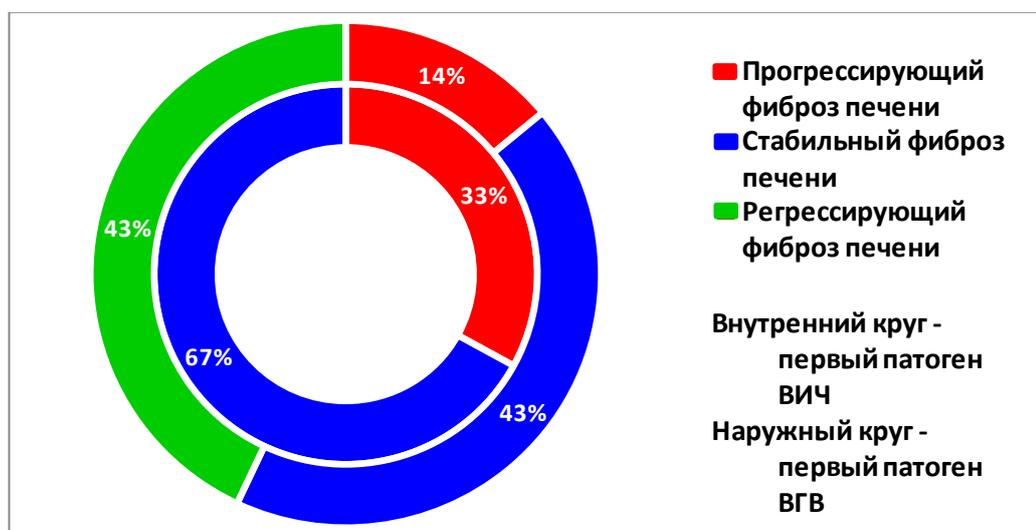
печени, очередность инфицирования ВИЧ и ВГВ, промежуток между попаданием возбудителей, если первый патоген ВИЧ или ВГВ.

**Таблица 10. Клинико-эпидемиологические признаки у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ при различном характере течения фиброза печени**

Клинико-эпидемиологические признаки		Характер течения фиброза печени (человек / %)			$\chi^2$	p
		прогрессирующий	стабильный	регрессирующий		
Стадия ВИЧ-инфекции	3	1 / 33%	2 / 67%	0	7,929	0,243
	4А	3 / 11%	18 / 67%	6 / 22%		
Синдром алкогольной зависимости	есть	1 / 3%	1 / 3%	0	1,653	0,438
	нет	4 / 13%	16 / 54%	8 / 27%		
Синдром зависимости от психоактивных веществ	есть	3 / 17%	9 / 50%	6 / 33%	0,990	0,610
	нет	3 / 25%	9 / 75%	0		
Стадия фиброза печени	F0	3 / 50%	3 / 50%	0	9,711	0,069
	F2	2 / 33%	3 / 50%	1 / 17%		
	F3	1 / 17%	5 / 83%	0		
	F4	0	8 / 67%	4 / 33%		
Порядок инфицирования (первый патоген)	ВИЧ	3 / 33%	6 / 67%	-	11,64	0,023
	ВГВ	3 / 14%	9 / 43%	9 / 43%		
Промежуток между попаданием возбудителей, если ВИЧ первый патоген	От 5 до 10 лет	3 / 33%	6 / 67%	-	10,03	0,048
Промежуток между попаданием возбудителей, если ВГВ первый патоген	От 1 до 5 лет	-	-	3 / 100%		
	От 5 до 10 лет	-	3 / 33%	6 / 67%		
	>10 лет	3 / 33%	6 / 67%	-		

Примечание:  $\chi^2$  - критерий Пирсона, p – вероятность различий в распределении данных для каждого фактора в соответствии с течением фиброза печен, серым цветом выделена достоверность распределения данных при p < 0,05

Из данных таблицы следует, что при суперинфекции ВИЧ и ВГВ среди всех проанализированных факторов риска достоверное информативное значение для прогрессирования фиброзного процесса в печени имеют очередность инфицирования ВИЧ и ВГВ, а также промежуток времени между попаданием возбудителей при разном порядке инфицирования. Следует подчеркнуть при этом, что данный результат исследований характеризуется абсолютной новизной.



**Рис. 18. Частота встречаемости вариантов течения фиброза печени в зависимости от очередности инфицирования ВИЧ и ВГВ**

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%, то есть ситуация была значительно благоприятней с точки зрения угрозы прогрессирования фиброзных изменений.

Далее проводилась оценка временных промежутков между попаданием ВИЧ и ВГВ в организм пациентов при разной очередности инфицирования,

также имеющих статистически достоверное значение при суперинфекции ВИЧ и ВГВ. Поскольку при данном варианте суперинфекции неблагоприятная ситуация, при которой первым патогеном был ВИЧ, в наших исследованиях встречалась только в одном временном промежутке (1 - 5 лет), то представленный на рисунке 19 график касался только случаев, когда первым патогеном был вирус гепатита В.



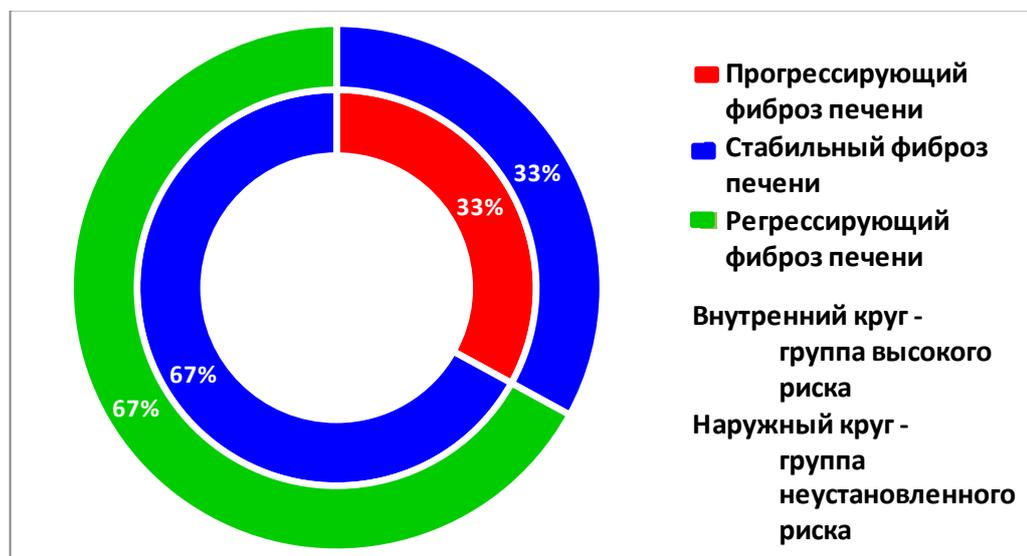
**Рис. 19. Частота встречаемости вариантов течения фиброза печени при разных промежутках между попаданием возбудителей, если первым патогеном был ВГВ**

В анализируемой ситуации (первый патоген ВГВ) наблюдалось более высокое разнообразие диапазонов интервалов между попаданием возбудителей – 1-5 лет, 5-10 лет, более 10 лет. Наименее благоприятным оказался промежуток более 10 лет, при котором регистрировалась ситуация, полностью соответствующая рассмотренной для первичного поступления ВИЧ с интервалом 5-10 лет. При всех других интервалах между суперинфицированием и первичности ВГВ прогрессирующего течения фиброза печени не регистрировалось вообще, а частота регрессирующего течения фиброзного процесса составляла от 67 до 100%.

Таким образом, среди изученных демографических и клинико-эпидемиологических признаков, статистически значимо влияющих на

особенности течения фиброза печени у больных ВИЧ и ВГВ, к факторам риска прогрессирования фиброзного процесса с высокой степенью достоверности можно отнести: (1) порядок инфицирования ВИЧ и ВГВ, если первым патогеном служит ВИЧ; (2) временной интервал между попаданием возбудителей более 10 лет, если первым патогеном был ВГВ.

Если сравнить результаты, полученные при относительно долгосрочном наблюдении пациентов с сочетанным инфицированием ВИЧ с ВГС и ВИЧ с ВГВ, то и в том, и в другом случаях ведущее и наименее благоприятное значение для развития фиброзного поражения печени приобретает порядок инфицирования, в частности, условие, когда первым патогеном служит ВИЧ. Имеют значение и сроки инфицирования. При суперинфицировании ВИЧ и ВГС наименее благоприятным являлся промежуток между поступлением патогенов 5-10 лет, если первым патогеном служил ВИЧ, а при суперинфицировании ВИЧ и ВГВ – такой же промежуток, если первым патогеном служил ВИЧ, и промежуток более 10 лет, но, если первым патогеном являлся ВГВ.



**Рис. 20. Частота встречаемости вариантов течения фиброза печени в группе риска и вне группы риска при суперинфекции ВИЧ и ВГВ**

Среди всех наблюдаемых пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ указанным критериям соответствовали 18 человек, которые и составили

группу высокого риска. Остальные 12 пациентов критериям риска, связанным с порядком суперинфицирования ВИЧ и ВГВ, не соответствовали и были отнесены в группу неустановленного риска. При суперинфекции ВИЧ и ВГВ не удалось отдельно выделить группу условного риска, как это было сделано при суперинфекции ВИЧ и 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 вообще.

Сравнение 2-х групп пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ по степени риска (групп высокого риска и неустановленного риска) представлено на рисунке 20.

Рисунок показывает полностью противоположные тенденции по развитию неблагоприятного течения фиброза печени в группе высокого риска и в группе неустановленного риска. Если в группе высокого риска частота встречаемости прогрессирующего течения фиброзного процесса составляла 33%, то у остальных пациентов наиболее часто наблюдалось регрессирующее течение фиброза при полном отсутствии прогрессирования фиброзных изменений. Эти результаты лишней раз доказывают адекватность отбора факторов риска, которые при суперинфекции ВИЧ и ВГВ были установлены впервые, а также целесообразность выделения группы высокого риска по установленным критериям.

#### **4.2. Информативное значение клинико-лабораторных признаков суперинфекции ВИЧ и ВГВ при разных вариантах течения фиброза печени с учетом степени риска прогрессирующего фиброза**

В данном разделе на примере исследования клинико-лабораторных данных проводился анализ эффективности принципа формирования группы высокого риска из числа больных, суперинфицированных ВИЧ и ВГВ, в

соответствии с очередностью и интервалом поступления вирусных возбудителей в организм человека.

В качестве клинико-лабораторных признаков суперинфекции ВИЧ и ВГВ, потенциально способных проявлять взаимосвязь с течением фиброзного процесса, как и в предыдущей главе, рассматривались вирусная нагрузка ВИЧ и ВГВ, биохимические тесты, показатели клинического анализа крови и иммунологические данные пациентов изучаемых групп при стабильном течении фиброза печени, поскольку сам факт наличия прогрессирующего течения уже само по себе позволяло отнести пациента к группе высокого риска, а регрессирующего течения – к группе неустановленного риска.

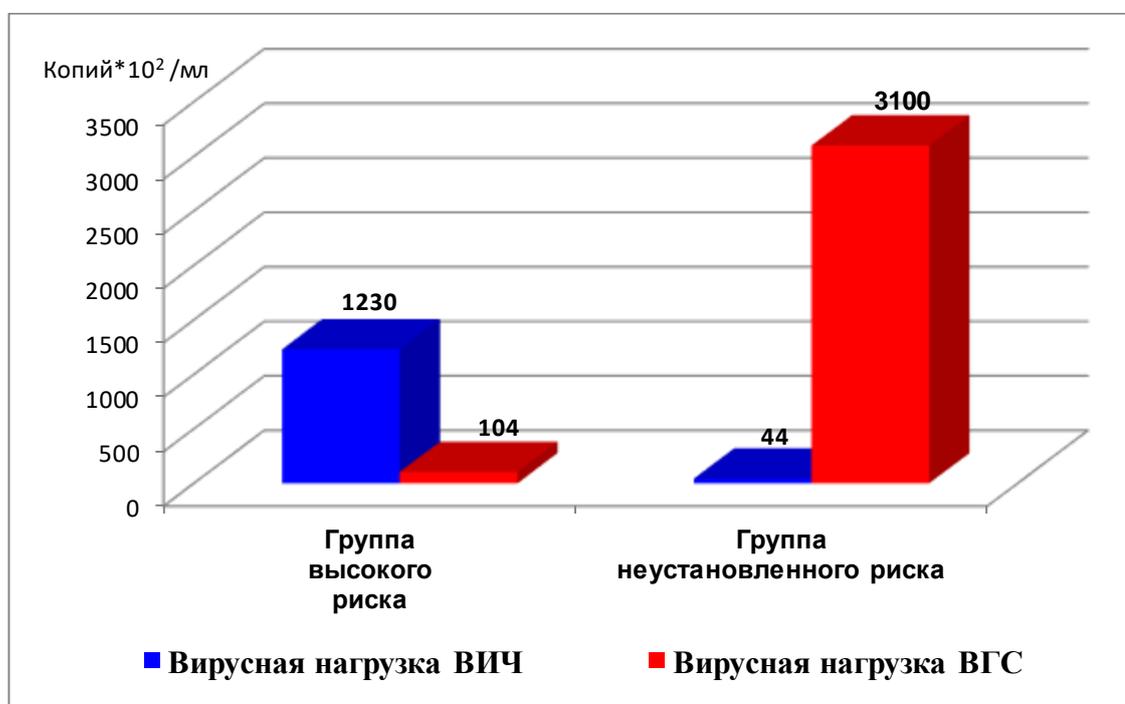
Результаты сравнительной оценки вирусных нагрузок ВИЧ и ВГВ в группе высокого риска и альтернативной группе показаны в таблице 11 и на рисунке 21.

**Таблица 11. Вирусная нагрузка ВИЧ и ВГВ в крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ в соответствии с характером течения фиброза печени и степенью риска прогрессирования фиброза**

Группа	Показатели вирусной нагрузки	Медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль)			Критерии Манна-Уитни
		Прогрессирующее течение фиброза печени	Стабильное течение фиброза печени	Регрессирующее течение фиброза печени	р
Группа высокого риска, n = 18	ВИЧ (копии/мл)	749,5 (104; 21607,5)	1230 (749,5; 17000000)	0	-
	ВГВ (копии/мл)	89 (0; 87140)	104 (77; 17263)	0	-
Группа неустановленного риска, n = 12	ВИЧ (копии/мл)	0	44 (20; 50)	85 [50; 402]	0,001
	ВГВ (копии/мл)	0	3100 [26; 12400]	20 [0; 13400]	0,519

Примечание: n – число пациентов в группе; р – вероятность различий между группами высокого риска и неустановленного риска при стабильном течении фиброза печени; серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при  $p < 0,05$

Как показывают данные таблицы 11 и рисунок 22, сравнению подвергались данные только при стабильном течении фиброза печени как единственном варианте, зарегистрированном в обеих группах. Достоверной значимостью обладал только показатель вирусной нагрузки ВИЧ, который был достоверно ниже в группе неустановленного риска в ситуации, когда ВИЧ был первым патогеном, поступавшим в организм суперинфицированного пациента. Вирусная нагрузка ВГВ проявляла противоположные тенденции, но из-за выраженного разброса данных эти различия не носили достоверного характера.



**Рис. 21. Вирусная нагрузка ВИЧ и ВГВ в крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ/ВГВ в соответствии со степенью риска прогрессирования фиброза печени при его стабильном течении**

На следующем этапе подобной оценке у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ подвергались данные рутинных лабораторных исследований, включающие наиболее информативные (по данным литературы) показатели клинического и биохимического анализа крови.

Совокупность результатов определения этих параметров крови у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ и их статистической обработки с

использованием критерия Манна-Уитни для выявления различий между группами высокого и неустановленного риска представлены в таблице 12 и на рисунках 22-23. Статистическому сравнению подвергались данные только при стабильном течении фиброза печени, которое, в отличие от прогрессирующего и регрессирующего течения, отмечалось в обеих группах.

**Таблица 12. Данные клинического и биохимического анализа крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ в соответствии с характером течения фиброза печени и степенью риска прогрессирования фиброза**

Группа	Показатели вирусной нагрузки	Медиана (1-й квартиль, 3-й квартиль)			Критерий Манна-Уитни
		Прогрессирующее течение фиброза печени	Стабильное течение фиброза печени	Регрессирующее течение фиброза печени	Р
1	2	3	4	5	6
Группа высокого риска, n = 18	Гемоглобин, г/л	157 (143,5; 164,0)	133 (107; 153)	-	-
	Тромбоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	260 (143; 276)	191 (95; 223)	-	-
	Лейкоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	8,9 (4,9; 9,2)	5,7 (4,2; 5,8)	-	-
	Лимфоциты, %	47 (20,8; 52,5)	21,7 (19,6; 22,1)	-	-
	Аланинаминотрансфераза	78,4 (63,6; 96,8)	54,2 (36,3; 88,6)	-	-
	Аспартатаминотрансфераза	36,1 (35,3; 62,5)	62,2 (36,8; 88,7]	-	-
	γ-глутамилтранспептидаза	149,5 (92,0; 169,4)	189,3 (34,6; 224,2)	-	-
	Щелочная фосфатаза	221,5 (166; 259)	161 (142; 171)	-	-
	Общий белок, г/л	78,7 (74,2; 81,6)	73,8 (70,8; 85,7)	-	-
	Альбумин, г/л	41,6 (39,7; 43,0)	40,2 (39,5; 44,1)	-	-
	Общий билирубин,	18 (15,0; 27,8)	12,2 (3,9; 26,2)	-	-
	Холестерин, ммоль/л	4,9 (3,8; 5,9)	4,5 (3,0; 9,6)	-	-
	Глюкоза, ммоль/л	4,2 (4,1; 5,9)	6,7 (4,0; 7,6)	-	-
Мочевина, ммоль/л	4,1 (3,8; 5,0)	5,9 (3,6; 7,5)	-	-	

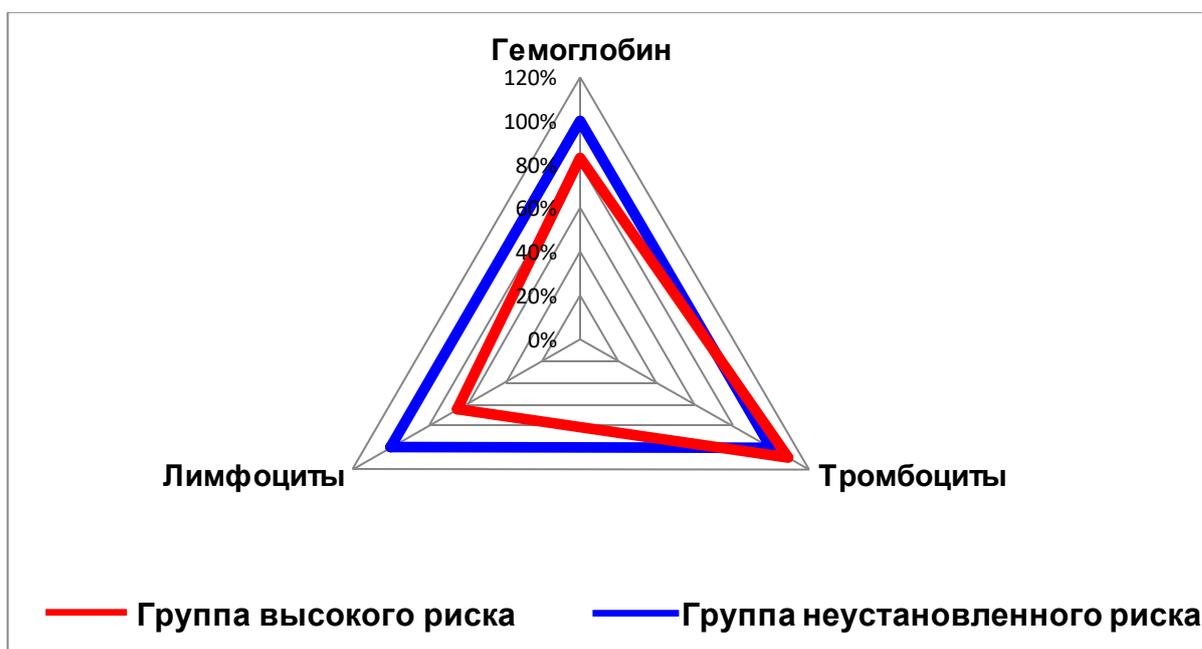
Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6
	Креатинин, мкмоль/л	110,5 (79,2; 113,5)	84,6 (73; 128)	-	-
Группа неус- танов- лен- ного риска, n = 12	Гемоглобин, г/л	-	144 (132; 173)	146 (98; 150)	0,005
	Тромбоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	-	108 (79; 153)	160 (156; 183)	0,049
	Лейкоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	-	7,7 (3,8; 7,9)	5,7 (5,6; 7,2)	0,352
	Лимфоциты, %	-	34,4 (28,3; 36,6)	33,2 (30,1; 40,5)	0,020
	Аланинамино- трансфераза (АЛТ), ЕД/л	-	46,3 (41,9; 80,2)	111,6 (43,8; 138,1)	0,998
	Аспартатами- но-трансфераза (АСТ), ЕД/л	-	68,1 (54,7; 113,6)	62,3 (36,8; 69,3)	0,019
	γ-глутамил- транспептидаза (ГГТ), ЕД/л	-	142 (109,8; 175,1)	50,1 (42,8; 64,4)	0,177
	Щелочная фосфатаза (ЩФ), ЕД/л	-	178 (122,7; 183,2)	199 (197,6; 261,0)	0,015
	Общий белок, г/л	-	84,7 (73,3; 85,4)	77,5 (59,7; 79,8)	0,352
	Альбумин, г/л	-	36,9 (29,2; 39,9)	37,3 (34,4; 37,9)	0,088
	Общий билирубин,	-	13,9 (6,7; 15,5)	11,3 (10,9; 17,8)	0,352
	Холестерин, ммоль/л	-	3,7 (3,4; 3,8)	5,1 (4,0; 5,6)	0,642
	Глюкоза, ммоль/л	-	4,6 (4,5; 7,6)	5,4 (5,3; 5,6)	0,002
	Мочевина, ммоль/л	-	4,5 (3,6; 4,5)	6,4 (5,5; 6,7)	<0,001
	Креатинин, мкмоль/л	-	82,3 (80,3; 32,9)	91,9 (86,0; 100,3)	0,005

Примечание: n – число пациентов в группе; p – вероятность различий между группами высокого риска и неуставленного риска при стабильном течении фиброза печени, серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при p < 0,05

Как показывают полученные результаты, среди 15 показателей, использованных для выявления эффективности определения принципов

формирования группы высокого риска, признаками межгрупповых различий при суперинфекции ВИЧ и ВГВ при стабильном течении фиброза печени оказались 3 показателя клинического анализа крови (уровень гемоглобина, число тромбоцитов и процент лимфоцитов среди лейкоцитов крови) и 5 биохимических показателей (активность аспартатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы крови, а также уровни в крови глюкозы, мочевины и креатинина).

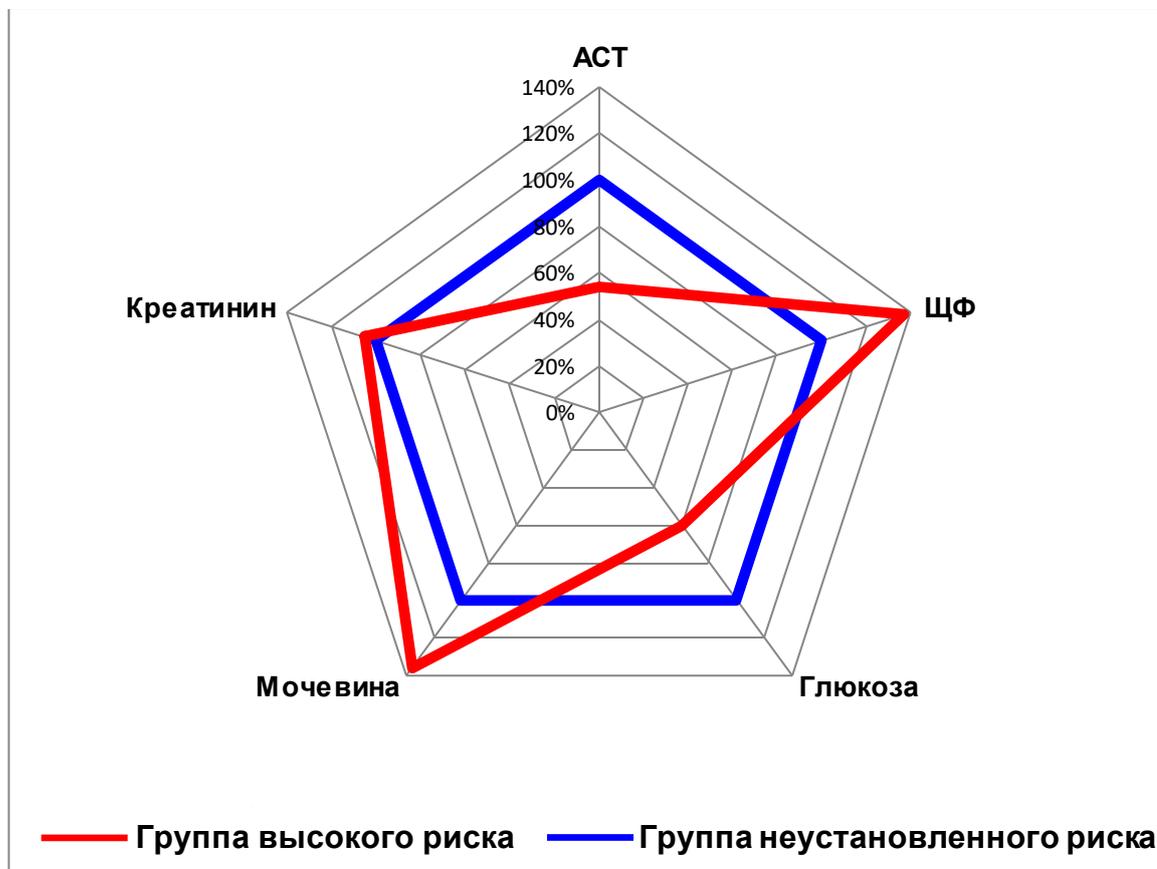


**Рис. 22. Проценты отклонения информативных показателей гемограмм в группе высокого риска от таковых в группе неустановленного риска у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ**

Как видно на рисунке 22, число тромбоцитов крови в группе высокого риска было выше, чем в отсутствие факторов риска, а уровень гемоглобина и процент лимфоцитов – достоверно ниже.

