DOI: 10.17117/na.2015.07.880

Поступило в редакцию: 07.07.2015

<http://ucom.ru/doc/na.2015.07.880.pdf>

Матиевская Н.В.
Особенности клинического течения и
исходов ко-инфекции ВИЧ/ВГС

Matsiyenskaya N.V.
Clinical features and outcomes of HIV/HCV co-infection

Клинико-лабораторные данные пациентов были сравнены в 3-х группах наблюдения: 1-я группа – 127 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС, 2-я – 40 ВИЧ-инфицированных пациентов без ВГС-инфекции, 3-я – 119 пациентов с хронической ВГС-инфекцией. При ко-инфекции ВИЧ/ВГС установлена высокая частота неактивного (38,2%) течения гепатита по сравнению с ВГС-моноинфекцией (12,8%, $p<0,05$), цирроза печени (15,7%) по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без ко-инфекции ВГС (5%, $p<0,05$). Средний срок формирования цирроза печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС составил $9,5\pm 2,4$ лет. У ко-инфицированных пациентов с циррозом печени установлена более высокая частота злоупотребления алкоголем (80%), стадии СПИД (75%), отсутствия антиретровирусной терапии (70%) по сравнению с пациентами без цирроза ($p<0,05$).

Ключевые слова: ВИЧ, ВГС, цирроз

Матиевская Наталья Васильевна
Доктор медицинских наук, доцент
Гродненский государственный медицинский университет
Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80

Clinical and laboratory data of patients were compared in 3 groups of observation: the 1st group – 127 patients with HIV/HCV co-infection, the 2nd – 40 HIV positive patients without HCV infection, the 3rd – 119 patients with chronic HCV infection. It was established higher rate of hepatitis with no active course (38,2% vs. 12,8%, $p<0,05$) in comparison with HCV mono-infection, higher rate of liver cirrhosis (15,7% vs. 5%, $p<0,05$) in comparison with HIV mono-infection. Mean term of liver cirrhosis formation was $9,5\pm 2,4$. Among co-infected patients with liver cirrhosis higher rate of alcoholism (80%), AIDS (75%), absence of ART (70%) was establishment in comparison with ones without liver cirrhosis

Key words: HIV, HCV, cirrhosis

Matsiyenskaya Natallia Vasilievna
Doctor of Medical Science, Associated Professor
Grodno state medical university
Belarus, Grodno, Gorkogo st., 80

Введение. ВИЧ-инфекция оказывает негативное влияние на течение ВГС-инфекции, что проявляется ускорением прогрессии гепатита в цирроз печени, более ранним возникновением ГЦК. В ряде исследований было показано, что у пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), снижается риск и скорость прогрессии хронической ВГС-инфекции в цирроз печени и ГЦК [1, 2]. Несмотря на позитивное влияние АРТ на выживаемость и качество жизни ВИЧ-инфицированных пациентов, «печеночные» причины летальности среди пациентов с ко-инфекцией вирусами парентеральных гепатитов, находящихся на

АРТ, достигают 14% и занимают второе место после причин, ассоциированных с развитием СПИДа [3, 4].

В США к 2007 г. ВГС-ассоциированная летальность превысила ВИЧ-ассоциированную летальность. Для снижения ВГС-ассоциированной летальности авторы предлагают интенсифицировать выявление и лечение пациентов с ХВГ, включая и ко-инфицированных ВИЧ [5].

Установлено, что среди пациентов с ко-инфекцией ВИЧ отмечено среднегодовое нарастание частоты «печеночных» причин госпитализаций до 40,3% в динамике наблюдения. Отмечено увеличение продолжительности пребывания в стационаре ВИЧ-инфицированных пациентов на 37,2% по сравнению с пациентами без ко-инфекции ВИЧ. Пациенты с ко-инфекцией были моложе пациентов с ВГС-моноинфекцией приблизительно на 10 лет (40,2 и 49,9 лет, соответственно), среди них преобладали мужчины [6].

Мета-анализ 29 опубликованных исследований, включавший 16750 ВГС-позитивных пациентов подтвердил, что ВИЧ ускоряет прогрессию ВГС-инфекции в ЦП, скорректированное отношение шансов ($OR = 1,47$, 95% ДИ=1,27–1,70), способствует развитию декомпенсации болезни печени ($OR = 5,45$, 95% ДИ=2,54–11,71), увеличивает частоту летальных исходов ($OR = 3,60$, 95% ДИ = 3,12–4,15) [7].

