

## ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПВТ ХГС ПРИ СОЧЕТАННОЙ ВГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В СРАВНИТЕЛЬНОМ АСПЕКТЕ С ВГС-МОНОИНФЕКЦИЕЙ

Под наблюдением находились 140 пациентов, разделенных на 2 группы: первая (основная) – сочетанная инфекция ВГС/ВИЧ – 59 человек в возрасте  $31,9 \pm 0,76$  лет (мужчин 59% и женщин 41%), вторая (группа сравнения) – моноинфекция ВГС – 81 пациент в возрасте  $33,8 \pm 1,16$  года (71% мужчин и 29% женщин).

Исходная характеристика пациентов представлена в табл. 5.53. Как видно из таблицы, группы были сопоставимы по возрастно-половой структуре. В группе сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции все пациенты были «наивными»: ранее не получали АРВТ и ПВТ ВГС; не принимали ПАВ в течение последних 6 месяцев до начала лечения. Длительность инфицирования составила: ВГС -  $7,21 \pm 0,34$  года, ВИЧ -  $6,40 \pm 0,50$  лет. ВН РНК ВГС до лечения была низкой ( $<400$  тыс. МЕ/мл) - у 13 (22%) пациентов, высокой – у 46 (78%) ( $>400$  тыс. МЕ/мл). По генотипам ВГС пациенты распределились: 1a генотип – 12 (20%), 1b – 15 (26%), 2a – 6 (10%), 3a – 26 (44%) человек. Исходный уровень АлАТ был в основном низким ( $<3N$ ) у 36 (61%), ВН РНК ВИЧ - низкой ( $<10$  тыс. коп./мл) у 31 (52%) и средней (10 тыс.-100 тыс. коп./мл) у 24 (42%). Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции: в 3 – 34 (57%), в 4А – 25 (43%) пациентов. Абсолютные показатели CD4+клеток у 13 (22%) пациентов были на уровне 200-350 кл/мкл, у 16 (27%) - 350-500 кл/мкл, у 30 (51%) более 500 кл/мкл.

Антинуклеарные антитела не обнаруживались, уровни антимицросомальных и антимитохондриальных антител повышены не были –  $2,94 \pm 0,55$  Ед/л (0–7,55) и  $4,005 \pm 0,39$  МЕ/мл (1,985–6,07), соответственно.

По результатам эластометрии: F0 регистрировался у 64% исследованных с ВГС/ВИЧ-инфицированных и у 72% моноинфицированных пациентов. Все пациенты, получавшие ПВТ ХГС, находились в состоянии ремиссии по сопутствующей патологии.

Исходная характеристика пациентов ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекциями, получавших  
ПВТ ХГС

Характеристика пациентов	Сочетанная ВГС/ВИЧ – инфекция n=59	ВГС- моноинфекция n=81
Мужчины, n (%)	35 (59)	57 (71)
Женщины, n (%)	24 (41)	24 (29)
Возраст (годы, M±m)	31,9±0,76	33,8±1,16
АлАТ (ед/л)		
<3N	36 (61)	29 (36)
3-5N	16 (27)	26 (32)
>5N	7 (12)	26 (32)
Вирусная нагрузка РНК ВГС в ПЦР, n (%)		
<400000 МЕ/мл	13 (22)	44 (54)
>400000 МЕ/мл	46 (78)	37 (46)
Генотип ВГС, n (%):		
-«1a»	12 (20)	13 (16)
-«1b»	15 (26)	34 (42)
-«2a»	6 (10)	3 (4)
-«3a»	26 (44)	31 (38)
Вирусная нагрузка РНК ВИЧ в ПЦР, n (%)		
<10000 коп/мл	31 (52)	-
10000-100000 коп/мл	24 (42)	-
>100000 коп/мл	4 (6)	-
Исходный уровень CD4+ клеток, n (%)		
- 200-350/мкл	13 (22)	-
- 350-500/мкл	16 (27)	-
- >500/мкл	30 (51)	-
Фиброз по METAVIR, n (%)		
0	27 (64)	31 (72)
1	7 (17)	5 (12)
2	6 (14)	5 (12)
3	2 (5)	2 (4)

В группе ВГС-моноинфекции срок инфицирования составил в среднем 10,0±2,1 лет, вирусная нагрузка в ПЦР до лечения была низкой – у 44 (54%) пациентов, высокой – у 37 (46%). У пациентов преобладали генотип 1b - 34 (42%) и 3a – 31 (38%); исходный уровень АлАТ был низким (<3N) у 29 (36%), умеренно повышенным (3-5N) – у 26 (32%) и высоким (>5N) – у 26 (32%) больных. Антиядерные антитела обнаруживались у 2 (3,8%) исследованных, уровни

антимикросомальных и антимиохондриальных антител не были выше уровня здоровых –  $2,50 \pm 0,50$  Ед/л (0–14,71) и  $5,64 \pm 0,50$  МЕ/мл (2,3–16,30), соответственно.

В исследование не включались лица с аутоиммунными и другими хроническими декомпенсированными системными заболеваниями; пациенты с микст-гепатитами, с циррозом печени, а также имеющие степень фиброза >F3 (по результатам фиброэластометрии по шкале METAVIR), больные с алкогольной болезнью или принимающие алкоголь, психоактивные вещества в течение последних 6 месяцев до начала лечения, с нейтропенией <1500 кл/мкл, тромбоцитопенией <90 тыс. кл/мкл, низкой концентрацией гемоглобина (для женщин – <120 г/л, для мужчин – <130 г/л), а также беременные и кормящие женщины.

Все пациенты получали ПВТ препаратами Пег-ИФН- $\alpha$ 2а в комбинации с рибавирином в дозе 180 мкг подкожно, еженедельно. Дозы рибавирина подбирались по массе тела (800-1200 мг/сут.), два раза в сутки (утром и вечером после приема пищи), перорально, ежедневно. Длительность курса лечения составила: 48 недель для ВГС-моноинфицированных с генотипами 1а, 1b и для пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией, 24 недели для ВГС-моноинфицированных с не 1 генотипом. Клинико-лабораторный мониторинг ПВТ проводился на сроках до лечения, 4, 12, 24, 48 недель терапии, а также через 4, 12, 24 недели после окончания лечения.

### 5.1. Влияние ПВТ на клиническое течение, лабораторные и морфологические характеристики пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВГС-моноинфекцией

В главе 2.1 представлена клиническая симптоматика пациентов до начала лечения. Хронический гепатит С характеризуется скудностью и неспецифичностью клинических проявлений, которые часто выявляются только при тщательном опросе. По данным различных авторов (Еналеева Д.Ш. с соавт, 2006; Софронова Н.Н., 2013), чаще всего выявляются астенический и диспепсический синдромы,

объединяемые в так называемый «синдром малой печеночной недостаточности», рассматриваемый как печеночные проявления ХГС (Соринсон С.Н., 1998). Учитывая малосимптомную клиническую картину ХГС при естественном течении, на фоне ПВТ ХГС клиническая манифестация у пациентов предсказуемо проявляется в основном многочисленными побочными реакциями, свойственными интерферону-альфа и рибавирину. В таблице 5.54 представлены основные НЯ, наблюдавшиеся при проведении ПВТ ХГС. В обеих группах преобладал астеновегетативный синдром, проявлявшийся слабостью, утомляемостью, снижением работоспособности – у 33,9% в группе с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и 58% у ВГС-моноинфицированных пациентов; гриппоподобный синдром, включавший лихорадку, озноб, головную боль, артралгии, миалгии диагностировался у 22% и 35,8% исследуемых, соответственно. С высокой частотой выявлялись кожные реакции (зуд, сыпь, сухость кожи) – у 33,8% и 43,1% соответственно и изменения со стороны центральной нервной системы, проявлявшиеся раздражительностью, нарушением сна, изменениями настроения, депрессией, снижением памяти и внимания – у 22% и 30,8% соответственно. Аутоиммунный тиреоидит диагностирован у 5,08% и 4,9% больных, соответственно. Со стороны мочеполовой системы зафиксированы: нарушение менструального цикла у 6,8% женщин в 1 группе и у 7,4% - во 2-ой; минимальная протеинурия (от 300 мг до 1 г в сутки) на 2 и 4 неделях лечения в обеих группах (у 11,9% и 11,1% исследованных). Кроме клинических, наблюдались изменения со стороны лабораторных показателей. Анемия (концентрация гемоглобина <120 г/л) встречалась у 42,5% больных с ВГС/ВИЧ-инфекцией и 66,1% ВГС-моноинфицированных пациентов, коррекция дозы рибавирина (при уровне гемоглобина <100 г/л) потребовалась для 17,5% и 25,9% пациентов соответственно. Лейкопения наблюдалась у 81,1% и 76,3% соответственно, тромбоцитопения у 91,5% и 61,7% пациентов, соответственно. Все НЯ были легкой или средней тяжести и не требовали отмены терапии. Показатели периферической крови нормализовались после окончания терапии. В целом, частота развития НЯ в группе

сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции составила  $32,49 \pm 8,21\%$ , в группе ВГС-моноинфекции –  $37,89 \pm 6,85\%$  случаев,  $p > 0,05$ .

Таблица 5.54

Частота развития нежелательных явлений на фоне ПВТ ХГС пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВГС-моноинфекцией

Нежелательные явления	Сочетанная ВГС/ВИЧ инфекция (n=59) абс.ч./%	ВГС-моноинфекция (n=81) абс.ч./%
Гриппоподобный синдром	13/22,0	29/35,8
Астения	20/33,9	47/58,0
Выпадение волос	7/11,9	13/16,0
Снижение массы тела >5%	5/8,5	6/7,4
Сухость кожи и слизистых оболочек	10/16,9	10/12,3
Аллергодерматозы	10/16,9	25/30,8
Изменения со стороны ЦНС	13/22,0	25/30,8
Нарушения ЖКТ	6/10,2	17/21,6
Аутоиммунный тиреоидит	3/5,08	4/4,9
Нарушение menses	4/6,8	6/7,4
Минимальная протеинурия	7/11,9	9/11,1
Анемия	25/42,5	53/66,1
Лейкопения	47/81,1	61/76,3
Тромбоцитопения	53/91,5	50/61,7

Динамика показателей клинического и биохимического анализа крови пациентов группы ВГС/ВИЧ-инфекции на фоне ПВТ ХГС представлены в табл. 5.55 и 5.56; до начала лечения в группе все показатели были в пределах значений здоровых лиц, за исключением уровней гемоглобина у мужчин и у женщин (ниже показателей здоровых лиц на 2,6% ( $p < 0,05$ ) и на 6,9% ( $p < 0,05$ ) соответственно) и показателей тромбоцитов – на 30,2% ( $p < 0,01$ ) ниже значений здоровых. На 4 неделе лечения наблюдалось достоверное снижение уровней лейкоцитов – в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), эритроцитов у мужчин (на 8,3% ( $p < 0,01$ )) и у женщин (на 5,8% ( $p < 0,01$ )), гемоглобина у мужчин (в 1,2 раза ( $p < 0,001$ )) и у женщин (на 5,8% ( $p < 0,01$ )), тромбоцитов – в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными показателями.

Таблица 5.56

Динамика показателей клинического анализа крови пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией до, в течение и через 24 недели ПВТ

## ХГС

Показатели здоровые n=52 1	До леч	4нед ПВТ	12 нед ПВТ	24нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл	P
	2	3	4	5	6	7	8	
Лейкоциты 5,6±0,3*10 <sup>9</sup> /л	5,46±0,46	3,93±0,21**	3,49±0,22**	3,36±0,27**	4,08±0,38**	5,38±0,44	5,34±0,25	P <sub>2,3</sub> <0,001 P <sub>6-7</sub> <0,01
Эритроциты Муж 4,8±0,1*10 <sup>12</sup> /л	4,78±0,11	4,38±0,17*	4,17±0,15**	4,19±0,10**	4,20±0,19**	4,92±0,09	4,89±0,15	P <sub>2,3</sub> <0,01 P <sub>6-7</sub> <0,001
Эритроциты жен 4,03±0,1*10 <sup>12</sup> /л	4,20±0,10	3,96±0,11*	3,59±0,11**	3,58±0,10**	3,47±0,31**	3,93±0,12**	4,12±0,15	P <sub>3,4</sub> <0,01
Гемоглобин муж 152±1,07г/л	148,14±3,32*	124,95±3,40***	126,54±3,36***	126,29±3,23***	133,37±7,97**	149,08±2,99*	150,71±3,31	P <sub>2,3</sub> <0,001 P <sub>7,8</sub> <0,01
Гемоглобин жен 129,4±3,5 /л	120,50±2,02*	113,0±2,77**	110,60±3,71***	107,69±2,33***	104,40±7,56**	120,17±2,83*	126,38±5,30	P <sub>2,3,6-7</sub> <0,01
ЦП муж 0,91±0,02	0,94±0,03	0,87±0,03	0,92±0,02	0,90±0,01	0,95±0,04	0,90±0,01	0,93±0,02	
ЦП жен 0,88±0,01	0,87±0,02	0,86±0,02	0,92±0,02	0,91±0,02	0,91±0,05	0,92±0,03	0,93±0,04	P <sub>3,4</sub> <0,01
Тромбоциты 245±7,7*10 <sup>9</sup> /л	171,12±8,51**	140,12±5,83***	121,79±4,73***	132,34±8,32***	158,88±11,12**	165,88±12,29**	176,0±12,34**	P <sub>2,3,3</sub> <0,01 P <sub>5,6</sub> <0,05
ЛШИ 0,74±0,05	0,88±0,16	0,71±0,10	0,73±0,12	0,87±0,17	0,57±0,10	0,67±0,17	0,99±0,16	

Примечание: \*p&lt;0,05 по сравнению с показателями здоровых лиц, \*\*p&lt;0,01 по сравнению с показателями здоровых лиц, \*\*\*p&lt;0,001 по сравнению с показателями здоровых лиц

Данные показатели оставались сниженными весь период лечения, однако после отмены терапии нормализовались: некоторые показатели уже через 4 недели (лейкоциты, эритроциты у мужчин); к 24 неделям наблюдения все показатели возвращались к исходным, лишь в случае тромбоцитов, не достигая значений здоровых лиц.

В группе ВГС/ВИЧ-инфекции у пациентов до лечения выявлено достоверное повышение по сравнению с показателями здоровых лиц уровней: АлАТ у мужчин (в 2,6 раз ( $p<0,01$ )), АлАТ у женщин (в 3,4 раза ( $p<0,01$ )), АсАТ у мужчин (в 2,8 раз ( $p<0,01$ )), АсАТ у женщин (в 2,8 раз ( $p<0,01$ )), ЩФ в 1,3 раза ( $p<0,01$ ). На фоне ПВТ ХГС данные показатели постепенно нормализовались, и, частично к 48 неделям лечения (АлАТ и АсАТ у мужчин), частично к 4 неделям наблюдения (АлАТ и АсАТ у женщин) достигали значений здоровых лиц. Уровни ЩФ, хоть достоверно снизились по сравнению с исходными показателями – в 1,1 раза ( $p<0,01$ ), все же не достигли показателей здоровых лиц.

Таблица 5.56

Динамика биохимических показателей крови у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией до, в течение и через 24 недели ПВТ ХГС

Показатели	Здоровые n=52	До леч	4нед ПВТ	12 нед ПВТ	24нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл	P
	1	2	3	4	5	6	7	8	
АлАТ муж	27,5±1,7	72,48± 9,86**	62,58± 10,28**	40,33± 6,99*	41,92± 9,63*	25,56± 3,70	26,03± 5,11	24,96± 3,17	P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4,5-6</sub> <0,01
АлАТ жен	20,5±0,9	71,41± 10,06**	44,70± 4,78**	31,35± 3,74**	27,03± 3,71*	30,76± 6,19*	24,20± 5,21	18,74± 1,98	P <sub>2-3</sub> <0,01 P <sub>3-4</sub> <0,01 P <sub>3-5,6,7,8</sub> <0,01
АсАТ муж	26,0±2,5 1	73,04± 17,43**	50,06± 3,87**	33,11± 3,35**	40,10± 9,11*	25,45± 2,55	23,10± 2,40	33,37± 6,54	P <sub>2-3,4,6,7</sub> <0,01 P <sub>5-6</sub> <0,01
АсАТ жен	24,29±1, 5	68,44± 16,98**	36,32± 3,07*	32,50± 4,92*	34,14± 4,85*	37,53± 7,75*	29,05± 8,70	19,0± 0,42	P <sub>2-3,7,8</sub> <0,01
ЩФ	133,86± 4,36	171,70 ±8,20**	193,14 ±9,44**	193,82 ±10,40*	193,23± 13,05*	151,10±1 0,54*	154,36± 12,58*	159,85± 8,55*	P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4,5-6</sub> <0,01
ГГТП	45,7±7,2	63,40± 16,39	37,48± 5,13	51,01± 18,42	37,90± 8,68	39,14± 7,48	25,16± 4,27	20,90± 2,44	P <sub>2-3</sub> <0,01 P <sub>6-7</sub> <0,05
Общий белок	79,34± 1,05	79,88± 1,07	80,99± 2,23	76,84± 0,78	76,65± 1,07	80,13± 1,67	79,81± 1,21	79,99± 1,56	
Холесте рин	4,01±1,0 4	4,51±0,2 4	4,16±1,2 5	4,11±0,18	4,47±0,1 5	4,08±0,02	4,2±0,01	4,09±0,04	

Примечание: \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$  - достоверность по сравнению с показателями здоровых лиц.

До лечения большинство показателей ОАК в группе ВГС-моноинфекции (табл.5.57) были в пределах значений здоровых лиц, однако уровень ЦП у мужчин был выше (на 2,2% ( $p<0,05$ )), а тромбоциты и ЛИИ были ниже значений здоровых лиц (на 12,6% ( $p<0,05$ ) и на 24,3% ( $p<0,01$ ) соответственно). На фоне ПВТ показатели крови достоверно снижались, ЛИИ возрастал. К 24 неделе наблюдения лейкоциты, эритроциты у мужчин и у женщин, гемоглобин у мужчин достигли уровня здоровых. Значения гемоглобина у женщин и тромбоцитов также вернулись к исходным, не достигая значений здоровых лиц. Уровни ЦП у мужчин и женщин оставались достоверно пониженными (на 5,4% ( $p<0,05$ ) и на 3,4% ( $p<0,05$ ) соответственно). Уровень ЛИИ на 24 неделе наблюдения превышал значения здоровых лиц в 1,4 раза ( $p<0,01$ ), что можно рассматривать как положительную динамику.

Таблица 5.57

Динамика показателей клинического анализа крови пациентов ВГС-моноинфекцией до, в течение и через 24 недели ПВТ

Показатели	Здоровые n=52	До леч	4нед ПВТ	12 нед ПВТ	24нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл	P
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Лейкоциты	5,6±0,3 ·10 <sup>9</sup> /л	5,85± 0,19	3,25± 0,13**	2,87± 0,22**	2,76± 0,13**	3,06± 0,22**	4,39± 0,32*	5,29± 0,32	P <sub>2-3</sub> <0,001 P <sub>6-7,8</sub> <0,01
Эритроциты муж	4,8±0,1 ·10 <sup>12</sup> /л	4,98± 0,07	4,14± 0,10*	3,78± 0,10**	3,68± 0,10**	3,82± 0,09**	4,72± 0,07	5,28± 0,14	P <sub>2-3,7-8</sub> <0,01 P <sub>6-7</sub> <0,001
Эритроциты жен	4,03±0,1 ·10 <sup>12</sup> /л	4,35± 0,07	3,95± 0,08*	3,53± 0,09**	3,58± 0,10**	3,29± 0,11**	3,61± 0,04**	4,30± 0,11	P <sub>2-3,3-4,7-8</sub> <0,01
Гемоглобин муж	152±1,07 г/л	154,7± 1,95	124,13± 3,08**	113,38± 3,62***	114,42± 3,32***	119,95± 4,06***	148,78± 4,35*	155,44± 3,59	P <sub>2-3</sub> <0,001 P <sub>6-7</sub> <0,01
Гемоглобин жен	129,4± 3,5 г/л	126,67 ±2,67	112,43± 2,73**	104,83± 3,69***	108,92± 3,88***	97,82± 3,54***	115,75± 1,51**	121,75± 2,07*	P <sub>2-3,6-7</sub> <0,01
ЦП муж	0,91± 0,02	0,93± 0,02*	0,90± 0,01	0,90± 0,02	0,92± 0,02	0,94± 0,02	0,94± 0,02	0,88± 0,02*	P <sub>2-3,8</sub> <0,05
ЦП жен	0,88± 0,01	0,88± 0,02	0,85± 0,02*	0,89± 0,02	0,92± 0,01*	0,90± 0,02	0,96± 0,01*	0,85± 0,02*	P <sub>2-3,6</sub> <0,05 P <sub>2-5,7</sub> <0,01
Тромбоциты	245,0±7,7 ·10 <sup>9</sup> /л	214,7± 13,40*	178,61± 9,46**	158,29± 14,39**	172,97± 8,99**	157,33± 10,05**	175,15± 10,94**	213,15± 9,80*	P <sub>2-3,4,5,6,7</sub> <0,01
ЛИИ	0,74± 0,05	0,56± 0,09**	0,63± 0,10*	1,29± 0,62**	1,47± 0,40**	0,71± 0,15	1,00± 0,22	1,04± 0,22**	P <sub>2-5</sub> <0,01 P <sub>2-8</sub> <0,05

Примечание: \* $p<0,05$  \*\* $p<0,01$  \*\*\* $p<0,001$  – достоверность по сравнению с показателями здоровых лиц.

При исследовании биохимических показателей крови в группе сравнения (табл. 5.58) до лечения выявлено повышение АлАТ у мужчин в 4,4 раза ( $p<0,001$ ), АлАТ у женщин в 2,8 раз ( $p<0,01$ ), АсАТ у мужчин в 2,4 раза ( $p<0,01$ ), АсАТ у женщин в 2,0 раза ( $p<0,01$ ), ЩФ в 1,3 раза ( $p<0,01$ ) по сравнению с показателями здоровых лиц. На фоне терапии наблюдалось снижение исходно повышенных показателей, уже к 4 неделе наблюдения почти все они вернулись к значениям здоровых лиц, лишь АлАТ у женщин нормализовалась позже, к 24 неделе наблюдения. Кроме того, на фоне терапии и в периоде наблюдения наблюдалось достоверное снижение уровня общего белка, который исходно не выходил за пределы значений здоровых лиц. Так, на 24 неделе наблюдения общий белок в данной группе пациентов был на 6,3% ( $p<0,01$ ) ниже исходного показателя и значений здоровых лиц.

Таблица 5.58

Динамика биохимических показателей крови у пациентов ВГС-моноинфекцией до, в течение и через 24 недели ПВТ

Показатели	Здоровые n=52	До леч	4нед ПВТ	12 нед ПВТ	24нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл	P
	1	2	3	4	5	6	7	8	
АлАТ муж	27,5±1,7	121,38± 16,64***	51,89± 5,03**	49,71± 4,93**	38,24± 5,82*	34,16± 8,57	23,59± 3,30	23,00± 5,68	$P_{2-3}<0,001$ $P_{3-5-8}<0,01$
АлАТ жен	20,5±0,9	57,96± 12,55**	43,27± 3,99**	33,27± 2,19*	32,53± 7,40*	31,68± 5,64*	37,52± 10,51*	20,38± 5,13	$P_{2-8}<0,01$
АсАТ муж	26,0± 2,51	62,98± 10,05**	30,22± 1,31*	41,85± 9,52*	29,04± 3,71	28,76± 5,85	23,11± 1,52	19,39± 1,22	$P_{2-3-8}<0,01$
АсАТ жен	24,29± 1,5	49,16± 5,78**	25,05± 2,86	23,03± 3,33	28,77± 8,10	27,52± 2,45	17,94± 1,58	16,00± 1,17	$P_{2-3-8}<0,01$
ЩФ	133,86± 4,36	176,15± 14,76**	189,67± 12,92**	161,43± 9,75**	163,23± 12,99*	172,39± 11,46*	154,71± 9,43	168,36± 17,07	$P_{3-4,7}<0,01$
ГГТП	45,7±7,2	31,21± 4,92	39,26± 8,42	25,50± 4,58	21,51± 3,48	24,45± 3,71	21,71± 2,99	19,32± 2,82	$P_{3-4,5}<0,01$
Общий белок	79,34± 1,05 г/л	79,11± 1,29	74,12± 0,76**	73,8± 2,62**	72,40± 1,19**	74,81± 1,04**	76,82± 1,20*	73,87± 0,75**	$P_{2-3,4,5}<0,001$ $P_{2-6}<0,01$
Холесте рин	3,98± 2,04	4,01± 0,14	4,06± 2,25	4,01± 0,58	4,007± 0,11	4,08± 0,02	4,2± 0,03	4,43± 0,01	

Примечание: \* $p<0,05$  по сравнению с показателями здоровых лиц; \*\* $p<0,01$  по сравнению с показателями здоровых лиц; \*\*\* $p<0,001$  по сравнению с показателями здоровых лиц.

Различия числа лейкоцитов в группах до лечения не были достоверны, с 4 недели лечения и до конца терапии число лейкоцитов в основной группе было выше, чем в группе сравнения, несмотря на достоверное снижение показателей в динамике. В периоде наблюдения уровни лейкоцитов в группах повысились, достигая значений здоровых лиц, без достоверных различий между группами (рис. 5.49).

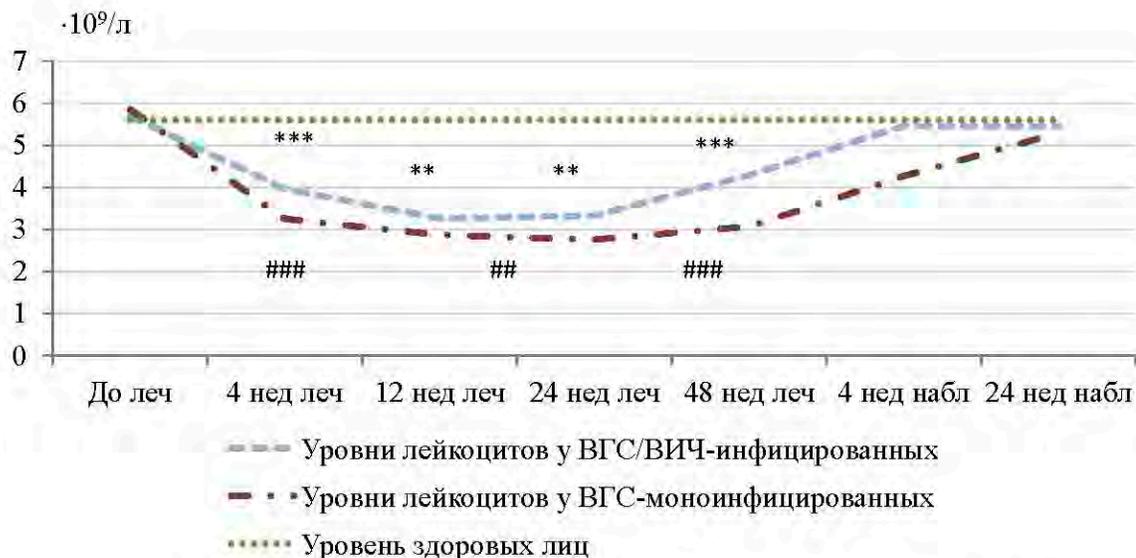


Рис. 5.49 Динамика уровня лейкоцитов в группах ВГС/ВИЧ-инфекции и ВГС-моноинфекции до, в течение и через 24 недели ПВТ

Примечание: \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  - различия показателей в динамике; ##  $p < 0,01$ , ###  $p < 0,001$  - по сравнению с показателями другой группы

При сравнении групп уровни гемоглобина в группе ВГС/ВИЧ-инфекции уже в начале наблюдения были достоверно ниже ( $p < 0,01$ ), чем при ВГС-моноинфекции (рис. 5.50). На 4 неделе лечения показатели групп снизились на 14% и 19% соответственно ( $p < 0,001$ ), без достоверных различий между ними, однако с 12 и до 48 недели лечения вновь выявлялись значимые различия между группами ( $p < 0,01$ ). В периоде наблюдения уровни гемоглобина в обеих группах достоверно возросли ( $p < 0,001$ ), различия между группами не выявлялись. Число тромбоцитов у пациентов основной группы до начала лечения было на 27% ниже ( $p < 0,001$ ), чем в группе ВГС-моноинфекции (рис. 5.51). На фоне лечения уровни тромбоцитов обеих

групп снижались ( $p < 0,001$ ) с сохранением достоверных различий между группами ( $p < 0,001$ ).

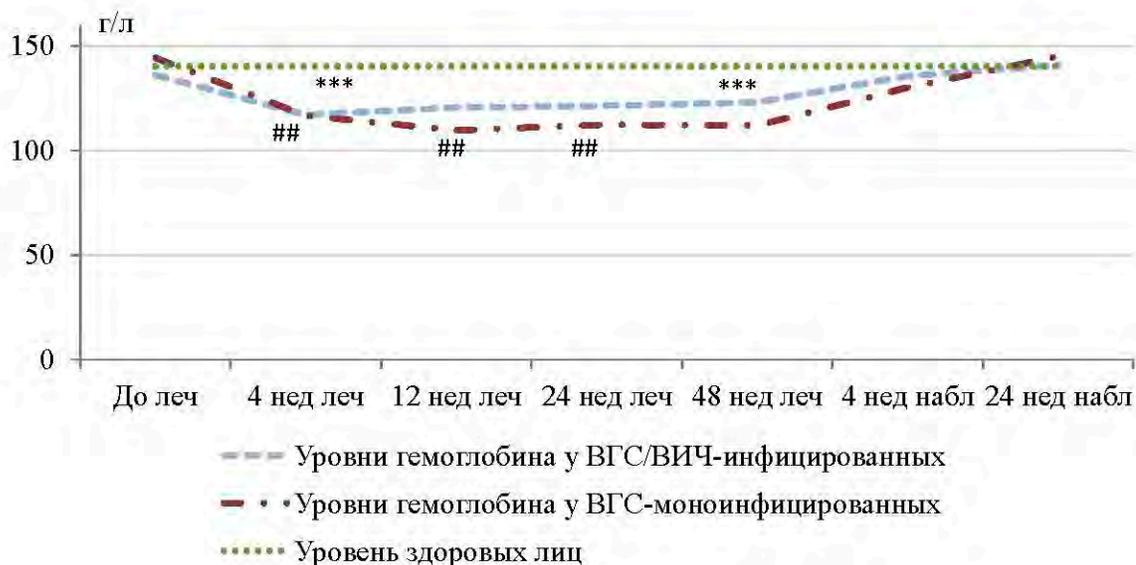


Рис. 5.50 Динамика уровня гемоглобина в группах ВГС/ВИЧ-инфекции и ВГС-моноинфекции до, в течение и через 24 недели ПВТ

Примечание: \*\*\* $p < 0,001$  - различия показателей в динамике; ##  $p < 0,01$  - по сравнению с показателями другой группы.

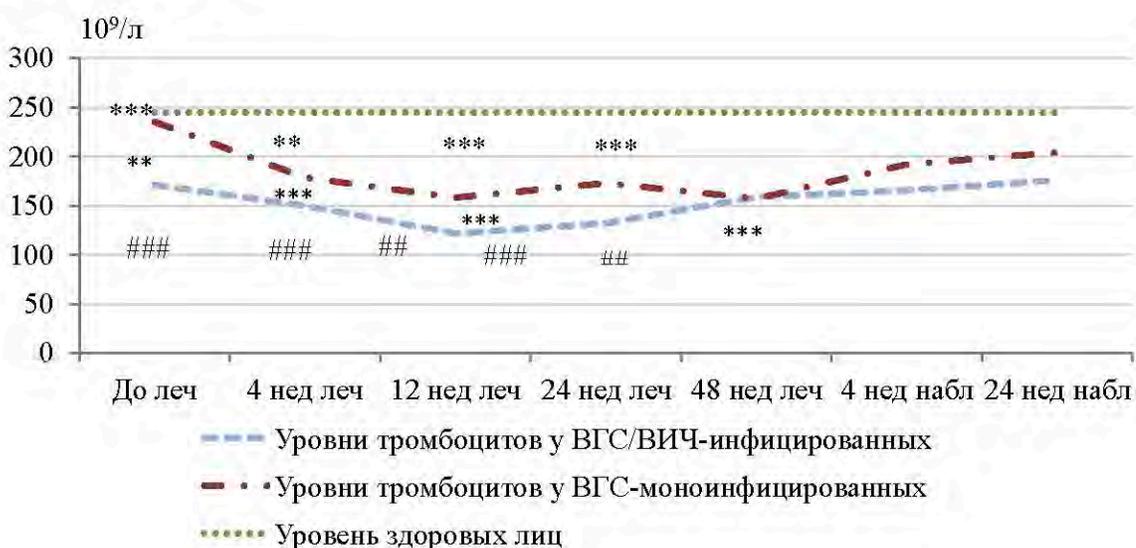


Рис. 5.51 Динамика уровней тромбоцитов в группах ВГС/ВИЧ-инфекции и ВГС-моноинфекции до, в течение и через 24 недели ПВТ

Примечание: \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  различия показателей в динамике; ##  $p < 0,01$ , ###  $p < 0,001$  по сравнению с показателями другой группы.

При сравнении уровней АлАТ в группах (рис. 5.52) достоверные различия выявлены лишь на 24 неделе наблюдения ( $p < 0,01$ ).

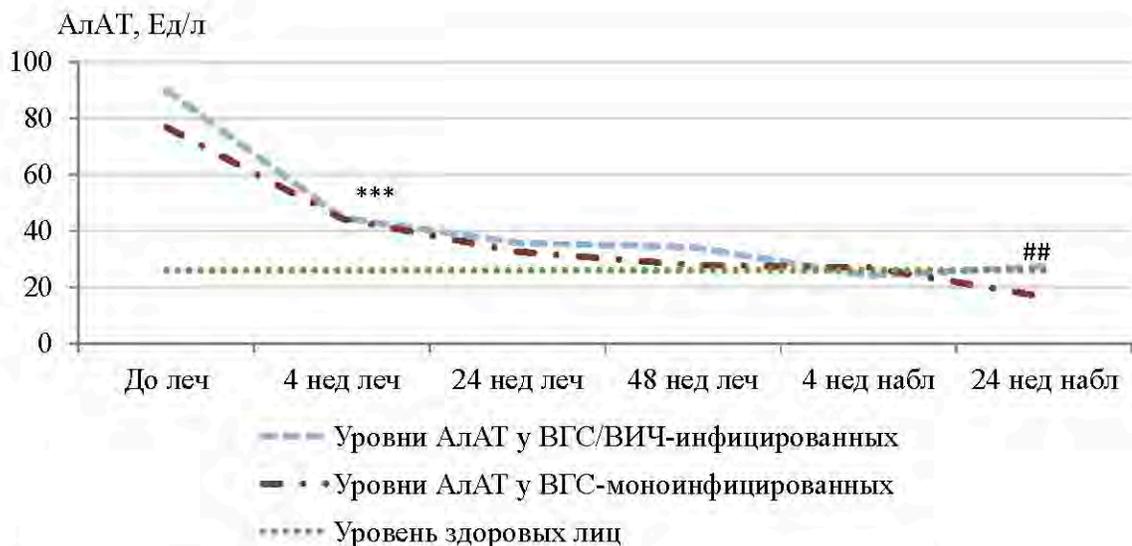


Рис. 5.52 Динамика показателей АлАТ в группах ВГС/ВИЧ-инфекции и ВГС-моноинфекции до, в течение и через 24 недели ПВТ

Примечание: \*\*\* $p < 0,001$  по сравнению с исходными показателями; ##  $p < 0,01$  - по сравнению с показателями другой группы

Таким образом, у пациентов сравниваемых групп наблюдались достоверные различия основных клиничко-биохимических показателей до лечения, на фоне и после отмены терапии: снижения уровней гемоглобина, тромбоцитов, повышения уровней лейкоцитов и АлАТ у исследованных с ВГС/ВИЧ-инфекцией, что вероятно связано с негативным влиянием ВИЧ на течение заболевания.

Пациентам обеих групп проводилось фибросканирование печени до и после окончания терапии (табл. 5.59, рис. 5.53). После лечения ни в одной из групп не было пациентов с фиброзом 3 по METAVIR (до ПВТ –  $n=4$ ); подавляющее число пациентов после терапии ХГС имели фиброз 0 (79,2% пациентов основной группы и 90,6% в группе сравнения). Эти данные подтверждают антифибротический эффект ПВТ ХГС.

Показатели фиброза печени пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией до и после противовирусной терапии ХГС

Фиброз по METAVIR	ВГС/ВИЧ до лечения (n=42) абс.ч./%	ВГС/ВИЧ после лечения (n=42) абс.ч./%	ВГС до лечения (n=43) абс.ч./%	ВГС после лечения (n=43) абс.ч./%
0	27/64,2	33/79,2	31/72,1	39/90,6
1	7/16,7	7/16,7	5/11,6	2/4,7
2	6/14,3	2/4,2	5/11,6	2/4,7
3	2/4,8	-	2/4,7	-
4	-	-	-	-

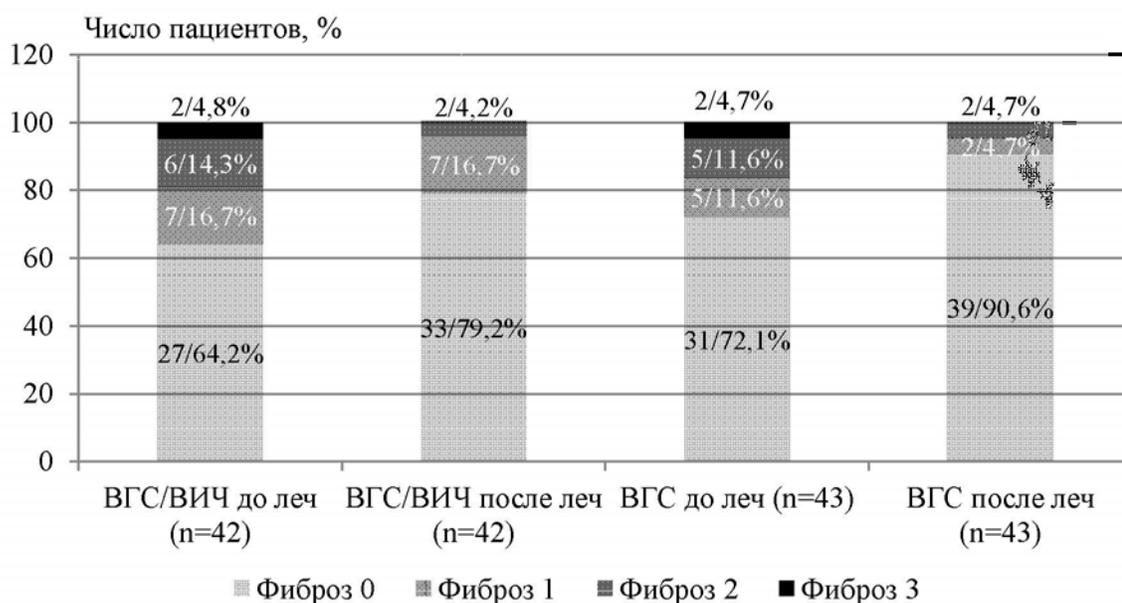


Рис. 5.53 Динамика степени фиброза печени по шкале METAVIR у пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВГС-моноинфекцией до и после ПВТ ХГС

## 5.2. Динамика показателей цитокинового статуса во взаимосвязи с иммунологическими факторами у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВГС-моноинфекцией на фоне ПВТ ХГС

По нашим данным (глава 3) естественное течение сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции характеризуется ранним снижением CD3+лимфоцитов, НК-клеток, выраженным угнетением CD4+, ИРИ и повышением CD8+ клеток по сравнению с показателями ВИЧ-моноинфицированных пациентов, сопровождаясь снижением уровней цитокинов как эндогенных иммуномодуляторов, выявляемым в данной группе при более высоких уровнях CD4+ клеток и более низкой ВН РНК ВИЧ, что выявляет глубокие нарушения в иммунной системе, наблюдаемые ранее в процессе прогрессирования заболевания. В группе сравнения у пациентов с моноинфекцией ВГС, получавших ПВТ и достигших СВО (табл. 5.60) динамика провоспалительных цитокинов (n=28) в процессе лечения характеризовалась снижением уровня ИЛ-1 $\beta$ , в 4 раза на 24 нед лечения (p<0,05), с дальнейшим снижением уровня на 24 нед наблюдения, достигая значений здоровых лиц (p<0,01); а уровни ИЛ-2 были исходно повышены в 8 раз (p<0,05).

Таблица 5.60

Показатели цитокинов у пациентов моно-ВГС, достигших СВО до, в течение и через 24 недели ПВТ

Показатели		Здоровые	До леч	4нед	24нед	48 нед	4 нед	24 нед	P
		n=25		ПВТ	ПВТ	ПВТ	набл	набл	
		1	2	3	4	5	6	7	
ИЛ-1 $\beta$ пкг/мл	n=28	41,7 $\pm$ 16,4	47,2 $\pm$ 20,07	44,06 $\pm$ 19,74	10,68 $\pm$ 1,80*	23,60 $\pm$ 6,62*	18,93 $\pm$ 5,94*	0,24 $\pm$ 0,04**	P <sub>2-4,7,3-4,7,6-7</sub> <0,01
ИФН $\gamma$ пкг/мл	n=28	35,7 $\pm$ 7,2	0,45 $\pm$ 0,09**	0,27 $\pm$ 0,11**	0,29 $\pm$ 0,05**	0,51 $\pm$ 0,28*	60,15 $\pm$ 28,71*	150,67 $\pm$ 35,58*	P <sub>2,3,4-5,6,7</sub> <0,01
ИЛ-10 пкг/мл	n=28	13,1 $\pm$ 7,4	36,1 $\pm$ 16,4	15,82 $\pm$ 10,6	31,71 $\pm$ 15,38	42,2 $\pm$ 17,68*	16,11 $\pm$ 3,95	24,70 $\pm$ 8,07**	P <sub>2,3-5, 2,3,4,5,6-7</sub> <0,01
ИЛ-2 пкг/мл	n=28	26,9 $\pm$ 8,8	229,17 $\pm$ 38,37*	41,5 $\pm$ 2,06*	121,1 $\pm$ 19,1*	42,5 $\pm$ 20,5	36,7 $\pm$ 5,8	27,37 $\pm$ 2,72	P <sub>2,,5-6</sub> <0,01

Примечание:\*p<0,05, \*\*p<0,01 - по сравнению с показателями здоровых лиц

Обратная динамика наблюдалась в этой же группе пациентов для цитокинов - ИФН $\gamma$  и ИЛ-10: исходно сниженные уровни ИФН $\gamma$  ( $p < 0,01$ ) возросли в периоде наблюдения ( $p < 0,01$ ), более чем в 4 раза превышая значения здоровых лиц; концентрации ИЛ-10 у пациентов после окончания курса терапии также были достоверно выше показателей здоровых лиц ( $p < 0,01$ ).

При исследовании цитокинового статуса выявлена группа пациентов ( $n=11$ ) в возрасте  $36,0 \pm 2,7$  лет, 3 (25%) мужчин и 9 (75%) женщин, ответивших на терапию (группа 1) и имевшие крайне высокие значения уровней различных цитокинов (20N и  $>$ ). По генотипам ВГС и уровню ВН пациенты разделились поровну; уровень АлАТ был низким ( $< 3N$ ) у 3 (25%), умеренно повышенным (3-5N) у 4 (33%) и высоким ( $> 5N$ ) у 5 (42%) больных, что отличается от показателей общей группы в сторону преобладания высокого уровня воспалительного процесса. У большинства пациентов выявлены повышенные показатели ИФН $\gamma$ , причем наблюдался синергизм с уровнями ИЛ-10, который был повышен у тех же пациентов. У 3 пациентов (25%) были крайне повышены уровни всех исследуемых цитокинов. При исследовании показателей клеточного иммунитета (табл. 5.61) у пациентов с крайне высокими уровнями цитокинов - (группа 1) наблюдались более высокие уровни воспалительного процесса в печени, а в иммунном статусе – достоверное угнетение клеточного звена иммунитета по сравнению с пациентами, имевшими невысокие уровни цитокинов - (группа 2). Это выражалось в более низких уровнях лимфоцитов CD4 $^{+}$  на 34% и CD8 $^{+}$  на 37% ( $p < 0,01$ ) до лечения; CD8 $^{+}$  на 31% на фоне терапии ( $p < 0,05$ ), и сохраняющимся после отмены ПВТ снижении числа CD4 $^{+}$  на 33% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными второй группы. Однако, несмотря на эти изменения, пациенты ответили на ПВТ. Возможно, снижение клеточных факторов иммунитета при отсутствии глубокого иммунодефицита приводило к компенсаторному выбросу эндогенных иммуномодуляторов, что и позволило элиминировать вирус.

Показатели Т-клеточного иммунитета пациентов моно-ВГС, достигших СВО  
после ПВТ ХГС, в зависимости от уровня цитокинов

Показатели	здоровые n=52	До леч	24 нед ПВТ	4 нед набл	P
	1	2	3	4	
CD4+, (10 <sup>9</sup> /л)					
Группа 1 (n=62)	0,76±0,04	0,62±0,06	0,42±0,06**	0,40±0,01	P <sub>2,3-4</sub> <0,01
Группа 2 (n=12)		0,94±0,07##	0,55±0,04**	0,60±0,03##	P <sub>2,3-4</sub> <0,01
CD4+, %					
Группа 1 (n=62)	42,59±1,14	39,0±3,35	36,9±3,16	38,6±2,99	
Группа 2 (n=12)		40,37±1,43	43,3±1,07	42,5±1,65	
CD8+, (10 <sup>9</sup> /л)					
Группа 1 (n=62)	0,57±0,03	0,38±0,02	0,22±0,03**	0,31±0,03	P <sub>2,3-4</sub> <0,01
Группа 2 (n=12)		0,60±0,04##	0,32±0,03**#	0,35±0,02	P <sub>2,3-4</sub> <0,01
CD8+, %					
Группа 1 (n=62)	30,81±1,21	24,0±1,40	20,54±2,06	25,0±1,34	
Группа 2 (n=12)		26,7±0,91	24,45±1,02	24,6±0,85	
ИРИ					
Группа 1 (n=62)	1,49±0,14	1,60±0,09	2,09±0,16**	1,79±0,10	P <sub>2,3</sub> <0,01
Группа 2 (n=12)		1,58±0,10	1,61±0,19*#	1,49±0,17	P <sub>2,3</sub> <0,01

Примечание: группа 1 – пациенты, ответившие на терапию и имевшие значения цитокинов ИЛ-1β, ИФНγ, ИЛ-10, ИЛ-2 >20N. Группа 2 – пациенты, ответившие на терапию и имевшие значения цитокинов ИЛ-1β, ИФНγ, ИЛ-10, ИЛ-2 <20N.

\*p<0,05, \*\*p<0,01 - по сравнению со значением здоровых; # p<0,05, ## p<0,01 - по сравнению с другой группой

В группе пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией на фоне ПВТ ХГС без АРВТ наблюдалось достоверное снижение ВН РНК ВИЧ, при этом даже после отмены терапии уровни РНК ВИЧ не достигали исходных показателей (рис. 5.54).

