

**Аристанбекова  
Майра Садыковна**

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ  
ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ  
ПРИ КОИНФЕКЦИИ ВИЧ/ВГС КАК ОСНОВА  
ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

14.03.09 – Клиническая аллергология, иммунология

14.01.09 – Инфекционные болезни

**А в т о р е ф е р а т**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Частной образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»

**Научные руководители:**

**БАЛМАСОВА Ирина Петровна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова Минздрава России.

**ЮЩУК Николай Дмитриевич** - академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО Московского государственного медико-стоматологического университета им.А.И.Евдокимова Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

**ШЕСТАКОВА Ирина Викторовна** - доктор медицинских наук, доцент, врач-инфекционист ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист по инфекционным болезням Министерства здравоохранения РФ

**КРАВЧЕНКО Алексей Викторович** - доктор медицинских наук, профессор, ФБУН "Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ведущий научный сотрудник специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «12» сентября 2018 г. в «15» часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.26 в ФГБОУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки России (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Российский университет дружбы народов Минобрнауки России и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 года

**Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.203.26,**

кандидат медицинских наук, доцент

Н.В. Баткаева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

### Актуальность исследования

К настоящему времени 33,3 миллиона человек земного шара поражены вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Около 15-30% из них инфицированы еще и вирусом гепатита С (ВГС) [S. Bonora, M. Puoti, 2017; M.D. Hernandez, K.E.Sherman, 2011], в результате примерно 5-7 миллионов человек на планете хронически коинфицированы ВИЧ и ВГС [S. Bonora, M.Puoti, 2017; A.Y. Kim, R.T. Chung, 2009; Y. Rotman, T.J. Liang, 2009; K.E. Sherman et al., 2011].

Столь частое сочетание названных вирусных агентов связано, в первую очередь, с общностью путей их передачи. В настоящее время основной путь передачи как ВИЧ, так и ВГС - через кровь, в связи с этим особенно высокая степень поражения коинфекцией ВИЧ/ВГС наблюдается у потребителей наркотических инъекционных препаратов, у которых она достигает 90% и создает огромную медико-социальную проблему [Ю.Б. Новикова и др., 2014; M.D.Hernandez, K.E.Sherman, 2011; J.K. Rockstroh et al., 2005].

Исследование коинфекции ВИЧ/ВГС показало, что возбудители в значительной мере влияют друг на друга, усугубляя течение инфекционного процесса и отражая этапы борьбы человечества с указанными заболеваниями [K.A.Stafford et al., 2017]. Так, введение в клиническую практику 20 лет назад высокоактивной антиретровирусной терапии значительно повлияло на продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов и вывело на первый план роль хронического гепатита С как наиболее частого коморбидного состояния и одну из главных причин прогрессирования заболевания в его наиболее тяжелую форму [И.Ерамова и др., 2006; Д.В.Павлов и др., 2014; S.Corchado et al., 2014]. Медицинские работники столкнулись с фактом, что коинфекция ВИЧ/ВГС имеет не только более тяжелое течение, но и в значительной степени определяет летальность среди пациентов за счет быстрого прогрессирования поражения печени [В.Е.Ведерников и др., 2010; C.Smith et al., 2010; R.Weber et al., 2006].

Причины этого явления, в первую очередь, кроются в выраженных нарушениях иммунного ответа на ВГС, которые провоцируются ВИЧ и ускоряют прогрессирование связанного с ВГС-инфекцией поражения печени

[Е.В.Сайдакова и др., 2013; В.А.Черешнев и др., 2012; Н.Д.Ющук и др., 2011; М.Д.Hernandez, К.Е.Sherman, 2011]. Кроме того, у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС чаще наблюдаются сопутствующие патологические процессы, усугубляющие поражение печени (лекарственный гепатит, гепатит В, жировая дистрофия печени, злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков) [И. Ерамова и др. 2006]. Отмечено также, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С повышается риск внепеченочных проявлений [J.A.Scott, K.W.Chew, 2017] и гепатотоксического эффекта антиретровирусных (АРВ) препаратов [M.Nunez, V.Soriano, 2005].

В связи со всеми этими явлениями на первый план выступает проблема прогнозирования прогрессирующего течения фиброза печени, а также лечения хронического гепатита С (ХГС), развивающегося у больных, коинфицированных ВИЧ/ВГС.

В последние годы появилась новая стратегия, касающаяся лечения ХГС именно при коинфекции ВИЧ/ВГС.

До настоящего времени единственным способом противовирусной терапии ХГС служила комбинация пегилированного ИФНа и рибавирина, схема использования которой зависела от генотипа ВГС. Этот способ лечения связан с развитием многочисленных побочных эффектов, при этом довольно значительной когорте больных, страдающих нейропсихическими или сердечно-сосудистыми расстройствами, лечение интерферонами было противопоказано [Л.Р.Шостакович-Корецька и др., 2017; V.Soriano et al., 2007]. Применение этой схемы приводит к развитию устойчивого вирусологического ответа примерно только у 40%, если речь идет о пациентах, коинфицированных ВИЧ и ВГС [J.K.Rockstroh, 2006].

В 2011 году началась эра внедрения новых противовирусных препаратов прямого действия на ВГС. В инфекционную практику были введены ингибиторы NS3/4A протеаз ВГС (телапревир и боцепревир) для лечения ВГС-инфекции, вызванной генотипом 1 вирусного возбудителя, в комбинации с пегилированным интерфероном  $\alpha$  и рибавирином [С.Н.Собянина и др., 2010; Т.У.Chen et al., 2009]. По мере развития этого направления появились препараты с более широким спектром механизмов воздействия на ВГС, которые позволяли их применение без использования ИФН [О.О.Знойко, 2014;

С.Boesecke, E.Page, 2015]. Однако возникла новая проблема - возможность взаимодействий между антиретровирусными агентами и препаратами прямого действия для лечения ВГС-инфекции [D.Del Bello et al., 2015].

Решение всех этих проблем, чрезвычайно актуальных для современной инфектологии, поставило перед клинической медициной еще одну задачу - создание системы четкого прогнозирования прогрессирующего характера фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, на основе существующих диагностических методов с последующей разработкой показаний для назначения адекватных методов лечения.

### **Степень разработанности темы исследований**

В настоящее время не вызывает сомнений, что ВГС-инфекция значительно быстрее прогрессирует у ВИЧ-инфицированных лиц [Д.В.Павлов и др., 2014; T.Chrysanthis et al., 2017], поскольку ВИЧ-инфекция многократно (в 2-5 раз) увеличивает частоту перехода острого гепатита С в хроническую форму, способствует развитию цирроза печени, гепатоклеточной карциномы, декомпенсации печени вплоть до полной потери ее жизненно важных функций [А.В.Кравченко и др., 2012; T.Y.Chen et al., 2009; J.K.Rockstroh et al., 2005; С.Sagnelli et al., 2014]. При этом около 60% летальных исходов при коинфекции ВИЧ/ВГС связаны именно с поражением печени [А.Mena et al., 2017].

В одной из работ 2017 года T.Chrysanthis et al. [2017] подчеркивают, что механизмы этого явления не совсем ясны, а для назначения и оценки эффективности анти-ВГС терапии возникает высокая потребность в знании факторов риска и прогностических маркеров такого прогрессирования.

Решение этой проблемы является довольно сложным, поскольку прогрессирование фиброза печени носит многофакторный характер. Этот процесс включает дисрегуляцию иммунных реакций, повреждение уровня матриксных металлопротеиназ, оксидативный стресс, апоптоз гепатоцитов, ВИЧ-ассоциированный дефект CD4+ клеток кишечника, микробную транслокацию. Ситуацию усугубляют метаболические нарушения, алкогольная зависимость, потребление наркотиков [Ю.Б.Новикова и др., 2014; M.Martinello et al., 2017]. Прямое взаимодействие ВИЧ и ВГС при этом большинством авторов отрицается, но синергизм возбудителей сомнений не вызывает [К.А.Stafford et al., 2017].