Что касается биохимических показателей (рисунок 23), то при стабильном течении фиброза печени в группе риска отмечены более низкие значения активности АСТ и содержания глюкозы в крови, а показатели активности щелочной фосфатазы, содержания мочевины и креатинина в крови – более высокие. При этом следует подчеркнуть, что, кроме

ферментных систем, все отмеченные признаки носили суррогатный характер, то есть лишь косвенно отражали патогенез фиброзного процесса в печени.



**Рис. 23. Проценты отклонения информативных биохимических показателей крови в группе высокого риска от таковых в группе неустановленного риска у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ**

В таблице 13 и на рисунке 24 представлены результаты исследования иммунологических показателей, широко используемых для рутинной характеристики иммунологических сдвигов при ВИЧ-инфекции.

К числу этих показателей относились относительное и абсолютное содержание в крови Т-лимфоцитов с фенотипами  $CD3^+CD4^+$  (Т-хелперов) и  $CD3^+CD8^+$  (цитотоксических Т-лимфоцитов), а также их соотношение – иммунорегуляторный индекс (ИРИ).

Как показывают данные таблицы и рисунка, все использованные иммунологические показатели выявляли достоверные различия между группами риска и неустановленного риска у пациентов, суперинфицированных ВИЧ и ВГВ.

**Таблица 13. Иммунограммы крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ в соответствии со степенью риска прогрессирования фиброза**

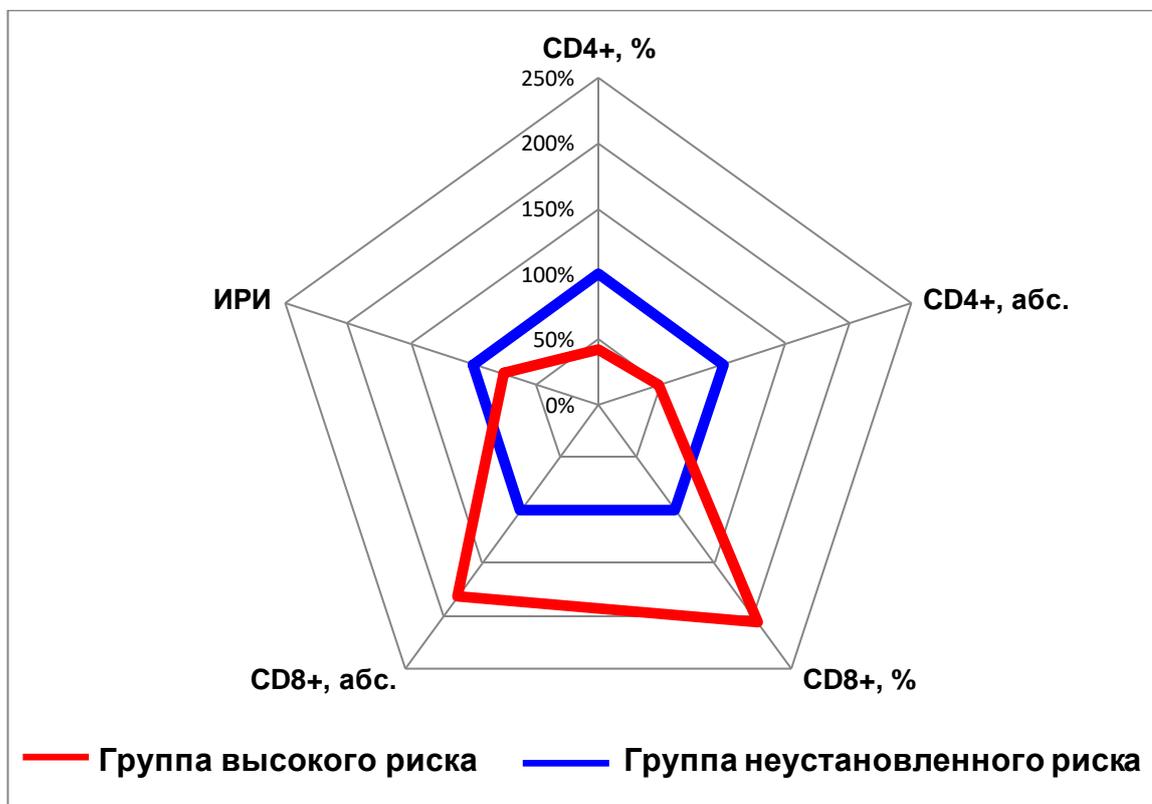
Группа	Показатели вирусной нагрузки	Медиана (1-й квартиль, 3-й квартиль)			Критерий Манна-Уитни
		Прогрессирующее течение фиброза печени	Стабильное течение фиброза печени	Регрессирующее течение фиброза печени	p
Группа риска, n = 21	CD4 <sup>+</sup> , %	23,5 (18; 24)	23 (18; 28)	-	-
	CD4 <sup>+</sup> , абс	396 (394; 436)	436,5 (384; 479)	-	-
	CD8 <sup>+</sup> , %	58,5 (58,0; 61,0)	61,5 (58; 65)	-	-
	CD8 <sup>+</sup> , абс	1072 (972; 1200)	1200 (975; 1425)	-	-
	ИРИ	0,48 (0,38; 0,54)	0,38 (0,28; 0,49)	-	-
Группа неустановленного риска, n = 193	CD4 <sup>+</sup> , %	-	43 (28; 45)	27 (16; 31)	0,005
	CD4 <sup>+</sup> , абс	-	818 (141; 1003)	415 (377; 532)	<0,001
	CD8 <sup>+</sup> , %	-	30 (29,0; 36,8)	49,5 (48; 57)	0,001
	CD8 <sup>+</sup> , абс	-	691 (557; 883)	850 (776; 924)	0,001
	ИРИ	-	0,50 (0,48; 0,64)	0,70 (0,58; 1,45)	0,031

Примечание: n – число пациентов в группе; p – вероятность различий между группами высокого риска и неустановленного риска при стабильном течении фиброза печени, серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при p<0,05

Так, и относительное, и абсолютное содержание Т-хелперов (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>) в крови, как и иммунорегуляторный индекс, при стабильном течении фиброза печени в группе высокого риска были достоверно ниже, особенно, Т-хелперов – в 2,1–2,4 раза. Число цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), наоборот, в группе высокого риска было выше – в 1,8-2 раза.

Иными словами, у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ при условии, что первым патогеном служит ВИЧ, а промежуток между поступлением патогенов в организм составляет 5-10, или первым патогеном служит ВГВ, а промежуток между суперинфицированием более 10 лет (группа высокого риска), возникает ситуация неблагоприятного течения как

ВИЧ-инфекции в виде более выраженного дефицита числа Т-хелперов, так и вирусного гепатита В в виде более выраженного эффекта цитотоксического повреждения печени.



**Рис. 24. Процент отклонения показателей иммунограмм крови у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ в соответствии со степенью риска прогрессирования фиброза печени**

Основываясь на совокупности полученных данных, был проведен регрессионный анализ с построением уравнения линейной регрессии, где указанные показатели служили независимыми переменными, характер фиброза печени был использован в качестве зависимой переменной, а критерием отбора данных служила принадлежность пациента к группе риска. В результате такого анализа было получено уравнение регрессии следующего вида:

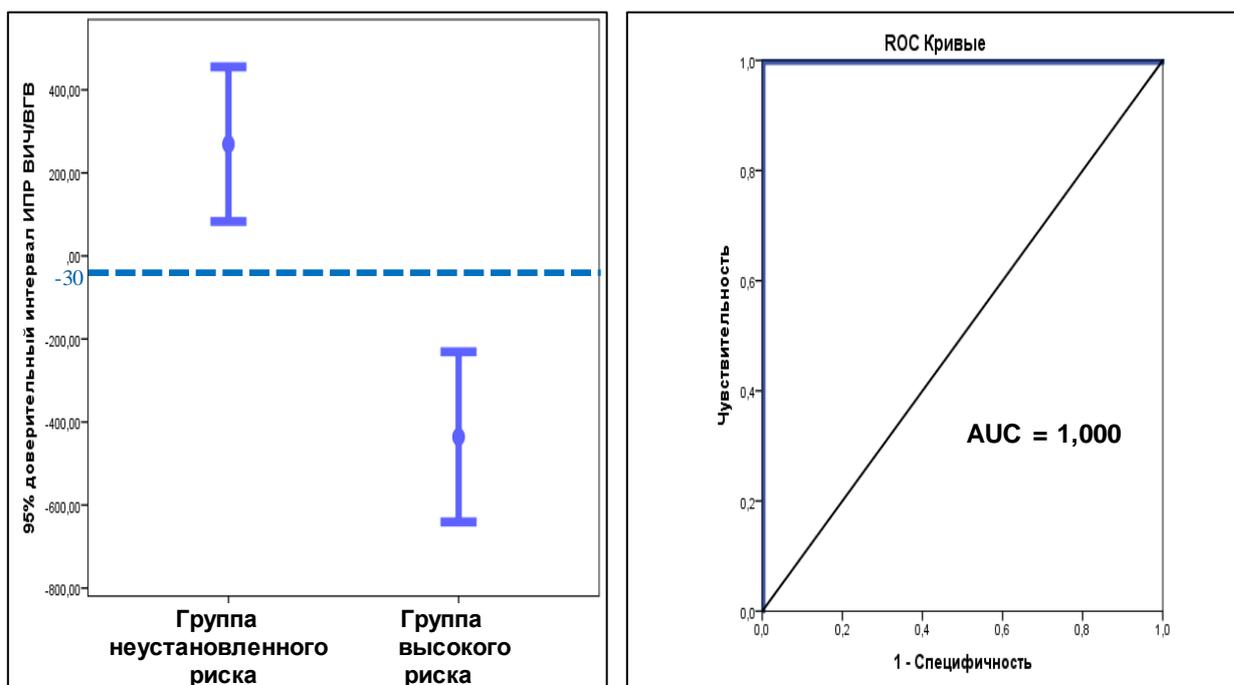
$СПР\ ВИЧ\ и\ ВГВ = 4,25 - 0,448 * ВН\ ВИЧ + 1 * CD4 - 1,284 * Тромбоциты,$   
 где \* - знак умножения, ВН ВИЧ – вирусная нагрузка вируса

иммунодефицита человека, CD4 – число CD4+ клеток\* $10^6$ /л, Тромбоциты – число тромбоцитов крови\* $10^9$ /л.

При подстановке значений этих показателей у конкретного пациента в уравнение регрессии вычислялась величина, обозначенная нами как Совокупный Показатель Риска (СПР) при суперинфекции ВИЧ и ВГВ.

Как следует из формулы, для вычисления СПР ВИЧ и ВГВ используется совершенно иной набор показателей, чем для вычисления СПР ВИЧ и ВГС, как это было показано в главе 3.

На рисунке 25 представлены 95% доверительные интервалы Совокупного Показателя Риска (СПР ВИЧ и ВГВ) для группы высокого риска и группы неустановленного риска, а также результаты определения прогностической значимости этого показателя путем построения ROC-кривой, отражающей уровень линейной регрессии как соотношения между чувствительностью и специфичностью теста. Критерием диагностической значимости теста служила величина площади под ROC-кривой (AUC) в диапазоне  $>0,6$ .



**Рис. 25. 95% доверительный интервал значений СПР у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ в зависимости от степени риска прогрессирования фиброза печени, а также прогностическая значимость СПР по ROC-кривой**

Как следует из рисунка, 95% доверительные интервалы Совокупного Показателя Риска при ВИЧ и ВГВ в группе высокого риска и группе неустановленного риска значительно отличаются друг от друга: в группе риска значения СПР не превышают -30 (пунктирная линия) при максимальной прогностической значимости в единицах площади под ROC-кривой ( $AUC = 1,0$ ).

Таким образом, чтобы определить реальный риск развития прогрессирующего фиброзного процесса в печени существует два условия. Первое условие возможно только при длительном нахождении пациента с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ под наблюдением врача, поскольку в этом случае для того, чтобы отнести больного в группу риска, достаточно установить в анамнезе очередность поступления патогенов и промежуток времени между инфицированием. В то же время, если пациент находится под наблюдением менее 1 года, определение его принадлежности к группе высокого риска возможно с помощью ряда лабораторных показателей (вирусная нагрузка ВИЧ, абсолютное число CD4+ Т-лимфоцитов, число тромбоцитов в крови), вычислив СПР ВИЧ и ВГВ по предложенной формуле и убедившись, что значения этого показателя превышают -30.

Можно предполагать, что определение принадлежности больного группе высокого риска окажется очень важным с позиций планирования противовирусной терапии у суперинфицированных пациентов.

#### **4.3. Информативные признаки суперинфекции ВИЧ и ВГВ и этиотропная терапии при разных вариантах течения фиброза печени с учетом факторов риска**

Все 30 пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ получали антиретровирусную терапию с использованием препаратов двойного (антиВИЧ и антиВГВ) действия (АРВТ). Среди возможных сочетаний препаратов для АРВТ использовались следующие комбинации: (1)

нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ - ламивудин, тенофовир) + ненуклеозидные (эфавиренз) – у 6 человек; (2) НИОТ (ламивудин, тенофовир) + ингибиторы протеазы (ритонавир, дарунавир, лопинавир/ритонавир) – у 21 человека; (3) НИОТ (тенофовир, эмтрицитабин) + ингибиторы интегразы (долутегравир) – у 3 человек.

Результаты оценки влияния схемы антиретровирусной/анти-ВГВ терапии на характер течения фиброза печени представлены в таблице 14 и на рисунке 26.

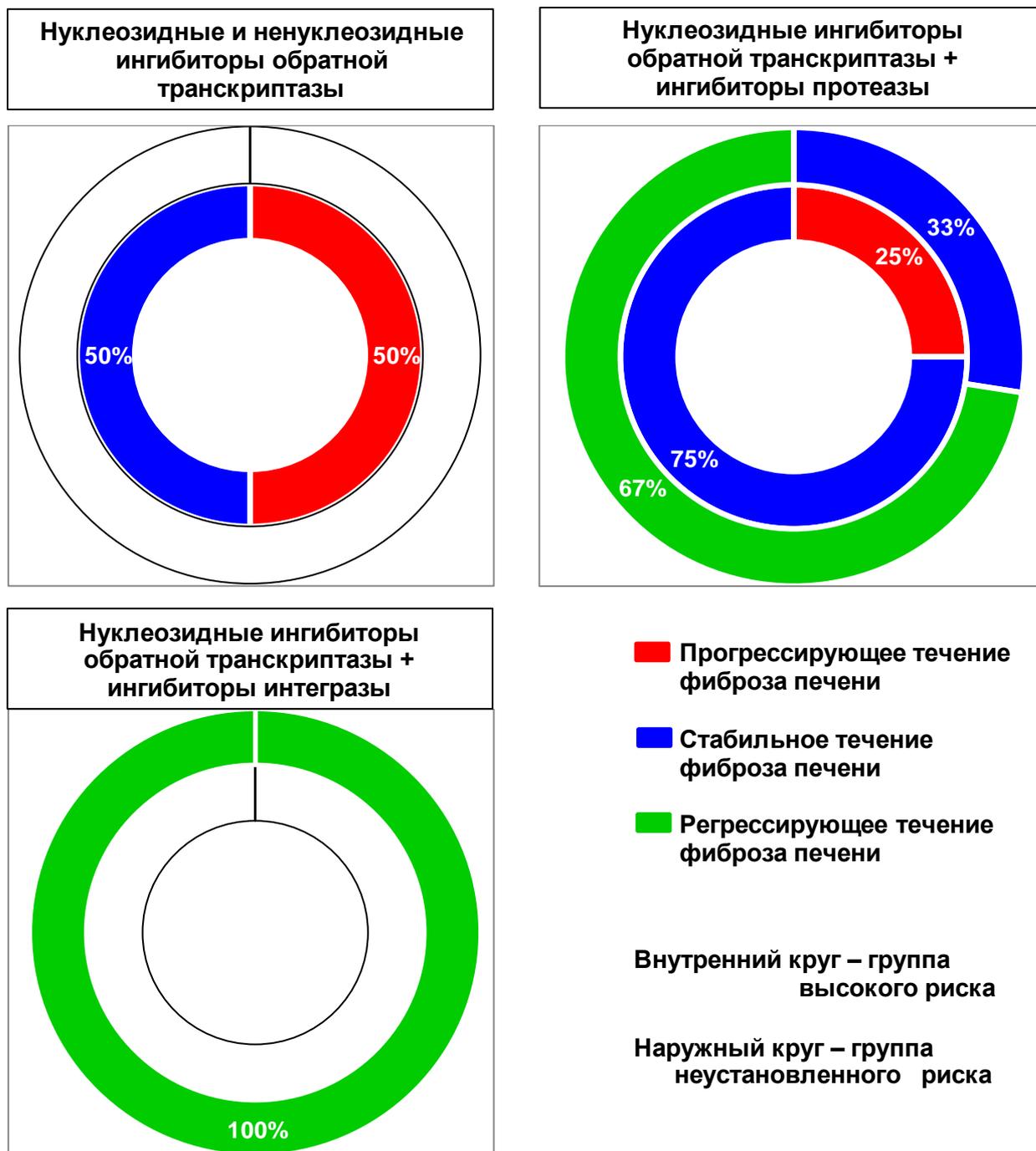
**Таблица 14. Влияние антиретровирусной терапии (АРВТ) на частоту встречаемости разных вариантов течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ с учетом степени риска**

Группа больных	Группа препаратов для АРВТ	Характер течения фиброза печени (человек / %)			$\chi^2$	p
		Прогрессирующее течение фиброза печени	Стабильное течение фиброза печени	Регрессирующее течение фиброза печени		
Группа высокого риска, n = 18	НИОТ + ННИОТ	3 / 50%	3 / 50%	-	-	-
	НИОТ + ИП	3 / 25%	9 / 75%	-		
Группа неустановленного риска n = 12	НИОТ + ИП	-	3 / 33%	6 / 67%	6,020	0,049
	НИОТ + ИИ	-	-	3 / 100%		

Примечание:  $\chi^2$  – критерий Пирсона, p – вероятность различия данных в группах высокого риска и неустановленного риска при использовании НИОТ + ИП, серым цветом обозначена достоверность различий при  $p < 0,05$

Каким образом разные схемы АРВТ сочетаются с различными вариантами течения фиброза печени, представлено в таблице 14 и на рисунке 26. При оценке этих данных необходимо учитывать то обстоятельство, что суперинфекция ВИЧ и ВГВ встречается значительно реже, чем ВИЧ и ВГС. В связи с этим общее число наблюдаемых пациентов даже при

ретроспективном подходе относительно невелико, что повлияло на встречаемость отдельных клинических вариантов.



**Рис. 26. Частота встречаемости разных вариантов течения фиброза печени при разной степени риска прогрессирования фиброза у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ при использовании разных групп препаратов для антиретровирусной/анти-ВГВ терапии**

Как следует из таблицы и рисунка, по закономерностям случайной выборки комбинация препаратов нуклеозидных и нуклеозидных

ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ была использована в наших исследованиях только в группе высокого риска. При этом у половины пациентов было установлено прогрессирующее течение фиброза печени, а у другой половины – стабильное.

Сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы ВИЧ применялось в обеих группах – с наличием высокого риска и неустановленного риска. В группе высокого риска частота встречаемости прогрессирующего течения фиброза печени по сравнению с предыдущим вариантом антиретровирусной терапии снижалась в 2 раза и составляла 25%. В группе неустановленного риска прогрессирующего течения фиброзного процесса в 33% случаев было зарегистрировано стабильное течение фиброза, а у двух третей пациентов фиброзный процесс приобретал регрессирующий характер.

Опыт применения сочетания нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы ВИЧ имел место только в группе неустановленного риска, у пациентов которой фиброз печени принимал только регрессирующее течение, хотя число наблюдений было очень мало, что позволяет сделать мало обоснованные выводы.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующее предварительное заключение. В группе высокого риска имеющиеся данные показали, что сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы ВИЧ оказывает более благоприятный эффект в отношении прогрессирования фиброза печени, чем комбинация нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ. В группе неустановленного риска оба варианта антиретровирусной/анти-ВГВ терапии – сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы или интегразы ВИЧ – были в достаточной мере благоприятными, поскольку в этих случаях отчетливо (в 67-100% случаев) преобладала регрессия фиброзного процесса.

#### **4.4. Алгоритм распознавания степени риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ**

Принцип составления алгоритма распознавания степени риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ был таким же, как и при суперинфекции ВИЧ и ВГС (рисунок 27).

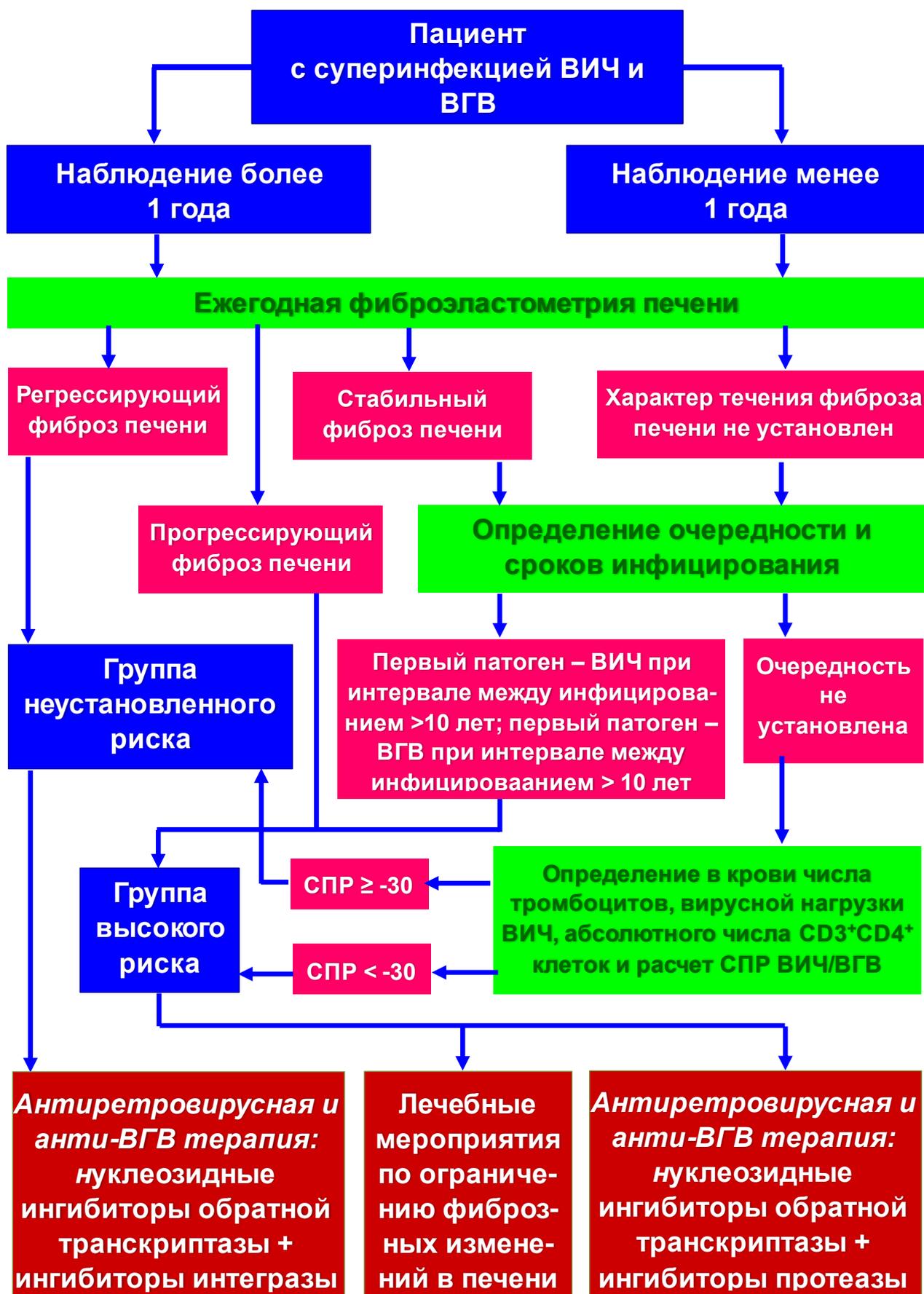
В серию диагностических исследований с целью прогнозирования риска прогрессирующего фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ входили фибросканирование печени, сбор анамнестических данных по порядку инфицирования патогенами и интервале между их поступлением в организм, выполнение лабораторных исследований, включающих количественную ПЦР, гемометрию и иммунологический анализ, расчет совокупного показателя риска (СПР). Все это позволяет отнести пациента в группу высокого риска или, наоборот, в группу неустановленного риска.

В группу высокого риска прогрессирующего фиброза печени включают следующие категории пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ:

- 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 5-10 лет, или если первый патоген ВГВ, а интервал между инфицированием  $>10$  лет;
- пациенты с длительностью наблюдения менее 1 года при СПР  $< -30$ , если первый патоген ВИЧ, а интервал между инфицированием 5-10 лет, или если первый патоген ВГВ, а интервал между инфицированием  $>10$  лет.

