

Особенности течения фиброза печени при коинфекциях вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В или С

Е.П. Феоктистова, Д.Ю. Константинов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Цель – оценка влияния порядка и сроков коинфицирования ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ, а также схемы антиретровирусной терапии на прогрессирование фиброзных изменений в печени.

Материал и методы. Объектом ретроспективно-проспективного клинического исследования служили 204 человека с коинфекцией ВИЧ/ВГС и 30 человек с коинфекцией ВИЧ/ВГВ, разделенных на группы в соответствии с видом вирусного возбудителя, первым поступившим в организм пациента. Критерием оценки состояния пациентов служил характер течения фиброзного процесса в печени (прогрессирующий, стабильный, регрессирующий) по данным ежегодной транзитной ультразвуковой эластографии печени.

Результаты. Было установлено, что порядок поступления патогенов в значительной мере влияет на прогрессирование фиброза печени, при этом наименее благоприятная ситуация возникала, если первым патогеном был ВИЧ, а интервал между поступлением вирусных возбудителей в организм пациента составлял не менее 5 лет. На степень прогрессирования фиброзного процесса влияла и комбинация препаратов разного механизма действия для антиретровирусной терапии.

Выводы. У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС риск прогрессирующего течения фиброза печени связан с ситуацией, когда первым инфицирующим патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием больше 5 лет, а наиболее оптимальной схемой антиретровирусной терапии является сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами интегразы.

При коинфицировании ВИЧ/ВГВ группа риска прогрессирующего течения фиброза печени включает пациентов, у которых первым патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием 5–10 лет, а также если первым патогеном был ВГВ при интервале между попаданием инфицирующих агентов больше 10 лет; наиболее

оптимальной схемой антиретровирусной терапии является сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, обладающих еще и анти-ВГВ активностью, с ингибиторами протеазы.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ/ВГС, коинфекция ВИЧ/ВГВ, фиброз печени, порядок инфицирования, антиретровирусная терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Феоктистова Е.П., Константинов Д.Ю. Особенности течения фиброза печени при коинфекциях вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В или С. Наука и инновации в медицине. 2024;9(X):XX-XX
<https://doi.org/10.35693/SIM595868>

Сведения об авторах

Феоктистова Е.П. – ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией.

<https://orcid.org/0000-0003-4152-4444>

E-mail: kateefratova@mail.ru

Константинов Д.Ю. – д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией.

<https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>

E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Автор для переписки

Феоктистова Екатерина Петровна

Адрес: Клиники Самарского государственного медицинского университета, пр. Карла Маркса, 1656, г. Самара, Россия, 443079.

E-mail: kateefratova@mail.ru

Получено: 26.09.2023

Одобрено: 26.10.2023

Опубликовано: 06.02.2024

Список сокращений

АРТ – антиретровирусная терапия; ВГВ – вирус гепатита В; ВГС – вирус гепатита С; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ИП – ингибитор протеазы; ИИ – ингибитор интегразы; НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; НИОТ – нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; РНК – рибонуклеиновая кислота.

Features of liver fibrosis in co-infections with human immunodeficiency virus and hepatitis B or C viruses

Ekaterina P. Feoktistova, Dmitrii Yu. Konstantinov

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

Aim – to assess the effect of the order and time of HIV/HCV and HIV/ HBV co-infections, as well as the antiretroviral therapy regimen on the progression of fibrotic changes in the liver.

Material and methods. The object of the retrospective-prospective clinical study was 204 HIV/HCV co-infected patients, and 30 HIV/ HBV co-infected patients, divided into groups according to the type of viral pathogen that first entered the patient's body. The criterion for assessing the patients' condition was the type of the liver fibrous process (progressive, stable, regressing) according to the annual transient ultrasound elastography of the liver.

Results. It was found that the order of pathogens entry significantly affected the progression of liver fibrosis. The least favorable situation arose when the first pathogen was HIV, and the interval between the entry of viral pathogens into the patient's body was more than 5 years. The degree of the fibrotic process progression was also influenced by the combination of drugs with different action mechanisms for antiretroviral therapy.

Conclusion. The risk of progressive liver fibrosis in HIV/HCV co-infection patients was associated with a situation where the first infecting pathogen was HIV, and an interval between co-infections was more than 5 years. In this case, the most optimal antiretroviral therapy regimen

was a combination of nucleoside reverse transcriptase inhibitors with integrase inhibitors.

In HIV/HBV co-infection, the risk group for progressive liver fibrosis included patients having HIV as the first pathogen and an interval between co-infections 5-10 years, as well as patients having HBV as the first pathogen with an interval between the infectious agents more than 10 years. The most optimal regimen of antiretroviral therapy was a combination of nucleoside reverse transcriptase inhibitors, which also have anti-HBV effect, with protease inhibitors.

Keywords: HIV/HCV co-infection, HIV/HBV co-infection, liver fibrosis, infection order, antiretroviral therapy.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Feoktistova EP, Konstantinov DY. **Features of liver fibrosis in co-infections with human immunodeficiency virus and hepatitis B or C viruses.** *Science and Innovations in Medicine*. 2024;9(X):XX-XX. <https://doi.org/10.35693/SIM595868>

Information about authors

Ekaterina P. Feoktistova – assistant of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.