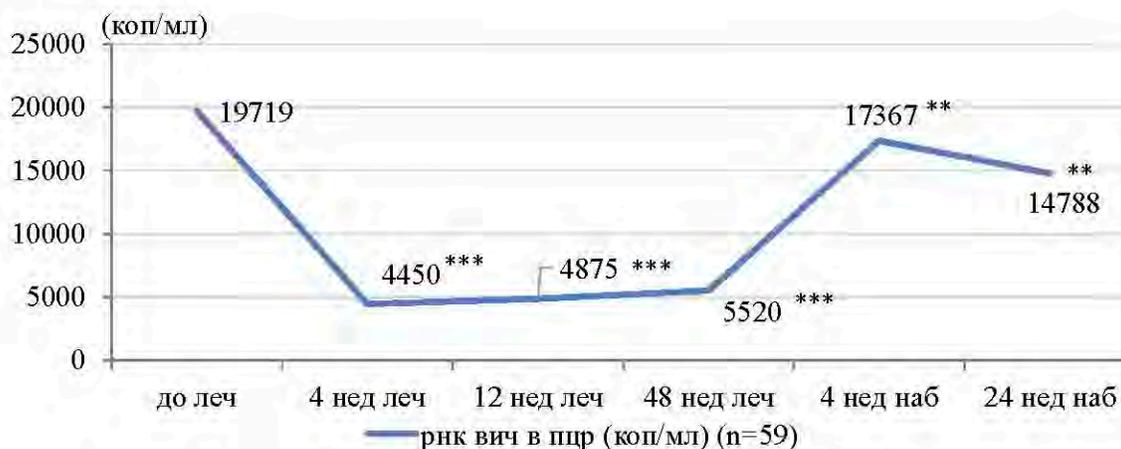


Рис. 5.54 Динамика уровня РНК ВИЧ в ПЦР до, на фоне и после ПВТ ХГС

Примечание: \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 - в сравнении с исходным показателем.

Результаты исследования (табл. 5.62) показали, что у пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией, ответивших на ПВТ ХГС, исходные показатели ИФН $\gamma$  были снижены ( $p<0,001$ ), а ИЛ-10 и ИЛ-2 – повышены ( $p<0,01$ ) по сравнению с показателями здоровых лиц.

Таблица 5.62

Уровни цитокинов у пациентов в группе сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции, достигших СВО после ПВТ ХГС

Показатели	Здоровые n=25	До леч n=28	4нед ПВТ n=28	24нед ПВТ n=28	48 нед ПВТ n=28	4 нед набл n=28	24 нед набл n=28	P
	1	2	3	4	5	6	7	
ИЛ-1 $\beta$ пкг/мл	41,7 $\pm$ 16,4	57,65 $\pm$ 21,52	157,74 $\pm$ 23,06***	0,25 $\pm$ 0,04***	8,04 $\pm$ 3,26**	15,25 $\pm$ 4,64**	1,76 $\pm$ 0,67***	P <sub>2-4,5,7</sub> <0,01 P <sub>2-6</sub> <0,05
ИФН $\gamma$ пкг/мл	35,7 $\pm$ 7,2	7,37 $\pm$ 4,44***	84,47 $\pm$ 31,30	173,83 $\pm$ 48,71**	103,17 $\pm$ 40,5**	173,94 $\pm$ 39,55**	289,04 $\pm$ 133,35	P <sub>1-2,2-4,5,6</sub> <0,001
ИЛ-10 пкг/мл	13,1 $\pm$ 7,4	14,98 $\pm$ 7,68**	3,55 $\pm$ 1,32**	21,04 $\pm$ 5,18**	8,19 $\pm$ 2,38	27,10 $\pm$ 4,93**	15,73 $\pm$ 1,64	P <sub>2-3,4,2-7</sub> <0,01 P <sub>2-6</sub> <0,001
ИЛ-2 пкг/мл	26,9 $\pm$ 8,8	35,47 $\pm$ 3,91**	2,857 $\pm$ 1,49***	32,54 $\pm$ 9,79	17,76 $\pm$ 8,21	8,99 $\pm$ 2,10**	29,17 $\pm$ 4,12	P <sub>2-3,2-6,3-4,3-5,3-7</sub> <0,001 P <sub>3-6</sub> <0,01

Примечание: \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  - в сравнении с показателями здоровых лиц.

На фоне ПВТ ХГС также отмечались достоверные изменения содержания как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Так, уровни провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  достоверно снижались на фоне проведения терапии, а также в периоде наблюдения. На 24 неделе лечения его исходный уровень снизился на 99,6% ( $p<0,01$ ); на 48 неделе лечения – на 86,1% ( $p<0,01$ ); на 4 неделе наблюдения – на 73,5% ( $p<0,01$ ); на 24 неделе наблюдения – на 96,9% ( $p<0,01$ ). На этих сроках лечения и наблюдения уровни ИЛ-1 $\beta$  были также значительно снижены по сравнению с показателями здоровых лиц, на 99,4% ( $p<0,001$ ), на 80,7% ( $p<0,01$ ), на 63,4% ( $p<0,01$ ) и на 95,8% ( $p<0,001$ ), соответственно.

Динамика цитокинов ИФН $\gamma$  и ИЛ-10 была обратной. Содержание ИФН $\gamma$  на 24 неделе лечения возросло в 23,6 раз ( $p<0,001$ ) по сравнению с исходным показателем. На 48 неделе лечения и 4 неделе наблюдения его уровни оставались

повышенными в 13,9 ( $p < 0,001$ ) и 23,6 ( $p < 0,001$ ) раз соответственно, превысив на этих сроках также и показатели здоровых лиц в 4,9 ( $p < 0,01$ ), в 2,9 ( $p < 0,01$ ) и в 4,9 ( $p < 0,01$ ) раз, соответственно. Уровни ИЛ-10 в динамике от исходных возросли в 1,4 раза ( $p < 0,01$ ) на 24 неделе лечения и оставались повышенными в 1,8 раз ( $p < 0,001$ ) на 4 неделе наблюдения.

Исходно повышенные ( $p < 0,01$ ) уровни ИЛ-2 значительно снизились на 4 неделе ПВТ – в 12,4 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходным уровнем. На 4 неделе наблюдения его уровни оставались пониженными в 3,9 раз ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными. На сроке 24 недели наблюдения концентрации ИЛ-2 у пациентов были в пределах значений здоровых лиц.

Таким образом, проведенное исследование выявило значительные изменения в уровнях иммунорегуляторных цитокинов, что свидетельствует о выраженной патологии иммунной системы у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией. Отсутствие достоверных различий между исходными уровнями ведущих цитокинов и показателями здоровых лиц можно, на наш взгляд, объяснить взаимным влиянием ВГС и ВИЧ-инфекции. Для ХГС характерно существенное повышение сывороточной концентрации ИФН $\gamma$ , относящегося к иммунорегуляторным молекулам, характерным для Th1 клона Т-лимфоцитов, что может отражать усиление активности Т-хелперных клеток первого типа. Это естественно, учитывая, что вирусная инфекция активирует в первую очередь клеточное звено иммунитета. В ряде работ также показана повышенная экспрессия ИФН $\gamma$  и ИЛ-2 при ХГС *in vivo* (Rahman S., 2011; R-Viso A.T., 2010). Однако для ВИЧ-инфекции характерно переключение CD4-хелперов 1-го типа на 2-й с соответствующей утратой ИФН $\gamma$  и ИЛ-2 как факторов, поддерживающих дифференцировку и активность цитотоксических лимфоцитов. Т-лимфоциты утрачивают способность продуцировать ИЛ-2, влияющий на дифференцировку Т-клеток в различные функциональные субпопуляции. При этом суперантигены ВИЧ активируют клетки-продуценты цитокинов, что способствует мощному выбросу ИЛ-10, ингибирующего синтез провоспалительных цитокинов, репрессирующего Th1 и Th2, но первый репрессируется гораздо сильнее (Кетлинский С.А., 2008).

Хроническая сочетанная инфекция ВГС/ВИЧ индуцирует синтез провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$ , воздействующего на функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, стимулирующего дифференцировку Т-лимфоцитов (Симбирцев А. С., 2011). ПВТ ХГС оказывала мощное влияние на состояние иммунной системы пациентов: приводя к повышению Th1-цитокина ИФН $\gamma$ , участвующего в клеточном иммунном ответе; повышению противовоспалительного цитокина ИЛ-10, снижению содержания провоспалительного ИЛ-1 $\beta$ , а также к повышению Т-клеточного фактора роста ИЛ-2.

Динамика ведущих цитокинов находит свое отражение и в показателях клеточного иммунного статуса (табл. 5.63). До лечения абсолютные и относительные уровни CD4+ клеток были достоверно ниже значений здоровых лиц ( $0,52 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$  и  $26,25 \pm 0,98\%$ ,  $p < 0,001$ ), соответственно. Показатели CD8+ клеток, напротив, были повышены: ( $1,02 \pm 0,06 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$  и  $50,91 \pm 1,77\%$ ,  $p < 0,001$ ), соответственно. Показатели ИРИ были ниже значений здоровых лиц на всех сроках лечения и наблюдения, динамика по сравнению с исходными уровнями также имела тенденцию к снижению. На фоне лечения отмечалось достоверное снижение абсолютных показателей CD4+ и CD8+-Т-лимфоцитов, снижалось также относительное содержание CD8-клеток. Однако в нашем исследовании показано достоверное повышение содержания CD4+ клеток на фоне терапии ХГС. Так, на 4 неделе лечения этот показатель вырос на 14% от исходного уровня ( $p < 0,01$ ); на 12 неделе лечения относительное содержание CD4+ клеток было на 21% выше исходного ( $p < 0,01$ ); на 24 неделе – на 22% ( $p < 0,05$ ), на 48 неделе – на 15% ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными показателями. В периоде наблюдения этот показатель снижался до исходных значений. Подобная динамика в совокупности с изменениями цитокинов может свидетельствовать о сдвиге клонов Т-хелперов в сторону 1-го субкласса, опосредующего противовирусный эффект. Эти данные позволяют сделать вывод о достоверном иммуномодулирующем эффекте ПВТ ХГС в отношении активных субпопуляций Т- лимфоцитов (CD4+, CD8+).

Уровни НК-клеток у пациентов исходно были ниже значений здоровых лиц (абсолютные – в 1,9 раз ( $p < 0,01$ ), относительные – в 1,5 раза ( $p < 0,01$ )).

Относительные показатели вернулись к области значений здоровых лиц уже на 24 неделе лечения, через месяц после отмены терапии и абсолютные, и относительные значения CD16<sup>+</sup>-клеток достоверно не отличались от показателей здоровых.

Абсолютные и относительные показатели В-лимфоцитов у пациентов были достоверно снижены как до лечения (в 1,6 раз ( $p<0,01$ ) и в 1,5 раза ( $p<0,01$ ) соответственно), на 24 неделе лечения (в 2,9 раз ( $p<0,01$ ) и в 1,7 раз ( $p<0,01$ ) соответственно), на 4 неделе наблюдения (в 2,6 раза ( $p<0,01$ ) и в 2,0 раза ( $p<0,01$ ) соответственно) и 24 неделе наблюдения (в 1,7 раза ( $p<0,01$ ) и в 1,6 раза ( $p<0,01$ ) соответственно) по сравнению с показателями здоровых лиц.

Таблица 5.63

Показатели иммунного статуса пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией до, в течение и через 24 недели ПВТ

Показатели	Здоровые n=52	До ПВТ	4 нед ПВТ	12 нед ПВТ	24 нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл.	24 нед набл.	P
	1	2	3	4	5	6	7	8	
CD3 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	1,62± 0,02	1,56± 0,14	1,42± 0,28	1,06± 0,09	0,93± 0,11	0,92± 0,04	1,49± 0,27	1,64± 0,17	P <sub>1-4,5,6</sub> <0,001 P <sub>2-4</sub> <0,01 P <sub>2-5,2-6</sub> <0,001
CD4 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,76± 0,04	0,52± 0,02	0,48± 0,05	0,42± 0,05	0,37± 0,02	0,38± 0,03	0,40± 0,04	0,43± 0,04	P <sub>1-2,3,4,5,6,7,8</sub> <0,001 P <sub>2-3,4,5,6,7,8</sub> <0,001
CD4 <sup>+</sup> , %	42,59± 1,14	26,25± 0,98	29,94± 1,52	31,76± 2,04	32,05± 1,59	30,17± 2,56	25,60± 2,03	23,00± 1,49	P <sub>1-2,3,4,5,6,7,8</sub> <0,001 P <sub>2-4</sub> <0,01 P <sub>2-3,5,6</sub> <0,05
CD8 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,57± 0,03	1,02± 0,06	0,84± 0,09	0,60± 0,07	0,57± 0,06	0,67± 0,11	0,85± 0,08	1,12± 0,09	P <sub>1-2,7,8</sub> <0,001 P <sub>1-6</sub> <0,01 P <sub>2-4,5,6</sub> <0,001 P <sub>2-7</sub> <0,01
CD8 <sup>+</sup> , %	30,81± 1,21	50,91± 1,77	48,47± 2,20	44,62± 2,21	42,68± 1,86	41,69± 3,89	50,95± 2,66	57,44± 2,09	P <sub>1-2,3,4,5,6,7,8</sub> <0,001 P <sub>2-3,4,5,6,8</sub> <0,01 P <sub>2-7</sub> <0,05
ИРИ	1,49± 0,14	0,59± 0,05	0,62± 0,06	0,82± 0,10	0,88± 0,08	0,88± 0,15	0,61± 0,08	0,44± 0,04	P <sub>2-4</sub> <0,01 P <sub>1-2,3,4,5,6,7,8</sub> <0,001 P <sub>2-8</sub> <0,001
CD16 <sup>+</sup> (10 <sup>9</sup> /л)	0,265± 0,02	0,14± 0,02	0,13± 0,03	0,13± 0,02	0,14± 0,08	0,18± 0,05	0,22± 0,06	0,26± 0,08	P <sub>1-2,3,4,5,6</sub> <0,01 P <sub>2,3,4,5-7,8</sub> <0,01
CD16 <sup>+</sup> , %	14,41± 1,14	9,58± 1,39	10,41± 1,19	10,08± 1,69	10,71± 2,07	11,61± 2,24	13,72± 1,39	14,81± 1,34	P <sub>1-2,3,4,5,6</sub> <0,01 P <sub>2,3,4,5-7,8</sub> <0,01
В-Лф. (10 <sup>9</sup> /л)	0,206± 0,02	0,13± 0,02	0,12± 0,06	0,11± 0,06	0,07± 0,05	0,11± 0,02	0,08± 0,01	0,12± 0,01	P <sub>1-2,3,4,5,6,7,8</sub> <0,01 P <sub>2,5,7</sub> <0,01
В-Лф, %	11,75± 0,88	7,81± 0,81	6,83± 0,11	6,01± 0,96	6,19± 0,74	6,11± 0,98	6,90± 0,92	7,55± 0,93	P <sub>1-2,3,4,5,6,7,8</sub> <0,01

При сравнительном анализе показателей иммунного статуса в группах ВГС/ВИЧ-инфекции и ВГС-моноинфекции выявлены исходно достоверно более

низкие уровни CD4+клеток ( $p<0,001$ ), NK-клеток ( $p<0,01$ ), В-Лф. ( $p<0,001$ ), повышенные уровни CD8+лимфоцитов ( $p<0,001$ ) у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией, сохраняющиеся на всех сроках наблюдения. В динамике наблюдалось снижение числа CD4+, CD8+ клеток в обеих группах наблюдения, не достигающее значений здоровых лиц к 4 неделе наблюдения, за исключением CD8+клеток в группе ВГС-моноинфекции (рис. 5.55 и 5.56).

Уровни ИФН $\gamma$ , исходно сниженные в обеих группах, с 4 недели лечения нарастали в группе ВГС/ВИЧ-инфекции, превышая показатели в группе ВГС-моноинфекции ( $p<0,001$ ). В периоде наблюдения уровни данного цитокина возросли в группе ВГС-моноинфекции, приблизившись к показателям группы ВГС/ВИЧ-инфекции, и к 24 неделе наблюдения оставались значительно повышенными без достоверных различий между группами (рис. 5.57).

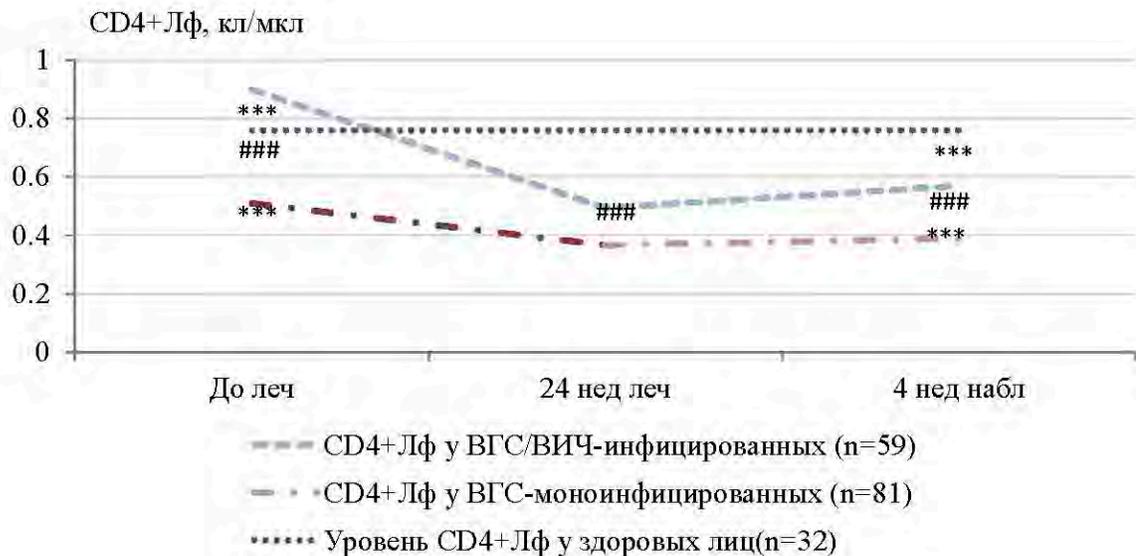


Рис. 5.55 Динамика числа CD4+ лимфоцитов в группах ВГС/ВИЧ-инфекции и ВГС-моноинфекции до, в течение и через 4 недели ПВТ

Примечание: \*\*\* $p<0,001$  различия показателей в динамике; ###  $p<0,001$  - по сравнению с показателями другой группы.

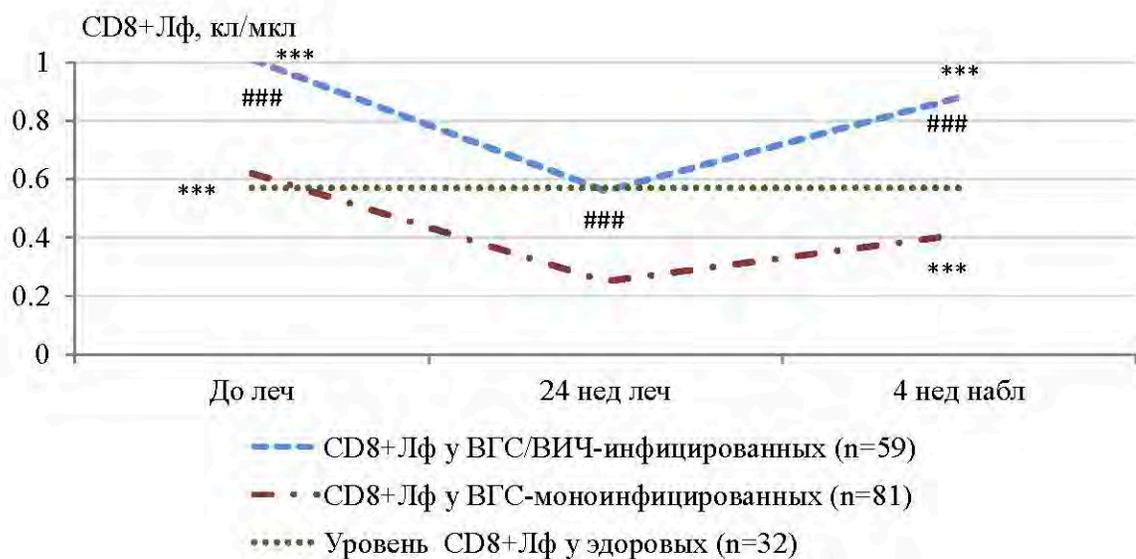


Рис. 5.56 Динамика числа CD8+ лимфоцитов в группах ВГС/ВИЧ-инфекции и ВГС-моноинфекции до, в течение и через 4 недели ПВТ

Примечание: \*\*\* $p < 0,001$  различия показателей в динамике; ###  $p < 0,001$  - по сравнению с показателями другой группы.

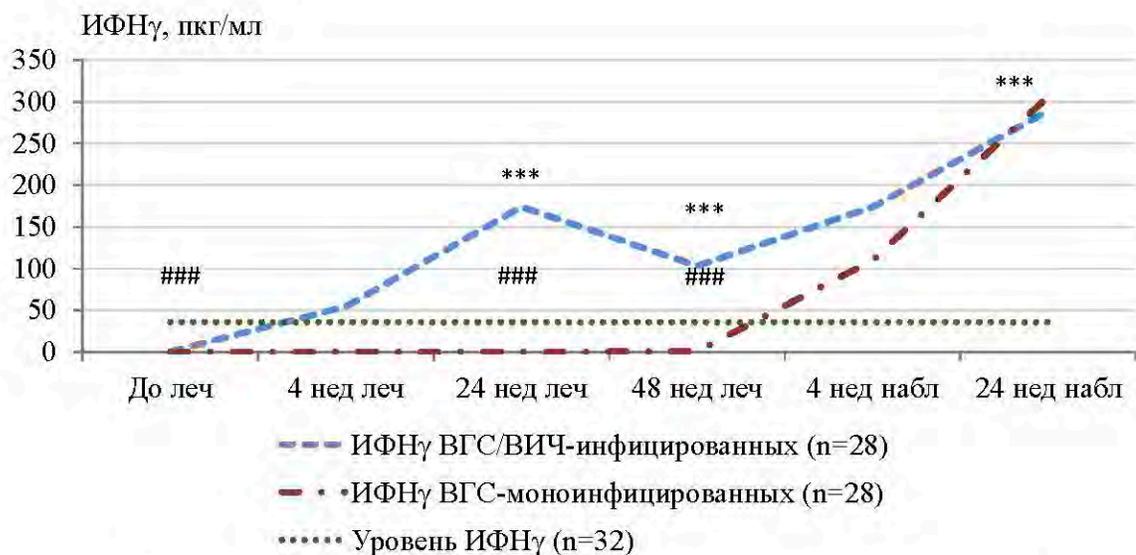


Рис. 5.57 Динамика уровней интерферона-гамма в группах ВГС/ВИЧ-инфекции и ВГС-моноинфекции до, в течение и через 24 недели ПВТ

Примечание: \*\*\* $p < 0,001$  различия показателей в динамике; ###  $p < 0,001$ - по сравнению с показателями другой группы.

Динамика ИЛ-1 $\beta$  в группе ВГС/ВИЧ-инфекции характеризовалась скачкообразным повышением на 4 неделе наблюдения ( $p < 0,001$ ), с последующим равномерным снижением на фоне терапии и в периоде наблюдения (рис. 5.58).

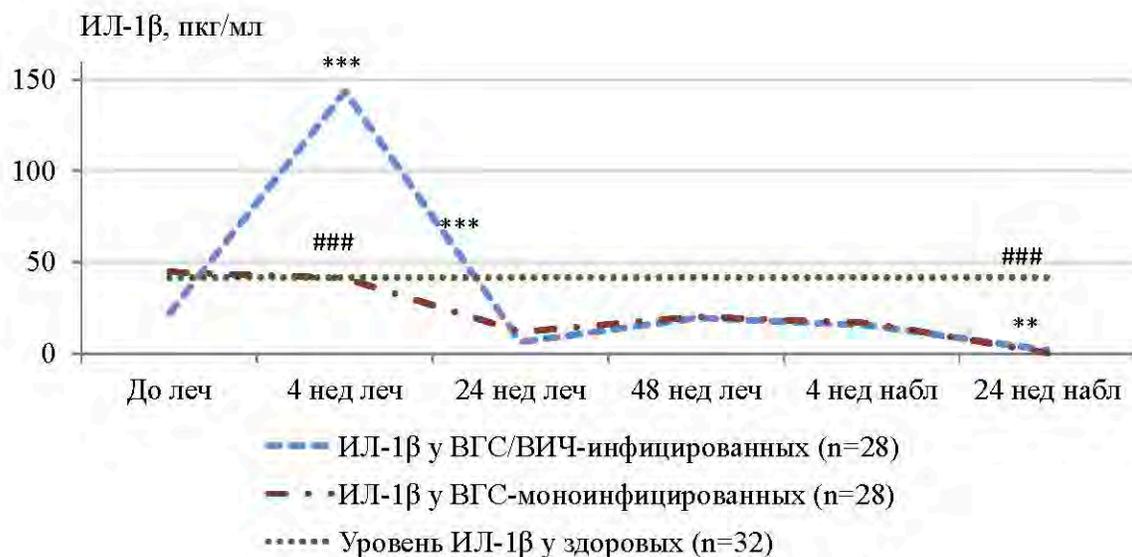


Рис. 5.58 Динамика уровней ИЛ-1 $\beta$  в группах ВГС/ВИЧ-инфекции и ВГС-моноинфекции до, в течение и через 24 недели ПВТ

Примечание: \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  различия показателей в динамике; ###  $p < 0,001$  - по сравнению с показателями другой группы.

В группе ВГС-моноинфекции уровни данного цитокина также снижались, и к 24 неделе наблюдения были достоверно ниже уровней пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией ( $p < 0,01$ ).

Уровни ИЛ-10 в сравниваемых группах (рис. 5.59) показали схожую динамику, лишь на сроке 48 недель лечения выявлено повышение ИЛ-10 в группе ВГС-моноинфекции по сравнению с группой ВГС/ВИЧ-инфекции ( $p < 0,01$ ).

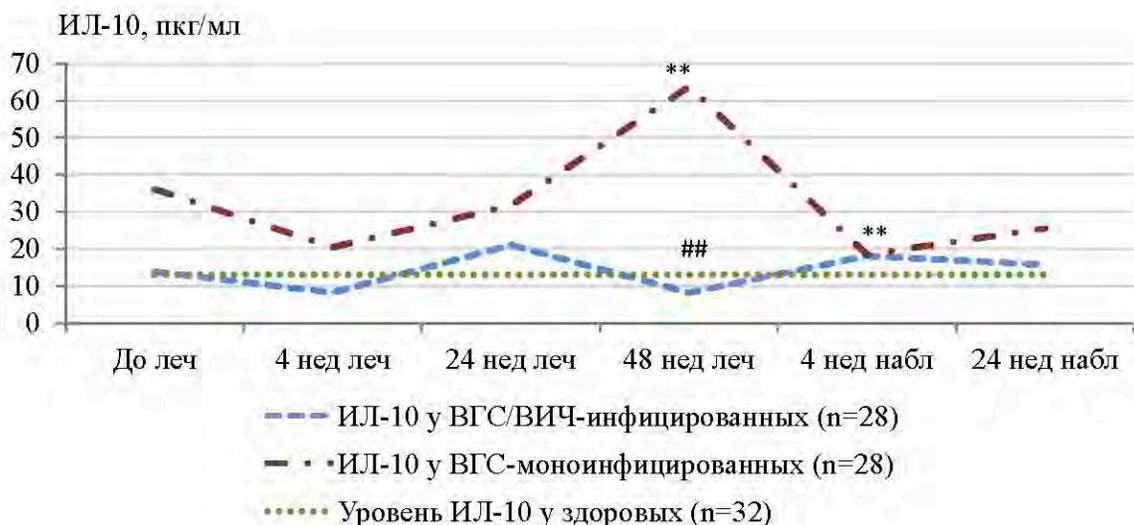


Рис. 5.59 Динамика уровней интерлейкина-10 в группах ВГС/ВИЧ-инфекции и ВГС-моноинфекции до, в течение и через 24 недели ПВТ

Примечание: \*\* $p < 0,01$  различия показателей в динамике; ##  $p < 0,01$  - по сравнению с показателями другой группы.

Таким образом, сочетанная ВГС/ВИЧ-инфекция характеризуется более ранним повышением уровней ИФН $\gamma$ , поздним и менее выраженным снижением уровней ИЛ-1 $\beta$  на фоне достоверного снижения CD4 $^+$ , повышением CD8 $^+$ -клеток по сравнению с данными группы ВГС-моноинфекции.

### 5.2.1 Противовирусная эффективность с учетом прогностических критериев иммунного и цитокинового статусов при лечении ХГС у пациентов с ВГС моно- и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями

В группе ВГС моноинфекции РВО наблюдался у 68 (84%) пациентов, СВО достигнут у 76 (94%) пациентов, все «неответчики» имели генотип 1. У 6 (7%) пациентов с «не 1 генотипом» без РВО получен СВО. Изменения цитокинового статуса у пациентов, не достигших СВО, характеризовались более резкими колебаниями концентраций, при том, что сами эти изменения были однонаправленны с группой, ответившей на терапию. Так, у данных пациентов (n=5) наблюдалось более раннее и выраженное снижение ИЛ-1 $\beta$ , повышение уровней ИФН $\gamma$ , ИЛ-10. Вероятно, дисбаланс иммунного ответа с гиперактивной

реакцией на инфекционный агент, сопровождающейся неадекватным выбросом эндогенных иммуномодуляторов, не позволил данной группе пациентов ответить на ПВТ. Исходя из этой гипотезы, мы исследовали показатели иммунного статуса пациентов в зависимости от вирусологического ответа (табл. 5.64). Динамика абсолютных и относительных уровней CD4+-лимфоцитов у пациентов характеризовалась снижением абсолютных значений на фоне терапии в 1,4 раза ( $p<0,01$ ), с последующим возвращением к области значений здоровых лиц после отмены терапии; у пациентов, не достигших СВО, уровни CD4+ клеток не снижались на фоне ПВТ. Абсолютные показатели CD8+-лимфоцитов до лечения они были в пределах значений здоровых лиц у ответчиков, у неответчиков же они были в 1,4 раза ниже ( $p<0,01$ ).

Таблица 5.64

Показатели иммунного статуса у пациентов ВГС-моноинфекцией в зависимости от вирусологического ответа до, в течение и через 4 недели ПВТ

Показатели	здоровые n=52	До леч	24 нед ПВТ	4 нед набл	P
	1	2	3	4	
CD4+ ( $10^9/\mu$ )					
1). n=76	0,76±0,04	0,91±0,07	0,53±0,04**	0,57±0,04	$P_{2,3-4}<0,01$
2). n=5		0,77±0,14	0,72±0,12	0,54±0,06	$P_{2,3-4}<0,01$
CD4+, %					
1). n=76	42,59±1,14	38,81±1,78	41,83±1,35	42,08±2,10	
2). n=5		45,00±4,30	46,00±4,38	43,33±1,36	
CD8+ ( $10^9/\mu$ )					
1). n=76	0,57±0,03	0,62±0,04	0,30±0,02**	0,35±0,02	$P_{2,3-4}<0,01$
2). n=5		0,41±0,06* ##	0,43±0,17*	0,31±0,08 ##	$P_{2,3-4}<0,01$
CD8+, %					
1). n=76	30,81±1,21	27,31±1,21	23,80±1,13	24,96±0,92	
2). n=5		26,60±3,75	25,00±5,53	24,00±4,02	
CD16+ ( $10^9/\mu$ )					
1). n=76	0,265±0,02	0,33±0,03	0,24±0,02	0,25±0,03	
2). n=5		0,13±0,03** ###	0,22±0,04	0,22±0,02	
CD16+ %					
1). n=76	14,41±1,14	15,52±1,79	19,80±1,44 *	18,32±2,06	$P_{2,3-4}<0,01$
2). n=5		9,00±2,65* ##	14,75±2,01 ##	18,66±2,37	$P_{2,3-4}<0,01$
В-Лф ( $10^9/\mu$ )					
1). n=76	0,206±0,02	0,27±0,03	0,10±0,01*	0,15±0,01*	$P_{2,3-4}<0,01$
2). n=5		0,21±0,01	0,16±0,04*	0,12±0,02	$P_{2,3-4}<0,01$
В-Лф %					
1). n=76	11,75±0,883	10,30±0,64	7,63±0,64	11,20±0,73	
2). n=5		9,60±1,58	10,00±2,59	10,67±2,99	

Примечания: 1). – группа пациентов, достигших СВО; 2). – группа пациентов, не достигших СВО.

\* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  – по сравнению с показателями здоровых лиц.

# $p<0,05$ , ##  $p<0,01$ , ###  $p<0,001$  – между группами в зависимости от вирусологического ответа на ПВТ.

На фоне ПВТ наблюдалось снижение этих показателей в обеих группах, однако в периоде наблюдения различие между группами сохранялось, и у пациентов, не ответивших на терапию, оставались сниженные значения абсолютного содержания CD8+ клеток в 1,8 раз ( $p < 0,01$ ) по сравнению с уровнями здоровых лиц. В разделе 4.2.1 при анализе терапии сопровождения комбинированного лечения ХГС мы также отмечаем эту тенденцию – «неответчики» имели достоверно низкие показатели CD8+ лимфоцитов (как абсолютных, так и относительных) до и после лечения.

Абсолютные значения содержания НК-клеток на фоне лечения колебались незначительно, однако в группе неответчиков этот показатель был достоверно, в 2,5 раза ниже ( $p < 0,001$ ). Динамика относительных показателей НК-клеток характеризовалась повышением в обеих группах, в 1,3 раза у ответчиков, и в 1,6 раз у неответчиков ( $p < 0,05$ ), с достоверностью различий между группами  $p < 0,01$ . После окончания ПВТ данный показатель приближался к значениям здоровых лиц.

Уровни В-лимфоцитов в обеих группах до лечения были несколько ниже значений здоровых лиц. На фоне терапии абсолютное содержание данных клеток снижалось – в 2,7 раз у пациентов, ответивших на терапию, и в 1,3 раза у «неответчиков» ( $p < 0,05$ ), в то время как изменения относительных показателей были недостоверны. В периоде наблюдения сохранялось снижение абсолютного числа В-лимфоцитов в обеих группах ( $p < 0,05$ ), хотя и менее значительное, что, вероятно, свидетельствует о тенденции к нормализации данного показателя после отмены терапии.

Таким образом, у пациентов, не достигших СВО, наблюдались значимые изменения клеточного иммунного статуса – снижение уровней CD8+лимфоцитов, абсолютных и относительных показателей НК-клеток.

В группе ВГС/ВИЧ инфекции РВО получен у 82% пациентов с 1 генотипом и 96% пациентов с не 1 генотипом, что позволило получить СВО у 65% и 96% пациентов соответственно (рис. 5.60).



Рис. 5.60 Динамика вирусологического ответа на ПВТ ХГС в группе с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции

Цитокиновый профиль у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, не ответивших на лечение ( $n=8$ ), характеризовался исходно более низкими уровнями всех исследуемых цитокинов. Кроме того, в отличие от пациентов, ответивших на терапию, у «неответчиков» уровни ведущих цитокинов практически не изменялись в динамике, оставаясь монотонно низкими на различных сроках ПВТ и наблюдения. Отсутствие колебаний концентраций цитокинов на фоне лечения у данных пациентов может свидетельствовать о глубоком истощении клеточного иммунитета, когда организм в состоянии обеспечить только базальный уровень секреции эндогенных иммуномодуляторов, и не обеспечивает адекватный ответ на внешние стимулы, как ПВТ ВГС-инфекции. Эти данные подтверждаются исследованием клеточных факторов иммунитета пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией в зависимости от ответа на терапию (табл. 5.65; рис.5.61 и 5.62).

При исследовании клеточных факторов иммунитета в зависимости от вирусологического ответа на ПВТ выявлены достоверные различия. Так, группа неответчиков характеризовалась достоверно более низкими исходными абсолютными показателями  $CD4^+$ клеток (в 1,2 раза по сравнению с ответчиками ( $p<0,01$ )), что сопровождалось снижением ИРИ (в 1,4 раза по сравнению с ответчиками ( $p<0,01$ )).

Таблица 5.65  
Показатели иммунного статуса пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией в зависимости от вирусологического ответа на ПВТ ХГС (группа 1 – «ответчики», группа 2 – «неответчики»), группа 2 – «неответчики»

Показатели	«ответчики», группа 1							
	Здоровые	До леч	4 нед. леч	12 нед. ПВТ	24 нед. ПВТ	48 нед. ПВТ	4 нед. набл	24 нед. набл
	1	2	3	4	5	6	7	8
CD3+ (10 <sup>9</sup> /л)								
Группа 1 (n=51)	1,62±0,02	1,62±0,12	1,39±0,24	0,81±0,09***	0,87±0,05***	0,97±0,18**	1,49±0,27	1,56±0,16
Группа 2 (n=8)		1,68±0,17	1,45±0,30	0,71±0,17***	1,25±0,19**	1,18±0,59**	1,27±0,18**	1,30±0,23
CD4+ (10 <sup>9</sup> /л)								
Группа 1 (n=51)	0,76±0,04	0,52±0,03***	0,53±0,05***	0,40±0,05***	0,38±0,02***	0,37±0,03***	0,40±0,04***	0,46±0,04***
Группа 2 (n=8)		0,44±0,03***##	0,54±0,07***	0,26±0,06***	0,30±0,06***	0,25±0,19*	0,29±0,31**	0,36±0,08***
CD4+, %								
Группа 1 (n=51)	42,59±1,14	27,25±1,14***	31,32±1,88***	31,21±1,94***	32,61±1,52***	30,18±2,42***	25,60±2,03***	25,26±1,73***
Группа 2 (n=8)		25,86±2,75***	30,00±2,35***	28,00±3,98***	24,83±4,06***	25,17±5,06	22,63±4,96	21,33±3,03***
CD8+ (10 <sup>9</sup> /л)								
Группа 1 (n=51)	0,57±0,03	1,00±0,03***	0,85±0,10**	0,55±0,07	0,54±0,05	0,66±0,09*	0,85±0,08**	1,07±0,09***
Группа 2 (n=8)		1,03±0,14***	0,86±0,24**	0,45±0,12	0,70±0,19	1,08±1,15	1,02±1,42	1,10±0,26***
CD8+, %								
Группа 1 (n=51)	30,81±1,21	50,11±1,68***	49,42±2,44***	42,48±2,11***	41,60±1,76***	42,46±3,85***	50,95±2,66***	56,77±1,84***
Группа 2 (n=8)		56,00±4,17***	42,50±1,82***##	46,50±3,83***	49,50±4,49***	48,11±3,09	50,1±2,09	60,67±4,72***
ИРИ								
Группа 1 (n=51)	1,49±0,14	0,63±0,05***	0,69±0,08***	0,90±0,09***	0,92±0,09***	0,86±0,14***	0,61±0,08***	0,45±0,04***
Группа 2 (n=8)		0,44±0,08***##	0,65±0,07***	0,63±0,13***	0,57±0,15***#	0,52±0,15***#	0,45±0,08***#	0,37±0,07***
CD16+ (10 <sup>9</sup> /л)								
Группа 1 (n=51)	0,265±0,02	0,16±0,03**	0,15±0,04**	0,16±0,05**	0,14±0,01***	0,21±0,03**	0,22±0,04**	0,27±0,09**
Группа 2 (n=8)		0,17±0,05**	0,16±0,04**	0,17±0,06**	0,18±0,08**	0,16±0,08**	0,17±0,05**	0,18±0,03**
CD16+, %								
Группа 1 (n=51)	14,41±1,14	10,06±1,52*	9,96±1,16*	10,16±1,33*	14,39±1,50	12,76±1,52*	15,30±2,66	15,01±2,01
Группа 2 (n=8)		9,75±2,65*	9,63±1,85*	10,05±2,65*	11,65±1,65*	10,17±2,21*	9,98±2,01*	10,98±2,26*
В-Лф (10 <sup>9</sup> /л)								
Группа 1 (n=51)	0,206±0,02	0,15±0,03*	0,07±0,01**	0,06±0,01**	0,11±0,51**	0,08±0,01**	0,09±1,01**	0,08±0,11**
Группа 2 (n=8)		0,08±0,02**#	0,10±0,03**	0,8±0,08**	0,10±0,53**	0,11±0,01**	1,03±0,81**	0,09±1,05**
В-Лф, %								
Группа 1 (n=51)	11,75±0,88	8,47±0,89*	6,01±0,24**	6,28±1,21**	6,48±0,71**	5,99±0,81**	5,90±0,92**	6,14±1,91**
Группа 2 (n=8)		5,00±1,27***##	8,44±1,12**	8,44±1,55**	8,29±1,71**	8,25±1,63**	6,95±0,96**	6,16±0,16**

Примечание: группа 1 – «ответчики», группа 2 – «неответчики»; \*p<0,05, \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001 – по сравнению с показателями здоровых лиц  
# p<0,05, ## p<0,01, ### p<0,01 – между группами в зависимости от вирусологического ответа на ПВТ

Низкое CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> соотношение в настоящее время связывают с иммунной активацией и более высокой заболеваемостью не СПИД-ассоциированными болезнями на фоне АРВТ (Serrano-Villar S, et al., 2014), что возможно будет связано с неэффективным лечением ВИЧ-инфекции у пациентов с ВГС/ВИЧ – "неответчиков" на ПВТ ВГС-инфекции и низким ИРИ. У исследованных второй группы были ниже исходные показатели В-лимфоцитов (абсолютные в 1,9 раз ( $p < 0,05$ ), относительные – в 1,7 раз ( $p < 0,01$ ) по сравнению с данными первой группы). На фоне терапии сохранялись различия ИРИ (ниже в 1,6 раз у неответчиков ( $p < 0,01$ )), различия других показателей были недостоверны, хотя выявлялась тенденция более низких значений Т-хелперов, более высоких значений CD8<sup>+</sup> клеток на фоне терапии и в периоде наблюдения. Эти данные поддерживают тезис о том, что более глубокие нарушения клеточного звена иммунитета, имеющего ключевое значение в противовирусной защите, с соответственно неадекватной выработкой эндогенных иммуномодуляторов у данных пациентов не позволило им достигнуть СВО на ПВТ ХГС.

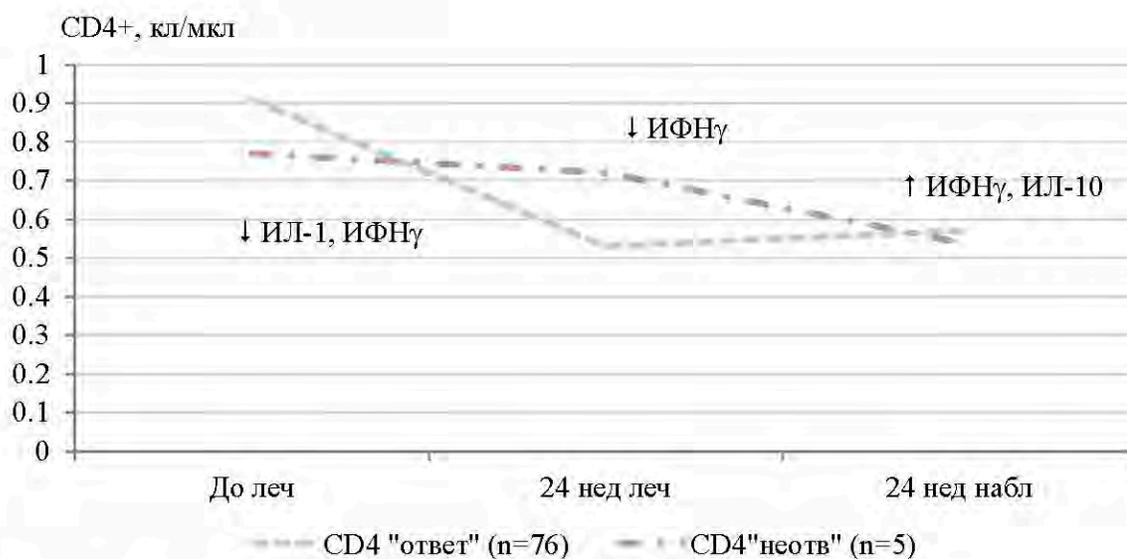


Рис. 5.61 Изменения цитокинового статуса пациентов ВГС-моноинфекцией на фоне ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем CD4-клеток в зависимости от ответа на лечение

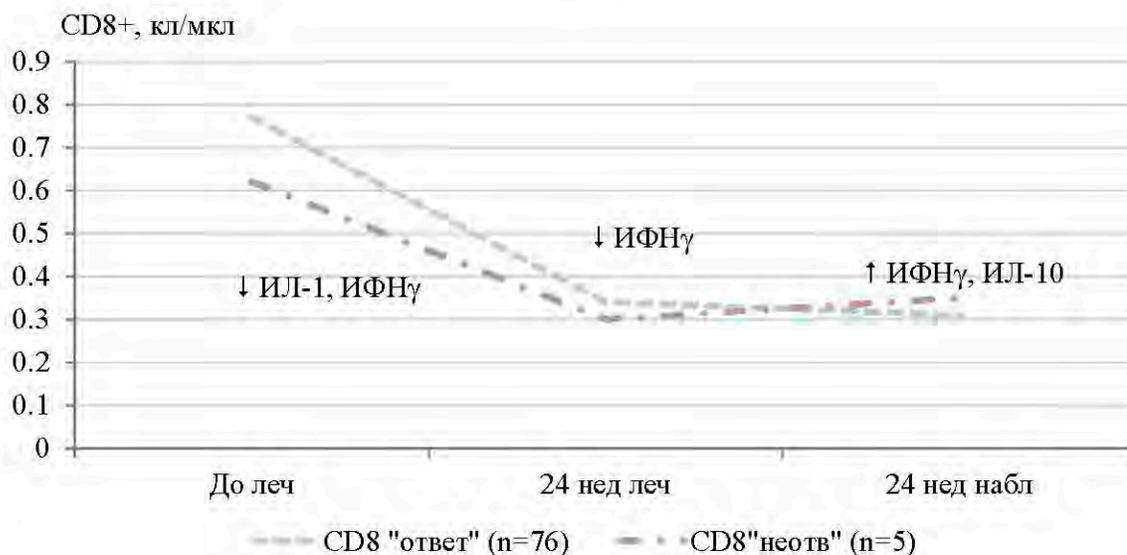


Рис. 5.62 Изменения цитокинового статуса пациентов ВГС-моноинфекцией на фоне ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем CD8-клеток в зависимости от ответа на лечение

Таким образом, у пациентов ВГС-моноинфекцией на фоне ПВТ отмечалось статистически значимое снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  и повышение уровня противовоспалительного – ИФН $\gamma$ . В иммунном статусе отмечалась Т-клеточная дисфункция (снижение абсолютного числа CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов) на фоне активации NK-клеток и торпидности В-лимфоцитов.

Цитокиновый и иммунный ответ пациентов, не ответивших на ПВТ, характеризуется более ранним и выраженным повышением уровня ИФН $\gamma$  и снижением ИЛ-1 $\beta$ , повышенными уровнями ИЛ-10, а также более низкими значениями CD8+, NK-клеток. Данные изменения могут свидетельствовать о более выраженном нарушении клеточного звена иммунитета, в частности, сдвиге иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2 типа, а также неадекватном синтезе Th-1 цитокинов, что приводит к дисбалансу иммунной системы и не позволяет элиминировать вирус.

Достоверное иммуномодулирующее действие ПВТ ХГС в отношении субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+, ИРИ), NK-клеток у пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией сопровождается значимым повышением уровня цитокинов -

ИФН $\gamma$  и ИЛ-10, снижением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  на фоне проведения лечения ХГС и в периоде диспансерного наблюдения после курса ПВТ (рис. 5.63, 5.64), что в конечном итоге способствует снижению уровня РНК ВИЧ и РНК ВГС (СВО достигнут у 45% пациентов с 1 генотипом и 96% пациентов с не 1 генотипом).