Пациентам с высоким риском прогрессирующего течения фиброза печени показано проведение АРВТ с применением нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с ингибиторами протеазы и

лечебных мероприятий, направленных на ограничение фиброзных изменений в печени.



**Рис. 27. Алгоритм диагностики и прогнозирования прогрессирующего фиброза печени для коррекции лечения при суперинфекции ВИЧ и ВГВ**

В группу неустановленного риска включают следующие категории пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ:

- пациенты с длительностью наблюдения более 1 года и регрессирующим течением фиброза печени;
- пациенты с длительностью наблюдения более 1 года и стабильным течением фиброза печени при СПР  $\geq -30$ , если первый патоген ВГВ, а интервал между поступлением патогенов менее 10 лет;
- пациенты с длительностью наблюдения менее 1 года при СПР  $\geq -30$ , если первый патоген ВГВ, а интервал между поступлением патогенов менее 10 лет.

Пациентам с отсутствием риска прогрессирующего течения фиброза печени показано проведение антиретровирусной терапии с применением нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с ингибиторами интегразы.

**Резюме к главе 4**

При анализе данных 30 пациентов, суперинфицированных ВИЧ и ВГВ, были получены следующие результаты:

- Демографические показатели (пол, возраст, индекс массы тела) достоверно не влияли на характер течения фиброза печени.
- Диагностически значимыми и высоко информативными факторами по влиянию на течение фиброзного процесса служили порядок поступления патогенов, если первым патогеном был ВИЧ, а также интервал между суперинфицированием 5-10 лет, или если первым патогеном был ВГВ, а также интервал между суперинфицированием более 10 лет.

- Диагностически значимые факторы позволили сформировать группу высокого риска по прогрессированию фиброзного процесса в составе 18 человек.

- В группе высокого риска показатель вирусной нагрузки ВИЧ был достоверно ниже, чем в группе неустановленного риска в ситуации, когда ВИЧ был первым патогеном, поступавшим в организм суперинфицированного пациента.

- Среди гематологических показателей в группе высокого риска наблюдалось достоверно более высокое число тромбоцитов в крови, чем в группе неустановленного риска, а также более низкое содержание в крови гемоглобина и процента лимфоцитов.

- Среди биохимических показателей при стабильном течении фиброза печени в группе риска были отмечены более низкие значения АСТ и глюкозы, а щелочная фосфатаза, мочевины и креатинина – более высокие, чем в группе неустановленного риска.

- Среди иммунологических признаков достоверность их различий в группах риска и с отсутствием риска проявлялась на уровне всех использованных показателей, но наиболее информативным оказалось число CD4+ Т-лимфоцитов.

- Методом регрессионного анализа были установлены особенности группы риска, которые описываются следующим уравнением:

$СПР\ ВИЧ\ и\ ВГВ = 4,25 - 0,448 * ВН\ ВИЧ + 1 * CD4 - 1,284 * Тромбоциты$ ,  
где \* - знак умножения, ВН ВИЧ – вирусная нагрузка вируса иммунодефицита человека, CD4 – число CD4+ клеток\* $10^6/л$ , Тромбоциты – число тромбоцитов крови\* $10^9/л$ . При подстановке указанных значений этих показателей у конкретного пациента в уравнение регрессии вычислялась величина, обозначенная как Совокупный Показатель Риска (СПР) суперинфекции ВИЧ и ВГВ. При значениях СПР ВИЧ и ВГВ < -30 можно с максимальной прогностической значимостью (AUC = 1,0) отнести больного к группе высокого риска.

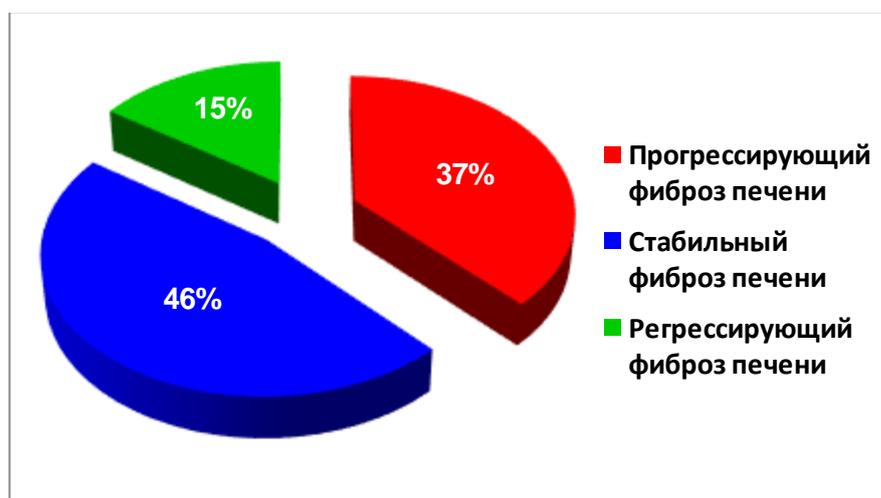
- Проведение антиретровирусной терапии при суперинфицировании ВИЧ и ВГВ показало более благоприятное влияние на течение фиброзного процесса в группе высокого риска при сочетании НИОТ с ингибиторами полимеразы, а при установленном риске – НИОТ с ингибиторами интегразы.

- Алгоритм распознавания степени риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГВ зависел от длительности наблюдения больного (до года или больше года) и предусматривал выход на планирование лечебных мероприятий.

## **Глава 5. ФАКТОРЫ РИСКА И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ СУПЕРИНФЕКЦИИ ВИЧ, ВГС и ВГВ**

### **5.1. Информативное значение демографических данных и клинико-эпидемиологических особенностей суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ при разном характере течения фиброза печени**

Под наблюдением находились 97 пациентов, суперинфицированных тремя патогенами вирусной природы – ВИЧ, ВГС и ВГВ. Среди них на долю пациентов с прогрессирующим течением фиброза печени приходилось 37% (рисунок 28), что превышало по частоте суперинфицирования как ВИЧ и ВГС, так и ВИЧ и ВГВ. Регрессирующее течение фиброза печени, наоборот, при тройном суперинфицировании регистрировалось статистически достоверно реже. Иными словами, тройное суперинфицирование имело гораздо худший прогноз, чем суперинфицирование двумя вирусами.



**Рис. 28. Частота встречаемости различных вариантов течения фиброза печени при суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ**

Далее устанавливалась взаимосвязь между частотой развития неблагоприятного течения суперинфекционного процесса (максимальная частота встречаемости прогрессирующего течения фиброза печени при

минимальной частоте регрессирующего течения) и демографическими данными пациентов, как это представлено в таблице 15.

**Таблица 15. Демографические показатели пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ при разном характере течения фиброзного процесса в печени**

Демографические показатели		Характер течения фиброза печени (человек / %)			$\chi^2$	p
		прогрессирующее течение фиброза печени	стабильное течение фиброза печени	регрессирующее течение фиброза печени		
Пол	мужчины	29 / 37%	37 / 47%	13 / 16%	1,920	0,383
	женщины	7 / 39%	9 / 50%	2 / 11%		
Возраст	18-44 лет	15 / 18%	54 / 66%	13 / 16%	4,784	0,091
	45-59 лет	2 / 13%	11 / 74%	2 / 13%		
Индекс массы тела (ИМТ)	<18,5 кг/м <sup>2</sup>	-	4 / 100%	-	11,94	0,063
	18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup>	8 / 29%	15 / 53%	5 / 18%		
	25-29,9 кг/м <sup>2</sup>	2 / 22%	6 / 67%	1 / 11%		
	≥30 кг/м <sup>2</sup>	0	2 / 100%	0		

Примечание:  $\chi^2$  - критерий Пирсона, p – вероятность различий данных по каждому фактору в зависимости от течения фиброза печени

Как и в случаях суперинфекций ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, при тройном суперинфицировании взаимосвязи между течением фиброза печени и демографическими данными пациентов установлено не было.

Аналогичным образом определялась взаимосвязь варианта течения фиброзного процесса в печени и клинико-эпидемиологическими характеристиками суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ. Эти данные представлены в таблице 16, а также наглядно показаны на рисунках 29-30.

Среди всех тестируемых признаков статистически достоверные взаимосвязи с течением фиброзного процесса в печени при суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ продемонстрировали, как и в других рассмотренных

случаях, очередность суперинфицирования отдельными вирусами, а также интервал времени между поступлениями патогенов в организм, если первым патогеном служил вирус гепатита В.

**Таблица 16. Клинико-эпидемиологические признаки пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ при разном характере течения фиброзного процесса в печени**

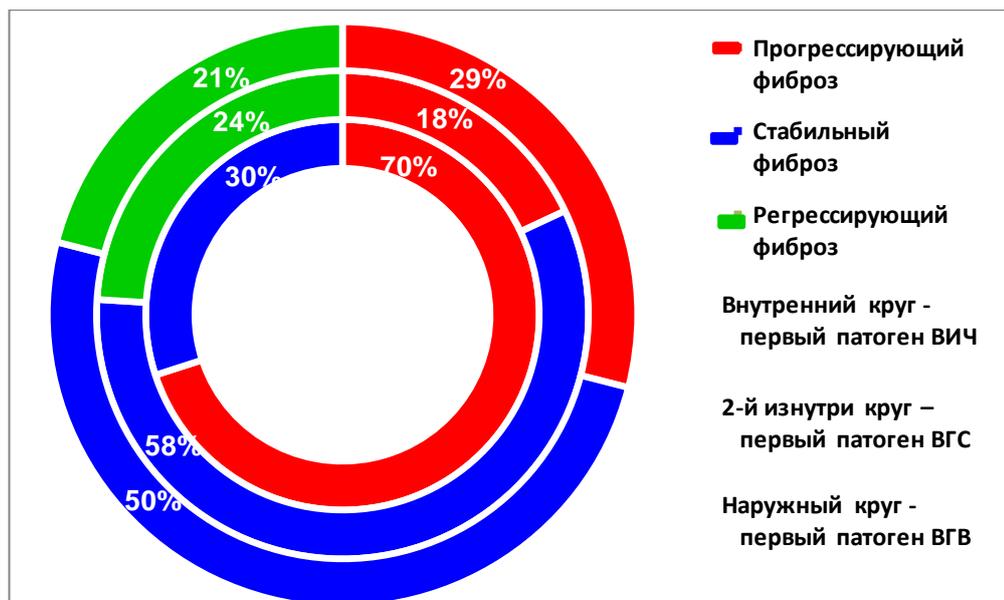
Клинико-эпидемиологические признаки		Характер течения фиброза печени (человек / %)			$\chi^2$	Р
		прогрессирующее течение	стабильное течение	регрессирующее течение		
1		2	3	4	5	6
Стадия ВИЧ-инфекции	3	5 / 42%	6 / 50%	1 / 8%	8,909	0,179
	4А	17 / 34%	25 / 50%	8 / 16%		
	4Б	13 / 39%	15 / 49%	5 / 15%		
	4В	1 / 50%	-	1 / 50%		
Синдром алкогольной зависимости	есть	19 / 36%	26 / 49%	8 / 15%	0,065	0,968
	нет	17 / 39%	20 / 45%	7 / 16%		
Синдром зависимости от психоактивных веществ	есть	32 / 38%	39 / 45%	15 / 17%	4,542	0,103
	нет	4 / 36%	7 / 64%	-		
Генотип ВГС	1b	15 / 35%	20 / 46%	8 / 19%	3,794	0,435
	2	2 / 33%	4 / 67%	-		
	3a	10 / 45%	10 / 45%	2 / 10%		
Стадии фиброза печени	F0	12 / 54%	10 / 46%	-	11,487	0,075
	F1	9 / 50%	9 / 50%	-		
	F2	5 / 33%	6 / 40%	4 / 27%		
	F3	12 / 71%	2 / 12%	3 / 17%		
	F4 цирроз	-	19 / 70%	8 / 30%		

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6	7
Очередность инфицирования (первый патоген)	ВИЧ	23 / 70%	10 / 30%	-	35,172	<0,001
	ВГС	9 / 18%	29 / 58%	12 / 24%		
	ВГВ	4 / 29%	7 / 50%	3 / 21%		
Промежуток между попаданием возбудителей, если ВИЧ первый патоген	< 1 года	10 / 62%	6 / 38%	-	9,281	0,319
	1-5 лет	4 / 67%	2 / 33%	-		
	5-10 лет	1 / 50%	1 / 50%	-		
	>10 лет	8 / 89%	1 / 11%	-		
Промежуток между попаданием возбудителей, если ВГС первый патоген	< 1 года	1 / 5%	11 / 58%	7 / 37%	2,845	0,241
	1-5 лет	3 / 38%	3 / 38%	2 / 25%		
	5-10 лет	1 / 17%	3 / 50%	2 / 33%		
	>10 лет	4 / 23%	12 / 71%	1 / 6%		
Промежуток между попаданием возбудителей, если ВГВ первый патоген	1-5 лет	2 / 50%	2 / 50%	-	94,098	<0,001
	5-10 лет	-	1 / 25%	3 / 75%		
	>10 лет	2 / 33%	4 / 67%	-		

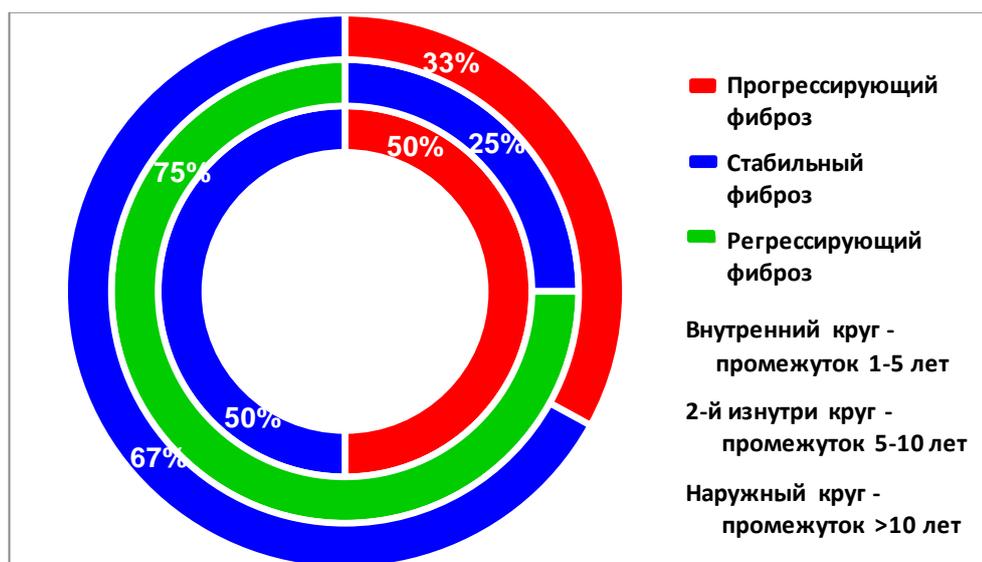
Примечание:  $\chi^2$  – критерий Пирсона, p – вероятность различий данных по каждому фактору при разном характере течения фиброза печени, серым цветом обозначена достоверность различий при  $p < 0,05$

Порядок инфицирования разными вирусами при тройном суперинфицировании (таблица 16, рисунок 29) по степени статистической достоверности имеет наихудший прогноз по прогрессированию фиброза печени, если первым патогеном служил ВИЧ. Если первыми поступают в организм вирусы гепатитов В и С, то прогрессирование фиброзных изменений особенно проявляется при первичном поступлении ВГВ, в этом случае оно выражено в 1,6 раза больше.



**Рис. 29. Частота встречаемости вариантов течения фиброза печени в соответствии с очередностью инфицирования ВИЧ, ВГС и ВГВ**

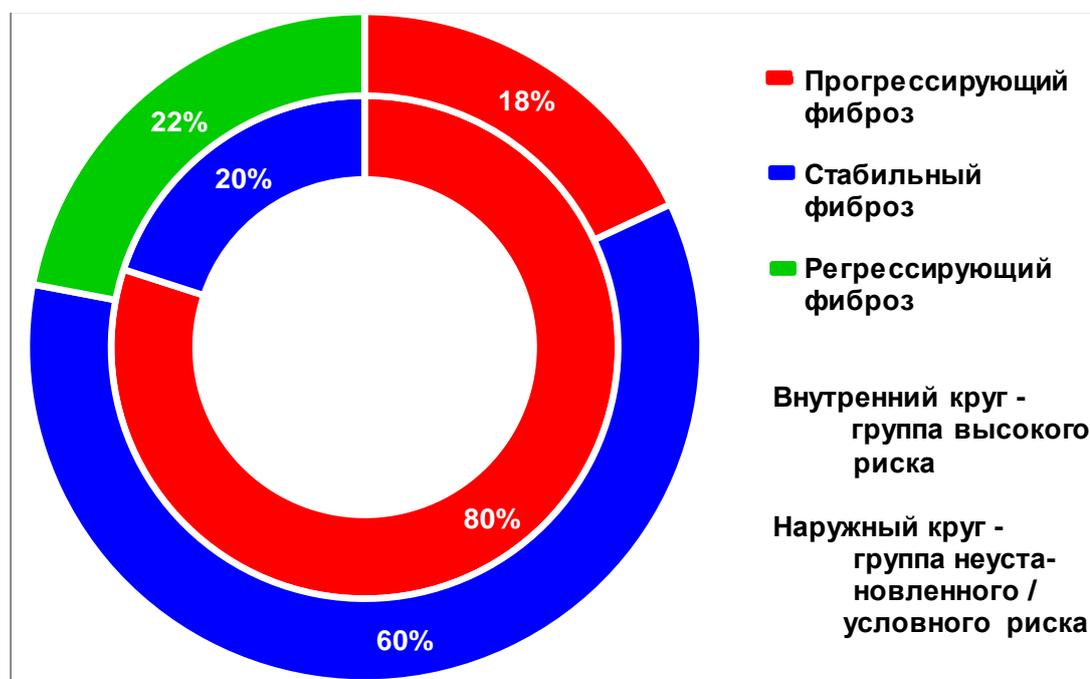
Что касается промежутка времени между инфицированием отдельными вирусами (рисунок 30), то оно с позиций статистического анализа тоже играло довольно значительную роль, но только в том случае, если первым патогеном был ВГВ. Наихудший прогноз выявлялся при интервале между инфицированием ВГВ и остальными патогенами от 1 года до 5 лет (50%), второе место по частоте прогрессирования занимал интервал более 10 лет.



**Рис. 30. Частота встречаемости вариантов течения фиброза печени при разных интервалах между попаданием возбудителей, если ВГВ первый патоген**

Таким образом, с позиций формирования группы высокого риска, то к ней, судя по полученным результатам, при тройном суперинфицировании относятся пациенты, у которых первый патоген ВИЧ, а также у которых первый патоген ВГВ при интервале между инфицированием 1-5 лет или более 10 лет. В состав группы высокого риска вошло 43 пациента.

Для общей характеристики группы высокого риска в ней в сравнении с остальными 54 пациентами определялось соотношение частоты встречаемости различных вариантов течения фиброза печени: прогрессирующего, стабильного, регрессирующего. Результаты такого анализа представлены на рисунке 31.



**Рис. 31. Частота встречаемости вариантов течения фиброза печени в группе риска и вне группы риска при суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ**

Как следует из рисунка, в группе высокого риска на долю пациентов с прогрессирующим течением фиброза печени приходилось 80% (38 человек из 43) среди всех случаев в составе этой группы при полном отсутствии вариантов регрессирующего течения фиброзного процесса. У остальных пациентов частота встречаемости прогрессирующего фиброза печени не превышала 18% (12 человек), что была в 4,4 раза реже по сравнению с

группой высокого риска, при возможности развития регрессирующего течения в 22% случаев.

Важно также подчеркнуть, что 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%). Более того, у 18% пациентов, не относящихся к сформированной группе риска, суперинфекция ВИЧ, ВГС и ВГВ сопровождалась фиброзным процессом, имеющим прогрессирующее течение, то есть не была связана с выявленными факторами риска.

Это заставляет предположить, что тройное суперинфицирование в 18% случаев (12 пациентов) запускает некие дополнительные механизмы фиброзных изменений, не учтенные нами пока в качестве факторов риска. В дальнейшем эти 12 пациентов будут подвергнуты дополнительному анализу на вирусную нагрузку под названием «группы условного риска» для возможного выявления добавочных факторов риска.

Оставшиеся 42 пациента с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ, не имеющие прогрессирующего течения фиброза печени, были отнесены нами в группу неустановленного риска.

## **5.2. Информативное значение клинико-лабораторных признаков суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ при разной степени риска прогрессирования фиброза печени**

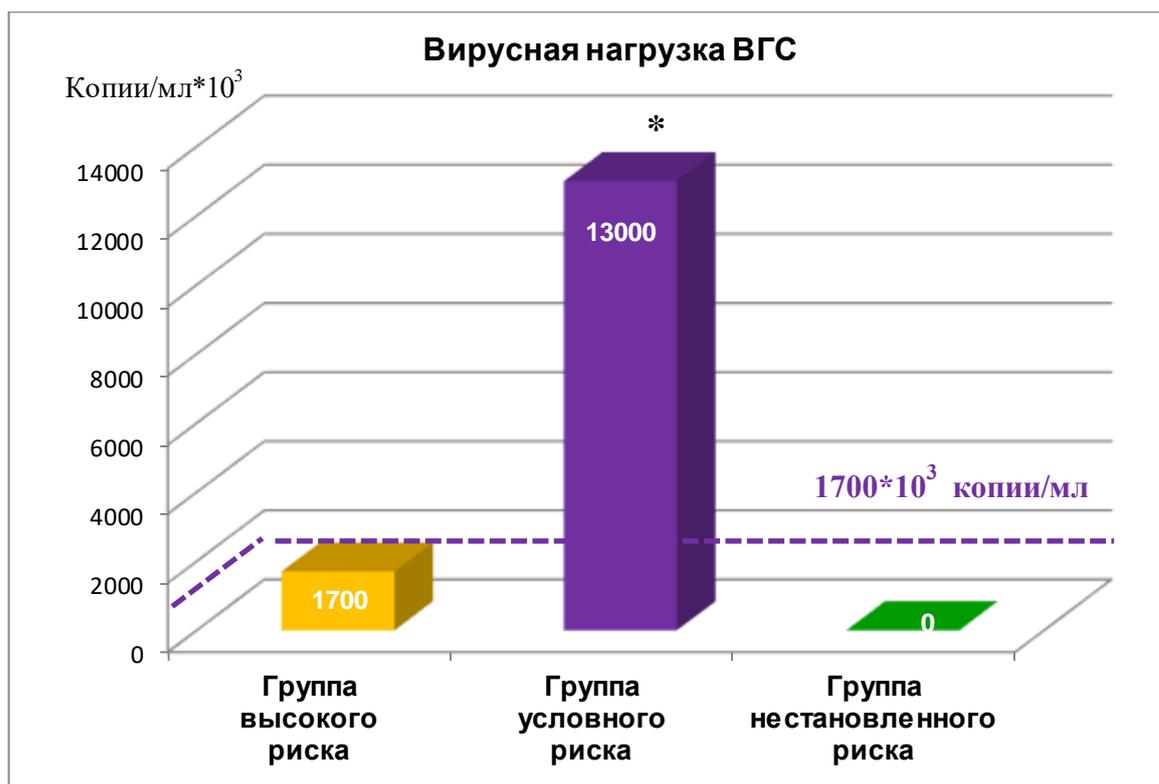
Результаты исследования вирусной нагрузки ВИЧ, ВГС, ВГВ у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ при разном характере течения фиброза печени в группе высокого риска (43 человека), группе условного риска (12 человек) и группе неустановленного риска (42 человека) представлены в таблице 17 и на рисунке 32.

**Таблица 17. Вирусной нагрузки возбудителей в крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ с разным характером течения фиброза печени и с учетом риска прогрессирующего фиброза**

Группа	Показатели вирусной нагрузки	Медиана (1-й квартиль, 3-й квартиль)			Критерий Манна-Уитни
		Прогрессирующее течение фиброза печени	Стабильное течение фиброза печени	Регрессирующее течение фиброза печени	
					p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>
Группа высокого риска, n = 43	ВИЧ	28 (20; 1230)	50 (20; 107500)	-	-
	ВГС	1700000 (592000; 2500000)	835000 (16226; 17000000)	-	-
	ВГВ	128 (100; 350)	2300 (254; 276000)	-	-
Группа условного риска, n = 12	ВИЧ	51 (20; 17000)	-	-	0,171
	ВГС	13000000 (1700000; 30000000)	-	-	0,009
	ВГВ	278 (104; 276000)	-	-	0,261
Группа неустановленного риска, n = 42	ВИЧ	-	27 (10; 800000]	20 (0; 7500]	0,628
	ВГС	-	400000 (2490; 4700000)	10000 (0; 728000)	0,557
	ВГВ	-	150 (120; 140000)	120 (50; 2660)	0,064

Примечание: n – число случаев в группе, p<sub>1</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и условного риска при прогрессирующем течении фиброза печени, p<sub>2</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и неустановленного риска при стабильном течении фиброза печени, серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при p<0,05

Как следует из данных таблицы, вирусная нагрузка разных возбудителей в крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ колебалась в довольно широком диапазоне, при этом статистически значимой с позиции различий между группами оказалась только вирусная нагрузка вируса гепатита С (рисунок 32) в случае прогрессирующего течения фиброзного процесса, которая в 8 раз была выше в группе условного риска, чем в группе высокого риска.



**Рис. 32. Вирусная нагрузка ВГС в крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ при прогрессирующем течении фиброза печени в группах с разной степенью риска такого течения**  
 (\* - достоверность различий по сравнению с группой высокого риска)

В связи с этим при наличии у пациента с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ при наличии у больного прогрессирующего течения фиброза печени вирусной нагрузки ВИЧ в диапазоне выше 1700000 копий/мл можно с полным основанием отнести к группе условного риска.

