

В. М. Мицура, С. В. Жаворонок, Е. И. Козорез

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТ С- ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Инфицирование вирусом гепатита С (ВГС), часто встречающееся у ВИЧ-инфицированных пациентов (ВГС/ВИЧ ко-инфекция), приводит к быстрому прогрессированию фиброза печени до стадии цирроза. Цирроз печени был диагностирован в среднем через 8 лет от момента верификации ВИЧ-инфекции и через 4 года от времени установления диагноза ВГС-инфекции. Оценка выраженности фиброза печени с помощью непрямых маркеров АСТ/Тр и FIB-4 позволяет проводить неинвазивную оценку фиброза печени в динамике (рост данных индексов зафиксирован у 14,9% пациентов). При комплексном динамическом клиническом и лабораторном наблюдении развитие выраженного фиброза или цирроза печени удалось выявить у 26,8% обследованных, у половины пациентов в пределах 14 лет наблюдения. Выявление прогрессирования фиброза требует своевременного начала интерферонотерапии.

Ключевые слова: ВГС/ВИЧ ко-инфекция, цирроз печени, непрямые маркеры фиброза печени.

V. M. Mitsura, S. V. Zhavoronok, E. I. Kozorez

CLINICAL COURSE OF HEPATITIS C VIRAL INFECTION IN HIV INFECTED PERSONS

Infection with hepatitis C virus (HCV) is common among HIV-infected patients (HCV/HIV co-infection), it leads to rapid progression of liver fibrosis to the stage of cirrhosis. Liver cirrhosis was diagnosed at a median of 8 years from the date of verification of HIV infection and after 4 years from the time of diagnosis of HCV infection. Assessment of liver fibrosis by indirect markers: aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) and FIB-4 scores allows to assess of liver fibrosis in dynamics (growth of these markers recorded in 14.9% of patients). We were able to identify severe fibrosis or cirrhosis in 26.8% of patients (in a half of the patients within 14 years of observation) by means of complex clinical and laboratory monitoring. Fibrosis progressors require the timely start of interferon therapy.

Key words: HCV/HIV co infection, liver cirrhosis, indirect markers of hepatic fibrosis

Единство механизма передачи (гемоконтактный) и путей передачи (парентеральный, половой, вертикальный) обуславливает высокую частоту ко-инфицирования ВИЧ и вирусами парентеральных гепатитов, включая вирус гепатита С (ВГС). Уровень ко-инфицирования ВГС и ВИЧ в США оценивается в 30%, в Испании – 50%, в Беларуси (и России) – до 70–90%. Он выше при доминировании в структуре ВИЧ-инфицированных внутривенных наркопотребителей. Эта группа риска является определяющей, так как в ней уровень инфицирования ВГС составляет 80–90% [2, 8, 14].

Несмотря на снижение заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), болезни печени в настоящее время составляют основной причиной смертности в этой группе населения, в первую очередь за счет сопутствующей ВГС-инфекции. Прогрессирование ВГС-ассоциированных заболеваний печени, включая фиброз и цирроз печени, ускоряется у ВИЧ-инфицированных лиц. Прогрессия в цирроз печени в три раза выше у ко-инфицированных пациентов, чем при моноинфекции ВГС, а около 33% прогрессируют

Оригинальные научные публикации

в цирроз менее чем за 20 лет [5]. 20-летнее проспективное исследование обнаружило повышенный риск смерти, связанной с болезнями печени среди ко-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков по сравнению с ВГС-моноинфекцией, без учета назначенной АРВ-терапии. Это подтверждает, что ВИЧ ускоряет заболевания печени в эпоху АРТ [19]. Средняя скорость прогрессирования фиброза печени у ко-инфицированных пациентов – 0,25 баллов по шкале Metavir в год, у пациентов с быстрым прогрессированием болезни печени – 0,5 баллов/год [7]. В течение 3-летнего срока наблюдения у 24% ко-инфицированных наблюдалось быстрое прогрессирование фиброза печени (рост по шкале Ishak на 2 и более баллов), что не могло объясняться стадией ВИЧ-инфекции и получаемой АРВ-терапией [18]. У пациентов с циррозом печени на фоне ВИЧ/ВГС ко-инфекции сравнительно хорошая 3-летняя выживаемость (87%), однако у пациентов с декомпенсированным циррозом, 2-летняя выживаемость составляет 50% [20].