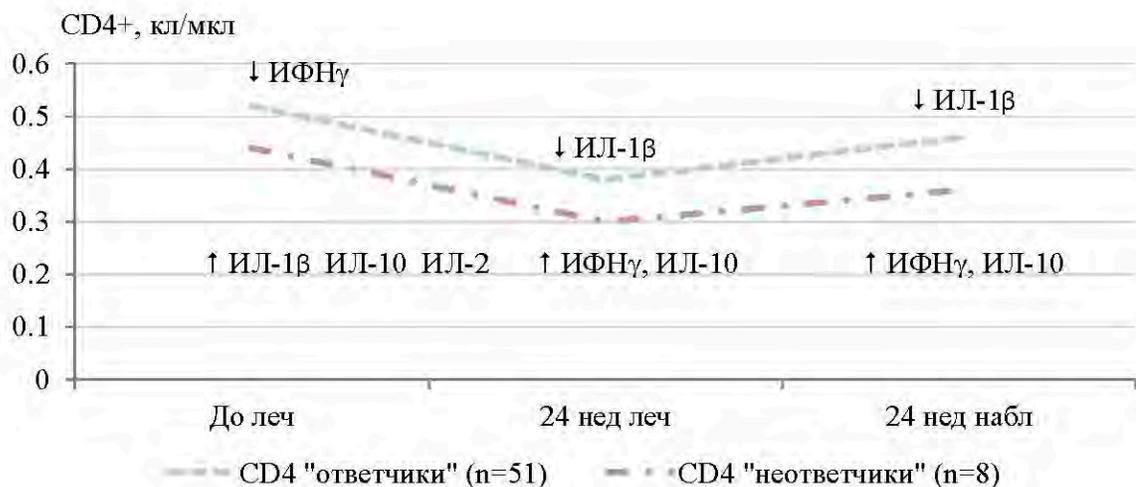


Рис. 5.63 Изменения цитокинового статуса пациентов ВГС/ВИЧ-инфекцией на фоне ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем CD4-клеток в зависимости от ответа на лечение

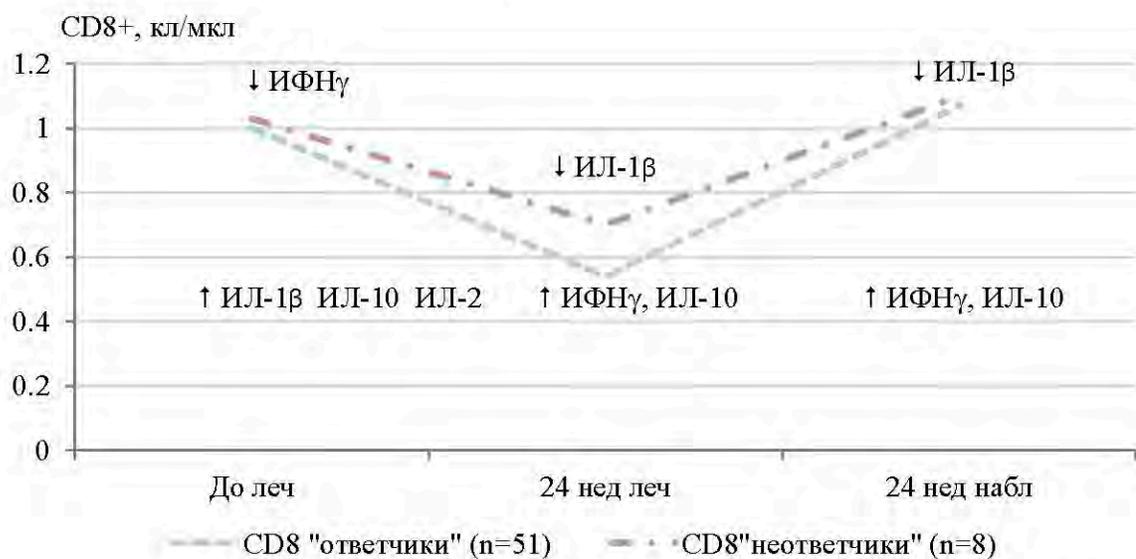


Рис. 5.64 Изменения цитокинового статуса пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией на фоне ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем CD8-клеток в зависимости от ответа на лечение

Отсюда, целесообразным является дополнительное включение в комплекс мониторинга ПВТ ВГС-инфекции маркеров формирования специфического иммунного ответа – ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$  с учетом числа лимфоцитов - CD4+, CD8+, ИРИ, NK-клеток, В-лф.

#### Глава. 5.2.2. Цитокиновый статус и показатели СОЭ при ПВТ ХГС у моноинфицированных-ВГС и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями

У моноинфицированных-ВИЧ пациентов, не получающих антиретровирусную терапию, наблюдается хроническое высокоактивное воспаление и активация Т-лимфоцитов, что определяет скорость прогрессирования заболевания. Недавние исследования показали более высокие уровни Т-клеточной активации у пациентов с сочетанной инфекцией по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными пациентами, в том числе и у получающих АРВТ (Gonzalez V.D. et al., 2009; Kovacs A. et al., 2010). Хроническая иммунная активация может приводить к иммунной дисфункции и продукции цитокинов, вызывая усиление репликации ВИЧ, ВГС и снижение уровней Т-клеток (Kovacs A. et al., 2010). Большинство типов печеночных клеток, включая купферовские и гепатоциты, либо сами синтезируют цитокины, либо отвечают на их стимулы изменением метаболизма. У пациентов с прогрессирующим поражением печени баланс между цитокинами изменяется, что препятствует естественному контролю организма над воспалением и фиброгенезом. СОЭ также отражает активацию иммунитета и соответствует уровню воспалительных цитокинов, которые при ВИЧ-инфекции имеют повышенные показатели. Некоторые исследования показали, что уровни СОЭ могут быть использованы для мониторинга клинического, иммунологического и вирусологического статуса ВИЧ-инфицированных, другие авторы не согласны (Kapiga S.H. et al., 2000; Lefrère J.J. et al., 1988; Ndakotsu M.A. et al., 2009; Schwartländer B. et al., 1993; Vázquez E.G. et al., 2001). Хотя крупных исследований по изучению СОЭ как независимого показателя (Lowe D.M., 2010) или его соответствия с уровнем цитокинов не опубликовано ни при ВИЧ-инфекции, ни при

сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ. Под наблюдением находились 40 пациентов в возрасте  $30,0 \pm 0,8$  лет (диапазон 23–53 лет), из них 29 (74%) мужчин и 11 (26%) женщин с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ. Все пациенты были «наивными»: ранее не получали АРВТ и ПВТ ВГС-инфекции. Длительность инфицирования составила: ВГС –  $7,21 \pm 0,34$  года (диапазон 1–11 лет), ВИЧ –  $6,68 \pm 0,43$  лет (диапазон 1–10 лет). ВН РНК ВГС до лечения была низкой (400–330 000 МЕ/мл) у 32% пациентов, высокой – у 68% (404 800–13 500 000 МЕ/мл). По генотипам ВГС пациенты распределились практически поровну: генотип 1a/1b – 21 (52%), 2a/3a – 19 (48%) больных. Исходный уровень сывороточной АЛАТ был низким ( $<3N$ ) у 18 (44%) пациентов, умеренно повышенным (3–5N) – у 12 (30%) и высоким ( $>5N$ ) – у 10 (26%) больных (среднее значение у здоровых лиц  $23,19 \pm 9,93$  ед/л). ВН РНК ВИЧ была низкой (150–7700 коп/мл) у 21 (52%) пациента, средней (14 000–83 000 коп/мл) – у 19 (48%). Исследуемые находились в 3-й (23 человека – 57%) и 4А-стадии (17 человек – 43%) заболевания. Уровень CD4+-клеток составил 350–500 кл/мкл у 20 (50%) пациентов и более 500 кл/мкл – также у 20 (50%) больных. Антинуклеарные антитела не обнаруживались, уровни антимикросомальных и антимитохондриальных антител повышены не были –  $2,94 \pm 0,55$  Ед/л (0–7,55) и  $4,005 \pm 0,39$  МЕ/мл (1,985–6,07), соответственно. В исследование не включались лица с аутоиммунными и другими хроническими декомпенсированными системными заболеваниями; пациенты с микст-гепатитами, с циррозом печени, а также имеющие степень фиброза больше F3 (по результатам фиброэластометрии по шкале METAVIR); больные с алкогольной болезнью или принимающие алкоголь, психоактивные вещества в течение последних 6 месяцев до начала лечения, с нейтропенией  $<1500$  кл/мкл, тромбоцитопенией  $<90$  тыс. кл/мкл, низкой концентрацией гемоглобина (для женщин –  $<120$  г/л, для мужчин –  $<130$  г/л), а также беременные и кормящие женщины.

Показатели цитокинового статуса (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ ) определялись в сыворотке крови на сроках - до лечения, через 4, 24, 48 нед. терапии, а также через 4 и 24 нед. после окончания лечения. Все пациенты получали ПВТ ВГС – Пег-ИФН- $\alpha 2a$  180 мкг/нед и рибавирин (в зависимости от генотипа ВГС

– 800–1200 мг/сут) с длительностью курса лечения 48 недель. Анти-ВГС терапию отменяли при обнаружении РНК ВГС в ПЦР на 24-й неделе лечения. Мониторинг ПВТ проводился на сроках до лечения, через 4, 12, 24, 48 нед терапии, а также через 4, 12 и 24 нед после окончания лечения.

РВО получен у 84% пациентов с генотипами 1a/1b и у 100% пациентов с 2a/3a генотипами, что позволило получить СВО у 45 и 96% больных, соответственно. На фоне ПВТ ХГС ни один из пациентов не перешел на АРВТ. Был проведен анализ динамики показателей цитокинов и СОЭ в двух группах: получивших СВО (1-я группа) и не ответивших на лечение (2-я группа); во вторую не вошли пациенты (n=8), выбывшие из-за низкой приверженности с 12 нед. ПВТ (табл.5. 66).

Таблица 5.66

Уровень определения СОЭ до лечения и на фоне ПВТ ХГС у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией

Показатель (мм/ч)	До ПВТ	Период ПВТ, нед				Период наблюдения, нед	
		4	12	24	48	4	24
СОЭ (n = 40)	6,75 ± 1,21 (n = 40)	16,31 ± 2,12*** (n = 36)	17,33 ± 2,37*** (n = 36)	16,30 ± 2,41*** (n = 29)	17,8 ± 2,77*** (n = 25)	12,15 ± 2,09** (n = 15)	8,71 ± 2,06 (n = 30)
СОЭ в группе 1 (n = 27)	6,71 ± 0,88 (n = 27)	16,39 ± 2,45*** (n = 26)	18,34 ± 2,38*** (n = 27)	19,36 ± 2,97*** (n = 24)	18,09 ± 4,66*** (n = 20)	13,06 ± 2,3** (n = 10)	8,33 ± 2,37 (n = 25)
СОЭ в группе 2 (n = 13)	6,27 ± 0,47 (n = 13)	21,0 ± 4,09*** (n = 10)	20,33 ± 3,44*** (n = 9)	14,05 ± 0,84*** (n = 5)	15,01 ± 2,21*** (n = 5)	11,9 ± 0,24** (n = 5)	8,52 ± 2,45 (n = 5)

Примечание: группа 1 – достигшие СВО, группа 2 – пациенты без СВО; \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001 – в сравнении с показателями до начала ПВТ.

До лечения уровень СОЭ достоверно не отличался ни в одной из групп от такового у здоровых лиц (7,0±0,6 мм/ч). При оценке СОЭ при ПВТ ВГС-инфекции на всех сроках лечения (p<0,001) и 4-й нед. наблюдения отмечалось достоверное повышение (p<0,01) показателя по сравнению с данными до начала ПВТ. На 24-й нед. наблюдения уровень СОЭ достоверно не отличался от уровня перед началом лечения. Такая тенденция (рис. 5.65) наблюдалась у достигших СВО и не ответивших на терапию пациентов, без достоверных различий между группами.

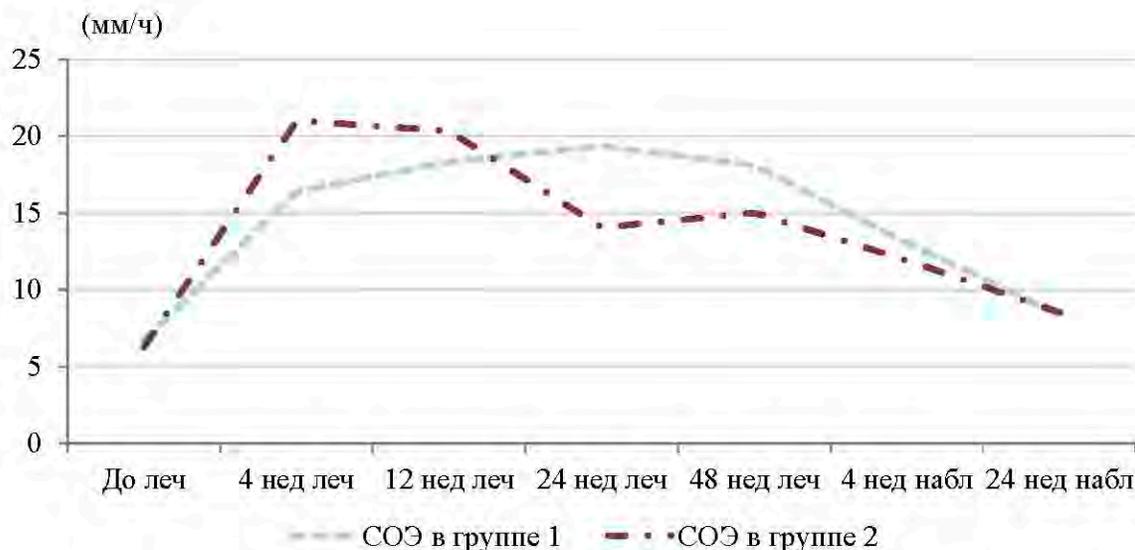


Рис. 5.65 Уровни СОЭ до, на фоне и после окончания ПВТ ХГС у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией в зависимости от ответа на лечение

Примечание: группа 1 – достигшие СВО, группа 2 – пациенты без СВО.

До лечения уровень ИЛ-1 $\beta$  в группе не ответивших был достоверно выше ( $p < 0,001$ ), а на 24-й и 48-й нед. ПВТ – ниже по сравнению с показателями ответивших ( $p < 0,001$ ). В периоде наблюдения показатель сохранялся сниженным по сравнению с данными до лечения в обеих группах независимо от результата ПВТ (табл. 5.67). ИФН $\gamma$  повышался в обеих группах с 24-й недели лечения, но у не ответивших далее на всех сроках сохранялся достоверно низким по сравнению с показателями здоровых лиц ( $35,7 \pm 7,2$  пкг/мл,  $p < 0,001$ ) и с ответившими на терапию. ИЛ-10 повышался у пациентов обеих групп по сравнению с уровнем до ПВТ без достоверных различий между группами. Изначально повышенный уровень ИЛ-2 у пациентов обеих групп по сравнению со здоровыми резко снижался на 4-й неделе лечения, повышаясь далее на фоне ПВТ в обеих группах с достоверной разницей между 1-й и 2-й группами ( $p < 0,01$ - $p < 0,001$ ), нормализуясь к сроку СВО в 1-й группе и сохраняясь на достоверно более низком уровне во 2-й группе по сравнению со здоровыми людьми и ответившими пациентами ( $p < 0,01$ ).

Уровни цитокинов до, на фоне и после окончания ПВТ ХГС у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией

Показатель (пкг/мл)	До ПВТ	Период ПВТ, нед			Период наблюдения, нед		Достоверность (p)
		4	24	48	4	24	
		1	2	3	4	5	
ИЛ-1β:							
группа 1	16,81 ± 3,27	65,28 ± 38,85	16,21 ± 13,09	29,29 ± 19,55	0,301 ± 0,09	0,125 ± 0,01	p <sub>1-2,4,5,6</sub> < 0,001
группа 2	45,44 ± 12,5###	42,17 ± 13,9	0,25 ± 0,05###	0,162 ± 0,05###	0,15 ± 0,02	0,14 ± 0,02	p <sub>1-3,4,5,6</sub> < 0,001
ИФН-γ:							
группа 1	0,32 ± 0,11	0,31 ± 0,11	103,95 ± 0,01	109,53 ± 53,6	232,2 ± 67,8	140,69 ± 89,9	p <sub>1-3,4,5,6</sub> < 0,001
группа 2	0,18 ± 0,004	0,18 ± 0,06	215,75 ± 66,9###	0,728 ± 0,17###	0,651 ± 0,14###	0,909 ± 0,26###	p <sub>1-3,4,5,6</sub> < 0,001
ИЛ-10:							
группа 1	7,52 ± 1,07	26,35 ± 14,72	22,49 ± 6,05	16,81 ± 4,27	15,88 ± 1,27	16,81 ± 3,27	p <sub>1-2,3,4,5,6</sub> < 0,01
группа 2	9,27 ± 0,02	28,34 ± 8,76	22,13 ± 7,20	15,44 ± 2,53	15,84 ± 2,53	15,40 ± 1,23	p <sub>1-2,3,4,5,6</sub> < 0,01
ИЛ-2:							
группа 1	44,44 ± 7,32	2,857 ± 0,32	19,69 ± 1,35	39,8 ± 3,97	43,96 ± 23,7	29,17 ± 4,12	p <sub>1-2</sub> < 0,001
группа 2	42,32 ± 5,8	3,77 ± 0,42	12,17 ± 1,45*	9,352 ± 2,87###	16,6 ± 2,17##	8,88 ± 2,90###	p <sub>1-3,6</sub> < 0,01 p <sub>1-2,3,4,5,6</sub> < 0,001

Примечание: группа 1 – достигшие СВО, группа 2 – пациенты без СВО; ##p < 0,01, ###p < 0,001 – сравнение показателей между группами 1 и 2.

ИФНγ повышался в обеих группах с 24-й недели лечения, но у не ответивших далее на всех сроках сохранялся достоверно низким по сравнению с показателями здоровых лиц (35,7±7,2 пкг/мл, p<0,001) и с ответившими на терапию. ИЛ-10 повышался у пациентов обеих групп по сравнению с уровнем до ПВТ без достоверных различий между группами. Изначально повышенный уровень ИЛ-2 у пациентов обеих групп по сравнению со здоровыми резко снижался на 4-й неделе лечения, повышаясь далее на фоне ПВТ в обеих группах с достоверной разницей между 1-й и 2-й группами (p<0,01-p<0,001), нормализуясь к сроку СВО в 1-й группе и сохраняясь на достоверно более низком уровне во 2-й группе по сравнению со здоровыми людьми и ответившими пациентами (p<0,01). Мы выделили по одному про- и противовоспалительному цитокину (ИЛ-1β и ИФНγ), которые имели

наиболее выраженные изменения на фоне ПВТ и провели анализ корреляционных связей этих показателей с уровнем СОЭ в группах ответивших и неответивших на ПВТ ВГС/ВИЧ-инфицированных пациентов. Достоверная умеренная прямая связь определялась у «ответчиков» (рис. 5.66) между показателем ИЛ-1 $\beta$  и СОЭ на 4 неделе лечения ( $r=0,412$ ;  $p<0,001$ ) и 24 неделе наблюдения ( $r=0,401$ ;  $p<0,001$ ). У неответивших на лечение пациентов выявлены достоверные обратные связи умеренной силы с 4 нед.леч. – 24 нед. набл.

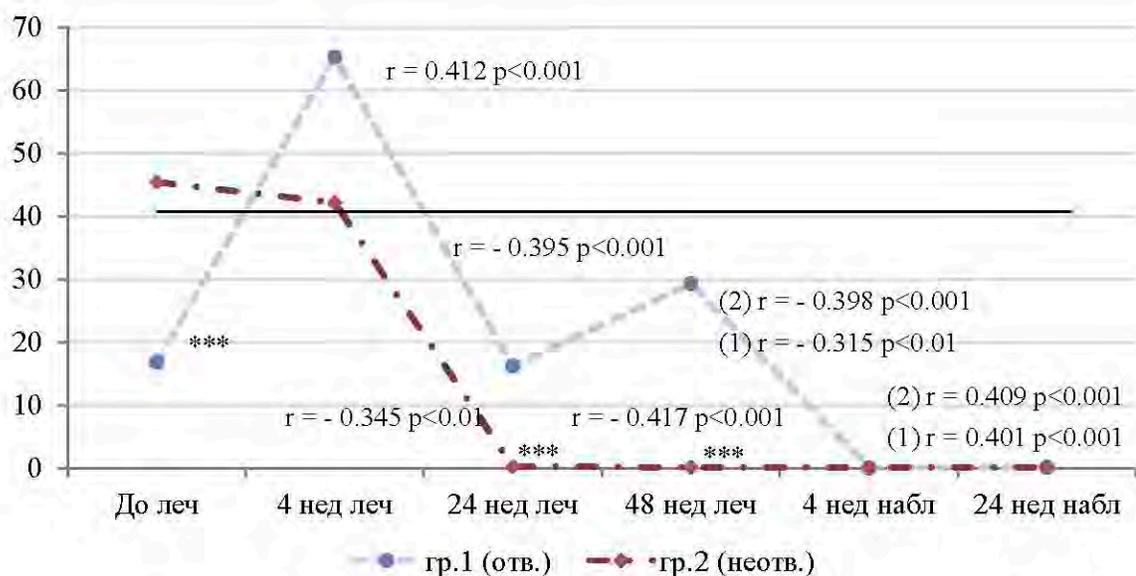


Рис. 5.66 Изменения уровня ИЛ-1 $\beta$  у пациентов ВГС/ВИЧ-инфекцией до, на фоне и после окончания ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем СОЭ и в зависимости от ответа на лечение

Примечание: группа 1 – достигшие СВО, группа 2 – пациенты без СВО; \*\* $p<0,01$ , \*\*\* $p<0,001$  различия показателей в динамике между группами 1 и 2.

Между ИФН $\gamma$  и числом СОЭ у ответивших на ПВТ (рис. 5.67) достоверная прямая связь определялась с 24 недели лечения до срока СВО, высокие показатели ИФН $\gamma$  имели умеренную прямую связь с уровнем СОЭ; низкие уровни ИФН $\gamma$  имели достоверную обратную связь средней силы с уровнем СОЭ с 48 нед. лечения -24 нед. наблюдения.

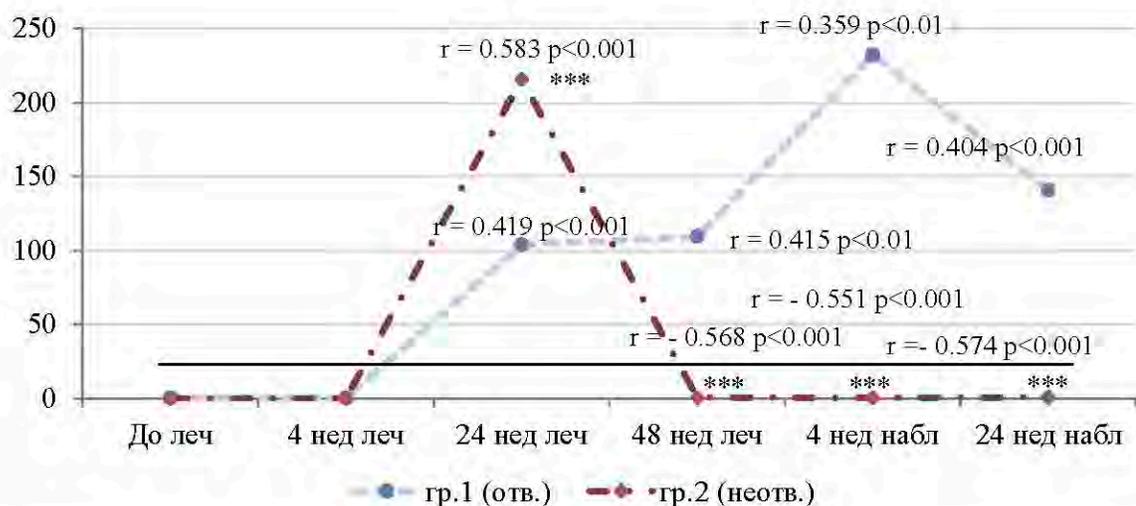


Рис. 5.67 Изменения уровня ИФН- $\gamma$  у пациентов ВГС/ВИЧ-инфекцией до, на фоне и после окончания ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем СОЭ и в зависимости от ответа на лечение

Примечание: группа 1 – достигшие СВО, группа 2 – пациенты без СВО; \*\*\* $p < 0,001$  различия показателей в динамике между группами 1 и 2.

Взаимосвязь уровней цитокинов и СОЭ мы рассматривали и в группе моноинфицированных-ВГС. Исходная характеристика пациентов представлена в главе 4 (табл. 4.29). Был проведен анализ динамики показателей цитокинов и СОЭ в двух группах: получивших СВО (1 группа,  $n=76$ ) и не ответивших на лечение (2 группа,  $n=5$ ), таблица 5.68. До лечения уровень СОЭ достоверно ( $p > 0,05$ ) не отличался ни в одной из групп от показателя у здоровых лиц ( $7,0 \pm 0,6$  мм/ч). При оценке СОЭ при ПВТ ВГС-инфекции на всех сроках лечения ( $p < 0,01$ ) и на 4-й нед. наблюдения ( $p < 0,05$ ) отмечалось достоверное повышение показателя по сравнению с данными до начала ПВТ. На 24-й нед. наблюдения показатель СОЭ достоверно не отличался от уровня перед началом лечения. Такая тенденция наблюдалась у ответивших и не ответивших на терапию пациентов, без достоверных различий между группами (рис. 5.68).

Уровень СОЭ до, на фоне и после окончания ПВТ ХГС у пациентов с ВГС-  
моноинфекцией

Показатель (мм/ч)	До ПВТ	Период ПВТ, нед				Период наблюдения, нед	
		4	12	24	48	4	24
СОЭ, (n = 81)	6,95 ± 1,30 (n=81)	14,26 ± 1,31** (n = 80)	18,14 ± 2,17*** (n = 76)	15,58 ± 3,41** (n = 79)	14,79 ± 1,94** (n = 75)	9,56 ± 1,97* (n = 72)	8,63 ± 1,76 (n = 80)
СОЭ в гр. 1 (n = 76)	7,09 ± 1,47 (n = 76)	14,36 ± 1,49** (n = 75)	19,15 ± 2,38*** (n = 71)	19,36 ± 2,09*** (n = 74)	14,65 ± 1,40** (n = 70)	9,91 ± 1,29* (n = 67)	8,88 ± 1,57 (n = 75)
СОЭ в гр. 2 (n = 5)	6,47 ± 0,98 (n = 5)	15,01 ± 2,09** (n = 5)	20,13 ± 1,44*** (n = 5)	18,85 ± 2,44*** (n = 5)	15,03 ± 2,23*** (n = 5)	10,21 ± 2,24** (n = 5)	8,52 ± 2,45 (n = 5)

Примечание: группа 1 – достигшие СВО, группа 2 – пациенты без СВО; \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001 – в сравнении с показателями до начала ПВТ.

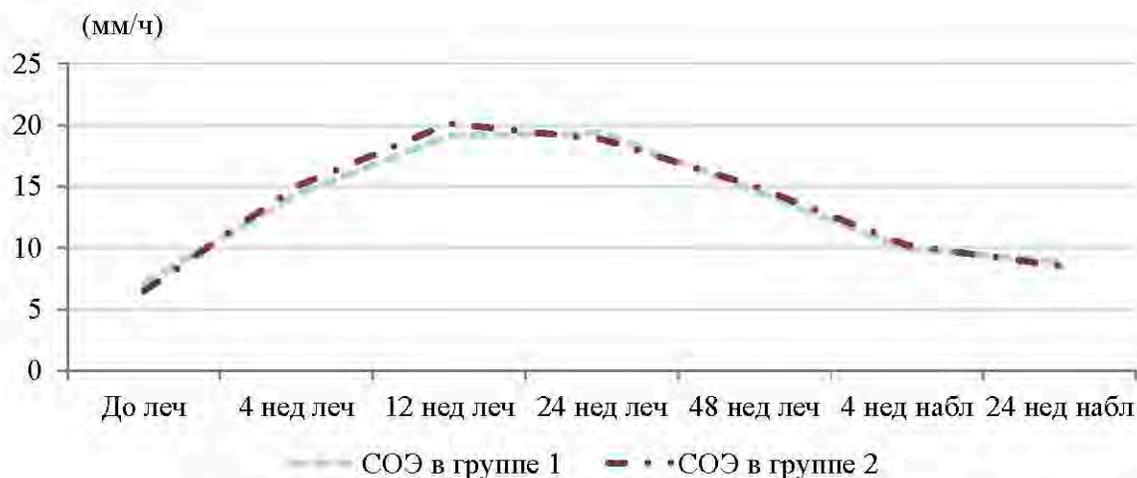


Рис. 5.68 Уровни СОЭ до, на фоне и после окончания ПВТ ХГС у пациентов с  
ВГС-моноинфекцией в зависимости от ответа на лечение

Примечание: группа 1 – достигшие СВО, группа 2 – пациенты без СВО.

Изменения цитокинового статуса (табл.5.69) у пациентов, не достигших СВО на ПВТ, характеризовались более резкими колебаниями концентраций, при том, что сами эти изменения были однонаправленны сданными у ”ответчиков” на лечение: отмечалось более раннее с 4 недели и выраженное снижение ИЛ-1β; повышение исходно сниженного уровня ИФНγ в период лечения на сроках 4 и 24 нед. (p<0,001); концентрации ИЛ-10 на 48 нед. ПВТ и после окончания курса терапии также были достоверно выше первоначального показателя (p<0,01); исходно повышенный

уровень ИЛ-2 на сроке 24 нед. наблюдения после волнообразного течения во время лечения повысился и был достоверно ( $p < 0,001$ ) выше показателя первой группы.

Таблица 5.69

Уровни цитокинов до, на фоне и после окончания ПВТ ХГС у пациентов с ВГС-моноинфекцией

Показатель (пкг/мл)	До ПВТ	Период ПВТ, нед			Период наблюдения, нед	
		4	24	48	4	24
ИЛ-1 $\beta$ : гр 1	47,2 $\pm$ 20,07	44,06 $\pm$ 19,74	10,68 $\pm$ 1,80**	23,60 $\pm$ 6,62*	18,93 $\pm$ 5,94*	0,24 $\pm$ 0,04***
	гр 2	45,11 $\pm$ 20,07	25,63 $\pm$ 14,24***#	10,02 $\pm$ 2,80**	11,23 $\pm$ 1,20***#	11,78 $\pm$ 1,02**
ИФН- $\gamma$ : гр 1	0,45 $\pm$ 0,09	0,27 $\pm$ 0, 11**	0,29 $\pm$ 0,05**	0,51 $\pm$ 0,28	60,15 $\pm$ 28,71***	150,67 $\pm$ 35,58***
	гр 2	0,39 $\pm$ 1,04	20,45 $\pm$ 2,19***####	30,45 $\pm$ 2,49***####	0,45 $\pm$ 0,09	0,65 $\pm$ 3,12####
ИЛ-10: Гр 1	36,1 $\pm$ 16,4	15,82 $\pm$ **10,6	31,71 $\pm$ 15,38	42,2 $\pm$ 17,68	16,11 $\pm$ ** 3,95	24,70 $\pm$ 8,07*
	Гр 2	38,1 $\pm$ 14,2	20,1 $\pm$ * 8,4	30,1 $\pm$ 9,4	62,1 $\pm$ 10,3***#	18,1 $\pm$ * 8,1
ИЛ-2: гр 1	229,17 $\pm$ 38,37	87,13 $\pm$ * 5,42	57,37 $\pm$ 2,72**	42,51 $\pm$ 20,50**	36,7 $\pm$ 5,8***	27,37 $\pm$ 2,72***
	гр 2	251,17 $\pm$ 28,01	107,11 $\pm$ 12,72*#	26,12 $\pm$ 2,45***#	200,51 $\pm$ 24,5*##	25,07 $\pm$ 3,67***

Примечание: группа 1 – достигшие СВО, группа 2 – пациенты без СВО. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  – в сравнении с показателями до начала ПВТ; # $p < 0,05$ , ## $p < 0,01$ , ### $p < 0,001$  – сравнение показателей между группами 1 и 2.

Анализ корреляционных связей показателей ИЛ-1 $\beta$ , ИФН $\gamma$  и СОЭ представлен на рис. 5.69 и 5.70. Между значениями ИЛ-1 $\beta$  и СОЭ достоверная умеренная прямая связь определялась у «ответчиков» (рис. 5.69) на 4 неделе лечения ( $r=0,312$ ;  $p < 0,001$ ) и 4 неделе наблюдения ( $r=0,465$ ;  $p < 0,001$ ); у неответивших на ПВТ выявлены достоверные обратные связи умеренной силы с 4 нед.леч. – 4 нед. набл. Между ИФН $\gamma$  и числом СОЭ у ответивших на ПВТ достоверная прямая связь определялась на 4 неделе наблюдения до срока СВО, высокие показатели ИФН $\gamma$  имели умеренную прямую связь с уровнем СОЭ; низкие уровни ИФН $\gamma$  имели достоверную обратную связь средней силы с уровнем СОЭ с 48 нед. леч по 24 нед. наблюдения.

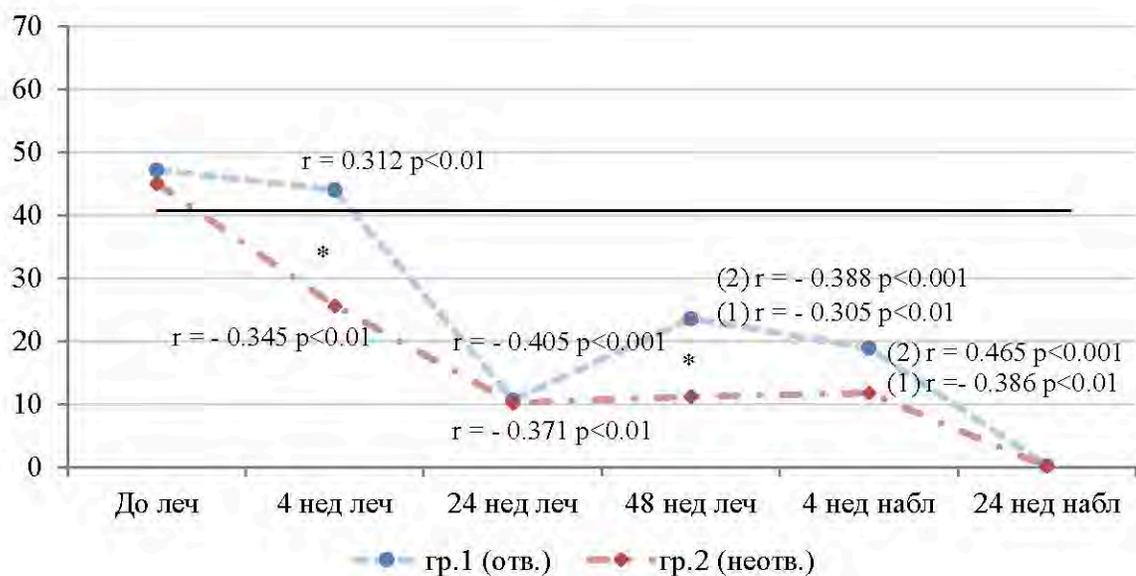


Рис. 5.69 Изменения уровня ИЛ-1 $\beta$  у пациентов ВГС/ВИЧ-инфекцией до, на фоне и после окончания ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем СОЭ и в зависимости от ответа на лечение

Примечание: группа 1 – достигшие СВО, группа 2 – пациенты без СВО; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  различия показателей в динамике между группами 1 и 2.

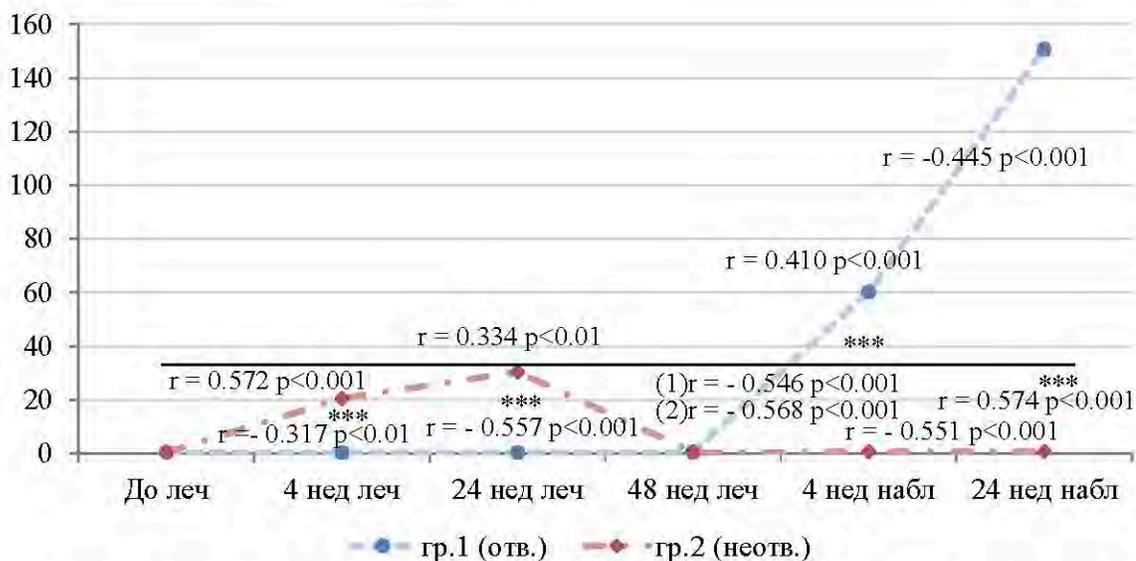


Рис. 5.70 Изменения уровня ИФН $\gamma$  у пациентов ВГС/ВИЧ-инфекцией до, на фоне и после окончания ПВТ ХГС во взаимосвязи с уровнем СОЭ и в зависимости от ответа на лечение

Примечание: группа 1 – достигшие СВО, группа 2 – пациенты без СВО; \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  различия показателей в динамике между группами 1 и 2.

Таким образом, ПВТ ХГС сопровождалась: значимым повышением уровня медиатора клеточного иммунного ответа ИФН $\gamma$ , снижением уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  на фоне проведения ПВТ ХГС и в периоде диспансерного наблюдения после курса ПВТ. У пациентов, не достигших СВО, отмечались низкие уровни ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$  по сравнению с «ответчиками», свидетельствующие о слабом иммунном ответе и сохранении репликации РНК ВГС, при одинаковой динамике значений СОЭ в обеих группах пациентов. Определялась прямая корреляционная связь у «ответчиков» между показателями ИЛ-1 $\beta$  и СОЭ на 4 неделе лечения и 24 неделе наблюдения; ИФН $\gamma$  и СОЭ с 24 недели лечения до срока СВО. Целесообразным является - до, на всех сроках ПВТ и 4 нед. наблюдения дополнительно определять уровень СОЭ, который прямо коррелирует с уровнем ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$  у пациентов, достигших СВО на лечение.

Глава 5.3. ПВТ ХГС у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией:  
сравнительная оценка влияния стандартных и пегилированных интерферонов на  
клинические проявления, иммуновирологические и гематологические  
показатели

Под наблюдением находилось 48 пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией в возрасте  $29,78 \pm 0,78$  лет, из них 35 (73%) мужчин и 13 (27%) женщин (табл. 5.70). Все пациенты были «наивными»: ранее не получали АРВТ и ПВТ ВГС-инфекции. Длительность инфицирования ВГС-инфекцией - <10 лет, серологические маркеры ВГВ-инфекции в ИФА не определялись, а также при проведении качественного метода ПЦР ДНК ВГВ не обнаруживалась. Пациенты первой группы (n=30 – основная) получали Пег-ИФН- $\alpha 2a$  («Пегасис» 180 мкг/нед) и рибавирин (доза определялась в зависимости от генотипа ВГС) в течение 48 нед.; во второй (группа сравнения) - (n=18) пациентам с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией назначали стандартные ИФН- $\alpha$  5 млн. МЕ при ежедневном режиме введения первые 24 нед., далее через день до 48 нед. в комбинации с рибавирином по массе тела (10-15 мг/кг/сут). В ходе проведенного генетического анализа было выявлено, что

генотипы СС и СТ/ТТ (rs12979860) определялись у (51% и 49%) и у (52% и 48%), ТТ и ТG/GG (rs8099917) – у (68% и 32%) и у (71% и 29%) исследованных, соответственно в первой и во второй группах. Исследуемые находились в 3-й (36 человек – 75%) и 4А-стадии (12 человек – 25%) заболевания. Исходная вирусная нагрузка РНК ВИЧ в ПЦР была низкой или средней (не >50000 коп/мл) у пациентов обеих групп.

Таблица 5.70

Исходные характеристики пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией в сравниваемых группах

Характеристика пациентов	1 группа (n=30) Пег-ИФН-α2а + рибавирин	2 группа (n=18) ИФН-α2b + рибавирин
Мужчины, n (%)	22 (73)	13 (72)
Женщины, n (%)	8 (27)	5 (28)
Возраст (годы, M±m)	30,47±1,02	29,09±0,54
Длительность инфицирования ВГС, годы (M±m)	6,43±0,81	7,01±0,10
Масса тела (кг, M±m)	73,09±2,05	72,08±2,25
ИМТ (M±m)	24,71±0,29	24,47±0,53
Вирусная нагрузка РНК ВГС в ПЦР, n (%)		
<400000 МЕ/мл	4 (13)	13 (72)
>400000 МЕ/мл	26 (87)	5 (28)
АлАТ (M±m), ед/л		
-мужчины	94,58±7,66**	92,64±4,84**
-женщины	64,45±7,89	65,44±0,77
Генотип ВГС, n (%):		
- «1а»	8(27)	-
- «1b»	7(23)	5 (28)
- «2а/3а»	15(50)	13 (72)
Вирусная нагрузка РНК ВИЧ в ПЦР, n (%)		
<10000 коп/мл	15(50)	18(100)
10000-100000 коп/мл	15(50)	-
Исходный уровень CD4+ клеток, n (%)		
- 200-350/мкл	8(27)	-
- 350-500/мкл	9 (30)	-
- >500/мкл	13(43)	18 (100)

Примечание: \*\* (p<0,01) - достоверность между показателями АлАТ (ед/л) у мужчин и женщин.

В исследование не включались: больные с аутоиммунными и другими хроническими декомпенсированными заболеваниями; пациенты с микст-гепатитами; с циррозом печени; больные с алкогольной болезнью или принимающие алкоголь и ПАВ в течение последних 6 месяцев до начала лечения; с

нейтропенией  $<1500$  кл/мкл, тромбоцитопенией  $<90$  тыс. кл/мкл, низкой концентрацией гемоглобина для женщин -  $<120$  г/л, для мужчин -  $<130$  г/л, с уровнем CD4+ лимфоцитов  $<200$  кл/мкл, высокой ВН РНК ВИЧ в ПЦР, получающие АРВТ, а также беременные и кормящие женщины; мужчины, имеющие беременных половых партнеров. Клинико-лабораторный мониторинг ПВТ ХГС проводился на сроках - до начала, 4, 12, 24, 48 неделях терапии, а также через 4, 12, 24 недель после окончания лечения.

СВО получен в 1-й группе у 8 (53%) при генотипе 1, при HCV-2a/3a у всех пациентов независимо от применяемых видов ИФН- $\alpha$ . СВО был достигнут с благоприятными генотипами CC rs12979860 - у 76% и 78%, TT rs8099917 - у 74% и 75% исследованных и у 79% и 81% пациентов - с сочетанием генотипов CC и TT, соответственно в первой и второй группах. В работе Максимова С.Л. (2010) было также показано, что терапия хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией, пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином, не нуждающихся в получении антиретровирусной терапии, показала высокую эффективность, сопоставимую с таковой у больных хроническим гепатитом С без ВИЧ-инфекции. Т.е. имеют значение предикторы ответа, в том числе, относящиеся к ВГС.

Сравнительный анализ НЯ в зависимости от применяемых ИФН- $\alpha$  у пациентов при проведении ПВТ ХГС представлен на рис. 5.1. В обеих группах преобладали гриппоподобный и астеновегетативный синдромы. Гриппоподобный синдром развивался в 80% случаев на фоне введения стандартного ИФН- $\alpha$  и в 45% Пег-ИФН- $\alpha$ 2а, был не выраженным: лихорадка не превышала  $38^{\circ}\text{C}$ , купировалась парацетамолом, продолжалась не более недели. В первой группе с высокой частотой выявлялись аллергодерматозы и снижение массы тела ( $>5\%$ ). Во второй группе превалировали - нервно-психические нарушения у 50% пациентов и на фоне проводимой терапии корригировались адеметионином («Гептрал»), только одному исследуемому потребовалось назначение антидепрессантов; бактериальные инфекции у 30% (рецидивирующий фурункулез, афтозный стоматит) и выпадение волос - у 50%. Ни у одного пациента не отмечалось поражения щитовидной железы. Все НЯ были легкой или средней степени тяжести.

и не требовали отмены терапии. Во второй группе - лейкопения и анемия, развившиеся в 30% случаев, не требовали снижения дозы препаратов; лейкопения наблюдалась с 17-24 недели терапии, общее количество лейкоцитов снижалось до  $2,0-2,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , на этом фоне у этих пациентов наблюдались поражения кожи и слизистых. У одного из 3 пациентов наблюдался рецидивирующий фурункулез, потребовавший проведения двух последовательных курсов антибактериальной терапии. У двух других пациентов наблюдались эпизоды герпетической инфекции в одном случае в виде герпетического стоматита, в другом - рецидивирующего ороназального герпеса в сочетании с афтозным стоматитом. В обоих случаях была проведена противовирусная терапия ацикловиром. На фоне развившейся лейкопении у этих больных было зафиксировано резкое снижение абсолютного числа CD4+лимфоцитов. В среднем количество лимфоцитов снизилось на 250-300 кл./мкл, при этом относительное их количество изменялось незначительно. Всем этим пациентам в данных эпизодах была определена вирусная нагрузка РНК ВИЧ, увеличение виремии в 10 раз от исходного было зафиксировано лишь у одного из трех обследованных пациентов.

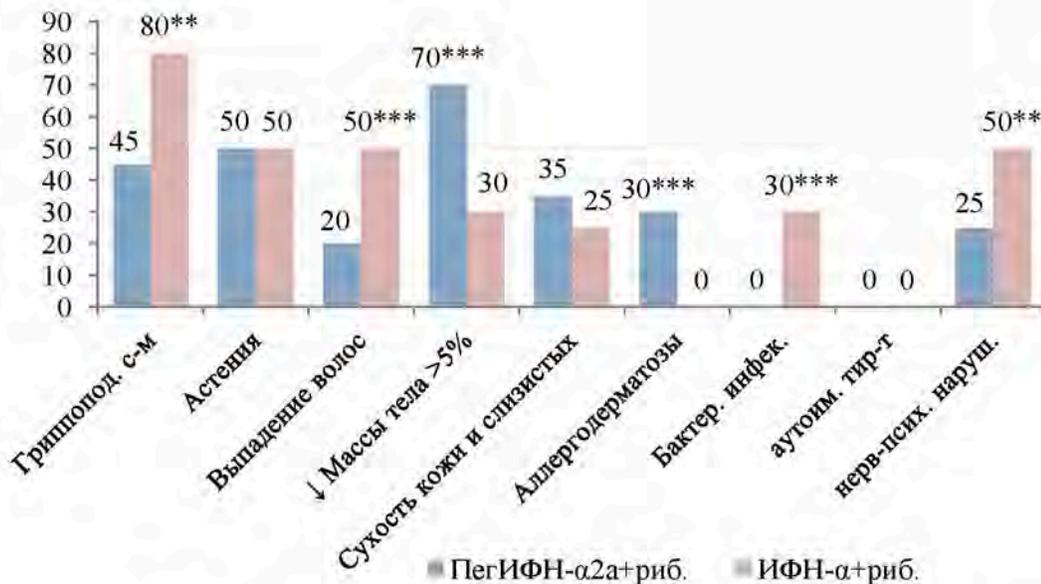


Рис. 5.71 Частота нежелательных явлений пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией на фоне ПВТ в сравниваемых группах, (%)

Примечание:\*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ , сравнение достоверности показателей между группами.

После окончания терапии показатели CD4+лимфоцитов и вирусной нагрузки РНК ВИЧ возвращались к исходным значениям в среднем через 4-8 недель, и не отличались от тех, что были до начала лечения ХГС.

Различия числа лейкоцитов в группах до лечения не были достоверны ( $p > 0,05$ ), с 12-48 недели ПВТ число лейкоцитов в второй группе было достоверно ( $p < 0,01$  -  $p < 0,001$ ) выше, чем в первой группе, несмотря на достоверное снижение показателей в динамике по сравнению с уровнем здоровых (рис.5.72). В периоде наблюдения уровни лейкоцитов в группах повысились, достигая области значений здоровых лиц ( $5,6 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ) без достоверных различий между группами.