<https://orcid.org/0000-0003-4152-4444>

E-mail: kateefratova@mail.ru

Dmitrii Yu. Konstantinov – PhD, Associate professor,

Head of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology.

<https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>

E-mail: d.u.konstantinov@samsmu.ru

Corresponding Author

Ekaterina P. Feoktistova

Address: Clinics of Samara State Medical University,

165b Karl Marx ave., Samara, Russia, 443079.

E-mail: kateefratova@mail.ru

Received: 26.09.2023

Accepted: 26.10.2023

Published: 06.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Вирусные коинфекции в настоящее время рассматриваются не только с точки зрения их клинического значения, но и как серьезная биологическая и медико-социальная проблема. Современные теоретические модели предполагают, что коинфекции являются важнейшим фактором эволюции патогенов. При этом динамика существования коинфицирующих агентов внутри организма хозяина сильно различается, поскольку один из коинфицирующих штаммов вируса становится доминирующим, в определенной степени изменяя свои вирулентные свойства и способность влиять как на течение конкретного инфекционного процесса, так и на популяцию вируса в целом [1].

Исходя из этого, в последнее десятилетие коинфекции активно изучаются с позиций влияния на вирулентность патогенов [2], на развитие их лекарственной устойчивости [3, 4], на эффективность вакцинации [5] и на появление новых патогенов для человека [6].

Влияние коинфекции на людей распространяется на диагностические проблемы, возникающие при обнаружении нескольких патогенов, и на особенности терапевтических мероприятий для людей с множественными инфекциями. При этом большая часть существующих данных сосредоточена на одновременном заражении, однако необходимо учитывать и последствия последовательного заражения [7].

Эпидемия ВИЧ-инфекции является глобальной проблемой общественного здравоохранения уже более 40 лет и привела к гибели около 40 млн человек. В то же время открытие и глобальное внедрение методов быстрой диагностики и эффективной антиретровирусной терапии привело к значительному снижению смертности и заболеваемости при данной инфекции, хотя и наблюдается увеличение группы людей, нуждающихся в пожизненной вирусной супрессивной терапии. ВИЧ-инфекция в настоящее время признается хроническим и управляемым заболеванием [8], для специфической терапии которого рекомендуется назначение препаратов антиретровирусного действия на самых ранних стадиях инфекционного процесса в сочетании с другими стратегиями лечения [9].

В то же время люди, живущие с ВИЧ, даже когда болезнь находится под контролем, более склонны к развитию патологий и осложнений печеночного происхождения, чем население в целом, как из-за общих причин, таких как алкоголизм, неалкогольная жировая болезнь печени, вирусная инфекция печени, старение, так и вследствие

специфических процессов, связанных с ВИЧ: токсичности антиретровирусного лечения и повреждения печени, свойственного ВИЧ-инфекции. При этом некоторые антиретровирусные препараты могут оказывать и благоприятное воздействие на регресс фиброза печени у пациентов с ВИЧ и хроническими заболеваниями печени [10], в том числе обусловленными вирусами гепатита В и С.

ЦЕЛЬ

Оценка влияния порядка и сроков коинфицирования вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) на прогрессирование фиброзных изменений в печени и эффективность антиретровирусной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Категория пациентов, вошедших в исследование, составляла 234 человека, находящихся под наблюдением в ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». Истории болезни 205 человек были подвергнуты ретроспективному анализу при продолжительности ретроспективной оценки состояния каждого пациента от 1 года до 25 лет. 29 человек обратились в центр в процессе проведения исследования, срок их наблюдения составлял 1–2 года. Все вновь поступившие пациенты были предупреждены об участии в исследовании и подписали информированное добровольное согласие.

Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждался обнаружением специфических анти-ВИЧ антител методами иммуноферментного анализа и иммуноблота, а также качественным и количественным определением РНК ВИЧ-1 в сыворотке крови. В исследование входили пациенты на стадиях 3-4В ВИЧ-инфекции с числом CD4+ Т-лимфоцитов >100 клеток/мкл и отсутствием оппортунистических инфекций тяжелого течения.

Для верификации диагноза хронического гепатита С учитывали общеклинические данные по продолжительности заболевания не менее 1 года, обнаружение в крови анти-ВГС антител, а также РНК ВГС. Для верификации диагноза хронического гепатита В учитывали общеклинические данные по продолжительности заболевания не менее 1 года, обнаружение в крови антигенов ВГВ - HBsAg и/или HBeAg, антител anti-HBc и/или anti-HBe, а также ДНК ВГВ. Пациенты не страдали заболеванием печени невирусной этиологии.

На основании анамнестических и документальных данных устанавливались даты постановки диагноза ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С (при отсутствии этих данных пациенты исключались из исследования).