По оценкам, длительность латентного периода течения гепатита С до появления признаков печеночной недостаточности или печеночноклеточного рака у пациентов с сочетанной инфекцией составляет 10–20 лет, в то время как у пациентов, инфицированных только вирусом гепатита С, он составляет 30–40 лет [13]. В недавнем мета-анализе 17 исследований было установлено, что цирроз печени из 3567 ко-инфицированных у 21% развивается в течение 20 лет после заражения и у 49% – после 30 лет [16].

Патогенез заболевания печени при ко-инфекции до конца еще не ясен. Механизмы, вызывающие ускоренное прогрессирование заболевания, могут включать в себя прямые эффекты вирусов и иммунологические изменения, такие как активация иммунного апоптоза и уменьшение ВГС-специфических Т-клеток [17]. Иммунная активация под действием ВИЧ вызывает изменения цитокинов (например, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, TGF- β), которые увеличивают воспаление и фиброз печени [12]. Накопление в печени ВИЧ-специфических CD8 Т-клеток, которые производят фактор некроза опухоли- α , также способствует прогрессии фиброза печени [9]. В последнее время доказана связь микробной транслокации, которая вызывает системную активацию при ВИЧ-инфекции, с тяжестью ВГС-ассоциированного заболевания печени [11]. Появляется все больше доказательств, что репликация ВИЧ возможна в гепатоцитах и звездчатых клетках печени (ЗКП) [12, 10]. Активированные ВИЧ ЗКП способствуют выработке коллагена и секреции провоспалительных цитокинов [10]. Кроме того, белки ВИЧ вызывают апоптоз гепатоцитов и выделение воспалительных хемокинов и цитокинов, стимулирующих фиброз [12].

Антиретровирусная терапия может способствовать улучшению неблагоприятного течения гепатита С и отдалить появление симптомов печеночной недостаточности. Усугубление иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, ускоряет прогрессирование гепатита С, но на фоне антиретровирусной терапии некоторыми авторами отмечается улучшение течения гепатита С [15,1].

Для диагностики и определения стадии заболевания печени используются различные методики. Хотя биопсия печени является золотым стандартом для постановки заболевания печени, ее инвазивность, риск серьезных осложнений, ошибки при гистологической оценке побуждают отдать предпочтение неинвазивным методам [5,1,6,4]. Перспективные методики оценки выраженности фиброза печени включают эластографию ткани печени и использование непрямых маркеров фиброза. В качестве последних доступны для практического применения индекс АСТ/тромбо-

циты [1] и FIB-4 (расчет индекса на основе возраста, уровня АСТ, АЛТ и тромбоцитов) [6]. Показана ассоциация не-прямых маркеров фиброза с летальностью от всех причин среди ВИЧ-ВГС ко-инфицированных женщин [4].

Изучение причин прогрессирования фиброза печени и методов его оценки у ВИЧ-ВГС ко-инфицированных пациентов в настоящее время весьма актуально.

Цель работы: изучить клиническое течение хронического гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции, прогрессирование фиброза печени в динамике.

Материалы и методы. Нами наблюдалось 193 человека с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС, заразившихся ВИЧ с 1996 по 2010 гг. Длительность наблюдения от момента аттестации ВИЧ составила от 0 до 16 лет (Me = 8), всего прослежено 1310 человеко-лет.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica V.6.1. Применялись непараметрические критерии: тесты Вилкоксона, Манна-Уитни, корреляционный анализ по Спирмену. Для описания данных, не соответствующих нормальному распределению, приведены значения медианы (Me) и интерквартильный размах (25%–75%). Анализ времени до наступления исхода проводился по методу Каплана-Мейера. Унивариантный логистический регрессионный анализ проведен с помощью отношения шансов и его 95% доверительного интервала (ОШ, 95% ДИ).