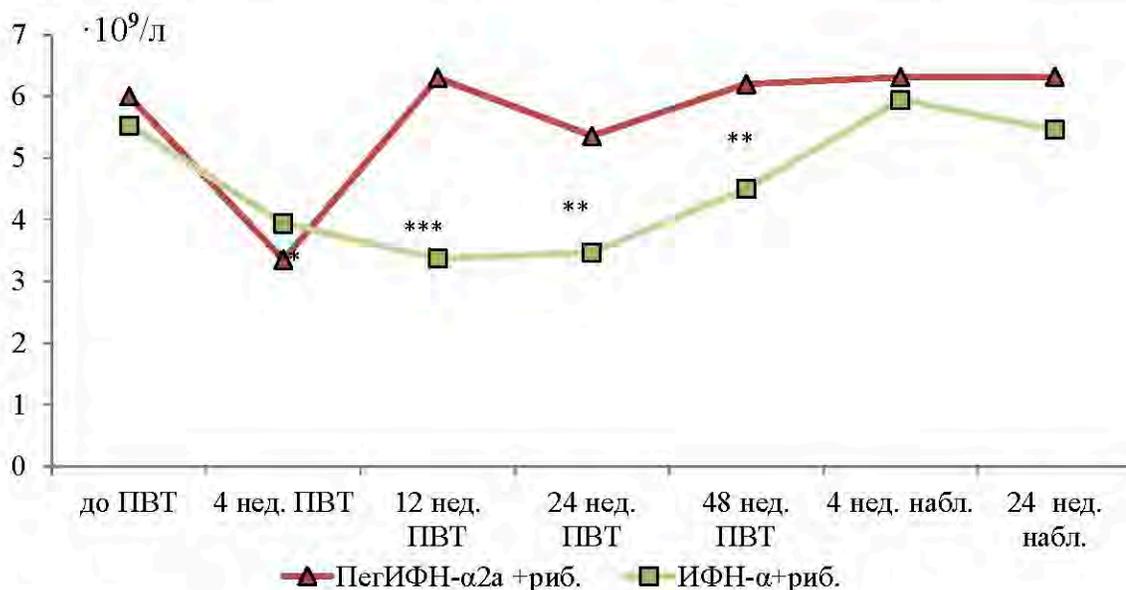


Рис. 5.72 Динамика показателей лейкоцитов до, в течение и через 24 недели ПВТ у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией в сравниваемых группах

Примечание: \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ , сравнение достоверности показателей между группами.

Достоверных различий в показателях гемоглобина сравниваемых групп не отмечалось на всем протяжении наблюдения (рис. 5.73). При сравнении у исследованных второй группы уровни эритроцитов были достоверно выше ( $p < 0,01$  -  $p < 0,001$ ), чем в первой с 4 по 48 нед. лечения; в периоде наблюдения уровни в обеих группах достоверно возросли ( $p < 0,001$ ), различия между группами не выявлялись (рис. 5.74).

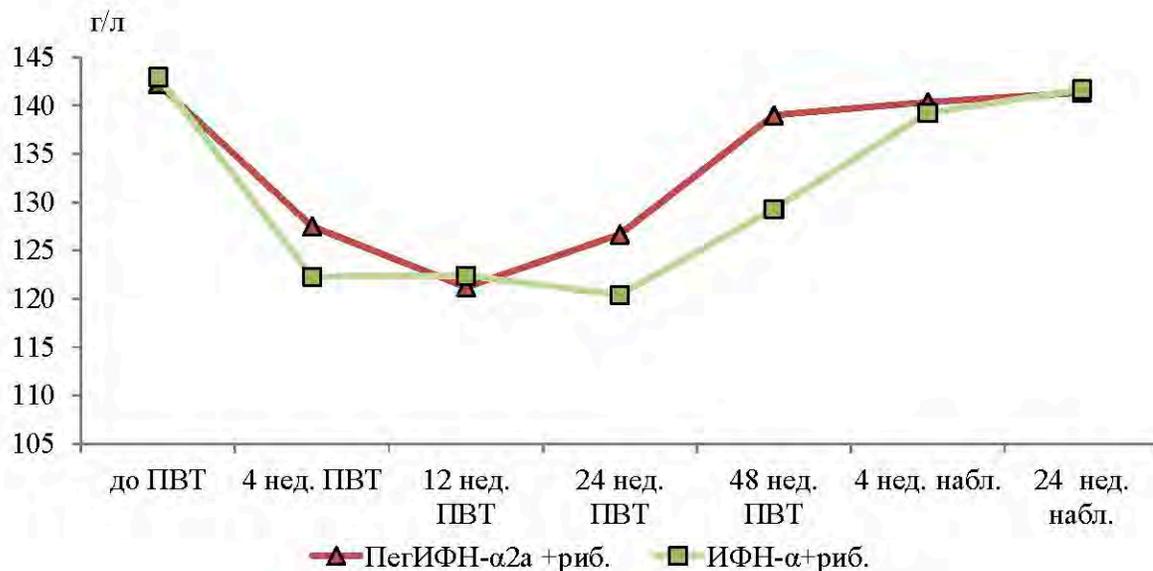


Рис. 5.73 Динамика показателей гемоглобина до, в течение и через 24 недели ПВТ у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией в сравниваемых группах

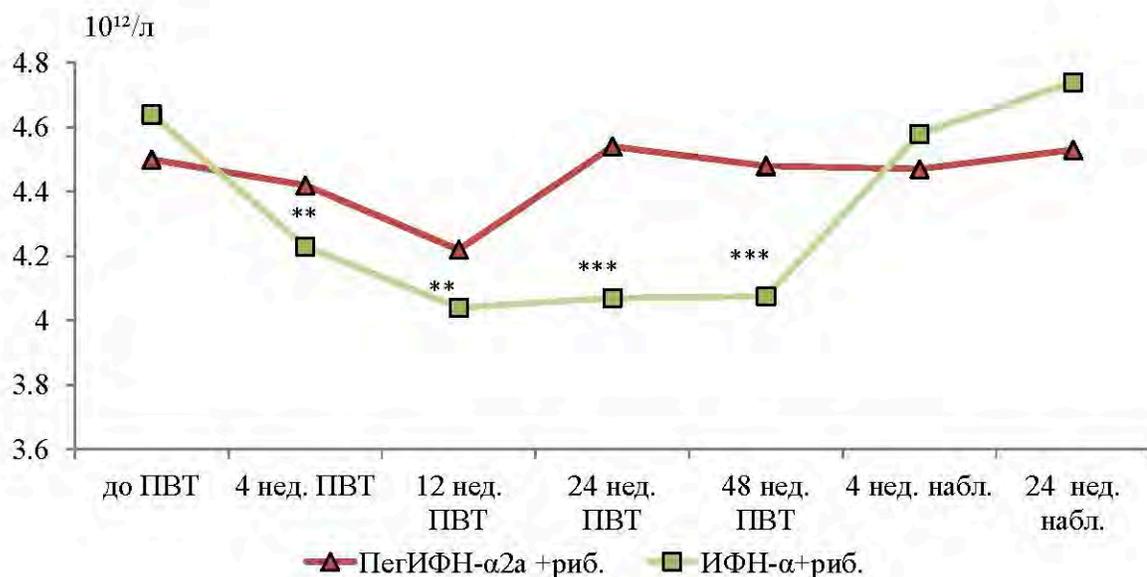


Рис. 5.74 Динамика показателей эритроцитов до, в течение и через 24 недели ПВТ у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией в сравниваемых группах

Примечание: \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ , сравнение достоверности показателей между группами.

Число тромбоцитов (рис. 5.75) у пациентов обеих групп до начала лечения было на 27% ниже ( $p < 0,001$ ) уровня здоровых лиц -  $245,0 \pm 7,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ; на фоне ПВТ уровни тромбоцитов обеих групп снижались ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями, с сохранением достоверных различий между группами до 48 нед. терапии. Уровни тромбоцитов достигали исходных до начала ПВТ на 4 нед. наблюдения без достоверных различий между показателями групп.

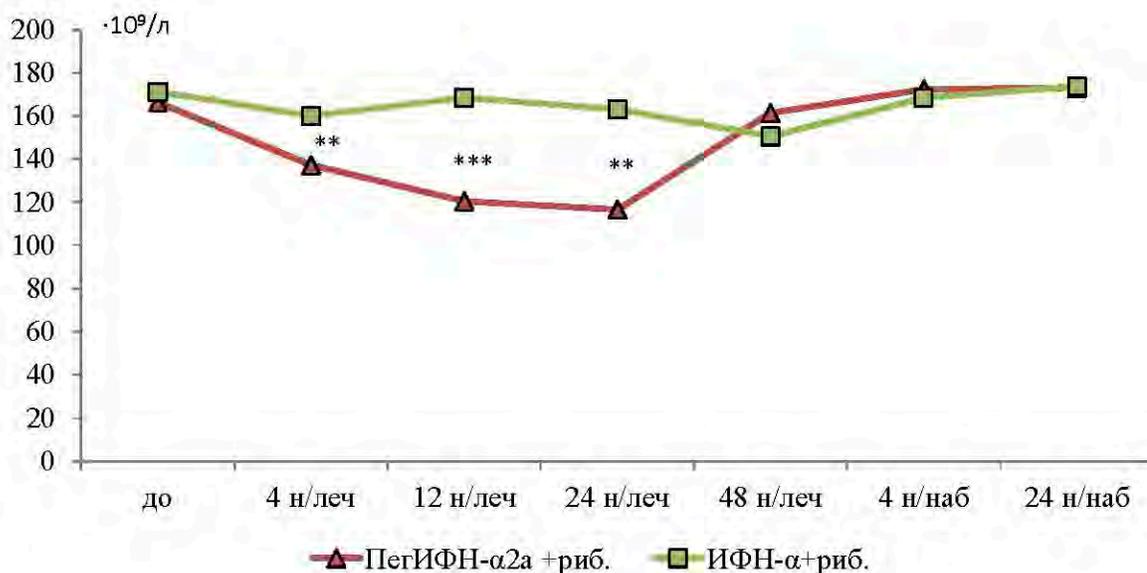


Рис. 5.75 Динамика показателей тромбоцитов до, в течение и через 24 недели ПВТ у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией в сравниваемых группах  
Примечание: \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ , сравнение достоверности показателей между группами.

Далее приводится клиническое наблюдение пациента с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, получившего ПВТ стандартным ИФН-α и рибавирином. Пациент М., 26 лет (в 2005 г.), предприниматель, инфицирование ВИЧ-инфекцией вследствие употребления ПАВ (в/в героин) с 1997-2001 гг. Впервые anti-ВГС выявлены в 1997 году, реконвалесцент НВV-инфекции; ВИЧ (+) с 2001 г., в течение 5 лет (1997-2001 гг.) пациент обследовался ежегодно на антитела к ВИЧ по собственному желанию, учитывая, что он в группе риска. В течение 8 лет (1998–2005 гг.) беспокоили периодические боли в области желудка, изжога, жидкий стул, тяжесть в правом подреберье; при эзофагогастродуоденоскопии – диффузная

гиперемия и отек слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка, уреазный тест *Helicobacter pylori* (-); самостоятельно принимал алмагель, омепразол, ранитидин с временными улучшениями. Подробно обследован по программе подготовки к ПВТ ХГС, противопоказаний не выявлено. Перед началом терапии: при объективном осмотре пациента печень увеличена, размеры по Курлову 11-9-7 см., плотно-эластичная при пальпации, поверхность ровная, край закруглен; вирусная нагрузка РНК ВГС в ПЦР 150 000 МЕ/мл (генотип 3а), РНК ВИЧ – 3 300 коп/мл, ДНК ВГВ - не обнаружено, CD4+ - 0,648/мкл (27%), CD8+ - 1,543/мкл (49%). В биохимическом анализе крови - ↑АлАТ до 1,5N, ↑АсАТ до 1,5N; не было выявлено отклонений показателей холестаза. Показатели белково-синтетической функции печени были сохранными; изменений со стороны периферической крови не выявлено (табл. 5.69). Инструментальные исследования: при УЗИ ОБП – данные за ХГ: усиление перипортальной реакции, повышение эхогенности паренхимы печени, ухудшение визуализации сосудистого рисунка в дистальных отделах. От консультации гастроэнтеролога отказался (вследствие нежелания оповещать ВИЧ (+) статус). Диагноз: ВИЧ-инфекция стадия 3. Сопутствующие заболевания – хронический гепатит С в фазе репликации (РНК ВГС + в ПЦР), генотип 3а, минимальной воспалительной активности. Хронический гастродуоденит неуточнённый.

Пациент в течение 24 недель получал стандартный ИФН- $\alpha$ 2b («Реаферон<sup>®</sup>») по 5 млн. МЕ ежедневно, далее дозу снизили до 5 млн. МЕ через день, с присоединением рибавирина по 800 мг/сут. с пятой недели интерферонотерапии (приверженность к ПВТ высокая). Динамика изменений основных лабораторных показателей представлена в таблице 5.71. Через 4 нед. ПВТ было зарегистрировано значительное падение вирусной нагрузки - до <1000 МЕ/мл, с последующим (через 12 нед. ПВТ) клиренсом РНК ВГС из сыворотки крови и достижением СВО. В 2006 году не было рекомендаций определения БВО, но мы установили снижение РНК ВГС на сроке 4 нед. ПВТ, а также отсутствие на 12 нед. наблюдения, что в настоящее время связано с высокой вероятностью достижения СВО и отсутствия рецидивов. При наблюдении в течение 9 лет у пациента не обнаруживается РНК ВГС в ПЦР.

Динамика лабораторных показателей пациента М. до, в течение и через 24 недели после ПВТ ХГС

Показатели, здоровые	До ПВТ	4 нед. ПВТ	12 нед. ПВТ	24 нед. ПВТ	48 нед. ПВТ	12 мес. набл.	24 мес. набл.
ВН РНК ВГС Ме/мл	150000	<1000	Не обн.				
АлАТ ед/л 27,5±1,7 (муж.)	37,3	31,5	14,2	14,4	17,6	16,3	15,4
CD4+ (10 <sup>9</sup> /л) 0,76±0,04 42,59±1,14 (%)	0,914 (29%)	0,648 (27%)	0,782 (27%)	0,636 (25%)	0,661 (26%)	0,744 (27%)	0,961 (29%)
CD8+ (10 <sup>9</sup> /л) 0,57±0,03 30,81±1,21 (%)	1,543 (49%)	1,224 (51%)	1,426 (50%)	1,768 (60%)	1,406 (51%)	1,452 (50%)	1,502 (49%)
L (10 <sup>9</sup> /л) 5,6±0,3	6,3	3,2	5,7	4,6	7,2	6,1	6,2
АЧН (10 <sup>9</sup> /л) 2,73±0,13	2,646	1,921	1,425	1,058	1,802	2,440	2,480
Er (10 <sup>12</sup> /л) 4,8±0,1	5,17	4,6	5,11	5,12	6,26	5,92	5,38
Нб (г/л) 152,0±1,07	159	146	145	141	162	160	160
Tr (10 <sup>9</sup> /л) 245,0±7,7	236	195	205	213	235	240	239

Примечание: АЧН-абсолютное число нейтрофилов.

Гриппоподобный синдром регистрировался в течение первой недели ПВТ на фоне введения ИФН-α - был не выраженным (лихорадка не превышала 38°C, купировалась парацетамолом). Через 3 недели от начала ПВТ у пациента появились - снижение настроения и аппетита, бессонница; суицидальных мыслей не высказывал. Консультирован психотерапевтом - было начато лечение тианептином («Коаксил») в дозе 37,5 мг/сут, но больной самостоятельно прекращает прием через 3 нед. после улучшения состояния. С 7 нед. анти-HCV терапии снова возникает депрессивный эпизод, назначается адеметионин «Гептрал» (800 мг в течение 10 дней в/в, далее per os). С 12 нед. ПВТ назначается тианептин (62,5 мг/сут) и вследствие отсутствия эффекта, через 2 нед. проводится замена препарата на циталопрам («Ципраamil») 20 мг/сут с положительной динамикой (настроение стало хорошим, улучшилось качество сна, появился аппетит) в течение 3 мес. Далее симптомы депрессии не наблюдались. На фоне

лечения - лейкопения (с 4-24 нед. ПВТ) и тромбоцитопения (с 4-48 нед. ПВТ) не требовали снижения дозы препаратов; общее количество лейкоцитов снижалось до  $3,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ; показатели АлАТ и АсАТ нормализовались через 4 нед. лечения. Снижение абсолютного числа CD4+-лимфоцитов (при стабильных относительных уровнях CD4+) на фоне терапии не привело к клинической и лабораторной прогрессии ВИЧ-инфекции (ВН РНК ВИЧ в ПЦР не повышалась) Контроль за динамикой аутоиммунных маркеров (антиядерные аутоантитела в крови не обнаруживались, уровни антимикросомальных и антимитохондриальных не были выше уровня здоровых лиц) осуществлялся каждые 12 нед. терапии. Данных за патологию щитовидной железы - не было. После окончания и в течение ПВТ пациент не предъявлял жалобы на боли в области желудка, изжогу, поносы. Таким образом, проведенная комбинированная ПВТ Ст-ИФН- $\alpha$  (индукционным методом) в комбинации с рибавирином (доза по массе тела) была эффективной, с достижением СВО и отсутствием рецидива у пациента с наличием предикторов – исключены аутоиммунные и другие хронические декомпенсированные заболевания, микст-гепатиты, цирроз печени; не принимающий алкоголь и ПАВ в течение последних 6 месяцев до начала лечения; без нейтропении  $<1500$  кл/мкл, тромбоцитопении  $<90$  тыс. кл/мкл, концентрацией гемоглобина -  $>130$  г/л, с уровнем CD4+ лимфоцитов  $>500$  кл./мкл ( $>25\%$ ), низкими ВН РНК ВИЧ и РНК ВГС в ПЦР; купированием симптомов гастродуоденита, который в данном случае был вторичным и по данным литературы встречается при хронических гепатитах (как вторичный, симптоматический); а также при отсутствие хронической иммунной активации и воспаления вследствие ВГС-инфекции пациент начал получать АРВТ через 12 лет от момента выявления ВИЧ-инфекции (рис 5.76 и 5.77).

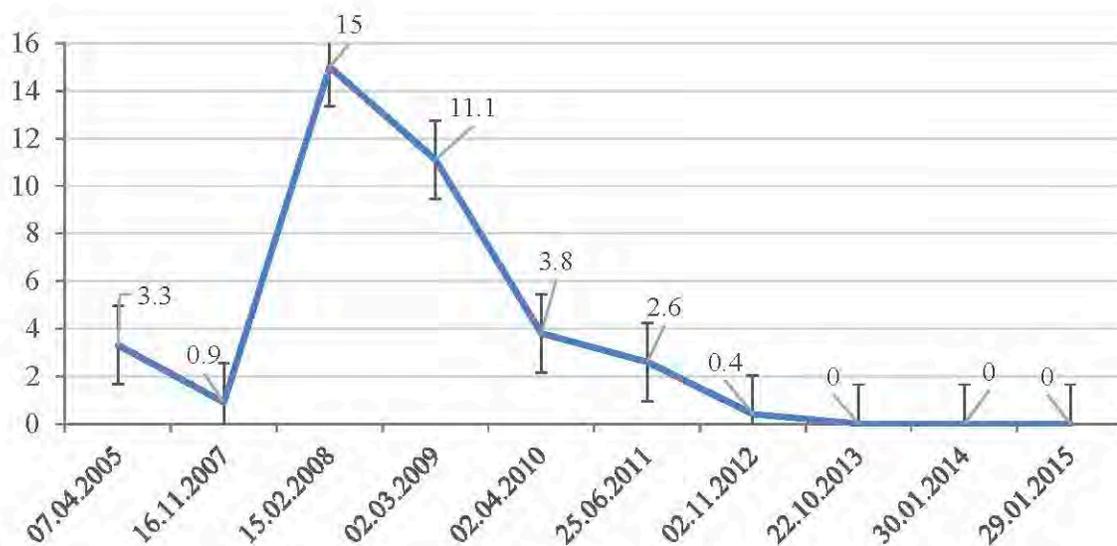


Рис. 5.76 Динамика уровня вирусной нагрузки РНК-ВИЧ в ПЦР ( $\cdot 10^3$ ) у пациента М. в течение наблюдения (апрель 2005-январь 2015 гг.)

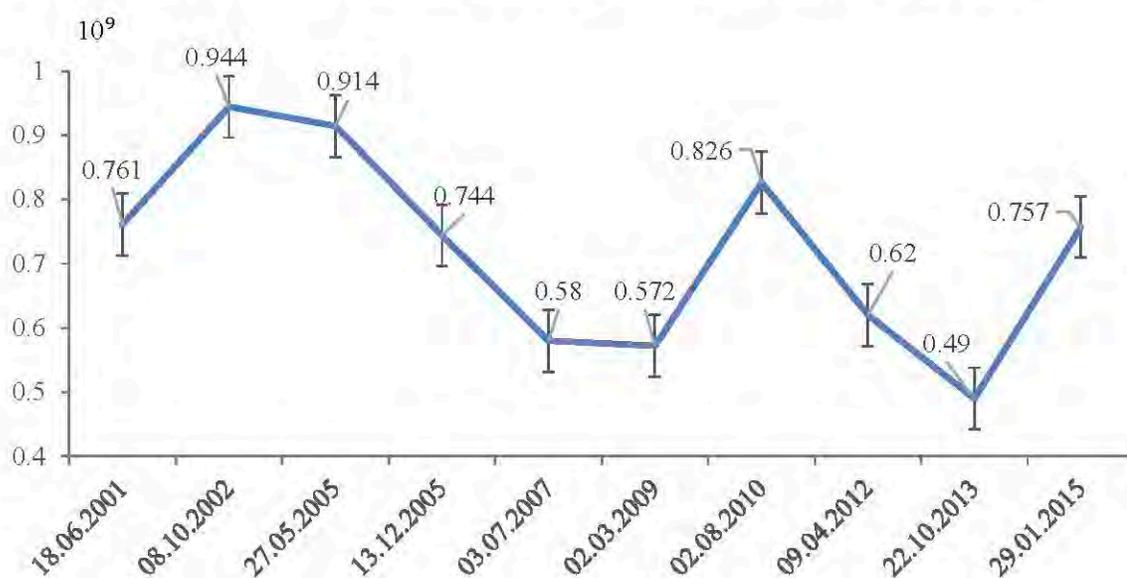


Рис. 5.77 Динамика уровня CD4+ лимфоцитов у пациента М. в течение наблюдения (июнь 2001-январь 2015 гг.)

При исследовании биохимических показателей (табл. 5.72) в обеих группах до лечения выявлено достоверное повышение у пациентов по сравнению с показателями здоровых лиц уровней: АЛАТ (в 3,06 раз ( $p < 0,01$ ) и в 3,3 раз ( $p < 0,01$ )), АсАТ (в 2,8 раз ( $p < 0,01$ ) и в 2,7 раз ( $p < 0,01$ )), ЩФ в 1,2 раза ( $p < 0,01$ ), ГГТП (в 1,5

раз ( $p < 0,01$ ) и в 1,6 раз ( $p < 0,01$ )), соответственно в первой и второй группе. При анализе АлАТ на фоне ПВТ ХГС в группе получавших стандартные ИФН- $\alpha$  уже к 12 неделе показатель достиг уровня здоровых лиц и достоверно ( $p < 0,05$ ) был ниже уровня первой группы. Обращает на себя внимание показатель уровня ГГТП, который нормализовался уже на 4 нед. лечения в обеих группах пациентов, возможно в связи с высокой приверженностью исследуемых к ПВТ (отказ от употребления ПАВ и алкоголя). Уровни ЩФ, хоть достоверно ( $p < 0,01$ ), снижались у исследуемых обеих групп (без достоверных различий между данными групп) в течение лечения, но все же не достигли показателей здоровых лиц на 24 нед. наблюдения.

Таблица 5.72

Динамика биохимических показателей крови у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией до, на фоне и после окончания ПВТ ХГС в группах сравнения

Показатели здоровые (n=52)	Группы	До леч.	4 нед. леч.	12 нед. леч.	24 нед. леч.	48 нед.леч.	24 нед. набл.
АлАТ, ед/л 23,19±9,93	1	71,01±8,46**	42,35±4,11*	40,35±6,51*	32,51±6,48*	24,38±4,27	20,41±3,72
	2	75,64±6,46**	60,94±4,44**	23,52±4,46#	22,56±3,46#	19,32±2,46	12,56±3,46
АсАТ, ед/л 23,99±7,0	1	67,19±9,16**	43,11±3,15*	33,12±2,34	34,01±4,59	25,11±5,16	23,31±1,93
	2	64,84±6,46**	42,16±3,46*	30,13±2,46	28,20±2,44	24,40±2,48	15,48±2,91
ЩФ, ед/л 133,86±4,36	1	161,70±7,02**	168,12±8,4**	183,72±9,40**	193,23±11,05**	156,10±9,54*	144,36±7,58*
	2	163,30±6,2**	172,70±7,02**	180,10±7,1**	160,80±6,4**	162,80±7,1**	141,70±7,02*
ГГТП, ед/л 45,7±7,2	1	68,86±9,52*	39,11±2,56	32,95±2,34	34,44±4,9	28,70±3,18	30,91±4,92
	2	72,25±9,52*	42,12±2,36	33,05±2,94	36,44±3,9	31,91±2,18	32,04±3,91
Общий белок, г/л 79,34±1,05	1	79,88±1,07	80,99±2,23	76,14±0,78	76,15±1,17	81,13±1,17	79,81±1,21
	2	72,9±1,2	75,60±2,4	80,10±2,1	73,40±2,4	85,0±2,7	81,70±2,02
Холестерин ммоль/л 4,11±0,16	1	4,01±0,24	4,07±2,56	4,17±0,29	4,25±0,25	4,4±0,24	4,58±0,43
	2	4,1±0,2	4,25±0,14	4,4±0,24	4,2±0,14	4,0±0,12	3,99±0,24

Примечание: 1 - основная группа, 2 - группа сравнения; \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  - по сравнению с показателями здоровых лиц; #  $p < 0,05$  - сравнение достоверности показателей между группами.

Данные иммунологического статуса у пациентов в сравниваемых группах представлены в табл. 5.73. Абсолютные показатели CD3+ лимфоцитов у пациентов обеих групп не были снижены по сравнению с данными здоровых лиц до лечения, но на фоне ПВТ (с 4-48 нед.) достоверно ( $p < 0,05$  -  $p < 0,01$ ) снижались и вернулись к области значений здоровых лиц уже через один месяц после отмены терапии.

До лечения абсолютные и относительные уровни CD4+лимфоцитов были достоверно ниже значений здоровых лиц в группе пациентов, получавших пегилированные ИФН- $\alpha$ ; тогда как во второй группе были снижены ( $31,1 \pm 1,21\%$ ,  $p < 0,05$ ) лишь относительные показатели CD4+клеток. Известно, что у пациентов с CD4+>25%, которые получают ИФН-терапии, вероятность достижения СВО выше, чем при более низких процентах CD4+ клеток (Orpavil M, et al., 2008). Показатели CD8+лимфоцитов, напротив, были повышены до лечения, на фоне и после окончания ПВТ, независимо от полученных видов ИФН- $\alpha$ , по сравнению с уровнем здоровых. Данные иммунорегуляторного индекса были ниже значений здоровых лиц на всех сроках лечения и наблюдения, динамика по сравнению с исходными уровнями также имела тенденцию к снижению в обеих группах. На фоне лечения отмечалось достоверное снижение абсолютных показателей CD4+ (при сохранении в пределах значений до начала ПВТ уровней относительных), что обусловлено снижением количества лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови в результате токсического влияния интерферона. CD8+-Т-лимфоцитов, снижалось также относительное содержание CD8-клеток. В периоде наблюдения данные этих показателей достигали исходных значений в обеих группах.

Уровни НК-клеток у пациентов обеих групп исходно были ниже значений здоровых лиц (абсолютные – в 1,9 и 1,7 раз ( $p < 0,01$ ), относительные – в 1,5 и 1,4 раза ( $p < 0,01$ )). Относительные показатели вернулись к области значений здоровых лиц уже на 24 неделе лечения у пациентов обеих групп, через месяц после отмены терапии и абсолютные, и относительные значения CD16+-клеток достоверно не отличались от показателей здоровых, независимо от получаемого вида ИФН- $\alpha$ .

Абсолютные и относительные показатели В-лимфоцитов у пациентов первой группы были достоверно снижены до лечения (в 1,6 раз ( $p < 0,01$ ) и в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ), соответственно), во второй – в 1,5 раз ( $p < 0,01$ ) по обоим показателям, сохраняясь достоверно сниженными в течение ПВТ и в периоде наблюдения, по сравнению с показателями здоровых лиц.

Таблица 5.73

Динамика показателей иммунного статуса у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией на фоне ПВТ ХГС в группах сравнения

Показатели здоровые	Группы	До ПВТ	4 нед ПВТ	12 нед ПВТ	24 нед ПВТ	48 нед ПВТ	4 нед набл	24 нед набл
CD3+ (10 <sup>9</sup> /л)	1	1,62±0,12	1,39±0,24*	0,81±0,09**	0,87±2,05**	0,97±2,18**	1,49±0,27*	1,56±2,16
	2	1,62±0,11	1,42±0,21*	0,91±0,15**	0,97±0,06**	1,07±0,16**	1,59±1,77*	1,61±1,16
CD4+ (10 <sup>9</sup> /л)	1	0,489±0,04*	0,490±0,06*	0,378±0,09*	0,38±0,02*	0,42±0,05*	0,40±0,07*	0,410±0,05*
	2	0,875±0,06##	0,618±0,04#	0,948±0,06##	0,486±0,02*##	0,632±0,08#	0,624±0,06#	0,754±0,06#
CD4+ (%)	1	26,5±1,55**	28,62±1,68**	29,9±2,57**	30,07±2,08**	23,14±1,88***	23,5±3,27***	20,89±1,9
	2	31,1±1,2*	35,1±1,2*#	31,0±1,1*	28,1±1,2**	34,1±1,5*##	32,1±1,1*##	30,8±1,5*##
CD8+ (10 <sup>9</sup> /л)	1	1,1±0,12***	0,910±0,12**	0,549±0,09	0,65±0,11*	0,94±0,18**	0,929±0,10**	1,123±0,07***
	2	1,518±0,09***##	0,844±0,01**	1,486±0,09***##	0,949±0,08**#	0,810±1,09*	0,913±1,1**	1,313±0,08***#
CD8+ (%)	1	50,11±2,46***	48,46±2,8***	45,70±3,83***	42,60±2,88***	49,71±5,05***	55,0±4,02**	51,67±4,1***
	2	48,11±2,16***	42,11±2,11**	50,01±2,11***	49,11±2,12***	38,11±2,01**	41,11±2,02**	49,11±2,04***
CD4+/CD8+	1	0,44±0,07***	0,54±0,08***	0,69±0,13**	0,58±0,16***	0,45±0,12***	0,43±0,04***	0,39±0,04***
	2	0,58±0,06***	0,73±0,08**	0,64±0,14***	0,51±0,18***	0,78±0,13**	0,68±0,07***	0,57±0,04***
CD16+ (10 <sup>9</sup> /л)	1	0,14±0,04**	0,13±0,06**	0,14±0,04**	0,14±0,07**	0,20±0,08	0,22±0,04	0,24±0,03
	2	0,16±0,04**	0,16±0,06**	0,18±0,04**	0,17±0,02**	0,22±0,06	0,26±0,03	0,256±0,04
CD16+ (%)	1	9,88±1,19*	10,08±1,39*	10,01±1,18*	13,21±2,34	12,20±2,06	14,30±2,16	15,30±2,66
	2	10,01±1,11*	11,01±1,31*	12,92±2,01	14,21±2,37	12,70±2,22	14,80±2,31	15,85±2,86
В-Лф (10 <sup>9</sup> /л)	1	0,13±0,02**	0,11±0,04**	0,09±0,02**	0,07±0,01***	0,08±0,08**	0,08±0,01**	0,12±0,02**
	2	0,14±0,04**	0,12±0,03**	0,12±0,02**	0,09±0,07**	0,09±0,02**	0,10±0,07**	0,13±0,05**
В-Лф (%)	1	7,81±0,81*	7,01±0,21*	6,91±0,11*	6,79±0,74*	6,81±0,41*	5,90±0,92*	7,01±0,61*
	2	7,98±0,61*	7,85±0,86*	7,06±0,96*	7,01±0,91*	7,61±0,71*	6,81±0,31*	7,71±0,51*

Примечание: 1- основная группа, 2- группа сравнения; \*p&lt;0,05, \*\*p&lt;0,01 - по сравнению с показателями здоровых лиц, # между группами

Данные у моноинфицированных-ВГС пациентов, получавших Ст-ИФН- $\alpha$  и рибавирин по динамике уровня цитокинов представлены в разделе 4.1. При сравнительной оценке выявлена сходная тенденция в значениях цитокинов у пациентов с сочетанной инфекцией (n=11) при лечении Ст-ИФН-альфа и рибавирин (табл. 5.74). Динамика провоспалительных цитокинов в процессе лечения характеризовалась снижением уровня ИЛ-1 $\beta$  с 24 нед. лечения (p<0,01) от исходного показателя; уровни ИЛ-2 были исходно повышены в 1,4 раз (p<0,05), с нормализацией показателя после окончания ПВТ. Обратная динамика наблюдалась для ИФН $\gamma$  и ИЛ-10: исходно сниженные уровни ИФН $\gamma$  (p<0,01) возросли с 24 нед. наблюдения (p<0,01), в 7,3 раза превышая значения здоровых лиц на 24 нед. наблюдения; концентрация ИЛ-10 у пациентов после окончания курса терапии также были достоверно выше показателей здоровых лиц (p<0,05).

Таблица 5.74

Показатели цитокинов у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, получавшие Ст-ИФН-альфа и рибавирин с достижением СВО до, в течение и через 24 недели ПВТ

Показатели		Здоровые	До леч	24 нед	4 нед	24 нед	P
		n=25		ПВТ	набл	набл	
		1	2	3	4	5	
ИЛ-1 $\beta$ пкг/мл	n=11	41,7 $\pm$ 16,4	59,33 $\pm$ 11,47	0,68 $\pm$ 1,40***	17,93 $\pm$ 2,04**	0,93 $\pm$ 0,56***	P <sub>2-3,4,5</sub> <0,01
ИФН $\gamma$ пкг/мл	n=11	35,7 $\pm$ 7,2	7,74 $\pm$ 3,29**	160,29 $\pm$ 10,35**	174,15 $\pm$ 22,31**	261,14 $\pm$ 25,11***	P <sub>3,4,5</sub> <0,01 P <sub>2-3,4,5</sub> <0,001
ИЛ-10 пкг/мл	n=11	13,1 $\pm$ 7,4	36,1 $\pm$ 6,3**	51,01 $\pm$ 13,51**	54,98 $\pm$ 9,95***	21,10 $\pm$ 1,09*	P <sub>2,3,4,5</sub> <0,01 P <sub>4,5</sub> <0,05
ИЛ-2 пкг/мл	n=11	26,9 $\pm$ 8,8	36,55 $\pm$ 3,21*	31,01 $\pm$ 6,11*	7,12 $\pm$ 2,81**	28,03 $\pm$ 3,22	P <sub>2,3,5-4</sub> <0,01

Примечание: \*p<0,05, \*\*p<0,01 - по сравнению с показателями здоровых лиц.

Таким образом, комбинированная противовирусная терапия ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов (наивных по АРВТ и анти-НСV терапии) при уровне CD4+лимфоцитов более 200 кл./мкл, низкой (<10000 коп/мл) и средней (до 50000 коп/мл) ВН РНК ВИЧ, генотипе СС rs12979860 ИЛ-28В способствует

формированию СВО у 100% при лечении стандартными ИФН- $\alpha$  индукционным методом (ВГС – 1a/1b, 2a/3a) и Пег-ИФН- $\alpha$ 2a (ВГС - 2a/3a) и у 53% с ВГС - 1a/1b. Более высокие результаты СВО, достигнутые в ходе проведенного исследования, также могут быть обусловлены дозой рибавирина, подобранной в соответствии с массой тела пациента при лечении Ст-ИФН- $\alpha$ . Частота развития СВО после комбинированной ПВТ ХГС у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией преобладает при использовании Пег-ИФН- $\alpha$ 2a и Ст-ИФН- $\alpha$  индукционным методом по сравнению с назначением ИФН- $\alpha$  по стандартной схеме (3 раза в неделю), который составляет 12% по данным литературы (APRICOT, 2004). В группе, получавших стандартные ИФН- $\alpha$  уровень АЛАТ на фоне ПВТ ХГС нормализовался уже к 24 неделе, а при использовании Пег-ИФН- $\alpha$ 2a на 48 нед. лечения. Противовирусная терапия ХГС у ВИЧ-инфицированных сопровождается достоверным иммуномодулирующим действием в отношении субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), ИРИ, НК-клеток и способствует снижению уровня РНК ВГС. По характеру нежелательных явлений комбинированная ПВТ Пег-ИФН- $\alpha$ 2a и рибавирином сопоставима со стандартными ИФН- $\alpha$  и рибавирином, однако индукционный вариант введения ИФН- $\alpha$  имеет преимущества по их преодолению.

### 5.3.1. Сравнительная характеристика РВО и ВО на 12 неделе диспансерного наблюдения после комбинированной ПВТ ХГС, как предикторов СВО при ВГС-моно и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциях

Одним из предикторов получения СВО при проведении комбинированного лечения Пег-ИФН- $\alpha$  в комбинации с рибавирином как моно-так и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией остается достижение РВО - отсутствие РНК ВГС в ПЦР на 12 неделе терапии (Davis G.L. et. al., 2003), что определяет 70%-80% получения СВО. По данным авторов (Namikawa M. et. al., 2012; Rivero-Juárez A. et. al., 2011) отсутствие РНК ВГС через 12 недель после окончания комбинированной терапии Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирином у моноинфицированных-ВГС и пациентов с

сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией также является предиктором получения СВО и отсутствия рецидивов. В 2013 году появилось достаточно данных, полученных в результате клинических испытаний для подтверждения того, что СВО, полученный на 12 неделе после лечения соответствует ответу на 24 неделе наблюдения (Martinot-Reignoux M. et. al., 2010). Данных по оценке вирусологических ответов на комбинированную ПВТ ВГС-инфекции на 12 неделе лечения и наблюдения, а также получение СВО у моноинфицированных и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией нет, в связи с этим мы провели оценку прогностического значения РВО в соотношении с ответом на 12 неделе наблюдения после ПВТ различными формами интерферонов-альфа и рибавирином, как предиктора получения СВО и отсутствия рецидивов у моно- и с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией пациентов.

В исследование было включено 216 пациентов с ХГС (49% муж. и 51% жен.), ранее не получавших анти-ВГС и антиретровирусную терапии, со сроком инфицирования ВГС - до 10 лет, ВИЧ -  $6,71 \pm 0,41$  лет. Пациенты были разделены на 4 группы (табл. 5.75 и 5.76): первая (n=81) и вторая (n=77) – ВГС-моноинфицированные, третья (n=40) и четвертая (n=18) – пациенты с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией. Исследуемые первой и третьей группы получали Пег-ИФН- $\alpha 2a$  («Пегасис» 180 мкг/нед) и рибавирин (доза определялась в зависимости от генотипа ВГС), второй и четвертой – стандартные ИФН- $\alpha$  («Реаферон<sup>®</sup>», «Интераль<sup>®</sup>») индукционным методом в сочетании с рибавирином (800-1200 мг/сут в зависимости от массы тела). Доза ИФН- $\alpha$  (5 млн. МЕ/сут) использовалась ежедневно в первые шесть месяцев ПВТ, затем, в зависимости от побочных реакций, снижалась до 3 млн. МЕ/сут., часть пациентов при вполне удовлетворительной переносимости получали по 5 млн. МЕ/сут через день до окончания намеченного курса - во второй и четвертой группах в комбинации с рибавирином по массе тела.

Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности инфицирования и уровням воспалительной активности ВГС-инфекции. У ВГС-моноинфицированных ВН до лечения была низкой (в ПЦР РНК ВГС <400000

МЕ/мл) – у 56% и 51%, высокой (>400000 МЕ/мл) - у 44% и 49% больных, соответственно в сравниваемых группах.

Таблица 5.75

## Исходные характеристики у моноинфицированных-ВГС пациентов

Характеристика пациентов	1 группа (n=81) Пег-ИФН-альфа-2а + рибавирин	2 группа (n=77) ИФН-альфа + рибавирин
Мужчины, n (%)	27 (33)	37 (48)
Женщины, n (%)	54 (67)	40 (52)
Возраст (годы, M±m)	31,5±1,15	28,79±0,71
Длительность инфицирования ВГС, годы (M±m)	5,08±0,53	5,14±0,57
Масса тела (кг, M±m)	70,09±2,05	69,38±2,25
ИМТ (M±m)	23,01±0,77	23,47±0,89
АлАТ (M±m), ед/л -мужчины -женщины	93,98±5,69** (n=27) 51,87±6,85 (n=53)	91,01±14,84** (n=25) 45,64±4,77 (n=37)
Генотип ВГС, n (%): - «1а/1b» - «2а/3а»	48 (59) 33 (41)	43 (56) 34 (44)

Примечание: \*\* (p<0,01) - достоверность между показателями АлАТ (ед/л) у мужчин и женщин.

Таблица 5.76

## Исходные характеристики у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией

Характеристика пациентов	3 группа (n=40) Пег-ИФН-альфа-2а + рибавирин	4 группа (n=18) ИФН-альфа + рибавирин
Мужчины, n (%)	29 (74)	13 (72)
Женщины, n (%)	11 (26)	5 (28)
Возраст (годы, M±m)	30,0±0,80	29,09±0,54
Длительность инфицирования ВГС, годы (M±m)	7,21±0,34	7,01±0,10
Масса тела (кг, M±m)	71,28±2,15	72,08±2,25
ИМТ (M±m)	25,17±0,83	24,27±0,89
АлАТ (M±m), ед/л -мужчины -женщины	96,58±14,62* (n=28) 66,45±7,89 (n=11)	92,64±3,84** (n=13) 65,44±0,77 (n=5)
Генотип ВГС, n (%): - «1а/1b» - «2а/3а»	16 (52) 14 (48)	5 (28) 13 (72)

Примечание: \* (p<0,05), \*\* (p<0,01) - достоверность между показателями АлАТ (ед/л) у мужчин и женщин.

Исходные показатели активности ВГС-инфекции у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией определялись: высокой ВН РНК ВГС у 68% и 28%, низкой - у

32% и 72%, соответственно в 3 и 4 группах; пациенты находились в 3 ст. – 37 (64%) или 4А – 21 (36%); с низкой и средней вирусной нагрузкой РНК ВИЧ в ПЦР и показателем CD4+ лимфоцитов -  $0,642 \pm 0,03$  кл./мкл ( $28,0 \pm 1,23\%$ ). В исследование не включались: пациенты с аутоиммунными и другими хроническими декомпенсированными заболеваниями, с микст-гепатитами; с циррозом печени, а также имеющие степень фиброза  $>F3$  ( $>12,5$  кПа) по результатам пункционной биопсии или фиброэластометрии по шкале METAVIR; больные с алкогольной болезнью или принимающие алкоголь и ПАВ в течение последних 6 месяцев до начала лечения; с нейтропенией  $<1500$  кл/мкл, тромбоцитопенией  $<90$  тыс. кл/мкл, низкой концентрацией гемоглобина для женщин -  $<120$  г/л, для мужчин -  $<130$  г/л, с уровнем CD4+ лимфоцитов  $<350$  кл/мкл, высокой ВН РНК ВИЧ в ПЦР, получающие АРВТ, а также беременные и кормящие женщины; мужчины, имеющие беременных половых партнеров.

У основной массы пациентов фиброз не определялся (F0) как в группе моноинфицированных, так и в группе с ВГС/ВИЧ-инфекцией - у 67% по данным фибросканирования печени и по результатам биопсии (глава 4.1, у моноинфицированных-ВГС), (рис.5.78 и 5.79).

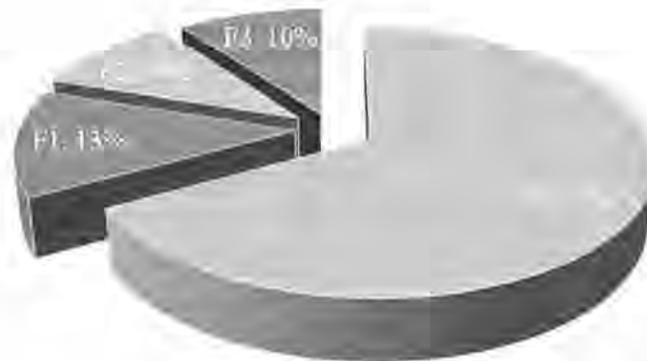


Рис. 5.78 Результаты фибросканирования печени пациентов с ХГС до начала ПВТ, показатели степени фиброза по METAVIR (n=98)

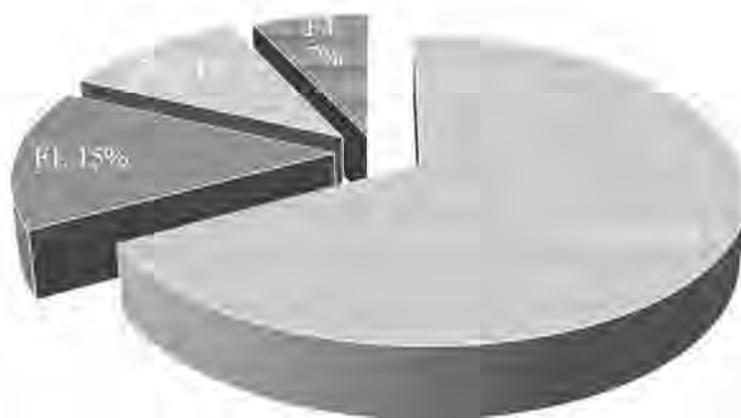


Рис. 5.79 Результаты фибросканирования печени пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией до начала ПВТ, показатели степени фиброза по METAVIR (n=38)

Клинико-лабораторный мониторинг ПВТ ХГС проводился на сроках - до начала терапии, 4, 12, 24, 36, 48 неделях терапии, а также через 4, 12, 24 недель после окончания лечения. СВО у моноинфицированных получен в 1-й группе у 88% (n=71), во 2-й – у 83% (n=53) пациентов (12 человек, получавших стандартные ИФН- $\alpha$ , выбыли из исследования по экономическим причинам в пределах первых 2-3 месяцев лечения). Эффективность лечения у пациентов 3 и 4 группы определялась достижением СВО у 71% (n=28) и 100% (n=18), соответственно в сравниваемых группах. У 42, 33, 30 и 18 пациентов, соответственно в 1-4 группах (табл. 5.77), были определены РНК ВГС в ПЦР на сроках РВО, ВО на 48 нед., 12 нед. наблюдения, СВО и наличие поздних рецидивов; больные, не имевшие лабораторные данные по всем этим срокам не включались в анализ. При оценке ответа на противовирусную терапию ВГС-инфекции достижение СВО выявлялось с частотой в группе моноинфицированных (79% и 82%, соответственно) и у 93% и 100% с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией - при получении РВО, ВО (48 нед. ПВТ) и ВО (12 нед. наблюдения) при применении различных форм интерферонов-альфа и рибавирина. У всех пациентов РВО был полный, т.е. отмечалось отсутствие РНК

ВГС в качественном методе ПЦР. Наилучшие результаты были получены у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией при индукционном способе ПВТ, но исследуемые этой группы имели все стандартные предикторы получения СВО, в том числе высокую приверженность к лечению. При наблюдении в течение  $7,5 \pm 0,11$  лет больных, получивших стандартные ИФН- $\alpha$  и  $6,5 \pm 0,11$  лет– Пег-ИФН- $\alpha 2a$ , ни один из пациентов, получивший СВО не дал рецидив в отдаленном периоде. По данным литературы (Swain MG, et al, 2010) случаи рецидива являются крайне низкими (при наблюдении до 4 лет) и примерно у 99% больных вирус не обнаруживается, хотя пациенты находятся в группах риска по реинфекции.