Среди наблюдаемых пациентов выделяли две основные группы исследования: первая – пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГС (204 человека); вторая – пациенты с коинфекцией ВИЧ/ВГВ (30 человек). Половозрастной состав групп исследования примерно соответствовал друг другу: в составе обеих групп преобладали мужчины (76–81%) и возраст от 18 до 44 лет 82–100%. В каждой группе исследования выделялись следующие категории пациентов: (1) ВИЧ – первый патоген; (2) ВГС – первый патоген; (3) ВГВ – первый патоген, с указанием времени (в годах) между коинфицированием.

Все наблюдаемые пациенты получали антиретровирусную терапию (АРТ), которая предусматривала использование нескольких комбинированных схем лечения:

- сочетание нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы – при коинфекции ВИЧ/ВГС 72 человека, при коинфекции ВИЧ/ВГВ (6 человек);
- сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы – при коинфекции ВИЧ/ВГС 91 человек, при коинфекции ВИЧ/ВГВ (21 человек);
- сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы – при коинфекции ВИЧ/ВГС 41 человек, при коинфекции ВИЧ/ВГВ (3 человека).

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

Фиброз печени оценивался как прогрессирующий при его переходе в течение года на следующую стадию фиброзного процесса по шкале METAVIR. Возврат стадии на предыдущую за этот же период позволял оценить фиброз печени как регрессирующий. При отсутствии изменения стадии фиброза его течение считалось стабильным [11].

Статистическая обработка частотных данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ONE WAY ANOVA), устанавливающего с помощью критерия Фишера (F) однородность или, наоборот, гетерогенность распределения частоты встречаемости признака в сравниваемых группах (критерий гетерогенности признака в группах сравнения $p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования определялась вероятность существования зависимости между порядком коинфицирования вирусными патогенами, установленным на основе

анамнестических данных, и характером течения фиброзных процессов в печени, оцениваемым по результатам ежегодной фиброэластометрии. Данные графической и статистической обработки результатов, полученных в результате ретроспективного анализа при коинфицировании пациентов ВИЧ и ВГС, представлены на рисунке 1.

Как следует из рисунка и результатов статистического анализа, порядок поступления патогенов при коинфекции ВИЧ/ВГС в значительной степени влияет на течение фиброза печени (верхняя диаграмма). Если первым поступившим патогеном был ВИЧ, что наблюдалось у 52 человек из 204, то у трети пациентов фиброзный процесс в печени в течение 1 года наблюдений переходил на следующую стадию, то есть принимал прогрессирующее течение. У остальных пациентов фиброз печени имел стабильное течение, но ни в одном случае не подвергался регрессу.

Если первым патогеном был ВГС (152 пациента), то на долю прогрессирующего фиброза печени приходилось всего 13% от общего числа наблюдений, при этом в 25% случаев фиброз имел склонность к регрессу.

Эти различия, судя по величине критерия Фишера и его достоверности ($p < 0,001$), свидетельствовали о выраженной гетерогенности результатов в группах сравнения и менее благоприятном течении коинфекции в тех случаях, когда ВИЧ поступал в организм пациента первым и доминировал либо по вирулентности, либо по иммуносупрессорному воздействию.

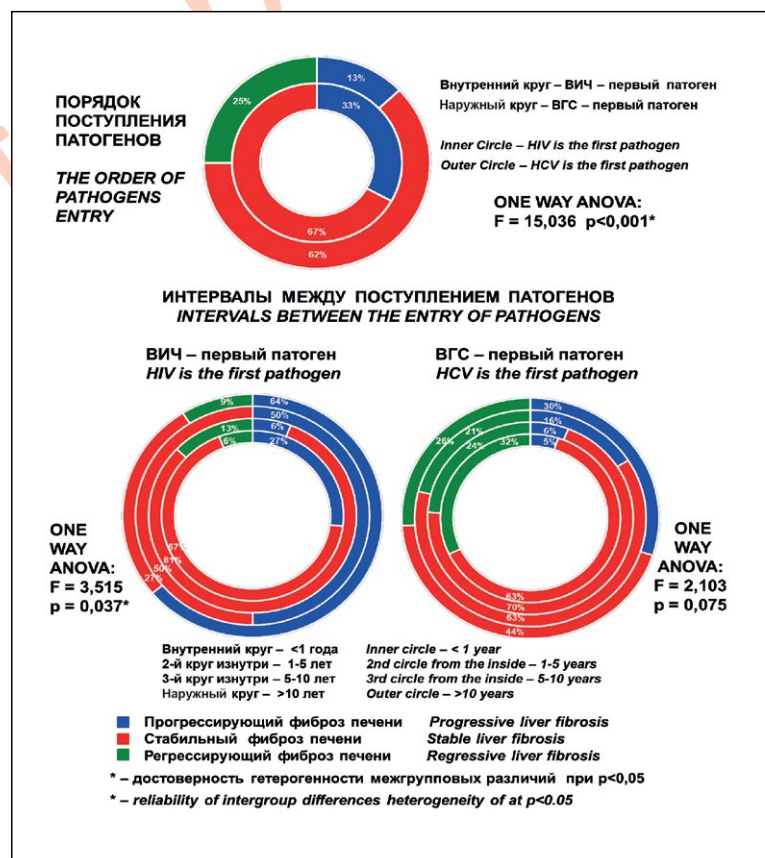


Рисунок 1. Взаимосвязь между порядком и интервалами поступления в организм хозяина патогенов при коинфекции ВИЧ/ВГС и характером течения фиброза печени.

