

УДК 616.36+616.98

Т.И. Коваль, Г.М. Дубинская, Л.М. Сизова

Высшее Государственное Учебное Заведение «Украинская медицинская стоматологическая академия», г. Полтава, Украина,

Прогнозирование скорости развития фиброза печени при хроническом гепатите С у ВИЧ-инфицированных пациентов

Резюме

В статье представлены данные обследования 104 ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС). В результате анализа 41 потенциального фактора выявлены наиболее значимые предикторы быстрого прогрессирования фиброза печени: исходный уровень CD4 лимфоцитов меньше 350 кл/мкл (OR=2,73 [95% CI 1,15-6,48], p=0,022), уровни общего билирубина (OR=3,08 [95% CI 1,27-7,44], p=0,012), АСТ (OR=2,37 [95% CI 1,03-5,47], p=0,041) и лимфоцитов (OR=3,88 [95% CI 1,74-8,77], p=0,001) выше верхней границы нормы, нормальный генотип гена TLR7 (Gln11Gln, Gln/-) (OR=4,56 [95% CI 1,57-13,22], p=0,001), на основании которых создана прогностическая модель быстрого прогрессирования фиброза печени с высокой статистической значимостью (<0,0001).

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные, хронический гепатит С, фиброз печени.

Resume

Prognosis of rapidly progressive hepatic fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C

Koval T., Dubinskaya G., Sizova L.

Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

The article demonstrates of data 104 HIV-infected patients with chronic hepatitis C. The study identified clinical and genetic predictors for rapid progression of hepatic fibrosis: nadir count of CD4cells <350 cells/ml (OR=2,73 [95% CI 1,15-6,48], p=0,022), increased levels of bilirubin (OR=3,08 [95% CI 1,27-7,44], p=0,012), aspartate aminotransferase (OR=2,37 [95% CI 1,03-5,47], p=0,041) and lymphocytes (OR=3,88 [95% CI 1,74-8,77], p=0,001), genotype of TLR7 gene (Gln11Gln, Gln/-) (OR=4,56 [95% CI 1,57-13,22], p=0,001) and create the prognostic model of rapidly progressive hepatic fibrosis in fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C with high statistical significance (<0,0001).

Key words: HIV-infected, chronic hepatitis C, hepatic fibrosis.

Введение. Изучение взаимного влияния вирусов ВГС (вирус гепатита С) и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) у коинфицированных пациентов представляет собой одну из самых актуальных проблем инфектологии. Состояние иммунодефицита у ВИЧ/ВГС коинфицированных пациентов сопровождается активной репликацией ВГС, осложняет течение и ускоряет прогрессирование фиброза печени и формирование цирроза [1,2]. Коинфекция ВИЧ и другими гепатотропными вирусами ускоряют прогрессирование фиброза при ХГС (хроническом гепатите С) наряду с такими факторами, как мужской пол, хроническое употребление алкоголя, ожирение, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа, нарушение обмена железа, инфицирование в пожилом возрасте, курение и др. [1,2,3]. В последнее время в научной литературе большое внимание уделяется исследованию генетических маркеров, влияющих на скорость прогрессирования фиброза. Особый интерес с точки зрения патогенеза ВИЧ/ВГС коинфекции представляет полиморфизм генов TLR4 (Toll-like receptor) и TLR7, поскольку их гены запускают механизмы врожденного иммунитета и корректируют развитие адаптивного иммунного ответа, а компоненты вирусов являются лигандами этих рецепторов как при ХГС, так и при ВИЧ-инфекции [4,5]. В научной литературе встречаются сообщения о влиянии полиморфизмов Asp299Gly гена TLR4 и Gln11Leu гена TLR7 на развитие фиброза печени при ХГС [6,7,8], однако данные об их влиянии у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС отсутствуют.

Прогнозирование скорости прогрессирования фиброза представляет также интерес с точки зрения обоснованного выбора пациентов для проведения противовирусной терапии ХГС в условиях ограниченного доступа к ней.

Таким образом, поиск и определение предикторов быстрого прогрессирования фиброза печени, в том числе генетических, у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС представляет собой актуальную научно-практическую задачу, решение которой позволит прогнозировать тяжесть течения заболевания и индивидуализировать подходы к назначению противовирусной терапии этой категории больных.