Таблица 5.77

Частота развития СВО у пациентов с ХГС в зависимости от достижения РВО, ВО на 48 нед. ПВТ и 12 нед. наблюдения

РВО, ВО 48 нед. леч., ВО 12 нед. наблюд.	Моноинфицированные-ВГС		Пациенты с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией	
	1 группа (n=42) Пег-ИФН-альфа- 2а + рибавирин	2 группа (n=33) ИФН-альфа- +рибавирин	3 группа (n=30) Пег-ИФН-альфа- 2а + рибавирин	4 группа (n=18) ИФН-альфа- +рибавирин
РВО (-), ВО (-) на всех сроках	79% (33)	82% (27)	93% (28)	100% (18)
РВО (+), ВО (-) на всех сроках	14 % (6)	6% (2)	-	-

Примечание: РВО(-)/(+)-ранний вирусологический ответ, HCV-РНК в ПЦР не обнаружена/обнаружена.

Таким образом, достижение РВО и ВО на 12 нед. наблюдения являются предикторами СВО у пациентов с моно- и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями при лечении ХГС различными формами интерферонов-альфа и рибавирином, и что возможно позволит прогнозировать отсутствие рецидивов в отдаленные сроки наблюдения.

## ГЛАВА 6. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНОТИПОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В У ПАЦИЕНТОВ С МОНО-ВГС, ВИЧ И ВГС/ВИЧ-СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИЯХ С ОЦЕНКОЙ ПВТ ХГС

6.1. Анализ распределения ПЕН в аллелях rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В при моно-ВГС, ВИЧ и ВГС/ВИЧ-сочетанной инфекциях с учетом путей передачи, пола, генотипов и вирусной нагрузки (ВН) РНК ВГС, ВН РНК ВИЧ, CD4+лимфоцитов и уровня АлАТ

Полиморфизмы генов человека определяют предрасположенность к развитию различных заболеваний, влияют на тяжесть течения, исходы болезни, чувствительность пациентов к различным методам терапии. Полные сведения о геноме до начала заболевания могут полностью предупредить развитие болезни или выработать индивидуальный подход в терапии. Первыми появились работы, связанные со связью ВГС-инфекции и ПЕН в аллелях rs8099917 и rs12979860 гена ИЛ-28В, в дальнейшем появились исследования отдельных популяций, например, результаты исследований среди китайского населения, которые показали, что и генетические варианты HLA-DMA rs1063478, HLA-DOA rs2284191 и HLA-DOB rs7383287 имеют значение в восприимчивости к инфекции ВГС и элиминации (Peng Huang et al., 2014). Т.е. изучение генов, контролирующей активность цитокинов, являющихся медиаторами воспаления, имеет важное значение в раскрытии патогенетических звеньев инициации, течения и выявления на ранних сроках предрасположенности к заболеваниям.

Учитывая актуальность определения генетически детерминированных факторов человека — предикторов ответа на ПВТ ХГС, целью изучения стало выявление частоты распределения и сравнительный анализ генотипов ИЛ-28В у пациентов при моно-ВГС, ВИЧ и ВГС/ВИЧ сочетанной инфекциях. Под наблюдением находились 58 моноинфицированных-ВГС (первая группа), 21 моноинфицированных-ВИЧ (вторая группа) и 43 пациента с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией (третья группа), табл. 6.78, рис. 6.80.

Характеристика показателей пациентов по группам.

Показатель	1 группа (n=58) ВГС-моно инфицированные	2 группа (n=21) ВИЧ-моно инфицированные	3 группа (n=43) с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией
Мужчины, n (%)	36(62)	9(43)	29(67)
Возраст (годы, M±m)	34,8±0,65	31,9±1,53	32,9±0,58
Срок выявления (годы, M±m):			
-анти-ВГС	6,8±0,49	-	7,1±0,45
-анти-ВИЧ	-	2,29±0,23	6,89±0,53
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> , M±m)	24,9±0,15	24,1±0,21	23,9±0,11
Пути передачи n (%):			
-гемоконтактный	22(37,93)	-	-
-инъекционный (в/в ПАВ)	14(24,14)	-	43(100)
-половой	22(37,93)	21(100)	-
-не известен	-	-	-
АлАТ (ед/л, M±m), средний	72,79±9,85	23,97±4,03	85,46±7,73
-мужчины	75,93±12,2	34,36±5,58	81,29±7,69(n=25)
-женщины	69,65±7,5*	13,6±3,17***	44,85±6,23***(n=11)
ВН РНК ВГС, n (%)			
-<400000 МЕ/мл	28(48,28)	-	8 (18,6)
->400000 МЕ/мл	30(51,72)	-	35 (81,4)
Генотип ВГС, n (%):			
-«1a»	1(1,72)	-	1(2,33)
-«1b»	40(68,97)	-	15(34,88)
-«3a»	17(29,31)	-	27(62,79)
Степень фиброза по METAVIR <F3 (<12,5 кПа), n(%)	58(100)	-	43(100%)

Примечание: \* (p<0,05), \*\*\* (p<0,001) – достоверность между показателями АлАТ (ед/л) у мужчин и женщин в группах.

Средний возраст по группам составил 33,3±0,92 года, в группах с ВГС-инфекцией преобладали мужчины (62% и 67%, соответственно в первой и третьей группе).



Рис. 6.80 Распределение по полу пациентов исследуемых групп, (%)

Примечание: \*( $p < 0,05$ ) \*\*( $p < 0,01$ ) – значение достоверности показателей первой и третьей групп в сравнении с данными второй.

Среди моноинфицированных-ВИЧ наибольшее количество исследуемых составили женщины - (57%) с половым путем передачи (100%) инфекции (рис. 6.81).

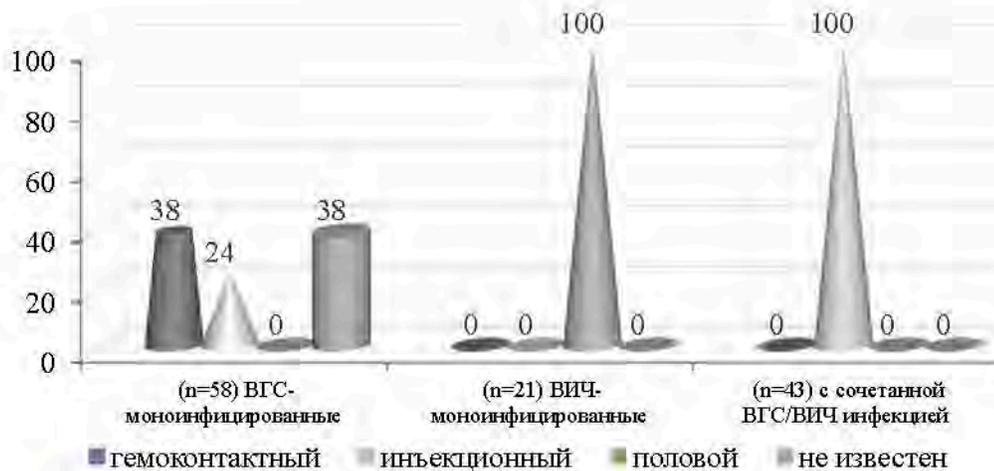


Рис. 6.81 Распределение путей передачи по группам, (%)

Исходные показатели активности ВГС-инфекции определялись в первой группе: высокой вирусной нагрузкой РНК ВГС у 30 (51,7%) больных; уровнем

АлАТ -  $72,79 \pm 9,85$  ед/л, у мужчин -  $75,93 \pm 12,2$  ед/л и  $69,65 \pm 7,5$  ед/л - у женщин, во второй – показатель АлАТ составил  $23,97 \pm 4,03$  ед/л (у мужчин –  $34,36 \pm 5,58$  и  $13,6 \pm 3,17$  ед/л - у женщин). В третьей группе - высокая вирусная нагрузка РНК ВГС определялась - у 35 (81,4%) больных; уровень АлАТ -  $85,46 \pm 7,73$  ед/л (у муж. -  $81,29 \pm 7,69$  и  $44,85 \pm 6,23$  ед/л - у жен.).

Уровень АлАТ был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в группе с сочетанной инфекцией по сравнению с показателями с моноинфицированных-ВГС, с более высокими показателями у мужчин по сравнению со значениями у женщин по группам (рис. 6.82).

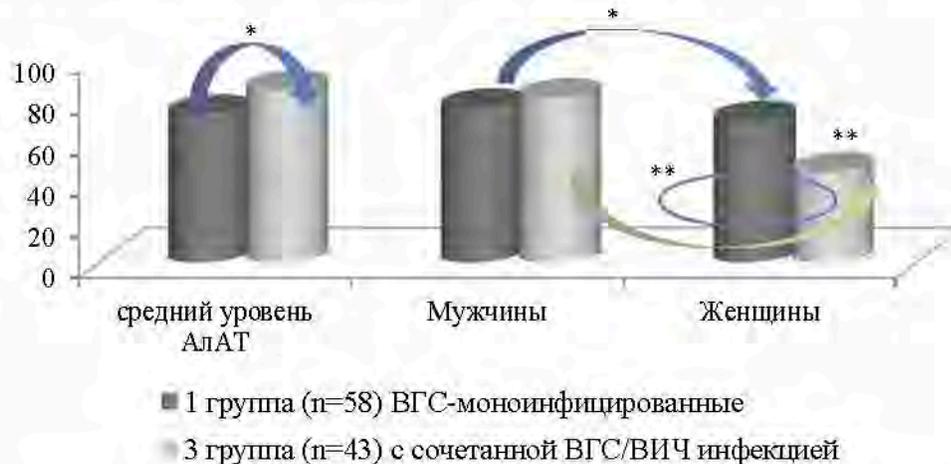


Рис. 6.82 Исходные показатели уровня АлАТ у пациентов с ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекциями, (ед/л)

Примечание: \* ( $p < 0,05$ ), \*\* ( $p < 0,01$ ) - достоверность между показателями АлАТ.

У лиц женского пола с моно-ВГС-инфекцией данные АлАТ были достоверно ( $p < 0,01$ ) выше, чем у пациенток с сочетанной инфекцией; возможно это было связано с сопутствующим заболеванием – стеатогепатит, связанный с ожирением ( $ИМТ > 25 \text{ кг/м}^2$  определялся у 35% обследованных). При подсчете показателя АлАТ в группе пациентов с сочетанной инфекцией, получающих АРВТ, не обнаружено достоверных различий с данными АлАТ у пациентов без терапии ВИЧ-инфекции, соответственно  $90,88 \pm 11,81$  и  $82,7 \pm 12,31$  ед/л ( $p > 0,05$ ); возможно вследствие непродолжительного приема АРВТ ( $3,15 \pm 1,2$  года), а также 34,62% исследуемых из ингибиторов протеаз получали препарат лопинавир/ритонавир, который обладает низкой гепатотоксичностью (Sulkowski M.S. et. al., 2004).

Среди пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией основная масса (60%) находилась в 4А стадии. Двадцать шесть (60,47%) пациентов (из них 65,38% муж.) получали АРВТ и имели неопределяемый уровень РНК ВИЧ (<150 коп./мл) в крови (53,85%), медиана абсолютного числа CD4+лимфоцитов составила 0,400±0,04 кл./мкл, относительного – 25,41%±2,41 (табл. 6.79). Лечение начинали получать в среднем через 5,54±0,67 года с момента установления диагноза ВИЧ-инфекция; у 17(39,53%) больных, не получавших АРВТ - вирусная нагрузка РНК ВИЧ в ПЦР была низкой (<10000 коп./мл) у 10 (58,82%) исследованных, уровень CD4+ клеток составил 0,470±0,04 кл./мкл (25,33%±2,15). Схемы, включающие НИОТ+ННИОТ получали 14 (53,85%), НИОТ+ИП - 12 (46,15%) пациентов.

Таблица 6.79

Характеристика показателей пациентов с ВГС/ВИЧ-сочетанной инфекцией по группам в зависимости от приема АРВТ

Показатель	Пациенты с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией на АРВТ (n=26)	Пациенты с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией без АРВТ (n=17)
Мужчины, n (%)	17 (65,38)	9 (52,94)
Возраст (годы, M±m)	33,15±0,68	32,38±0,96
Срок выявления анти-ВГС (годы, M±m)	8,0±0,54	6,4±0,72
ВН РНК ВИЧ, коп/мл, n (%)		
- <150	14 (53,85)	2 (11,76)
- 150-10000	7 (26,92)	8 (47,06)
- 10000-100000	3 (11,54)	4 (23,53)
- >100000	2 (7,69)	3 (17,65)
CD4+ (кл/мкл)	0,400±0,04	0,470±0,04
- (%)	25,41±2,41	25,33±2,15
АЛТ (ед/л, M±m)		
-средний	90,88±11,81	82,7±12,31
-мужчины	81,22±10,05	77,35±10,05
-женщины	49,15±7,67***	39,42±6,79***
ВН РНК ВГС, n (%)		
-<400000 МЕ/мл	5(19,23)	6( 35,29)
->400000 МЕ/мл	21(80,77)	11(64,71)
Генотип ВГС, n (%):		
- «1a/b»	10(38,46)	5 (29,41)
- «3a»	16(61,54)	12(70,59)
Степень фиброза по METAVIR <F3 (<12,5 кПа), n(%)	26(100%)	17(100%)

Примечание: \*\*\* (p<0,001) - достоверность между показателями АЛТ (ед/л) мужчин и женщин в группах.

В группе моноинфицированных-ВИЧ 62% пациентов находилась в 4А стадии, получали АРВТ 12 (57,14%) исследуемых, начинали терапии в среднем через  $1,50 \pm 0,40$  года после постановки диагноза ВИЧ-инфекция, из них 8 (66,67%) пациентов женского пола. Схемы, включающие НИОТ+ННИОТ получали 4 (33,33%), НИОТ+ИП - 8 (66,67%) обследованных, с показателем CD4+клеток -  $0,392 \pm 0,04$  кл./мкл ( $24,56 \pm 2,17\%$ ) и неопределяемым уровнем РНК ВИЧ у 8 (66,67%); у девяти (42,86%) пациентов без лечения показатели CD4+лимфоцитов составили -  $0,400 \pm 0,08$  кл./мкл ( $24,86 \pm 2,16\%$ ), низкая вирусная нагрузка РНК ВИЧ в ПЦР ( $<10000$  коп./мл) определялась у 5 (55,56%), средняя (10000-100000 коп./мл) – у 3 (33,33%), высокая ( $>100000$  коп./мл) – у 1 (11,11%) обследованного.

При сравнительном анализе результатов генотипирования у пациентов трех групп выявлено (рис. 6.83): у ВИЧ-моноинфицированных и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией чаще регистрировался благоприятный вариант генотипа CC rs12979860, соответственно (57,14% и 22,41%,  $p < 0,01$ ; 53,49% и 22,41%,  $p < 0,01$ ), а также сочетание благоприятных генотипов CC/TT, соответственно по группам (52,38% и 22,4%,  $p < 0,01$ ) и (53,5% и 22,4%,  $p < 0,01$ ) по сравнению с ВГС-моноинфицированными.



Рис.6.83 Частота распределения генотипов ИЛ-28В в локусах (rs12979860) и (rs8099917) у пациентов с ВГС, ВИЧ и ВГС/ВИЧ-инфекциями

Примечание: \* ( $p < 0,05$ ), \*\* ( $p < 0,01$ ), \*\*\* ( $p < 0,001$ ) - достоверность между показателями второй и третьей групп в сравнении с данными первой.

У пациентов с моно-ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекцией частота встречаемости неблагоприятных генотипов СТ/ТТ полиморфизма rs12979860 и TG/GG полиморфизма rs8099917 гена ИЛ-28В составила 45 (77,59%) и 26 (44,83%); 20 (46,51%) и 13 (30,23%), соответственно в исследуемых группах. Следует отметить, что генотип ТТ (rs8099917) регистрировался достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще у 32 (55,17%) и 26 (44,83%), и у 30 (69,77%) и 13 (30,23%), ( $p < 0,01$ ) по сравнению с генотипами TG/GG той же аллели, соответственно в первой и третьей группах, а также низкие проценты (6,9%) и (6,97%) обнаружения у моноинфицированных-ВГС и у пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией сочетания генотипов ТТ/TG и ТТ/GG; при этом и в группе моноинфицированных-ВИЧ сочетание этих генотипов отмечалось лишь в 9,52% случаев (у двух пациентов).

В ходе проведенного генетического анализа было выявлено что благоприятные генотипы СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917) чаще определялись в группе моноинфицированных ВГС у мужчин, соответственно (76,92% и 23,08%,  $p < 0,001$ ) и (68,75% и 31,25%,  $p < 0,01$ ), различий в регистрации неблагоприятных генотипов среди мужчин и женщин не было. В группе с сочетанной инфекцией достоверных различий не выявлялось в распределении благоприятных генотипов между полами, а неблагоприятные СТ/ТТ (rs12979860) и TG/GG (rs8099917) достоверно чаще определялись у мужчин, соответственно 75% и 25% ( $p < 0,001$ ) и 84,62% и 15,38% ( $p < 0,001$ ). У пациентов второй группы достоверно чаще регистрировался генотип СС у женщин, чем у мужчин (66,67% и 33,3%,  $p < 0,01$ ).

Пациенты с ВИЧ-инфекцией независимо от путей передачи (половой или инъекционный) достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще, чем моноинфицированные-ВГС (с гемоконтактным или инъекционным путями) имели благоприятные варианты генотипов СС rs12979860 и ТТ rs8099917 и реже ( $p < 0,001$ ) - неблагоприятные СТ/ТТ rs12979860 и TG/GG rs8099917 ( $p < 0,05$ ), рис. 6.84.

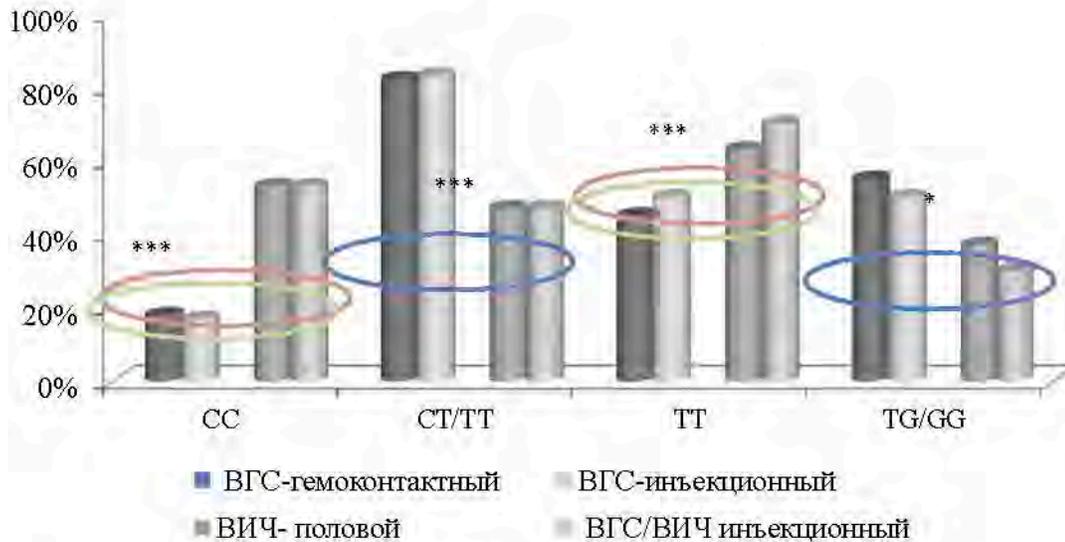


Рис. 6.84 Частота распределения генотипов ИЛ-28В в локусах (rs12979860) и (rs8099917) в зависимости от путей передачи у пациентов с ВГС, ВИЧ и ВГС/ВИЧ-инфекциями

Примечание: \*( $p < 0,05$ ), \*\*\*( $p < 0,001$ ) – значения достоверности между показателями второй и третьей групп по сравнению с первой.

В ходе проведенного генетического анализа было выявлено (табл. 6.80 и 6.81), что благоприятные генотипы CC (rs12979860) и TT (rs8099917) чаще определялись в группе моноинфицированных ВГС среди мужчин ( $p < 0,05$ ), а неблагоприятные среди женщин ( $p < 0,05$ ). При сравнении моноинфицированных мужчин и женщин благоприятные генотипы регистрировались, соответственно по группам (76,92% и 23,08%,  $p < 0,001$ ) и (68,75% и 31,25%,  $p < 0,01$ ); различий в показателях неблагоприятных генотипов между мужским и женским полом не было. В группах ВИЧ-инфицированных среди женщин достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще выявлялись благоприятные генотипы CC, чем среди мужчин. При сравнении данных между полами неблагоприятные генотипы CT/TT (rs12979860) и TG/GG (rs8099917) достоверно чаще определялись у мужчин с сочетанной инфекцией, соответственно 75% и 25% ( $p < 0,001$ ) и 84,62% и 15,38% ( $p < 0,001$ ). У пациентов второй группы достоверно чаще регистрировался генотип CC у женщин, чем у мужчин (66,67% и 33,3%,  $p < 0,01$ ).

Частота распределения генотипов СС, СТ/ТТ (rs12979860) и ТТ, ТГ/ГГ (rs8099917) у пациентов с ХГС, n (%)

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	СС (n=13) 22,41%	СТ/ТТ (n=45) 77,59%	ТТ (n=32) 55,17%	ТГ/ГГ (n=26) 44,83%
-мужчины:	10 (76,92)	26 (57,78)	22(68,75)	14(53,85)
-женщины:	3(23,08)	19(42,22)	10(31,25)	12(46,15)
Генотип ВГС:				
-«1a/b»	7(53,85)	34(75,56)	23(71,88)	18(69,23)
-«3a»	6(46,15)	11(24,44)	9(28,13)	8(30,77)
ВН РНК ВГС:				
-<400000 Ме/мл	4(30,77)	24(53,33)	12(37,5)	16(61,54)
->400000 Ме/мл	9(69,2)	21(46,67)	20(62,5)	10(38,46)
АлАТ, ед/л:				
-<3N	6(46,15)	30(66,67)	17(53,13)	20(76,92)
- 3N-5N	3(23,08)	9(20,0)	7(21,88)	4(15,38)
->5N	4(30,77)	6(13,33)	8(25,0)	2(7,69)

Таблица 6.81

Частота распределения генотипов СС, СТ/ТТ rs12979860 и ТТ, ТГ/ГГ rs8099917 у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, n (%)

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	СС (n=23) 53,49%	СТ/ТТ (n=20) 46,51%	ТТ (n=30) 69,77%	ТГ/ГГ (n=13) 30,23%
-мужчины:	13(56,52)	15 (75)	17(56,67)	11(84,62)
-женщины:	10(43,48)	5(25)	13(43,33)	2(15,38)
Генотип ВГС:				
-«1a/b»	6 (26,09)	10 (50)	10(33,33)	5(38,46)
-«3a»	17 (73,91)	10 (50)	20(66,67)	8(61,54)
ВН РНК ВГС:				
-<400000 Ме/мл	5(21,74)	5(25)	5(16,67)	3 (23,08)
->400000 Ме/мл	18(78,26)	15(75)	25(83,33)	10(76,92)
АлАТ, ед/л:				
-<3N	5(21,74)	7(35)	6(20)	6(46,15)
- 3N-5N	8(34,78)	10(50)	11(36,67)	6(46,15)
->5N	10(43,48)	3(15)	13(43,33)	1(7,69)

По нашим результатам (рис. 6.85) у пациентов с ВИЧ-инфекцией при ВГС-3a достоверно чаще, чем при ВГС-1a/1b, выявлялись благоприятные варианты генотипов СС полиморфизма rs12979860 17 (73,91%) и 6 (26,09%) (n=23), (p<0,001) и ТТ полиморфизма rs8099917 20 (66,67%) и 10 (33,33%) (n=30), (p<0,01).

Моноинфицированные с ВГС -1a/1b чаще, чем пациенты с ВГС-3 имели генотип ТТ полиморфизма rs8099917 23 (71,88%) и 9 (28,13%) (n=32), ( $p<0,001$ ), а распределение носителей СС было равномерным независимо от генотипа.

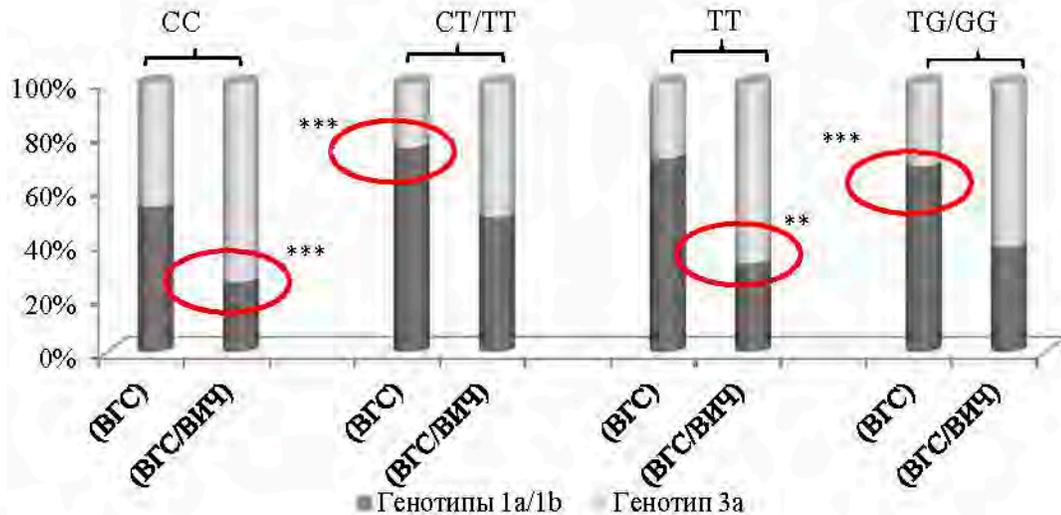


Рис. 6.85 Частота распределения генотипов ИЛ-28В в зависимости от генотипов ВГС у пациентов с ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекциями

Примечание: \*\*( $p<0,01$ ), \*\*\*( $p<0,001$ ) – значения достоверности между показателями генотипов ВГС.

У пациентов с сочетанной инфекцией по аллелям rs12979860 и rs8099917 преобладала высокая вирусная нагрузка РНК ВГС в ПЦР, независимо от генотипа ВГС. Высокая вирусная нагрузка регистрировалась достоверно чаще ( $p<0,01$ ) среди носителей генотипов СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917) первой и третьей группы по сравнению с данными у носителей неблагоприятных генотипов (рис.6.86).

У пациентов третьей группы с благоприятными генотипами - СС и ТТ, по сравнению с носителями других генотипов ( $p<0,001$ ) была значительно повышена ( $>5N$ ) активность АлАТ (у 43% пациентов). У моноинфицированных-ВГС, независимо от генотипа ИЛ-28В, преобладала ( $p<0,001$ ) низкая биохимическая активность ( $<3N$ ), рис.6.87.

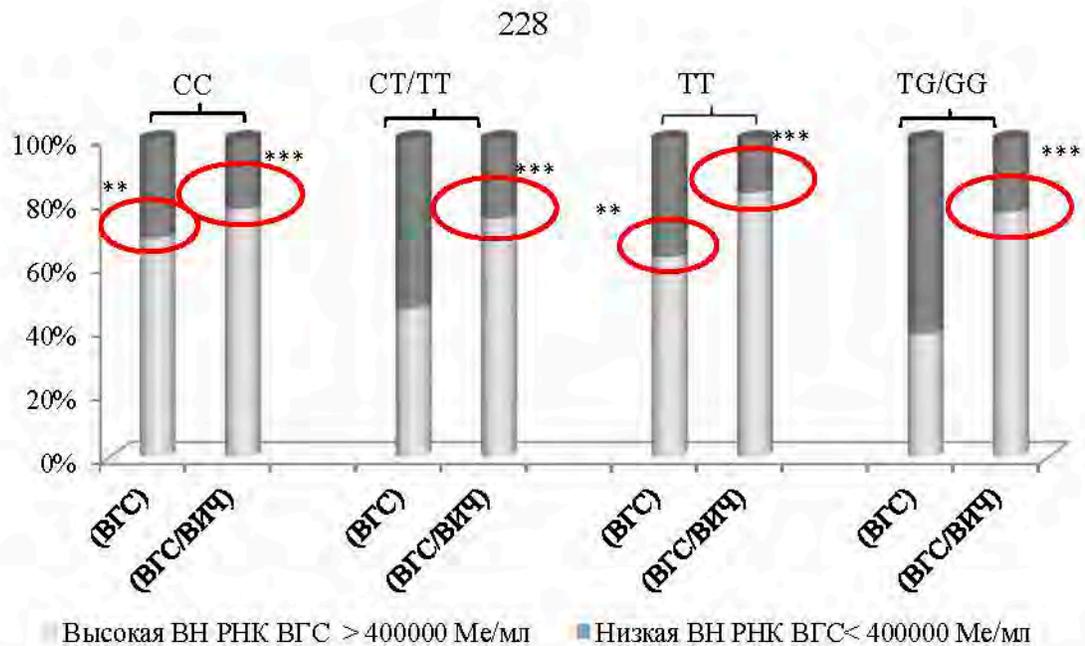


Рис. 6.86 Частота распределения генотипов ИЛ-28В в зависимости от ВН РНК ВГС у пациентов с ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекциями

Примечание: **\*\***( $p < 0,05$ ), **\*\*\***( $p < 0,001$ )—значения достоверности между показателями ВН РНК ВГС по группам.

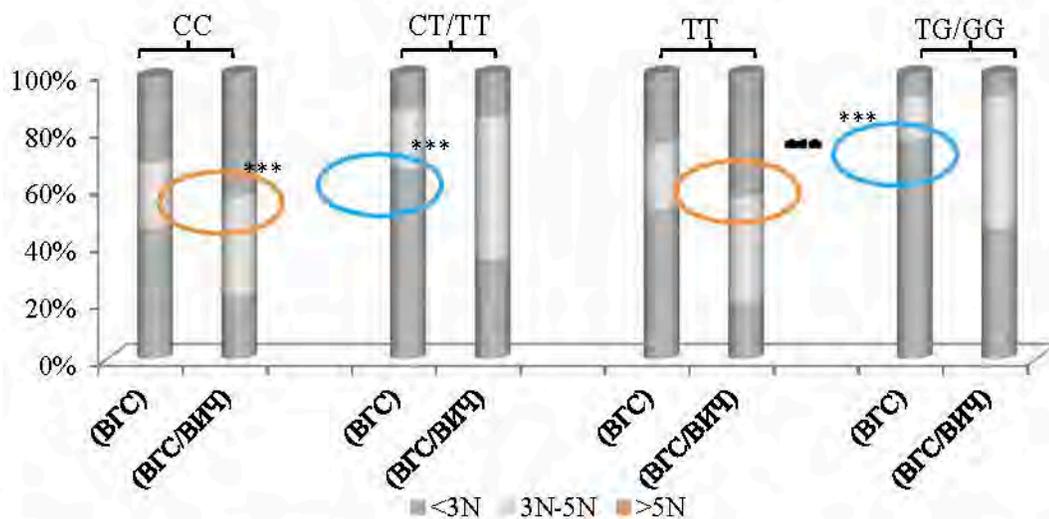


Рис. 6.87 Частота распределения генотипов ИЛ-28В в зависимости от уровня АЛТ у пациентов с ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекциями

Примечание: **\*\*\***( $p < 0,001$ )—значения достоверности между показателями АЛТ по группам.

В группе моноинфицированных-ВИЧ (табл.6.82) благоприятные генотипы СС (rs12979860) определялись у 12 (57,14%) и ТТ (rs8099917) у 14 (66,67%), причем с преобладанием генотипа СС у женщин (66,67% и 33,3%,  $p < 0,01$ ), по сравнению с

мужчинами, а сочетание СС/ТТ у 11 (52,38%) пациентов. Показатели CD4+лимфоцитов (>350 кл./мкл) чаще регистрировались у пациентов с генотипами СС и ТТ (rs8099917), <350 кл./мкл – при СТ/ТТ и ТГ/ГГ. Показатели вирусной нагрузки РНК ВИЧ и АлАТ не зависели от данных генотипов ИЛ-28В.

Таблица 6.82

Частота распределения генотипов СС, СТ/ТТ (rs12979860) и ТТ, ТГ/ГГ (rs8099917) у моноинфицированных-ВИЧ, n (%)

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	СС (n=12) 57,14%	СТ/ТТ (n=9) 42,86%	ТТ (n=14) 66,67%	ТГ/ГГ (n=7) 33,33%
-мужчины:	4 (33,3)	5 (55,56)	6(42,86)	3(42,86)
-женщины:	8(66,67)	4(44,44)	8(57,14)	4(57,14)
CD4+, кл/мкл:				
-<200	-	3(33,33)	1(7,14)	2(28,57)
-200-350	3(25)	1(11,11)	3(21,43)	1(14,29)
->350	9(75)	5(55,56)	10(71,43)	4(57,14)
ВН РНК ВИЧ, коп/мл				
- <150	6(50)	4(44,44)	7(50)	3(42,86)
- 150-10000	2(16,67)	2(22,22)	2(14,29)	2(28,57)
- 10000-100000	2(16,67)	1(11,11)	2(14,29)	1(14,29)
->100000	2(16,67)	2(22,22)	3(21,43)	1(14,29)
АлАТ, ед/л:				
-<3N	11(91,67)	9(100)	13(92,86)	7(100)
- 3N-5N	-	-	-	-
->5N	1(8,33)	-	1(7,14)	-

При сравнительной характеристике показателей CD4+ лимфоцитов и ВН РНК ВИЧ во второй и третьей группы выявлено преобладание пациентов с уровнем CD4+ (>350 кл/мкл), соответственно 14 (66,67%) и 24 (55,81%), а также с низкой ВН РНК ВИЧ (<10000 коп./мл), соответственно у 14 (66,67%) и 31 (72,09%) исследуемых (табл.6.83). Показатели CD4+клеток (>350 кл/мкл) достоверно ( $p<0,05$ ) чаще регистрировались у исследуемых обеих групп при генотипах СС и ТТ (rs8099917) по сравнению с неблагоприятными, тогда как уровни ВН РНК ВИЧ не зависели от генотипов по ИЛ-28В.

Частота распределения генотипов СС, СТ/ТТ (rs12979860) и ТТ, ТG/GG (rs8099917) у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, n (%)

Показатель	rs 12979860		rs8099917	
	СС (n=23) 53,49%	СТ/ТТ (n=20) 46,51%	ТТ (n=30) 69,77%	ТG/GG (n=13) 30,23%
CD4+, кл/мкл:				
- <200	2(8,7)	-	2(6,67)	-
- 200-350	7(30,43)	10(50)	10(33,33)	7(53,85)
- >350	14(60,87)	10(50)	18(60)	6(46,15)
ВН РНК ВИЧ, коп/мл				
- <10000	17(73,91)	14(70)	20(66,67)	11(84,62)
- 10000-100000	4(17,39)	3(15)	5(16,67)	2(15,38)
- >100000	2(8,69)	3(15)	5(16,67)	-

Из 12 моноинфицированных-ВИЧ, перешедших на АРВТ (из них 66,67% женского пола), генотип СС имели 6 (50%) и начали лечение через  $14,0 \pm 0,60$  мес., СТ/ТТ 6 (50%) – через  $20,0 \pm 0,50$  мес., ТТ 8 (66,67%) – через  $12,0 \pm 0,47$  и ТG/GG 4 (33,33%) – через  $29,0 \pm 0,43$  мес. от момента постановки диагноза. Среди пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ на АРВТ преобладали мужчины 17 (65,38%); генотип СС имели 15 (57,69%) обследованных, которые начали лечение через  $57,0 \pm 0,79$  мес., с СТ/ТТ 9 (42,86%) – через  $84,0 \pm 1,01$  мес., ТТ 14 (66,67%) – через  $51,0 \pm 0,73$  мес. и ТG/GG 7 (33,33%) – через  $89,0 \pm 1,26$  мес. от момента постановки диагноза (рис.6.88). ВИЧ-моноинфицированные начинали получать лечение раньше, чем пациенты с сочетанной инфекцией, независимо от генотипов ИЛ-28В, соответственно через  $(18,75 \pm 0,50$  и  $70,5 \pm 0,95$  мес.,  $p < 0,01$ ), возможно это было связано с преобладанием в данной группе женщин (8 лиц женского пола из 12 на АРВТ) в анамнезе у которых не было фактов употребления ПАВ и характерна высокая приверженность к АРВТ, а также назначение химиопрофилактики вертикальной передачи ВИЧ. Среди пациентов второй и третьей группы наибольшее количество пациентов, получающих АРВТ было с генотипом ТТ (rs8099917), они же начали лечение раньше (табл. 6.84).

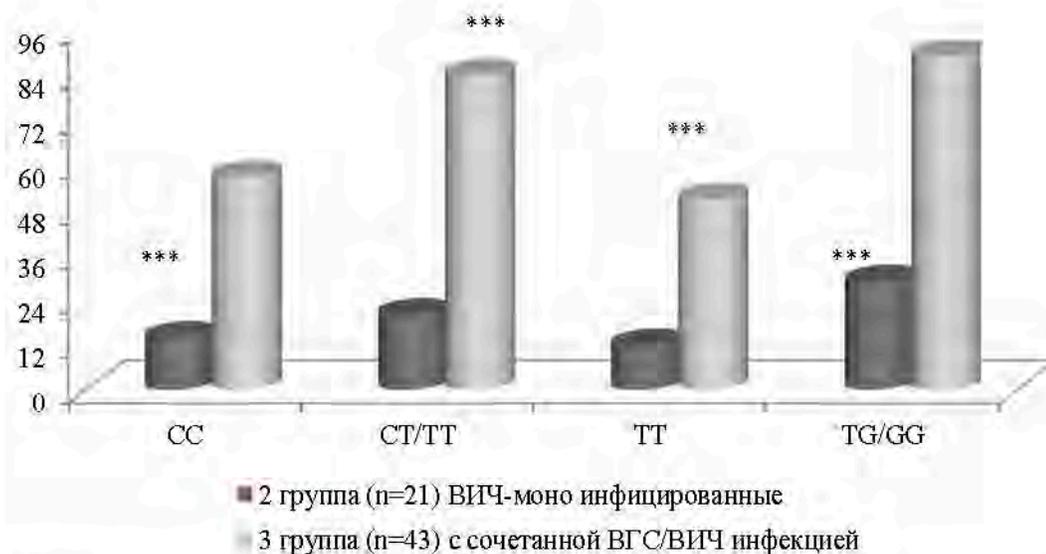


Рис. 6.88 Распределение пациентов с ВИЧ и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями по срокам начала АРВТ (мес.) в зависимости от генотипов ИЛ-28В, (%)

Примечание: \*\*\* ( $p < 0,001$ ) – значения достоверности показателей сроков начала АРВТ между группами.

Таблица 6.84

Частота распределения генотипов СС, СТ /ТТ rs12979860 и ТТ, TG/GG rs8099917 у пациентов с моно-ВИЧ и с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями в зависимости от приема АРВТ, n(%)

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	CC	CT/TT	TT	TG/GG
Моноинфицированные ВИЧ:				
-без АРВТ (n=9)	6(66,67%)	3(33,33%)	6(66,67%)	3(33,33%)
-на АРВТ (n=12)	6(50%)	6(50%)	8(66,67%)	4(33,33%)
Пациенты с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией:				
-без АРВТ (n=17)	8(47,06%)	9(52,94%)	11(64,71%)	6(35,29%)
-на АРВТ (n=26)	15(57,69%)	11(42,31%)	19(66,67%)	7(33,33%)

У пациентов с сочетанной инфекцией (табл.6.85), получающих АРВТ показатели CD4+лимфоцитов (>350 кл/мкл) достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще регистрировались у пациентов с генотипами СС rs12979860 и ТТ (rs8099917), <350 кл./мкл – при СТ/ТТ и TG/GG; уровни вирусной нагрузки РНК ВИЧ (<10000 коп./мл или >10000 коп/мл) и показатель АлАТ (<3N) не зависели от данных по

генотипам ИЛ-28В, также как и показатель количественного анализа ПЦР РНК ВИЧ (<150 коп./мл).

Таблица 6.85

Частота распределения генотипов СС, СТ/ТТ rs12979860 и ТТ, ТG/GG rs8099917 у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ, n (%)

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	СС (n=15) 57,69%	СТ/ТТ (n=11) 42,31%	ТТ (n=19) 73,08%	ТG/GG (n=7) 26,93%
-мужчины:	9(60)	8(72,73)	11(57,89)	6(85,71)
-женщины:	6(40)	3(27,27)	8(42,11)	1(14,29)
CD4+, кл/мкл				
- <200	2(13,33)	-	2(10,53)	-
- 200-350	4(26,67)	7(63,64)	6(31,58)	6(85,71)
- >350	9(60)	4(36,36)	11(57,89)	1(14,29)
ВН РНК ВИЧ, коп/мл				
- <150	8(53,33)	6(54,55)	10(52,63)	4(57,14)
- 150-10000	4(26,67)	3(27,27)	4(21,05)	3(42,86)
- 10000-100000	2(13,33)	1(9,09)	3(15,79)	-
- >100000	1(6,67)	1(9,09)	2(10,53)	-
Генотип ВГС:				
-«1a/b»	8(53,33)	5(45,45)	11(57,89)	2(28,57)
-«3a»	7(46,67)	6(54,55)	8(42,11)	5(71,43)
ВН РНК ВГС:				
-<400000 Ме/мл	3(20)	2(18,18)	5(26,32)	2(28,57)
->400000 Ме/мл	12(80)	9(81,82)	14(73,68)	5(71,43)
АлАТ, ед/л:				
-<3N	5(33,33)	6(54,55)	5(26,32)	5(71,43)
- 3N-5N	5(33,33)	3(27,27)	8(42,11)	1(14,29)
->5N	5(33,33)	2(18,18)	6(31,58)	1(14,29)

У моноинфицированных на АРВТ уровень CD4+лимфоцитов (>350 кл/мкл) не зависел от распределения по генотипам ИЛ-28В, а ВН РНК ВИЧ (<150 коп./мл) достоверно ( $p<0,05$ ) чаще определялась при генотипах СТ/ТТ и ТG/GG по сравнению с СС и ТТ. У пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией показатель CD4+лимфоцитов (>350 кл/мкл) достоверно ( $p<0,01$ ) чаще регистрировался при генотипах СС и ТТ по сравнению с СТ/ТТ ( $p<0,01$ ) и ТG/GG ( $p<0,05$ ). Число CD4+клеток (>350 кл/мкл) и низкая ВН РНК ВИЧ достоверно чаще ( $p<0,01$ ) и ( $p<0,001$ ) определялось у пациентов с ВИЧ-моноинфекцией при генотипах СТ/ТТ и ТG/GG по сравнению с данными пациентов при сочетанной инфекции, получающих АРВТ (рис. 6.89). Среди пациентов с ВГС/ВИЧ инфекцией без АРВТ (табл. 6.86) чаще регистрировался генотип ТТ (rs8099917); преобладали мужчины с генотипами

СТ/ТТ и ТG/GG, показатели CD4+лимфоцитов и ВН РНК ВИЧ не зависели от генотипов по ИЛ-28В. У моноинфицированных ВИЧ без АРВТ преобладали пациенты с генотипами СС rs12979860 и ТТ rs809991.

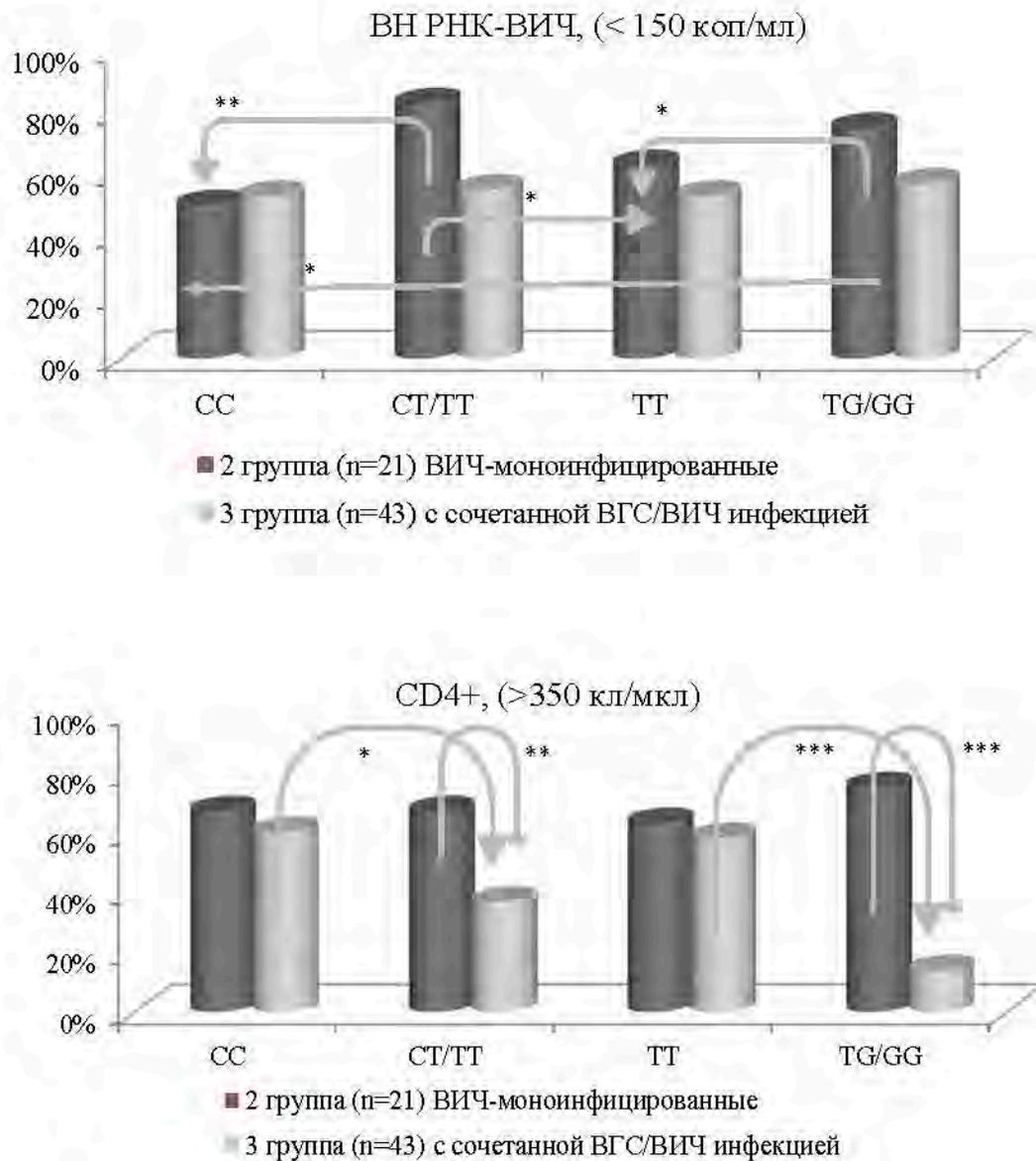


Рис. 6.89 Распределение моноинфицированных ВИЧ и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией с уровнем ВН РНК-ВИЧ (<150 коп/мл) и CD4 (>350/мкл), получающих АРВТ в зависимости от генотипов по ИЛ-28В

Частота распределения генотипов СС, СТ /ТТ rs12979860 и ТТ, ТG/GG rs8099917 у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, не получающих АРВТ, n(%)

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	СС (n=8) 47,06%	СТ /ТТ (n=9) 52,94%	ТТ (n=11) 64,71%	ТG /GG (n=6) 35,29%
-мужчины:	4 (50)	7 (77,78)	6(54,55)	5(83,33)
-женщины:	4(50)	2(22,22)	5(45,45)	1(16,67)
CD4+, кл/мкл:				
-<200	-	-	-	-
- 200-350	3(37,5)	3(33,33)	4(36,36)	1(16,67)
- >350	5(62,5)	6(66,67)	7(63,64)	5(83,33)
ВН РНК ВИЧ, коп/мл				
- <150	-	2(22,22)	1(9,09)	1(16,67)
- 150-10000	5(62,5)	3(33,33)	5(45,45)	3(50)
- 10000-100000	2(25)	2(22,22)	2(18,18)	2(33,33)
- >100000	1(12,5)	2(22,22)	3(27,27)	-
Генотип ВГС				
-«1a/b»	1(12,5)	5(55,56)	3(27,27)	3(50)
-«3a»	7(87,5)	4(44,44)	8(72,73)	3(50)
ВН РНК ВГС:				
-<400000 Ме/мл	-	4(44,44)	3(27,27)	2(33,33)
->400000 Ме/мл	8 (100)	5 (55,56)	8(72,73)	4(66,67)
АлАТ, ед/л:				
-<3N	2(25)	3(33,33)	3(27,27)	2(33,33)
- 3N-5N	2(25)	5(55,56)	4(36,36)	4(66,67)
->5N	4(50)	1(11,11)	4(36,36)	-

Таким образом, у ВИЧ-моноинфицированных (с преобладанием жен. 57%) и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией (с преобладанием муж. 62%) чаще регистрировался благоприятный вариант генотипа СС rs12979860, а также сочетание благоприятных генотипов СС/ТТ по сравнению с данными ВГС-моноинфицированных. Благоприятный генотип ТТ (rs8099917) регистрировался достоверно чаще ( $p<0,05$ ) и ( $p<0,01$ ) по сравнению с генотипами ТG/GG той же аллели, соответственно в первой и третьей группах, являясь предиктором достижения СВО при ПВТ ХГС. Отмечались низкие проценты (6,9%), (9,52%) и (6,97%) обнаружения у пациентов, соответственно по группам сочетания генотипов ТТ(rs12979860)/ТG(rs8099917) и ТТ(rs12979860)/GG(rs8099917), которые также являются самыми неблагоприятными при прогнозировании эффективности ПВТ и возможности спонтанной ремиссии ВГС-инфекции.