Наличие у ряда факторов риска прогрессирующего фиброза печени общих механизмов развития позволяет предположить их генетическую природу. Обобщение данных литературы по этому вопросу показывает, что среди описанных носителей генных полиморфизмов есть гены цитокинов и хемокинов, гены рецепторов клеток врожденного иммунитета, гены, связанные с клеточным метаболизмом и функцией митохондрий [К.Р.Дудина и др., 2013, 2014; L.M.Medrano et al., 2017]. Не случайно поэтому, что прогрессирующее течение ВГС-инфекции так часто ассоциируется с провоспалительным цитокиновым статусом, не зависимым от ВИЧ-инфекции и проявляющимся уже на самых ранних стадиях фиброзного процесса [С.Mascia et al., 2017].

Биомаркерами повреждения печени при коинфекции ВИЧ/ВГС может служить число CD4+ Т-лимфоцитов и естественных киллеров в крови, но только на поздних стадиях фиброзного процесса [М.В.Вышеславцева и др., 2015; N.Laufer et al., 2017]. Впрочем, представления о прогностическом значении CD4+ клеток весьма противоречивы. По данным А.О.Мајекодунми et al. [2017], развитие коинфекции ВИЧ/ВГС в целом не влияет значительно на число этой категории Т-лимфоцитов в крови: оно несколько выше, чем при ВИЧ-моноинфекции, но под влиянием антиретровирусной терапии восстанавливается медленней.

Признаками регрессии фиброзных изменений печени, по мнению S.M.Keating et al. [2017], могут служить такие рутинные показатели как число тромбоцитов и уровень аланинаминотрансферазы, которые косвенно отражают содержание в крови цитокинов, хемокинов, факторов роста.

К настоящему времени изучено довольно много факторов, способствующих прогрессированию фиброза печени до более тяжелых стадий: иммунная дисрегуляция, преобладание профиброзного профиля цитокинов, ВИЧ-зависимое истощение CD4+ клеток в кишечнике и последующее попадание микробов в организм, оксидативный стресс, обменные нарушения, апоптоз гепатоцитов [А.У.Ким, R.T.Chung, 2009]. Способы определения многих из этих факторов методически довольно сложны и довольно трудно реализуемы в рутинной клинической практике.

Более того, целый ряд противоречий вытекает из методологических подходов к проблеме. Большинство работ последних лет, выполняемых по

проблеме, основаны на сравнении коинфекции ВИЧ/ВГС с ВИЧ- или ВГС-моноинфекциями [E.Kovalenko et al., 2009; L.Lan et al., 2008; J.K.Rockstroh, 2006; S.Sengupta et al., 2013; E.Wilkins et al., 2013], что не совсем правомочно, учитывая качественные особенности коинфекционного процесса, отраженные в ряде публикаций [S.Sharma, P.G.Thomas, 2014; E.Stelekati et al., 2014; S.Urbani et al., 2005; R.M.Welsh, A.L.Rothman, 2003].

Сложность проблемы оценки эффективности противовирусной терапии при коинфекции ВИЧ/ВГС может быть связано и с тем обстоятельством, что антиретровирусные и анти-ВГС препараты могут взаимодействовать как между собой [А.В.Кравченко и др., 2015; J.E.Arends et al., 2015; R.Cope et al., 2015; D.Del Bello et al., 2015; K.Kaur et al., 2015], так и с наркотическими средствами, потребителями которых является довольно большой процент больных [Ю.Б.Новикова, 2014; J.N.Khalsa et al., 2017].

Анализ данных литературы показывает, что степень разработанности проблемы оказалась недостаточной в вопросах изучения:

- зависимости течения фиброзного процесса в печени коинфицированных ВИЧ/ВГС пациентов от того, какой инфекционный процесс (ВИЧ-инфекция или хронический гепатит С) развился первым;
- взаимосвязи между отдельными факторами риска и характером течения фиброза печени у больных коинфекцией ВИЧ/ВГС;
- способов разработки количественных интегральных критериев для прогнозирования прогрессирующего течения фиброза печени;
- значения количественных интегральных критериев для рационального назначения АРВТ и анти-ВГС терапии;
- надежного алгоритма получения и использования количественных интегральных критериев в клинической практике.

### **Цель исследования**

Разработка системы прогнозирования характера фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, и оценка ее эффективности с позиций особенностей противовирусной терапии инфекционного процесса.

### **Задачи исследования**

1. Разработать систему оценки течения фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, на основе инструментальных данных.

2. Создать рабочую модель групп высокого и низкого риска прогрессирующего течения фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, на основе демографических данных, признаков аддикции, генотипа ВГС, стадии фиброзного процесса в печени, стадии ВИЧ-инфекции, порядка инфицирования ВИЧ и ВГС.

3. На основе инструментальных и лабораторно-иммунологических критериев разработать систему прогнозирования высокого риска неблагоприятного течения фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС.

4. Установить значение системы прогнозирования высокого риска неблагоприятного течения фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, для назначения или коррекции антиретровирусной терапии.

5. Установить значение системы прогнозирования высокого риска неблагоприятного течения фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, для назначения противовирусной терапии ХГС или ее сочетания с антиретровирусной терапией.

### **Научная новизна исследования**

В процессе выполнения работы впервые:

- исследования проводились в клинической ситуации, моделирующей прогрессирующее, стабильное и регрессирующее течение фиброза печени у больных коинфекцией ВИЧ/ВГС;
- успешно апробирован новый методический подход к оценке фиброза печени у больных коинфекцией ВИЧ/ВГС с позиций порядка поступления вирусных возбудителей в организм;
- статистически доказано превалирующее значение ВИЧ в развитии прогрессирующего характера течения фиброза печени у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС;
- установлено сочетание факторов риска, включающее возраст пациента старше 45 лет, наличие алкогольной зависимости, стадии фиброза печени F1 и F3, инфицирование организма ВИЧ раньше, чем ВГС;
- определены информативные лабораторные показатели и диапазоны их значений, которые можно использовать для мониторинга больных коинфекцией ВИЧ/ВГС (данные эластометрии, число CD3+CD4+ T-



лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс), соответствующие высокому риску прогрессирующего фиброза печени у больных коинфекцией ВИЧ/ВГС;

- статистически получен интегральный показатель для количественной оценки высокого риска неблагоприятного течения фиброза печени;
- установлены наиболее эффективные комбинации антиретровирусных препаратов, способствующие прогрессированию фиброза печени больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС;
- установлены наиболее эффективные комбинации препаратов антиретровирусных и анти-ВГС препаратов, препятствующие прогрессированию фиброза печени больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС;
- разработан алгоритм оценки характера течения фиброза печени у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС для назначения или коррекции препаратов при проведении антиретровирусной и анти-ВГС терапии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая значимость диссертационной работы заключается в подтверждении гипотезы о значении для прогрессирования фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, порядка поступления вирусных возбудителей в организм пациента. Такой подход позволил дополнить существующие представления о факторах риска прогрессирующего фиброзного процесса еще одним феноменом, который имеет значение не только для прогнозирования неблагоприятного течения фиброза печени, но и для назначения и коррекции антиретровирусной терапии.

Теоретическая составляющая работы позволила разработать новый методический подход к оценке риска прогрессирующего течения фиброза печени, включающий создание рабочих клинических моделей и методики статистического анализа результатов их исследования.