Цель исследования – определить предикторы быстрого прогрессирования фиброза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС на основе анализа клинико-лабораторных показателей и генетических маркеров.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели проведено ретроспективное когортное исследование. Всего обследовано 104 ВИЧ-инфицированных пациента с ХГС (мужчин – 77 (74,0%), женщин – 27 (26,0%) возрастом от 28 до 55 лет, средний – 40,2±0,6 года). Все пациенты на момент обследования получали антиретровирусную терапию.

Диагноз ВИЧ-инфекции и ХГС устанавливали соответственно международной классификации болезней 10 пересмотра, верифицировали выявлением в крови специфических серологических и молекулярно-биологических маркеров (для ВИЧ-инфекции – выявление антител к ВИЧ методом ИФА, для ХГС – антител к ВГС класса IgG методом ИФА и РНК ВГС методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) в режиме реального времени с генотипированием).

Клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось на базах Полтавской областной клинической инфекционной больницы и Полтавского областного центра профилактики ВИЧ-инфекции и борьбы со СПИДом.

Ориентировочную длительность инфицирования ВГС определяли на основании оценки анамнестических данных (перенесенный острый гепатит С, трансфузия крови и её компонентов до введения обязательного скрининга доноров, начало системного употребления инъекционных наркотиков), при отсутствии в анамнезе данных фактов – на основании клинических и лабораторных (первое выявление антител к ВГС, повышение уровней АЛТ (аланинаминотрансфераза), АСТ (аспартатаминотрансфераза), указанные в амбулаторных картах).

Стадию фиброза печени по шкале METAVIR оценивали методами FibroTest на анализаторе Cobas 6000 (тест-система Roche Diagnostics, Швейцария) и транзиентной эластометрии печени – на УЗ-сканере «Ultima RA-Expert» (Украина) до назначения противовирусной терапии ХГС. Скорость прогрессирования фиброза печени рассчитывали по формуле Т. Roynard (стадию фиброза печени по шкале METAVIR делили на время, за которое она сформировалась, измеряли в единицах в год (ед/год) [9]. Медиана СПФ (скорости прогрессирования фиброза) у ВИЧ-инфицированных с ХГС составила 0,151 (0,045-1,000) ед/год, в зависимости от чего больные были разделены на две группы:

- I – с быстро прогрессирующим фиброзом печени (СПФ > 0,151 ед/год), n=52;
- II – с медленно прогрессирующим фиброзом печени (СПФ ≤ 0,151 ед/год), n=52.

Комплекс лабораторных методов обследования ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС включал в себя: общеклиническое исследование периферической крови, определение биохимических показателей крови, которые характеризуют функциональное состояние печени (общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ГГТП (гамма-глутамилтранспептидаза), ЩФ (щелочная фосфатаза), общий белок, альбумин, креатинин, мочевины), уровень CD4 лимфоцитов (исходный и на момент исследования), исследование полиморфизма маркеров врожденного иммунитета (генов Asp299Asp TLR4 и Gln11Gln TLR7).

Генетические исследования выполнялись на базе Научно-исследовательского института генетических и иммунных основ развития патологии и фармакогенетики ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». Полиморфный участок Asp299Gly гена TLR4 генотипировали методом ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров, амплификация проведена на амплификаторе «Терцик» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия), Gln11Leu гена TLR7 – методом ПЦР в режиме реального времени с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров, амплификатор «ДТ Лайт» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программы SPSS 17.0 (США). При нормальном распределении вероятность отличий количественных результатов определяли при помощи t-критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального – U-критерия Манна-Уитни, качественных – точного теста Фишера и критерия χ^2 . Для выявления ассоциаций между отдельными показателями и построения прогностических клинических моделей использовали простой и множественный логистический регрессионный анализ с расчетом показателя отношения шансов (OR) и его 95% доверительного интервала [95%CI], при OR>1 – при их воздействии шансы наступления прогнозируемого события возрастали, а при OR<1 – снижались. Зависимой переменной выбран бинарный признак: 1 – быстро и 0 – медленно прогрессирующий темп фиброза печени. В качестве потенциальных факторов риска рассмотрено 41 переменная, по каждой из которых был проведен бинарный логистический регрессионный анализ с принудительным включением. При p<0,05 переменные использовались во множественном регрессионном анализе, который проводился путем пошагового включения переменных для идентификации достоверных предикторов и ранжирования их в соответствии с вкладом в модель, который выражался величиной χ^2 Вальда и коэффициента регрессии [10,11]. В общем виде модель логистической регрессии [11] предусматривает, что вероятность (P) отнесения в группу риска прогнозируемого события может быть рассчитана по формуле (1):