Figure 1. The relationship between the order and intervals the HIV/HCV coinfection pathogens enter the host and the course of liver fibrosis.

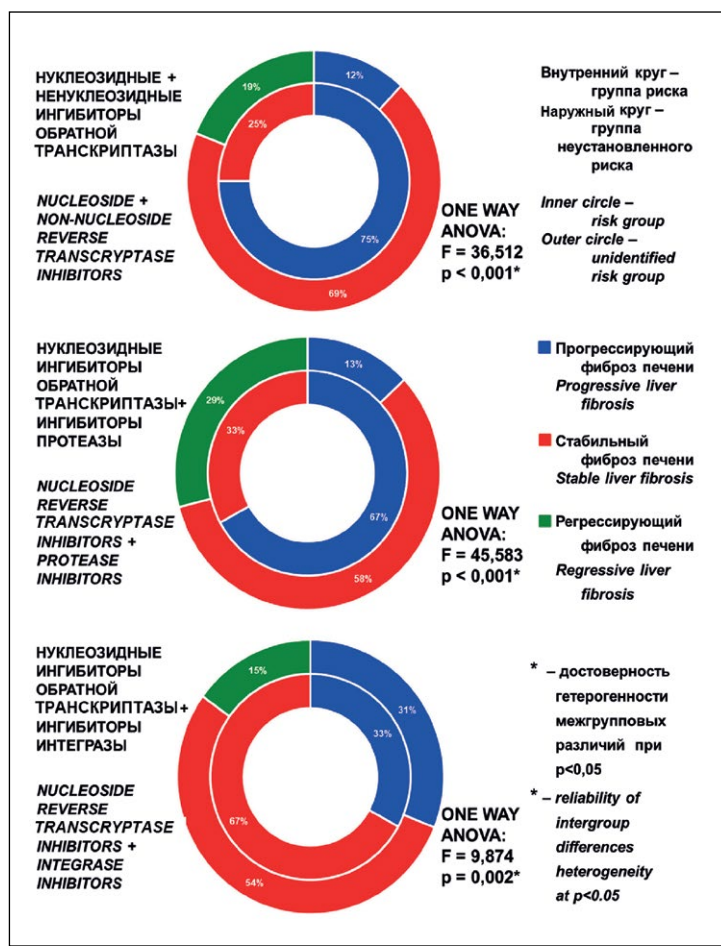


Рисунок 2. Взаимосвязь между эффективностью различных схем антиретровирусной терапии и риском прогрессирующего течения фиброза печени при коинфекции ВИЧ/ВГС.

Figure 2. The relationship between the efficacy of different antiretroviral regimens and the risk of progressive liver fibrosis in HIV/HCV co-infection.

На течение фиброзного процесса влиял не только порядок поступления патогенов, но и тот срок, который проходил между коинфицированием. Если первым патогеном был ВИЧ, то наименее благоприятная ситуация возникала, если сроки между заражением разными вирусами были более 5 лет. К этому сроку прогрессирующее течение фиброзного процесса печени наблюдалось уже у половины пациентов и даже более, при том что регресс этих патологических сдвигов либо не регистрировался совсем, либо не превышал 9%. Сдвиги в развитии фиброзного процесса в печени при меньшем интервале между поступлением патогенов были достоверно более благоприятными как по результатам статистической обработки методом ONE WAY ANOVA ($p=0,037$), так и по частоте регистрации прогрессирующего течения фиброза печени.

Если первым патогеном был ВГС, то результаты сравнения подгрупп пациентов по срокам между коинфицированием не позволяли сделать вывод о нарушении однородности течения патологического процесса. Даже в случаях, когда появлялась тенденция к возрастанию частоты регистрации прогрессирующего течения фиброза печени, как, например, наблюдалось при интервале более 10 лет, параллельно возрастала и частота регрессирующего фиброза, что не позволяло сделать вывод о достоверности различий между подгруппами со статистической точки зрения ($p=0,075$).

Таким образом, полученные данные позволяют сформировать среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС группу риска неблагоприятного (прогрессирующего) течения фиброзного процесса. В эту группу должны войти пациенты, у которых первым патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием больше 5 лет, – 21 человек.

У ряда страдающих коинфекцией ВИЧ/ВГС пациентов прогрессирующее течение фиброза печени было вызвано иными, не предусмотренными целью данного исследования, факторами. Тем не менее для понимания значения рассматриваемого фактора риска было решено использовать этот принцип при оценке эффективности антиретровирусной терапии пациентов группы риска (21 человек) и остальных больных с условным названием «группа сравнения» с использованием разных схем антиретровирусной терапии. Результаты такого исследования представлены на рисунке 2.

Анализ полученных результатов подтверждает целесообразность использования установленного в ходе данного исследования принципа, например, при назначении и/или коррекции схемы проведения антиретровирусной терапии. Так, при применении схемы АРТ с использованием нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сформированной группе риска частота развития прогрессирующего фиброза печени составляла 75% и была в 6,4 раза выше, чем в группе сравнения, при отсутствии регрессирующего течения.