Далее изучалась взаимосвязь результатов гемограмм и биохимического анализа крови при различных вариантах течения фиброза печени у больных, суперинфицированных ВИЧ, ВГС и ВГВ, в группах, различных по степени риска прогрессирующего течения фиброзного процесса. Эти данные представлены в таблице 18.

Как следует из таблицы, при сравнении группы высокого риска с группой условного риска при прогрессирующем фиброзе печени различия выявлялись только по уровню белка, который был достоверно выше в группе высокого риска, а также по уровню глюкозы при стабильном течении фиброзного процесса и неустоановленном риске.

**Таблица 18. Результаты клинического и биохимического анализа крови у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ с учетом степени риска прогрессирующего течения фиброза печени**

Группа	Показатели вирусной нагрузки	Медиана (1-йт квартиль; 3-й квартиль)			Критерий Манна-Уитни
		Прогрессирующее течение фиброза печени	Стабильное течение фиброза печени	Регрессирующее течение фиброза печени	
1	2	3	4	5	6
Группа высокого риска, n = 43	Гемоглобин, г/л	146,5 (133; 181)	139 (132; 155)	-	-
	Тромбоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	181 (169; 294)	185 (146; 248)	-	-
	Лейкоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	6,9 (4,8; 7,8)	7,7 (5,7; 8,7)	-	-
	Лимфоциты, %	31,6 (24,8; 37,6)	23,6 (17,6; 34,0)	-	-
	Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЕД/л	59,7 (27,4; 98,0)	63 (54,9; 81,0)	-	-
	Аспаратаминотрансфераза (АСТ), ЕД/л	42,8 (31,0; 78,0)	53,3 (40,0; 101,4)	-	-
	γ-глутамилтранспептидаза (ГГТ), ЕД/л	110,7 (42,6; 279,2)	137,2 (106,7; 147,4)	-	-
	Щелочная фосфатаза (ЩФ), ЕД/л	210,4 (176,3; 288,0)	128 (81,8; 226,0)	-	-
	Общий белок, г/л	84 (78,0; 91,0)	81 (76,0; 89,9)	-	-
	Альбумин, г/л	42,5 (39,7; 44,0)	38 (36,5; 42,0)	-	-
	Общий билирубин, мкмоль/л	10,4 (7,2; 12,4)	10,4 (8,5; 14,1)	-	-
	Холестерин, ммоль/л	4,5 (3,9; 4,8)	4,2 (3,6; 5,0)	-	-
	Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,2; 5,2)	5,5 (4,8; 6,5)	-	-
	Мочевина, ммоль/л	3,9 (3,3; 4,3)	4,1 (3,8; 54,9)	-	-
Креатинин, мкмоль/л	92,2 (85,3; 104,0)	91,6 (85,8; 114,0)	-	-	

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6
Группа условного риска, n = 12	Гемоглобин, г/л	151 (148,5; 153,5)	-	-	0,118
	Тромбоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	162,5 (101,0; 247,8)	-	-	0,180
	Лейкоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	5,5 (4,3; 7,5)	-	-	0,136
	Лимфоциты, %	31,8 (26,6; 35,4)	-	-	0,078
	Аланинаминотрансфераза (АЛТ), ЕД/л	117 (66,7; 153,0)	-	-	0,592
	Аспартатаминотрансфераза (АСТ), ЕД/л	60,4 (38,4; 98,9)	-	-	0,205
	γ-глутамилтранспептидаза (ГГТ), ЕД/л	126,5 (121,0; 132,2)	-	-	0,348
	Щелочная фосфатаза (ЩФ), ЕД/л	121 (92,5; 158,2)	-	-	0,361
	Общий белок, г/л	78 (71,0; 79,4)	-	-	0,010
	Альбумин, г/л	44 (40,2; 45,3)	-	-	0,449
	Общий билирубин, мкмоль/л	15,8 (11,2; 22,3)	-	-	0,248
	Холестерин, ммоль/л	4,5 (3,5; 6,0)	-	-	0,104
	Глюкоза, ммоль/л	5,0 (4,2; 5,4)	-	-	0,068
	Мочевина, ммоль/л	5,0 (2,8; 5,7)	-	-	0,241
Креатинин, мкмоль/л	101 (88,5; 116,0)	-	-	0,062	
Группа неустановленного риска, n = 42	Гемоглобин, г/л	-	146 (138; 156)	140 (124,5; 144,5)	0,776
	Тромбоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	-	149 (75,0; 200,2)	180,5 (117,2; 227,0)	0,233
	Лейкоциты, клеток*10 <sup>9</sup> /л	-	5,8 (4,7; 6,6)	6,4 (4,2; 7,6)	0,328
	Лимфоциты, %	-	30,8 (23,0; 34,5)	28,7 (25,0; 32,8)	0,498

Продолжение таблицы 18

1	2	3	4	5	6
Группа неусто-новлен-ного риска, n = 42	Аланинамино-трансфераза (АЛТ), МЕ/л	-	75 (50,9; 104,0)	43,7 (27,8; 59,8)	0,507
	Аспаратами-но-трансфераза (АСТ), МЕ/л	-	59 (39,8; 69,1)	42,1 (28,5; 57,9)	0,625
	γ-глутамил-транспептидаза (ГГТ), МЕ/л	-	107,1 (67,1; 142,6)	106,7 (38,8; 161,1)	0,110
	Щелочная фосфатаза (ЩФ), МЕ/л	-	175,5 (134,0; 243,0)	161 (132,2; 192,8)	0,072
	Общий белок, г/л	-	78 (73,1; 83,0)	80,3 (77,2; 83,2)	0,369
	Альбумин, г/л	-	43 (40,8; 45,6)	42,2 (38,5; 44,0)	0,565
	Общий билиру-бин, мкмоль/л	-	9,6 (7,2; 15,0)	9,6 (6,9; 11,5)	0,154
	Холестерин, ммоль/л	-	4 (3,3; 4,9)	4,1 (3,8; 5,0)	0,625
	Глюкоза, ммоль/л	-	5 (4,5; 5,4)	5,2 (3,9; 6,0)	0,014
	Мочевина, ммоль/л	-	5,2 (4,1; 6,7)	5,3 (4,3; 5,8)	0,181
	Креатинин, мкмоль/л	-	102,9 (94,1; 114,0)	101,1 (92,1; 114,4)	0,616

Примечание: n – число случаев в группе, p<sub>1</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и условного риска при прогрессирующем течении фиброза печени, p<sub>2</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и неусто-новленного риска при стабильном течении фиброза печени, серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при p<0,05

В то же время обозначенные отклонения в группе высокого риска не выходили за рамки нормативных значений и, следовательно, вряд ли могли иметь диагностическое значение.

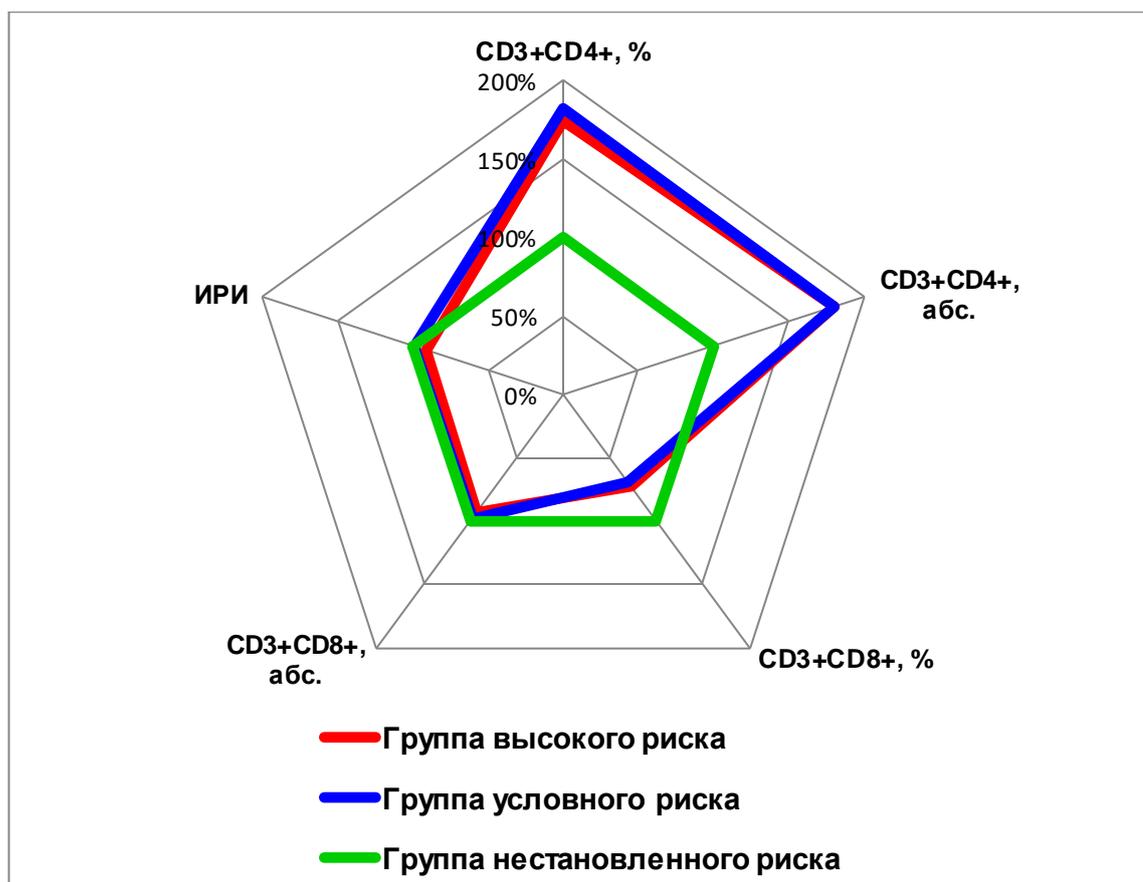
Исследование иммунологических показателей в группах с разной степенью риска прогрессирования фиброза печени показало результаты, представленные в прямом количественном выражении в таблице 19 и в виде

процентного отклонения показателей в группе риска от данных в группе с отсутствием риска - на рисунке 33.

**Таблица 19. Иммунограммы крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ с учетом степени риска прогрессирующего течения фиброза печени**

Группа	Показатели вирусной нагрузки	Медиана (1-й квартиль, 3-й квартиль)			Критерий Манна-Уитни p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub>
		Прогрессирующее течение фиброза печени	Стабильное течение фиброза печени	Регрессирующее течение фиброза печени	
Группа риска, n = 43	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	16,5 (9,8; 26,8)	26 (22,0; 28,0)	-	-
	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , абс.	364 (163,5; 610,5)	469 (213,0; 627,0)	-	-
	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	47 (36,5; 63,5)	39 (37,0; 52,8)	-	-
	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , абс.	816 (622,0; 940,0]	847 (695,0; 1027,0)	-	-
	ИРИ	0,51 (0,34; 0,64)	0,61 (0,46; 0,73)	-	-
Группа условного риска, n = 12	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	26 (11,0; 28,0)	-	-	0,006
	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , абс.	429 (272,5; 552,5)	-	-	0,071
	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	52 (38,0; 67,0)	-	-	0,046
	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , абс.	878,5 (714,2; 1176,5)	-	-	0,862
	ИРИ	0,55 (0,32; 0,73)	-	-	0,010
Группа с отсутствием риска, n = 42	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	-	14 (8,2; 27,8)	19,5 (15,0; 24,2)	0,002
	CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , абс.	-	276,5 (171,0; 465,0)	335 (245,2; 374,2)	0,153
	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	-	65 (38,0; 69,0)	43 (34,2; 47,5)	0,013
	CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , абс.	-	869 (625,5; 1139,0)	776 (528,0; 1095,0)	0,191
	ИРИ	-	0,31 (0,17; 0,56)	0,38 (0,21; 0,71)	<0,001

Примечание: n – число случаев в группе, p<sub>1</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и условного риска при прогрессирующем течении фиброза печени, p<sub>2</sub> – вероятность различий между группами высокого риска и неустановленного риска при стабильном течении фиброза печени, серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при p<0,05



**Рис. 33. Процент отклонения иммунологических показателей крови в группах высокого и условного риска от данных в группе неустановленного риска при суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ**

При выявлении иммунологических особенностей групп по степени риска неблагоприятного течения фиброзного процесса в печени информативностью в той или иной степени обладали почти все тестируемые параметры за исключением абсолютного числа Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ) и цитотоксических Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD8^+$ ).

Содержание Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ) среди лимфоцитов крови в целом в группах высокого и условного риска было достоверно выше, чем в группе неустановленного риска, а процент цитотоксических Т-лимфоцитов – ниже. При этом различий между иммунологическими показателями в целом в группах высокого и условного риска не определялось (рисунок 33), хотя при прогрессирующем течении эти показатели для Т-хелперов были ниже в группе высокого риска и выше для цитотоксических Т-лимфоцитов (таблица 19).

Таким образом, клинико-лабораторный анализ показателей крови в группах высокого и условного риска при тройном суперинфицировании ВИЧ, ВГС и ВГВ не позволил выявить четких закономерностей развития фиброза печени, на основе которых можно было бы обозначить абсолютную значимость биомаркеров неблагоприятного течения фиброзного процесса, хотя в ряде случаев можно отметить их вспомогательное значение.

В связи с этим остается только утверждать, что наименее благоприятными для прогрессирования фиброзных изменений в печени являются ситуации, когда первым патогеном является ВИЧ, а также ВГВ, но в последнем случае, если временной промежуток между поступлением этого вируса и остальных вирусных патогенов составляет менее 5 лет или более 10 лет. Оценка этих условий требует, как правило, длительного срока наблюдения суперинфицированных пациентов (не менее 5 лет). При отсутствии этих условий дополнительное влияние на прогрессирующий характер фиброза печени (группа условного риска) может оказывать высокая вирусная нагрузка ВГС (1700000 копий/мл и более).

### **5.3. Информативные признаки суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ и этиотропная терапия при разных вариантах течения фиброза печени с учетом факторов риска**

В данном разделе исследований уточнялось, как взаимосвязаны риск прогрессирующего течения фиброза печени и схемы антиретровирусной терапии, а также противовирусной терапии в отношении ВГС при тройном суперинфицировании ВИЧ, ВГС и ВГВ. Полученные результаты в процентном выражении при сравнении их с помощью коэффициента дисперсии Фишера (метод One Way ANOVA) отражены в таблице 20 и наглядно представлены на рисунке 34.

Как следует из представленных данных, пациенты с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ обязательно получали противовирусную терапию, в состав

которой, как правило, входили средства для антиретровирусной терапии, активные в отношении ВГВ, а у части пациентов одновременно использовали средства, направленных на подавление ВГС (46 человек). У таких пациентов прогрессирующее течение фиброза печени в группе высокого риска встречалось в 57% случаев, в то время как в группе условного риска по условиям ее формирования в 100%, а в группе неустановленного риска не регистрировалось вообще при том, что в 48% случаев отмечался регрессирующий характер течения фиброза печени.

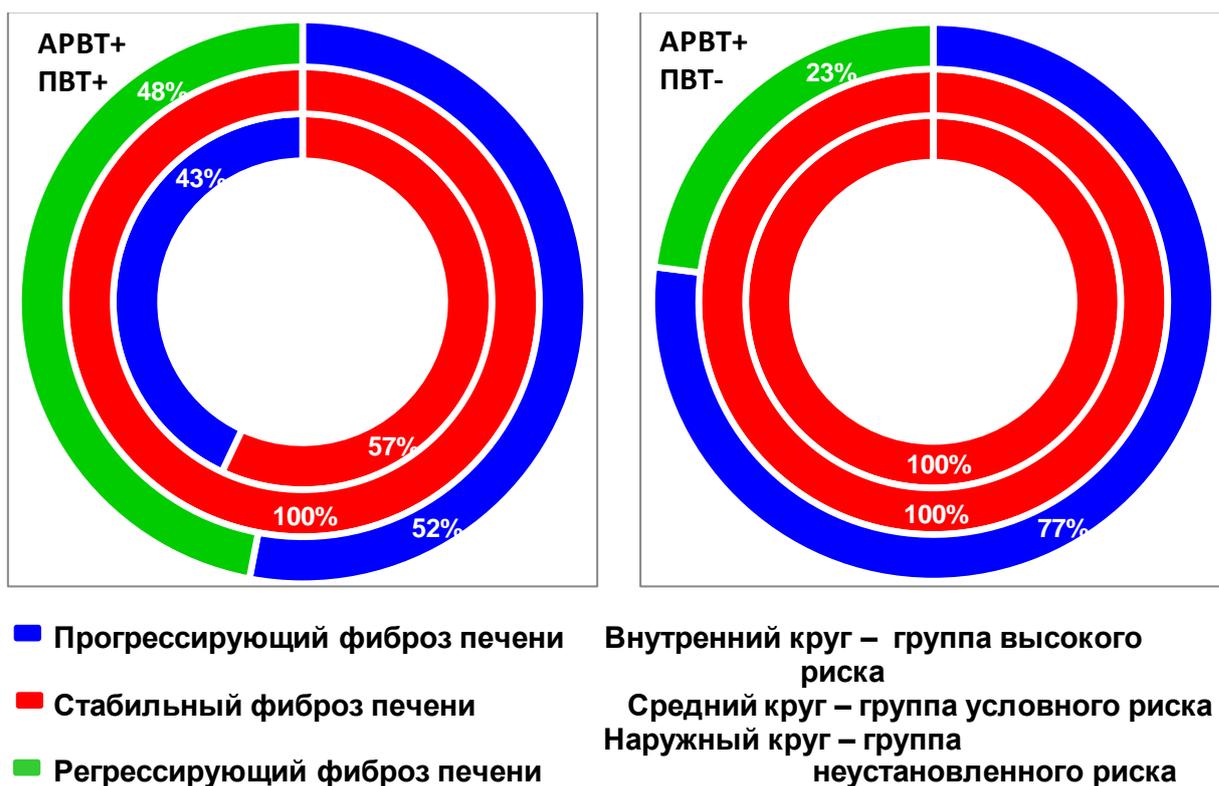
**Таблица 20. Частота антиретровирусной терапии (АРВТ) и анти-ВГС терапии и эффективность их совместного применения у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ**

Группа	Направленность терапии коинфекции	Характер течения фиброза печени (человек / %)			$\chi^2$	p
		Прогрессирующее течение	Стабильное течение	Регрессирующее течение		
Группа высокого риска, n = 43	АРВТ+/ПВТ+	8 / 57%	6 / 43%	-	2,503	0,184
	АРВТ+/ПВТ-	29 / 100%	-	-		
Группа условного риска, n = 12	АРВТ+/ПВТ+	8 / 100%	-	-	-	-
	АРВТ+/ПВТ-	4 / 100%	-	-		
Группа неустановленного риска, n = 42	АРВТ+/ПВТ+	-	15 / 52%	14 / 48%	38,398	<0,001
	АРВТ+/ПВТ-	-	10 / 77%	3 / 23%		

Примечание: n – число пациентов в группе,  $\chi^2$  – критерий Пирсона, p – вероятность различий данных в группах с применением и отсутствием лечения препаратами противовирусного действия при разном течении фиброза печени, серым цветом обозначена достоверность различий при  $p < 0,05$

В тех случаях, когда на момент исследования проводилась только антиретровирусная терапия (46 человек), в группах высокого и условного

риска влияние лечения течение фиброза печени на достоверном уровне не проявились, особенно это касалось условного риска, при котором у всех пациентов продолжал регистрироваться прогрессирующий фиброз. В группе неустановленного риска при отсутствии противовирусной терапии частота встречаемости регрессирующего течения уменьшалась с 48% до 23%.



**Рис. 34. Частота встречаемости разных вариантов течения фиброза печени при разной степени риска прогрессирования у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ при разных способах лечения**

Таким образом, проведение противовирусной анти-ВГС терапии в значительной степени положительно влияло на регрессирование фиброза печени, но только в группе неустановленного риска, а полученные результаты показывают целесообразность назначения такой терапии в случае тройного суперинфицирования ВИЧ, ВГС и ВГВ при риске прогрессирования фиброзного процесса любого генеза.

Далее анализировалось влияние комбинации отдельных групп препаратов для антиретровирусной терапии на течение фиброза печени при

суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ в зависимости от принадлежности пациентов к той или иной группе по степени риска.

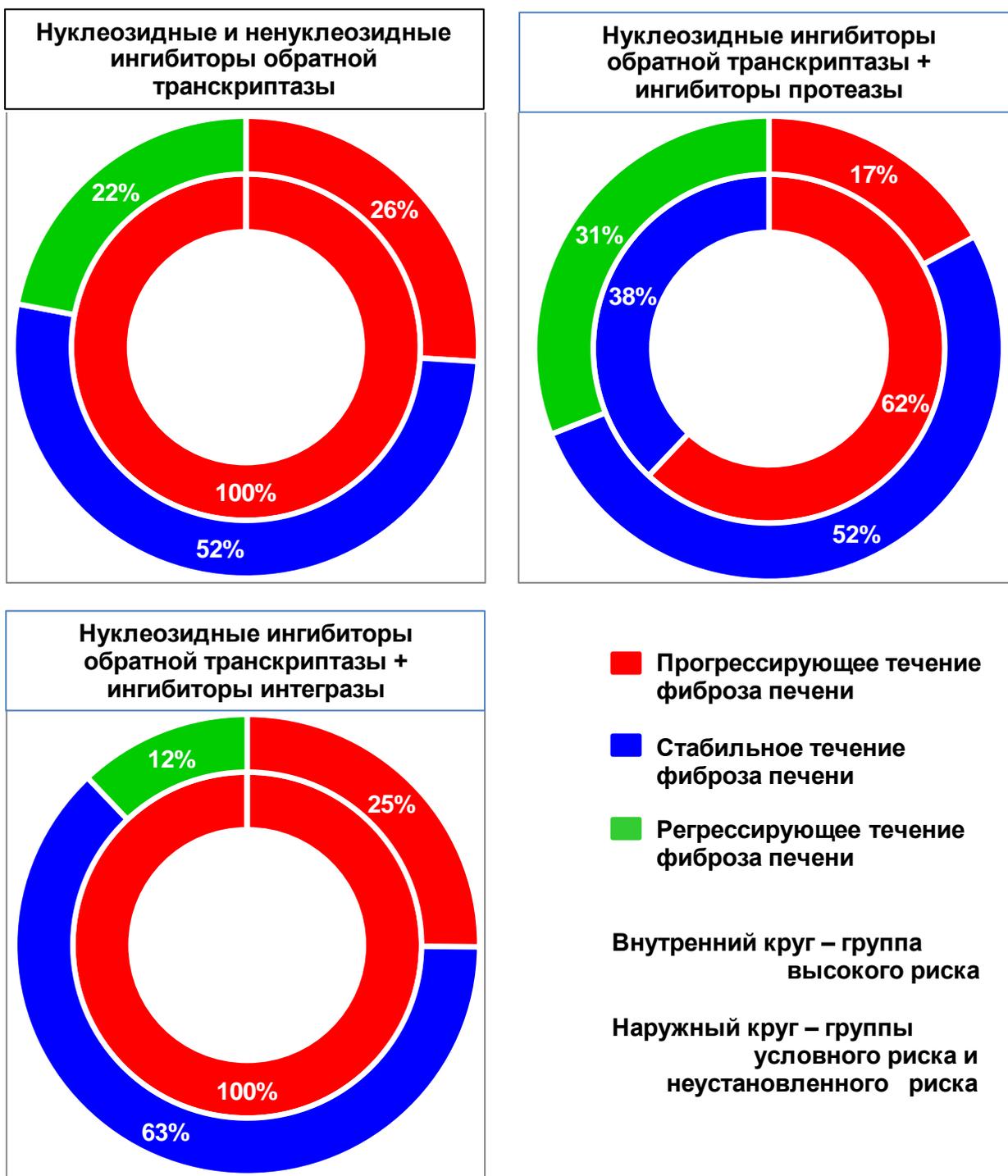
Результаты такого исследования представлены в таблице 21 и на рисунке 35.

**Таблица 21. Эффективность антиретровирусной терапии (АРВТ) в отношении характера течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ с учетом степени риска**

Группа больных	Группа препаратов для АРВТ	Характер течения фиброза печени (человек / %)			$\chi^2$	p
		Прогрессирующее течение	Стабильное течение	Регрессирующее течение		
Группа высокого риска, n = 43	НИОТ + ННИОТ	10 / 100%	-	-	-	-
	НИОТ + ИП	8 / 62%	5 / 38%	-	-	-
	НИОТ + ИИ	7 / 100%	-	-	-	-
Группа условного и не установленного риска, n = 54	НИОТ + ННИОТ	6 / 100%	12 / 71%	5 / 29%	27,034	<0,001
	НИОТ + ИП	4 / 100%	12 / 63%	7 / 37%	25,351	<0,001
	НИОТ + ИИ	2 / 100%	5 / 83%	1 / 17%	18,087	0,001

Примечание:  $\chi^2$  – критерий Пирсона, p – вероятность различий между данными в группах высокого риска и условного/неустановленного риска по каждому сочетанию препаратов, серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Пирсона при p < 0,05

Как показывают данные, отраженные в таблице и наглядно представленные на рисунке, сочетание различных групп препаратов для антиретровирусной терапии вызывало неоднозначное воздействие на течение фиброза печени у суперинфицированных ВИЧ, ВГС и ВГВ пациентов, статистически значимо отличающееся в зависимости от принадлежности к группе по степени риска прогрессирования фиброзного процесса. Учитывая, что в группе условного риска только прогрессирующее течение суперинфекции, а в группе не установленного риска – только стабильное и регрессирующее течение, на графике эти две группы представлены вместе.



**Рис. 35. Частота встречаемости разных вариантов течения фиброза печени при разной степени риска прогрессирования фиброза у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ при использовании разных групп препаратов для антиретровирусной терапии**

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%-ной частоте встречаемости регрессии фиброзного процесса.