Практическая значимость исследования вытекает из нескольких положений диссертационной работы. Была создана система выявления высокого риска прогрессирующего течения фиброза печени у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС, включающая разработку количественного интегрального показателя для оценки риска, а также алгоритма его расчета и использования для проведения антиретровирусной и анти-ВГС терапии.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Разработанная система оценки фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, позволяет определить факторы риска прогрессирующего фиброзного процесса и сформировать рабочие клинические модели для анализа количественных критериев риска.

2. На основе количественных критериев риска удается получить интегральный критерий высокого риска неблагоприятного течения фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ/ВГС, и разработать алгоритм его оценки.

3. Интегральный критерий высокого риска неблагоприятного течения фиброза печени эффективен при рациональном подборе средств для антиретровирусной и анти-ВГС терапии.

### **Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора**

Достоверность результатов работы, правомочность основных положений и выводов основаны на достаточном числе наблюдений, четко сформулированных критериях отбора в исследование, продолжительностью наблюдения, глубине литературно-библиографической проработки проблемы, использовании современных методов выполнения исследований и статистической обработки данных с применением пакета программ SPSS.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на X съезде аллергологов и иммунологов СНГ, Санкт-Петербург, 2016; III Международной научно-практической конференция «Проблемы медицины в современных условиях», Казань, 2016; Форуме университетской науки МГМСУ им. А.И.Евдокимова, Москва, 2018.

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 5 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 3 статьи в изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science.

Личный вклад автора в выполнение работы включал анализ научной литературы по проблеме, полный сбор клинического материала по диссертационной работе, самостоятельное выполнение транзистной эластометрии, учет данных лабораторного исследования, статистический анализ полученных результатов, изложение материалов диссертационной

работы, выступления с докладами на конференциях различного уровня и оформление публикаций по теме диссертации. Личный вклад диссертантки составил не менее 90%.

### **Внедрение результатов работы**

Полученные результаты исследования используются в учебном процессе (лекционном курсе, на практических занятиях) на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова" Минздрава России, а также научно-практической деятельности лаборатории патогенеза и методов лечения инфекционных заболеваний НИМСИ ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, в клинической практике ГУЗ "Саратовский областной центр профилактики и борьбы со СПИД".

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы по материалам и методам исследования, трёх глав собственных исследований, заключения и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 31 рисунком. Список литературы содержит 287 источников, из них 54 отечественных и 233 зарубежных авторов.

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Объем, характер и методы проведенных исследований**

В течение 1 года под наблюдением находились 459 больных с верифицированным диагнозом коинфекции ВИЧ/ВГС. Все больные являлись потребителями наркотических средств.

Среди пациентов преобладали мужчины в возрастной группе моложе 36 лет. У 72-78% больных были диагностированы стадии 3-4А ВИЧ-инфекции, остальные пациенты находились на стадиях 4Б-4В. Около 67% больных были поражены генотипом 1b ВГС, 1% - генотипом 2a, а остальные - генотипом 3a.

Всем пациентам в течение всего срока наблюдения проводилась транзитная эластометрия печени, результаты которой выражались в кПа, а стадии фиброзного процесса оценивались в соответствии со шкалой METAVIR. По исходным данным у 40% больных фиброзных изменений в печени не наблюдалось (стадия F0), у 20% больных был отмечен дебют фиброзного

процесса (стадия F1), 16% пациентов находились на стадии значимого фиброза печени (стадия F2), 8% - на стадии выраженного фиброза (стадия F3), у 16% больных развился цирроз печени (стадия F4).

35% наблюдаемых пациентов противовирусной терапии не получали. У 32% больных проводилась только антиретровирусная терапия с использованием комбинации препаратов из групп нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы и ингибиторов интегразы в различных сочетаниях. 14% коинфицированных ВИЧ/ВГС больных получали только противовирусную анти-ВГС терапию на основе пегилированного интерферона  $\alpha$  и рибавирина или препаратов прямого действия - софосбувира и даклатасвира, а 19% пациентов назначалась как противовирусная анти-ВГС, так и антиретровирусная терапия.

Всем больным, помимо лабораторных исследований, подтверждающих диагноз коинфекции ВИЧ/ВГС (серологические исследования методом иммуноферментного анализа, иммуноблоттинг, ПЦР-диагностика), на протяжении всего срока наблюдения проводился лабораторный мониторинг с использованием клинического и биохимического анализа крови, определением вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в крови методом ПЦР в реальном времени, иммунологических исследований методом проточной цитофлуориметрии. Контролем при проведении лабораторных исследований служили данные 27 здоровых людей.

Статистический анализ полученных результатов проводился на основе пакета статистических программ SPSS, версия 21. Методы статистического анализа включали дискриптивную и непараметрическую сравнительную статистику, однофакторный дисперсионный анализ (ONE WAY ANOVA), вычисление 95% доверительных интервалов показателей, построение ROC-кривых с определением площади под кривой - AUROC [X.Zhou et al., 2011].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Для оценки характера течения фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, была проведена группировка всех обследованных больных в соответствии с характером течения фиброзного процесса - прогрессирующим, стабильным, регрессирующим. Основой такого исследования послужили данные транзистентной эластометрии, выполненные у

каждого пациента как в начале наблюдения, так и по его окончании через 1 год. Заболевание считалось прогрессирующим, если показатели эластометрии печени возрастали через год более чем на 10% с переходом больного на следующую стадию фиброза печени, и регрессирующим, если показатели эластометрии в течение года снижались более чем на 10% и больной возвращался на предыдущую стадию фиброзного процесса. Все остальные случаи расценивались как стабильное течение фиброза печени.

В результате оказалось, что среди 459 наблюдаемых пациентов, коинфицированных ВИЧ/ВГС, у 16% наблюдался прогрессирующий фиброз печени, у 65% - стабильный и у 19% - регрессирующий (таблица 1).

**Таблица 1. Соответствие динамики показателей эластометрии течению фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС**

Течение фиброза печени	Показатели эластометрии (кПа): медиана [минимум; максимум]		p
	исходные данные	через 1 год	
Прогрессирующее течение, n = 73	6,7 [4,0; 12,9]	7,7 [4,0; 28,0]	<0,001
Стабильное течение, n = 297	5,8 [2,8; 75,0]	5,8 [3,0; 75,0]	0,950
Регрессирующее течение, n = 89	7,7 [4,7; 22,5]	5,8 [3,5; 15,4]	<0,001

Примечание: n - число больных в группе; p - вероятность различий между исходными данными и данными, полученными через 1 год; серым цветом обозначена достоверность различий по критерию Манна-Уитни при  $p < 0,05$

Правомочность такого подхода к оценке фиброзного процесса была подтверждена статистически. Так, при прогрессирующем течении наблюдалось статистически достоверный переход от исходной медианы показателя эластометрии 6,7 кПа до 7,7 кПа через год (рост примерно на 15%). При стабильном течении медиана практически не менялась и находилась в диапазоне 5,8 кПа. При регрессирующем течении медиана достоверно падала с 7,7 кПа до 5,8 кПа, то есть примерно на 13%.