$$P = \frac{1}{1+e^{-y}}, \text{ где}$$

e – математическая константа, равная 2,72; $y=\alpha+B_1 \cdot X_1+B_2 \cdot X_2+\dots+B_n \cdot X_n$; α – константа уравнения регрессии; $B_1 \dots B_n$ – коэффициенты регрессии для независимых переменных; $X_1 \dots X_n$ – независимые переменные, включенные в модель.

Точкой разделения было принято значение P=0,5 (нулевая гипотеза): при P>0,5 – имеет место положительный прогноз события (группа высокого риска) [10,11]. Статистическая значимость прогностической модели определялась с помощью критерия χ^2 с указанием числа степеней свободы (d.f). [10,11]. Для всех остальных методов анализа

статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, при p в интервале от 0,05 до $\leq 0,1$ отмечали тенденцию к достоверности.

Результаты и обсуждение. Проведенные исследования показали, что средняя длительность инфицирования ВИЧ у обследованных пациентов от момента первого позитивного теста составила от 1 до 13 лет, в среднем $-5,2 \pm 0,4$. У большинства пациентов на момент обследования преобладали продвинутые стадии ВИЧ-инфекции – III (30,8%) и IV (55,8%), а начальные (I и II) были диагностированы лишь у 13,4% обследованных (рис.1).

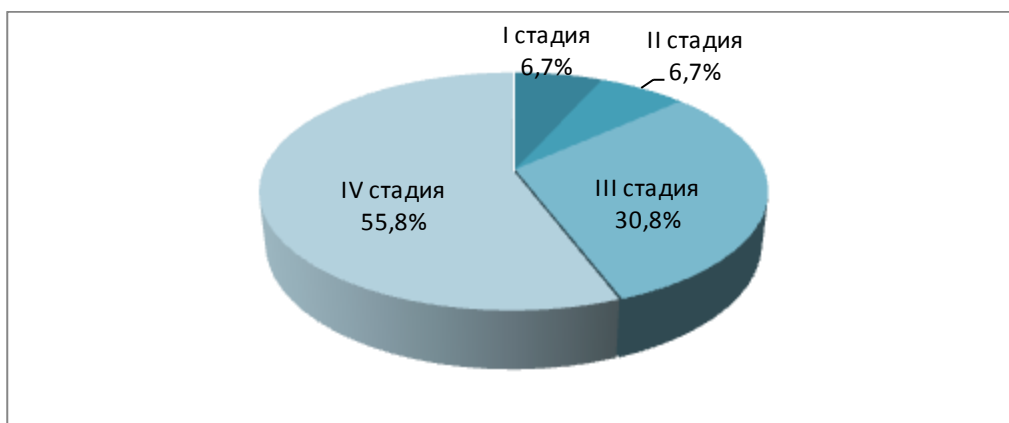


Рис. 1 Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС по стадиям ВИЧ-инфекции.

Среди оппортунистических инфекций у обследованных нами пациентов чаще всего диагностировали орофарингеальный кандидоз – у 53,8%, легочной туберкулез – у 40,4%, тяжелые бактериальные инфекции (пневмония, сепсис, бактериальный эндокардит и др.) – у 40,4%, лейкоплакию языка – у 39,4%. Реже регистрировали опоясывающий герпес – у 12,5%, токсоплазмоз головного мозга – у 9,8%, пневмоцистную пневмонию – у 1,0%. (рис. 2).



Рис.2. Частота основных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС.

Большая часть пациентов – 75 из 104 (72,1%) были инфицированы обоими вирусами при употреблении внутривенных наркотиков, при этом средняя длительность инфицирования ВГС по эпидемиологическим данным составила $12,8 \pm 0,5$ лет. Преобладающими генотипами ВГС у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС выявились 1 и 3, которые регистрировались практически с одинаковой частотой – 51,9% и 46,1% соответственно, а 2 генотип лишь в единичных случаях – 1,9%.