Очень похожий результат наблюдался при АРВТ с использованием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и ингибиторов интегразы этого вируса с той только разницей, что на число пациентов с неустановленным риском и регрессирующим фиброзом печени приходилось всего 12% случаев.

Несколько иная ситуация наблюдалась при применении ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы 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% примерно при той же встречаемости стабильного фиброза печени, что и в случае других комбинаций препаратов для АРВТ.

Таким образом, тройное суперинфицирование ВИЧ, ВГС и ВГВ может служить показанием для назначения АРВТ, а наиболее рациональным при проведении антиретровирусной терапии, независимо от исходной степени риска прогрессирования фиброза печени, является сочетание ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы ВИЧ.

Что касается противовирусной терапии, направленной на ВГС-инфекцию, то у обследованных нами больных использовались два варианта ПВТ – (1) сочетание препарата ПегИНФ  $\alpha$ -2а и рибавирина; (2) сочетание препаратов прямого противовирусного действия на ВГС.

Результаты такого исследования представлены в таблице 22 и на рисунке 36.

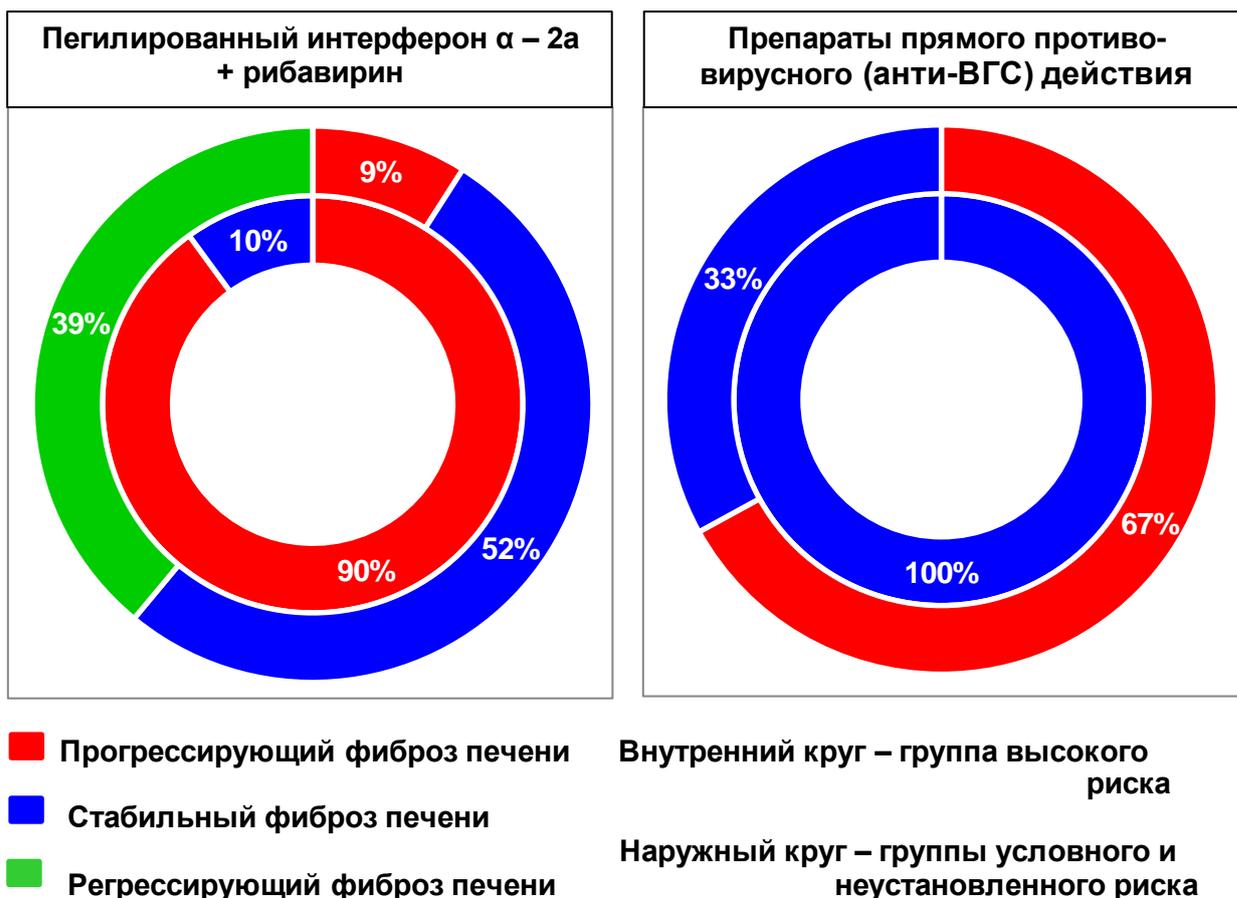
**Таблица 22. Эффективность антиретровирусной терапии (АРВТ) в отношении характера течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ с учетом степени риска**

Группа больных	Группа препаратов для АРВТ	Характер течения фиброза печени (человек / %)			$\chi^2$	p
		Прогрессирующее течение	Стабильное течение	Регрессирующее течение		
Группа высокого риска, n = 14	ПегИНФ $\alpha$ -2а + рибавирин	9 / 90%	1 / 10%	-	-	-
	ПППД	-	4 / 100%	-	-	-
Группа условного и не установленного риска, n = 24	ПегИНФ $\alpha$ -2а +рибавирин	2 / 100%	12 чел./52%	9 чел. /39%	26,927	<0,001
	ПППД	6 / 100%	3 чел./33%	-	4,186	0,041

Примечание:  $\chi^2$  – критерий Пирсона, ПегИНФ – пегилированный интерферон, ПППД – препараты прямого противовирусного действия, p – вероятность различия между данными в группах высокого риска и условного/неустановленного риска по каждому сочетанию препаратов, серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Пирсона при  $p < 0,05$

Как и антиретровирусная терапия, противовирусная анти-ВГС терапия в значительной мере влияла на течение фиброза печени. При этом использование для лечения комбинации ПегИНФ  $\alpha$ -2а +рибавирин в группе риска было малоэффективным для коррекции прогрессирующего течения фиброзного процесса, доля которого составляла 90%, в то время как в группе с отсутствием риска частота прогрессирующего течения фиброза печени не превышала 9% при высокой частоте перехода процесса в регрессирующую форму – 38%.

Лечение препаратами прямого анти-ВГС действия с точки зрения воздействия на прогрессирующее течение фиброза при суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ в группе риска в 100% случаев переводило фиброзный процесс в стационарную фазу. Однако в группах условного и не установленного риска частота прогрессирующего течения фиброза резко возрастала – до 67%, при этом регрессирующего течения не наблюдалось вообще.



**Рис. 36. Частота встречаемости разных вариантов течения фиброза печени при разной степени риска прогрессирования фиброза у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ при использовании разных групп препаратов для противовирусной анти-ВГС терапии**

Таким образом, при проведении противовирусной анти-ВГС терапии у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ в группе высокого риска наиболее рациональным является применение препаратов прямого противовирусного анти-ВГС действия. В группах условного и неустановленного риска лучшего эффекта в подавлении прогрессирования фиброзного процесса удавалось добиться при использовании комбинации ПегИНФ  $\alpha-2a$  +рибавирин.

#### **5.4. Алгоритм распознавания степени риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГВ и ВГС**

Алгоритм распознавания степени риска прогрессирующего течения

фиброза печени у пациентов с тройной суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ несколько отличался своей меньшей прогностической значимостью от алгоритмов при сочетанном инфицировании ВИЧ с ВГС и ВГВ, хотя исходный принцип деления пациентов в зависимости от срока наблюдения оставался прежним, как это показано на схеме рисунка 37.

Как следует из алгоритма, наибольшие проблемы прогнозирования прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ возникают либо при сроке наблюдения до 1 года, либо при длительном наблюдении, когда фиброз печени пока еще имеет стабильное течение. В этом случае помогают анамнестические данные по первичности патогена (ВИЧ), сроке между суперинфицированием ВИЧ и ВГВ (1-5 лет и более 10 лет). Если данные не соответствуют указанным критериям, то дополнительную информацию дает высокий уровень нагрузки ВГС ( $>1700000$  копий/мл).

В этой ситуации прогнозирование не столь надежно, как при суперинфекциях ВИЧ и ВГВ или ВИЧ и ВГС, тем не менее оно дает ориентиры не столько в назначении АРВТ, которое всегда предполагает комбинацию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами протеазы, сколько в дифференцированном назначении анти-ВГС противовирусной терапии.

### **Резюме к главе 5**

При анализе данных 97 пациентов, суперинфицированных ВИЧ, ВГС и ВГВ, были получены следующие результаты:

- Тройное суперинфицирование имело достоверно худший прогноз, чем инфицирование двумя вирусами: доля больных с прогрессирующим течением фиброза печени в 1,8-2 раза превышало по частоте сочетанное инфицирование ВИЧ с ВГС и ВИЧ с ВГВ, соответственно, а регрессирующее течение фиброза печени регистрировалось в 1,3-1,4 раза реже.



Рис. 37. Алгоритм диагностики и прогнозирования прогрессирующего фиброза печени для коррекции лечения при суперинфекции ВИЧ, ВГВ и ВГС

- Как и в случаях двойного суперинфицирования ВИЧ с ВГС и ВИЧ с ВГВ, при тройном суперинфицировании взаимосвязи между течением фиброза печени и демографическими данными у пациентов установлено не было.

- Диагностически значимыми и высоко информативными факторами по неблагоприятному влиянию на течение фиброзного процесса служили: (1) очередность поступления патогенов, если первым патогеном был ВИЧ; (2) временной интервал между поступлением патогенов 1-5 лет или более 10 лет, если первым патогеном был ВГВ.

- Диагностически значимые факторы неблагоприятного течения фиброза печени позволили сформировать группу высокого риска по прогрессированию фиброзного процесса в составе 43 человек, у которых тройное суперинфицирование создавало угрозу развития прогрессирующего течения фиброза печени в 90% случаев. Кроме того, у 18% пациентов, не относящихся к сформированной группе высокого риска, суперинфекция ВИЧ, ВГС и ВГВ сопровождалась фиброзным процессом, имеющим прогрессирующее течение, то есть была связана с некими дополнительными факторами риска.

- К дополнительным факторам риска относилась более высокая вирусная нагрузка ВГС (выше 1700000 копий/мл), которая способствовала прогрессированию фиброзного процесса даже в отсутствие остальных установленных факторов, способствующих формированию группы условного риска.

- При прогрессирующем течении фиброза печени особенности группы высокого риска выявлялись только по двум биохимическим показателям крови: (1) по уровню общего белка; (2) по уровню глюкозы; однако обозначенные отклонения в группе высокого риска не выходили за рамки нормативных значений и, следовательно, вряд ли могли иметь диагностическое значение.

- Процент Т-хелперов (CD3+CD4+) среди лимфоцитов и их абсолютное

содержание в крови, а также величина иммунорегуляторного индекса (ИРИ) у пациентов с тройным суперинфицированием вирусами ВИЧ, ВГС и ВГВ в общей группе высокого и условного риска было несколько ниже при прогрессирующем течении фиброза печени и значительно выше при стабильном течении. В последнем случае это сопровождалось падением в 2 раза процента цитотоксических Т-лимфоцитов.

- Клинико-лабораторный анализ показателей крови в группах по степени риска при тройном суперинфицировании ВИЧ, ВГС и ВГВ не позволил выявить четких закономерностей развития фиброза печени, на основе которых можно было бы обозначить абсолютную значимость биомаркеров неблагоприятного течения фиброзного процесса, хотя в ряде случаев можно отметить их вспомогательное значение.

- Тройное суперинфицирование ВИЧ, ВГС и ВГВ для большинства больных может служить показанием для назначения АРВТ, а наиболее рациональным при проведении антиретровирусной терапии (независимо от исходной степени риска прогрессирования фиброза печени) является сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы ВИЧ.

- Проведение противовирусной анти-ВГС терапии показано при суперинфицировании ВИЧ, ВГС и ВГВ. В группе высокого риска наиболее рациональным является применение препаратов прямого анти-ВГС действия. В отсутствие риска прогрессирования фиброзного процесса лучшего эффекта удавалось добиться при использовании комбинации пегинтерферон  $\alpha$ -2а + рибавирин+, тогда как применение ПППД сопровождалось ростом частоты прогрессирующего фиброза печени.

- Алгоритм распознавания степени риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ имел неподтвержденную диагностическую значимость, зависел от длительности наблюдения больного (до года или больше года) и предусматривал выход на планирование лечебных мероприятий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ

Постановка цели и задач данной работы была тесно связана с современным состоянием проблемы суперинфицирования человека ВИЧ и вирусами гепатитов В и С, отраженная в источниках научной литературы на момент исследования. В частности, подчеркивается следующее.

Проблема суперинфицирования человека несколькими вирусами при их последовательном поступлении в организм в настоящее время описывается несколькими моделями. Одна из этих моделей показывает, что для поддержания хронической микст-инфекции необходимо сочетание суперинфекции и клеточной регенерации клеток, поскольку в отсутствие клеточной регенерации микст-инфекция принимает острый характер [207]. Еще раньше появились сведения об иммунных механизмах, модулирующих развитие вирусной суперинфекции [110]. С этой точки зрения определенными преимуществами обладают вирусы гепатитов, поскольку печень, поражаемая этими вирусами, один из немногих органов в организме человека, способных к регенерации [34]. В качестве суперинфицирующего агента заслуживает внимания и ВИЧ, поскольку все больше научных данных показывают способность этого вируса поражать не только клетки гемопоэтического ряда, но и подтверждают вероятность не только присоединения, но и репликации ВИЧ в гепатоцитах и звездчатых клетках печени [73, 148, 270], как и способность ВГС реплицироваться вне печени [236], например, усиливать поражение макрофагов ВИЧ [257].

Отмечено, что сочетанная инфекция ВИЧ с ВГС, как и ВИЧ с ВГВ, приводит к ускоренному прогрессированию фиброза печени, более высокой частоте печеночной недостаточности и летальности по сравнению с пациентами с моноинфекцией [9, 27, 69, 90, 101, 150, 199, 206, 215, 242, 264]. Тройная инфекция ВИЧ, ВГС и ВГВ еще больше повышает вероятность развития печеночной декомпенсации и смертельного исхода, высокой

вирусной нагрузки, отсутствия приверженности лечению [58, 75, 87, 141, 177].

Показано, что противовирусные препараты, применяемые для лечения гепатитов В и С, демонстрируют серьезные межлекарственные взаимодействия с антиретровирусными средствами, что усложняет лечение различных вариантов суперинфекций [11, 40, 94, 103, 106, 219, 253, 273, 279, 282].

Учитывая значительную роль степени прогрессирования фиброзного процесса в печени на исходы суперинфекций ВИЧ и ВГС, ВИЧ и ВГВ, ВИЧ, ВГС и ВГВ, особое значение приобретают диагностика и прогнозирование фиброзных изменений, а также их оптимизация, требующая углубленного анализа механизмов ускорения фиброза на фоне суперинфицирования [1, 7, 19, 50, 80, 161, 208, 224, 230].

Одним из факторов риска неблагоприятного течения суперинфекции может служить очередность поступления патогенов [1, 27, 63, 68, 128, 188, 212], значение которого при ассоциации ВИЧ-инфекции с вирусным гепатитом С в клинических условиях изучено совершенно недостаточно, а при суперинфекции ВИЧ с ВГВ или ВИЧ, ВГВ и ВГС такие данные в доступной литературе вообще отсутствуют.

В соответствии с указанными предпосылками целью исследования служила разработка у пациентов с сочетанными инфекциями ВИЧ с ВГС, ВИЧ с ВГВ и ВИЧ с ВГВ, ВГС оригинальных принципов прогнозирования прогрессирующего течения фиброза печени, основанных на очередности поступления патогенов в организм пациента и их связи со способами противовирусной терапии этих заболеваний.

В процессе выполнения исследований ретроспективному анализу подвергались истории болезни 332 пациента, находящихся под наблюдением в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», 100 пациентов обратились в Центр в процессе выполнения работы и составили

проспективную часть исследования. Продолжительность ретроспективной оценки состояния каждого больного составляла от 6 месяцев до 25 лет, срок наблюдения в процессе исследования – не менее 1 года. Все больные были предупреждены об участии в исследовании и подписали информированное согласие. Все пациенты в ходе исследования получали антиретровирусную терапию. У 127 пациентов антиретровирусная терапия включала препараты анти-ВГВ действия. 151 пациент получали противовирусную анти-ВГС терапию.

Всем больным обязательно выполнялась ежегодная 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 – прогрессирующий (переход на следующую стадию фиброза печени в течение года наблюдений), стабильный (отсутствие изменения стадии фиброза в течение 1 года), регрессирующий (возврат на предыдущую стадию фиброза в течение 1 года).

В качестве потенциальных факторов риска у больных рассматривались пол, возраст, индекс массы тела, стадия ВИЧ-инфекции, стадия фиброза печени, наличие синдромов алкогольной и наркотической зависимости, генотип ВГС, порядок инфицирования вирусными патогенами, временной интервал между попаданием возбудителей с учетом порядка их поступления в организм пациента.

В схему лабораторного обследования всех пациентов входил следующий набор исследований: полимеразная цепная реакция (ПЦР) для определения наличия в крови РНК ВИЧ, РНК ВГС, ДНК ВГВ, вирусной нагрузки ВИЧ, ВГВ, ВГС, генотипа ВГС (1b, 2a, 3a, 4); гематологический, биохимический анализ крови, иммуноферментный анализ для верификации диагнозов ВИЧ-инфекции, хронических вирусных гепатитов В и С; проточная цитофлуориметрия для фенотипирования Т-лимфоцитов крови.

Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) с использованием дескриптивного, сравнительного, регрессионного анализа, расчета 95%-ных доверительных интервалов, построения ROC-кривых.

Для реализации поставленной цели последовательно выполнялся ряд задач исследования.

Первая задача включала разработку комплекса критериев риска прогрессирующего течения 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. В нашем исследовании эта группа по составу была наиболее значительной и включала 205 человек.

При выполнении этой задачи, прежде всего, устанавливались факторы риска, определяющие прогрессирующее течение фиброзного процесса в печени. Было показано, что при суперинфекции ВИЧ и ВГС демографические данные в условиях проводимого исследования не проявляли связи с риском прогрессирования фиброза, в то время как очередность поступления патогенов (ВИЧ и ВГС), если первым патогеном был ВИЧ и если временной интервал между поступлением вирусных возбудителей был 5-10 лет, были связаны с категорией пациентов, у которых прогрессирующий фиброз печени регистрировался с наибольшей частотой (44%) при отсутствии регрессирующего течения. У остальных пациентов прогрессирующее течение фиброза печени отмечено только в 12% случаев (21 человек) при 25%-ной встречаемости регрессирующего течения. Категорию пациентов с высокой встречаемостью прогрессирующего фиброза в составе 36 человек было решено выделить в отдельную группу высокого риска с определением ее особенностей на основании лабораторных показателей рутинного мониторинга суперинфицированных больных. 21 человек с суперинфекцией ВИЧ и ВГС, прогрессирующее течение фиброза печени у которых не было связано с очередностью суперинфицирования, а

определялось высокой вирусной нагрузкой ВГС (более 600000 копий/мл), составили группу условного риска. Из остальных 148 пациентов была сформирована группа неустановленного риска, признаки которой следовало уточнить.

К числу таких информативных показателей крови, по данным проведенного нами исследования, принадлежали: число лейкоцитов, активность АЛТ и уровень гемоглобина, абсолютное содержание CD4+ клеток, процентное содержание лимфоцитов в крови пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС. На основе этих показателей было получено уравнение линейной регрессии, решение которого позволяло четко выделять из всей совокупности пациентов, суперинфицированных ВИЧ и ВГС, группу высокого риска по развитию прогрессирующего фиброза печени. Критерием такого разделения больных служил так называемый Совокупный Показатель Риска (СПР), при значениях которого  $<165$  пациента с очень высокой диагностической значимостью, установленной путем построения ROC-кривой ( $AUC = 0,986$ ), можно было отнести к группе высокого риска.

Мы полагаем, что введение такого информативного критерия как СПР имеет огромное значение для клинической практики в тех случаях, когда необходимо определить принадлежность к группе высокого риска у пациента, у которого на момент обследования установлен стабильный фиброз печени. Это важно с той точки зрения, что у пациентов, у которых ВИЧ – первый патоген при интервале между суперинфицированием 5-10 лет, прогрессирующий фиброз печени, установленный по данным фиброэластометрии с интервалом в 1 год, безусловно, свидетельствует о принадлежности больного к группе высокого риска, а стабильный фиброз примерно с одинаковой частотой регистрируется как в группе риска, так и у остальных пациентов. По этой причине определение СПР имеет особое прогностическое значение либо у пациентов со стабильным течением фиброзного процесса, либо в тех случаях, когда пациент с суперинфекцией ВИЧ и ВГС обращается к врачу впервые, срок его наблюдения составляет

меньше 1 года и определить характер течения фиброза печени не представляется возможным.

Попытка проанализировать особенности пациентов групп условного этих больных показала, что прогрессирование фиброза у них развивалось, как уже отмечено, на фоне высокой вирусной нагрузки ВГС – более 600000 копий/мл, что дополнялось значениями СПР  $\geq 165$  и значительно увеличивало прогностическое значение проведенных нами исследований.

Необходимо подчеркнуть, что в целом выполнение данной задачи исследований носило характер новизны как по принципам отбора факторов риска, так и по способам определения критериев прогнозирования риска прогрессирующего течения фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ и ВГС. Идея использовать очередность поступления ВИЧ и ВГС для прогнозирования исходов смешанной инфекции выдвигалась ранее в работах М.С.Аристанбековой [1], однако использование дополнительных факторов риска, в том числе в виде интервала между поступлением патогенов в организм, и детализация на этой основе прогностических критериев риска являются в нашей работе оригинальными.

Следующая задача исследования заключалась в определении соответствия разработанных критериев риска прогрессирующего течения фиброза печени при суперинфекции ВИЧ и ВГС наиболее эффективному способу противовирусной терапии пациентов и создания алгоритма его достижения.

При решении этой задачи были получены довольно ценные данные. Было показано, что антиретровирусная терапия с использованием сочетания нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в случае суперинфекции ВИЧ и ВГС нецелесообразна, поскольку частота прогрессирующего течения фиброза печени достигает в этом случае 75%. При комбинации НИОТ с ингибиторами интегразы прогрессирование фиброзного процесса снижается до 50%, но только в группе высокого риска, а у остальных пациентов наиболее благоприятная позиция по тенденциям

развития фиброзных изменений наблюдалась при комбинации НИОТ с ингибиторами протеазы.

Что касается одновременно проводимой противовирусной терапии, направленной на элиминацию ВГС, то во всех рассмотренных нами вариантах наиболее эффективным было применение безинтерфероновой терапии с использованием препаратов прямого противовирусного действия.

Таким образом, предлагаемые диагностические тесты, рекомендуемые для прогнозирования прогрессирования фиброзного процесса в печени, имеют реальный выход на организацию противовирусной терапии при суперинфекции ВИЧ и ВГС. Все это нашло отражение в алгоритме проведения лечебно-диагностических мероприятий прогностической направленности, предложенный в данной работе и не соответствующий по содержанию таковым в других доступных источниках литературы.

Две последующие задачи исследования предполагали проведение аналогичных исследований, но при суперинфекции ВИЧ и ВГВ. Этот вид инфекционного процесса регистрируется в настоящее время гораздо реже, чем ВИЧ и ВГС, поскольку в современном мире широко распространена вакцинация против гепатита В [109]. В нашем исследовании эта когорта больных составляла только 30 человек.

Попытка определить факторы риска прогрессирующего течения фиброза печени показала, что анализируемые нами принципы прогрессирования фиброзного процесса распространяются не только на сочетанную инфекцию ВИЧ с ВГС, но и на ВИЧ с ВГВ.

Было установлено, что прогностически значимым фактором риска оказалась только очередность поступления патогенов, если первым патогеном был ВИЧ, а также интервал между суперинфицированием более 10 лет, если первым патогеном был ВГВ. При наличии этих условий, позволивших сформировать группу высокого риска, у трети пациентов фиброз печени имел прогрессирующее течение, а у остальных – стабильное течение с угрозой прогрессирования. При отсутствии названных факторов

риска прогрессирующее течение фиброзного процесса не отмечалось вообще, а у двух третей пациентов наблюдалась регрессия фиброзных изменений.

В качестве клинико-лабораторных признаков суперинфекции ВИЧ и 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.

Как и в случае суперинфекции ВИЧ и ВГС, с помощью регрессионного анализа на основе указанных информативных клинико-лабораторных данных было получено уравнение линейной регрессии, позволяющее определить величину Совокупного Показателя Риска (СПР). СПР ВИЧ и ВГВ при значениях  $< -30$  свидетельствовал о принадлежности пациента к группе высокого 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 антиретровирусной терапии и проявляющих эффективность в отношении хронического гепатита В, показал, что в группе риска прогрессирования фиброзных изменений наилучший результат был получен при комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами протеазы, а при неустановленном риске – НИОТ с ингибиторами интегразы. Важно только отметить, что в составе НИОТ при суперинфекции ВИЧ и ВГВ присутствовали препараты одновременного антиретровирусного и анти-ВГВ действия.

Все указанные закономерности прогнозирования и коррекции лечебных мероприятий по ограничению прогрессирования фиброза печени нашли отражение в соответствующем алгоритме, который и по факторам

риска, и по набору диагностических тестов, и по рекомендациям для антиретровирусной терапии характеризуется абсолютной новизной, что подтверждает работа с доступной научной литературой, а также полученный по этим результатам патент на изобретение.

Пятая и шестая задачи исследования были посвящены изучению профиброзных процессов еще одного варианта суперинфицирования – тройного – ВИЧ, ВГС и ВГВ, которое наблюдалось нами у 97 пациентов.