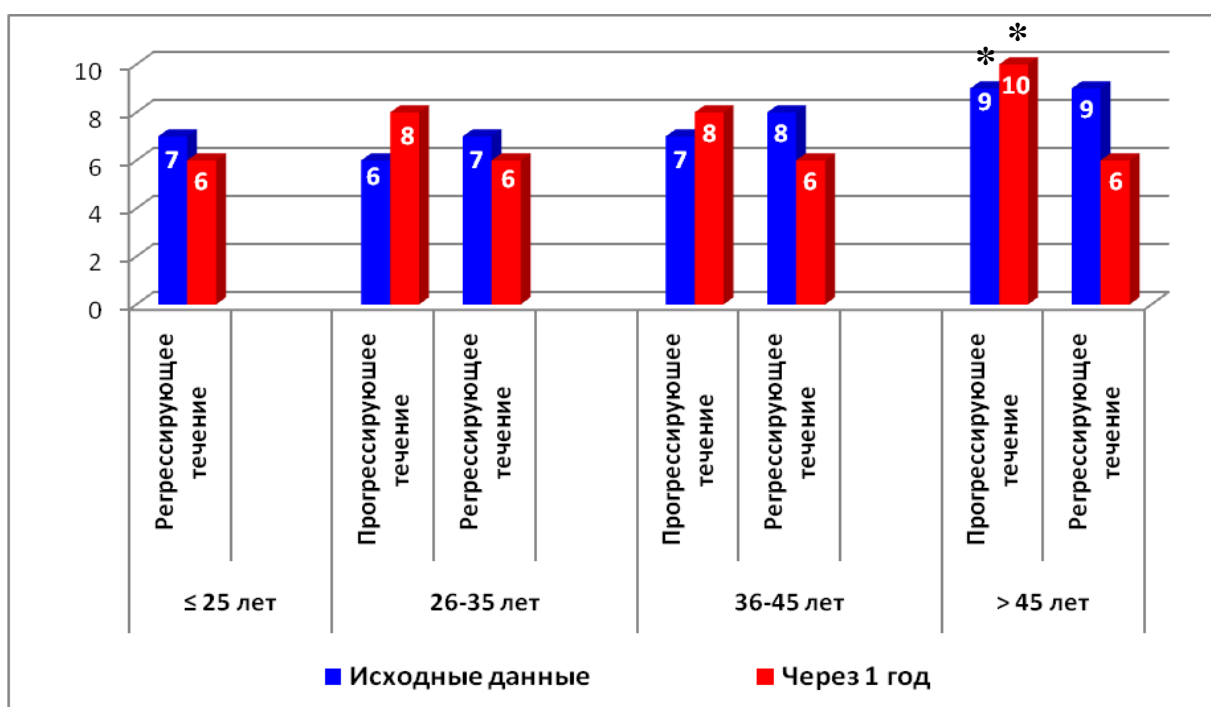
Из таблицы следует, что при прогрессирующем течении наблюдался статистически достоверный переход от исходной медианы показателя эластометрии 6,7 кПа до 7,7 кПа через год (рост примерно на 15%). При стабильном течении медиана практически не менялась и составляла 5,8 кПа. При регрессирующем течении медиана достоверно падала с 7,7 кПа до 5,8 кПа, то есть примерно на 25%.

Подобный подход к группировке данных был использован нами впервые и аналогов в доступной научной литературе не имеет. В то же время он не был

лишен недостатков, поскольку мог быть реализован только при длительном наблюдении больных сроком не менее 1 года.

В связи с этим возникала необходимость использовать разработанный принцип группировки данных как основу для определения таких факторов и количественных критериев риска прогрессирования фиброза печени у больных коинфекцией ВИЧ/ВГС, которые могли быть установлены и в случае первичного обращения пациента, и через любой срок от его первичного обращения. Для этого определялись факторы риска прогрессирующего течения фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, из числа демографических данных, признаков аддикции, генотипа ВГС, порядка инфицирования ВИЧ и ВГС.

Анализ демографических данных показал, что пол больного прогностически значимой взаимосвязи со степенью прогрессирования инфекционного процесса при коинфекции ВИЧ и ВГС не проявлял. В то же время однофакторный дисперсионный анализ позволил установить, что в возрастной группе старше 45 лет прогрессирующее течение фиброза печени на достоверном уровне сопровождается более значительным ростом (на 26%) показателей эластометрии, чем у пациентов более молодого возраста, но регрессирующее течение происходит примерно на 11% менее интенсивно (рисунок 1).



**Рис. 1. Показатели эластометрии при различном течении фиброза печени у больных разного возраста, коинфицированных ВИЧ/ВГС (\* - достоверность различий при  $p < 0,05$ )**

Наличие алкогольной зависимости, отмеченное у 21% пациентов, также влияло на степень прогрессирования фиброза печени и было отнесено к числу факторов риска у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС.

Генотип ВГС, как и стадия ВИЧ-инфекции, по нашим данным, статистически достоверного влияния на фиброзный процесс в наших исследованиях не оказывал.

Стадия ВИЧ-инфекции к числу факторов риска не принадлежала.

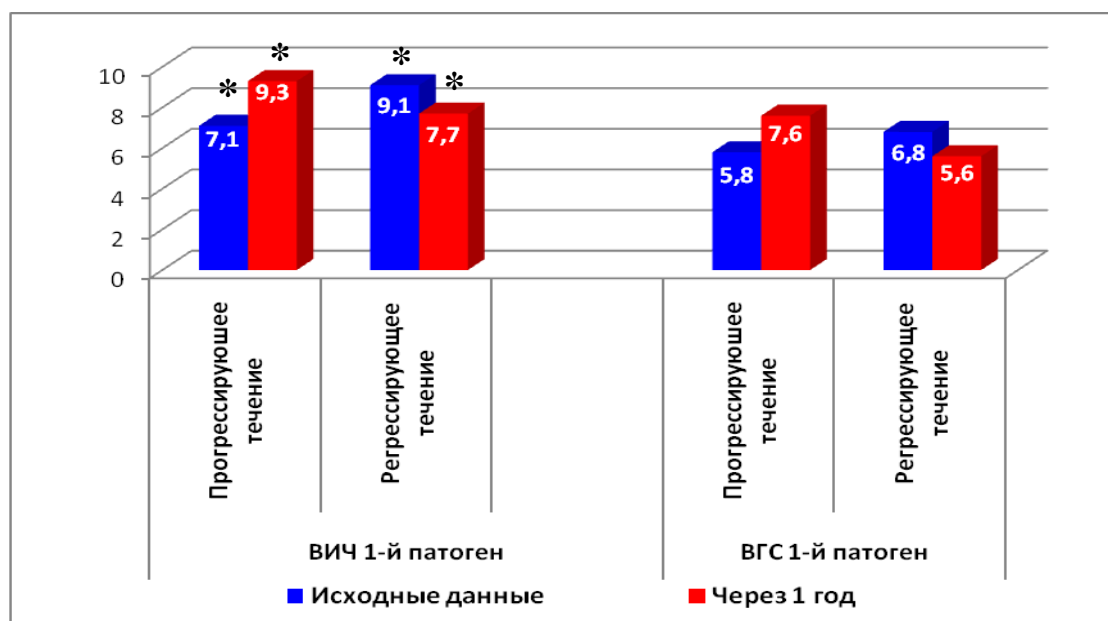
Таким образом, помимо возраста, к факторам риска прогрессирующего течения фиброза печени следует отнести исходную стадию фиброза печени, оцениваемую по шкале METAVIR, при этом особого внимания заслуживает стадия F1, при которой степень повреждения печени через год исследования превышала как исходные данные, так и показатели регрессирующего течения, а также стадия F3, которая, несмотря на относительно низкий процент встречаемости при прогрессирующем течении, в случае его развития давала наибольший количественный скачок изменений со стороны ткани печени.

Анализ литературы показал, что существует, по крайней мере, еще один важный фактор, не учтенный другими авторами, но способный повлиять на риск прогрессирования коинфекционного процесса. Описание этого феномена не касалось конкретно коинфекции ВИЧ/ВГС, а имело отношение к коинфекциям в целом. Было установлено, что при коинфицировании первичная инфекция в значительной мере нарушает иммунный ответ на вторичную, особенно у молодых субъектов [S.Sharma, P.G.Thomas, 2014; E.Stelekati et al., 2014; S.Urbani et al., 2005], то есть в качестве фактора риска целесообразно было рассмотреть еще и порядок инфицирования ВИЧ и ВГС.