Сравнение продолжительности «стажа» инфекций до появления нарушения функции печени установило ускорение прогрессии поражения печени у ко-инфицированных пациентов по сравнению с ВГС-моноинфекцией в среднем на 8 лет. Основным патоморфологическим признаком поражения печени при ко-инфекции ВИЧ/ВГС являлся фиброз, в то время как воспалительные изменения в печени были выражены незначительно [8].

Считается, что гепатит С можно рассматривать как прямой ко-фактор прогрессирования ВИЧ-инфекции. В связи с этим противовирусная терапия ВГС может оказывать косвенное позитивное влияние на течение ВИЧ-инфекции [9, 10].

Цель исследования: установить клинические особенности течения и исходов ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с ВГС-моноинфекцией.

Материалы и методы. Клинико-лабораторные данные пациентов были сравнены в 3-х группах наблюдения: 1-я группа – 127 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС, 2-я группа – 40 ВИЧ-инфицированных пациентов без ко-инфекции вирусами парентеральных гепатитов, 3-я группа – 119 пациентов с хронической ВГС-инфекцией. Характеристика пациентов в группах по возрасту и полу представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, пациенты с хронической ВГС-моноинфекцией были старше ВИЧ-инфицированных пациентов. Это закономерно, так как распространение ВИЧ-инфекции началось в группах молодых инъекционных наркопотребителей, многие из которых уже были инфицированы ВГС. В то время как хроническая ВГС-инфекция у пациентов без ко-инфекции ВИЧ имеет медленно прогрессирующее течение, длительное время остается бессимптомной, часто выявляется через десятки лет после инфицирования [11, 12].

Таблица 1. Характеристика пациентов по возрасту и полу

Группы	1-я группа (ВИЧ/ВГС), n= 127	2-я группа (ВИЧ), n=40	3-я группа (ВГС), n=119
Средний возраст	33,2±7,6	31,5±7,4	41,9±12,8*, **
Мужчины	96 (75,6%)**	17 (42,5%)	70 (58,8%)
Женщины	31 (24,6%)	23 (57,5%)	49 (41,2%)

Примечание – * – $p < 0,05$ при сравнении с пациентами 2-й группы; ** – $p < 0,05$ при сравнении с пациентами 3-й группы, Mann-Whitney U Test

Результаты и обсуждение. Для изучения клинических особенностей ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов были сравнены клиничко-анамнестические данные пациентов в 3-х группах: частота «печеночных» жалоб, наличие гепатомегалии, признаков цирроза печени и портальной гипертензии. Кроме того, была сравнена частота гепатотоксических факторов, таких как злоупотребление алкоголем, потребление инъекционных наркотических препаратов (ПИН), наличие туберкулеза (таблица 2).

Таблица 2. Частота клинических проявлений поражений печени и присутствия гепатотоксических факторов в наблюдаемых группах пациентов

Показатели	1-я группа (ВИЧ/ВГС), n=127	2-я группа (ВИЧ), n=40	3-я группа (ВГС), n=119
«Печеночные» жалобы	23 (18,1%)*, **	2 (5%)	72 (60,5%)
Гепатомегалия	70 (55,1%)*	10 (25%)	44 (37,3%)
Цирроз печени	20 (15,7%)**	2 (5%)	12 (10,1%)
Туберкулез	23 (18,1%)*	2 (5%)	–
Злоупотребление алкоголем	32 (44,4%)*, **	8 (25%)	12 (30%)
ПИН	100 (78,75%)**	3 (7,5%)	–

Примечание – * – $p < 0,05$ при сравнении с пациентами 3-й группы, ** – $p < 0,05$ при сравнении с пациентами 2-й группы, Mann-Whitney U Test

Оценивалась частота таких жалоб, как тяжесть и боли в правом подреберье, тошнота, снижение аппетита, вздутие живота и другие диспептические расстройства. Как видно из таблицы 2, «печеночные» жалобы в группе ко-инфекции встречались значительно реже, чем при моноинфекции ВИЧ. У 82% пациентов 1-й группы полностью отсутствовали жалобы, указывающие на поражение гепатобилиарной системы, что указывает на более высокую частоту латентного течения ВГС-инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Результаты объективного осмотра пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС у 55% из них позволили выявить гепатомегалию различной степени, уплотнение структуры печени, что было подтверждено данными УЗИ печени. Клинические и УЗИ-признаки цирроза печени были выявлены у 15,7% пациентов. Желтуха, асцит, печеночные знаки отмечались у 7 пациентов с декомпенсацией болезни печени. Как видно из таблицы 2, частота клинических проявлений поражения печени (гепатомегалия, цирроз печени) чаще встречалась в группе пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп.

