

УДК 616.98: 616.36-002

© Н.Н. Софронова¹, Р.Б. Гальбрайх², И.М. Хаертынова³, С.Я. Зверев¹,
Б.Ю. Крендель¹

¹ГКУЗ «Пермский краевой центр СПИД и ИЗ»

²ГБУЗ «Пермская краевая клиническая инфекционная больница»

³ГБОУ ДПО Казанская государственная медицинская академия
Минздрава России

г. Пермь, г. Казань, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (МОНОИНФЕКЦИЯ И КОИНФЕКЦИЯ С ВИЧ) И ПРЕДИКТОРЫ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ

Аннотация. Проводилось сравнение эффективности противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) при моно- и коинфекции с ВИЧ. Эффективность ПВТ оценивалась по результатам быстрого вирусологического ответа (БВО), раннего вирусологического ответа (РВО), непосредственного вирусологического ответа (НВО) и устойчивого вирусологического ответа (УВО). Высокая эффективность лечения достигнута у больных преимущественно с 2-3 генотипами вируса. Проводилась качественная оценка антител (АТ) класса IgG к структурным (Core) и неструктурным (NS3, NS4, NS5) белкам вируса гепатита С (ВГС). Устойчивый вирусологический ответ сопровождался исчезновением анти-NS5 у 25% больных.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, интерферонотерапия, антитела.

© N.N. Sofronova¹, R.B. Galbraykh², I.M. Khaertynova³, S.Ya. Zverev¹,
B.Yu. Krendel¹

Perm Regional Centre of AIDS and Infectious Disease Prevention

Perm Regional Clinical Infectious Hospital

Kazan State Medical Academy

Perm, Kazan, Russia

EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS C (MONOINFECTION AND CO-INFECTION) AND RECOVERY PREDICTORS

Abstract. We carried out a comparative study of the effectiveness of antiviral therapy (AVT) of chronic hepatitis C (CHC) in case of mono-infection and co-infection with HIV. The effectiveness was assessed according to the results of rapid virologic response (RVR), early virologic response (EVR), immediate virologic response (IVR) and sustained virologic response (SVR). High efficiency of treatment was noted mainly in patients with 2-3 virus genotype. A qualitative assessment of antibodies (AB) of IgG class with structural (Core) and nonstructural proteins of Hepatitis C virus (HVC) was held. Sustained virologic response was accompanied by disappearance of anti-NS5 in 25% of patients.

Keywords: chronic hepatitis C, HIV- infection, IF therapy, antibodies.

Введение. Вирусные гепатиты с гемоконтактным механизмом передачи и ВИЧ-инфекция являются острой проблемой современной инфекционной патологии как в России, так и в Пермском крае, так как число

больных вирусным гепатитом С (ВГС) и ВИЧ-инфицированных растет из года в год [8, 9, 10]. В настоящее время на долю хронического гепатита С (ХГС) приходится около 30-40% всех хронических диффузных заболеваний печени [5, 15]. Риск развития цирроза печени в течение 20-30 лет у больных ХГС составляет от 15% до 56%. Прогрессированию фиброза печени способствуют коинфекция-ВИЧ, злоупотребление алкоголем, инсулинорезистентность [12, 16, 17, 18]. При формировании цирроза печени резко возрастает риск его декомпенсации и развития гепатоцеллюлярной карциномы [14]. Иммуносупрессия, связанная с ВИЧ, не может не сказываться на течение ВГС-инфекции, точно также состояние печени не может не отражаться на функциональных показателях иммунитета и эффективности лечения ВИЧ-инфекции [1]. В связи с этим необходима ранняя противовирусная терапия ВГС-инфекции.

В Пермском крае последние годы активно проводится противовирусная терапия (ПВТ) ХГС у больных моно- и ВИЧ-коинфекцией. Оценивали клинико-лабораторные и серологические показатели у больных ХГС при различных вариантах вирусологического ответа на ПВТ. Кроме устойчивого вирусологического ответа (УВО) выявляли дополнительные лабораторные критерии выздоровления.

Целью работы явилось исследование различных предикторов УВО у пациентов, коинфицированных ВИЧ/ХГС, и пациентов с ХГС, которым была проведена комбинированная терапия препаратами интерферона и рибавирином.