Среди 459 наблюдаемых больных коинфекцией ВИЧ/ВГС у 136 человек был установлен порядок инфицирования названными вирусными возбудителями, из которых у 55 пациентов первым поступившим в организм патогеном был вирус иммунодефицита человека, а у 81 больного инфицирование ВИЧ происходило уже при имеющемся хроническом гепатите С, то есть первым патогеном был ВГС.

Оказалось, что порядок инфицирования больных ВИЧ или ВГС в очень значительной мере влияет на развитие прогрессирующего фиброза печени. Было установлено, что в тех случаях, когда в качестве первого патогена выступал ВИЧ, показатели эластометрии и при прогрессирующем, и при регрессирующем течении фиброза печени как в начале исследования, так и через 1 год наблюдения были на 18-22% выше, чем в ситуациях, когда первым патогеном служил ВГС (рисунок 2).

Полученные данные с высокой статистической достоверностью показывают, что с прогностической точки зрения порядок инфицирования вирусными возбудителями является одним из важнейших факторов риска прогрессирования фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ/ВГС.



**Рис. 2. Влияние порядка поступления ВИЧ и ВГС на течение фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС (\* - достоверность различий при  $p < 0,05$ )**

Таким образом, удалось установить набор факторов риска прогрессирования фиброза печени, в число которых входят: (1) возраст старше 45 лет, (2) наличие алкогольной зависимости, (3) стадия фиброза печени F1 или F3, (4) инфицирование ВИЧ раньше, чем ВГС. В наших исследованиях к этим факторам было добавлено еще прогрессирующее течение фиброза печени. Далее у 136 больных с известным порядком инфицирования ВИЧ и ВГС определялось наличие какого-либо числа из этих пяти факторов риска по принципу "один признак - 1 балл".



Среди общей когорты больных только 1 человек характеризовался набором из 5 факторов риска (5 баллов), у 11 человек было 4 балла - все 12 человек имели прогрессирующее течение фиброза печени. У 11 человек регистрировался набор из 3-х факторов, а у 20 больных - из 2-х факторов; в этой группе пациентов встречались все варианты течения фиброза печени - прогрессирующего, стабильного, регрессирующего. Наконец, у 48 пациентов риск оценивался в 1 балл, а у 45 человек - 0 баллов. Две последние группы характеризовались тем, что у этих пациентов прогрессирующее течение фиброза печени не отмечалось вообще, но у 19 из них имелся развившийся цирроз печени, который не позволял говорить о низком риске.



**Рис. 3. Соотношение больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, по числу баллов/признаков риска**

В результате (рисунок 3) были получены клинические модели высокого и низкого риска прогрессирующего течения фиброза печени. Модель высокого риска включала 12 человек, у которых отмечено наличие 4-5 факторов риска при 100%-ном прогрессирующем течении фиброза печени. Модель низкого риска включала 45 больных с полным отсутствием всех факторов риска и прогрессирующего течения фиброза печени, а также цирроза печени. Наличие таких клинических моделей создало предпосылки для разработки количественных прогностических критериев прогрессирования фиброзного процесса при отсутствии длительного мониторинга больного.

Следующий этап исследования был посвящен определению инструментальных и лабораторно-иммунологических критериев для идентификации группы высокого риска неблагоприятного течения фиброза

печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС. В качестве количественных параметров исследовались показатели эластометрии, а также рутинные гематологические, биохимические, вирусологические и иммунологические данные, которые традиционно используются для мониторинга фиброза печени при ХГС или течения ВИЧ-инфекции, в том числе и в условиях коинфицирования: нарушения эластичности ткани печени в кПА, число тромбоцитов, активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ, уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, холестерина, глюкозы, вирусная нагрузка ВИЧ, вирусная нагрузка ВГС, число CD3+CD4+ и CD3+CD8+ лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс.

Как показал статистический анализ показателей эластометрии, они позволяли довольно четко дифференцировать группы высокого и низкого риска. В частности, значения выше 7 кПа были характерны для группы высокого риска. Прогностическая значимость этого показателя довольно высока, что выявили результаты построения ROC-кривой: величина AUROC составляет 0,828, что свидетельствует об очень высокой значимости теста.

Среди рутинных гематологических и биохимических данных ни один из показателей не показывал статистически достоверных различий у коинфицированных больных с разным характером течения фиброза печени.

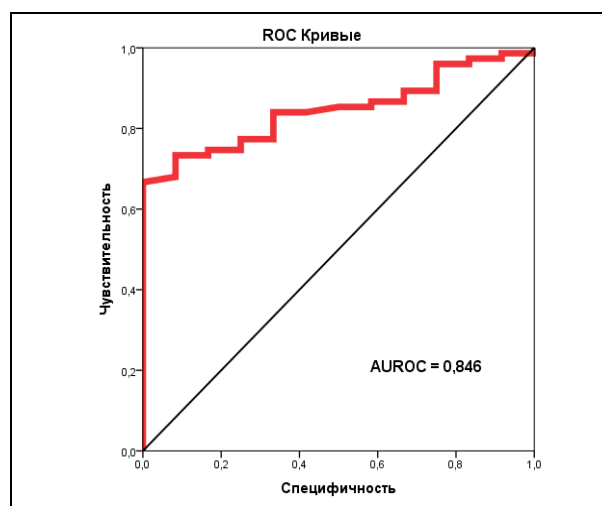
При оценке взаимосвязи между группами высокого и низкого риска прогрессирующего течения фиброза печени с уровнями вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС, достоверность различий была установлена только для ВГС. Однако определение прогностической значимости этого теста показало ее относительно невысокий уровень, судя по значению AUROC, равному 0,687.

Что касается иммунологических показателей крови, то все они достоверно отличались от контроля, но их различия в зависимости от риска прогрессирующего течения фиброзного процесса были ограничены только двумя показателями - числом Т-хелперов (CD3+CD4+) и иммунорегуляторным индексом. Статистическая оценка прогностической ценности отклонений этих показателей выявила, что при значениях ниже 400 клеток/мл число Т-хелперов позволяет прогнозировать принадлежность больного к группе высокого риска с высокой прогностической точностью (AUROC = 0,818), как и ИРИ при значениях ниже 0,45 (AUROC = 0,793).

Таким образом, к критериям риска прогрессирующего течения фиброза печени можно отнести несколько показателей: показатель эластометрии печени, число CD3+CD4+ клеток в крови, иммунорегуляторный индекс.

На основе этих данных был разработан интегральный показатель оценки количественных критериев риска для случаев первичного обращения больного или его кратковременного наблюдения. С этой целью проводился регрессионный анализ полученных количественных данных в выделенных нами группах высокого и низкого риска прогрессирующего течения фиброза печени. При проведении регрессионного анализа в качестве независимых переменных использовались следующие показатели: исходные показатели эластометрии печени, число Т-хелперов, иммунорегуляторный индекс; в качестве зависимой переменной - оценка факторов риска в баллах, а в качестве переменной отбора наблюдений - принадлежность к группе высокого риска прогрессирующего течения фиброза печени. Полученное уравнение регрессии имело следующий вид:  $ИВР = 4,070 + 0,099 * кПа + 0,476 * CD4 - 0,518 * ИРИ$ , где кПа - показатель исходной эластометрии, CD4 - абсолютное число CD3+CD4+ клеток/мл крови, ИРИ - иммунорегуляторный индекс. Результат решения этого уравнения был обозначен нами как "индекс высокого риска" (ИВР) прогрессирующего течения фиброза печени.