Анализ распределения пациентов по стадиям фиброза печени выявил, что у большинства имела место стадия F2 по шкале METAVIR – 42,3% обследованных, в 1,83 раза реже диагностировали F3 – 23,1%, а стадии F0 и F1 выявляли у 10,6% и 18,3% пациентов соответственно. Продвинутый фиброз печени F4 имел место у 5,8% обследованных (рис.3).

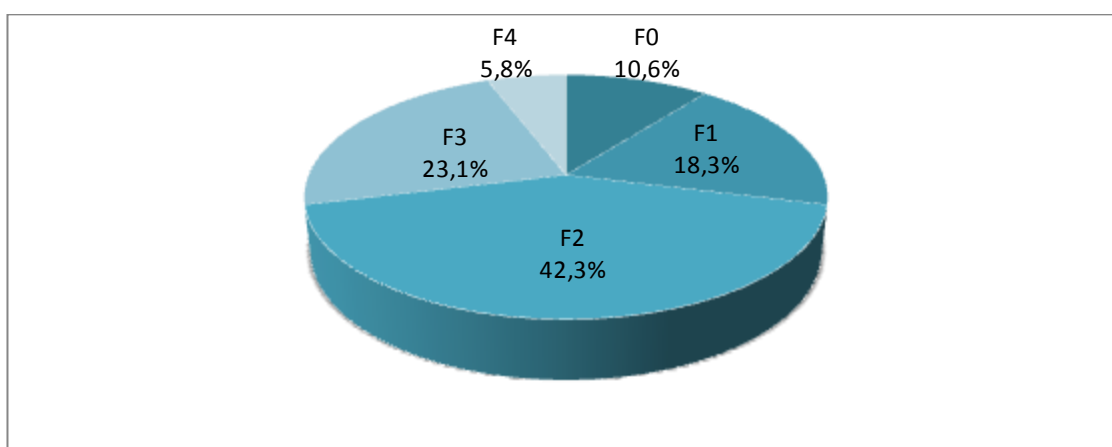


Рис.3. Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС по стадиям фиброза печени (по METAVIR).

Обращало на себя внимание неравномерное распределение пациентов по стадиям фиброза печени, несмотря на то, что у преобладающего большинства (88,5%) длительность инфицирования ВИЧ и ВГС по эпидемиологическим данным составляла более 5 лет, что указывает на разную скорость формирования фиброза. В связи с этим, представилось целесообразным проанализировать и оценить возможные клиничко-генетические факторы, определяющие скорость прогрессирования фиброза печени у данной категории пациентов. Основные демографические, клиничко-лабораторные характеристики, дополненные генетическими маркерами пациентов в группах больных с быстро и медленно прогрессирующим фиброзом печени, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС по скорости формирования фиброза печени

Признаки	Группы		p
	пациенты с быстро прогрессирующим фиброзом печени (I), n=52	пациенты с медленно прогрессирующим фиброзом печени (II), n=52	
Возраст, (M±m)	40,7±0,9	39,5±0,7	0,525
Пол: мужчины/женщины, (абс.%)	41 (78,8)/11 (21,2)	36 (69,2)/16 (30,8)	0,371
Генотип ВГС:1/2 и 3, (абс.%)	25 (48,1)/27 (51,9)	29 (55,8)/23 (44,2)	0,556
Стадия ВИЧ-инфекции на момент обследования (по ВООЗ):			
I (абс.%)	3 (5,8)	4 (7,7)	0,554
II (абс.%)	4 (7,7)	3 (5,8)	0,554
III (абс.%)	19 (36,5)	13 (25,0)	0,203
IV (абс.%)	26 (50,0)	32 (61,5)	0,192
CD4 лимфоциты, исходный уровень до АРТ, кл/мкл (Me, IQR)	194,50 (92,0-317,25)	245,50 (107,25-458,25)	0,082
CD4 лимфоциты, уровень на момент обследования, кл/мкл (Me, IQR)	346 (192,25-543,75)	398,50 (258,25-744,50)	0,210
Избыточный вес, ИМТ ≥ 25 кг/м ² . (абс.%)	11 (21,2)	11 (21,2)	1,000
Употребление алкоголя >40 г/сутки, (абс.%)	11 (21,2)	9 (17,3)	0,800
Курение, (абс.%)	40 (76,9)	38 (73,1)	0,821
Стадия фиброза печени по METAVIR: $\leq F_2/F_3-F_4$, (абс.%)	34(65,4)/18 (34,6)	45 (86,5)/7(13,5)	0,021
Генотип гена TLR7, (абс.%): Gln11Gln+ 11Gln-/ Gln11 Leu + 11Leu	46 (88,5)/6 (11,5)	31 (59,6)/21 (40,4)	0,001
Генотип гена TLR4: Asp299 Asp/ Asp299Gly, (абс.%)	42(80,8)/10 (19,2)	38 (73,1)/14 (26,9)	0,486