Довольно близкие к указанным результаты были получены при назначении пациентам нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в сочетании с ингибиторами протеазы. В этом случае частота прогрессирования фиброзного процесса в печени была несколько ниже – 67% и превышала этот показатель в группе сравнения, хотя и с меньшей, но все-таки довольно высокой кратностью – в 5,2 раза.

Надо отметить, что в группе сравнения при включении в схему АРТ ингибиторов протеазы влияние АРТ на фиброзные изменения в печени были значительно более благоприятными, чем при комбинировании нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, поскольку примерно в 1,5 раза возросла встречаемость регрессирующего течения фиброза печени при том же уровне прогрессирующего процесса.

При антиретровирусной терапии с применением комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы ситуация с развитием фиброзных сдвигов в печени существенно менялась как в группе риска, так и в группе сравнения. В группе риска частота регистрации прогрессирующего течения фиброза печени сократилась до 33%, а в группе сравнения, наоборот, выросла и достигла 31%, то есть эти показатели примерно сравнялись. Более того, в группе сравнения уменьшилась доля пациентов с регрессирующим течением.

Таким образом, среди всех схем АРТ наиболее оптимальной для пациентов группы риска (первый патоген ВИЧ при интервале между коинфицированием больше 5 лет) является сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами интегразы. В группе сравнения

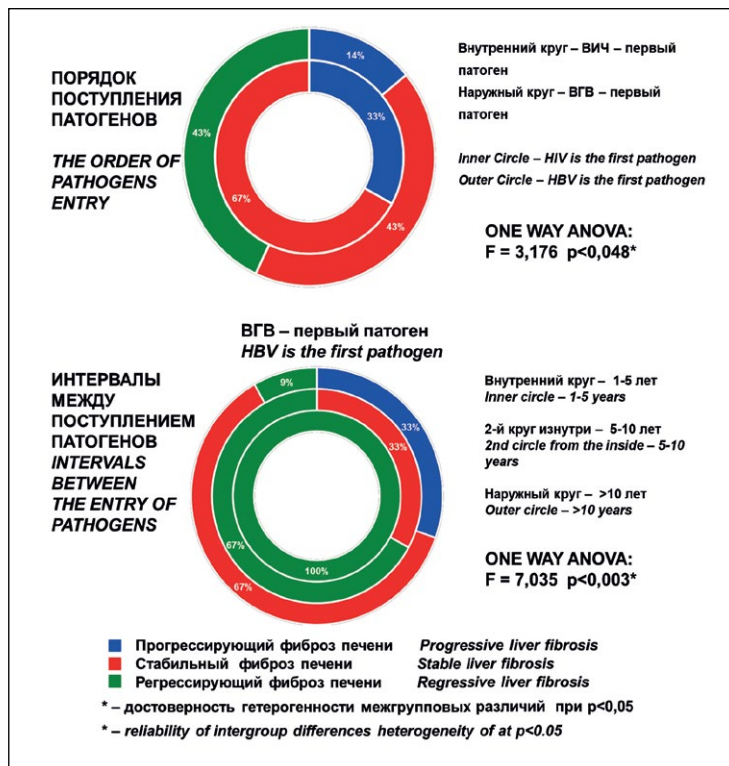


Рисунок 3. Взаимосвязь между порядком и интервалами поступления в организм хозяина патогенов при коинфекции ВИЧ/ВГВ и характером течения фиброза печени.

Figure 3. The relationship between the order and intervals the HIV/ HBV coinfection pathogens enter the host and the course of liver fibrosis.

при использовании этой схемы АРТ был получен прямо противоположный результат – в 2,4 раза возросла частота встречаемости прогрессирующего течения и в 1,5–2 раза снизилась частота регрессии фиброза печени.

В случае коинфекции ВИЧ/ВГВ закономерности были несколько иными, хотя по-прежнему зависели от порядка и сроков инфицирования патогенами, как это показано на рисунке 3. В эту группу за многолетний период наблюдения попали всего 30 пациентов, из которых у 9 человек первым патогеном был ВИЧ, а у 21 пациента – ВГВ.

Анализ влияния порядка поступления патогенов на течение фиброза печени показал следующее. Если первым патогеном был ВИЧ, то частота регистрации прогрессирующего течения фиброзного процесса в печени была в 2,4 раза выше, чем в ситуации, когда первым патогеном был ВГВ. Что касается регрессирования фиброзных изменений, то они отмечались в 43% случаев только у пациентов, у которых первым патогеном был ВГВ. Различия между группами исследования в соответствии со значениями критерия Фишера были достоверными.