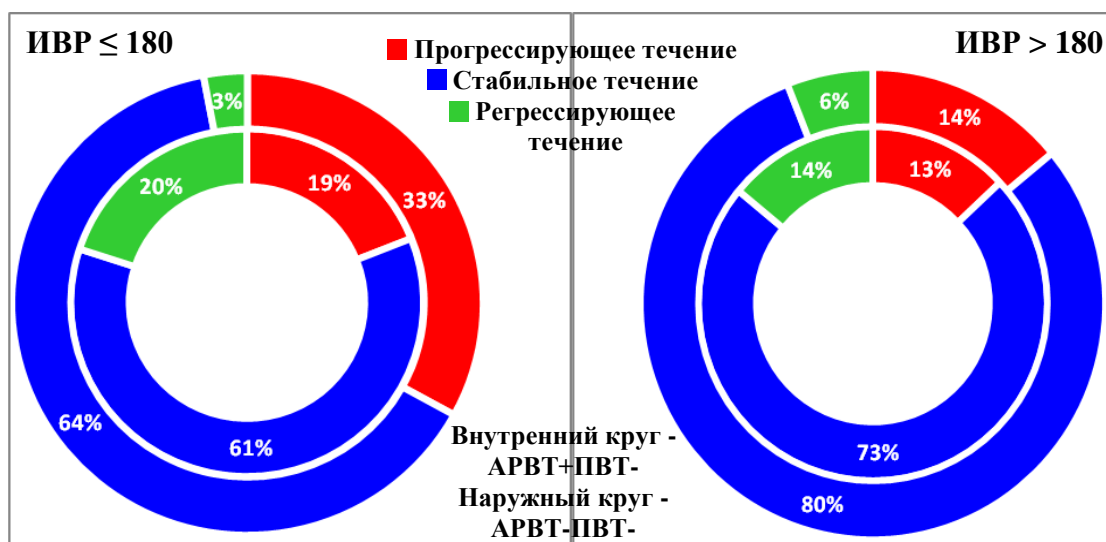
Определение 95% доверительного интервала ИВР в группах высокого и низкого риска больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС показало его высокое прогностическое значение ( $AUROC = 0,846$ ) при значениях ниже 180 (рисунок 4). Эта часть работы носит приоритетный характер.



**Рис. 4. 95% доверительные интервалы и ROC-кривые ИВР в группах высокого и низкого риска прогрессирующего фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ/ВГС**

Два последних этапа исследования касались проверки значения индекса высокого риска неблагоприятного течения фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, для назначения или коррекции антиретровирусной терапии, противовирусной терапии ХГС, сочетания антиретровирусной терапии и противовирусной терапии ХГС.

Была установлена статистически достоверная взаимосвязь между принадлежностью больного к группе риска с помощью ИВР и проведением антиретровирусной терапии. В тех случаях, когда больные коинфекцией ВИЧ и ВГС из группы риска (ИВР  $\leq 180$ ) получали АРВТ, у них в 1,7 раза реже регистрировалось прогрессирующее течение фиброза печени и 6,7 раза чаще регрессирующее течение. У остальных больных частота развития прогрессирующего течения фиброза печени, в отличие от группы риска, не зависела от применения АРВТ, хотя регрессирующее течение в последнем случае наблюдалось в 2,3 раза чаще (рисунок 5).



**Рис. 5. Соотношение частоты встречаемости различного течения фиброза печени у больных коинфекцией ВИЧ/ВГС, в соответствии с риском и получением АРВТ**

Таким образом, при коинфекции ВИЧ/ВГС проведение АРВТ целесообразно не только с целью лечения ВИЧ-инфекции, но и с целью влияния на фиброзный процесс при ХГС - для увеличения вероятности его регрессивного течения, а в группе риска - еще и для снижения возможности активного прогрессирования фиброза печени.

Была обнаружена еще одна закономерность, не отмеченная другими авторами. В тех случаях, когда для АРВТ использовались только препараты ингибиторов обратной транскриптазы, частота регистрации риска была в 2,5 раза выше, чем в случае сочетания ингибиторов обратной транскриптазы и протеазы или интегразы (рисунок 6).

Иными словами, в ситуациях, когда ИВР  $\leq 180$ , назначение АРВТ обязательно даже при отсутствии других показаний, поскольку это снижает возможность прогрессирования фиброза печени. Что касается схемы антиретровирусной терапии, то применение для АРВТ только ингибиторов обратных транскриптаз (схема № 1) в этих случаях нецелесообразно, и в схему терапии необходимо вводить ингибиторы протеазы или интегразы (схема № 2).

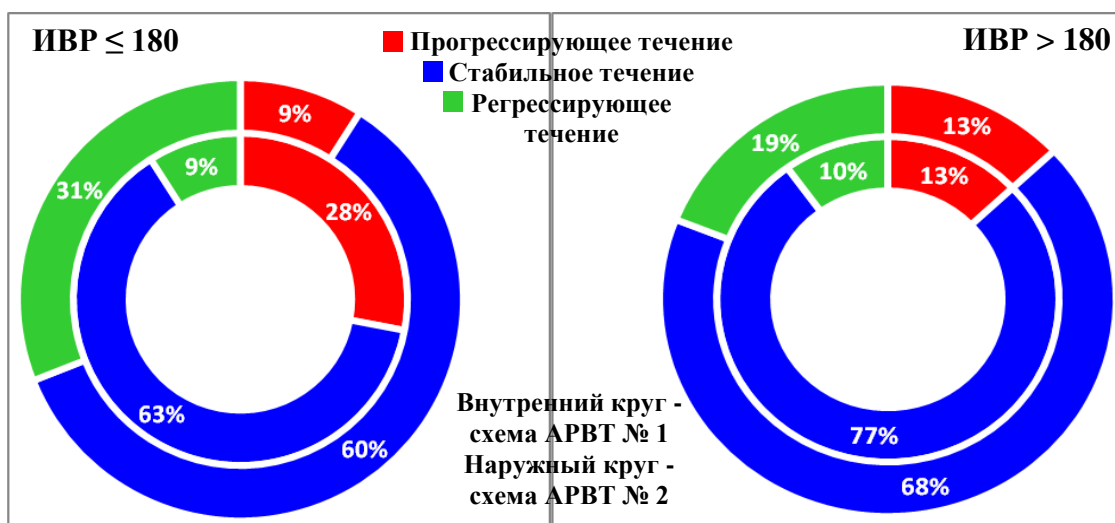
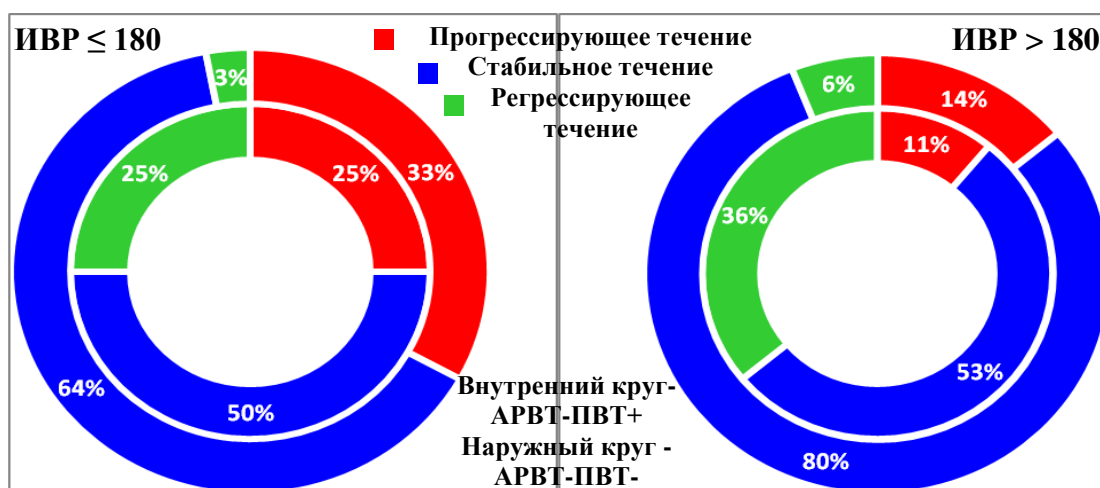