Примечание. p – уровень значимости

Как видно из данных табл. 1, группы пациентов с быстро и медленно прогрессирующим фиброзом печени оказались идентичными по возрасту (средний возраст 40,7±0,9 в I группе и 39,5±0,7 во II, p=0,525) и полу – в обеих преобладали мужчины (78,8% и 69,2% соответственно, p=0,371). У большинства пациентов обеих групп (86,5% в каждой) на момент обследования диагностировали продвинутые III и IV стадии ВИЧ-инфекции. Больные в группах существенно не отличались между собой по распределению генотипов ВГС: около 50% имели 1 генотип (48,1% в I группе и 55,8% – во II, p=0,556), а пациенты с 2 и 3 генотипами ВГС (объединены в связи с низкой частотой

выявления 2 генотипа) составили 51,9% и 44,2% соответственно. Не выявлено значимых отличий между группами по частоте встречаемости общепринятых предикторов прогрессирования фиброза печени – избыточного веса и злоупотребления алкоголем. В обеих группах преобладали пациенты с фиброзом печени F0-F2 (65,4 и 86,5% соответственно), однако продвинутый фиброз (F3-F4) регистрировали в 3,0 раза чаще в I группе по сравнению со II (34,6% против 11,5%, $p=0,014$). Обращало на себя внимание, что у пациентов I группы исходный уровень CD4 лимфоцитов выявился более низким – 194,5 кл/мкл по сравнению с 245,5 кл/мкл во II группе (с тенденцией к достоверности, $p=0,082$). Кроме того, группы различались по частоте регистрации отдельных генетических маркеров. Так, нормальный генотип (Gln11Gln у женщин и 11Gln- у мужчин) гена TLR7 в I группе выявлялся у 88,5% обследованных, а носительство полиморфной аллели 11Leu гена TLR7 – у 11,5%, что оказалось в 3,5 раза реже, чем во II группе – 40,4% ($p=0,001$). Нормальный (Asp299Asp) и полиморфный генотипы (Asp299Gly) гена TLR4 выявлялись практически с одинаковой частотой в группах пациентов с быстро и медленно прогрессирующим фиброзом печени. Таким образом, сравнительный анализ общеизвестных факторов, влияющих на скорость фиброза, показал, что при общей сопоставимости групп пациентов с быстро и медленно прогрессирующим фиброзом печени, между ними выявлялись отличия по исходному уровню CD4 лимфоцитов и носительству полиморфной аллели 11Leu гена TLR7.

Учитывая полученные данные, представилось целесообразным провести углубленный поиск предикторов быстрого прогрессирования фиброза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС. С этой целью нами были проанализированы переменные, которые включали в себя следующие факторы: биологические (пол, возраст, избыточный вес), поведенческие (курение, злоупотребление алкоголем, употребление внутривенных наркотиков), связанные с вирусом гепатита С (вирусная нагрузка, генотип), ВИЧ (вирусная нагрузка), с организмом хозяина (наличие сопутствующих хронических заболеваний, оппортунистических инфекций и внепеченочных проявлений ХГС), лабораторные показатели, характеризующие функциональное состояние печени (повышение активности трансаминаз, ГГТП, щелочной фосфатазы, общего билирубина, снижение уровня сывороточного альбумина) и степень иммунодефицита (исходные уровни CD4 лимфоцитов меньше 350 кл/мкл и меньше 200 кл/мкл), дополнив их генетическими маркерами (наличие или отсутствие полиморфных аллелей 11Leu гена TLR7 и 299Gly гена TLR4). Результаты простого логистического регрессионного анализа с включением 41 переменной представлены в табл. 2.