Таким образом, как и при коинфекции ВИЧ/ВГС, в случае коинфицирования ВИЧ и ВГВ наименее благоприятной является ситуация, если первым патогеном служит ВИЧ. Поскольку число пациентов в этой группе было

относительно небольшим, число интервалов между коинфицированием при сочетании ВИЧ/ВГВ было неполным. Если первым патогеном был ВИЧ, то у всех 9 пациентов, попавших в эту группу, был отмечен только один промежуток между попаданием патогенов – 5–10 лет. Если первым патогеном был ВГВ, то единственный интервал, который сочетался с прогрессирующим течением фиброза печени в 33% случаев, был больше 10 лет. При наличии остальных временных промежутков отмечался очень высокий процент регрессирующего течения фиброзного процесса – от 67% до 100%, при отсутствии прогрессирующих сдвигов. Эти различия также носили достоверный характер.

В целом при коинфекции ВИЧ/ВГВ диапазон ситуаций неблагоприятного течения фиброзных изменений в печени, а следовательно, и показаний для формирования группы риска, был шире, чем при коинфекции ВИЧ/ВГС: (1) если первый патоген ВИЧ с интервалом между коинфицированием 5–10 лет; (2) если первый патоген ВГВ с интервалом между попаданием патогенов более 10 лет. В группе риска при этом оказалось 18 человек, а остальные 12 человек составили группу сравнения.

Как и в случае ВИЧ/ВГС, была сделана попытка апробировать значение новых принципов выделения группы риска при коинфекции ВИЧ/ВГВ на примере сравнения противифиброзной эффективности разных схем для антиретровирусной терапии (рисунок 4).

При ретроспективном анализе было установлено, что у пациентов группы риска были использованы только 2 схемы лечения: сочетание нуклеозидных и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы; сочетание

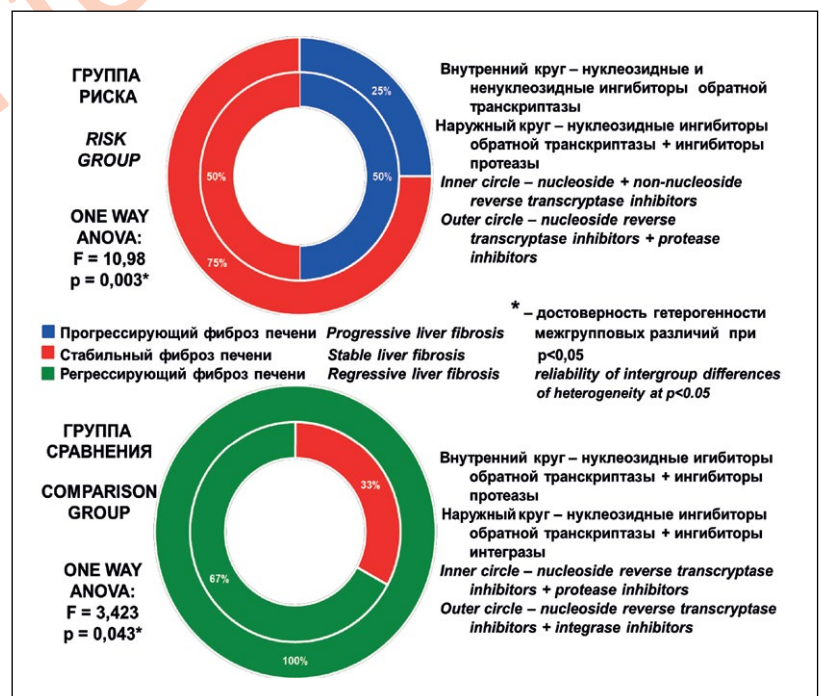


Рисунок 4. Взаимосвязь между эффективностью различных схем антиретровирусной терапии и риском прогрессирующего течения фиброза печени при коинфекции ВИЧ/ВГВ.

Figure 4. The relationship between the efficacy of different antiretroviral regimens and the risk of progressive liver fibrosis in HIV/HBV co-infection.

нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы. В качестве нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы отбирались препараты, сочетающие антиретровирусный эффект и способность блокировать репликацию ДНК ВГВ (ламивудин, тенофовир, эмтрицитабин). Из рисунка следует, что более рациональным было использование сочетания указанных нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы, при котором частота встречаемости прогрессирующего фиброза печени уменьшалась в 2 раза (до 25%), однако случаев регрессирующего течения фиброза в группе риска отмечено не было.

В группе сравнения (12 человек) реакция на антиретровирусную терапию была совершенно иной, хотя анализу подвергались противомикробное действие той же схемы, что и в группе риска (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и ингибиторы протеазы), а также схемы, включающей комбинацию нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы. Обе схемы не показывали сочетания с прогрессирующим течением фиброзного процесса в печени при явной склонности к регрессирующему течению. Более того, при комбинации нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов интегразы регресс фиброзных изменений отмечался у всех трех человек, получавших эти препараты.