При тройном суперинфицировании по-прежнему ведущим 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. При совокупности этих факторов риска у пациентов частота встречаемости прогрессирующего течения фиброза печени составляла 80% (38 человек) при отсутствии варианта регрессирующего течения. Эти больные сформировали группу высокого риска в общем составе 43 человек.

У остальных 54 пациентов частота прогрессирующего фиброза регистрировалась в 4,4 раза реже составляла только 18% (12 человек) при частоте регрессирующего фиброза печени 22%. Из отмеченных 12 человек с прогрессирующим течением фиброза печени, не связанным с очередностью суперинфицирования, была сформирована группа условного риска, которая требовала выявления добавочных факторов риска. Оставшиеся пациенты (42 человека) с тройной суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ, не имеющие прогрессирующего течения фиброза печени, были отнесены в группу неустановленного риска.

При попытке выделить клиничко-лабораторные особенности статуса пациентов из группы высокого риска было выяснено, что целый ряд гематологических, биохимических и иммунологических показателей таких пациентов давали достоверные отклонения от показателей других групп, но четких закономерностей их отклонения, как и формулу Совокупного

Показателя Риска (СПР) в случае тройного суперинфицирования получить не удалось.

В качестве обсуждения данного факта можно сослаться на следующие данные литературы. Имеются сведения о том, что тройное суперинфицирование ВИЧ, ВГС и ВГВ чаще происходит в популяциях с множественными факторами риска, среди которых одно из ведущих мест занимает потребление инъекционных наркотиков [183]. При этом риск декомпенсации печени при тройной суперинфекции ВИЧ, ВГС и ВГВ возрастал у пациентов, не получавших при лечении анти-ВГВ-активный аналог нуклеозида [170]. В нашем исследовании наличие синдрома зависимости от психоактивных веществ не было зарегистрировано только у 11 пациентов из 97 и по этой причине не входило в число факторов риска, а анти-ВГВ-активные аналоги нуклеозидов применялись во всех случаях, при этом только 7 человек проявляли низкую приверженность антиретровирусной терапии.

Кроме того, в литературе отмечен феномен интерференции ВГС и ВГВ, который чаще всего проявляется способностью ВГС подавлять ВГВ с чередующимися фазами доминирования одного вируса над другим [222, 223]. Ряд исследований показывает, что гены хозяина, внутриклеточные киназы или микроРНК, опосредуют механизм, лежащий в основе ингибирования ВГВ [125, 202]. Независимо от молекулярных механизмов, вовлеченных в суперинфекцию ВГС/ВГВ, введение препаратов ПППД, которые специально направлены против ВГС без ингибирующего действия на ВГВ, могут нарушить баланс взаимодействия вируса и организма-хозяина и, в конечном счете, привести к реактивации ВГВ [244]. Большинство современных исследователей склоняется к той точке зрения, что тройное суперинфицирование ВИЧ, ВГВ и ВГС является серьезной проблемой общественного здравоохранения [142], которая потенциально может быть результатом не только вирусологических взаимодействий, но и иметь в основе иммунологический механизм [70, 176, 182].

Раскрытие многих из описанных механизмов не было предусмотрено задачами данного исследования, тем не менее, установленный нами факт влияния очередности сочетанного инфицирования вирусами ВИЧ, ВГС и ВГВ на характер течения фиброзного процесса вносит свою лепту в исследование этой проблемы. При этом определение вирусной нагрузки возбудителей в наших исследованиях показало, что в тех случаях, когда обозначенная нами очередность суперинфицирования (первый патоген ВИЧ или временной интервал между поступлением патогенов 1-5 лет, если первым патогеном был ВГВ) не был информативной в определении степени риска прогрессирования фиброза печени, то в группе условного риска высокая вирусная нагрузка ВГС (>1700000 копий/мл) с большой долей вероятности провоцировала развитие прогрессирующего течения фиброзных изменений даже в отсутствие фактора очередности суперинфицирования.

В то же время многофакторность взаимодействия возбудителей, в том числе показанная в литературных источниках, вовлеченность в этот процесс генетических особенностей макроорганизма и состояние его иммунной системы, делает возможность прогнозирования прогрессирования фиброза печени при суперинфицировании ВИЧ, ВГС и ВГВ только на основе очередности попадания возбудителей в организм в сочетании с клинико-лабораторными данными пациентов менее эффективным, чем при двойной суперинфекции ВИЧ и ВГС или ВИЧ и ВГВ.

Довольно интересными оказались данные анализа по влиянию антиретровирусной терапии и противовирусной анти-ВГС терапии на течение фиброза печени у пациентов с суперинфекцией ВИЧ, ВГС и ВГВ.

Независимо от принадлежности больного к группе риска, антиретровирусная терапия в наибольшей степени способствовала уменьшению прогрессирования фиброзных изменений в варианте «НИОТ + ингибиторы протеазы». Что касается анти-ВГС противовирусной терапии, то результаты оказались довольно неожиданными. В группе риска по-прежнему наиболее эффективным было проведение безинтерфероновой терапии

препаратами прямого противовирусного действия, а вот в остальных группах по степени риска непопулярное в настоящее время применение препарата интерферона  $\alpha$  пролонгированного действия в сочетании с рибавирином по сравнению с использованием ПППД позволяло в 7,4 раза уменьшить частоту прогрессирующего фиброза печени и добиться регрессии фиброзного процесса в 39% случаев.

Все описанные тенденции нашли свое отражение в предложенном по результатам исследования алгоритме по проведению лечебно-диагностических мероприятий, связанных с прогнозированием прогрессирующего фиброза печени у пациентов, суперинфицированных ВИЧ, ВГС и ВГВ.

Таким образом, в процессе выполнения данной работы цели и задачи исследования были полностью реализованы, а полученные результаты содержали значительный элемент новизны и имели как теоретическую, так и практическую значимость.

## 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<sup>+</sup> 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  $\geq 165$  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 ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аристанбекова, М.С. Клинико-иммунологическое прогнозирование прогрессирующего фиброза печени при коинфекции ВИЧ/ВГС как основа противовирусной терапии [Текст] / М.С.Аристанбекова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2018. – 24 с.
2. Бакулин, И.Г. Практические аспекты применения трехкомпонентной терапии при хроническом гепатите С [Текст] / И.Г.Бакулин, А.В.Киселева // Терапевтический архив, 2013. - № 11. - С. 91-100.
3. Балмасова, И.П. Иммунофенотип и генотип в патогенезе и лечении хронического гепатита С [Текст] /И.П.Балмасова, Н.Д. Ющук, Н.Х.Сафиуллина и др. // Российский иммунологический журнал, 2014. – Т. 8 (17), № 3. – С. 772-775.
4. Балмасова, И.П. Молекулярная биология вируса гепатита В и иммунопатогенез хронического гепатита В [Текст] / И.П.Балмасова, Р.И. Сепиашвили, Е.С.Малова // Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунобиологии, 2016. - № 2. – С. 119-126.
5. Блохина, Н.П. Клинические аспекты гепатита С у ВИЧ-инфицированных [Текст] / Н.П.Блохина // Вирусные гепатиты, 2001. – № 20. - С. 3-8.
6. Глазкова, Е.Я. Комбинированный подход к диагностике стадий фиброза печени при хроническом гепатите С [Текст] / Е.Я.Глазкова // Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013. – 24 с.
7. Глушенков, Д.В. Чувствительность и специфичность фибротеста у больных ХГС/ХГВ на разных стадиях фиброза печени [Текст] / Д.В.Глушенков, Ч.С.Павлов, В.Б.Золотаревский, В.Т.Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2008. – Т. 18, №1 (прил. 31). – С. 25.

8. Данилов, Д.Е. Эволюция лечения хронического вирусного гепатита С [Текст] / Д.Е.Данилов, Н.П.Малич, С.С.Мовчанский и др. // Гепатология и гастроэнтерология, 2017. - № 1. – С. 28-31.
9. Демиденко, Т.П. Вирусные гепатиты [Текст] / Т.П.Демиденко, В.А.Неверов. Под ред. Ю.В. Лобзина. - СПб. - 2011. – 229 с.
10. Доскожаева, С.Т., Петрова Н. П. Терапия хронического вирусного гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / С.Т.Доскожаева, Н.П.Петрова // Медицина, 2008. - № 8. – С. 1013.
11. Жээналиева, Г.М. Хронический гепатит С и ВИЧ-инфекция [Текст] / Г.М.Жээналиева, А.К.Канатбекова, М.М.Абдикеримова и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2021. – № 6 – С. 57-62.
12. Зотов, П.Б. Некоторые аспекты смертности и суицидального поведения больных наркоманией [Текст] / П.Б.Зотов, С.М.Уманский, Н.В. Михайловская // Наркология, 2003. - № 12. - С. 32-34.
13. Иванец, Н.Н. Современные проблемы наркологии [Текст] / Н.Н.Иванец // Наркология, 2002. - №6. - С. 2-7.
14. Иванова, Г.Ф. Клинико-иммунологические особенности и исходы гепатитов В, С и В+С у больных наркоманией: автореф... дис. канд. мед. наук [Текст] / Г.Ф.Иванова // - Волгоград. - 2001. – 23 с.
15. Игнатов, Т.М. Хронический гепатит С: клинико-морфологическая характеристика, течение, лечение: автореф. дис... д-ра мед. наук [Текст] / Т.М.Игнатов // - М. - 2000. – 46 с.
16. Исаева, О.С. Многолетняя динамика распространения генотипов вируса гепатита С в Московском регионе [Текст] / О.С.Исаева, В.С.Кичатова, А.А.Карлсен и др. // Журнал микробиологии, 2016. - № 4. – С. 35-42.
17. Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит D (ХВГD) у взрослых». Разраб.: Национальное научное общество инфекционистов" (ННОИ). – 2021.

18. Кожевникова, Г.М. Фармакоэкономический анализ антиретровирусной терапии у пациентов с ВИЧ и сопутствующей инфекцией вирусом гепатита В [Текст] / Г.М.Кожевникова, О.С.Ефремова, А.Джаллолу // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2015. - № 2. – С. 52-57.

19. Коновалова, О.Н. Неинвазивная инструментальная диагностика фиброза печени при хронических гепатитах В и С [Текст] / О.Н.Коновалова // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, М., 2010. – 24 с.

20. Коротун, В.Н. Наркотики как одна из современных проблем судебной медицины / В.Н.Коротун, С.С.Катаев, И.Ю.Смирнова // Материалы V Всеросс. съезда суд. медиков. - М. - 2000. - С. 308.

21. Кравченко, А.В. Наркопотребление, ко-инфекция ВИЧ и аутоиммунитет при хроническом гепатите С [Текст] / А.В.Кравченко, А.В.Кузнецова // Инфекционные болезни, 2010. - N 1. - С.9-13.

22. Литусов, Н.В. Вирус гепатита В. Иллюстрированное учебное пособие [Текст] / Н.В.Литусов // Екатеринбург: УГМУ, 2018. – 22 с.

23. Макарова, И.В. Клинико-лабораторные особенности хронического гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции [Текст] / И.В.Макарова, Е.А.Иоанниди // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета, 2013. – Вып. 2(46). – С. 109-111.

24. Максимов, С.Л. Универсальная безинтерфероновая схема терапии хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / С.Л.Максимов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2016. - № 4. – С. 118-130.

25. Малова, Е.С. Хронические гепатиты В и С: иммунопатогенез и иммунодиагностика фиброзных изменений в печени [Текст] / Е.С.Малова // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М, 2011. – 44 с.

26. Малова, Е.С. Связь между экспрессией рецепторов лектинового типа нормальными киллерами и выраженностью фиброза печени при

хроническом вирусном гепатите С [Текст] / Е.С.Малова, И.П.Балмасова, Н.Д.Ющук и соавт. // ЖМЭИ, 2010. – № 6. – С. 48-52.

27. Масляков, В.В. Методика прогнозирования прогрессирующего фиброза печени у больных коинфекцией вируса иммунодефицита человека и вирусного гепатита С [Текст] / В.В.Масляков, М.С.Аристанбекова // Анализ риска здоровью, 2020. - № 2. – С. 143-151.

28. Останкова, Ю.В. К вопросу о коинфицировании вирусами денге и возбудителями гемоконтактных инфекций в Социалистической Республике Вьетнам [Текст] / Ю.В.Останкова, Е.В.Найденова, Е.Н.Серикова и др. // Проблемы особо опасных инфекций, 2021. - № 3. – С. 6-12.

29. Павлов, Ч. С. Современные возможности эластометрии, фибро- и акти-теста в диагностике фиброза печени [Текст] / Ч.С.Павлов, Д.В.Глушенков, В.Т.Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2008. Т. 18, № 4. - С. 43-52.

30. Павлов, Ч.С. Возможности обратимости цирроза печени [Текст] / Ч.С.Павлов, В.Б.Золотаревский, М.С.Томкевич // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2006. - № 1. - С. 20–29.

31. Павлов, Д.В. Особенности коинфицирования ВИЧ-позитивных пациентов вирусом гепатита С [Текст] / Д.В.Павлов, Д.Х.Шакирова, Н.И.Галиуллин, Ф.И.Нагимова // Казанский медицинский журнал, 2014. – Т. 95, № 6. – С. 905-908.

32. Петри, А. Наглядная медицинская статистика. 2-е издание [Текст] / А.Петри, К.Сэбин // Москва, «ГЭОТАР-МЕДИА», 2009. – 168 с.

33. Пирогова, И.Ю. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени [Текст] / И.Ю.Пирогова, С.А.Пышкин, Е.В.Ефремова и соавт. / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2009. № 4. - С. 48-54.

34. Плеханов, А.Н. Регенерация печени: решенные и проблемные вопросы (сообщение 1) [Текст] / А.Н. Плеханов, А.Н., А.И. Товаршинов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2020. № 11. – С. 101-106.

35. Покровский, В.И. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 8 выпуск [Текст] / В.И.Покровский, А.Б.Жербун // СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера. – 2011.
36. Прожерина, Ю. Если диагноз – «коинфекция» [Текст] / Ю.Прожерина, И.Широкова // Ремедиум, 2020. - № 11-12. – С. 38-41.
37. Резолюция первой Европейской согласительной конференции по лечению хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных [Текст] // Стандарты медицины, 2006. - № 1. - С. 39-48.
38. Ройтберг, Г.Е. Возможности эластометрии и биохимических маркеров в диагностике фиброза печени [Текст] / Г.Е.Ройтберг, О.О.Шархун // Медицинский альманах, 2017. - № 1 (46). - С. 65-68.
39. Сарсекеева, Н.Е. Особенности лечения хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы [Текст] / Н.Е.Сарсекеева, Б.Н.Кошерова // Наука и здравоохранение, 2015. - № 4. – С. 18-28.
40. Собянина, С.Н. , Юрганова Г.А. Обоснование и апробация применения пегилированных интерферонов в сочетании с даруновиром у больных с ХГС и ВИЧ-инфекцией [Текст] / С.Н.Собянина, Г.А.Юрганова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2010. – Т. 2, №3. – С. 118.
41. Толоконская, Н.П. Клиническая характеристика вирусного гепатита С [Текст] / Н.П.Толоконская и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни, 1999, - №5. - С. 20-23.
42. Турсунов, Р.А. Коинфекция ВИЧ и парентеральных вирусных гепатитов у наркозависимых [Текст] / Р.А.Турсунов // Вестник Авиценны, 2012. – № 2. – С. 182-188.
43. Федоров, П.Н. Алгоритм диагностики состояний печени с использованием ультразвуковой эластографии и индекса FIB-4 ВИЧ-инфицированных больных с хроническим гепатитом С [Текст] / П.Н.Федоров // Автореферат дисс. ... канд.мед. наук. СПб, 2014. – 24 с.

44. Федосыина, Е.А. Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с асцитом [Текст] / Е.А.Федосыина // Дисс.... канд. мед.наук. - М., 2006. - 24 с.
45. Ющук, Н.Д. Диагностическая роль выявления коллагена IV типа и гиалуроновой кислоты в сыворотке крови больных хроническим гепатитом С для определения стадии фиброза печени [Текст] / Н.Д.Ющук, О.О.Знойко, Н.Х. Сафиуллина и соавт. // Терапевтический архив, 2005. - № 4. - С. 50-55.
46. Ющук, Н.Д. Эластометрия в комплексной оценке фиброза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов и больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС [Текст] / Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, Н.Х. Сафиуллина и др. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2014. - № 2. – С. 84-88.
47. Ющук, Н.Д. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы [Текст] / Н.Д. Ющук, Е.А.Климова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2017. - № 2. – С. 86-95.
48. Ярмухамедова, М.К. Применение ПППДу больных с поражением печени ВГС этиологии [Текст] / М.К.Ярмухамедова, У.Х.Самибаева, Д.Х.Восеева, В.Ш.Рахимова // Достижения науки и образования, 2020. – С. 69-72.
49. Abbas, Z. , Siddiqui AR. Management of hepatitis B in developing countries [Text]/ Z.Abbas, A,R.Siddiqui // World J Hepatol, 2011. – Vol. 3, N 12. – P. 292–299.
50. Abenavoli, L. Elastography in hepatology [Text] / L.Abenavoli, C.Corpechot, R.Poupon // Can. J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 21, N12. – P. 839-842.
51. Abutaleb, A. A changing paradigm: management and treatment of the HCV/HIV-co-infected patient [Text] / A.Abutaleb, K.E.Sherman // Hepatol Int, 2018. – Vol. 12, N 6. – P. 500-509.

52. Ahmed, Z. Liver function tests in identifying patients with liver disease [Text] / Z.Ahmed, U.Ahmed, S.Walayyat et al. // Clin Exp Gastroenteol, 2018. - Vol. 11. - P. 301-307.
53. Alter, M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection [Text] / M.J.Alter // J Hepatol, 2006. – Vol. 44, Suppl 1. – P. 6–9.
54. Altman, D.G. Statistics Notes: Diagnostic tests 1: sensitivity and specificity / D.G.Altman, J.M. Bland // BMJ, 1994. - Vol. 308, N 6043. - P. 1552.
55. Alvar, J. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years [Text] / J.Alvar, P.Aparicio, A.Aseffa et al. // Clin Microb Rev, 2008. - Vol. 21, N 2. - P. 334–359.
56. Andreoni, M. HIV-HCV co-infection: Epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications [Text] / M.Andreoni, A.Giacometti, I.Maida et al. // Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012. – Vol. 16, N 11. – P. 1473–1483.
57. Anyanwu, N.C.J. Viral hepatitis B and C co-infection with human immunodeficiency virus among adult patients attending selected highly active anti-retroviral therapy clinics in Nigeria's capital [Text] / N.C.J.Anyanwu, P.T.Sunmonu, M.H.Mathew // J Immunoassay Immunochem, 2020. – Vol. 41, N 2. – P. 171-183.
58. Arribas, J.R. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain [Text] / J.R.Arribas, J.J.Gonzalez-Garcia, A.Lorenzo et al. // AIDS, 2005. – Vol. 19, N 13. – P. 1361–1365.
59. Asano, H. [Possibility of Using ELF Score as Index for Hepatic Fibrosis Evaluation] [Text] / H.Asano // Rinsho Byori, 2015. – Vol. 63, N 1. – P. 78-83.
60. Audsley, J. Liver fibrosis regression measured by transient elastography in human immunodeficiency virus (HIV)-hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals on long-term HBV-active combination antiretroviral therapy [Text] / J.Audsley, C.Robson, S.Aitchison et al. // Open Forum Infect Dis, 2016. – Vol. 3, N 1. - ofw035.

61. Babu, C.K. HIV induces TRAIL sensitivity in hepatocytes [Text] / C.K.Babu, K.Suwansrinon, G.D. Bren et al. // PLoS One, 2009. – Vol. 4, N 2. - e4623.
62. Badawy, A.A.-B. The plasma kynurenine to tryptophan ([Kyn]/[Trp]) ratio indoleamine 2,3-dioxygenase: Time for appraisal [Text] / A.A.-B. Badawy, G.Gullemin // Int J Tryptophan Res, 2019. – Vol. 12. – 1178646919868978.
63. Bahgat, M.M. Schistosoma mansoni soluble egg antigens enhance HCV replication in mammalian cells [Text] / M.M.Bahgat, M.A.El-Far, A.A.Mesalam et al. // J Infect Dev Ctries, 2010. Vol. 4, N 4. – P. 226–234.
64. Bailony, M.R. Association of HIV infection, hepatitis C virus infection, and metabolic factors with liver stiffness measured by transient elastography [Text] / M.R.Bailony, R.Scherzer, G.Huhn et al. // J Infect Dis, 2013. - Vol. 208, N 11. - P. 1776–1783.
65. Balagopal, A. Kupffer cells are depleted with HIV immunodeficiency and partially recovered with antiretroviral immune reconstitution [Text] / A.Balagopal, S.C.Ray, R.M.De Oca et al. // AIDS, 2009. – Vol. 23, N 18. – P. 2397–2404.
66. Balasubramanian, A. Signal transducer and activator of transcription factor 1 mediates apoptosis induced by hepatitis C virus and HIV envelope proteins in hepatocytes [Text] / A.Balasubramanian, R.K.Ganju, J.E.Groopman // J Infect Dis, 2006. – Vol. 194, N 5. – P. 670–681.
67. Balogun, T.M. HIV, Hepatitis B and C viruses' coinfection among patients in a Nigerian tertiary hospital [Text] / T.M.Balogun, S.Emmanuel, E.F.Ojerinde // Pan Afr Med J, 2012. – Vol. 12. – P. 100.
68. Barton, E.S. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection [Text] / E.S.Barton, D.W.White, J.S.Cathelyn et al. // Nature, 2007. – Vol. 447, N 7142. – P. 326–329.
69. Benhamou, Y. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group [Text] /

Y.Benhamou, M.Bochet, V.Di Martino et al. // *Hepatology*, 1999. – Vol. 30, N 4. – P. 1054–1058.

70. Benhamou, Y. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients [Text] / Y.Benhamou, H.Fleury, P.Trimoulet // *Histopathology*, 2006. – Vol. 43, N 3. – P. 548–555.

71. Berg, R.E. Memory CD8+ T cells provide innate immune protection against *Listeria monocytogenes* in the absence of cognate antigen [Text] / R.E.Berg, E.Crossley, S.Murray, J.Forman // *J Exp Med*, 2003. – Vol. 198, N 10. – P. 1583–1593.

72. Bhagani, S. HIV/hepatitis C co-infection and hepatic fibrosis: looking beyond HIV-associated immune suppression; the contribution of hepatic steatosis and insulin resistance [Text] / S.Bhagani // *Gut*, 2009. - Vol. 58, N 12. - P. 1579–1581.

73. Blackard, J.T. HCV/HIV co-infection: time to re-evaluate the role of HIV in the liver? [Text] / J.T.Blackard, K.E.Sherman // *J Viral Hepat*, 2008. – Vol. 15, N 5. – P. 323–330.

74. Bolognesi, M. Different hemodynamic patterns of alcoholic and viral endstage cirrhosis: analysis of explanted liver weight, degree of fibrosis and splanchnic Doppler parameters [Text] / M.Bolognesi, D.Sacerdoti, C.Mescoli et al. // *Scand J Gastroenterol*, 2007. - Vol. 42, N 2. - P. 256–262.

75. Bonacini, M. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study [Text] / M.Bonacini, S.Louie, N.Bzowej, A.R.Wohl // *AIDS*, 2004. – Vol. 18, N 15. – P. 2039–2045.

76. Brau, N. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study [Text] / N.Brau, R.X.Fox, P.Xiao et al. // *J Hepatol*, 2007. – Vol. 47, N 4. – P. 527–537.

77. Brenchley, J.M. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection [Text] / J.M.Brenchley, D.A.Price, T.W.Schacker et al. // *Nat Med*, 2006. – Vol. 12, N 12. – P. 1365–1371.

78. Brooker, S. Integrated disease mapping in a polyparasitic world [Text] / S.Brooker, J.Utzinger // *Geospat Health*, 2007. - Vol. 2, N 1. - P. 141–146.
79. Bruno, R. gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis [Text] / R.Bruno, S.Galastri, P.Sacchi et al. // *Gut*, 2010. – Vol. 59, N 4. – P. 513–520.
80. Campos-Murguia, A. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [Text] / A.Campos-Murguia, A.Ruiz-MMargain, J.A.Gonzalez-Regueiro, R.U,Macias-Rodriguez // *World J Gastroenterol*, 2020. – Vol. 26, N 39. – P. 5919-5943.
81. Castera, L. Transient elastography and other noninvasive tests to assess hepatic fibrosis in patients with viral hepatitis [Text] / L.Castera // *J Viral Hepat*, 2009. – Vol. 16, N 5. – P. 300–314.
82. Castera L., Vergnoiol J., Foucher J. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APR1 and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C [Text] / L.Castera, J.Vergnoiol, J.Foucher // *Gastrnenterology*, 2005. - № 28. - P. 343-350.
83. Catanzaro, R. Diagnostic accuracy of enhanced liver fibrosis test to assess liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C [Text] / R.Catanzaro, M. Milazzo, S.Arona et al. // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2013. – Vol. 12, N 5. – P. 500-507.
84. CDC: How viral hepatitis impacts millions of people worldwide. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/hepatitis/awareness/worldhepday.htm> (дата обращения 26.12.2020).
85. Chen, J.Y. HCV and HIV co-infection: Mechanisms and management [Text] / J.Y.Chen, E.R.Feeney, R.T.Chung et al. // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014. – Vol. 11, N 6. – P. 362–371.
86. Chen, S.Y. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein [Text] / S.Y.Chen, C.F. Kao, C.M.Chen et al. // *J Biol Chem*, 2003. – Vol. 278, N 1. – P. 591–607.