Благоприятные генотипы СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917) чаще определялись в группе моноинфицированных-ВГС у мужчин, в группе с сочетанной инфекцией у лиц мужского пола чаще определялись неблагоприятные СТ/ТТ (rs12979860) и ТG/GG (rs8099917) ( $p < 0,001$ ). ВИЧ-инфицированные независимо от путей передачи (половой или инъекционный) достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще, чем моноинфицированные-ВГС (с инъекционным или гемоконтактными путями) имели благоприятные варианты генотипов СС rs12979860 и ТТ rs8099917 и реже ( $p < 0,001$ ) - неблагоприятные СТ/ТТ rs12979860 и ТG/GG rs8099917 ( $p < 0,05$ ). Благоприятный генотип ТТ (rs8099917) достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) регистрировался у моноинфицированных с ВГС-1; у пациентов с сочетанной инфекцией определялись благоприятные генотипы СС ( $p < 0,001$ ) и ТТ ( $p < 0,01$ ) при ВГС-3а. Выраженная активность инфекционного процесса ВГС-инфекции, определяющаяся уровнем АЛТ ( $> 5N$ ) чаще отмечалась у пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией при благоприятных генотипах СС rs12979860 и ТТ rs8099917 и высокой вирусной нагрузкой, независимо от генотипов по ИЛ-28В.

Показатели CD4+лимфоцитов ( $> 350$  кл./мкл) у ВИЧ-инфицированных (без АРВТ) чаще регистрировались у пациентов с генотипом ТТ (rs8099917); показатели вирусной нагрузки РНК ВИЧ и АЛТ не зависели от данных генотипов ИЛ-28В. У моноинфицированных на АРВТ уровень CD4+ лимфоцитов ( $> 350$  кл/мкл) не зависел от распределения по генотипам ИЛ-28В, а ВН РНК ВИЧ ( $< 150$  коп./мл) достоверно чаще определялась при генотипах СТ/ТТ и ТG/GG; у пациентов с ВГС/ВИЧ инфекцией показатель CD4+лимфоцитов ( $> 350$  кл/мкл) достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще регистрировался при генотипах СС и ТТ. Число CD4+ клеток ( $> 350$  кл/мкл) и низкая ВН РНК ВИЧ достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) и ( $p < 0,001$ ) определялось у пациентов с ВИЧ-моноинфекцией при генотипах СТ/ТТ и ТG/GG по сравнению с данными пациентов при сочетанной инфекции, получающих АРВТ. Среди пациентов второй и третьей группы наибольшее количество пациентов, получающих АРВТ было с генотипом ТТ (rs8099917), они же начали раньше лечение.

## 6.2. Применение стандартных и пегилированных интерферонов в комбинированной противовирусной терапии ХГС при определении ПЕН в аллелях rs8099917 и rs12979860 гена интерлейкина-28В

### 6.2.1. Сравнительная эффективность стандартных и пегилированных интерферонов при лечении ХГС у моноинфицированных ВГС-инфекцией с учетом генотипов интерлейкина-28В

Пациентам с ХГС (n=51), исходная характеристика в разделе 6.1. была назначена ПВТ: двадцать девять пациентов (с генотипом 1b - 52% и ВГС-3а - 48%) получали ПВТ отечественными препаратами: ИФН- $\alpha$  индукционным методом - по 5-6 млн. МЕ п/к ежедневно в течение 12 нед., затем по 3 млн. ед/сут. п/к до окончания лечения в сочетании с рибавирином - 15 мг/кг/сут per os (дозы зависели от массы тела: 800-1200 мг/сут.); комбинированное лечение Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирином (800-1200 мг/сут в зависимости от массы тела) было назначено 22 пациентам (с генотипом 1b - 86%, с ВГС-3а - 14%). Длительность ПВТ составила 24 и 48 недель в зависимости от генотипа ВГС. Эффективность лечения оценивалась в ходе терапии по нормализации уровня АЛАТ и вирусологическому ответу на 4, 12, 24, 48 неделях лечения и 24 нед. наблюдения. В случае отсутствия вирусологического ответа на 24 неделе при ВГС-1, терапия отменялась. В исследование не включались: лица с аутоиммунными и другими хроническими декомпенсированными системными заболеваниями; пациенты с микст-гепатитами; с циррозом печени, а также имеющие степень фиброза больше F3 (по результатам пункционной биопсии печени или фиброэластометрии по шкале METAVIR); больные с алкогольной болезнью или принимающие алкоголь, ПАВ; с нейтропенией  $<1500$  кл/мкл, тромбоцитопенией  $<90$  тыс. кл/мкл, низкой концентрацией гемоглобина для женщин -  $<120$  г/л, для мужчин -  $<130$  г/л, а также беременные и кормящие женщины; мужчины, имеющие беременных половых партнеров. Распределение генотипов ИЛ-28В в зависимости от получаемой ПВТ у пациентов с ХГС представлена на рис.6.90.

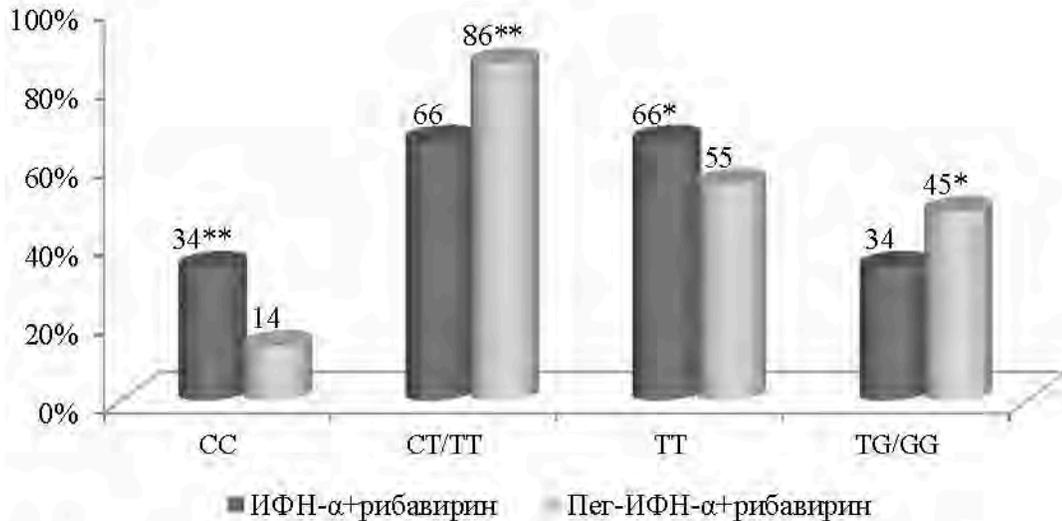


Рис. 6.90 Частота распределения генотипов ИЛ-28В в зависимости от получаемой ПВТ у пациентов с ХГС, (%)

Примечание: \*( $p < 0,05$ ), \*\*( $p < 0,01$ ) – значения достоверности между показателями групп.

У пациентов, получавших стандартные ИФН-α, 20 (69%) больных получили СВО, среди которых преобладали (60%) пациенты с «3а» генотипом, из 9 (31%) «неответивших» на лечение – 78% были с 1b генотипом. При анализе распределения больных по генотипам ИЛ-28В оказалось, что благоприятные варианты генотипов CC полиморфизма rs12979860 и TT полиморфизма rs8099917 в группе ответивших зарегистрированы у 8 (40%) и 12 (60%) пациентов, а в группе без достижения СВО – у 2 (22%) и 7 (78%) больных, соответственно. Менее благоприятные варианты – генотипы СТ полиморфизма rs12979860 и TG полиморфизма rs8099917 встречались у 60% и 40% пациентов, ответивших на терапию; у 78% и 22% больных – «неответчиков». Необходимо отметить отсутствие у обследованных пациентов генотипов TT rs12979860/TG rs8099917 и TT rs12979860/GG rs8099917, которые являются самыми неблагоприятными при прогнозировании эффективности ПВТ и возможности спонтанной ремиссии инфекции. Частота достижения БВО, РВО, ВО на 24 и 48 недель ПВТ, СВО в зависимости от полиморфизма генотипов rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В и

генотипов ВГС представлена в табл. 6.87. Максимальная частота вирусологического ответа получена у пациентов, имеющих генотип СС rs12979860.

Таблица 6.87

Частота достижения БВО, РВО, ВО на 24 и 48 неделях ПВТ, СВО в зависимости от ПЕН rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В при применении стандартных ИФН-альфа, n(%)

ВО на ПВТ	rs12979860		rs8099917	
	СС	СТ/ТТ	ТТ	ТG/GG
	n=10 (34%)	n=19 (66%)	n=19 (66%)	n=10 (34%)
БВО n=19	7/70	12/63	12/63	7/70
РВО n=26	9/90	17/89	17/89	9/90
ВО 24 нед. n=23	9/90	14/74	14/74	9/90
ВО 48 нед. n=23	9/90	14/74	14/74	9/90
СВО n=20	8/80	12/63	13/68	7/70

Из группы пациентов, получавших Пег-ИФН- $\alpha$  – 11 (50%) больных получили СВО, 11 (50%) – не ответили на ПВТ (табл. 6.88). Преобладали пациенты с 1b генотипом – 19 (86%) исследованных, ВГС-3a имели 3 (14%). При анализе максимальная частота стойкого вирусологического ответа получена у пациентов, имеющих генотип СС rs12979860 и ТТ rs8099917 – 67%.

Таблица 6.88

Частота достижения БВО, РВО, ВО на 24 и 48 неделях ПВТ, СВО в зависимости от ПЕН rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В при применении Пег-ИФН- $\alpha$ , n(%)

ВО на ПВТ ХГС	rs12979860		rs8099917	
	СС	СТ/ТТ	ТТ	ТG/GG
	n=3 (14%)	n=19 (86%)	n=12 (55%)	n=10 (45%)
БВО n=17	3(100)	14(74)	9(75)	7(70)
РВО n=19	3(100)	16(84)	10(83)	9(90)
ВО 24 нед. n=19	3(100)	16(84)	10(83)	9(90)
ВО 48 нед. n=16	2 (67)	14(74)	9(75)	7(70)
СВО n=11	2(67)	9 (47)	8(67)	3(30)

На основании вышеизложенного, индукционный метод применения стандартных ИФН- $\alpha$  в сочетании с рибавирином для противовирусной терапии

ХГС является эффективным в частности при наличии благоприятного генотипа СС rs12979860 ИЛ-28В. Необходимо подчеркнуть, что данные о ПЕН rs12979860 и rs8099917 не могут быть инструментом решения вопроса о назначении ПВТ или отказе от ее проведения, они позволяют лишь более точно определить шанс больного на излечение от ХГС при использовании конкретной схемы терапии. Результаты исследований генотипов по ИЛ-28В в сочетании с финансовой доступностью отечественных препаратов при индукционном методе ПВТ снижают экономические затраты на лечение больных ХГС.

#### 6.2.2. Определение вариантов ПЕН гена интерлейкина-28В у пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ, получающих ПВТ ХГС

Данные о влиянии ПЕН гена ИЛ-28В на результаты ПВТ мы проанализировали и в группе пациентов (n=43) с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией (исходная характеристика в гл. 6.1). Исследованные получали ПВТ Пег-ИФН- $\alpha$ 2a («Пегасис» 180 мкг/нед) и рибавирин (800-1200 мг/сут в зависимости от массы тела) в течение 48 недель. Анти-ВГС терапию отменяли при обнаружении РНК ВГС в ПЦР на 24 неделе лечения. В исследование не включались: лица с аутоиммунными и другими хроническими декомпенсированными системными заболеваниями; пациенты с микст-гепатитами, с циррозом печени, а также имеющие степень фиброза больше F3 (по результатам фиброэластометрии по шкале METAVIR); больные с алкогольной болезнью или принимающие алкоголь, ПАВ в течение последних 6 месяцев до начала лечения; с нейтропенией <1500 кл/мкл, тромбоцитопенией <90 тыс. кл/мкл., низкой концентрацией гемоглобина для женщин - <120 г/л, для мужчин - <130 г/л, а также беременные и кормящие женщины; мужчины, имеющие беременных половых партнеров.

БВО был достигнут у 29 (71%) n=41, с более быстрой вирусной кинетикой в течение первых 4 недель лечения у больных с генотипами СС ПЕН rs12979860 и ТТ rs8099917, чего не наблюдалось у больных, инфицированных СТ/ТТ rs12979860 и ТГ/ГГ rs8099917 (табл. 6.89). РВО был достигнут у 36 (84%) n=43 пациентов; ВО

на 24 (n=41) и 48 нед. (n=40) лечения определялся у 36 (88%) и 35 (88%) больных. СВО получен у 30 (79%) n=38 с благоприятными генотипами СС у (74%) и ТТ (77%) исследованных, а при их сочетании у 17 (81%) из 21 пациентов с СС/ТТ. Из 8 (21%) "неответчиков" – 4 имели благоприятные генотипы СС и ТТ, сочетание СС/ТТ – 3 больных; АРВТ получали 5 пациентов и имели генотип ВГС-1.

Таблица 6.89

Частота достижения БВО, РВО, ВО на 24 нед. и 48 нед. ПВТ, СВО в зависимости от генотипов rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В у пациентов с ВИЧ, n(%)

Вирусологический ответ (ВО) на ПВТ ХГС	rs12979860		rs8099917	
	СС (n=23)	СТ/ТТ (n=20)	ТТ (n=30)	TG /GG (n=13)
БВО	19 (83%)	10 (50%)	23 (77%)	6 (46%)
РВО	20 (87%)	16 (80%)	27 (90%)	9 (69%)
ВО 24 нед. лечения	17 (74%)	19 (95%)	24 (80%)	12 (92%)
ВО 48 нед. лечения	19 (83%)	16 (80%)	28 (93%)	7 (54%)
СВО	17 (74%)	13 (65%)	23 (77%)	7 (54%)

Таким образом, определение ПЕН rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В у ВИЧ-инфицированных имеет практическое значение в отношении получения вирусологических ответов при ПВТ ВГС-инфекции, СВО был достигнут у пациентов с благоприятными генотипами СС rs12979860 у 74%, ТТ rs8099917 у 77% исследованных и у 81% пациентов с сочетанием благоприятных генотипов СС и ТТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время имеются и появляются новые данные, которые предполагают, что ликвидация ВГС может привести к снижению общей смертности как среди моноинфицированных-ВГС, так и среди пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией от печеночных и внепеченочных заболеваний; потенциально из-за осложнений, связанных с фиброзом и циррозом, а также вследствие воспалительного действия циркулирующих РНК ВГС (Lee M.H. et al., 2012; van der Meer A.J., et al., 2012; Weber R. et al., 2006). Вследствие пересекающихся путей передачи заболеваемость сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ составляет 60–80% среди потребителей инъекционных наркотиков и 16–25% среди пациентов с риском инфицирования половым путем особенно актуальным в настоящее время среди гомосексуальных мужчин в крупных городах западных стран. (Sanchez C, et al., 2013; Sherman K.E. et al., 2002). Опубликованные данные по взаимному влиянию ВГС и ВИЧ инфекции доказывают, что сочетанная инфекция приводит к более быстрому прогрессированию заболевания у пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией особенно у лиц с низким числом CD4+лимфоцитов (Graham C.S. et al., 2001; Pineda J.A. et al., 2007; Sulkowski M.S., 2008; 2013). Исследования показали, ВН РНК ВГС значительно увеличивается у больных до получения ВААРТ, а среди тех, кто получает антиретровирусное лечение уровень РНК ВГС оставался стабильным в течение долгого времени. Таким образом, лечение хронического гепатита с остается в качестве приоритета у ВГС-инфицированных пациентов с ВИЧ-инфекцией. Клеточно-опосредованный иммунный ответ играет центральную роль в иммунопатогенетических механизмах, вовлеченных в процессы вирусного клиренса и персистенции при заболеваниях печени вирусной этиологии. При этом не изучены до конца вопросы патогенеза естественного течения и формирования противовирусного ответа при лечении хронической ВГС-инфекции. Цитокины, как эндогенные иммуномодуляторы, участвуют в вирусном клиренсе, контроле инфекции, воспалении, регенерации и развитии фиброза печени (Costantini S. et al., 2010). В вопросах их участия в инфекционном процессе

имеются много противоречий, сохраняется актуальность исследования их роли в формировании противовирусного иммунного ответа при ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекциях в естественном течении и на фоне противовирусной терапии ХГС. Эффективность противовирусной терапии ХГС (пегилированный интерферон и рибавирин) у пациентов ниже, вследствие сопутствующей патологии, в том числе психиатрической, продвинутых стадий ВИЧ-инфекции, а препараты нового поколения имеют высокую стоимость, что будет ограничивать их широкое назначение (Kramer J.R. et al., 2012; Mehta S.H. et al., 2006, 2008; Pawlotsky J.M. 2015). Настоящая работа выполнена с целью определения диагностических взаимосвязей иммуноцитокинного и иммуногенетического статусов и обоснования клинко-патогенетической эффективности и прогноза анти-ВГС терапии при монотечении ВГС и в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Исследование было нерандомизированным, открытым, проводимым в условиях реальной клинической практики, поэтому в него включались пациенты, которые наблюдались в РКИБ им. А.Ф. Агафонова г. Казани и РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ. Основные критерии исключения из исследования: беременность и кормление грудью, мужчины, имеющие беременных половых партнеров; выраженная сопутствующая патология (сердечно-сосудистая, эндокринной системы, почек, легких и т. д.), лица с аутоиммунными и другими хроническими декомпенсированными системными заболеваниями; пациенты с микст-гепатитами; с циррозом печени, а также имеющие степень фиброза больше F3 (по результатам фиброэластометрии по шкале METAVIR или пункционной биопсии печени), с 5 стадией ВИЧ-инфекции, принимающие АРВТ; больные с алкогольной болезнью или принимающие алкоголь, психоактивные веществ; с нейтропенией  $<1500$  кл/мкл, тромбоцитопенией  $<90$  тыс. кл/мкл, низкой концентрацией гемоглобина для женщин -  $<120$  г/л, для мужчин -  $<130$  г/л.

Исследование проведено у 487 человек, 155 – с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ (основная группа), 70 – с моноинфекцией-ВИЧ и 262 – с моноинфекцией ВГС (группы сравнения). Средний возраст в группе ВГС/ВИЧ-инфекции был

33,2±0,71 лет, ВИЧ-моноинфекции - 29,8±2,11 лет, ВГС-моноинфекции - 34,8±1,01 лет.

Распределение пациентов с ВИЧ-инфекцией по стадиям: в группе с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией: 3 – 51,61%, 4А – 43,87%, 4Б – 4,52%; в группе ВИЧ-моноинфекции: 3 – 57,14%, 4А – 35,71%, 4Б – 34,29%, 4В - 2,86% исследуемых. Клиническая симптоматика в группе ВГС/ВИЧ-инфекции проявлялась в основном астеновегетативным синдромом, особенно на 4А и 4Б ст. у 88,24% и 85,71% пациентов, кроме того, на этих стадиях наблюдались кандидозные поражения слизистых оболочек у 14,71% и 71,43% обследованных; синдром желудочно-кишечных дисфункций наблюдался у 51,61% пациентов. Основными клиническими признаками в группе ВИЧ-моноинфекции были астеновегетативный синдром (27,14%), в группе ВГС - синдром желудочно-кишечных дисфункций у 58,02% и астеновегетативный у 43,13% пациентов. Среди сопутствующих заболеваний, регистрируемых в группе ВГС/ВИЧ-инфекции, преобладали зависимость от ПАВ (78,71%), ЗППП – у 29,68% пациентов, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта – в 26,45% случаев. У ВИЧ-моноинфицированных пациентов зависимость от ПАВ регистрировалась у 25,71%, тогда как ЗППП и заболевания желудочно-кишечного тракта встречались у 30% и 27,14% обследованных. В структуре сопутствующей патологии группы моноинфекции-ВГС преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (27,86%).

Для анализа клеточного иммунного и цитокинового статусов пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВИЧ-моноинфекцией с динамикой клинических проявлений при естественном течении инфекционного процесса мы исследовали 43 пациента с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией в возрасте 34,0±0,88 лет и 49 с ВИЧ-моноинфекцией в возрасте 37,8±1,61 лет, с длительностью инфицирования ВИЧ в течение 4,06±0,26 и 3,85±0,16 лет, соответственно.

По сравнению со здоровыми лицами при первичной диагностике иммунологических показателей выявлено достоверно ( $p < 0,01$ ) сниженное абсолютное число CD4+клеток соответственно на 21% и 22,4%, относительных

показателей – на 41,8% и 36,8% соответственно ( $p < 0,001$ ) при повышении CD8+клеток: достоверное ( $p < 0,001$ ) увеличение их числа у пациентов обеих групп соответственно в 2,1 и 1,9 раза, относительных показателей на 70,7% и 55,1% соответственно ( $p < 0,001$ ) на фоне снижения CD3+лимфоцитов, В-лимфоцитов и NK-клеток. Через 6 месяцев сравнительного наблюдения начинали выявляться различия между группами пациентов: сниженные относительные показатели CD4+клеток на 17,8% ( $p < 0,01$ ), повышенные на 11,8% относительные уровни CD8+клеток ( $p < 0,05$ ) и соответственно ИРИ на 22,8% ( $p < 0,01$ ) у пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией по сравнению со значениями ВИЧ-моноинфицированных. Что согласуется с литературными данными, свидетельствующими о более тяжелом течении ВИЧ-инфекции (быстрое прогрессирование заболевания, худший ответ на ВААРТ) у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией (Greub G. et al., 2000; Farmer M., 2005). В ряде работ показано, что при хронизации ВГС-инфекции наблюдаются слабый CD4+-Т-клеточный ответ (преобладание количества Th2) и продуцируемых ими цитокинов (Accapezzato D. et al., 2004; Wedemeyer H., 2003). Подобные же изменения иммунного статуса показаны и для ВИЧ-инфекции (Clerici M. et al., 1993; Graziosi C., 1994; Fust G. et al., 1995; Navikas V. et al., 1995). Вероятно, вследствие синергизма влияния вирусов на состояние иммунного ответа. Механизмы отрицательного влияния связаны с прямым инфицированием CD4+лимфоцитов ВГС, который является лимфотропным, что подтверждается обнаружением РНК ВГС в CD4+, CD8+ клетках, а также в моноцитах, что может привести к прямым взаимодействиям вирусов, влияющих на динамику и восстановление CD4+ клеток (Hershow R. et al., 2005; Kovacs A. et al., 2010; Potter M. et al., 2010). Другим механизмом является общепризнанная в настоящее время хроническая Т-клеточная активация вследствие ВГС-инфекции даже при стойком подавлении ВИЧ на АРВТ, что также ограничивает иммунологический ответ.

Сочетанная ВГС/ВИЧ-инфекция сопровождалась достоверным снижением уровней цитокинов как эндогенных иммуномодуляторов, выявляемым в данной группе при более высоких уровнях CD4+клеток и более низкой вирусной нагрузке РНК ВИЧ, что отражает глубокие нарушения в иммунной системе, наблюдаемые

ранее при прогрессирования заболевания. Снижение ИЛ-1 $\beta$ , повышение уровней ИФН $\gamma$  и ИЛ-10, более выраженное у моноинфицированных пациентов при сохранных уровнях CD4+клеток и невысокой вирусной нагрузке ВИЧ, отражает по нашему мнению переключение иммунного ответа на Th2-тип реагирования. Цитокины, продуцируемые Th1-лимфоцитами ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 усиливают клеточный и иммунный ответ, при котором CD8+лимфоциты обеспечивают защитный эффект иммунного ответа против инфекционных агентов, инактивируемым благодаря реакциям клеточного иммунитета (Barnes E. et al., 2004; Ward S. et al., 2002). Th2-цитокины, к которым относится и ИЛ-10, усиливают гуморальный иммунитет и ингибируют клеточный ответ (Neuman M.G. et al., 2002; Rehermann B., 2003).

Известно, что ВИЧ-инфекция на ранних сроках индуцирует наиболее мощные реакции со стороны иммунной системы. Нами была выделена группа из 45 пациентов на ранних сроках (менее 1 года) инфицирования ВИЧ - из них 20 ВИЧ-инфицированных (с половым путем инфицирования) и 25 с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией (с инъекционным путем). При исследовании пациентов выявлено более агрессивное клиническое течение в группе ВГС/ВИЧ-инфекции с инъекционным путем инфицирования: развивались такие вторичные заболевания, как саркома Капоши и ВИЧ-энцефалопатия и через 2 года в этой группе не было ни одного исследуемого без каких-либо клинических проявлений иммунодефицита, тогда как у 36% ВИЧ-моноинфицированных пациентов с половым путем инфицирования на том же сроке наблюдения по-прежнему не было клинических проявлений. В работе Романенко О.М., Хабировой В.Р., Хаертыновой И.М. (2004) уже было показано, что пути заражения ВИЧ-инфекцией влияют на клинико-иммунологические особенности течения заболевания, частоту и время поражения вторичными заболеваниями и при парентеральном механизме передачи частота оппортунистических заболеваний выше, чем при половом пути. Течение ВИЧ-инфекции при инъекционном пути заражения характеризуется более быстрым прогрессированием заболевания с ранним развитием вторичных клинических проявлений и дисбаланса в иммунной системе. В нашем исследовании в обеих

группах наблюдались изменения иммунного статуса, выражающиеся в подавлении клеточного звена иммунитета (CD4+клеток) и повышения уровня цитотоксических клеток (CD8+клеток). Однако в группе ВГС/ВИЧ-инфекции, по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными, пациентов с исходным уровнем CD4+клеток 200-350/мкл было достоверно (40% и 7%,  $p < 0,01$ ) больше, а также у большинства (67%) ВГС/ВИЧ-инфицированных ВН РНК ВИЧ в ПЦР была выше 10000 коп/мл.

По данным литературы, ВГС/ВИЧ-инфекция характеризуется более быстрым прогрессированием и более глубокими нарушениями в иммунном статусе по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными пациентами, а изменение продукции цитокинов вносит вклад в патогенез ВИЧ-инфекции, нарушая клеточно-опосредованное звено иммунитета и переключая его на гуморальный тип реагирования (Becker Y., 2004; Kang W. et al., 2012; Kedzierska K., 2001). В целом изменения в цитокиновом профиле отражали переключение иммунного ответа на Th2-тип; по нашему мнению, особенностью раннего инфицирования можно считать повышенные уровни ИФН $\gamma$  при различных показателях CD4+лимфоцитов, а также сохранные уровни ИЛ-2, что может отражать начальные, не глубокие изменения в регуляции иммунного ответа на ранних сроках заболевания. Результаты корреляционного анализа показали, что уровни ИФН $\gamma$  имеют прямую зависимость от уровня CD4+клеток и обратную – от вирусной нагрузки ВИЧ. Это закономерно, поскольку Th1-лимфоциты являются продуцентами данного цитокина (Радченко В.Г., 2004; Ройт А., 2000; Freeman A.J. et al., 2001). ИЛ-10, напротив, имел прямую зависимость от вирусной нагрузки ВИЧ, и обратную – от уровня CD4+клеток. Поскольку ИЛ-10 – типичный противовоспалительный цитокин, ингибирующий продукцию ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и весь Th1-ответ, и повышающий активность Th2-типа, логично, что уровни его повышаются при угнетении клеточного иммунитета (Ройт А., 2000; Ярилин А.А., 1999). ИЛ-2, Т-клеточный фактор роста Т-клеток, имел обратную зависимость от уровня CD4+лимфоцитов, что отражает механизм обратной связи, регулирующий синтез данного иммуномодулятора. Направление и сила связей в группах сочетанной и

моноинфекции были схожи, показывая общую динамику иммунных показателей на фоне инфекционного процесса ВИЧ и ВГС/ВИЧ.

Несмотря на появление новых противовирусных препаратов для лечения ВГС с непродолжительным периодом назначения, меньшим количеством НЯ и высоким показателем достижения СВО, также как и применение комбинированной ПВТ Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирином, на современном этапе для пациентов в России доступность ограничена из-за высокой стоимости. Проведенное нами исследование показывает сопоставимость результатов ВО пациентов, находящихся на комбинированном лечении пегилированными препаратами и стандартными ИФН- $\alpha$  в сочетании с рибавирином; вполне удовлетворительную переносимость при возникновении побочных реакций - возможность модификации их доз. Именно с применением ИФН- $\alpha$  прежде всего связано развитие нейтропении и тромбоцитопении; по результатам исследований нейтропения послужила поводом для снижения доз у 6-8% больных при применении ИФН- $\alpha$  и рибавирина и у 18-21% при применении Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирина (Бурневич Э.З., 2006; Koirala J. et al., 2007), а тромбоцитопения с уровнем менее 50000 кл/мкл встречалась в 5% случаев при терапии Пег-ИФН- $\alpha$  и рибавирином, по сравнению с ПВТ обычными интерферонами и рибавирином - в 2% случаев (Fried M.W. et al., 2002; Manns M.P. et al., 2001). В исследовании участвовали 135 пациентов в возрасте  $28,91 \pm 0,93$  лет (54% мужчин и 46% женщин) с ХГС, ранее не получавших ПВТ. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от схемы комбинированной ПВТ: 1-я - (n=70) получала Пег-ИФН- $\alpha$ 2а («Пегасис») 180 мкг/нед и рибавирин 800-1200 мг/сут (в зависимости от генотипа вируса), вторая - (n=65) - стандартные ИФН- $\alpha$ 2b («Реаферон<sup>®</sup>», «Интераль<sup>®</sup>-П») по 5 млн. МЕ при ежедневном режиме введения первые 24 нед., далее через день до 48 нед. лечения в комбинации с рибавирином по массе тела.

Одними из основных факторов назначения "нестандартной" схемы ИФН- $\alpha$  являлись - сохранение оптимального баланса между противовирусной активностью и длительностью периода полувыведения простых альфа-ИФН, что связано с кинетикой взаимодействия вируса и ИФН- $\alpha$  - под влиянием введенного альфа-ИФН

в организме пациента образуется ключевой эффекторный белок 2'5'-олигоденилатсинтетаза, опосредующий противовирусный эффект. Активность этого белка становится максимальной через 8-9 часов после введения препарата, снижается к 24 часам и сохраняется на минимальном уровне до 48 часов (Carithes R. I. et al., 2000; Zeuzem S., 2001); не последнюю роль имели возможность модификации дозы и стоимость. Метод индукционной терапии, при которой применялись высокие дозы ИФН-альфа – 5-6-10 млн. МЕ ежедневно в первые 2-4 недели лечения или на протяжении всего курса лечения, составляющего 12 месяцев использованы и ранее. В нашем исследовании пациенты обеих групп имели основные предикторы достижения СВО на ПВТ: возраст <40 лет, отсутствие избыточной массы тела (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>), невыраженный фиброз < F3 (< 12,5 кПа) по шкале METAVIR или по результатам биопсии, цирроза печени, не употребляющие ПАВ. А также исследуемые имели высокую приверженность к проведению ПВТ, включая лабораторные исследования. Ответная реакция на ПВТ больных с ХГС, получавших ИФН-α2b с его ежедневным введением как по клиническим, так и по лабораторным данным была сходна с ответами пациентов, находящихся на лечении пегилированными препаратами, а определение БВО являлось признаком исхода терапии с большей вероятностью достижения СВО (за исключением преобладания уровня СВО у пациентов с генотипом 1 при терапии пегилированными формами (82,4% и 65,7%,  $p < 0,01$ ). Причем достижение СВО мы проанализировали в зависимости от показателей иммунного статуса пациентов и ВН РНК ВГС; ответ на ПВТ, получавших Пег-ИФН-α2a и рибавирин, с исходно низкой ВН РНК ВГС перед началом лечения не зависел от уровня иммунологических данных, но при высокой ВН СВО был выше у исследованных при показателях CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ и В-лимф./ак.НLA-DR не меньше уровня здоровых. Пациенты на стандартных ИФН-α не достигали СВО при низких показателях В-лимф./ак.НLA-DR. Данные по анализу выраженности иммунной дисфункции с оценкой ВН РНК ВГС до начала лечения у каждого конкретного пациента поможет в выборе оптимальных схем ПВТ и возможно облегчит обоснование назначения патогенетически ориентированных иммунокорректирующих препаратов.

Нежелательные явления при проведении ПВТ у пациентов ХГС встречались приблизительно с одинаковой частотой вне зависимости от вида используемого ИФН- $\alpha$ , за исключением преобладания астеновегетативного синдрома и кожных реакций при лечении Пег-ИФН- $\alpha$ 2а; снижения массы тела  $>5\%$  и выпадения волос при применении стандартного ИФН- $\alpha$ . Изменения гематологических показателей были равнозначными в обеих группах на фоне лечения и через 24 недели наблюдения возвращались к уровню здоровых лиц, но у пациентов первой группы все показатели ОАК были достоверно ниже по сравнению с исходными данными и показателями второй группы в процессе контроля. У пациентов второй группы не наблюдалось достоверного снижения числа тромбоцитов по сравнению с исходными данными ни на одном сроке контроля, тогда как в первой группе на всех сроках ПВТ имело место достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение числа тромбоцитов от 26% до 35%. Основным механизмом развития тромбоцитопении при назначении интерферонов — разрушение тромбоцитов — комплементопосредованный лизис, который индуцируется реакцией препарата с антителами против него. Генотип ВГС-1 является прогностическим фактором неблагоприятного ответа на лечение, причины до конца не ясны. Изучается значение высокой частоты мутаций в генах E2 и NS5A ВГС (неструктурный регион NS5A определяет чувствительность к ИФН). В работе Пшеничной Н.Ю и соавтр., (2013) было установлен высокий риск развития тромбоцитопении у пациентов с ХГС при наличии репликативной фазы заболевания, генотипа 1 HCV, вирусной нагрузки  $>200000$  МЕ/мл и повышении активности АЛАТ при отсутствии связи с выраженностью фиброза печени. В исследовании IDEAL, где сравнивалась эффективность 2 режимов противовирусного лечения Пег-ИФН- $\alpha$ 2b (1,0 мкг/кг/нед и 1,5 мкг/кг/нед) в сочетании с рибавирином 800-1400 мг/сут и Пег-ИФН- $\alpha$ 2а (180 мкг/нед) в сочетании с рибавирином 1000-1200 мг/сут в течение 48 недель было показано, что степень снижения уровня тромбоцитов была более значительной в группе Пег-ИФН- $\alpha$ 2а по сравнению с группами Пег-ИФН- $\alpha$ 2b (1,0 мкг/кг/нед и 1,5 мкг/кг/нед). Мы проанализировали данные тромбоцитов пациентов обеих групп с генотипом ВГС-1: первая – (n=41), которым ПВТ проводилась Пег-ИФН- $\alpha$ 2а 180 мкг/нед +

рибавирин (66% муж. и 34% жен.), в возрасте  $34,38 \pm 1,37$  лет; вторая - ( $n=37$ ), получавшие ИФН- $\alpha 2b$  и рибавирин, 56% муж. и 44% жен., в возрасте  $33,12 \pm 1,07$  лет. Все исследуемые находились на стадиях F0-F2 (диапазон 2,8-8,6 кПа) по METAVIR и достигли СВО. Оценка уровня тромбоцитов проводилась до начала, через 4, 24, 48 недель терапии и 24 нед.наблюдения. Показатели исследования аутоантител (антинуклеарные, антимикросомальные и антимитохондриальные) не были повышены; предполагается, что вирусы изменяют антигенную структуру тромбоцитов как в результате взаимодействия с мембранными белками (гликопротеинами), так и вследствие непосредственной фиксации на поверхности тромбоцитов, в результате происходит выработка антител против измененных тромбоцитарных гликопротеинов, либо перекрестное взаимодействие собственно противовирусных антител с фиксированными на тромбоцитах вирусными частицами. В результате анализа было выявлено, что прогностическими критериями при применении стандартных ИФН- $\alpha 2b$  и Пег-ИФН- $\alpha 2a$  у пациентов с ВГС-1, указывающими на высокую вероятность возникновения тромбоцитопении на фоне комбинированной ПВТ явились - женский пол (в возрасте от 30-50 лет, все с генотипом 1b), 1b генотип и высокая ВН РНК ВГС в ПЦР.

В нашем исследовании легкая степень нейтропении (НП) определялась у 26% и у 26,2% больных, средняя степень НП - у 14,9% и 13,1%; тяжелая - у 10% и 6,2%; крайне тяжелая - у 4,5% и 1,5% ( $p < 0,01$ ), соответственно по группам у пациентов получавших Пег-ИФН- $\alpha 2a$  и стандартные ИФН- $\alpha$ . При этом бактериальные осложнения (лакунарная ангина, акне вульгарис, отит, гнойный ринит, острый пиелонефрит, абцесс молочной железы, бронхит) диагностировали у 18% пациентов в 1 группе, у 26% во 2 группе. Ослабление отдельного звена иммунного статуса часто компенсируется другими звеньями У пациентов выявленное нами ослабление фагоцитарной активности одних клеток, вероятно, может компенсаторно возмещаться повышением активности других. На фоне ПВТ наряду с лейкопенией и нейтропенией имело место уменьшение значений ФАН и ФЧ, являющееся наиболее информативным для оценки фагоцитарного звена иммунитета. Глюкозаминилмурамилдипептид (препарат - «Ликопид») -

синтетический нецитокиновый адъювант, который стимулирует развитие как клеточного, так и гуморального иммунного ответа, обладает противоопухолевой и противовирусной активностью, усиливает действие антибактериальных и противовирусных препаратов, повышает цитотоксические свойства макрофагов и усиливает их переваривающую. Важным свойством глюкозаминилмурамилдипептида является его способность стимулировать лейкопоз (прежде всего нейтрофилы), а также отсутствие острой и кумулятивной токсичности, обладающий более длительным периодом полувыведения, с низкой токсичностью, без выраженных НЯ, что важно учитывать при его использовании в комплексной терапии с ИФН- $\alpha$ . В нашем исследовании основным критерием назначения препарата была среднетяжелая степень НП - в таблетках по 1 мг 2 раза в день в течение 20 дней сублингвально, с обязательным контролем ОАК еженедельно. Следует отметить, что ни у одного пациента во время и после курса лечения не наблюдалось каких-либо НЯ, непереносимости и гипертермических реакций. Глюкозаминилмурамилдипептид был назначен 36 пациентам, получавшим Пег-ИФН- $\alpha$ 2а (n=10) и стандартные ИФН- $\alpha$  (n=26) и помимо исследований, согласно протоколу ПВТ, было проведен анализ периферической крови и фагоцитарного звена иммунного статуса до- и после назначенного курса ликопида. Назначение глюкозаминилмурамилдипептида оказывало корригирующее влияние на нарушенные звенья фагоцитарных механизмов защиты у больных с ХГС, получавших комбинированную ПВТ в обеих группах, стимулировало лейкопоз, очевидно повышало резервные возможности функционально-метаболической активности гранулоцитов и корригировало «раннюю» нейтропению и дало основания для рекомендаций к использованию отечественного лекарственного препарата для коррекции фагоцитарных механизмов защиты на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С Пег-ИФН- $\alpha$ 2а и стандартными ИФН- $\alpha$ .

Далее мы провели сравнительную оценку влияния стандартных и пегилированных интерферонов на клинические проявления, иммуновирологические и гематологические показатели 48 пациентов с ВГС/ВИЧ-

инфекцией, в возрасте  $29,78 \pm 0,78$  лет. Все пациенты были «наивными»: ранее не получали ВААРТ и ПВТ ВГС-инфекции. Длительность инфицирования ВГС-инфекцией <10 лет, серологические маркеры ВГВ-инфекции в ИФА не определялись, а также при проведении качественного метода ПЦР ДНК ВГВ не обнаруживалась. Пациенты первой группы (n=30) получали Пег-ИФН- $\alpha$ 2а («Пегасис» 180 мкг/нед) и рибавирин (доза определялась в зависимости от генотипа ВГС) в течение 48 нед.; во второй - (n=18) пациентам с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией назначали стандартные ИФН- $\alpha$  5 млн. МЕ при ежедневном режиме введения первые 24 нед., далее через день до 48 нед. в комбинации с рибавирином (800 - 1200 мг/сут) по массе тела. ПВТ ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов (наивных по ВААРТ и анти-НСV терапии) при уровне CD4 лимфоцитов более 200/мкл и с низкой и средней (до 50000 коп/мл) ВН РНК ВИЧ, способствует формированию СВО у 100% при лечении стандартными ИФН- $\alpha$  индукционным методом и Пег-ИФН- $\alpha$ 2а (при генотипе 2а/3а), и у 53% (при генотипе 1). СВО был достигнут с благоприятными генотипами СС rs12979860 - у 76% и 78%, ТТ rs8099917 - у 74% и 75% исследованных и у 79% и 81% пациентов - с сочетанием генотипов СС и ТТ, соответственно в первой и второй группах. Противовирусная терапия ХГС у ВИЧ-инфицированных сопровождается достоверным иммуномодулирующим действием в отношении Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), ИРИ, НК-клеток, цитокинового статуса (повышением уровня ИФН $\gamma$  и ИЛ-10, снижением ИЛ-1 $\beta$ ) и способствовала снижению уровня РНК ВГС. Среди нежелательных явлений в обеих группах преобладали гриппоподобный и астеновегетативный синдромы; лихорадка не превышала 38°C, купировалась парацетамолом и не продолжалась более недели. В первой группе с высокой частотой выявлялись поражения кожи и слизистых, снижение массы тела (>5%). Во второй группе преобладали - нервно-психические нарушения у 50% пациентов на фоне проводимой терапии коррегировались адеметионином и только одному исследуемому потребовалось назначение антидепрессантов, бактериальные инфекции у 30% (рецидивирующий фурункулез, афтозный стоматит) и выпадение волос (у 50%). У пациентов не выявлялись поражения щитовидной железы. Все НЯ были легкой или средней

тяжести и не требовали отмены терапии. Реакция периферической крови на ПВТ была равнозначной в обеих группах на фоне лечения и через 24 недели наблюдения возвращались к уровню здоровых лиц, но у пациентов первой группы показатели лейкоцитов (12-48 нед. ПВТ), эритроцитов (4-48 нед. ПВТ) и тромбоцитов (4 нед. ПВТ - 4 нед. набл.) были достоверно ( $p < 0,05$ - $p < 0,001$ ), ниже по сравнению с показателями второй группы. По данным биохимических исследований уровень АлАТ на фоне ПВТ ХГС нормализовался в группе получавших стандартные ИФН- $\alpha$  уже к 24 неделе, а в группе сравнения к 48 нед.; обращает внимание, что и в данной группе исследуемых с сочетанной инфекцией уровни ЩФ, хоть достоверно ( $p < 0,01$ ) и снижались (без достоверных различий между данными групп) в течение лечения, но все же не достигли показателей здоровых лиц на 24 нед. наблюдения.

Частота СВО после комбинированной противовирусной терапии ХГС преобладает при использовании Пег-ИФН- $\alpha 2a$  и ИФН- $\alpha$  индукционным методом при назначении ИФН- $\alpha$  по стандартной схеме, которая по данным литературы составляет 30–40% при ВГС-моноинфекции (Neumann A.U. et al., 1998) и - 12% при сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции (APRICOT, 2004). Более высокие результаты СВО, достигнутые в ходе проведенного исследования, также могут быть обусловлены дозой рибавирина, подобранной в соответствии с массой тела пациента при назначении в комбинации со Ст-ИФН- $\alpha$ . Таким образом, вследствие ограниченного экономического ресурса в России, этот индукционный метод введения ИФН- $\alpha$  может применяться для особой группы пациентов с моно- или сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями: генотип 2a/3a, молодой возраст (менее 40 лет), срок инфицирования ВГС <10 лет; генотип СС rs12979860 ИЛ-28В; отсутствие выраженного фиброза (<12,5 кПа по METAVIR), избыточной массы тела (ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>); при условии достижения БВО и РВО, вирусной нагрузкой РНК ВГС менее 400000 МЕ/мл, повышенной активности АлАТ у мужчин > в 3 раза, у женщин > в 2 раза, не принимающие алкоголь или ПАВ; без нейтропении <1500 кл/мкл, тромбоцитопении <90 тыс. кл/мкл, низкой концентрацией гемоглобина для женщин - <120 г/л, для мужчин - <130 г/л; при уровне CD4+ > 350 кл/мкл, низкой (< 10000 коп/мл) и средней ВН (< 50000 коп/мл) ВН РНК ВИЧ.

Данных по оценке вирусологических ответов на комбинированную ПВТ ВГС-инфекции на 12 неделе лечения и наблюдения и получения СВО у моно- и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ различными формами интерферонов-альфа и рибавирином в настоящее время нет. В 2013 году появилось достаточно данных, полученных в результате клинических испытаний для подтверждения того, что СВО, полученный на 12 неделе после лечения соответствует ответу на 24 неделе наблюдения в 99% (Chen J. et al., 2013; Martinot-Peignoux, M. et al., 2010). В исследование было включено 216 пациентов с ХГС (49% муж. и 51% жен.), ВГС-моноинфицированные и пациенты с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией. Исследуемые первой и третьей группы получали Пег-ИФН- $\alpha$ 2а и рибавирин второй и четвертой – стандартные ИФН- $\alpha$  («Реаферон<sup>®</sup>», «Интераль<sup>®</sup>») индукционным методом в сочетании с рибавирином (800-1200 мг/сут в зависимости от массы тела). Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ, длительности инфицирования и уровням воспалительной активности ВГС-инфекции. Пациенты имели выше перечисленные предикторы получения СВО. При оценке ответа на противовирусную терапию ХГС достижение СВО выявлялось с частотой в группе моноинфицированных (79% и 82%, соответственно) и у 93% и 100% с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией - при получении РВО, ВО (48 нед. ПВТ) и ВО (12 нед. наблюдения) при применении различных форм интерферонов-альфа и рибавирина, при этом у всех пациентов РВО был полный. При наблюдении в течение  $6,5 \pm 0,11$  лет больных, получивших стандартные ИФН- $\alpha$  и  $3,5 \pm 0,11$  года – Пег-ИФН- $\alpha$ 2а, ни один из пациентов, получивший СВО не дал рецидив в отдаленном периоде. По данным литературы (Swain MG, et al, 2010) случаи рецидива являются крайне низкими (при наблюдении до 4 лет) и примерно у 99% больных вирус не обнаруживается, хотя пациенты находятся в группах риска реинфекции. Полученные нами результаты указывает на достаточно высокую эффективность противовирусного лечения ХГС у моно- и ВИЧ-инфицированных при условии отбора пациентов, тщательного лабораторного мониторинга и поддержания приверженности к лечению, а сочетание РВО и ВО на 12 нед. наблюдения являются предикторами СВО у пациентов с моно- и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией при

лечении ХГС различными формами интерферонов-альфа и рибавирином, и что возможно позволит прогнозировать отсутствие рецидивов в отдаленные сроки наблюдения.