Рис. 6. Соотношение частоты встречаемости больных коинфекцией ВИЧ/ВГС с разным риском неблагоприятного течения фиброза печени, получавших разные схемы АРВТ

Что касается противовирусной терапии ХГС, то было показано ее довольно своеобразное воздействие на развитие фиброзного процесса. ПВТ ХГС слабо влияла на частоту прогрессирующего течения фиброза печени, которая в целом чаще регистрировалась в группе риска, но очень значительно сказывалась на частоте регрессирующего течения фиброзного процесса, увеличивая ее в 6-8 раз (рисунок 7).



**Рис. 7. Соотношение частоты встречаемости различного течения фиброза печени у больных коинфекцией ВИЧ/ВГС, в соответствии с риском и получением ПВТ ХГС**

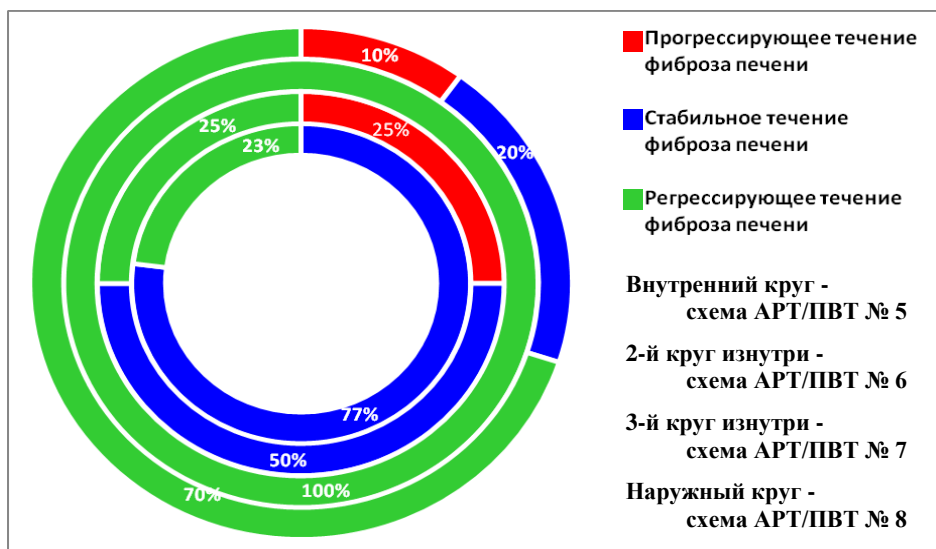
Оказалось, что наиболее успешно действовали противовирусные препараты прямого действия, которые увеличивали общую долю больных с регрессирующим течением фиброзного процесса в 2 раза больше, чем стандартная комбинация пегилированного ИФНа с рибавирином.

Исследование влияния сочетания антиретровирусной терапии и противовирусной терапии ХГС у больных с разными значениями ИВР показало, что в группе риска ( $IBP \leq 180$ ) сочетание АРВТ и ПВТ почти в 2 раза сокращало частоту встречаемости прогрессирующего течения фиброза печени и в 11 раз увеличивало развитие регрессирующего течения по сравнению с коинфицированными больными, у которых такое лечение не проводилось.

У больных, не относящихся к группе высокого риска, под влиянием сочетанной терапии частота встречаемости прогрессирующего течения фиброза печени не менялась, а регрессирующего течения возрастала примерно в 6 раз, то есть для больных группы риска сочетание АРВТ и ПВТ следует признать наиболее целесообразным подходом к лечению.

Более того, оказалось, что сочетание ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ с ПВТ пегилированным ИФНа и рибавирином (схема № 5) было значительно эффективнее, чем схема с использованием ингибиторов обратной транскриптазы в комбинации с ингибитором протеазы или интегразы ВИЧ, а также ПВТ пегилированным ИФНа и рибавирином (схема № 6), поскольку в первом случае прогрессирующее течение фиброза печени не встречалось вообще ни в группе риска, ни в группе остальных пациентов, а во втором случае на долю больных с прогрессированием фиброзного процесса

приходилось 25%. Аналогичный вывод касался и сочетания указанных схем АРВТ с анти-ВГС препаратами прямого действия (схемы № 7 и 8) с той только разницей, что в этом случае противофиброзный эффект был выше (рисунок 8).



**Рис. 8. Соотношение частоты встречаемости больных коинфекцией ВИЧ и ВГС с разным течением фиброза печени, получавших разные схемы АРТ/ПВТ в группе риска**

Некоторые противоречия содержит тот факт, что несмотря на терапию высокоэффективными анти-ВГС препаратами прямого действия, в единичных случаях наблюдалось прогрессирующее течение фиброза печени, если эти препараты сочетались с ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ в комбинации с ингибиторами протеазы или интегразы.

Для объяснения этого феномена можно сослаться на факты, описанные в литературе. Известно, что нуклеозидные аналоги ВИЧ и ВГС, в том числе софосбувир, взаимодействуют с гликопротеиновыми транспортерами наркотиков, что может влиять на их противовирусный эффект [V.Soriano et al., 2017] при том, что использование софосбувира и потребление наркотиков имели место в наших исследованиях. Есть сведения, что при коинфекции ВИЧ/ВГС происходит ослабление ответа на ПВТ ХГС с высокой вероятностью повторного коинфицирования [K.Neukam et al., 2017]. Существуют данные о прямом конкурирующем взаимодействии противовирусных средств прямого действия с антиретровирусными препаратами, в первую очередь, ингибиторами протеаз [S.Bonora, M.Puoti, 2017; O.El-Sherif et al., 2015; I.Esposito et al., 2015].



**Рис. 9. Алгоритм прогнозирования риска неблагоприятного течения фиброза печени и его влияния на выбор схемы лечения**

Завершающим этапом этого исследования послужила разработка алгоритма прогнозирования риска неблагоприятного течения фиброза печени с учетом его влияния на назначение или коррекцию схем антиретровирусной анти-ВГС терапии при коинфекции ВИЧ и ВГС (рисунок 9).

## ВЫВОДЫ

1. Показатели транзientной эластометрии и стадия фиброза печени по шкале METAVIR при длительном (не менее 1 года) наблюдении больных коинфекцией ВИЧ/ВГС позволяют определить прогрессирующий, стабильный или регрессирующий характер течения фиброза печени, что имеет важное значение для оценки состояния инфекционного процесса.

2. Факторы риска прогрессирования фиброзного процесса в печени у больных с коинфекцией ВИЧ/ВГС включают: возраст пациента старше 45 лет, наличие алкогольной зависимости, стадии фиброзного процесса F1 и F3, ситуации, когда ВИЧ инфицирует организм больного раньше, чем ВГС.

3. Количественными критериями риска прогрессирующего течения фиброза печени, установленными на основе рабочих моделей высокого и низкого риска, служат: показатели исходной эластометрии выше 7 кПа, число CD3+CD4+ Т-лимфоцитов в крови ниже 400 клеток/мл, иммунорегуляторный



индекс ниже 0,45 при умеренной и высокой прогностической значимости этих показателей (AUROC от 0,79 до 0,83).