Таблица 2

Потенциальные факторы риска быстро прогрессирующего фиброза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС

Факторы риска	Наличие признака в группах, абс. %		OR, [CI]	p
	I (n=52)	II (n=52)		
Факторы ВГС				
I генотип ВГС (0 – нет, 1 – да)	25(48,1)	29(55,8)	0,73 [0,34-1,58]	0,433
Высокая ВН > 4,0x10 ⁵ (0 – нет, 1 – да)	24(46,2)	23(44,2)	1,08 [0,49-2,34]	0,844
Факторы ВИЧ				
Высокая ВН > 1,0x10 ⁵ (0 – нет, 1 – да)	18(34,6)	12(23,1)	1,76[0,74-4,17]	0,196
Факторы хозяина				
Мужской пол (0 – нет, 1 – да)	41(78,8)	36(69,2)	1,65[0,68-4,03]	0,266
Возраст старше 40 лет (0 – нет, 1 – да)	23(44,2)	22(42,3)	1,08[0,49-2,35]	0,843
Избыточный вес, ИМТ≥25 кг/м ² (0 – нет, 1 – да)	11(21,2)	11(21,1)	1,00 [0,39-2,56]	1,000
Исходный уровень CD4 лимфоцитов меньше 350 кл/мкл (0 – нет, 1 – да)	41(78,8)	30(57,7)	2,73[1,15-6,48]	0,022
Исходный уровень CD4 лимфоцитов меньше 200 кл/мкл (0 – нет, 1 – да)	27(51,9)	21(40,4)	1,59[0,79-3,46]	0,239
Туберкулез легочной в анамнезе (0 – нет, 1 – да)	18(34,6)	24(46,2)	0,62[0,28-1,36]	0,232
Туберкулез всех локализаций в анамнезе (0 – нет, 1 – да)	18(34,6)	24(46,2)	0,53[0,24-1,16]	0,114
Наличие хронических заболеваний ЖКТ (0 – нет, 1 – да), в том числе: - хронический холецистит; - хронический панкреатит; - хронический гастродуоденит; - хр. язвенная болезнь 12-перстной кишки; - желчно-каменная болезнь; - стеатоз печени	47(90,4)	35(67,3)	4,56[1,54-13,51]	0,040
	30(57,7)	16(30,8)	3,06 [1,37-6,86]	0,006
	26(50,0)	16(30,8)	2,46 [1,08-5,54]	0,029
	22(42,3)	15(28,8)	1,81 [0,80-4,68]	0,219
	8(15,4)	4(7,7)	2,18 [0,01-7,75]	0,358
	7(13,5)	1(1,9)	2,18 [0,01-7,75]	0,064
	9(17,3)	1(1,9)	1,06 [0,29-6,43]	0,016
Наличие внепеченочных проявлений ХГС в целом (0 – нет, 1 – да), в том числе: - сахарный диабет II тип; - аутоиммунный тиреоидит; - гломерулонефрит	3(5,8)	4(7,7)	0,73[0,15-3,45]	0,696
	1(1,9)	1(1,9)	1,00[0,77-56,89]	1,000
	1(1,9)	3(5,8)	0,32 [0,03-3,18]	0,331
	1(1,9)	1(1,9)	1,00[0,77-56,89]	1,000
Эритропения (0 – нет, 1 – да)	14(26,9)	11(21,2)	1,06 [0,61-1,64]	0,496
Снижение гемоглобина (0 – нет, 1 – да)	9(17,3)	8(15,4)	1,15 [0,40-3,26]	0,790
Лейкопения (0 – нет, 1 – да)	9(17,3)	14(26,9)	0,56 [0,22-1,46]	0,241
Лимфоцитоз (0 – нет, 1 – да)	35(67,3)	18(34,6)	3,88 [1,74-8,77]	0,001
Моноцитоз (0 – нет, 1 – да)	8(15,4)	5(9,6)	1,71 [0,68-4,35]	0,378
Повышение СОЭ (0 – нет, 1 – да)	16(30,8)	14(26,9)	1,21 [0,51-2,82]	0,665
Тромбоцитопения (0 – нет, 1 – да)	15(28,8)	10(19,2)	1,70 [0,68-4,35]	0,254