Таким образом, при коинфекции ВИЧ/ВГВ, как и в случае коинфекции ВИЧ/ВГС, значение имел порядок поступления патогенов. Неблагоприятное влияние на течение фиброза печени также было связано с ситуацией, при которой ВИЧ – первый патоген. Однако, в отличие от коинфекции ВИЧ/ВГС, прогрессирующее течение фиброза печени показывало высокую встречаемость, если первым патогеном был ВГВ, но промежуток между поступлением патогенов был выше 10 лет. Это наблюдение имеет не только теоретическое, но и клиническое значение, поскольку может быть использовано при выборе схемы АРТ для лечения коинфекции.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании речь идет о новом методологическом подходе к оценке риска выраженного прогрессирования фиброзного процесса в печени при коинфекциях ВИЧ/ВГС и ВИЧ/ВГВ. Было установлено, что независимо от вируса-ассоцианта наименее благоприятная ситуация возникает, если первым патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием более 5 лет. При коинфекции ВИЧ/ВГВ более активное прогрессирование фиброза печени может наблюдаться и в тех случаях, когда первым патогеном служит ВГВ при интервале между коинфицированием более 10 лет. Все эти факты отличаются новизной и нуждаются в обсуждении.

В соответствии с данными литературы патогенез прогрессирующего фиброза печени у лиц с коинфекцией ВИЧ и вирусов гепатитов следует оценивать как сложный и многофакторный. Наиболее важные механизмы включают прямое вирусное воздействие, иммунную/цитокинную дисрегуляцию, изменение уровней матриксных металлопротеиназ и биомаркеров фиброза, усиление окислительного стресса и апоптоза гепатоцитов, ВИЧ-ассоциированное истощение клеток CD4 в кишечнике и микробную транслокацию [12].

В первом десятилетии текущего столетия появился целый ряд публикаций по результатам преимущественно экспериментальных исследований, которые показывали возможность влияния персистирующих хронических коинфекций на ряд стадий развивающегося иммунного ответа. Например, отмечалось, что на первоначальное проникновение микробов может повлиять состояние слизистых оболочек, измененное персистенцией первого патогена [13]. Кроме того, персистирующие инфекции могут усиливать репликацию неродственных патогенов, что приводит к увеличению патогенной нагрузки у коинфицированных лиц [14]. В результате возбудитель первичной персистирующей инфекции может служить адъювантом для последующих инфекций, индуцируя костимулирующие молекулы и рецепторы, которые усиливают функцию и рекрутирование антигенпрезентирующих клеток. В ответ на поступление второго патогена уже активированные дендритные клетки значительно усиливают свое влияние на дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в поляризованные клетки – Т-хелперы первого или второго типа, а также регуляторные CD4+ или CD8+ Т-клетки с их иммуносупрессорным эффектом [15]. Позднее было отмечено, что коинфекции ВИЧ/вирусы гепатитов сопровождаются наиболее активным ростом числа именно регуляторных Т-клеток [16]. 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 [17]. Позднее появились единичные клинические данные, показывающие, что одним из ведущих факторов риска при коинфекции ВИЧ/ВГС может служить порядок поступления патогенов [11].

Если применить эти данные к ситуации, рассматриваемой в данной работе, то можно предположить, что ВИЧ как первый патоген со склонностью к персистенции, да еще и способный к прямому подавлению Т-хелперного иммунного ответа, может в значительной степени способствовать проявлению патогенетического воздействия вирусов гепатитов и усугублять фиброзное поражение печени. Это предположение удалось подтвердить как на примере коинфекции ВИЧ/ВГС, так и ВИЧ/ВГВ. Единственное, что требовало дополнительной интерпретации, – довольно длительный промежуток между коинфицированием – выше 5–10 лет.

Для объяснения этого явления можно использовать следующие данные, содержащиеся в источниках литературы разных лет.

Так, есть сведения о том, что в дополнение к ранним изменениям в развитии врожденного иммунитета измененная цитокиновая среда в ответ на первичную персистирующую инфекцию может существенно искажать дифференцировку, пролиферацию и эффекторную функцию Т-клеток на более поздних этапах иммунного реагирования, включая их участие в механизмах формирования иммунологической памяти [18]. Эпидемиологические и экспериментальные данные демонстрируют, что персистирующая хроническая инфекция может влиять либо на функцию ранее сформированных CD8+ Т-клеток памяти, либо активировать неантиген-специфические Т-клетки

памяти посредством процесса, известного как «активация свидетеля» [19]. В результате наряду с клетками памяти с их долгоживущей направленностью, как это отмечено в данном исследовании, в форме значительного временного промежутка между коинфицированием появляется более дифференцированный эффекторный Т-клеточный фенотип, нарушающий в организме механизмы формирования иммунологической памяти на вновь поступающие патогены [20] и приводящий, как можно предположить по нашим данным, к прогрессирующему течению фиброзного процесса в печени из-за повреждения гепатоцитов цитотоксическими (CD8+) Т-лимфоцитами.

Подобные особенности влияют не только на нежелательный характер течения присоединившегося вирусного гепатита, но и сказываются на эффективности проводимой антиретровирусной терапии, поскольку гепатотоксичность препаратов антиретровирусного действия может способствовать еще большему прогрессированию фиброзных изменений в печени, связанных с персистенцией ВГВ или ВГС. В связи с этим при коинфекции возникает необходимость разумного выбора противовирусной терапии [21], что подтвердили результаты данного исследования по определению эффективности разных схем АРТ.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС риск неблагоприятного (прогрессирующего) течения фиброзного процесса в печени связан с ситуацией, когда первым инфицирующим патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием больше 5 лет.