4. Наибольшей прогностической значимостью при определении неблагоприятного течения фиброза печени (AUROC = 0,846) обладал индекс высокого риска (ИВР), определяемый по формуле уравнения линейной регрессии:  $ИВР = 4,070 - 0,099 * кПа + 0,476 * CD4 - 0,518 * ИРИ$ , где кПа - показатель исходной эластометрии, CD4 - абсолютное число CD3+CD4+ клеток/мл крови, ИРИ - иммунорегуляторный индекс CD3+CD4+/CD3+CD8+.

5. Величина  $ИВР \leq 180$  с высокой прогностической значимостью свидетельствует о принадлежности больного, коинфицированного ВИЧ и ВГС, к группе риска неблагоприятного течения фиброза печени, а ее определение является ключевым компонентом алгоритма диагностики и лечения пациента с коинфекцией ВИЧ/ВГС.

6. Величина  $ИВР \leq 180$  у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, служит показанием для проведения антиретровирусной терапии с назначением комбинации ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и ингибиторов протеазы или интегразы ВИЧ.

7. Лечение хронического гепатита С противовирусными препаратами прямого действия оказывает более выраженный противοфиброзный эффект по нарастанию регрессии фиброзного процесса, чем терапия пегилированным ИФНа и рибавирином.

8. Величина  $ИВР \leq 180$  у больных, коинфицированных ВИЧ/ВГС и получающих одновременно антиретровирусную терапию и противовирусную терапию ХГС, показывает целесообразность учета возможности сочетания антиретровирусных средств с препаратами для противовирусной терапии ХГС.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, приоритетным в тактике их ведения является диагностика фиброза печени и определение степени его прогрессирования.

При длительном наблюдении (не менее 1 года) степень прогрессирования фиброзного процесса в печени может быть установлена при сопоставлении данных, например, транзиентной эластометрии с интервалом в 1 год. Если в течение года показатель эластометрии возрос более, чем на 10%, а стадия

фиброза по шкале METAVIR переходила в более высокую, течение фиброза печени считают прогрессирующим.

При первичном обращении пациента или его кратковременном наблюдении (до 1 года) прогрессирующее течение фиброза печени можно установить путем использования предлагаемой в работе системы его прогнозирования с учетом порядка инфицирования ВИЧ или ВГС.

2. Предлагаемая система прогнозирования прогрессирующего течения фиброза печени включает расчет индекса высокого риска (ИВР) с использованием специальной формулы и алгоритма оценки риска.

3. Предлагаемая система прогнозирования прогрессирующего течения фиброза печени позволяет корректировать схемы антиретровирусной терапии, противовирусной терапии ВГС, а также их сочетания в соответствии с алгоритмом оценки риска.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Чехонацкая, М.Л. Эластометрия печени у больных с сочетанием вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции [Текст] / М.Л. Чехонацкая, М.С. Аристанбекова, Е.Б. Илясова // Радиология - практика, 2013. - № 6, приложение 2. - С. 49-53.

2. Ющук, Н.Д. Эластометрия в комплексной оценке фиброза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов и больных гепатитом с сочетанной инфекцией ВИЧ/ВГС [Текст] / Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, Н.Х. Сафиуллина, М.С. Аристанбекова // Инфекционные болезни. - 2014.- №2. Т.2. - С. 2-7.

3. Аристанбекова, М.С. Эластометрия - современный метод оценки динамики фиброза печени при противовирусной терапии хронического гепатита С [Текст] / М.С. Аристанбекова, Н.Х. Сафиуллина, Н.Д. Ющук // Инфекционные болезни, 2015. - №.2. - Т. 2. - С. 2-7.

4. Балмасова, И.П. Новый методический подход к оценке течения и проведению терапии больных, коинфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатита С [Текст] / И.П. Балмасова, Е.С. Малова, М.С. Аристанбекова, Р.И. Сепиашвили // Тезисы докладов X съезда аллергологов и иммунологов СНГ. 1-4 июля 2016, СПб. Аллергология и иммунология. 2016. Т. 17, № 2. С. 119.

5. Balmasova I.P. A new methodological approach to the evaluation of the course and conduct of therapy patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis "C" virus [Text] / I. Balmasova, E. Malova, M. Artstanbekova, R. Sepiashvili // Proceedings and Abstracts IX World Asthma, Allergy & COPD Forum. International Journal on Immunorehabilitation. - 2016. Vol. 18, N 1. P. 46.

**6. Балмасова, И.П. Механизмы взаимодействия вирусных возбудителей у больных, коинфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатита С [Текст] / И.П. Балмасова, М.С. Аристанбекова, Е.С. Малова, Р.И. Сепиашвили // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2016. - №5. - С. 101-109 (цит. Scopus).**

7. Balmasova I.P. A New Methodological Approach to the Evaluation of the Course and Conduct of Therapy Patients Co-infected with Human Immunodeficiency Virus and Hepatitis C Virus [Text] / I. Balmasova, M. Aristanbekova, E. Malova, R. Sepiashvili // In: Allergy, Asthma & Immunopathology: Innovative Technologies. Ed. Prof. Revaz Sepiashvili. Filodiritto International Proceedings. 2016. - P. 243-250 (цит. WoS).

8. Аристанбекова, М.С. Антиретровирусная терапия и риск прогрессирования фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ/ВГС [Текст] М.С. Аристанбекова, И.П. Балмасова, Е.С. Малова, Р.И. Сепиашвили // Georgian Medical News. 2017. № 5 (266). P. 58-63 (цит. Scopus).

9. Аристанбекова, М.С. Транзиентная эластометрия печени при оценке фиброза печени на фоне противовирусной терапии у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС [Текст] М.С. Аристанбекова, Н.Д. Ющук, И.П. Балмасова // Вестник медицинского института "РЕАВИЗ". - 2017. - №6. - С. 165-171.

10. Чехонацкая, М.Л. Эластометрия печени у больных с сочетанием вирусных гепатитов и ВИЧ-инфекции [Текст] / М.Л. Чехонацкая, М.С. Аристанбекова, Е.Б. Илясова // Материалы конференции XIX Российский конгресс «Гепатология сегодня», сборник научных тезисов. Москва. 2014. - С. 24.

## Аннотация

Диссертация посвящена разработке системы прогнозирования характера фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, и оценка ее эффективности с позиций особенностей противовирусной терапии инфекционного процесса. Процесс создания системы прогнозирования включал определение факторов риска и формирование клинических моделей высокого и низкого риска прогрессирующего течения фиброза печени, с помощью которых были выявлены количественные критерии риска из числа инструментальных и иммунологических данных. Полученные критерии использовались при расчете индекса высокого риска (ИВР). Расчет ИВР у конкретных больных, коинфицированных ВИЧ/ВГС, применялся как способ назначения оптимального состава препаратов для антиретровирусной и анти-ВГС терапии.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ/ВГС, прогрессирующий фиброз печени, эластометрия, субпопуляции Т-лимфоцитов, противовирусная терапия

## Annotation

The thesis is devoted to development of prediction of nature of fibrous process at patients coinfecting HIV/HCV and assessment of its effectiveness from position of antiviral therapy features of infectious process. The prediction system includes risk factors definition, clinical model formation of high and low risk of fibrous current, by which quantitative criteria from instrumental and immunologic data were identified. The received criteria were used in calculated the index of high risk. The index was applied in appointment of optimal composition of preparation for antiretroviral and anti-HVC therapy.

Key words: coinfection HIV/HCV, hepatic fibrous, elastometry, sub-population of T lymphocyte, antiretroviral therapy