Минимальная активность цитолиза – АЛТ до 3 ВГН (0 – нет, 1 – да)	32(61,6)	30(57,7)	1,17 [0,47-2,57]	0,689
Умеренная активность цитолиза – АЛТ 3-10 ВГН (0 – нет, 1 – да)	11(21,2)	5(9,6)	2,52 [0,81-7,86]	0,111
Уровень АСТ>ВГН (0 – нет, 1 – да)	39(75,0)	29(55,8)	2,37 [1,03-5,47]	0,041
Уровень ГГТП>ВГН (0 – нет, 1 – да)	32(61,5)	27(51,7)	1,48 [0,67-3,23]	0,323
Уровень общего билирубина>ВГН (0 – нет, 1 – да)	22(42,3)	10(19,2)	3,08 [1,27-7,44]	0,012
Уровень ЩФ>ВГН (0 – нет, 1 – да)	8(15,4)	3(5,8)	2,97[0,74-11,89]	0,124
Уровень альбумина<ВГН(0 – нет, 1 – да)	3 (5,8)	0	1,71[0,00-]	0,999
Титр ANA (1 \geq 1:100 – повышен, 0 – <1:100 – норма)	6(11,5)	1(3,8)	3,26[0,67-16,90]	0,269
Поведенческие факторы				
Алкоголь>40 г/сутки (0 – нет, 1 – да)	17(32,7)	12(23,1)	1,62 [0,68-3,85]	0,382
Курение (0 – нет, 1 – да)	40(76,9)	38(73,1)	1,23 [0,50-2,93]	0,651
Употребление в/в наркотиков (0 – нет, 1 – да)	39(75,0)	36(69,2)	1,33 [0,58-3,15]	0,512
Генетические факторы				
Генотип гена TLR7 (0 – Gln11Leu; 11Leu, 1 – Gln11Gln; 11Gln)	46(88,5)	31(59,6)	5,19[1,88-14,33]	0,001
Генотип гена TLR4 (0 – Asp299Gly, 1 – Asp299Asp)	42(80,8)	38(73,1)	0,65 [0,25-1,62]	0,354

Примечание: ВГН – верхняя граница нормы, p – уровень значимости, CI – доверительный интервал.

Как видно из данных табл. 2, статистически значимые ассоциации с быстро прогрессирующим ФП у ВИЧ-инфицированных с ХГС имели: исходный уровень CD4 лимфоцитов меньше 350 кл/мкл (OR=2,73[95% CI 1,15-6,48], p=0,022), повышенные уровни общего билирубина (OR=3,08 [95% CI 1,27-7,44], p=0,012), АСТ (OR=2,37 [95% CI 1,03-5,47], p=0,041), лимфоцитов (OR=3,88 [95% CI 1,74-8,77], p=0,001), наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ (OR=4,56[95% CI 1,54-13,51], p=0,040): стеатоза печени (OR=1,06 [95% CI 0,29-6,43], p=0,016), хронического холецистита (OR=3,06 [95% CI 1,37-6,86], p=0,006) и хронического панкреатита (OR=2,46 [95% CI 1,08-5,54], p=0,029). Также значимым предиктором быстро прогрессирующего ФП у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС оказался нормальный генотип (Gln11Gln, 11Gln/-) гена TLR7 (OR=4,56 [95% CI 1,57-13,22], p=0,001), а носительство полиморфной аллели 11Leu, закономерно, выступало протекторным фактором. Таким образом, среди 41 потенциального предиктора быстро прогрессирующего фиброза печени при ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов идентифицировано 9 наиболее значимых, которые были включены в пошаговый множественный логистический регрессионный анализ (исходный уровень CD4 лимфоцитов меньше 350 кл/мкл, повышенные уровни общего билирубина, АСТ, лимфоцитов, наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ (желчно-каменная болезнь,

стеатоз печени, хронический холецистит и панкреатит, нормальный генотип (Gln11Gln, 11Gln/-) гена TLR7). На основании проведенного множественного логистического анализа, получена модель прогнозирования быстро прогрессирующего фиброза печени у ВИЧ-инфицированных больных с ХГС (таблица 3).

Таблица 3

Модель прогнозирования быстро прогрессирующего фиброза печени при ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов

Предикторы	B	m	χ^2 Вальда	p	OR	95% ДИ
Исходный уровень CD4 лимфоцитов <350 кл/мкл	1,57	0,60	6,82	0,009	4,83	1,48-15,75
Уровень общего билирубина>ВГН	2,56	0,77	10,93	0,001	12,97	2,84-59,26
Уровень АСТ>ВГН	1,82	0,61	9,01	0,003	6,17	1,88-20,24
Уровень лимфоцитов >ВГН	2,51	0,64	15,39	<0,001	12,32	3,51-43,25
Нормальный генотип (Gln11Gln; 11Gln/-) гена TLR7	3,08	0,86	12,75	<0,001	21,79	4,01-118,83
α	-6,61	1,41	21,95	<0,000	0,001	

Примечание. p – уровень значимости.