Наличие печеночных жалоб, гепатомегалии и цирроза печени во 2-й группе пациентов (ВИЧ+/ВГС-) указывает на полифакторную природу поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов, связанную не только с ко-инфекцией ВГС. В связи с этим была проанализирована частота токсических факторов (алкоголь, лекарства) и инфицирования туберкулезом в группах пациентов.

Наличие злоупотребления алкоголем выяснялось из опроса пациента, его родственников и медицинского персонала, наблюдающего пациента по месту жительства (работники КИЗ). Злоупотребление констатировалось при наличии ежедневного употребления алкоголя в объеме более 60 мл спирта в течение 5 и более лет. Частота пациентов, злоупотребляющих алкоголем, в группе ко-инфекции ВИЧ и ВГС была достоверно выше, чем во 2-й и 3-й группах. Данный факт можно объяснить тем, что развитие эпидпроцесса по ВИЧ началось в социально дезадаптированной группе лиц, многие из которых неоднократно находились в местах лишения свободы. Как видно из таблицы 4, частота пациентов, злоупотребляющих алкоголем в 1-й группе, составила 44,4%, в то время как во 2-й и 3-й группах пациентов – 25% и 30%, соответственно.

Большинство пациентов (78,8%) в группе ко-инфекции ВИЧ и ВГС указали на употребление внутривенных наркотических препаратов в разные периоды своей жизни. В то же время во 2 группе пациентов (ВИЧ+/ВГС-) количество наркопотребителей было достоверно меньше – 7,5% пациентов ($p < 0,05$).

Как видно из таблицы 2, разные формы туберкулеза выявлены у 23 пациентов 1-й группы (18,1%) и у 2 (5%) пациентов 2-й группы.

Известно, что при ВГС моноинфекции биохимические маркеры цитолиза далеко не всегда достоверно отражают гистологическую активность гепатита, могут оставаться в пределах нормы даже при выраженной степени активности гепатита [11].

Несмотря на более высокую частоту токсических факторов, показатели активности АЛАТ и АсАТ у пациентов в группе ко-инфекции ВИЧ и ВГС были ниже, чем у пациентов в группе хронической ВГС-моноинфекции и у пациентов в группе ВИЧ без ко-инфекции ВГС. В то же время частота данных показателей в пределах нормального значения была выше у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС (таблица 3).

Таблица 3. Показатели АЛАТ и АсАТ (абс/%) в наблюдаемых группах пациентов

Показатели	1-я группа (ВИЧ/ВГС), n=127	2-я группа (ВИЧ), n=40	3-я группа (ВГС), n=119
АЛАТ (ед.)	80,03±59,3*,**	44,7±42,3	126,8±83,1
Норм. АЛАТ	38,2%*,**	78,1%	12,8%
Норм. АЛАТ без ЦП	29,9%*,**	71,9%	12,8%
АсАТ (ед.)	78,4±53,8*,**	47,3±41,7	91,2±61,5
Норм. АсАТ	21,5%**	73,3%	21,1%
Норм. АсАТ без ЦП	21,5%**	73,3%	21,1%

Примечание – * – $p < 0,05$ при сравнении с пациентами 3-й группы; ** – $p < 0,05$ при сравнении с пациентами 2-й группы, Mann-Whitney U Test

Как следует из таблицы 3, у пациентов с ко-инфекцией нормальные показатели АЛАТ встречались в 3 раза чаще, чем в группе ВГС-моноинфекции, что указывает на более низкую биохимическую активность гепатита при ко-инфекции. В связи с этим проанализирована частота нормальных показателей АЛАТ и АсАТ при отсутствии ЦП в группах пациентов.

Учитывая достаточно высокую частоту ЦП в группе ко-инфицированных пациентов – 15,7%, – были проанализированы клиничко-лабораторные и анамнестические данные пациентов 1-й группы с ЦП (n=20) и без ЦП (n=107) для выявления факторов, способствующих формированию ЦП (таблица 4).