Среди пациентов было 132 мужчины (68,4%), и 61 женщина (31,6%) в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст $32,2 \pm 1,8$ года). Заразились ВИЧ вследствие употребления внутривенно наркотиков 140 чел. (72,5%), половым путем – 33 (17,1%), татуировки в нестерильных условиях – 3 чел. (1,6%), путь заражения уточнить не удалось у 17 чел. (8,8%). Диагноз по классификации CDC 1993 года при взятии на учет: клиническая стадия А – 28 чел. (14,5%), стадия В – 135 чел. (70,0%), стадия С – 30 чел. (15,5%). Иммунологическая категория 1 (CD4 ≥ 500 кл/мкл) – 36 чел. (18,7%), категория 2 (CD4 в пределах 200–499 кл/мкл) – 84 чел. (43,5%), категория 3 (CD4 ≥ 199 кл/мкл) – 73 чел. (37,8%). Возраст выявления маркеров ВИЧ (так называемая «аттестация» ВИЧ-инфекции) составил от 15 до 55 лет, Me 25 лет (25–75% 21–29). Возраст заражения ВИЧ ($n = 130$) составлял от 14 до 54 лет, медиана 22 года (25–75% 19–26). От заражения до установления диагноза ВИЧ-инфекции ($n = 130$) проходило от 0 до 15 лет: у 11 чел. (8,5%) ВИЧ-инфекция диагностирована на первом году после заражения, у 80 человек – через 1–2 года (61,5%), у 17 – через 3–4 года (13,1%), у 11 человек прошло 5–6 лет (8,5%), 7 и более лет – у 11 чел. (8,5%). Согласно анализу кривой Каплана-Мейера, половина больных была диагностирована в течение 2 лет от момента заражения.

Возраст пациентов на момент установления диагноза ВГС-инфекции составлял от 17 до 55 лет (Me = 28 лет, 25–75% 24–32). Сравнились сроки установления диагнозов ВИЧ-инфекции и ВГС-инфекции у 165 человек. В большинстве случаев диагноз ВИЧ-инфекции был выставлен раньше, чем ВГС-инфекции – у 101 чел. (61,2%), обе инфекции выявлены одновременно у 43 чел. (26,1%), у 21 чел. ВГС-инфекция обнаружена раньше ВИЧ (12,7%). Известно, что ВГС является примерно в 10 раз более заразным, чем ВИЧ [8]. Поэтому более раннее выявление ВИЧ-инфекции, скорее всего, говорит о более совершенной системе ее скрининга. Вероятно, не все выявленные пациенты с ВИЧ-инфекцией своевременно обследуются на маркеры вирусных гепатитов.

Значения АЛТ варьировали в широких пределах: были в пределах нормы у 75 пациентов (39,1%), минимальная

Биохимическая активность (от 1 до 3 норм АЛТ) – у 81 (42,2%), умеренная (от 3 до 10 норм) у 28 (14,6%), выраженная (10 норм и более) – у 8 (4,2%).

У 18 пациентов имелся клинический диагноз «цирроз печени», который был диагностирован от 3 до 14 лет, Me 8 лет (5,5–11) от момента верификации ВИЧ-инфекции и от 2 до 12 лет, Me 4 года (3–8) со времени установления диагноза ВГС-инфекции.

Результаты и обсуждение. С целью оценки прогрессирования заболевания печени у 191 пациента использованы непрямые индексы фиброза печени: АСТ/Тр и FIB-4 [4]. Значения АСТ/Тр < 0,5 и FIB-4 < 1,5 соответствуют слабому фиброзу, АСТ/Тр 0,5–1,5 и FIB-4 в пределах 1,5–3,25 – умеренному фиброзу. Выраженному фиброзу/циррозу печени соответствуют значения АСТ/Тр 1,5 и более, индекса FIB-4 – 3,25 и более. Оценка выраженности фиброза печени по значениям двух индексов совпала в 67,5% случаев, в целом индекс АСТ/Тр показывает несколько больше значения фиброза, чем FIB-4 (табл. 1).