Материалы и методы исследования. В течение 2008-2012 гг. на базе ГКУЗ «ПКЦ СПИД и ИЗ» и консультативно-диагностического гепатологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Перми обследовано 134 больных ХГС, из них с коинфекцией ВИЧ/ХГС – 109 человек, моноинфекцией ХГС – 25 человек. Все больные

получали комбинированную терапию пегилированными интерферонами α 2a или 2b (Пегасис, Пегинтрон) в сочетании с рибавирином. Курс лечения больных с моноинфекцией ХГС составил 24-48 недель в зависимости от генотипа. Курс лечения больных с коинфекцией ВИЧ/ХГС составил 48 недель независимо от генотипа.

Вирусологический мониторинг РНК ВГС методом полимеразной цепной реакции проводился с целью выявления быстрого вирусологического ответа (БВО), раннего вирусологического ответа (РВО), непосредственного вирусологического ответа (НВО) и устойчивого вирусологического ответа (УВО). После завершения ПВТ больные обследовались в течение 2-х лет (1 раз в 6 месяцев). Определение антител класса IgG (анти-ВГС) к структурным (Core) и неструктурным (NS3, NS4, NS5) белкам ВГС проводили методом ИФА на тест-системах «ИФА-АНТИ-ВГС-СПЕКТР-G» производства НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород.

Высокую вирусную нагрузку РНК ВГС (более 2 млн. копий/мкл) имели 69 (63,3%) больных с коинфекцией ВИЧ/ХГС и 9 (36,0%) больных с моноинфекцией ХГС. Генотип 1 ВГС был обнаружен у 55 (50,5%) пациентов с коинфекцией и у 17 (68,0%) с моноинфекцией ХГС.

В соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции В.И. Покровского (2002 г.) 48 больных (44,0%) коинфекцией ВИЧ/ХГС находились на 3 стадии ВИЧ-инфекции, 60 (55,0%) – на стадии 4А и 1 больной на стадии 4Б в фазах ремиссии. На момент начала противовирусной терапии 32 (29,4%) пациента получали антиретровирусную терапию (АРВТ).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и STATISTICA. При этом использовались параметрические методы оценки результатов – вычисление средней арифметической, среднеквадратического отклонения, средней ошибки средней арифметической. Оценка различий между

сопоставляемыми группами по избранным критериям осуществлялась по критерию Стьюдента. Достоверность изменений признавалась при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных результатов показал, что в группе больных коинфекцией ВИЧ/ХГС быстрый вирусологический ответ (БВО) был зарегистрирован у 50 (46,8%) больных (при генотипе 1 – у 23,6%, при генотипе 2-3 – у 70,6%). РВО был достигнут у 87 (79,8%) больных (у 60,0% - с генотипом 1 и у всех с генотипом 2-3). Аналогичная ситуация прослеживалась в группе больных с моноинфекцией ХГС: БВО наблюдался в 29,4% случаев (5 человек) с генотипом 1 и в 75% (6 человек) - с генотипом 2, 3; РВО был отмечен у 76,5% (13 человек) с 1-м генотипом и у всех с генотипом 2, 3 (8 человек). Завершили лечение с получением НВО 89 (81,7%) больных с коинфекцией ВИЧ/ХГС и 21 (84%) с моноинфекцией ХГС. ПВТ была отменена ввиду отсутствия РВО у 18,3% пациентов с ВИЧ/ХГС и у 16% – с моноинфекцией ХГС (все имели генотип 1). Лучший результат в достижении устойчивого вирусологического ответа (УВО) наблюдался при генотипе 2-3 HCV как у больных коинфекцией ВИЧ/ХГС (90,7%), так и моноинфекцией ХГС (100%). При генотипе 1 ВГС в обеих группах была низкая частота РВО, и УВО был ниже (43,6% и 64,7% соответственно). Рецидив заболевания (через 6 месяцев после терапии) возник у 16 (14,7%) пациентов с ВИЧ/ХГС и лишь у 2 (8,0%) с моноинфекцией ХГС.

В группе больных коинфекцией полный курс ПВТ проведен у 63 (57,8%) человек. Остальные пациенты закончили терапию досрочно по разным причинам: отсутствие вирусологического ответа в 24 недели (14,7%), вирусологический прорыв на сроках 24-36 недель (3,7%), отказ из-за плохой переносимости на 33-38 неделе (18,3%), развитие заболеваний, осложнивших лечение на сроках 22-47 недель (5,5%). В группе больных ХГС

моноинфекцией полный курс прошел 21 (84,0%) пациент, остальные завершили лечение в 24 недели ввиду вирусологической неэффективности.