Таблица 4. Клиничко-лабораторная характеристика пациентов с циррозом печени (ЦП) при ко-инфекции ВИЧ и ВГС по сравнению с пациентами без ЦП

Показатели	Наличие ЦП, n=20	Отсутствие ЦП, n=107	p
Возраст пациентов (среднее±SD), годы	33,6±7,7	32,7±5,8	>0,05
Мужчины, n (%)	11 (55%)	85 (79,4%)	>0,05
Женщины, n (%)	9 (45%)	22 (20,6%)	>0,05
«Стаж» болезни (годы)	9,5±2,4	6,7±3,1	<0,05
Туберкулез, n (%)	5 (25%)	18 (16,8%)	>0,05
Злоупотребление алкоголем, n (%)	16 (80%)	31 (28,9%)	<0,05
ПИН, n (%)	16 (80%)	85 (79,4%)	>0,05
СПИД, n (%)	15 (75%)	34 (31,8%)	<0,05
Получение АРТ, n (%)	6 (30%)	69 (64,5%)	<0,05
CD4+ %, медиана ИКР	14,1 (10,3–23,7)	20,4 (14,8–25,4)	>0,05
CD4+абс., медиана ИКР	156 (64,0–421,0)	309,5 (218,9–429,0)	<0,05

Примечание – p – Mann-Whitney U Test; ИКР – интерквартильный размах

Как видно из таблицы 4, не установлено различий в группах пациентов с ко-инфекцией ВИЧ и ВГС с ЦП и без ЦП по возрасту и полу, частоте выявления ПИН. В то же время сравнительный анализ выявил достоверные различия ($p<0,05$) по частоте злоупотребления алкоголем, длительности «стажа» ВИЧ-инфекции, наличия СПИДа, отсутствие АРТ. Примечательно, что литературные данные свидетельствуют о том, что в эру ВААРТ скорость прогрессии фиброза печени и частота формирования ЦП у ВИЧ-инфицированных пациентов снижается и приближается к таковой при моноинфекции ВГС, что позволяет считать своевременное назначение АРТ одним из факторов, замедляющих прогрессирование поражения печени [13].

Генотипы ВГС были установлены у 6 пациентов с ЦП: 1 генотип ВГС был у 4, 3 генотип – у 2. Среди 53 пациентов без ЦП с определенным генотипом ВГС 1 генотип ВГС был у 27, 3 генотип – у 26 из них ($p<0,05$).

Выводы. Особенности клиники ко-инфекции ВИЧ/ВГС является более высокая частота неактивного (38,2%) течения гепатита по сравнению с ВГС-моноинфекцией (12,8%, $p<0,05$), цирроза печени (15,7%) по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами без ко-инфекции ВГС (5%, $p<0,05$). Средний срок формирования цирроза печени у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС составил $9,5\pm 2,4$ лет. У ко-инфицированных пациентов с циррозом печени уста-

новлена более высокая частота злоупотребления алкоголем (80%), стадии СПИД (75%), отсутствия антиретровирусной терапии (70%) по сравнению с пациентами без цирроза ($p < 0,05$).

Список литературы:

1. Лобзин Ю.В. и др. ВИЧ-инфекция в многопрофильном стационаре // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 5. С. 32-35.
2. Макашева Е.В. Клинико-лабораторные особенности течения ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.09 Науч.-исслед. ин-т дет. инфекций Федер. мед.-биол. агентства. СПб., 2010. 22 с.
3. D. Salmon-Ceron. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol // J. Hepatol. 2005. № 42. Pp. 799-805.
4. R. Weber. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study // Arch. Intern. Med. 2006. № 166. Pp. 1632-1641.
5. N. Ly Kathleen. The Increasing Burden of Mortality from Viral Hepatitis in the United States Between 1999 and 2007 // Ann. of Intern. Med. 2012. Vol. 156 (4). Pp. 271-278.
6. Cooper C.L., Badley A.D., Angel J.B. Characteristics of hepatitis C virus infection in HIV-infected people // Can. J. Infect. Dis. 2001. № 12 (3). Pp. 157-163.
7. L. Deng. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis // World J. Gastroenterol. 2009. № 15 (8). Pp. 996-1003.
8. Zhang Y.-H. Analysis of causes for liver function deterioration in patients with HIV/HCV co-infection // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2004. № 3. Pp. 538-542.
9. Bruno R. Pathogenesis of liver damage in HCV-HIV patients // AIDS Rev. 2008. Vol. 10 (1). Pp. 15-24.
10. Potter M. Impact of hepatitis C viral replication on CD4+T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy // AIDS. 2010. Vol. 24. Pp. 1857-1865.
11. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Москва: Гэотар Медицина, 1999. 864 с.
12. Матиевская Н.В. Гепатотоксические факторы у ВИЧ-инфицированных пациентов // Современные проблемы инфекционной патологии человека. Минск: ГУ РНМБ, 2012. Вып. 5. С. 162-166.
13. Матиевская Н.В. Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. Гродно: ГрГМУ, 2013. 352 с.

© 2015, Матиевская Н.В.

Особенности клинического течения и исходов ко-инфекции ВИЧ/ВГС

© 2015, Matsiyeuskaya N.V.

Clinical features and outcomes of HIV/HCV co-infection