Таблица 1. Значения индексов фиброза печени (АСТ/Тр и FIB-4) у пациентов с ВИЧ/ВГС ко-инфекцией

АСТ/Тр	FIB-4			Всего
	Слабый	Умеренный	Выраженный	
Слабый	104	2	0	106
Умеренный	36	17	3	56
Выраженный	6	15	8	29
Всего	146	34	11	191

В динамике обследованы 103 пациента, второе обследование проводилось через 6–83 мес., Me 36 мес. (21–58). В первом анализе у 9 человек были повышены значения АСТ/Тр > 1,5 и/или FIB-4 > 3,25, из дальнейшего анализа они были исключены. Взятые данные динамического обследования 94 пациентов (рис. 1). Начальные значения индексов АСТ/Тр (Me 0,28; 25–75% 0,18–0,51) и FIB-4 (Me 0,49; 25–75% 0,29–0,89) в динамике значительно повысились: АСТ/Тр (Me 0,53; 25–75% 0,29–1,00) и FIB-4 (Me 1,12; 25–75% 0,60–1,75); тест Вилкоксона $p < 0,0001$ в обоих случаях).

В динамике у 14 пациентов (14,9%) были выявлены повышения не прямых индексов фиброза печени: АСТ/Тр > 1,5, из них повышение FIB-4 > 3,25 наблюдалось у 8 пациентов. Выявлена прямая корреляционная связь между временем, прошедшим между анализами, и разницей в значениях индексов АСТ/Тр ($r_s = 0,325$; $p = 0,001$) и FIB-4 ($r_s = 0,341$; $p < 0,001$). Тем самым подтверждается, что у многих пациентов фиброз печени прогрессирует, что указывает на воз-

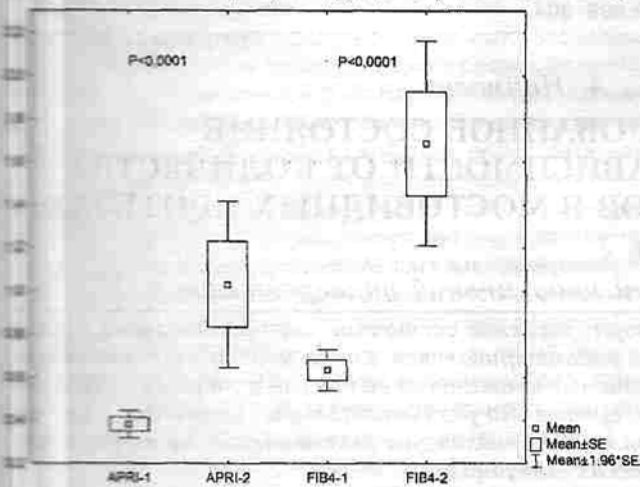


Рисунок 1. Значения индексов фиброза в динамике у 94 пациентов с ВИЧ/ВГС ко-инфекцией

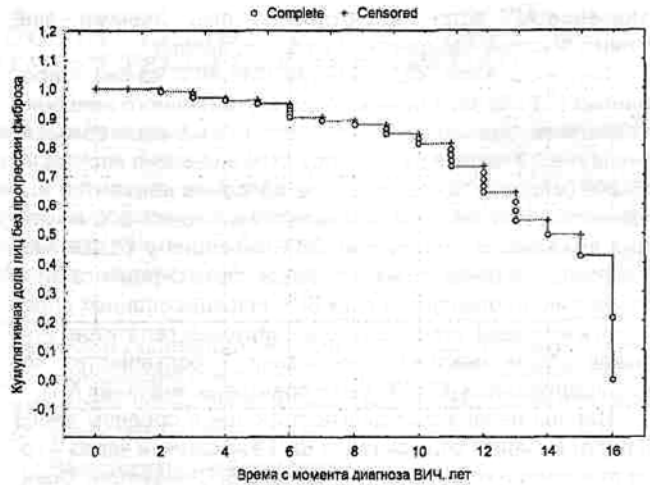


Рисунок 2. Время от диагноза ВИЧ-инфекции до момента развития выраженного фиброза или цирроза печени у пациентов с ВИЧ/ВГС ко-инфекцией

можность применения данных индексов при динамическом наблюдении. Выявление прогрессирования фиброза требует своевременного начала интерферонотерапии.

