

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЕМПА  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У  
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ  
ГЕПАТИТОМ С**

**Г.М. Дубинская, Т.И. Коваль, Л.М. Сизова, С.С. Руденко, Н.П. Лимаренко**  
Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

**Актуальность.** ВИЧ-инфекция и хронический гепатит С (ХГС) являются наиболее важными проблемами современной инфектологии. Известно, что сочетанная инфекция ВИЧ/ХГС способствует прогрессированию поражения печени, а прогноз ХГС основывается на представлении о скорости прогрессирования фиброза и в последнее время ведется активный поиск генетических детерминант, влияющих на данный процесс. Интерес представляет исследование взаимосвязи темпа прогрессирования фиброза печени (ФП) с наличием в геноме полиморфизма Gln11Leu гена TLR7, поскольку научные факты, касающиеся зависимости данного процесса от носительства аллели Leu у пациентов с ХГС противоречивы, у ВИЧ/ХГС-коинфицированных – крайне ограничены.

**Цель исследования** – оптимизировать прогнозирование темпа прогрессирования ФП у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС на основе комплексной оценки общеклинических, биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических маркеров.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели проведено кросс-секционное когортное исследование, в которое вошло 104 ВИЧ-инфицированных пациента с ХГС: мужчин – 77 (74,0 %), женщин – 27 (26,0 %).

Диагноз ХГС и ВИЧ-инфекции устанавливали согласно международной классификации болезней 10 пересмотра, верифицировали выявлением специфических серологических и молекулярно-биологических маркеров данных инфекций. Программа обследования пациентов включала: оценку жалоб и анамнестических данных, полученных при опросе и детальном анализе

медицинской документации, физикальный осмотр, общеклиническое исследование периферической крови, определение биохимических показателей сыворотки крови, характеризующих функциональное состояние печени, уровня CD4+ Т-лимфоцитов, стадии ФП по METAVIR и генетические исследования (генотипирование TLR7 с целью определения носительства аллели Leu).

Продолжительность инфицирования ВГС определяли по результатам анализа анамнестических данных (указания на перенесенную желтушную форму острого гепатита С, трансфузию крови и ее компонентов до введения обязательного скрининга доноров, начало системного употребления инъекционных наркотиков), при отсутствии в анамнезе этих фактов – на основе клинических и лабораторных данных (первое выявление антител к ВГС и/или уровня печеночных трансаминаз, превышающего верхнюю границу нормы (ВГН), отраженных в амбулаторных картах).

Скорость прогрессирования фиброза вычисляли по формуле Т. Poynard (1997) путем деления стадии ФП по METAVIR на время, за которое она сформировалась (ед/год).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы «SPSS 17.0» (США).

**Результаты.** При проведении однофакторного дисперсионного анализа выяснилось, что статистически значимое влияние на быстрый темп прогрессирования ФП у ВИЧ-инфицированных пациентов с ХГС имели следующие факторы: лимфоцитоз ( $F=12,21$ ,  $p=0,001$ ), уровень АСТ, превышающий ВГН и гипербилирубинемия ( $F=7,46$ ,  $p=0,007$  и  $F=6,80$ ,  $p=0,010$  соответственно), сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта ( $F=8,84$ ,  $p=0,004$ ), в частности – хронический холецистит ( $F=8,08$ ,  $p=0,005$ ), хронический панкреатит, желчекаменная болезнь ( $F=5,01$ ,  $p=0,027$  для обоих показателей) и стеатоз печени ( $F=7,45$ ,  $p=0,007$ ), исходный уровень CD4+ Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл ( $F=5,55$ ,  $p=0,020$ ). Профиброгенным генетическим маркером также оказалось носительство нормального генотипа

(Gln11Gln, Gln11/-) гена TLR7 ( $F=12,37$ ,  $p=0,001$ ), а носительство аллели Leu, соответственно, протекторным. Данные факторы были включены в множественный пошаговый дискриминантный анализ, в результате которого получена прогностическая модель из 5 признаков, с безошибочным прогнозом 75,0 % (для быстрого темпа прогрессирования ФП – 84,6 %, для медленного – 65,4 %), что указывает на ее эффективность и целесообразность для практического применения.

Результирующие классификационные линейные дискриминантные функции ( $\Phi_B$  и  $\Phi_M$ ), которые позволяют прогнозировать быстрый или медленный темп прогрессирования ФП у ВИЧ-инфицированных с ХГС выглядят следующим образом:

$$\Phi_B = -10,38 + 6,88 \cdot X_1 + 3,73 \cdot X_2 + 5,17 \cdot X_3 + 5,31 \cdot X_4 + 5,25 \cdot X_5;$$

$$\Phi_M = -4,70 + 4,44 \cdot X_1 + 1,95 \cdot X_2 + 2,97 \cdot X_3 + 3,58 \cdot X_4 + 3,66 \cdot X_5,$$

где:  $X_1$  – нормальный генотип гена TLR7 (Gln11Gln, Gln11/-),  $X_2$  – гипербилирубинемия,  $X_3$  – лимфоцитоз,  $X_4$  – уровень АСТ выше ВГН,  $X_5$  – исходный уровень CD4+ Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл (в случае наличия признака вносится коэффициент 1, при его отсутствии – 0).

Функция, математически рассчитанное значение которой больше, указывает на группу принадлежности пациента: при  $\Phi_B > \Phi_M$  прогнозируется быстрый, а при  $\Phi_B < \Phi_M$  – медленный темп прогрессирования ФП у ВИЧ-инфицированных с ХГС.

**Выводы.** Для прогнозирования принадлежности ВИЧ-инфицированного пациента с ХГС к группе риска быстрого темпа прогрессирования ФП предложена дискриминантная модель из 5 факторов риска, безошибочный прогноз которой составил 75,0 %. Оптимизация возможности формирования группы пациентов с быстрым темпом прогрессирования ФП имеет значение для прогноза заболевания, индивидуализации подходов к лечению за счет выделения приоритетных относительно назначения противовирусной терапии ХГС пациентов.