87. Chen, J.J. , Yu CB, Du WB, Li LJ. Prevalence of hepatitis B and C in HIV-infected patients: a meta-analysis [Text] / J.J. Chen, C.B. Yu, W.B. Du, L.J. Li // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011. – Vol. 10, N 2. – P. 122–127.
88. Chiodini, P.L. Chemotherapy for patients with multiple parasitic infections [Text] / P.L. Chiodini // *Parasitology*, 2001. - Vol. 122. - P. 83–89.
89. Cholongitas, E. Sofosbuvir: A Novel Oral Agent for Chronic Hepatitis C / E. Cholongitas, V. George // *Ann Gastroenterol*, 2014. - Vol. 27, № 4. - P. 331-337.
90. Christian, B. Hepatitis B virus coinfection is associated with high early mortality in HIV-infected Tanzanians on antiretroviral therapy [Text] / B. Christian, E. Fabian, I. Macha et al. // *AIDS*, 2019. – Vol. 33, N 3. – P. 465-473.
91. Chu, T. Bystander-activated memory CD8 T cells control early pathogen load in an innate-like, NKG2D-dependent manner [Text] / T. Chu, A.J. Tyznik, S. Roepke et al. // *Cell reports*, 2013. – Vol. 3, N 3. – P. 701–708.
92. Chung, R.T. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons [Text] / R.T. Chung, J. Anderson, P. Volberding et al. // *N Engl J Med*, 2004. – Vol. 351, N 5. – P. 451–459.
93. Coffin, C.S. Virological characteristics of occult hepatitis B virus in a North American cohort of human immunodeficiency virus type 1-positive patients on dual active anti-HBV/HIV therapy [Text] / C.S. Coffin, P.M. Mulrooney-Cousins, C. Osioy et al. // *J Clin Virol*, 2014. – Vol. 60, N 4. – P. 347–353.
94. Coffin, C.S. Virology and clinical sequelae of long-term antiviral therapy in a North American cohort of hepatitis B virus (HBV)/human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) co-infected patients [Text] / C.S. Coffin, C. Osioy, R.P. Myers, M.J. Gill // *J Clin Virol*, 2013. – Vol. 57, N 2. – P. 103–108.
95. Cornberg, M. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited [Text] / M. Cornberg, V.W. Wong, S. Locarnini et al. // *J Hepatol*, 2017. – Vol. 66, N 2. – P. 398–411.

96. Cox, F.E.G. Concomitant infections, parasites and immune responses [Text] / F.E.G.Cox // *Parasitology*, 2001. - Vol. 122. - P. 23–38.
97. Crosby, E.J. Engagement of NKG2D on bystander memory CD8 T cells promotes increased immunopathology following *Leishmania major* infection [Text] / E.J.Crosby, M.H.Goldschmidt, E.J.Wherry, P.Scott // *PLoS pathogens*, 2014. – Vol. 10, N 2. – e1003970.
98. Crowell, T.A. Impact of hepatitis coinfection on healthcare utilization among persons living with HIV [Text] / T.A.Crowell, S.A.Berry, J.A.Fleishman et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015. – Vol. 68, N 4. – P. 425–431.
99. Day, J.W. The enhanced liver fibrosis (ELF) test in diagnosis and management of liver fibrosis [Text] / J.W.Day, W.M.Rosenberg // *Br J Hosp Med (Lond)*, 2018. – Vol. 79, N 12. – P. 694-699.
100. De Jong, E.C. Microbial compounds selectively induce Th1 cell-promoting or Th2 cell-promoting dendritic cells in vitro with diverse Th cell-polarizing signals [Text] / E.C.De Jong, P.L.Vieira, P.Kalinski et al. // *J Immunol*, 2002. – Vol. 168, N 4. – P. 1704–1709.
101. De Lédighen, V. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy [Text] / V.de Lédighen, P.Barreiro, J.Foucher et al. // *J Viral Hepat*, 2008. – Vol. 15, N 6. – P. 427–433.
102. Degenhardt, L. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: Findings from the Global Burden of Disease Study 2013 [Text] / L.Degenhardt, F.Charlson, J.Stanaway et al. // *Lancet Infect Dis*, 2016. – Vol. 16, N 12. – P. 1385–1398.
103. Demosthenes, J.P. Characteristics of treatment-naïve HBV-infected individuals with HIV-1 coinfection: A cross-sectional study from South India [Text] / J.P.Demosthenes, J.Sachithanandham, G.J.Fletcher et al. // *Indian J Med Microbiol*, 2019. – Vol. 37, N 2. – P. 219-224.
104. Ding, Y. More improvement than progression of liver fibrosis following antiretroviral therapy in a longitudinal cohort of HIV-infected patients

with or without HBV and HCV co-infections [Text] / Y.Ding, S.Duan, R.Ye et al. // *J Viral Hepat*, 2017. – Vol. 24, N 5. – P. 412–420.

105. Doisne, J.M. CD8+ T cells specific for EBV, cytomegalovirus, and influenza virus are activated during primary HIV infection [Text] / J.M.Doisne, A.Urrutia, C.Lacabaratz-Porret et al. // *J Immunol*, 2004. – Vol. 173, N 4. – P. 2410–2418.

106. El-Sherif, O. Drug interactions of hepatitis C direct-acting antivirals in the HIV-infected person [Text] / O.El-Sherif, D.Back // *Curr HIV/AIDS Rep*, 2015. – Vol. 12, N 3. – P. 336-343.

107. Engels, E.A. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States [Text] / E.A.Engels, R.J.Biggar, H.I. Hall et al. // *Int J Cancer*, 2008. – Vol. 123, N 1. – P. 187–194.

108. Esch, G.W. Patterns and processes in helminth parasite communities: an overview [Text] / G.W.Esch, A.Shostak, D.J.Marcogliese, T.M.Goater // London: Chapman& Hall, 1990.

109. Feng, D. [Prevalence and related factors of HIV/HBV coinfection among HIV/AIDS patients] [Text] / D.Feng, T.Yao, Y.P.Cheng et al. // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2017. – Vol. 38, N 12. – P. 1624-1628.

110. Fiedler, M. Immunology of HDV infection [Text] / M. Fiedler, M. Roggendorf // *Curr Top Microbiol Immunol*, 2006. – Vol. 307. – P. 187-209.

111. Forbi, J.C. The role of triple infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus (HIV) type-1 on CD4+ lymphocyte levels in the highly HIV infected population of North-Central Nigeria [Text] / J.C.Forbi, S.Gabadi, R.Alabi et al. // *Mem Inst Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, 2005. – Vol. 102, N 4. – P. 535–537.

112. Friedman, S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis [Text] / S.L. Friedman // *Gastroenterology*. 2008. – Vol. 134, N 6. – P. 1655–1669.

113. Fryar, C.D. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2007–2010. National Center for Health Statistics [Text] / C.D.Fryar, Q.Gu, C.L.Ogden // *Vital Health Stat*, 2012. - Vol. 11, N 252. – 42 p.

114. Fultz, S.L. Testing, referral, and treatment patterns for hepatitis C virus coinfection in a cohort of veterans with human immunodeficiency virus infection [Text] / S.L.Fultz, A.C.Justice, A.A.Butt et al. // *Clin Infect Dis*, 2003. - Vol. 36, N 8. - P. 1039-1046.
115. Gale, M. Jr. Evasion of intracellular host defence by hepatitis C virus [Text] / M.Gale Jr., E.M.Foy // *Nature*, 2005. – Vol. 436, N 7053. – P. 939–945.
116. Ganem, D. Hepadnaviridae: The viruses and their replication [Text] / D.Ganem, R.J.Schneider // In: Knipe D.M. et al. (ed.). *Fields Virology*, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. 2001, p. 2923-2969.
117. Ganesan, M. Matrix stiffness regulate apoptotic cell death in HIV-HCV co-infected hepatocytes: Importance for liver fibrosis progression [Text] / M.Ganesan, R.S. Dagur, E.Makarov et al. // *Biochem Biophys Res Commun*, 2018. – Vol. 500, N 3. – P. 717–722.
118. Ganesan, M. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses co-morbidities as the inducers of liver injury progression [Text] / M.Ganesan, L.Y.Poluektova, K.K.Kharbanda, N.A.Osna // *World J Gastroenterol*, 2019. – Vol. 25, N 4. – P. 398-410.
119. Gangadharan, B. Novel serum biomarker candidates for liver fibrosis in hepatitis C patients [Text] / B. Gangadharan, R.Antrobus, R.A.Dwek, N.Zitzmann // *Clin Chem*, 2007. - Vol. 53, N 10. - P. 1792-1799.
120. George, S., Bacon B., Brunt E. et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: A 5-year follow-up of 150 patients [Text] / S.George, B.Bacon, E.Brunt et al. // *Hepatology*, 2009. - Vol. 49. - P. 729–738.
121. Gish, R.G. Chronic hepatitis B: Virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities [Text] / R.G.Gish, B.D.Given, C.L.Lai et al. // *Antiviral Res*, 2015. – Vol. 121. – P. 47–58.
122. Graham, C.S. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis [Text] / C.S.Graham, L.R.Baden, E.Yu et al. // *Clin Infect Dis*, 2001. – Vol. 33, N 4. – P. 562–569.

123. Griffiths, E.C. The nature and consequences of coinfection in humans [Text] / E.C.Griffiths, A.B.Pedersen, A.Fenton, O.L.Petchey // *J Infect*, 2011. - Vol. 63, N 3. - P. 200–206.
124. Guo, P.L. [Research on the causes of death associated with combined effects of HBV and HCV infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome] [Text] / P.L.Guo, W.P.Cai, X.J.Chen et al. // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2018. – Vol. 26, N 7. – P. 495-498.
125. Guo, H. Regulation of hepatitis B virus replication by the phosphatidylinositol 3-kinase-akt signal transduction pathway [Text] / H.Guo, T.Zhou, D.Jiang et al. // *J Virol*, 2007. – Vol. 81, N 18. – P. 10072–10080.
126. Gürtler, L.G. Effect of antiretroviral HIV therapy on hepatitis B virus replication and pathogenicity [Text] / L.G.Gürtler // *Intervirology*, 2014. – Vol. 57, N 3-4. – P. 212–217.
127. Harcourt, G.C. Hemophilia growth and development study (HGDS) longitudinal analysis of CD8 T-cell responses to HIV and hepatitis C virus in a cohort of co-infected haemophiliacs [Text] / G.C.Harcourt, S.Donfield, E.Gomperts et al. // *AIDS*, 2005. – Vol. 19, N 11. – P. 1135–1143.
128. Hawkes, M. Malaria exacerbates experimental mycobacterial infection in vitro and in vivo [Text] / M.Hawkes, X.Li, M.Crockett et al. // *Microbes Infect*, 2010. – Vol. 12, N 11. – P. 864–874.
129. He, N. Multiple viral coinfections among HIV/AIDS patients in China [Text] / N.He, L.Chen, H.J.Lin et al. // *Biosci Trends*, 2011. – Vol. 5, N 1. – P. 1–9.
130. Herbeuval, J.P. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in HIV-1-infected patients and its in vitro production by antigen-presenting cells [Text] / J.P.Herbeuval, A.Boasso, J.C.Grivel et al. // *Blood*, 2005. – Vol. 105, N 6. – P. 2458–2464.
131. Herbeuval, J.P. CD4<sup>+</sup> T-cell death induced by infectious and noninfectious HIV-1: role of type 1 interferon-dependent, TRAIL/DR5-mediated apoptosis [Text] / J.P.Herbeuval, J.C.Grivel, A.Boasso et al. // *Blood*, 2005. – Vol. 106, N 10. – P. 3524–3531.

132. Herbeuval, J.P. HIV-1 immunopathogenesis: how good interferon turns bad [Text] / J.P.Herbeuval, G.M.Shearer // Clin Immunol, 2007. – Vol. 123, N 2. – P. 121–128.
133. Hernandez, M.D. HIV/HCV Coinfection Natural History and Disease Progression, A Review of The Most Recent Literature [Text] / M.D.Hernandez, K.E.Sherman // Curr Opin HIV AIDS, 2011. - Vol. 6, N 6. - P. 478-482.
134. Hernandez-Gea, V. Pathogenesis of liver fibrosis [Text] / V.Hernandez-Gea, S.L.Friedman // Annu Rev Pathol. 2011. – Vol. 6. – P. 425–456.
135. HIV/AIDS JUNPo e. UNAIDS. Global AIDS Update [Text] / United Nations; Geneva, Switzerland. - 2016.
136. Hoffmann, C.J. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa [Text] / C.J.Hoffmann, C.L.Thio // Lancet Infect Dis, 2007. – Vol. 7, N 6. – P. 402–409.
137. Holmes, J.C. Communities of parasites. In: Anderson D.J., Kikkawa J., editors. Community ecology: pattern and process [Text] / J.C.Holmes, P.W.Price // Blackwell Scientific Publications; Oxford: 1986.
138. Hong, F. Hepatic stellate cells express functional CXCR4: role in stromal cell-derived factor-1alpha-mediated stellate cell activation [Text] / F. Hong, A.Tuyama, T.F.Lee et al. // Hepatology, 2009. – Vol. 49, N 6. – P. 2055–2067.
139. Hotez, P.J. Control of neglected tropical diseases [Text] / P.J.Hotez, D.H.Molyneux, A.Fenwick et al. // N Engl J Med, 2007. - Vol. 357, N 10. - P. 1018–1027.
140. Huang, Y. Clinical outcomes of chronic hepatitis C patients related to baseline liver fibrosis stage: a hospital-based linkage study [Text] / Y.Huang, W.B.de Boer, L.A.Adams et al. // Intern Med J, 2015. - Vol. 45, N 1. - P. 48-54.
141. Hui, C.K. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase [Text] / C.K.Hui, N.Leung, S.T.Yuen et al. // Hepatology, 2007. – Vol. 46, N 2. – P. 395–401.

142. Hussain, T. HIV, HBV, HCV, and syphilis co-infections among patients attending the STD clinics of district hospitals in Northern India [Text] / T.Hussain, K.K.Kulshreshtha, S. Shikha et al. // *Int J Infect Dis*, 2006. – Vol. 10, N 5. – P. 358–363.

143. Irvine, K.M. The Enhanced liver fibrosis score is associated with clinical outcomes and disease progression in patients with chronic liver disease [Text] / K.M.Irvine, L.F.Wockner, M.Shanker et al. // *Liver Int*, 2016. – Vol. 36, N 3. – P. 370-377.

144. Jang, J.Y. , Shao RX, Lin W, et al. HIV infection increases HCV-induced hepatocyte apoptosis [Text] / J.Y.Jang, R.X.Shao, W.Lin et al. // *J Hepatol*, 2011. – Vol. 54, N 4. – P. 612–620.

145. Janssen, H.L. Hepatitis B [Text] / H.L.Janssen, M.van Zonneveld, S.W.Schalm // *N Engl J Med*, 2004. – Vol. 350, N 26. – P. 2719-2720.

146. Kaczmarek, D J. Alterations of the NK cell pool in HIV/HCV co-infection [Text] / D.J.Kaczmarek, P.Kokordelis, B.Krämer et al. // *PLoS One*, 2017. - Vol. 12, N 4. - e0174465.

147. Karageorgopoulos, D.E. Hepatitis C in human immunodeficiency virus co-infected individuals: Is this still a “special population”? [Text] / D.E.Karageorgopoulos, J.Allen, S.Bhagani // *World J Hepatol*, 2015. - Vol. 7, N 15. - P. 1936–1952.

148. Kim, A.Y. Coinfection with HIV-1 and HCV — a one-two punch [Text] / A.Y.Kim, R.T.Chung // *Gastroenterology*, 2009. – Vol. 137, N 3. – P. 795–814.

149. Koda, M. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C [Text] / M.Koda, Y.Matunaga, M.Kawakami et al. // *Hepatology*, 2007. - Vol. 45, N 2. - P. 297-306.

150. Kouamé, G.M. Higher mortality despite early antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus and hepatitis B virus (HBV)-coinfected patients with high HBV replication [Text] / G.M.Kouamé, A.Boyd, R.Moh et al. // *Clin Infect Dis*, 2018. – Vol. 66, N 1. – P. 112-120.

151. Krishnamurty, A. Inflammatory interference of memory formation [Text] / A.Krishnamurty, M.Pepper // Trends Immunol, 2014. – Vol. 35, N 8. – P. 355-357.
152. Kumar, N. Virological and immunological outcomes of coinfections [Text] / N.Kumar, S.Sharma, S.Barua et al. // Clin Microbiol Rev, 2018. – Vol. 31, N 4. – e00111-17.
153. Kumar, R. Impact and management of hepatitis B and hepatitis C virus co-infection in HIV patients [Text] / R.Kumar, V.Singla, S.K.Kachaarya // Trop Gastroenterol, 2008. – Vol. 29, N 3. – P. 136-147.
154. Kuntzen, T. Intrahepatic mRNA expression in hepatitis C virus and HIV/hepatitis C virus co-infection: infiltrating cells, cytokines, and influence of HAART [Text] / T.Kuntzen, C.Tural, B.Li et al. // AIDS, 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 203–210.
155. Lacombe, K. HIV/hepatitis B virus co-infection: current challenges and new strategies [Text] / K.Lacombe, J.Bottero, M.Lemoine et al. // J Antimicrob Chemother, 2010. – Vol. 65, N 1. – P. 10–17.
156. Ladep, N.G. Rates and impact of hepatitis on human immunodeficiency virus infection in a large African cohort [Text] / N.G.Ladep, P.A.Agaba, O.Agbaji et al. // World J Gastroenterol, 2013. – Vol. 19, N 10. – P. 1602-1610.
157. Laufer, N. CD4<sup>+</sup> T cells and natural killer cells: Biomarkers for hepatic fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients [Text] / N.Laufer, D.Ojeda, M.L.Polo et al. // World J Hepatol, 2017. – Vol. 9, N 25. – P. 1073-1080.
158. Law, A.E. Intestinal helminth co-infection is an unrecognised risk factor for increased pneumococcal carriage density and invasive disease [Text] / A.E.Law, R.K.Shears, A.A.LopezRodas et al. // Sci Rep, 2021. – Vol. 11, N 1. – P. 6984.

159. Lawn, S.D. AIDS in africa: the impact of coinfections on the pathogenesis of HIV-1 infection [Text] / S.D.Lawn // J Infect, 2004. - Vol. 48, N 1. - P. 1–12.
160. Lee, W.M. Drug-induced hepatotoxicity [Text] / W.M.Lee // New Eng J Med, 2003. – Vol. 349, N 5. – P. 474-485.
161. Lewin, M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C [Text] / M.Lewin, A.Poujol-Robert, P.Y. Boëlle et al. // Hepatology, 2007. – Vol. 46, N 3. – P. 658-665.
162. Liaw, Y.F. Impact of acute hepatitis B virus superinfection on chronic hepatitis C virus infection [Text] / Y.F.Liaw, C.T.Yeh, S.L.Tsai // Am J Gastroenterol, 2000. – Vol. 95, N 10. – P. 2978-2980.
163. Liberto, M.C. Virological Mechanisms in the Coinfection between HIV and HCV [Text] / M.C.Liberto, E.Zicca, G.Pavia et al. // Mediators Inflamm, 2015. – Vol. 2015. – 320532.
164. Lichtinghagen, R. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values [Text] / R. Lichtinghagen, D.Pietsch, H.Bantel et al. // J Hepatol, 2013. – Vol. 59, N 2. – P. 236-242.
165. Limketkai, B.N. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV [Text] / B.N.Limketkai, S.H.Mehta, C.G.Sutcliffe et al. // JAMA, 2012. - N 308. - P. 370-378.
166. Lin, W. Hepatitis C virus regulates transforming growth factor beta1 production through the generation of reactive oxygen species in a nuclear factor  $\kappa$ B-dependent manner [Text] / W.Lin, W.L.Tsai, R.X.Shao et al. // Gastroenterology. 2010. – Vol. 138, N 7. – P. 2509–2518.
167. Lin, W. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection [Text] / W.Lin, E.M.Weinberg, R.T.Chung // J Infect Dis, 2013. – Vol. 207, Suppl 1. – P. 13-18.

168. Lin, W. HIV increases HCV replication in a TGF- $\beta$ 1-dependent manner [Text] / W.Lin, E.M.Weinberg, A.W.Tai et al. // *Gastroenterology*. 2008. – Vol. 134, N 3. – P. 803–811.

169. Lin, W. , Wu G, Li S, et al. HIV and HCV cooperatively promote hepatic fibrogenesis via induction of reactive oxygen species and NF $\kappa$ B [Text] / W.Lin, G.Wu, S.Li et al. // *J Biol Chem*, 2011. – Vol. 286, N 4. – P. 2665–2674.

170. Lo Re, V. Hepatic decompensation in patients with HIV/Hepatitis B Virus (HBV)/Hepatitis C Virus (HCV) triple infection versus HIV/HCV coinfection and the effect of anti-HBV nucleos(t)ide therapy [Text] / V.Lo Re, L.Wang, S.Devine et al. // *Clin Infect Dis*, 2014. – Vol. 59, N 7. – P. 1027–1031.

171. Lu, M. Changing trends in complications of chronic hepatitis C [Text] / M.Lu, J.Li, L.B.Rupp et al. // *Liver Int*, 2018. - Vol. 38, N 2. - P. 239-247.

172. Macias, J. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus [Text] / J.Macias, J.Berenguer, M.A.Japon et al. // *Hepatology*, 2009. – Vol. 50, N 4. – P. 1056–1063.

173. Mahajan, N.N. Co-infection of malaria and early clearance of SARS-CoV-2 in healthcare workers [Text] / N.N.Mahajan, R.K.Gajbhiye, S.Bahirat et al. // *J Med Virol*, 2021. – Vol. 93, N 4. – P. 2431-2438.

174. Mallet, V. The impact of human immunodeficiency virus on viral hepatitis [Text] / V.Mallet, A.Vallet-Pichard, S.Pol // *Liver Int*, 2011. – Vol. 31, Suppl 1. – P. 135–139.

175. Marcellin, F. High levels of alcohol consumption increase the risk of advanced hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfecting patients: a sex-based analysis using transient elastography at enrollment in the HEPAVIH ANRS CO13 cohort [Text] / F.Marcellin, P.Roux, M.A.Loko et al. // *Clin Infect Dis*, 2014. - Vol. 59, N 8. - P. 1190–1192.

176. Martin-Carbonero, L. Incidence and Predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C:

European collaborative study [Text] / L.Martin-Carbonero, Y.Benhamou, M.Puoti // *Clin Infect Dis*, 2004. – Vol. 38, N 1. – P. 128–133.

177. Martin-Carbonero, L. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues [Text] / L.Martin-Carbonero, T.Teixeira, E.Poveda et al. // *AIDS*, 2011. – Vol. 25, N 1. – P. 73–79.

178. Marin Gabriel, J.C. Noninvasive assessment of liver fibrosis. Serum markers and transient elastography (FibroScan) [Text] / J.C.Marin Gabriel, J.A.Solis Herruzo // *Rev Esp Enferm Dig*, 2009. - Vol. 101, N 11. - P. 787-799.

179. Martin-Thormeyer, E.M. Drug abuse and hepatitis C infection as comorbid features of HIV associated neurocognitive disorder: neurocognitive and neuroimaging features [Text] / E.M.Martin-Thormeyer, R.H.Paul // *Neuropsychol Rev*, 2009. – Vol. 19, N 2. – P. 215–231.

180. Mavilia, M.G. HBV-HCV coinfection: viral interactions, management, and viral reactivation [Text] / M.G.Mavilia, G.Y.Wu // *J Clin Transl Hepatol*, 2018. – Vol. 6, N 3. – P. 296-305.

181. McGuirk, P. Pathogen-specific T regulatory 1 cells induced in the respiratory tract by a bacterial molecule that stimulates interleukin 10 production by dendritic cells: a novel strategy for evasion of protective T helper type 1 responses by *Bordetella pertussis* [Text] / P.McGuirk, C.McCann, K.H.Mills // *J Exp Med*, 2002. – Vol. 195, N 2. – P. 221–231.

182. McHutchison, J.G. Interferon a-2b or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C [Text] / J.G.McHutchison, S.C.Gordon, E.R.Schiff // *New Engl J Med*, 2009. – Vol. 339, N 21. – Vol. 1485–1492.

183. McKee, G. Syndemic characterization of HCV, HBV, and HIV co-infections in a large population based cohort study [Text] / G.McKee, Z.A.Butt, S.Wong et al. // *E Clinical Medicine*, 2018. – Vol. 4-5. – P. 99-108.

184. Merchante, N. Insulin resistance is associated with liver stiffness in HIV/HCV co-infected patients [Text] / N.Merchante, A.Rivero, I.de Los Santos-Gil et al. // *Gut*, 2009. - Vol. 58, N 12. - P. 1654–1660.

185. Mohd Hanafiah, K. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence [Text] / K.Mohd Hanafiah, J.Groeger, A.D.Fluxman, S.T.Wiersma // *Hepatology*, 2013. - Vol. 57, N 4. - P. 1333-1342.

186. Moorman, J.P. Impaired hepatitis B vaccine responses during chronic hepatitis C infection: involvement of the PD-1 pathway in regulating CD4(+) T cell responses [Text] / J.P.Moorman, C.L.Zhang, L.Ni et al. // *Vaccine*, 2011. – Vol. 29, N 17. – P. 3169–3176.

187. Moreno, S. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with HIV infection and HCV/HBV co-infection [Text] / S.Moreno, J.Garcia-Samaniego, A.Moreno et al. // *J Viral Hepat*, 2009. – Vol. 16, N 4. – P. 249–258.

188. Morishima, C. Decreased NK cell frequency in chronic hepatitis C does not affect ex vivo cytolytic killing [Text] / C.Morishima, D.M.Paschal, CC.Wang et al. // *Hepatology*, 2006. – Vol. 43, N 3. – P. 573–580.

189. Munshi, N. Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism [Text] / N.Munshi, A.Balasubramanian, M.Koziel et al. // *J Infect Dis*, 2003. – Vol. 188, N 8. – P. 1192–1204.