Пациенты, у которых за время динамического наблюдения выявлено повышение не прямых индексов фиброза до уровня «выраженный фиброз/цирроз» и/или клинически был верифицирован цирроз печени, были объединены в группу с быстрым прогрессированием ($n = 30$). Пациенты, у которых при первом обследовании фиброз печени был слабым или отсутствовал (АСТ/Тр < 0,5 и FIB-4 < 1,5) и не прогрессировал по данным не прямых индексов фиброза в динамике, составили группу с медленным прогрессированием ($n = 82$). Таким образом, при динамическом наблюдении прогрессирование фиброза печени удалось выявить у 26,8% обследованных. Время от момента диагноза ВИЧ-инфекции до впервые установленного диагноза цирроза печени и/или повышения в динамике индексов фиброза свыше уровня АСТ/Тр > 1,5 и FIB-4 > 3,25 проанализировано с помощью метода Каплана-Мейера (рис. 2). Прогрессия до выраженного фиброза или до цирроза печени отмечена у половины пациентов в пределах 14 лет наблюдения. Не было зафиксировано и лиц без признаков прогрессирования фиброза с периодом наблюдения больше 16 лет.

Проведен унивариантный логистический регрессионный анализ с целью определения факторов, влияющих на прогрессирование болезни печени ВИЧ-инфицированных, с помощью отношения шансов (ОШ, 95%ДИ) (таб. 2).

Таблица 2. Влияние различных факторов на прогрессирование фиброза печени у пациентов с ВИЧ/ВГС ко-инфекцией

Фактор	ОШ, 95%ДИ
Пол: мужской/женский	1,58 (0,63–4,0)
Путь заражения: наркотики/иной	1,51 (0,51–4,48)
Злоупотребление алкоголем: есть/нет	1,65 (0,59–4,61)
Возраст диагностики ВИЧ: до 25 лет /25 и старше	0,8 (0,33–1,92)
Возраст на момент первого анализа, до 35 лет/35 и старше	0,52 (0,20–1,36)
Получают АРТ: да/нет	3,62 (1,40–9,37)
Уровень CD4 клеток: до 200/200 и более кл/мкл	3,05 (1,20–7,74)

Несколько чаще (статистически не значимо) прогрессирование фиброза отмечено у мужчин, у лиц, заразившихся употреблением наркотиков внутривенно, злоупотребляющих алкоголем, в возрасте 35 лет и старше. Сниженные значения CD4 клеток и связанное с этим более частое на-

□ Оригинальные научные публикации

значение АРТ встречаются статистически значимо чаще у лиц с быстрой прогрессией фиброза печени.

Таким образом, большинство ВИЧ/ВГС ко-инфицированных (72,5%) заразились после внутривенного введения наркотиков. Заражение ВИЧ происходит в молодом возрасте (медиана 22 года), а выявляется ВИЧ-инфекция несколько позже (медиана 25 лет), причем половина пациентов выявляется в течение 2 лет от момента заражения. ВГС-инфекция выявляется позже, чем ВИЧ-инфекция у 61,2% лиц, что говорит о более совершенной системе скрининга ВИЧ-инфекции. Необходимо у всех ВИЧ-инфицированных определять маркеры парентеральных вирусных гепатитов, учитывая общие механизмы передачи. У большинства ко-инфицированных (60,9%) были повышены значения АЛТ.

Цирроз печени был диагностирован в среднем через 8 лет от момента верификации ВИЧ-инфекции и через 4 года от времени установления диагноза ВГС-инфекции. Оценка выраженности фиброза печени с помощью непрямых маркеров АСТ/Тр и FIB-4 позволяет проводить неинвазивную оценку фиброза печени в динамике, по нашим данным, у 14,9% зафиксирован рост данных индексов. При комплексном динамическом клиническом и лабораторном наблюдении развитие выраженного фиброза или цирроза печени удалось выявить у 26,8% обследованных, у половины пациентов в пределах 14 лет наблюдения. Выявление прогрессирования фиброза требует своевременного начала интерферонотерапии.