Для выявления динамики ведущих цитокинов во взаимосвязи с клеточными факторами иммунного статуса пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВГС-моноинфекцией на фоне противовирусной терапии ХГС было исследовано 140 пациентов, с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией – 59 пациентов в возрасте  $31,9 \pm 0,76$  лет и моноинфекцией ВГС – 81 пациент в возрасте  $33,8 \pm 1,16$  года, все получали противовирусную терапию ХГС препаратами Пег-ИФН- $\alpha 2a$  в комбинации с рибавирином в дозе 180 мкг подкожно, еженедельно. Дозы рибавирина подбирались по массе тела (800-1200 мг/сут.), два раза в сутки (утром и вечером после приема пищи), перорально, ежедневно. Среди нежелательных явлений наиболее часто имели место астеновегетативный синдром (у 33,9% в группе ВГС/ВИЧ-инфекции и 58% у ВГС-моноинфицированных пациентов), гриппоподобный синдром (у 22% и 35,8% соответственно), кожные реакции (у 33,8% и 43,1% соответственно) и изменения со стороны ЦНС (у 22% и 30,8% соответственно). Реакция периферической крови на ПВТ носила классический характер, описанный в литературе. Уже в начальные сроки лечения регистрировались анемия, лейкопения и тромбоцитопения, которые полностью восстанавливались после отмены терапии.

При исследовании биохимических показателей у пациентов обеих до лечения выявлено достоверное повышение у пациентов по сравнению с показателями здоровых лиц уровней – АлАТ, АсАТ, ГГТП которые к 4-24 неделям наблюдения достигали значений здоровых лиц. Уровни ЩФ, хоть достоверно снизились по сравнению с исходными показателями – в 1,1 раза ( $p < 0,01$ ), но все же не достигли показателей здоровых лиц в группе сочетанной инфекции, что возможно связано с наличием сопутствующей патологии у 26,5% исследованных.

Показано, что эластографические показатели улучшаются в ходе ПВТ, особенно при быстром вирусологическом ответе, так, после лечения ни в одной из групп не было пациентов с фиброзом 3 по METAVIR (до лечения таких пациентов

было 4); подавляющее число пациентов после терапии ХГС имели фиброз 0 (79,2% с сочетанной инфекцией и 90,6% моноинфицированных пациентов). Эти данные подтверждают антифибротический эффект ПВТ ХГС, показанный в ранее проведенных исследованиях (Гусев Д.А., 2007; Романова Е.Б. и др., 2005).

Динамика провоспалительных цитокинов у ВГС-моноинфицированных пациентов, достигших СВО на ПВТ, характеризовалась снижением исходно повышенного уровня ИЛ-1 $\beta$ , достигая значений здоровых лиц ( $p < 0,01$ ) в периоде наблюдения; а уровни ИЛ-2 были исходно повышены в 8 раз ( $p < 0,05$ ). Исходно сниженные уровни ИФН $\gamma$  ( $p < 0,01$ ) возросли в периоде наблюдения ( $p < 0,01$ ), более чем в 4 раза превышая значения здоровых лиц; концентрации ИЛ-10 у пациентов после окончания курса терапии также были достоверно выше показателей здоровых лиц ( $p < 0,01$ ). При исследовании цитокинового статуса выявлена группа пациентов ( $n=11$ ) в возрасте  $36,0 \pm 2,7$  лет, в большинстве женщины (75%), имевшие крайне высокие значения уровней различных цитокинов (20N и  $>$ ). В этой группе наблюдались более высокие уровни воспалительного процесса в печени (АлАТ  $> 5N$ ) у 42%, а в иммунном статусе – достоверное угнетение клеточного звена иммунитета по сравнению с пациентами, имевшими невысокие уровни цитокинов. Это выражалось в снижении числа CD4+клеток, CD8+клеток ( $p < 0,01$ ) до лечения, CD8+клеток на фоне терапии ( $p < 0,05$ ), и сохраняющимся после отмены терапии снижении числа CD4+клеток ( $p < 0,05$ ). Несмотря на эти особенности, все исследованные достигли СВО, возможно, снижение клеточных факторов иммунитета при отсутствии глубокого иммунодефицита приводило к компенсаторному выбросу эндогенных иммуномодуляторов, что и позволило элиминировать вирус.

На фоне ПВТ ХГС в группе ВГС/ВИЧ-инфекции наблюдалось достоверное снижение вирусной нагрузки РНК ВИЧ, при этом даже после отмены терапии уровни РНК ВИЧ не достигали исходных показателей, нужно заметить, что пациенты не получали ВААРТ, а ВН оставалась в пределах средней. Механизм подобного иммуномодулирующего действия нуждается в дальнейшем изучении.

В цитокиновом статусе пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией, ответивших на ПВТ ХГС, наблюдалось снижение исходных показателей ИФН $\gamma$  ( $p < 0,001$ ), и повышение ИЛ-10 и ИЛ-2 ( $p < 0,01$ ) по сравнению с показателями здоровых лиц. Уровни провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$  достоверно снижались на фоне проведения терапии, а также в периоде наблюдения. Уровни ИФН $\gamma$  и ИЛ-10 в динамике возросли, а исходно повышенные ( $p < 0,01$ ) уровни ИЛ-2 значительно снизились с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ), достигнув значений здоровых лиц к 24 неделе наблюдения. Для ХГС характерно существенное повышение сывороточной концентрации ИФН $\gamma$ , относящегося к иммунорегуляторным молекулам, характерным для Th1 клона Т-лимфоцитов, что может отражать усиление активности Т-хелперных клеток первого типа. Это естественно, учитывая, что вирусная инфекция активирует в первую очередь клеточное звено иммунитета. В ряде работ также показана повышенная экспрессия ИФН $\gamma$  и ИЛ-2 при ХГС *in vivo* (Rahman S. et al., 2011; R-Viso A.T. et al., 2010). Однако для ВИЧ-инфекции характерно переключение CD4 $^{+}$ -хелперов 1-го типа на 2-й с соответствующей утратой ИФН $\gamma$  и ИЛ-2 как факторов, поддерживающих дифференцировку и активность цитотоксических лимфоцитов. При этом суперантигены ВИЧ способствуют активации клеток-продуцентов цитокинов, что вызывает образование ИЛ-10, ингибирующего синтез провоспалительных цитокинов (Кетлинский С.А., 2008). Хроническая инфекция ВГС/ВИЧ индуцирует синтез провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$ , влияющего на функциональную активность Т- и В-лимфоцитов, стимулирующего дифференцировку Т-лимфоцитов (Симбирцев А. С., 2011). ПВТ ХГС оказывала мощное влияние на состояние иммунной системы пациентов: приводя к повышению Th1-цитокина ИФН $\gamma$ , участвующего в клеточном иммунном ответе; повышению противовоспалительного цитокина ИЛ-10, снижению содержания провоспалительного ИЛ-1 $\beta$ , а также к повышению Т-клеточного фактора роста ИЛ-2.

В нашем исследовании показано достоверное повышение содержания НК-клеток (абс.ч. и %), снижение – CD3 $^{+}$  (абс.ч.), CD4 $^{+}$  (абс.ч.), CD8 $^{+}$  (абс.ч.), В-Лф. (абс.ч. и %) на фоне терапии ХГС, при повышении относительных значений CD4 $^{+}$

и снижение CD8<sup>+</sup>. В периоде наблюдения (на 24 нед.) показатели CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и В-лимфоцитов определялись на уровне исходных значений. Подобная динамика в совокупности с изменениями цитокинов может свидетельствовать о сдвиге клонов Т-хелперов в сторону 1-го субкласса, опосредующего противовирусный эффект. Эти данные позволяют сделать вывод о достоверном иммуномодулирующем эффекте ПВТ ХГС соотношения отдельных факторов Т-клеточного иммунитета (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), ИРИ, НК-клеток, цитокинового статуса (повышением уровня ИФН $\gamma$  и ИЛ-10, снижением ИЛ-1 $\beta$ ). В группе ВГС/ВИЧ-инфекции РВО получен у 82% пациентов с 1 генотипом и 96% пациентов с не 1 генотипом, что позволило получить СВО у 65% и 96% пациентов, соответственно.

Цитокиновый профиль у ВГС/ВИЧ-инфицированных пациентов, не ответивших на лечение, характеризовался исходно более низкими уровнями всех исследуемых цитокинов. Кроме того, в отличие от пациентов, ответивших на терапию, у «неответчиков» уровни ведущих цитокинов оставались монотонно низкими на различных сроках лечения и наблюдения. Отсутствие колебаний концентраций цитокинов на фоне ПВТ у данных пациентов может свидетельствовать о глубоком истощении клеточного иммунитета, когда организм в состоянии обеспечить только базальный уровень секреции эндогенных иммуномодуляторов. Эти данные подтверждаются исследованием клеточных факторов иммунитета пациентов ВГС/ВИЧ-инфицированных в зависимости от ответа на терапию, выявившим достоверно более низкие исходные абсолютные показатели CD4<sup>+</sup>клеток ( $p < 0,01$ ), что сопровождалось снижением ИРИ ( $p < 0,01$ ). Кроме того, у «неответчиков» были ниже исходные показатели В-лимфоцитов ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой «ответчиков». На фоне терапии сохранялись различия ИРИ, выявлялась тенденция более низких значений Т-хелперов, более высоких значений CD8<sup>+</sup> клеток на фоне терапии и в периоде наблюдения.

В группе ВГС-моноинфекции РВО наблюдался у 68 (84%) пациентов, с достижением СВО у 74 (91%) пациентов. Все исследуемые, не получившие СВО, были «неответчиками» с ВГС-1a/1b, рецидивов в нашем исследовании не

наблюдалось. Изменения цитокинового статуса у пациентов, не достигших СВО, характеризовались более резкими колебаниями концентраций, при том, что сами эти изменения были однонаправленны с группой, ответившей на терапию. В иммунном статусе у них наблюдались значимые изменения клеточного иммунного звена – снижение уровней CD8+ клеток, абсолютных и относительных показателей НК-клеток. Вероятно, дисбаланс иммунного ответа с гиперактивной реакцией на инфекционный агент, сопровождающейся неадекватным выбросом эндогенных иммуномодуляторов, не позволил данной группе пациентов ответить на ПВТ.

По нашему мнению, опираясь на результаты проведенного исследования, целесообразным является дополнительное включение в комплекс мониторинга ПВТ маркеров формирования специфического иммунного ответа – цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 и ИФН $\gamma$  с учетом активности CD3+, CD4+, CD8+, ИРИ, НК-клеток.

Для этиотропной терапии ХГС, остается актуальным поиск рациональных методов лечения у пациентов, не ответивших на предыдущее лечение. Проведенные нами исследования по изучению цитокинового профиля у пациентов с ВГС при естественном течении инфекции и не ответивших на лечение показали исходно более низкие показатели ИФН $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и ФНО-альфа по сравнению с данными здоровых и ответившими на лечение на фоне низких абсолютных значений общих Т-клеток (CD3+), НК-клеток и уровня АлАТ, сохраняясь низкими после ПВТ при сниженных значениях субпопуляций Т-клеток. Этим было обосновано назначение в группе "неответчиков" (все пациенты имели неблагоприятные генотипы по ИЛ-28В, благоприятный генотип СС полиморфизма rs12979860 отмечен лишь у одного пациента) препаратов сопровождения - рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  человека – «Беталейкин®» и ИФН $\gamma$  - «Ингарон» к этиотропному лечению. Нежелательные явления препарата ИЛ-1 $\beta$  определялись преимущественно умеренной лихорадочной реакцией и местным болевым синдромом, не требующих отмены ПВТ и назначения интенсивной патогенетической терапии. Данные препараты позволили избежать некоторых выраженных НЯ (лейкопении, нейтропении, анемии и тромбоцитопении) в процессе ПВТ ИФН- $\alpha$  и достичь СВО у 44,4% пациентов. Наряду со стабильным

уровнем нейтрофилов в пределах уровня здоровых на фоне приёма ИЛ-1 $\beta$  у пациентов с СВО восстанавливались ФАН и ФЧ до уровня здоровых лиц и нормализовалась функционально-метаболическая активность нейтрофилов в спонтанном варианте НСТ-теста ( $p < 0,001$ ) на фоне сохранения их резервных возможностей (в индуцированном НСТ-тесте). Ряд экспериментальных исследований показал, что «натуральный» цитокин-интерлейкин-1 бета способен стимулировать гемопоэз в условиях угнетения костномозгового кроветворения цитостатиками или лучевой терапией, повышая количество циркулирующих в кровотоке нейтрофилов (в основном сегментоядерных), лимфоцитов, эозинофилов, и, в той или иной степени, тромбоцитов за счет стимуляции тромбоцитарного росткового фактора и эритроцитов. Таким образом, были показаны эффективность и безопасность включения рекомбинантного ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$  в схему ПВТ в сочетании со стандартным ИФН- $\alpha 2b$  и рибавирином у пациентов с ХГС (генотип 1b), не ответивших на предыдущее лечение.

Некоторые исследования (Kapiga S.H. et al., 2000; Lefrère J.J. et al., 1988; Ndakotsu M.A. et al., 2009; Schwartländer B. et al., 1993; Vázquez E.G. et al., 2001) показали, что уровни СОЭ могут быть использованы для мониторинга клинического, иммунологического и вирусологического статуса ВИЧ-инфицированных, авторы других исследований с этим не согласны. Хотя крупных исследований по изучению СОЭ как независимого показателя или его соответствия с уровнем цитокинов не опубликовано ни при ВГС-инфекции, ни при сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ. Под наблюдением находились 40 пациентов с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ в возрасте  $30,0 \pm 0,8$  лет, из них 74% муж. и 26% жен.) и 81 пациент в возрасте  $33,8 \pm 1,16$  года, 33% муж. и 67% жен. с ВГС-моноинфекцией. У пациентов определяли корреляционную связь цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ИФН- $\gamma$ ), изменения которых на фоне ПВТ были наиболее выраженными с уровнем СОЭ в группах ответивших и неответивших на ПВТ. И в группе моноинфицированных и у пациентов с сочетанной инфекцией до лечения уровень СОЭ достоверно ( $p > 0,05$ ) не отличался ни в одной из групп от показателя здоровых лиц, с 4 нед. лечения – 4 нед. наблюдения отмечалось достоверное повышение показателя по сравнению с

данными до начала ПВТ. На 24-й нед. наблюдения показатель СОЭ достоверно не отличался от уровня перед началом лечения. Такая тенденция наблюдалась у ответивших и не ответивших на терапию пациентов, без достоверных различий между группами. Определение СОЭ в течение длительного времени применялось для количественного определения воспалительного процесса, вызванного инфекцией, воспалением или развитием новообразования, несмотря на то, что данный метод диагностики является неспецифичным и результаты определения СОЭ можно считать достоверными только в том случае, если никакие другие параметры, кроме предполагаемых, не влияют на изучаемый показатель. Многие факторы оказывают влияние на результаты теста – степень агрегации эритроцитов, увеличение концентрации белков плазмы 1 и 2 классов, анемия с нормальной морфологией эритроцитов, воздействие лекарственных препаратов, низкий уровень гемоглобина, появление аутоиммунных нарушений. Поэтому нам представилось интересным изучение взаимосвязи динамики уровня СОЭ на ПВТ ХГС и уровня основных медиаторов воспаления ИЛ-1 $\beta$  и ИФН-гамма, которые активируют продукцию белков острой фазы воспаления, усиливают экспрессию генов С2 и С4 компонентов системы комплемента. При оценке СОЭ и в группе пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией и у моноинфицированных ВГС на всех сроках лечения и на 4-й нед. наблюдения отмечалось достоверное повышение показателя по сравнению с данными до начала ПВТ. На 24-й нед. наблюдения уровень СОЭ достоверно не отличался от уровня перед началом лечения. Без достоверных различий между группами ответивших и не ответивших на терапию пациентов.

В группе пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией определялась прямая корреляционная связь у «ответчиков» между показателем ИЛ-1 $\beta$  и СОЭ на 4 неделе лечения и 24 неделе наблюдения; ИФН $\gamma$  и СОЭ с 24 недели лечения до срока СВО. В группе моноинфицированных при анализе корреляционных связей показателей ИЛ-1 $\beta$  и СОЭ достоверная умеренная прямая связь определялась у «ответчиков» на 4 неделях лечения и наблюдения. У неответивших выявлены достоверные обратные связи умеренной силы с 4 нед.лечения – 4 нед. наблюдения. Между ИФН $\gamma$  и числом СОЭ у ответивших на ПВТ достоверная прямая связь определялась на 4

неделе наблюдения до срока СВО, высокие показатели ИФН $\gamma$  имели умеренную прямую связь с уровнем СОЭ; низкие уровни ИФН $\gamma$  имели достоверную обратную связь средней силы с уровнем СОЭ с 48 нед. лечения -24 нед. наблюдения.

Интерлейкин-28В представляет собой интерферон- $\lambda 3$  и является лигандом цитокинового рецептора II класса, которые активируя синтез 2',5'-олигоденилат-синтетазы, запускают JAK/STAT сигнальный каскад, который активирует эндонуклеазу, а она в свою очередь, участвует в процессах стимуляции образования фермента протеинкиназы, который блокирует синтез вирусных белков. В последние годы доказана эффективность исследования полиморфизма гена ИЛ-28В с высоким предсказательным значением в отношении достижения СВО оодонуклеотидного полиморфизма аллелей С или Т в позиции rs12979860 при использовании двойной терапии пегилированным интерфероном и рибавирином, у пациентов с генотипом 1 ВГС. Данный тест включен в план обследования перед назначением ПВТ при HCV-1, так как его предсказательная сила выше уровня ВН РНК ВГС, стадии фиброза, возраста и пола пациента (Stattermayer A.F. et al., 2011). В российском исследовании (Лапшин А.В., и соавт., 2013) получены аналогичные данные о влиянии полиморфизма гена ИЛ-28В у пациентов с ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС на результаты лечения стандартным стандартным интерфероном- $\alpha 2b$  в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю и рибавирином. Мы провели анализ распределения и роли полиморфизма ИЛ-28В в качестве предиктора эффективности лечения в сочетании с другими факторами, такими как, пути передачи, пол, уровня АлАТ, генотипов ВГС, вирусной нагрузки ВГС и ВИЧ, уровня АлАТ, CD4+лимфоцитов, так как подобные исследования у больных с ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекциями малочисленны, фрагментарны и неоднозначны по результатам.

Под наблюдением находились 58 моноинфицированных-ВГС, 21 моноинфицированных ВИЧ и 43 пациента с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, средний возраст по группам составил  $33,3 \pm 0,92$  года; в группах с ВГС-инфекцией преобладали мужчины с парентеральным механизмом передачи; среди моноинфицированных ВИЧ наибольшее (90%) количество исследуемых составили

женщины с половым путем передачи инфекции. У ВИЧ-моноинфицированных (с преобладанием жен. 57%) и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией (с преобладанием муж. 62%) чаще регистрировался благоприятный вариант генотипа СС rs12979860, а также сочетание благоприятных генотипов СС/ТТ по сравнению с ВГС-моноинфицированными. Благоприятный генотип ТТ (rs8099917) регистрировался достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) и ( $p < 0,01$ ) по сравнению с генотипами ТG/GG той же аллели у пациентов с ВГС и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями, являясь также предиктором достижения СВО при ПВТ ХГС. Отмечалась небольшая (6,9; 9,52 и 6,97%) частота обнаружения у пациентов соответственно по группам сочетания генотипов ТТ(rs12979860)/ТG(rs8099917) и ТТ(rs12979860)/GG(rs8099917), которые являются самыми неблагоприятными при прогнозировании эффективности ПВТ и возможности спонтанной ремиссии ВГС-инфекции.

Благоприятные генотипы СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917) чаще определялись в группе моноинфицированных-ВГС у мужчин, в группе с сочетанной инфекцией у лиц мужского пола чаще определялись неблагоприятные СТ/ТТ (rs12979860) и ТG/GG (rs8099917) ( $p < 0,001$ ). ВИЧ-инфицированные независимо от путей передачи (половой или инъекционный) достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще, чем моноинфицированные-ВГС (с парентеральным или гемоконтактным путем) имели благоприятные варианты генотипов СС rs12979860 и ТТ rs8099917 и реже ( $p < 0,001$ ) - неблагоприятные СТ/ТТ rs12979860 и ТG/GG rs8099917 ( $p < 0,05$ ). Благоприятный генотип ТТ (rs8099917) достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) регистрировался у моноинфицированных с ВГС-1a/1b; у пациентов с сочетанной инфекцией определялись благоприятные генотипы СС ( $p < 0,001$ ) и ТТ ( $p < 0,01$ ) при ВГС-3a, такие результаты и в литературе не находят в настоящее время объяснений, возможно это связано с генотипами СС и ТТ, которые становятся предикторами инфицирования HCV-3a или хронизация при HCV-3a чаще формируется при наличии этих генотипов. Выраженная активность инфекционного процесса ВГС-инфекции, определяющаяся уровнем АлАТ ( $> 5N$ ) чаще отмечалась у пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией при благоприятных генотипах СС rs12979860

и ТТ rs8099917 и высокой вирусной нагрузкой РНК ВГС независимо от генотипов по ИЛ-28В.

Показатели CD4+лимфоцитов (>350 кл./мкл) у ВИЧ-инфицированных чаще регистрировались при генотипах СС и ТТ (rs8099917); показатели вирусной нагрузки РНК ВИЧ и АлАТ не зависели от данных генотипов ИЛ-28В. Наибольшее количество ВИЧ-инфицированных, получающих АРВТ были пациенты с генотипом ТТ (rs8099917), они же начали раньше лечение.

Данные о влиянии ПЕН гена ИЛ-28В на результаты ПВТ мы проанализировали и в группе пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и у моноинфицированных ВГС, при назначении Пег-ИФН- $\alpha$  или Ст-ИФН- $\alpha$  в комбинации с рибавирином в течение 48 недель. частота достижения СВО высока у пациентов с генотипом СС rs12979860 как при назначении Ст-ИФН- $\alpha$ , так и при Пег-ИФН- $\alpha$  у моноинфицированных-ВГС (80% и 67%) и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией (78% и 74%).

Это дает основание рассматривать в случае необходимости (ограниченный экономический ресурс и показания для незамедлительного начала терапии) возможность проведения лечения стандартным интерфероном/рибавирином пациентов молодого возраста с генотипом 1 ВГС при условии выявления генотипа СС (полиморфизм rs12979860) гена ИЛ-28В человека, с низкой вирусной нагрузкой, отсутствием сопутствующих заболеваний/состояний определяющих снижение эффективности противовирусной терапии (ожирение, фиброз печени 3 или 4 стадии).

Таким образом, заключая наше диссертационное исследование, считаем, что при клинико-патогенетическом обосновании участия эндогенных иммуномодуляторов в иммунном ответе при естественном течении ВГС/ВИЧ-инфекции наблюдается переключение иммунного ответа на Th2-тип реагирования с изменением профиля продуцируемых цитокинов (снижение ИЛ-1 $\beta$ , нарастание ИЛ-10). ПВТ ХГС привела к повышению уровня ИФН $\gamma$  и ИЛ-10, снижению ИЛ-1 $\beta$  на фоне достоверного повышения относительного числа CD4+лимфоцитов, НК-клеток и снижения CD8+(%), что может свидетельствовать о сдвиге клонов Т-

хелперов в сторону 1-го субкласса, опосредующего противовирусный эффект, достоверно отмеченный в отношении снижения РНК ВИЧ и достижения СВО на ПВТ ХГС. Индивидуальный подход с учетом патогенетических особенностей, генома конкретного пациента, в условиях ограниченного экономического ресурса, позволит использовать различные схемы ПВТ (ИФН, рибавирин, цитокины) с высокой степенью эффективности для лечения хронической ВГС-инфекции.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией в сравнении с ВИЧ-моноинфицированными при естественном течении инфекционного процесса регистрируются более ранние и выраженные специфические изменения в иммунном (снижение CD3+, CD4+, ИРИ, НК-клеток, повышение CD8+лимфоцитов) и цитокиновом статусе (увеличение концентрации ИФН $\gamma$  и ИЛ-2, снижение ИЛ-1 $\beta$ ), что отражается в прогрессировании иммуносупрессии и более агрессивном клиническом течении с ранним развитием тяжелых вторичных заболеваний (ВИЧ-энцефалопатия, саркома Капоши, пневмоцистная пневмония).

2. На ранних сроках (менее 1 года) болезни после инфицирования ВИЧ, особенно с инъекционным путем, у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией на фоне повышенной вирусной нагрузки, более выраженного угнетения Т-клеточного иммунитета (с 6 мес. наблюдения), снижения - ИФН $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и нарастания уровней ИЛ-10, в клинической картине преобладают гнойно-воспалительные и грибковые поражения с последующей манифестацией вторичных заболеваний (в течение 2 лет) по сравнению с данными при половом пути заражения.

3. У пациентов с ВИЧ-моноинфекцией и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией независимо от путей передачи (половой или инъекционный) при сравнении с данными у ВГС-моноинфицированных (с гемоконтактным или инъекционным путем) наблюдается более частое ( $p < 0,001$ ) распространение генотипа СС rs12979860, а также сочетание благоприятных генотипов СС rs12979860/ТТrs8099917 гена ИЛ-28В; ПЕН СС rs12979860 и ТТ rs8099917 чаще регистрируются у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией при НСV-3а с выраженным воспалительным процессом (АлАТ $>5N$ ) и на фоне высокой вирусной нагрузки РНК ВГС.

4. Эффективность ПВТ ХГС с использованием Ст-ИФН-альфа (индукционный метод) и Пег-ИФН-альфа в комбинации с рибавирином при моно-ВГС и сочетанной с ВИЧ-инфекциях сопоставима и сопровождается иммуномо-

дулирующим действием основных иммунокомпетентных факторов, что в совокупности способствует снижению уровня РНК ВИЧ и РНК ВГС; частота достижения СВО высока у пациентов с генотипом СС rs12979860 как при назначении Ст-ИФН- $\alpha$ , так и при Пег-ИФН- $\alpha$  у моноинфицированных-ВГС (80% и 67%) и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией (78% и 74%).

5. Клинико-лабораторный мониторинг комбинированной 48 недельной противовирусной терапии ХГС (Ст-ИФН-альфа или Пег-ИФН-альфа с рибавирином) при моно-ВГС и сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ позволяет установить прогностическое значение оценки вирусологического ответа на 12 нед. лечения и 12 нед. наблюдения; соотношения отдельных факторов Т-клеточного иммунитета (CD3+, CD4+, CD8+), ИРИ, НК-клеток, цитокинового статуса (повышением уровня ИФН $\gamma$  и ИЛ-10, снижением ИЛ-1 $\beta$ ) и коррелирующего с ними интегрального показателя воспаления СОЭ в достижении СВО.

6. Включение цитокиновых препаратов ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$  как терапии сопровождения при повторном курсе лечения (ИФН- $\alpha$ 2b и рибавирином) способствует получению СВО у 44,4% пациентов с моно-ВГС (1b генотип), неблагоприятным генетическим фоном по ИЛ-28В и неответивших на предыдущую ПВТ.

7. Сравнительная характеристика клинико-гематологических нежелательных явлений при ПВТ ХГС у пациентов с моно-ВГС и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями показывает вполне удовлетворительную переносимость приема индукционных доз Ст-ИФН- $\alpha$ , тогда как при назначении Пег-ИФН- $\alpha$  на всех сроках ПВТ имеет место достоверное ( $p < 0,001$ ) снижение числа тромбоцитов на 20%-35%; с преобладанием у пациентов ВГС-моноинфекцией (1b генотипа, женского пола в возрасте от 30-50 лет, высокой ВН РНК ВГС в ПЦР, с F0-F2), не требующего дополнительной медикаментозной коррекции.

8. Применение глюкозаминилмурамилдипептида стимулирует лейкопоз, корригирует «раннюю» нейтропению (до 12 недели ПВТ), повышает резервные возможности функционально-метаболической активности гранулоцитов, что предупреждает развитие «поздней» нейтропении (после 12 недели ПВТ) в связи с

истощением фагоцитарного звена иммунитета и позволяет не снижать дозы интерферонов и повышать эффективность при индукционном методе назначения Ст-ИФН- $\alpha$  и Пег-ИФН- $\alpha$  в комбинации с рибавирином.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для разработки индивидуального мониторинга ПВТ ХГС у пациентов с ВГС-моно и с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями с целью прогнозирования эффективности следует учитывать следующие предикторы СВО: молодой возраст (менее 40 лет), срок инфицирования ВГС-инфекцией <10 лет; не принимающие алкоголь или ПАВ; отсутствие выраженного фиброза (<12,5 кПа по METAVIR), избыточной массы тела (ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>); с генотипом СС (rs12979860) ИЛ-28В; с исходно низкой вирусной нагрузкой РНК ВГС, генотипы 2а/3а, при условии достижения БВО и РВО; сочетания вирусологического ответа на 12 нед. лечения и 12 нед. наблюдения; исходно повышенной активности АлАТ у мужчин > в 3 раза, у женщин > в 2 раза; без нейтропении <1500 кл/мкл, тромбоцитопении <90 тыс. кл/мкл, низкой концентрацией гемоглобина для женщин - <120 г/л, для мужчин - <130 г/л; при уровне CD4 >350 кл/мкл, низкой (<10000 коп/мл) и средней (10000 – 50000 коп/мл) ВН РНК ВИЧ. Схема лечения для ВГС-моноинфицированных и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией: Ст-ИФН- $\alpha$  5 млн. МЕ при ежедневном режиме введения первые 24 нед., далее через день до 48 нед. лечения в комбинации с рибавирином по массе тела. Примечание: при возникновении нежелательных явлений дозу Ст-ИФН- $\alpha$  снижать до 3 млн. МЕ через день.

2. С целью выявления ранних иммунологических предикторов стойкого вирусологического ответа на ПВТ ХГС у пациентов с ВГС-моно и с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией является целесообразным включение маркеров формирования специфического иммунного ответа - ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-10 и ИФН $\gamma$ , с учетом уровней CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, ИРИ, НК - клеток в комплекс мониторинга ПВТ ХГС на сроках: до, 4, 24, 48 недель лечения, 4 и 24 недели наблюдения после отмены лечения; на всех сроках ПВТ и до 4 нед. наблюдения рекомендуется дополнительно определять уровень СОЭ, который прямо коррелирует с уровнем ИЛ-1 $\beta$  и ИФН $\gamma$  у ответивших на лечение.

3. Для пациентов с ХГС (генотип 1b), с неблагоприятным генетическим фоном по ИЛ-28В и не ответившим на предыдущую терапию рекомендуется

терапия сопровождения по схемам: рекомбинантный ИФН- $\alpha 2b$  по 5 млн. МЕ ежедневно, подкожно в течение 12 недель, затем через день по 5 млн. МЕ до окончания лечения в сочетании с рибавирином 10-15 мг/кг/сут. per os с присоединением ИЛ-1 $\beta$  п/к по 0,005 мкг/кг через день в течение 12 недель или ИФН $\gamma$  внутримышечно по 500 000 МЕ через день в течение 24 недель.

4. Основным показанием для назначения глюкозаминилмурамилдипептида в таблетках является среднетяжелая степень нейтропении, которая развивается на "ранних" сроках ПВТ ХГС (до 12 нед. ПВТ) индукционными дозами Ст-ИФН- $\alpha$  и Пег-ИФН- $\alpha$ ; рекомендуемая схема - по 1 мг 2 раза в день сублингвально в течение 20 дней под контролем ОАК с лейкоформулой 1 раз в неделю.

#### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы лежат в продолжении изучения роли различных факторов, способствующих активации воспалительных реакций при ВГС/ВИЧ-инфекции и прогрессированию заболевания. Определенный интерес представляет продолжение работ по изучению генетических полиморфизмов ИЛ-28В, которые оказывают влияние на ПВТ ВГС-инфекции с когортными эпидемиологическими исследованиями. Планируется продолжение исследований по диспансерному наблюдению пациентов, достигших СВО при лечении Ст-ИФН-альфа (моно-ВГС и с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией). Необходимо проведение когортного исследования для оценки ПВТ ХГС на различных стадиях ВИЧ-инфекции, в т.ч. при сочетании с приемом антиретровирусных препаратов. Разработка новых методов патогенетической терапии с включением иммуностропных и цитокиновых препаратов, направленных на подавление избыточного воспалительного ответа будет способствовать увеличению продолжительности жизни пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией и повышению ее качества.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АлАТ – аланинаминотрансфераза  
АсАТ – аспаргатаминотрансфераза  
АРВТ – антиретровирусная терапия  
БВО – быстрый вирусологический ответ  
ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия  
ВГС – вирус гепатита С  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ВН – вирусная нагрузка  
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома  
ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ЗППП – заболевания передаваемые половым путем  
ИФА – иммуноферментный анализ  
ИРИ – иммунорегуляторный индекс  
ИФН – интерферон  
ИЛ – интерлейкин  
КСФ – колониестимулирующие факторы  
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации  
МЕ – международная единица  
ПАВ – психоактивные вещества  
ПЕН - полиморфизм единичных нуклеотидов  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
ПВТ – противовирусная терапия  
ПегИФН – пегилированный интерферон  
РВО – ранний вирусологический ответ  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
СВО – стойкий вирусологический ответ  
СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

ФНО – фактор некроза опухолей

ФПП – функциональные пробы печени

ХГС – хронический гепатит С

ЦНС – центральная нервная система

ЩФ – щелочная фосфатаза

CD – дифференцировочные антигены лейкоцитов (кластеры дифференцировки)

CD3 – маркер зрелых Т-лимфоцитов

CD4 – маркер Т-хелперов

CD8 – маркер цитотоксических Т-лимфоцитов

CD19 – маркер В-лимфоцитов

НСV – вирус гепатита С

НIV – вирус иммунодефицита человека

HLA – главный комплекс гистосовместимости

HLA-DR – сублокус главного комплекса гистосовместимости человека

Ig M, G – иммуноглобулины класса M, G

NK – естественный киллер

Th1 – Т-хелперы 1-го типа

Th2 – Т-хелперы 2-го типа

TLR – Toll-like рецептор

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аникушина А. К. Особенности иммунного статуса больных вирусным гепатитом С в зависимости от варианта течения заболевания и обоснование применения ликопида : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. К. Аникушина. – Москва, 2000. – 18 с.
2. Антиретровирусная терапия пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-инфекция/хронический вирусный гепатит / А. В Кравченко [и др.] // Медицинский алфавит. – 2011. – Т. 3, № 13. – С. 20-25.
3. Антонова, Т. В. Вирусные гепатиты в вопросах и ответах : пособие для практикующих врачей / Т. В. Антонова, Д. А. Лиознов. — Москва : ЛитТерра, 2010. – 336 с.
4. Апоптоз гепатоцитов при хронических вирусных гепатитах / Е. В. Дмитриева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 235-236.
5. Апоптоз, роль в патологии и значимость его оценки при клинико-иммунологическом обследовании больных / А. А. Ярилин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 7-17.
6. Бартлетт Д. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции, 2005 – 2006 / Д. Бартлетт, Д. Галант. – Балтимор (Мэриленд, США) : Издательская бизнес группа Дж. Хопкинса, 2006. – 455 с.
7. Бешимов А. Т. Психические расстройства у ВИЧ-инфицированных пациентов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18, 14.00.10 / Бешимов Айрат Тальгатович. – Казань, 2006. – 20 с.
8. Бобкова М. Р. Иммуитет и ВИЧ-инфекция / М. Р. Бобкова. – Москва : Олимпия Пресс, 2006. – 240 с.
9. Буеверов А. О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А. О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 4. – С. 21-25.

10. Бурневич Э. З. Коррекция и профилактика гематологических нежелательных явлений при противовирусной терапии хронического гепатита С / Э. З. Бурневич // Гепатологический форум. – 2006. – № 2. – С. 15–22.
11. Ветра Я. Я. Цитокины / Я. Я. Ветра, Л. В. Иванова, И. Э. Крейле // Гематология и трансфузиология. – 2000. – Т. 45, № 4. – С. 45-49.
12. Вирус гепатита С в клетках крови и костного мозга у больных с цитопеническим и миелопролиферативными синдромами / Е. А. Лукина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 1(8). – С. 3-9.
13. ВИЧ-инфекция / А. Г. Рахманова [и др.]. – Санкт-Петербург, 2004. – 696 с.
14. ВИЧ-инфекция : клиника, диагностика и лечение / В. В. Покровский [и др.]. – Москва : Медицина, 2000. – 496 с.
15. Влияние генетических полиморфизмов гена IL28B на эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С стандартным интерфероном-а / А. В. Лапшин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 23-27.
16. Возианов А. Ф. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко, К. П. Зак. – Киев : Наука, 1998. – 317 с.
17. Возможности персонализированного подхода к лечению гепатита С на основании разработанных генетических тестов определения варианта полиморфизма гена ИЛ-28 / А. Н. Козина [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 10. — С. 39-43.
18. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ / С. Гланц. – Москва : Практика, 1999. – 459 с.
19. Голиусов А. Т. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2009 г. / А. Т. Голиусов, Л. А. Дементьева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. – № 6. – С. 31-34.
20. Гольденберг Е. А. Динамическая теория кроветворения и роль цитокинов в регуляции гемопоэза / Е. А. Гольденберг, А. М. Дыгай, В. З. Жданов // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 487.

21. Гусев Д. А. Хронический гепатит С : течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10 / Гусев Денис Александрович. – Санкт-Петербург, 2007. – 44 с.
22. Давтян Т. Л. Модуляция вирусами активности цитокинов и хемокинов / Т. Л. Давтян, Ж. К. Искандарян, А. А. Галоян // Нейрохимия. – 2002. – Т. 19, № 1. – С. 1-25.
23. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
24. Еналеева Д. Ш. Аутоиммунные процессы и противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С / Д. Ш. Еналеева, В. Х. Фазылов, Э. Г. Гайфуллина // Практическая медицина – 2006. – № 4 (18). – С. 21-22.
25. Еналеева Д. Ш. Хронические вирусные гепатиты В, С и D : руководство для врачей / Д. Ш. Еналеева, В. Х. Фазылов, А. С. Созинов. – Москва : МЕДпресс-информ, 2011. – 464 с.
26. Ершов Ф. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф. И. Ершов, О. И. Киселев. – Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2005. – 356 с.
27. Жужгова И. В. СПИД в сочетании с гемоконтактными гепатитами и наркоманией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / И. В. Жужгова. — Санкт-Петербург, 2006. – 24 с.
28. Закономерности персистенции HCV в плазме и лейкоцитах при хронической HCV-инфекции / Н. Д. Ющук [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 59-63.
29. Кальф-Калиф Я. Я. Реферат доклада “О лейкоцитарном индексе интоксикации и его значении для оценки хирургического статуса”; хирургическая секция харьковского медицинского общества / Я. Я. Кальф-Калиф // Новый хирургический архив. – 1938. – Т. 42, № 1 (8). – С. 212—213.
30. Кетлинский С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.

31. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV / Н. Д. Ющук [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 35-42.
32. Коморбидность наркологических и социально значимых инфекционных заболеваний в Санкт-Петербурге и Ленинградской области / Т. В. Антонова [и др.] // Вопросы наркологии. — 2005. — № 2. — С. 68-73.
33. Корочкина О. В. Особенности характеристик инфекционного процесса при вирусных гепатитах В, С, Д. Современное течение. Стратегия этиотропной и патогенетической терапии / О. В. Корочкина, А. И. Цыбасова, С. Н. Соринсон // Consilium medicum. – 2002. – № 4(1). – С. 10-12.
34. Крель П. Е. Отечественный опыт комбинированной терапии ИФН альфа-2bА и рибавирином больных хроническим гепатитом С / П. Е. Крель // Вирусные гепатиты : достижения и перспективы. – 2000. – № 2 (9). – С. 20-28.
35. Лиознов Д. А. Коморбидность гемоконтактных вирусных инфекций и наркологических заболеваний у лиц молодого возраста : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.09 / Лиознов Дмитрий Анатольевич. – Санкт-Петербург, 2010. – 40 с.
36. Лопаткина Т. Н. Современная комбинированная терапия хронического гепатита СПегИФН альфа-2b и ребетолом / Т. Н. Лопаткина // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2001. – № 3. – С. 8-11.
37. Манапова Э. Р. Низкоинтенсивное инфракрасное лазерное излучение в комплексной терапии вирусных гепатитов В,С и коинфекции HCV+HIV : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Манапова Эльвира Равилевна. – Санкт-Петербург, 2005. – 17 с.
38. Мангушева Я. Р. Фагоцитарные механизмы защиты при естественном течении хронического вирусного гепатита С и на фоне противовирусной терапии : клинико-патогенетические аспекты : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Мангушева Яна Рафиковна. – Санкт-Петербург, 2010. – 23 с.

39. Мицура В. М. Значение показателей иммунного статуса в оценке эффективности комбинированной терапии хронического гепатита С : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / В. М. Мицура. – Минск, 2004. – 16 с.
40. Нестерова И. В. Нейтрофильные гранулоциты и цитокиновая сеть / И. В. Нестерова, И. Н. Швыдченко // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 86.
41. Никитин В. Ю. Изучение особенностей иммунопатогенеза латентных форм хронических вирусных гепатитов В и С / В. Ю. Никитин, К. В. Жданов, И. А. Сухина // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 229-230.
42. Носик Н. Н. Цитокины при вирусных инфекциях / Н. Н. Носик // Вопросы вирусологии. – 2000. – № 1. – С. 4-10.
43. Определение варианта полиморфизма гена интерлейкина 28в как предиктора эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С / В. Х. Фазылов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, № 4. – С. 30-32.
44. Определение вариантов полиморфизма гена интерлейкина-28В у пациентов с сочетанной инфекцией ХГС/ВИЧ / В. Х. Фазылов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 29-32.
45. Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии : пособие для врачей / О. И. Киселев [и др.]. – Санкт-Петербург, 2002. – 25 с.
46. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В. Т. Ивашкин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 11, № 3. – С. 24-29.
47. Пальцев М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, А. А. Иванов. – Москва, 1995. – 223 с.
48. Покровский В. В. ВИЧ/СПИД в России : ситуация и прогноз / В. В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 3. — С. 4-12.
49. Покровский В. В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / В. В. Покровский. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 192 с.

50. Полиморфизм генов ИЛ-28В и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В. М. Мицура [и др.] // Лабораторная диагностика. – 2012. – № 2 (2). – С. 86–97.
51. Попова Л. Л. Клинико-патогенетическое обоснование стратегии и тактики иммунотерапии при хроническом вирусном гепатите С : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.10, 14.00.36 / Попова Лариса Леонидовна. – Санкт-Петербург, 2009. – 45 с.
52. Прогностическое значение интерлейкинов при хронических заболеваниях печени / Т. М. Царегородцева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – № 2. – С. 156-157.
53. Продукция цитокинов клетками крови при герпесе, гепатите С и других формах патологии / М. В. Мезенцева [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2002. – Т. 47, № 1. – С. 44-47.
54. Продукция цитокинов у больных хроническим вирусным гепатитом С на фоне терапии интерфероном  $\alpha$  / С. Н. Маммаев [и др.] // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2001. – № 8. – С. 45-47.
55. Пронин А. Ю. Клинико-иммунологическая характеристика когорты ВИЧ-инфицированных и групп риска заражения ВИЧ : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36 / Пронин Александр Юрьевич. – Москва, 2009. – 26 с.
56. Пшеничная Н. Ю. Взаимосвязь нарушений в рецепторном аппарате тромбоцитов к тромбopoэтину и развития тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С / Н. Ю. Пшеничная, Г. В. Кузнецова, Д. С. Колпаков // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7. – Ч. 2. – С. 375-378.
57. Радченко В. Г. Оптимизация этиопатогенетической терапии хронического гепатита С : пособие для врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов / В. Г. Радченко, В. В. Стельмах, В. К. Козлов. – Санкт-Петербург : СПбГМА, 2004. – 166 с.
58. Рахманова А. Г. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени / А. Г. Рахманова. – Москва : Специальная литература, 2006. — 413 с.

59. Регуляторные цитокины сыворотки крови при хронических гепатитах и циррозах печени / А. В. Астахин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 80.
60. Регуляция воспаления и фиброза печени цитокинами при ее хронических поражениях / С. Н. Маммаев [и др.] // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2001. – № 12. – С. 37-39.
61. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – Москва : Мир, 2000. – 592 с.
62. Роль сывороточных Th1- и Th2-цитокинов при хронической HBV- и/или HCV-инфекции / Л. С. Приймаги [и др.] // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6, № 3-5. – С. 328-329.
63. Романенко О. М. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции при различных путях заражения / О. М. Романенко, В. Р. Хабирова, И. М. Хаертынова // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85, № 5. – С. 367-370.
64. Романова Е. Б. Морфологический мониторинг у больных хроническим гепатитом С на фоне комбинированной противовирусной терапии / Е. Б. Романова, Ю. М. Амбалов, Н. В. Дубина // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 10 – С. 75-76.
65. Рындина Е. И. Некоторые механизмы формирования иммунологической недостаточности при вирусных гепатитах В, С : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Е. И. Рындина. – Владикавказ, 2001. – 27 с.
66. Семененко Т. А. Клеточный иммунный ответ при гепатите С / Т. А. Семененко // Вирусные гепатиты. – 2000. – № 1. – С. 11-17.
67. Симбирцев А. С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника / А. С. Симбирцев. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство Фолиант», 2011. – 480 с.
68. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 9-16.
69. Симбирцев А. С. Цитокины : классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.

70. Система цитокинов у больных хроническим гепатитом С при лечении интерфероном-альфа / В. Т. Ивашкин [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. – № 2. – С. 41-44.
71. Содержание цитокинов Th1- и Th2-типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Д. Х. Курамшин [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 2001. – № 1. – С. 57-61.
72. Сологуб Т. В. Использование интерферонов и их индукторов в терапии ВИЧ-инфекции / Т. В. Сологуб, А. К. Иванов, И. Йола // Конгресс инфекционистов. – Вашингтон, 2005.
73. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. – Санкт-Петербург : Теза, 1998. – 325 с.
74. Софронова Н. Н. Клинико-иммунологические особенности хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией на фоне противовирусной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Софронова Наталья Николаевна. – Санкт-Петербург, 2013. – 17 с.
75. Сравнительный анализ гена интерлейкина-28В у пациентов при хроническом гепатите и его сочетании с ВИЧ-инфекцией / В. Х. Фазылов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 316-320.
76. Сравнительный анализ некоторых показателей иммунитета при желтушных формах гепатитов В, С, В+С / Д. А. Гусев [и др.] // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 217.
77. Стандартный интерферон альфа при 1-м генотипе вируса гепатита С : клинический и экономический анализ эффективности / П. О. Богомолов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 8-14.
78. Структурно-функциональный анализ гликопротеина gp120 вируса иммунодефицита человека с использованием синтетических пептидов / С. А. Кетлинский [и др.] // Вестник РАМН. – 1996. – № 8. – С. 9-12.
79. Тотолян А. А. Клетки иммунной системы / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. – Санкт-Петербург : Наука, 2000. – 231 с.