2. В группе риска при коинфекции ВИЧ/ВГС среди схем антиретровирусной терапии наиболее оптимальным является сочетание нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с ингибиторами интегразы.

3. При коинфицировании ВИЧ/ВГВ группа риска по прогрессирующему течению фиброза печени включает пациентов, у которых первым патогеном служит ВИЧ при интервале между коинфицированием 5–10 лет, а также ситуация, если первым патогеном был ВГВ при интервале между попаданием инфицирующих агентов больше 10 лет.

4. У пациентов группы риска, коинфицированных ВИЧ/ВГВ, наибольшая эффективность по сокращению частоты прогрессирования фиброзного процесса в печени достигалась при назначении нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, сочетающих антиретровирусное действие и способность блокировать репликацию ДНК ВГВ, с ингибиторами протеазы. ■

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	ADDITIONAL INFORMATION
Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.	Study funding. The study was the authors' initiative without external funding.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.	Conflict of Interest. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the content of this article.
Участие авторов. Е.П. Феоктистова – сбор и обработка научного материала, написание текста; Д.Ю. Константинов – разработка концепции исследования, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.	Contribution of individual authors. E.P. Feoktistova – has been responsible for scientific data collection, its systematization and analysis, wrote the first draft of the manuscript; D.Yu. Konstantinov – developed the study concept, performed detailed manuscript editing and revision. All authors gave their final approval of the manuscript for submission, and agreed to be accountable for all aspects of the work, implying proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Aguilera ER, Pfeiffer JK. Strength in numbers: Mechanisms of viral co-infection. *Virus Res.* 2019;265:43-46. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.03.003>
- Cressler CE, McLeod DM, Rozins C, et al. The adaptive evolution of virulence: a review of theoretical predictions and empirical tests. *Parasitology.* 2016;143(7):915-930. <https://doi.org/10.1017/S003118201500092X>
- Hansen J, Day T. Coinfection and the evolution of drug resistance. *J Evol Biol.* 2014;27(12):2595-2604. <https://doi.org/10.1111/jeb.12518>
- Bushman M, Antia R, Udhayakumar V, et al. Within-host competition can delay evolution of drug resistance in malaria. *PLoS Biol.* 2018;16(8):e2005712. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2005712>
- Nicoli EJ, Ayabina D, Trotter CL, et al. Competition, coinfection and strain replacement in models of *Bordetella pertussis*. *Theor Popul Biol.* 2015;103:84-92. <https://doi.org/10.1016/j.tpb.2015.05.003>
- Schreiber SJ, Ke R, Loverdo C, et al. Cross-scale dynamics and the evolutionary emergence of infectious diseases. *bioRxiv.* 2018;066688. <https://doi.org/10.1101/066688>
- Cutler SJ, Vayssier-Taussat M, Estrada-Peña A, et al. Tick-borne diseases and co-infection: Current considerations. *Ticks Tick-Borne Dis.* 2021;12(1):101607. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101607>
- Bekker L-G, Beyrer C, Mgodhi N, et al. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):42. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00452-3>
- Shao Y, Xun J, Chen J, et al. Significance of initiating antiretroviral therapy in the early stage of HIV infection. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2022;51(3):373-379. <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2022-0052>
- Navarro J. HIV and liver disease. *AIDS Rev.* 2022;25(2):87-96. <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.M22000052>
- Maslyakov VV, Aristanbekova MS. Procedure for predicting progressing hepatic fibrosis in patients with human immunodeficiency and hepatitis C coinfection. *Health Risk Analysis.* 2020;2:143-151. (In Russ.). [Масляков В.В., Аристанбекова М.С. Методика прогнозирования

прогрессирующего фиброза печени у больных коинфекцией вируса иммунодефицита человека и вирусного гепатита С. *Анализ риска здоровью*. 2020;2:143-151]. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2020.2.16.eng>

12. Mastroianni CM, Lichtner M, Mascia C, et al. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *Int J Mol Sci*. 2014;15(6):9184-9208. <https://doi.org/10.3390/ijms15069184>

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

14. Hawkes M, Li X, Crockett M, et al. Malaria exacerbates experimental mycobacterial infection in vitro and in vivo. *Microbes Infect*. 2010;12(11):864-874. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2010.05.013>

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

16. Sacchi P, Cima S, Corbella M, et al. Liver fibrosis, microbial translocation and immune activation markers in HIV and HCV infections

and in HIV/HCV co-infection. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):218-225. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.11.012>

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

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

19. Krishnamurthy A, Pepper M. Inflammatory interference of memory formation. *Trends Immunol*. 2014;35(8):355-357. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.07.001>

20. Crosby EJ, Goldschmidt MH, Wherry EJ, et al. Engagement of NKG2D on bystander memory CD8 T cells promotes increased immunopathology following Leishmania major infection. *PLoS Pathogens*. 2014;10(2):e1003970. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003970>

21. Ganesan M, Poluektova LY, Kharbanda KK, et al. Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses co-morbidities as the inducers of liver injury progression. *World J Gastroenterol*. 2019;25(4):398-410. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.398>