К сожалению, не удалось статистически доказать роль различных факторов прогрессирования фиброза (несколько выше риск быстрого прогрессирования был у мужчин, у инфицированных внутривенными наркотиками, злоупотребляющих алкоголем, в возрасте 35 лет и старше). Сниженные значения CD4 клеток и связанное с этим более частое назначение АРТ встречаются статистически значимо чаще у лиц с быстрой прогрессией фиброза печени. Это косвенно подтверждает предположение, что прогрессирование заболевания печени у ВИЧ/ВГС ко-инфицированных связано с уровнем иммуносупрессии.

Литература

1. Васмут, Я.-К. ВИЧ-инфекция и гепатиты В и С / Я.-К. Васмут, Ю. Рокштро // Лечение ВИЧ-инфекции 2011. www.hivbook.com / Под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. – М.: Р. Валент, 2012. – Гл. 19. – С. 520–531.
2. Поражение печени у ВИЧ-инфицированных пациентов: пособие для практических врачей / Н. В. Голобородько [и др.]; – Минск: БелМАПО, 2004. – 48 с.
3. A Simple Noninvasive Index Can Predict Both Significant Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Chronic Hepatitis C / С.-Т. Wai [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 518–526.
4. Assessing mortality in women with hepatitis C virus and HIV using indirect markers of fibrosis / K. Bambha [et al.] // AIDS. – 2012. – Vol. 26. – P. 599–607.
5. Assessment of liver fibrosis and associated risk factors in HIV-infected individuals using transient elastography and serum biomarkers / J. Vermeiren [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2012. – Vol. 12, N 1. – P. 27 (<http://www.biomedcentral.com/1471-230X/12/27>)
6. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R. K. Sterling [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 1317–1325.
7. Documented rapid course of hepatic fibrosis between two biopsies in patients coinfecting by HIV and HCV despite high CD4 cell count / P. Bonnard [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2007. – Vol. 14. – P. 806–811.
8. HIV and hepatitis C virus coinfection / V. Soriano [et al.] // Hot Topics in Viral Hepatitis. – 2005. – Vol. 1. – P. 7–26.
9. HIV-specific T-cells accumulate in the liver in HCV/HIV co-infection / B. Vall [et al.] // PLoS One. – 2008. – Vol. 3, № 10. – P. e3454.
10. 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 / A. C. Tuyama [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 52, № 2. – P. 612–622.
11. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C / A. Balagopal [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 135, № 1. – P. 226–233.
12. Kim, A. Y. Coinfection with HIV-1 and HCV—a one-two punch / A. Y. Kim, R. T. Chung // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137, № 3. – P. 795–814.
13. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group / Y. Benhamou [et al.] // Hepatology. – 1999. – Vol. 30. – P. 1054–1058.
14. Matthews, G. HIV and hepatitis C coinfection / G. V. Matthews, G. J. Dore // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 23, № 7, Pt 1. – P. 1000–1008.
15. Mauss, S. Management and therapy of chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals / S. Mauss // Journal of HIV Therapy. – 2007. – Vol. 12, № 1. – P. 11–17.
16. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis / H. H. Thein [et al.] // AIDS. – 2008. – Vol. 22, № 15. – P. 1979–1991.
17. Operskalski, E. A. HIV/HCV Co-infection: Pathogenesis, Clinical Complications, Treatment, and New Therapeutic Technologies / E. A. Operskalski, A. Kovacs // Curr. HIV/AIDS Rep. – 2011. – Vol. 8. – P. 12–22.
18. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults / M. S. Sulkowski [et al.] // AIDS. – 2007. – Vol. 21, № 16. – P. 2209–2216.
19. Risk of hepatitis-related mortality increased among hepatitis C virus/HIV-coinfecting drug users compared with drug users infected only with hepatitis C virus: a 20-year prospective study / C. Smit [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 221–225.
20. The natural history of liver cirrhosis in HIV–hepatitis C virus-coinfecting patients / M. Lopez-Diequez [et al.] // AIDS. – 2011. – Vol. 25. – P. 899–904.

Поступила 12.10.2012 г.