190. Muturi, E.J. Concomitant infections of *Plasmodium falciparum* and *Wuchereria bancrofti* on the kenyan coast [Text] / E.J.Muturi, C.M.Mbogo, J.M.Mwangangi et al. // *Filaria J*, 2006. - Vol. 5. - P. 8.

191. Naggie, S. Management of patients coinfecting with HCV and HIV: a close look at the role for direct-acting antivirals [Text] / S.Naggie, M.S.Sullkowski // *Gastroenterology*, 2012. – Vol. 142, N 6. – P. 1324-1334.

192. Nakamoto, N. Functional restoration of HCV-specific CD8 T cells by PD-1 blockade is defined by PD-1 expression and compartmentalization [Text] / N.Nakamoto, D.E.Kaplan, J.Coleclough et al. // *Gastroenterology*, 2008. – Vol. 134, N 7. – P. 1927–1937.

193. Nassal, M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B [Text] / M.Nassal // *Gut*, 2015. – Vol. 64, N 12. – P. 1972–1984.
194. Neukam, K. A review of current anti-HCV treatment regimens and possible future strategies [Text] / K.Neukam, J.Macias, J.A.Mira, J.A.Pineda // *Expert Opin Pharmacother*, 2009. – Vol. 10, N 3. – P. 417–433.
195. Nunez, M. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy [Text] / M.Nunez, R.Lana, J.L.Mendoza et al. // *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. - Vol. 27, N 5. - P. 426-431.
196. Ogwu-Richard, S.O. Triple positivity of HBsAg, anti-HCV antibody, and HIV and their influence on CD4+ lymphocyte levels in the highly HIV infected population of Abeokuta, Nigeria [Text] / S.O.Ogwu-Richard, D.A.Ojo, O.A.Akingbade, I.O.Okonko // *Afr Health Sci*, 2015. – Vol. 15, N 3. – P. 719-727.
197. Okeke, T.C. Coinfection with hepatitis B and C viruses among HIV positive pregnant women in Enugu south east, Nigeria [Text] / T.C.Okeke, S.N.Obi, O.A.Okezie et al. // *Niger J Med*, 2012. – Vol. 21, N 1. – P. 57–60.
198. Olmez, O.F. Plasma prohepcidin levels in patients with chronic viral hepatitis: relationship with liver fibrosis [Text] / O.F. Olmez, S.Gurel, Y.Yilmaz // *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009. - Vol. 22, N 4. - P. 461-465.
199. Operskalski, E.A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies [Text] / E.A. Operskalski, A.Kovacs // *Curr HIV/AIDS Rep*, 2011. – Vol. 8, N 1. – P. 12-22.
200. Parkes, J. Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C [Text] / J.Parkes, I.N.Guha, P.Roderick et al. // *J Viral Hepat*, 2011. – Vol. 18, N 1. – P. 23-31.
201. Parsian, H. Serum hyaluronic acid and laminin as biomarkers in liver fibrosis [Text] / H.Parsian, A.Rahimipour, M.Nouri et al. // *J Gastrointestin Liver Dis*, 2010. - Vol. 19, N 2. - P. 169-174.

202. Pasquinelli, C. Hepatitis C virus core and E2 protein expression in transgenic mice [Text] / C.Pasquinelli, J.M.Shoenberger, J.Chung et al. // *Hepatology*, 1997. – Vol. 25, N 3. – P. 719–727.
203. Pedersen, A.B. Emphasizing the ecology in parasite community ecology [Text] / A.B.Pedersen, A.Fenton // *Ecol Evol*, 2007. - Vol. 22, N 3. - P. 133–139.
204. Petney, T.N. Multiparasite communities in animals and humans: frequency, structure and pathogenic significance [Text] / T.N.Petney, R.H.Andrews // *Int J Parasitol*, 1998. - Vol. 28, N 3. - P. 377–393.
205. Pinchoff, J. Impact of hepatitis B on mortality and specific causes of death in adults with and without HIV co-infection in NYC, 2000-2011 [Text] / J.Pinchoff, O.C.Tran, L.Chen et al. // *Epidemiol Infect*, 2016. – Vol. 144, N 16. – P. 3354–3364.
206. Pineda, J.A. , Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis [Text] / J.A.Pineda, M.Romero-Gomez, F.Diaz-Garcia et al. // *Hepatology*, 2005. – Vol. 41, N 4. – P. 779–789.
207. Pinky, L. Superinfection and cell regeneration can lead to chronic viral coinfections [Text] / L.Pinky, G. González-Parra, H. M. Dobrovolny // *J Theor Biol*, 2019. – Vol. 466. – P. 24–38.
208. Poynard, T. Biomarkers as a first-line estimate of injury in chronic liver diseases: time for a moratorium on liver biopsy? [Text] / T.Poynard, V.Ratziu, Y.Benhamou et al. // *Gastroenterology*, 2005. - Vol. 128, N 4. - P. 1146-1148.
209. Pullan, R. The health impact of polyparasitism in humans: are we under-estimating the burden of parasitic diseases? [Text] / R.Pullan, S.Brooker S. // *Parasitology*, 2008. - Vol. 135, N 7. - P. 783–794.
210. Rajbhandari, R. HBV/HIV coinfection is associated with poorer outcomes in hospitalized patients with HBV or HIV [Text] / R.Rajbhandari, T.Jun, H.Khalili et al. // *J Viral Hepat*, 2016. – Vol. 23, N 10. – P. 820–829.

211. Rallon, N. HCV coinfection contributes to HIV pathogenesis by increasing immune exhaustion in CD8 T-cells [Text] / N.Rallon, M.Garcia, J.Garcia-Samaniego et al. // PLoS One, 2017. – Vol. 12, N 3. – e0173943.
212. Rehermann, B. Private aspects of heterologous immunity [Text] / B.Rehermann, E.C.Shin // J Exp Med, 2005. – Vol. 201, N 5. – P. 667–670.
213. Resende, T. Intestinal helminth co-infection has a negative impact on both anti-*Mycobacterium tuberculosis* immunity and clinical response to tuberculosis therapy [Text] / T.Resende, C.S.Hirsch, Z.Toossi et al. // Clin Exp Immunol, 2007. - Vol. 147, N 1. - P. 45–52.
214. Revill, P.A. New perspectives on the hepatitis B virus life cycle in the human liver [Text] / P.A.Revill, S.A.Locarnini // J Clin Invest, 2016. – Vol. 126, N 3. – P. 833–836.
215. Rockstroh, J.K. Optimal therapy of HIV/HCV co-infected patients with direct acting antivirals [Text] / J.K.Rockstroh // Liver Int, 2015. – Vol. 35, Suppl 1. – P. 51–55.
216. Roe, B. Cellular and molecular interactions in coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus [Text] / B.Roe, W.W.Hall // Expert Rev Mol Med, 2008. – Vol. 10. - e30.
217. Rohrbach, J. Cellular immune responses to HCV core increase and HCV RNA levels decrease during successful antiretroviral therapy [Text] / J.Rohrbach, N.Robinson, G.Harcourt et al. // Gut, 2010. - Vol. 59, N 9. - P. 1252–1258.
218. Rotman, Y. Coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: virological, immunological, and clinical outcomes [Text] / Y.Rotman, T.J.Liang // J Virol, 2009. – Vol. 83, N 15. – P. 7366–7374.
219. Ruiz-Artacho, P. HIV/HBV coinfection: Serological control and therapeutic strategies [Text] / P.Ruiz-Artacho, M.J.Tellez-Molina, J.Vergas-Garcia et al. // Revista clinica espanola, 2013. – Vol. 213, N 6. – p. 285–290.

220. Ryom, L. Use of antiretroviral therapy and risk of end-stage liver disease and hepatocellular carcinoma in HIV-positive persons [Text] / L.Ryom, J.D.Lundgren, S.De Wit et al. // *Aids*, 2016. – Vol. 30, N 11. – P. 1731–1743.

221. Sacchi, P. Liver fibrosis, microbial translocation and immune activation markers in HIV and HCV infections and in HIV/HCV co-infection [Text] / P.Sacchi, S.Cima, M.Corbella et al. // *Dig Liver Dis*, 2015. – Vol. 47, N 3. – P. 218-225.

222. Sagnelli, E. Hepatitis C virus superinfection in hepatitis B virus chronic carriers: a reciprocal viral interaction and a variable clinical course [Text] / E.Sagnelli, N.Coppola, C.Marrocco et al. // *J Clin Virol*, 2006. – Vol. 35, N 3. – P. 317–320.

223. Sagnelli, E. HBV superinfection in HCV chronic carriers: a disease that is frequently severe but associated with the eradication of HCV [Text] / E.Sagnelli, N.Coppola, M.Pisaturo et al. // *Hepatology*, 2009. – Vol. 49, N 4. – P. 1090–1097.

224. Sagnelli, C. Liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection: Diagnostic methods and clinical impact [Text] / C.Sagnelli, S.Martini, M.Pisaturo et al. // *World J Hepatol*, 2015. - Vol. 7, N 24. - P. 2510–2521.

225. Sagnelli, E. Influence of chronic coinfection with hepatitis B and C virus on liver histology [Text] / E.Sagnelli, G.Pasquale, N.Coppola et al. // *Infection*, 2004. - Vol. 32, N 3. - P. 144–148.

226. Sagnelli, E. Liver biopsy in chronic hepatitis C: the experience of 15 Italian wards of infectious diseases [Text] / E.Sagnelli, C.Sagnelli, M.A.Pisaturo et al. // *Infez Med*, 2012. - Vol. 20, N 1. - P. 31–36.

227. Sajadi, M.M. Hepatitis C infection in HIV-1 natural viral suppressors [Text] / M.M.Sajadi, N.Shakeri, R.Talwani et al. // *AIDS*, 2010. - Vol. 24, N 11. - P. 1689–1695.

228. Salmon-Ceron, D. Liver disease as a major cause of death among HIV-infected patients: roles of hepatitis C and B viruses and alcohol [Text] /

D.Salmon-Ceron, C.Lewden, P.Morlat et al. // *J Hepatol*, 2005. – Vol. 42, N 6. – P. 799—805.

229. Schenkel, J.M. Sensing and alarm function of resident memory CD8(+) T cells [Text] / J.M.Schenkel, K.A.Fraser, V.Vezys, D.Masopust // *Nat Immunol*, 2013. – Vol. 14, N 5. – P. 509–513.

230. Schmid, P. Progression of liver fibrosis in HIV/HCV co-infection: A comparison between non-invasive assessment methods and liver biopsy [Text] / P.Schmid, A.Bregenzer, M.Huber et al. // *PLoS One*, 2015. – Vol. 10, N 9. - e0138838.

231. Schüttler, C.G. Suppression of hepatitis B virus enhancer 1 and 2 by hepatitis C virus core protein [Text] / C.G.Schüttler, N.Fiedler, K.Schmidt et al. // *J Hepatol*, 2002. – Vol. 37, N 6. – P. 855–862.

232. Sebastiani, G. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases [Text] / G.Sebastiani, A.Vario, M.Guido, A.Alberti // *J Viral Hepat*, 2008. - Vol. 15, N 3. - P. 212-218.

233. Seeger, C. Hepatitis B virus biology [Text] / C.Seeger, W.S.Mason // *Microbiol Mol Biol Rev*, 2000. – Vol. 64, N 1. – P. 51-68.

234. Sehrawat, S. Role of Tim-3/galectin-9 inhibitory interaction in viral-induced immunopathology: shifting the balance toward regulators [Text] / S.Sehrawat, A.Suryawanshi, M.Hirashima, B.T.Rouse // *J Immunol*, 2009. – Vol. 182, N 5. – P. 3191–3201.

235. Seki, E. TLR4 enhances TGF- $\beta$  signaling and hepatic fibrosis [Text] / E.Seki, S.De Minicis, C.H.Osterreicher et al. // *Nat Med*, 2007. – Vol. 13, N 11. – P. 1324–1332.

236. Sengupta, S. Effects of HCV on basal and Tat-induced HIV LTR activation [Text] / S.Sengupta, E.Powell, L.Kong, J.T.Blackard // *PLoS ONE*, 2013. – Vol. 8, N 6. – e64956.

237. Sharma, S. The two faces of heterologous immunity: protection or immunopathology [Text] / S.Sharma, P.G.Thomas // *J Leukoc Biol*, 2014. – Vol. 95, N 3. – P. 405-416.

238. Sherman, K.E. Modulation of HCV replication after combination antiretroviral therapy in HCV/HIV co-infected patients [Text] / K.E.Sherman, J.Guedj, M.T.Shata et al. // *Sci Transl Med*, 2014. – Vol. 6, N 246. - 246ra98.
239. Shiels, M.S. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals [Text] / M.S.Shiels, S.R.Cole, G.D.Kirk, C.Poole // *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009. – Vol. 52, N 5. – p. 611–622.
240. Shiels, M.S. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies [Text] / M.S.Shiels, E.A.Engels // *Curr Opin HIV AIDS*, 2017. – Vol. 12, N 1. – P. 6–11.
241. Singal, A.-K. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: clinical review [Text] / A.-K.Singal, B.S.Anand // *World J Gastroenterol*, 2009. – Vol. 15, N 30. – P. 3713-3724.
242. Singh, K.P. HIV-hepatitis B virus coinfection: epidemiology, pathogenesis, and treatment [Text] / K.P.Singh, M.Crane, J.Audsley et al. // *AIDS*, 2017. – Vol. 31, N 15. – P. 2035-2052.
243. Smith, C. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study [Text] / C.Smith, C.A.Sabin, J.D.Lundgren et al. // *AIDS*, 2010. – Vol. 24, N 10. – P. 1537–1548.
244. Song, K. MiR-122 in hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection [Text] / K.Song, C.Han, S.Dash et al. // *World J Hepatol*, 2015. – Vol. 7, N 3. – P. 498–506.
245. Soriano, V. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of hepatitis C virus (HCV) in HIV-infected patients with anti-HCV antibodies in Europe [Text] / V.Soriano, A.Mocroft, J.Rockstroh et al. // *J Infect Dis*, 2008. – Vol. 198, N 9. – P. 1337–1344.
246. Soriano, V. Viral hepatitis and HIV co-infection [Text] / V.Soriano, E.Vispo, P.Labarga et al. // *Antiviral Res*, 2010. – Vol. 85, N 1. – P. 303–315.
247. Stauber, R.E. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C / R.E.Stauber, C.Lackner // *World J Gastroenterol*, 2007. - Vol. 13, N 32. - P. 4287-4294.

248. Steinmann, P., Utzinger J., Du Z.W., Zhou X.N. Multiparasitism: a neglected reality on global, regional and local scale [Text] / P.Steinmann, J.Utzinger, Z.W.Du, X.N.Zhou // *Adv Parasitol*, 2010. - Vol. 73. - P. 21–50.

249. Stelekati, E. Bystander chronic infection negatively impacts development of CD8(+) T cell memory [Text] / E.Stelekati, H.Shin, T.A.Doering et al. // *Immunity*, 2014. – Vol. 40, N 5. – P. 801-813.

250. Stelekati, E. Chronic bystander infections and immunity to unrelated antigens [Text] / E.Stelekati, E.J.Wherry // *Cell Host Microbe*, 2012. – Vol. 12, N 4. – P. 458–469.

251. Sternberg, E.D. A virulent parasite can provide protection against a lethal parasitoid [Text] / E.D.Sternberg, T.Lefèvre, A.H.Rawstern, J.C.de Roode // *Infect Genet Evol*, 2011. - Vol. 11, N 2. - P. 399–406.

252. Stockdale, A.J. Liver fibrosis by transient elastography and virologic outcomes after introduction of tenofovir in lamivudine-experienced adults with HIV and hepatitis B virus coinfection in Ghana [Text] / A.J.Stockdale, R.O. Phillips, A.Beloukas et al. // *Clin Infect Dis*, 2015. – Vol. 61, N 6. – P. 883–891.

253. Sulkowski, M.S. Management of hepatic complications in HIV-infected persons [Text] / M.S.Sulkowski // *J Infect Dis*, 2008. – Vol. 197, Suppl. 3. – P. 279–293.

254. Sulkowski, M.S. Viral hepatitis and HIV coinfection [Text] / M.S. Sulkowski // *J Hepatol*. 2008. – Vol. 48, N 2. – P. 353–367.

255. Sulkowski, M.S. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection [Text] / M.S. Sulkowski // *J Hepatol*, 2014. – Vol. 61, Suppl 1. – P. 108–119.

256. Sulkowski, M.S. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults [Text] / M.S.Sulkowski, S.H.Mehta, M.S.Torbenson et al. // *AIDS*, 2007. – Vol. 21, N 16. – P. 2209–2216.

257. Swaminathan, G. Hepatitis C virus core protein enhances HIV-1 replication in human macrophages through TLR2, JNK, and MEK1/2-dependent

upregulation of TNF- $\alpha$  and IL-6 [Text] / G.Swaminathan, D.Pascual, G.Rival et al. // FEBS Letters, 2014. – Vol. 588, N 18. – P. 3501–3510.

258. Tavis J. The replication strategy of the Hepadnaviruses [Text] / J. Tavis // Viral Hepatitis Rev. 1996. – Vol. 2. – P. 205-218.

259. Thio, C.L. Hepatitis B and human immunodeficiency virus coinfection [Text] / C.L.Thio // Hepatology, 2009. – Vol. 49, Suppl 5. – P. 138–145.

260. Thio, C.L. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS) [Text] / C.L.Thio, E.C.Seaberg, R.Skolasky et al. // Lancet, 2002. – Vol. 360, N 9349. – P. 1921–1926.

261. Thio, C.L. Characterization of HIV-HBV coinfection in a multinational HIV-infected cohort [Text] / C.L.Thio, L. Smeaton, M.Saulynas et al. // AIDS, 2013. – Vol. 27, N 2. – P. 191–201.

262. Thomas, D.L. Natural history of hepatitis C [Text] / D.L. Thomas, L.B.Seeff // Clin Liver Dis, 2005. – Vol. 9, N 3. – P. 383–398.

263. Thompson, M.A. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel [Text] / M.A.Thompson, J.A.Aberg, J.F.Hoy et al. // JAMA, 2012. – Vol. 308, N 4. – P. 387–402.

264. Thornton, A.C. Hepatitis B, hepatitis C, and mortality among HIV-positive individuals [Text] / A.C.Thornton, S.Jose, S.Bhagani et al. // AIDS, 2017. – Vol. 31, N 18. – P. 2525-2532.

265. Thrift, A.P. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease [Text] / A.P.Thrift, H.B.El-Serag, F.Kanwal // Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017. - Vol. 14, № 2. - P. 122-132.

266. Tian, Y. Difference and significance of peripheral blood T-lymphocyte subsets in patients with chronic hepatitis B and asymptomatic HBV carriers [Text] / Y.Tian, Z.F.Qiu, T.S.Li // Zhonghua yi xue za zhi, 2005. – Vol. 14. – P. 3354–3358.

267. Tong, S. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability [Text] / S.Tong, P.Revill // *J Hepatol*, 2016. – Vol. 64, Suppl 1. – P. 4–16.

268. Torriani, F.J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients [Text] / F.J.Torriani, M. Rodriguez-Torres, J.K.Rockstroh et al. // *N Engl J Med*, 2004. – Vol. 351, N 5. – P. 438–450.

269. Tseng, C.-T.K. Binding of the hepatitis C virus envelope protein E2 to CD81 inhibits natural killer cell functions [Text] / C.-T. K.Tseng, G.R.Klimpel // *J Exp Med*, 2002. - Vol. 195, N 1. - P. 43–50.

270. Tuyama, A.C. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis [Text] / A.C.Tuyama, F.Hong, Y.Saiman et al. // *Hepatology*, 2010. – Vol. 52, N 2. – P. 612–622.

271. UNAIDS. Global HIV and AIDS statistics-2020 fact sheet. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet/> (дата обращения 10.12.2020).

272. Utsumi, T. Viral hepatitis and human immunodeficiency virus co-infections in Asia [Text] / T.Utsumi, M.I.Lusida // *World J Virol*, 2015. – Vol. 4, N 2. – P. 96-104.

273. Utsumi, T. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Asia [Text] / T.Utsumi, Y.Yano, H.Hotta // *World J Med Genet*, 2014. – Vol. 4. – P. 19–26.

274. Vali, B. HIV-specific T-cells accumulate in the liver in HCV/HIV co-infection [Text] / B.Vali, F.Y.Yue, R.B.Jones et al. // *PLoS One*, 2008. – Vol. 3, N 10. – P. 3454.

275. van Riet, E. Chronic helminth infections induce immunomodulation: consequences and mechanisms [Text] / E. van Riet, F.C.Hartgers, M.Yazdanbakhsh // *Immunobiology*, 2007. – Vol. 212, N 6. – P. 475–490.

276. Vanlandschoot, P. The nucleocapsid of the hepatitis B virus: a remarkable immunogenic structure [Text] / P.Vanlandschoot, T.Cao, G.Leroux-Roels // *Antiviral Res*, 2003. – Vol. 60, N 2. – P. 67-74.

277. van der Helm, J. Effect of HCV infection on cause-specific mortality after HIV seroconversion, before and after 1997 [Text] / J.van der Helm, R.Geskus, C.Sabin et al. // *Gastroenterology*, 2013. - Vol. 144, N 4. - P. 751–760.

278. Vardar, R. Is there any non-invasive marker replace the needle liver biopsy predictive for liver fibrosis, in patients with chronic hepatitis? [Text] / R.Vardar, E.Vardar, S.Demiri et al. // *Hepatogastroenterology*, 2009. - Vol. 56, N 94-95. - P. 1459-1465.

279. Vinikoor, M.J. Impact of antiretroviral therapy on liver fibrosis among human immunodeficiency virus-infected adults with and without HBV coinfection in Zambia [Text] / M.J.Vinikoor, E.Sinkala, R.Chilengi et al. // *Clin Infect Dis*, 2017. – Vol. 64, N 10. – P. 1343–1349.

280. Waldenstrom, J. Short interferon and ribavirin treatment for HCV genotype 2 or 3 infection: NOR-DynamlC trial and real-life experience [Text] / J.Waldenstrom, M.Farkkila, K.Rembeck et al. // *Scand J Gastroenterol*, 2016. - Vol. 51, N 3. - P. 337-343.

281. Wandeler, G. Liver fibrosis in treatment-naïve HIV-infected and HIV/HBV co-infected patients: Zambia and Switzerland compared [Text] / G.Wandeler, L.Mulenga, M.J.Vinikoor et al. // *Int J Infect Dis*, 2016. – Vol. 51. – P. 97–102.

282. Weber, R. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study [Text] / R.Weber, C.A.Sabin, N.Friis-Møller et al. // *Arch Intern Med*, 2006. – Vol. 166, N 15. – P. 1632–1641.

283. Webster, D.P. Development of novel treatments for hepatitis C [Text] / D.P.Webster, P.Klenerman, J.Collier, K.J.Jeffery // *Lancet Infect Dis*, 2009. – Vol. 9, N 2. – P. 108–117.

284. Wilairatana, P. Prevalence and characteristics of malaria co-infection among individuals with visceral leishmaniasis in Africa and Asia: a systematic

review and meta-analysis [Text] / P.Wilairatana, W.Chanmol, P.Rattaprasert et al. // *Parasit Vectors*, 2021. – Vol. 14, N 1. – P. 545.

285. Wit, F.W. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy [Text] / F.W.Wit, G.J.Weverling, J.J.Weel et al. // *Infect Dis*. 2002. – Vol. 186, N 1. – P. 23–31.

286. Wu, S. Epidemiological profile and risk factors of HIV and HBV/HCV co-infection in Fujian Province, southeastern China [Text] / S.Wu, P.Yan, T.Yang et al. // *J Med Virol*, 2017. – Vol. 89, N 3. – P. 443-449.

287. Zeru, M.A. Prevalence and associated factors of HIV-TB co-infection among HIV patients: a retrospective Study [Text] / M.A.Zeru // *Afr Health Sci*, 2021. – Vol. 21, N 3. – P. 1003-1009.

288. Zhang, C. Epidemiological features and risk factors for acquiring hepatitis B, hepatitis C, and syphilis in HIV-infected patients in Shaanxi Province, Northwest China [Text] / C.Zhang, Q.Ren, W.Chang // *Int J Environ Res Public Health*, 2020. – Vol. 17, N 6. – P. 1990.

289. Zhang, Y.X. Noninvasive assessment of liver fibrosis with combined serum aminotransferase/platelet ratio index and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis B [Text] / Y.X.Zhang, W.J.Wu, Y.Z. Zhang et al. // *World J Gastroenterol*, 2008. - Vol. 14, N 46. - P. 7117-7121.

290. Zhang, F. HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus co-infection in patients in the China National Free Antiretroviral Treatment Program, 2010-12: a retrospective observational cohort study [Text] / F.Zhang, H.Zhu, Y.Wu et al. // *Lancet Infect Dis*, 2014. – Vol. 14, N 11. – P. 1065–1072.

291. Zhou, Y.H. Comparison of HIV-, HBV-, HCV- and co-infection prevalence between Chinese and Burmese intravenous drug users of the China-Myanmar border region [Text] / Y.H. Zhou, F.L.Liu, Z.H.Yao et al. // *PLoS One*, 2011. – Vol. 6, N 1. - e16349.

292. Zhou, X. Statistical methods in diagnostic medicine [Text] / X.Zhou, N.Obuchowski, D.McClish // John Wiley & Sons, New York. 2002.

293. Znoyko, O. Early virologic response (EVR) in treatment-naive mono-infected chronic hepatitis C (CHC) patients treated with cepeginterferon-alfa-2b (cePEG-IFNa-2b) plus ribavirin [Text] / O.Znoyko, M.Mayevskaya, E.Klimova et al. // J Hepatol, 2013. - Vol. 58, Suppl. 1. - P. 348-349.