80. Труфакин В. А. Цитокины и биоритмы / В. А. Труфакин, А. В. Шурлыгина // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 477-486.
81. Th-цитокны при хронических формах вирусных гепатитов В и С / Л. С. Приймаги [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2002. – № 2. – С. 23-26.
82. Усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы ВИЧ в составе схем первой линии АРВТ / А. В. Кравченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 3. – С. 22-27.
83. Фактор некроза опухолей альфа и интерлейкин-1 бета в плазме крови больных ВИЧ-инфекцией / С. А. Кетлинский [и др.] // Вестник РАМН. – 1992. – № 9-10. – С. 36-41.
84. FAS-опосредованный апоптоз при хронических вирусных гепатитах / А. О. Буеверов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 5. – С. 81.
85. Фрейдлин И. С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И. С. Фрейдлин, П. Г. Назаров // Вестник РАМН. – 1999. – № 5. – С. 28-33.
86. Хаитов Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатъева, И. Г. Сидорович. – Москва : Медицина, 2000. – 432 с.
87. Хофман Ч. Лечение ВИЧ-инфекции [электронный ресурс] / Ч. Хофман, Б. Кампс, Ю. Рокштро // Инфосеть «Здоровье Евразии». – 2005. – 565 с. – Режим доступа: <http://oldmed.antiids.org/ru/science/851/2343>
88. Царегородцева Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. – Москва : Анахарсис, 2003. – 96 с.
89. Цитокины апоптоза при вирусном гепатите С / Г. В. Сапронов [и др.] // Материалы VI Российского съезда врачей-инфекционистов. – Москва, 2003. – С. 339-340.
90. Цитокины и иммунный ответ на вакцины против вирусных гепатитов / Ж. И. Авдеева, [и др.] // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4. – № 2. – С. 225.

91. Чекнев С. Б. Методология иммунологических исследований в свете тенденций развития экологической обстановки / С. Б. Чекнев // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 27-31.
92. Чекнев С. Б. Эндогенная биологическая ретрансляция в современных клинико-иммунологических исследованиях / С. Б. Чекнев // Вестник РАМН. – 2003. – № 4. – С. 28-33.
93. Черешнев В. А. Иммунология воспаления : роль цитокинов / В. А. Черешнев, Е. И. Гусев // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361-368.
94. Чеснокова Н. П. Инфекционный процесс / Н. П. Чеснокова, А. В. Михайлов, Е. В. Понукалина. – Москва : Академия естествознания, 2006. – 360 с.
95. Шапиро И. Я. Клинико-прогностическая значимость показателей иммунного и цитокинового статуса при циррозе печени вирусной этиологии / И. Я. Шапиро, Б. Е. Кноринг // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 2. – С. 169.
96. Шахгильдян И. В. Гепатит С и ВИЧ-инфекция : проблемы и стратегия лечения / И. В. Шахгильдян // Вирусные гепатиты. — 2003. — № 1. – С. 11-14.
97. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули. – Москва : Геотар, 1999. – 86 с.
98. Шифф Ю. Р. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания: пер. с англ./ Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 408 с.
99. Экспрессия генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при вирусном гепатите С / С. В. Сенников [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 10-13.
100. Эффективность и безопасность тройной терапии с использованием рекомбинантного интерлейкина-1 $\beta$ , рекомбинантного интерферона- $\alpha$  и рибавирина у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1, с отсутствием ответа на предшествующее лечение интерфероном и рибавирином / Ю. В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 81-89.
101. Ярилин А. А. Основы иммунологии / А. А. Ярилин. – Москва : Медицина, 1999. – 608 с.

102. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы её функционирования в норме и патологии / А. А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7-13.
103. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin / M. G. Swain [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139. – P. 445-451.
104. Abbas W. T-cell signaling in HIV-1 infection / W. Abbas, G. Herbein // Open Virol. J. – 2013. – Vol. 7. – P. 57-71.
105. Abe H. IL-28B variation affects expression of interferon stimulated genes and Peg-Interferon and ribavirin therapy / H. Abe // Journal of Hepatology. – 2011. – Vol. 54 (6). – P. 1094–1101.
106. Accelerated immune senescence and HIV-1 infection / V. Appay [et al.] // Exp Gerontol. – 2007. – N 42. – P. 432–437.
107. Activation of CD8 T cells predicts progression of HIV infection in women coinfecting with HCV virus / A. Kovacs, R. Karim, W. J. Mack [et al.] // J. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 201. – P. 823–834.
108. Akira S. Toll-like receptor signaling / S. Akira, K. Takeda // Nature Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 4. – P. 499-511.
109. Alter M. J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection / M. J. Alter // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44, Suppl 1. – S. 6-9.
110. An Update on Treatment of Genotype 1 Chronic Hepatitis C Virus Infection : 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases / M. Ghany [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 54, N 4. – P. 1433-1444.
111. Antiviral NK cell responses in HIV infection: viral strategies for evasion and lessons for immunotherapy and vaccination / A. Iannello, O. Debbeche, S. Samarani [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2008. – Vol. 84. – P. 27–49.
112. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis / A. J. van der Meer [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 308 (24). – P. 2584-93.

113. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patient / N. I. Rallón [et al.] // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24 (8). – P. F23-29.
114. Banchereau J. Dendritic cells and the control of immunity / J. Banchereau, R. M. Steinman // *Nature*. – 1998. – Vol. 392. – P. 245–252.
115. Baseline platelet count predicts Sustained Viral Response (SVR) in the treatment of chronic hepatitis C with PEG-IFN $\alpha$ -2b and ribavirin: results from the German PEG-IFN $\alpha$ -2b observational study / S. Mauss [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50 (4). – P. 1032A.
116. Becker Y. The changes in the T helper 1 (Th1) and T helper 2 (Th2) cytokine balance during HIV-1 infection are indicative of an allergic response to viral proteins that may be reversed by Th2 cytokine inhibitors and immune response modifiers - a review and hypothesis / Y. Becker // *Virus Genes*. – 2004. – N 28 (1). – P. 5-18.
117. Berger E. A. Chemokine receptors as HIV-1 coreceptors: roles in viral entry, tropism, and disease / E. A. Berger, P. M. Murphy, J. M. Farber // *Annu Rev Immunol*. – 1999. – N 17. – P. 657–700.
118. Beutler B. Innate immunity : an overview / B. Beutler // *Mol. Immunol*. – 2004. – Vol. 40. – P. 845-859.
119. Blackard J. T. HCV/ HIV co-infection : time to re-evaluate the role of HIV in the liver? / J. T. Blackard, K. E. Sherman // *J. Viral Hepat*. – 2008. – Vol. 15 (5). – P. 323–330.
120. Boyer N. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C / N. Boyer, P. Marcellin // *J. Hepatol*. – 2002. – N 32. – P. 98-112.
121. Brightbill H. Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response / H. Brightbill, R. Modlin // *Immunology*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1-10.
122. Butera S. Cytokine involvement in viral permissiveness and the progression of HIV / S. Butera // *J. Cell. Biochem*. – 1993. – Vol. 53. – P. 336-342.

123. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C : a prospective study of risk associations / S. Petta, D. Torres, G. Fazio [et al.] // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 55– P. 1317–1323.
124. CD28-negative CD4 + and CD8 + T cells in antiretroviral therapynaive HIV-infected adults enrolled in adult clinical trials group studies / K. Tassiopoulos [et al.] // *J Infect Dis*. – 2012. – Vol. 205. – P. 1730–1738.
125. CD4+ T cell-dependent reduction in hepatitis C virus-specific humoral immune responses after HIV infection / D. M. Netski, T. Mosbrugger, J. Astemborski [et al.] // *J. Infect. Dis*. – 2007. – Vol. 195 (6). – P. 857-863.
126. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress allograft rejection mediated by memory CD8+ T cells via a CD30-dependent mechanism / Z. Dai, Q. Li, Y. Wang [et al.] // *J. Clin. Invest*. – 2004. – Vol. 113 (2). – P. 310-317.
127. CD8(+) T cell activation in women coinfectd with human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus / A. Kovacs, L. Al-Harthi, S. Christensen [et al.] // *J. Infect. Dis*. – 2008. – Vol. 197 (10). – P. 1402–1407.
128. Cellular immune responses against hepatitis C virus: the evidence base2002 / S. Ward, G. Lauer, R. Isba [et al.] // *Clin. Exp. Immunol*. – 2002. – Vol. 28 (2). – P. 195-203.
129. Cerebral MR spectroscopy and patient-reported mental health outcomes in hepatitis C genotype 1 naive patients treated with ledipasvir and sofosbuvir / D. Alsop [et al] // *Hepatology*. – 2014. – N 60. – P. 221A.
130. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases : a communitybased long-term prospective study / M. H. Lee [et al.] // *J Infect Dis*. – 2012. – Vol. 206. – P. 469–477.
131. Clerici M. Th1 to Th2 switch is a critical step in the etiology of HIV infection / M. Clerici, G. A. Shearer // *Immunol. Today*. – 1993. – Vol. 14. – P. 107-110.
132. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in HIV-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy / J. A. García-García [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46. – P. 622–630.
133. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy

in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study / G. Greub, B. Ledergerber, M. Battegay [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1800–1805.

134. Clinical features of hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the Southwestern United States / M. M. Jamal, A. Soni, P. G. Quinn [et al.] // *Hepatology*. – 1999. – Vol.30. – №5. – P. 1307-1311.

135. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C / R. Grieve, J. Roberts, M. Wright [et al.] // *Gut*. – 2006. – Vol. 55 (9). – P. 1332-1338.

136. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Hepatitis C Virus Treatment With Sofosbuvir and Ledipasvir in the United States / J. Chhatwal, F. Kanwal, M. S. Roberts [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2015. – Vol. 162 (6). – P. 397-406.

137. Could the HCV Drug Sofosbuvir Be Cardiotoxic? [электронный ресурс] / J. Mandro //– 2015. Режим доступа: [http://www.medscape.com/viewarticle/842315#vp\\_2](http://www.medscape.com/viewarticle/842315#vp_2).

138. Cytokine network and acute primary HIV-1 infection / A. Sinicco, A. Biglino, M. Sciandra [et al.] // *AIDS*. – 1993. – Vol. 112 (1).– P. 71167-71172.

139. Cytokine-induced expression of HIV-1 in a chronically infected promonocyte cell line / T. M. Folks, J. Justement, A. Kinter [et al.] // *Science*. – 1987. – Vol. 238. – P. 800–802.

140. Cytokine-mediated induction of HIV expression and cell death in chronically infected U1 cells; do TNF and interferon selectively kill HIV-infected cells? / P. Biswas [et al.] // *J. Virology*. – 1994. – Vol. 68. – P. 2598-2604.

141. Cytokines and soluble receptor changes in the transition from primary to early chronic HIV type 1 infection / W. Barcellini, G. P. Rizzardì, G. Poli [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retrovir*. – 1996. – P. 12325-12331.

142. Cytokines as predictors for sustained response and as markers for immunomodulation in patients with chronic hepatitis C / M. G. Neuman, J. P. Benhamou, I. M. Malkiewicz [et al.] // *Clin. Biochem*. – 2001. – Vol. 34 (3). – P. 173-182.

143. Cytotoxic T lymphocytes derived from patients with chronic hepatitis C virus infection kill bystander cells via Fas-FasL interaction / C. Gremion, B. Grabscheid, B. Wölk [et al.] // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78 (4). – P. 2152-2157.
144. Daily dose interferon for chronic hepatitis C : a prospective randomized study / R. Bruno, E. Brunetti, E. Maffezzini [et al.] // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28, N 4. – pt. 2. – P. 572A.
145. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study / R. Weber, M. Ruppik, M. Rickenbach [et al.] // *HIV Med.* – 2013. – Vol. 14 (4). – P. 195-207.
146. Detection of hepatitis C virus in paraffin-embedded liver biopsies of patients negative for viral RNA in serum / V. Dries, I. von Both, M. Muller [et al.] // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 28, N1. – P. 223-229.
147. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C : an update / M. G. Ghany [et al.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1335–1374.
148. Differences in access to care among injection drug users infected either with HIV and hepatitis C or hepatitis C alone / P. Braitstein [et al.] // *AIDS Care.* – 2006. – Vol. 18 (7). – P. 690–693.
149. Distributional characteristics of CD25 and CD127 on CD4<sup>+</sup> T cell subsets in chronic HCV infection / T. Shen [et al.] // *Arch Virol.* – 2010. – Vol. 155. – P. 627–634.
150. Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? / L. Piroth, M. Duong, C. Quantin [et al.] // *AIDS.* – 1998. – Vol. 12. – P. 381-438.
151. Dynamic analysis of Th1/Th2 cytokine concentration during antiretroviral therapy of HIV-1/HCV co-infected Patients / W. Kang, Y. Li, Y. Zhuang [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 25, N 12(1). – P. 102.
152. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies / J. Chen, J [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 144. – P. 1450–1455.

153. Early virologic response to treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / G.L. Davis, J.B. Wong, J.G. McHutchison [et al.] // *Hepatology*. – 2003. – Vol.38. – P. 645-652.
154. Easterbrook P. Global burden of hepatitis B and C, and HIV co-infection. *International HIV/Viral Hepatitis Co-Infection* / P. Easterbrook // *Satellite Meeting (Melbourne, 18–19 July)*. – Melbourne, 2014. – P.123.
155. Economic burden of hepatitis C-associated diseases : Europe, Asia Pacific, and the Americas / A. C. El Khoury [et al.] // *J Med Econ*. – 2012. – N 15. – P. 887–896.
156. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection / N. Qurishi, C. Kreuzberg, G. Lüchters [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362 (9397). – P. 1708-1713.
157. Effect of baseline CD4 cell count on the efficacy and safety of peginterferon Alfa-2a (40KD) plus ribavirin in patients with HIV/hepatitis C virus coinfection / M. Opravil, J. Sasadeusz, D. A. Cooper [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr*. – 2008. – N 47. – P. 36–49.
158. Effects of HCV co-infection on apoptosis of CD4+ T-cells in HIV-positive patients / C. Korner, B. Kramer, D. Schulte [et al.] // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2009. – Vol. 116 (12). – P. 861–870.
159. Effects of the human immunodeficiency type 1 tat protein on the expression on inflammatory cytokines / L. Buonaguro, G. Barillary, H. Chang [et al.] // *J. virol*. – 1992. – Vol. 66. – P. 7159-7167.
160. Efficacy and safety of 2-dose regimens of peg interferon alfa-2a compared with interferon alfa-2a in chronic hepatitis C : a multicenter randomized controlled trial / P. Pockros [et al.] // *Am. J. Gastroenterol*. – 2004. – Vol. 99. – P. 1298-1305.
161. Efficacy and safety of eltrombopag, an oral platelet growth factor, in subjects with HCV associated thrombocytopenia: preliminary results from a phase II dose-ranging study / J. G. McHutchison [et al.] // *J. Hepatol*. – 2006. – Vol. 44, Suppl. 2. – P. A 745.
162. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a or -2b plus ribavirin in the routine daily treatment of chronic hepatitis C patients in Germany : the practice study. In: 43rd annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL), 23–27 April 2008,

Milan, Italy / T. Witthoef, D. Hueppe, C. John [et al.] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48 (Suppl. 2). – S. 315.

163. Effros R. B. Replicative senescence : the final stage of memory T cell differentiation? / R. B. Effros // *Curr HIV Res.* – 2003. – N 1. – P. 153-165.

164. Elevations in IL-10, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  from the earliest point of HIV type 1 infection [электронный ресурс] / P. J. Norris, B. L. Pappalardo, B. Custer [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2006. – Vol. 22 (8). – P. 757–762. – Режим доступа: [.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

165. EASL Clinical Practice Guidelines : management of hepatitis C virus infection // European Association for the Study of the Liver // *J Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – 245-264.

166. EuroSIDA in Euro-Coord. Does hepatitis C viremia or genotype predict the risk of mortality in individuals co-infected with HIV? / J. K. Rockstroh [et al.] // *Hepatol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 213–220.

167. Evaluating the impact of hepatitis C virus (HCV) on highly active antiretroviral therapy-mediated immune responses in HCV/HIV-coinfected women: role of HCV on expression of primed/memory T cells / L. Al-Harthi, J. Voris, W. Du [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193 (9). – P. 1202–1210.

168. Evolution of hepatitis C virus-specific T cell responses and cytokine production in chronic hepatitis C patients treated with high doses of interferon-alpha / C. Alvarado Esquivel, A. Elewaut, J. Philippé [et al.] // *Rev. Invest. Clin.* – 2002. – Vol. 54 (1). – P. 41-50.

169. Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus / J. Macías, J. Berenguer, M. A. Japón [et al.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50 (4). – P. 1056-1063.

170. Functional restoration of HCV-specific CD8 T cells by PD-1 blockade is defined by PD-1 expression and compartmentalization / N. Nakamoto, D. E. Kaplan, J. Coleclough [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134 (7). – P. 1927–1937.

171. Fust G. Role of humoral factors in the progression of HIV disease / G. Fust, M. Dierich, T. Hidvegi // *Immunol. Today.* – 1995. – Vol. 16. – P. 167-169.

172. Gaps in the achievement of effectiveness of HCV treatment in national VA practice / J. R. Kramer, F. Kanwal, P. Richardson [et al.] // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 320-325.
173. Genetic variation in IL28 B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance / D. Ge [et al.] // *Nature.* – 2009. – Vol. 461 (7262). – P. 399–401.
174. Genetic variation in IL28 B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure : a genome-wide association study / A. Rauch [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 138 (4) – P. 1338–1345.
175. Genetic Variants in antigen presentation-related genes influence susceptibility to hepatitis C virus and viral clearance / P. Huang, L. Dong, X. Lu [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2014. – Vol. 14. – P. 716–721.
176. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon- alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C / Y. Tanaka [et al.] // *Nat Genet.* – 2009. – Vol. 41 (10). – P. 1105–1109.
177. Global and regional mortality from 235 cause of death for 20 age groups in 1990 and 2010 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380 (9859). – P. 2095-2128.
178. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. Mohd Hanafiah // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57 (4). – P. 1333-1342.
179. Gonzalez V. D. High levels of chronic immune activation in the T-cell compartments of patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 and on highly active antiretroviral therapy are reverted by alpha interferon and ribavirin treatment / V. D. Gonzalez, K. Falconer, K. G. Blom // *Virology.* – 2009. – Vol. 83 (21). – P. 11407-11411.
180. Grivennikov S. I. Immunity, inflammation, and cancer / S. I. Grivennikov, F. R. Greten, M. Karin // *Cell.* – 2010. – Vol. 140 – P. 883–899.
181. HCV-specific cytokine induction in monocytes of patients with different outcomes of hepatitis C / R. P. Woitas, U. Petersen, D. Moshage [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 8 (3). – P. 562-566.

182. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation / M. Wright, R. Grieve, J. Roberts [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2006. – Vol. 10 (21). – P. 1-113.
183. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients : a cohort study / V. Lo Re [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2014. – Vol. 160. – P. 369–379.
184. Hepatic expansion of a virus-specific regulatory CD8(+) T cell population in chronic hepatitis C virus infection / D. Accapezzato, V. Francavilla, M. Paroli [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – Vol. 113 (7). – P. 963-972.
185. Hepatitis C coinfection enhances sensitization of CD4(+) T-cells towards Fas-induced apoptosis in viraemic and HAART-controlled HIV-1-positive patients / C. Körner, F. Tolksdorf, K. Riesner [et al.] // *Antivir. Ther.* – 2011. – Vol. 16 (7). – P. 1047-1055.
186. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy / A. U. Neumann [et al.] // *Science.* – 1998. – Vol. 282. – P. 103–107.
187. Hepatitis C viral kinetics during treatment with peg IFN-alpha-2b in HIV/HCV coinfecting patients as a function of baseline CD4+ T-cell counts / N. U. Avidan, D. Goldstein, L. Rozenberg [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 52(4). – P. 452-458.
188. Hepatitis C virus coinfection and HIV viral load, CD4 cell percentage, and clinical progression to AIDS or death among HIV infected women: women and infants transmission study / R. C. Hershow, P. T. O'Driscoll, E. Handelsman [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 859–867.
189. Hepatitis C virus coinfection does not affect CD4 restoration in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy / K. Yacisin, I. Maida, M. J. Rios [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2008. – Vol. 24 (7). – P. 935–940.
190. Hepatitis C virus coinfection does not influence the CD4 cell recovery in HIV-1-infected patients with maximum virologic suppression / L. Peters, A. Mocroft, V. Soriano [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2009. – Vol. 50 (5). – P. 457–463.

191. Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs / E. S. Daar [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 183. – P. 589-595.
192. Hepatitis C virus prevalence among patients co-infected with human immunodeficiency virus: A cross-sectional analysis of the U.S. Adult AIDS Clinical Trials Group / K. E. Sherman [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2002 – N 34. – P. 831-837.
193. Hepatocellular mitochondrial alterations in patients with chronic hepatitis C : ultrastructural and biochemical findings / G. Barbaro [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – N 94. – P. 2198-2205.
194. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir / M. S. Sulkowski, S. H. Mehta, R. E. Chaisson [et al.] // *AIDS.* – 2004. – Vol. 18. – P. 2277-2284.
195. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients / P. Labarga, V. Soriano, M. E. Vispo [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196 (5). – P. 670–676.
196. Herbein G. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors in viral pathogenesis / G. Herbein, W. A. O'Brien // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 223 (3). – P. 241-257.
197. Hernandez M. D. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression / M. D. Hernandez, K. E. Sherman // *Curr. Opin. HIV AIDS.* – 2011. – Vol. 6 (6). – P. 478-482.
198. High levels of chronic immune activation in the T-cell compartments of patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 and on highly active antiretroviral therapy are reverted by alpha interferon and ribavirin treatment / V. D. Gonzalez [et al.] // *J Virol.* – 2009. – N 83. – P. 11407-11411.
199. Histological response to pegIFNalpha-2a (40KD) plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus co-infection / E. Lissen, N. Clumeck, R. Sola [et al.] // *AIDS.* – 2006. – Vol. 20 (17). – P. 2175-2181.
200. HIV nonprogressors preferentially maintain highly functional HIV-specific CD8R T-cells / M. R. Betts [et al.] // *Blood.* – 2006. – N 107. – P. 4781–4789.

201. HIV-1 causes CD4 cell death through DNA-dependent protein kinase during viral integration / A. Cooper, M. García, C. Petrovas [et al.] // *Nature*. – 2013. – Vol. 498 (7454). – P. 376-379.
202. HIV-1 integrates into resting CD4R T cells even at low inoculums as demonstrated with an improved assay for HIV-1 integration / L. M. Agosto, J. J. Yu, J. Dai [et al.] // *Virology*. – 2007. – N 368. – P. 60–72.
203. HIV-specific T-cells accumulate in the liver in HCV/HIV co-infection / B. Vali, F. Y. Yue, R. B. Jones [et al.] // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3 (10). – P. 3454.
204. HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection / S. I. Khakoo, C. L. Thio, M. P. Martin [et al.] // *Science*. – 2004. – Vol. 305. – P. 872–874.
205. Hoofnagle J. H. Therapy for hepatitis C—the costs of success / J. H. Hoofnagle, A. H. Sherker // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 70. – P. 1552.
206. 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/HCV virus induced liver fibrosis / A. C. Tuyama, F. Hong, Y. Saiman [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52 (2). – P. 612–622.
207. Hunt P. W. HIV and inflammation: mechanisms and consequences / P. W. Hunt *CurrHIV/AIDS Rep*. – 2012. – N 9. – P. 139–147.
208. IgM repertoire biodiversity is reduced in HIV-1 infection and systemic lupus erythematosus / L. Yin, W. Hou, L. Liu [et al.] // *Front. Immunol*. – 2013. – Vol. 4. – P. 373.
209. Improvement of the predictive value of CD4+ lymphocyte count by beta 2 microglobulin, immunoglobulin A and erythrocyte sedimentation rate / B. Schwartländer [et al.] // *AIDS*. – 1993. – Vol. 7. – P.813–821.
210. IL28B SNP rs8099917 is strongly associated with pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy treatment failure in HCV/HIV-patients / E. Aparicio [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – N 5(10). – P. e13771.

211. IL28B SNP rs12979860 Is a Critical Predictor for On-Treatment and Sustained Virologic Response in Patients with Hepatitis C Virus Genotype-1 Infection / C. Y. Lin [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6 (3). – P. e18322-14.
212. IL28B gene polymorphisms and viral kinetics in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with pegylated interferon and ribavirin / N. I. Rallón [et al.] // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25. – P. 1025–1033.
213. Immuno-activation with anti-CD3 and recombinant human IL-2 in HIV-1-infected patients on potent antiretroviral therapy / J. M. Prins, S. Jurriaans, R. M. van Praag [et al.] // *Aids*. – 1999. – Vol. 13. – P. 2405–2410.
214. Immunological response to interferon-gamma priming prior to interferon-alpha treatment in refractory chronic hepatitis C in relation to viral clearance / K. Katayama [et al.] // *J Viral Hepat*. – 2001. – Vol. 8 (3). – P. 180–185.
215. Immunopathogenesis of cholestatic autoimmune liver diseases / J. Medina, E. A. Jones, C. García-Monzón [et al.] // *Eur. J. Invest*. – 2001. – Vol. 31, – N 1. – P. 64-71.
216. Immunopathogenesis of hepatitis C virus infection / A. J. Freeman, G. Marinou, R. A. French [et al.] // *Immunol. Cell. Biol*. – 2001. – Vol. 79 (6). – P. 515-536.
217. Impact of HCV viral replication on CD4+T lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy / M. Potter, A. Oduyungbo, H. Yang [et al.] // *AIDS*. – 2010. – Vol. 24. – P. 1857–1865.
218. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV infected patients who start highly active antiretroviral therapy : a meta-analysis / M. Farmer [et al.] // *Clin. Infect. Dis*. – 2005. – Vol. 41. – P. 713-720.
219. Impact of IL28B Polymorphisms on Response to Peginterferon plus Ribavirin in HIV-HCV Coinfected Patients with Prior Non-Response or Relapse / P. Labarga [et al.] // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25 – P. 1131–1133.
220. Impact of IL28B genotype on the early and sustained virologic response in treatment-naive patients with chronic hepatitis C / A.F. Stattermayer [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. – 2011. – Vol. 9. – P. 344–350.
221. Increased mRNA expression of IL-6, IL-10, TNF-alpha, and perforin in blood mononuclear cells in human HIV infection / V. Navikas, J. Link, C. Persson [et al.] // *J.*

- Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. – 1995. – Vol. 9. – P. 484–489.
222. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection / I. Bica, B. McGovern, R. Dhar [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 32 (3). – P. 492-497.
223. Increased risk of serious non-AIDS-related events in HIV-infected subjects on antiretroviral therapy associated with a low CD4/CD8 ratio / S. Serrano-Villar [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – N 9. – P. 123-128.
224. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis / C. S. Graham, L. R. Baden, E. Yu [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33 (4). – P. 562-569.
225. Interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients in various stages of HIV-1 infection / M. von Sydow, A. Sonnerborg, H. Gaines [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retrovir.* – 1991. – P. 7375-7380.
226. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus / A. J. Thompson [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139 – P. 120–129e18.
227. Intrahepatic mRNA expression in hepatitis C virus and HIV/hepatitis C virus co-infection: infiltrating cells, cytokines, and influence of HAART / T. Kuntzen, C. Tural, B. Li [et al.] // *AIDS.* – 2008. – Vol. 22 (2). – P. 203–210.
228. Intrahepatic mRNA levels of interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and response to antiviral treatment of chronic hepatitis C / F. L. Dumoulin, U. Wennrich, H. D. Nischalke [et al.] // *J. Hum. Virol.* – 2001. – Vol. 4 (4). – P. 195-199.
229. Kakimi K. Immune-based novel therapies for chronic hepatitis C virus infection / K. Kakimi // *Hum. Cell.* – 2003. – Vol. 16 (4). – P. 191-197.
230. Kedzierska K. Cytokines and HIV-1: interactions and clinical implications / K. Kedzierska, S. M. Crowe // *Antivir. Chem. Chemother.* – 2001. – N 12 (3). – P. 133-50.
231. 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.
232. Kinetics of cytokine expression during primary human immunodeficiency virus type 1 infection / C. Graziosi, K. R. Gantt, M. Vaccarezza [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA. – 1996. – P. 934386-934391.

233. Kinetics of serum soluble tumour necrosis factor receptor (TNF-R) type-I and type-II after a single interferon-alpha (IFN-alpha) injection in chronic hepatitis C / C. Fabris, M. Del Forno, E. Falletti [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – Vol. 117 (3). – P. 556-560.

234. Lack of evidence for the dichotomy of TH1 and TH2 predominance in HIV-infected individuals / C. Graziosi, G. Pantaleo, K. R. Gantt [et al.] // *Science.* – 1994. – Vol. 265 (5169). – P. 248-252.

235. Lederman M. HIV Insite Knowledge Base Chapter. Immunopathogenesis of HIV Infection / M. Lederman, B. Rodriguez, S. Sieg. – San Francisco, 2004.

236. Lekas H. M. Felt and enacted stigma among HIV/HCV-coinfected adults : the impact of stigma layering / H. M. Lekas, K. Siegel, J. Leider // *Qual Health Res.* – 2011. – Vol. 21 (9). – P. 1205–1219.

237. Lessons from HIV therapy applied to viral hepatitis therapy: summary of a workshop / A. Monto, R. T. Schooley, J. C. Lai [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105 (5). – P. 989-1004.

238. Levy J. A. HIV research: a need to focus on the right target / J. A. Levy // *Lancet.* – 1995. – Vol. 345. – P. 1619–1621.

239. Limited effectiveness of antiviral treatment for hepatitis C in an urban HIV clinic / S. H. Mehta, G. M. Lucas, L. B. Mirel [et al.] // *AIDS.* – 2006. – Vol. 20. – P. 2361-2369.

240. Limited uptake of hepatitis C treatment among injection drug users / S. H. Mehta, B. L. Genberg, J. Astemborski [et al.] // *J. Community Health.* – 2008. – Vol. 33. – P. 126-133.

241. Liu Y. J. IPC : professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors / Y. J. Liu // *Annu Rev Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 275–306.

242. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C and persistently normal liver enzymes: influence of HIV infection / L. Martin-Carbonero, V. Ledinghen, A. Moreno [et al.] // *J. Viral Hepat.* – 2009. – Vol. 16 (11). – P. 790–795.

243. Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV coinfecting patients with persistently normal transaminases / I. Maida, V. Soriano, P. Barreiro [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2007. – Vol. 23 (6). – P. 801–804.
244. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study / R. Weber, C. A. Sabin, N. Friis-Moller [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166 (15). – P. 1632-1641.
245. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of antiviral treatment in hepatitis C / G. Sroczynski, E. Esteban, A. Conrads-Frank [et al.] // *J. Viral Hepat.* – 2010. – Vol. 17 (1). – P. 34-50.
246. Low-level HIV infection of plasmacytoid dendritic cells: onset of cytopathic effects and cell death after PDC maturation / B. Schmidt [et al.] // *Virology*. – 2004. – Vol. 329. – P. 280–288.
247. Manns M. P. Treating viral hepatitis C: efficacy, side effects, and complications. / M. P. Manns, H. Wedemeyer, M. Cornberg // *Gut*. – 2006. – Vol. 55 (9). – P. 1350-1359.
248. McCaughan, G. W. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus statements on the diagnosis, management and treatment of hepatitis C virus infection / G. W. McCaughan // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 615–633.
249. Medzhitov R. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition / R. Medzhitov, C. Janeway // *Cell*. – 1997. – Vol. 91. – P. 295-298.
250. Meta-analysis : IL28B polymorphisms predict sustained viral response in HCV patients treated with pegylated interferon-alpha and ribavirin / Y Chen [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 36. – P. 91–103.
251. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression / T. Y. Chen [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49 (10). – P. 1605-1615.
252. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection / J. M. Brenchley [et al.] // *Nat Med.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1365-1371.
253. Montaner L. Th2 cytokines in AIDS / L. Montaner, S. Gordon // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 625-626.
254. Multicenter, randomized controlled trial comparing high dose daily induction plus

ribavirin versus standard interferon alpha-2b plus ribavirin / R.I. Carithers, S. Zeuzem, M.P. Manns [et al.] // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32. – P. 317–322.

255. 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, Q. Yi, G. J. Dore [et al.] // *AIDS*. – 2008. – Vol. 22 (15). – P. 1979–1991.

256. Nelson K. E. The impact of chronic hepatitis C virus infection on mortality / K. E. Nelson // *J Infect Dis*. – 2012. – Vol. 206. – P. 461–463.

257. Oppenheim J. Cytokine Reference / J. Oppenheim, M. Feldman. – London : Academic Press, 2000. – P. 130-141.

258. Optimal Follow-up Time to Determine the Sustained Virological Response in Patients With Chronic Hepatitis C Receiving Pegylated-interferon and Ribavirin / M. Namikawa, S. Kakizaki, Y. Yata [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2012. – Vol. 27 (1). – P. 69-75.

259. Patients with HIV infection have a reduced proportion of lymphocytes expressing the IL2 receptor p55 chain (TAC, CD25) / H. Zola [et al.] // *Clin. Immunol. Immunopathol*. – 1991. – Vol. 59. – P. 16-25.

260. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3 / M. L. Sherman [et al.] // *Engl J Med*. – 2007. – Vol. 357. – P. 124–134.

261. Peg-interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection / M. W. Fried, M. L. Shiffman, K. R. Reddy [et al.] // *N Engl J Med*. – 2002. – N 347. – P. 975-982.

262. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients / F. J. Torriani, M. Rodriguez-Torres, J. K. Rockstroh [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2004. – Vol. 351 (5). – P. 438-450.

263. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection / A. Ascione, M. De Luca, M. T. Tartaglione [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138 (1). – P. 116-122.

264. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons / M. J. Koziel, A. K. Bhan, B. Alston [et al.] // *N. Engl. J. Med*. – 2004. – Vol. 351 (5). – P. 451-459.

265. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection / J. G. McHutchison, E. J. Lawitz, M. L. Shiffman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361 (6). – P. 580-593.
266. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial / M. P. Manns [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 958-965.
267. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials / T. Awad, K. Thorlund, G. Hauser [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51(4). – P. 1176-1184.
268. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for HIV-HCV genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial / M. Rodriguez-Torres, J. Slim, L. Bhatti [et al.] // *HIV Clin. Trials.* – 2012. – Vol. 13. – P. 142-152.
269. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose / S. J. Hadziyannis, H. Jr. Sette, T. R. Morgan [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140 (5). – P. 346-355.
270. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial / F. Carrat, F. Bani-Sadr, S. Pol [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292 (23). – P. 2839-2848.
271. Reduced naive CD4 T cell numbers and impaired induction of CD27 in response to T cell receptor stimulation reflect a state of immune activation in chronic hepatitis C virus infection / N. L. Yonkers [et al.] // *J Infect Dis.* – 2011. – Vol. 203. – P. 635–645.
272. Phenotypic characterization of lymphocytes in HCV/HIV co-infected patients / B. Roe [et al.] // *Viral Immunol.* – 2009. – Vol. 22. – P. 39–48.
273. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection / W. Jiang, M. M. Lederman, P. Hunt [et al.] // *J Infect Dis.* – 2009. – N 199. – P. 1177–1185.
274. Plasma levels of soluble CD30, tumour necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors during primary HIV-1 infection : correlation with HIV-1 RNA and the clinical

- outcome / G. P. Rizzardì, W. Barcellini, G. Tambussi [et al.] // *AIDS*. – 1996. – Vol. 10. – F45-F50.
275. Poli G. Cytokine modulation of HIV expression / G. Poli, A. Fauci // *Semin. Immunol.* – 1993. – Vol. 5. – P. 165-167.
276. Poli G. Interleukin 1 induces expression of the human immunodeficiency virus alone and in synergy with interleukin 6 in chronically infected U1 cells: inhibition of inductive effects by the interleukin 1 receptor antagonist / G. Poli, A. L. Kinter, A. S. Fauci // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1994. – Vol. 91. – P. 108–112.
277. Popik W. Role of tumor necrosis factor alpha in activation and replication of the tat-defective human immunodeficiency virus type 1 / W. Popik, P. M. Pitha // *J. Virol.* – 1993. – Vol. 67. – P. 1094–1099.
278. Potential role for Interleukin-28B genotype in treatment decision-making in recent hepatitis C virus infection / J. Grebely [et al.] // *Hepatology*. – 2010. – V. 52 (4). – P. 1216–1224. 12.
279. Predictors lymphocyte count HIV- seropositive and HIV-seronegative pregnant women in Dar es Salaam, Tanzania / S.H. Kapiga [et al.] // *East Afr Med J.* – 2000. – Vol. 77. – P. 206-211.
280. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients : a US-Canadian multicenter study / N. Brau, R. K. Fox, P. Xiao [et al.] // *J. Hepatology*. – 2005. – Vol. 41. – P. 779-789.
281. Prevalence and factors associated with significant liver fibrosis assessed by transient elastometry in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients / J. A. Pineda, J. González [et al.] // *J. Viral Hepat.* – 2010. – Vol. 17 (10). – P. 714-719.
282. Primary infection with simian immunodeficiency virus : plasmacytoid dendritic cell homing to lymph nodes, type I IFN and immune suppression / B. Malleret [et al.] // *Blood*. – 2008. – Vol. 112 (12). – P. 4598-4608.
283. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection / C. Sarrazin, T. Berg, R. S. Ross [et al.] // *Z. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 289–351.

284. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C / M. G. Rumi, A. Aghemo, G. M. Prati [et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 138 (1). – P. 108-115.
285. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults / M. S. Sulkowski, S. H. Mehta, M. S. Torbenson [et al.] // *AIDS*. – 2007. – Vol. 21. – P. 2209-2216.
286. Rate and predictors of success in the retreatment of chronic hepatitis C virus in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients with prior nonresponse or relapse / P. Labarga, E. Vispo, P. Barreiro [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2010. – Vol. 53 (3). – P. 364–368.
287. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours / M. Danta, D. Brown, S. Bhagani [et al.] // *AIDS*. – 2007. – Vol. 21 (8). – P. 983-991.
288. Recombinant gp120 induces IL-10 in resting peripheral blood mononuclear cells; correlation with the inductions of other cytokines / F. Ameglio, M. Capobianchi, C. Castilletti [et al.] // *Clin. Exper. Immunol.* – 1994. – Vol. 95. – P. 455-458.
289. Rehermann B. Intrahepatic T-cells / B. Rehermann // *Liver Immunology*. – 2003. – Ch. 4. – P. 47-57.
290. Relapses of chronic hepatitis C in HIV-infected who responded to interferon therapy / V. Soriano, R. Bravo, J. Garcia-Samaniego [et al.] // *AIDS*. – 1997. – Vol. 11. – P. 400-401.
291. Relation between erythrocyte sedimentation rate, clinical and immune status and virus load in non-hospitalized HIV-infected patients / E.G. Vázquez [et al.] // *Rev Esp Quimioter.* – 2001. – Vol.14 (3). – P. 264–268.
292. Relation between erythrocyte sedimentation rate, clinical and immune status in HIV-infected patients / M. Ndakotsu [et al.] // *Niger J Med.* – 2009. – Vol. 18 (2). – P. 208–210.
293. Relationship between interferon-gamma, interleukin-10, and interleukin-12 production in chronic hepatitis C and in vitro effects of interferon-alpha / G. Piazzolla, C. Tortorella, O. Schiraldi [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 20 (1). – P. 54-61.

294. Risk of developing specific AIDS-defining illnesses in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus with or without liver cirrhosis / A. d'Arminio Monforte, A. Cozzi-Lepri, A. Castagna [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49 (4). – P. 612–622.
295. Roe B. Cellular and molecular interactions in coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus / B. Roe, W.W. Hall // *Expert Rev. Mol. Med.* – 2008. – Vol. 10. – P. 30.
296. Role of cytokines in the assessment of the severity of chronic hepatitis C and the prediction of response to therapy / M. G. Neuman, J. P. Benhamou, A. Ibrahim [et al.] // *Rom. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 11 (2). – P. 97-103.
297. Role of IL28B polymorphism in the development of hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma, graft fibrosis, and posttransplant antiviral therapy / D. Eurich [et al.] // *Transplantation.* – 2012. – Vol. 93 (6). – P. 644–649.
298. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients : the PRESCO trial / M. Núñez, C. Miralles, M. A. Berdún [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* – 2007. – Vol. 23 (8). – P. 972-982.
299. Rosen H. R. Hepatitis C pathogenesis: mechanisms of viral clearance and liver injury / H. R. Rosen // *Liver Transpl.* – 2003. – Vol. 9 (11). – P. 35-43.
300. Rotman Y. Coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: virological, immunological, and clinical outcomes / Y. Rotman, T. J. Liang // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83 (15). – P. 7366–7374.
301. Sallusto F. Flexible program of chemokine receptor expression on human polarized T-helper 1 and 2 lymphocytes / F. Sallusto, D. Lenig, C. Machey // *J. Exp. Med.* – 1998. – Vol. 187. – P. 875-883.
302. Scaling up epidemics of acute hepatitis C and syphilis in HIV-infected men who have sex with men in Spain / C. Sanchez [et al.] // *Liver Int.* – 2013. – Vol. 33 – P. 1357–1362.
303. Sedimentation rate as a predictive marker in HIV infection / J. Lefrère [et al.] // *AIDS.* – 1988. – Vol. 2. – P. 63–64.

304. Serum cytokine levels as putative prognostic markers in the progression of chronic HCV hepatitis to cirrhosis / S. Costantini, F. Capone, E. Guerriero [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* – 2010. – Vol. 21 (4). – P. 251-256.
305. Sherman K. E. Human immunodeficiency virus and liver disease forum 2010: conference proceedings / K. E. Sherman, D. L. Thomas, R. T. Chung // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 2245-2253.
306. Siliciano J. D. Latency and viral persistence in HIV-1 infection / J. D. Siliciano, R. F. Siliciano // *J Clin Invest.* – 2000. – Vol. 106. – P. 823–825.
307. Smith C. Factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D:A:D Study / C. Smith // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24. – P. 1537-1548.
308. statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients / A. Alberti, N. Clumeck, S. Collins [et al.] // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42 (5). – P. 615-624.
309. Sulkowski M. S. Current management of hepatitis C virus infection in patients with HIV co-infection / M. S. Sulkowski // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 207 (Suppl. 1). – S. 26-31.
310. Sulkowski M. S. Management of the hematologic complications of hepatitis C therapy / M. S. Sulkowski // *Clin. LiverDis.* – 2005. – Vol. 9. – P. 601–616.
311. Sulkowski M. S. Viral hepatitis and HIV coinfection / M. S. Sulkowski // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48 (2). – P. 353-367.
312. Superior control of HIV-1 replication by CD8R T cells is reflected by their avidity, polyfunctionality, and clonal turnover / J. R. Almeida, D. A. Price, L. Papagno [et al.] // *J Exp Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 2473–2485.
313. Telaprevir for previously untreated chronic Hepatitis C Virus Infection / I. M. Jacobson, J. Mc Hutchinson, G. N. Dusheiko [et al.] // *Engl J Med.* – 2011. – Vol. 364, N 25. – P. 2405-2416.
314. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection / S. Zeuzem [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 2417-28.

315. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men / C. A. Sabin [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 175. – P. 164-168.
316. The effect of antiretroviral therapy on liver disease among adults with HIV and hepatitis C coinfection / S. H. Mehta, D. L. Thomas, M. Torbenson [et al.] // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41 (1). – P. 123-131.
317. The French national prospective cohort of patients coinfecting with HIV and HCV (ANRS CO13 HEPAVIH): early findings 2006–2010 / M. A. Loko, D. Salmon, P. Carrieri [et al.] // *BMC Infectious Disease.* – 2010. – Vol. 10. – P. 303.
318. The hepatitis C virus (HCV) induces a long-term increase in interleukin-10 production by human CD4<sup>+</sup> T cells (H9) / O. Delpuech, D. B. Buffello-Le Guillou, E. Rubinstein [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* – 2001. – Vol. 12 (1). – P. 69-77.
319. The impact of co-infection with hepatitis C virus and HIV on the tolerability of antiretroviral therapy / D. C. Melvin [et al.] // *AIDS.* – 2000. – Vol. 14. – P. 463-465.
320. The impact of IL28B genotype on the gene expression profile of patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alpha and ribavirin / M. Y. Zobair, A. Birerdinc, M. Estep [et al.] // *Journal of Translational Medicine.* – 2012. – Vol. 10 (25). – P. 1-10.
321. The natural history of liver cirrhosis in HIV/HCV coinfecting patients / M. Lopez-Dieguez, M. L. Montes, J. F. Pascual-Pareja [et al.] // *AIDS.* – 2011. – Vol. 25. – P. 899–904.
322. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood / F. P. Siegal [et al.] // *Science.* – 1999. – Vol. 284. – P. 1835–1837.
323. The treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a meta-analysis / A. I. Kim, A. Dorn, R. Bouajram [et al.] // *HIV Med.* – 2007. – Vol. 8 (5). – P. 312-321.
324. The HIV-1 envelope protein gp120 impairs B cell proliferation by inducing TGF- $\beta$ 1 production and FcRL4 expression / K. Jelacic, R. Cimbro, F. Nawaz [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2013. – Vol. 14 (12). – P. 1256-1265.
325. Thompson A. J. Genetic factors and hepatitis C virus infection / A. J. Thompson // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142 (6). – P. 1335-1339.

326. Tissue and serum immune response in chronic hepatitis C with mild histological lesions / A. T. R-Viso, M. I. Duarte, C. Pagliari [et al.] // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2010. – Vol. 105(1). – P. 25-32.
327. Treatment of chronic hepatitis C virus infection – Dutch national guidelines / J. de Bruijne [et al.] // *Netherlands J. Med.* – 2008. – Vol. 66. – P. 311–322.
328. Tumor necrosis factor alpha production by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic liver disease / K. Yoshioka, S. Kakumu, M. Arao [et al.] // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 10. – P. 769-773.
329. Twelve week post-treatment follow-up predicts sustained virological response to pegylated interferon and ribavirin therapy in HIV/hepatitis C virus co-infected patients / A. Rivero-Juárez, J.A. Mira, I. Pérez-Camacho [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol. 66 (6). – P. 1351-1353.
330. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin / M. Martinot-Peignoux [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1122-1126.
331. Ultra-sensitive class I tetramer analysis reveals previously undetectable populations of antiviral CD8<sup>+</sup> T cells / E. Barnes, S. M. Ward, V. O. Kasprovicz [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2004. – Vol. 34 (6). – P. 1570-1577.
332. Unique cytokine/chemokine signatures for HIV-1 and HCV mono-infection versus co-infection as determined by the Luminex® analyses / S. Rahman, J. E. Connolly, S. L. Manuel [et al.] // *J. Clin. Cell. Immunol.* – 2011. – Vol. 2 (1). – P. 1-4.
333. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIV-infected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study / A. Rauch, M. Rickenbach, R. Weber [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41 (3). – P. 395-402.
334. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels / D. Prati, E. Taioli, A. Zanella [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137 (1). – P. 1-10.
335. van der Meer A. J. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis c and advanced hepatic fibrosis /

- A. J. van der Meer, B. J. Veldt, J. J. Feld // *J Am Med Assoc.* – 2012. – Vol. 308. – P. 2584–2593.
336. Wedemeyer H. Immunopathogenesis and therapy of hepatitis C / H. Wedemeyer, M. Cornberg, M. P. Manns // *Liver Immunology*, ed. Gershwin M. et al. – 2003. – Ch. 16. – P. 223-248.
337. Weksler B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease / B.Weksler // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26 (1). – P. 13-19.
338. Williams S. A. Regulation of HIV-latency by T-cell activation / S. A. Williams, W. C. Greene // *Cytokine.* – 2007. – Vol. 39 (1). – P. 63–74.
339. Yuan A. L. Tumor necrosis factor alpha levels in patients with chronic liver diseases and its relationship to pathogenesis / A. L. Yuan, Y. H. Luo, S. D. Liu // *Zhonghua Nei. Ke. Za. Zhi.* – 1994. – Vol. 33 (10). – P. 672-674.
340. Zeuzem S. The kinetics of hepatitis C virus infection / S. Zeuzem // *Clinic in Liver diseases.* – 2001. – Vol. 5 (4). – P. 1-9.