Как видно из табл.3, в финальную прогностическую модель быстро прогрессирующего фиброза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС вошли 5 предикторов: исходный уровень CD4 лимфоцитов меньше 350 кл/мкл, уровни общего билирубина, АСТ и лимфоцитов выше ВГН) и нормальный генотип (Gln11Gln; 11Gln/-) гена TLR7. Данная модель продемонстрировала статистическую значимость ($\chi^2=54,08$, $p<0,001$) с операционными характеристиками: чувствительность – 75,0%, специфичность – 76,9%. Представленная прогностическая модель может быть использована в практическом здравоохранении для индивидуального отбора пациентов с быстрым прогрессированием фиброза печени для первоочередного проведения ПВТ ХГС.

Выводы:

1. Выявлены наиболее значимые предикторы быстрого прогрессирования фиброза печени при ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов (исходный уровень CD4 лимфоцитов меньше 350 кл/мкл, уровни общего билирубина, АСТ, и лимфоцитов выше ВГН, наличие нормальный генотип (Gln11Gln; 11Gln/-) гена TLR7, на основании которых создана прогностическая модель быстрого прогрессирования ФП с высокими операционными характеристиками (чувствительность – 75,0%, специфичность – 76,9%,).

2. Выявлена протекторная роль полиморфной аллели 11Leu гена TLR7 по отношению к скорости прогрессирования фиброза печени при ХГС у ВИЧ-инфицированных больных (OR=4,56 [95% CI 1,57-13,22], $p=0,001$).

Литература.

1. Evaluation and treatment of hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus / G.Bakaj, T.Valasiuk, R.Prabhukhot, D.Siraj // South Med J. – 2012. – Vol. 105, N 10. – P. 500-503.
2. Comparison of clinical outcomes between HIV-infected patients with and without HCV co-infection in a resource-limited setting / N.N.Than S. Sungkanuparph, W.Maek-A-Nantawat, J. Kaewkungwal, P.Pitisuttithum // Southeast Asian J Trop Med Public Health. – 2012. – Vol. 43, N 3. – P. 646-651.
3. Factors associated with discordance between absolute CD4 cell count and CD4 cell percentage in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus / M.W.Hull, K.Rollet, A.Odueyungbo, S.Saeed, M.Potter, J.Cox [et al.] // Clin Infect Dis. – 2012. – Vol. 54, N 12. – P. 1798-1805.
4. Toll-like receptor 4 polymorphism with hepatitis C virus infection in Saudi Arabian patients/ Al-Qahtani A.A., Al-Anazi M.R., Al-Zoghaibi F., et al. // BioMed Research International. [Internet]. 2015 Oct [cited 2015 Nov 12]; [about 9 p.]. Available from: <http://www.researchgate.net>
5. A toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection/ Schott E., Witt H., Neumann K., et al. // J. Hepatol. – 2007. – Vol.47. – P.203-211.
6. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patient/ Guarner-Argente C., Sanchez E., Vidal S., et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. –2010. Vol.31. – P. 1192-1199.
7. Multiple variants in toll-like receptor 4 gene modulate risk of liver fibrosis in Caucasians with chronic hepatitis C infection/ Li Y., Chang M., Abar O., et al.// J. Hepatol. – 2007. – Vol.51 (4). – P.750-757.
8. Clinical and genetic predictors and prognostic model of rapidly progressive hepatic fibrosis in chronic hepatitis C/ Sizova L., Koval T., Dubynska G., Kajdashev I. // Georgian Medical News.- 2016. – № 7-8 (256-257). P. 37-46.
9. Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. Lancet. 1997; 349: 825-832.
10. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита C/ Дудина К. Р., Царук К.А., Шутько С.А и др.// Лечащий врач. [Internet]. 2013; 10. Available from: <http://www.lvrach.ru>.
11. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Москва. – Санкт-Петербург. – Киев.: ДиаСофт; 2005.