Анализ нежелательных явлений показал, что в обеих группах они были однотипными и не отличались от ранее описанных в литературе [3, 4, 7, 19]. Гриппоподобный синдром наблюдался на 1-2-й неделе лечения у 75,2% больных с ВИЧ/ХГС-коинфекцией и у 92% больных ХГС-моноинфекцией ($p < 0,02$). Астенический синдром в виде слабости, повышенной утомляемости, снижения работоспособности чаще наблюдался у больных коинфекцией (89%), в отличие от моноинфекции (60%). На 4-12 неделе ПВТ в обеих группах регистрировались кожный зуд, сухость, гиперемия в местах инъекций. На 12-24-й неделе лечения больные отмечали выпадение волос (47,7% больных с ВИЧ/ХГС ко- и 44,0% – с ХГС моноинфекцией). Нейропсихические расстройства в виде раздражительности, снижения памяти, внимания, беспокойства, бессонницы, апатии наблюдались у 47,7% больных ВИЧ/ХГС ко- и у 40% – ХГС моноинфекцией. Известно, что около 20% больных не доводят лечение до конца из-за побочных реакций [7], в нашем исследовании этот показатель составил 18,3% среди больных ВИЧ/ХГС. Однако, несмотря на сокращенный курс лечения, 85% из них достигли УВО, и лишь у 3-х пациентов через 6 месяцев после лечения наблюдался рецидив заболевания. Таким образом, укорочение курса ПВТ не повлияло на её эффективность.

В группе коинфицированных пациентов анемия была зарегистрирована у 52,3% больных, нейтропения – у 44%, тромбоцитопения – у 62,4%, при этом гемморагического синдрома не наблюдалось, и гематологические нарушения не явились причиной отмены ПВТ.

В зависимости от достижения устойчивого вирусологического ответа все больные были разделены на 2 подгруппы: УВО«+» и УВО«-». Подгруппу

УВО«-» составили больные с отсутствием вирусологического ответа и с рецидивом заболевания после завершённой терапии.

Известно, что факторами, влияющими на эффективность ПВТ у больных ХГС, являются возраст, пол, генотип ВГС, уровень вирусной нагрузки, наличие БВО и РВО в процессе лечения [2, 6], а так же наличие сопутствующей АРВТ у больных коинфекцией [13]. Мы проанализировали данные критерии в подгруппах в зависимости от достижения ими УВО (таблица).

Таблица

Характеристика больных ВИЧ/ХГС в зависимости от достижения устойчивого вирусологического ответа (%)

Показатели	Подгруппы больных	
	УВО«+» (n=73)	УВО«-» (n=36)
Мужчины	38,3	52,7
Возраст старше 40 лет	2,7	2,8
Генотип I*	32,9	86,1
РНК ВГС >2×10 ⁶ коп/мл перед ПВТ	58,7	73,5
БВО*	54,8	27,8
РВО*	97,3	47,2
Больные получающие АРВТ*	20,5	47,2

*p<0,05 при сравнении подгрупп УВО«+» и УВО«-»

Обращало внимание, что в подгруппе УВО«+» доля больных, получавших АРВТ, была в 2 раза ниже (20,5%), чем в подгруппе УВО«-» (47,2%) (p<0,05).

У наблюдаемых нами больных с генотипом 1 HCV сочетание антиретровирусной и противовирусной терапии достоверно (p<0,05) снижало частоту достижения УВО до 28,6% по сравнению с группой больных без АРВТ (52,9%). Отрицательное влияние АРВТ на достижение УВО было

отмечено ранее рядом авторов [13]. Возможно, это связано с более продвинутой стадией ВИЧ-инфекции, либо с возможными фармакодинамическими взаимодействиями между рибавирином и абакавиром, который входил в схему АРВТ у 90,6% больных [19, 20]. Таким образом, факторами, снижающими частоту УВО у наблюдаемых нами коинфицированных больных, явились генотип 1 ВГС, отсутствие БВО на фоне лечения и сочетание с АРВТ. В группе больных моноинфекцией были выявлены аналогичные факторы, отягощающие достижение УВО – это генотип 1 и отсутствие БВО.

Активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) в обеих подгруппах (УВО«+» и УВО«-») больных коинфекцией, независимо от вирусологического ответа, на фоне терапии достоверно ($p < 0,05$) снижалась. После завершения противовирусной терапии активность АлАТ в подгруппе УВО«+» сохранялась в пределах нормы, в отличие от УВО«-», где в 61,1% случаев происходил ферментативный рецидив, но средние значения оставались ниже по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Учитывая, что 47,2% больных коинфекцией ВИЧ/ХГС, не достигших УВО, находились на АРВТ, возможно, что повышенная активность АлАТ была обусловлена не только продолжающейся репликацией РНК HCV, но и токсическим действием антиретровирусных препаратов [11].

У всех больных нами проводился серологический мониторинг антител класса IgG к отдельным белкам вируса (Core, NS3, NS4, NS5) на этапах: до лечения и после ПВТ в течение 2-х лет. До лечения антитела ко всем белкам вируса выявлялись в 100% в обеих группах. Для подтверждения сочетания УВО с явной реконвалесценцией мы изучали в обеих группах динамику антител класса IgG к структурным и неструктурным белкам вируса.

Результаты анализа частоты выявления анти-ВГС указали на то, что вирусные антигены Core и NS3, имели 100% сохранение частоты выявления

специфических антител, которое не зависело от эффективности терапии. Единственно анти-NS5 характеризовался исчезновением из циркуляции у 20-30% больных ХГС и ВИЧ/ХГС, исключительно в условиях достижения УВО.

Выводы.

1. Противовирусная терапия ВГС-инфекции показывает высокую эффективность в плане достижения УВО у больных коинфекцией ВИЧ/ХГС преимущественно при генотипах 2,3 вируса.

2. Частота нежелательных явлений при проведении ПВТ у больных коинфекцией ВИЧ/ХГС не является критерием отмены лечения.

3. Сочетание антиретровирусной и противовирусной терапии ХГС снижает частоту УВО у больных коинфекцией преимущественно с 1 генотипом ВГС.

4. Исследование в динамике спектра анти-ВГС IgG может быть дополнительным критерием реконвалесценции после ПВТ.

Список литературы:

1. *Бобкова М.Р., Самохвалов Е.И., Кравченко А.В., Саламов Г.Г., Зверев С.Я., Покровский В.В., Львов Д.К.* Генетические варианты вируса гепатита С у ВИЧ-инфицированных наркоманов. // *Вопр. вирусол.* – 2002. – Т. 47, №3. – С. 15-20.

2. *Еналеева Д.Ш., Фазылов В.Х., Созинов А.С.* Хронические вирусные гепатиты В и С. Что нужно знать о болезни? М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 144 с.

3. *Ивашкин В.Т.* Диагностика, лечение и ведение пациентов с гепатитом С // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2006. – Т. 8, №2. – С. 102-129.

4. *Канестри, В.Г., Кравченко А.В.* Особенности вирусного гепатита у больных ВИЧ-инфекцией // *Медицинская помощь.* – 2001. – №2. – С. 21-24.

5. *Жданов К.В., Гусев Д.А., Чирский В.С., Никитин В.Ю., Сухина И.А., Шахманов Д.М.* Клинико-иммунологические, вирусологические и морфологические взаимосвязи при хроническом гепатите С. // *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* – 2007. – №2 (18). – С.78-82.

6. *Лопаткина Т.Н.* Возможности противовирусной терапии хронического гепатита С у больных, злоупотребляющих алкоголем. // Гепатологический форум. – 2005. – №4. – С. 28.
7. *Максимов С.Л.* Клиническое течение, исходы и лечение вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 46 с.
8. *Сармометов Е.В., Сергевнин В.И., Шмагин Д.В., Микова О.Е.* О первичности ВИЧ-инфекции в формировании ВИЧ-инфекции, сочетанной с туберкулезом. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – №5. – С. 61-64.
9. *Павроз К.А.* Эпидемиологическая характеристика и специфическая профилактика вирусных гепатитов смешанной этиологии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь, 2012. – 20 с.
10. *Покровский В.В.* Стратегия выжидания. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – №1. – С. 4-9.
11. *Кравченко А.В., Канестри В.Г., Ганкина Н.Ю., Козырев О.А., Ибрагимова Л.Э., Хромова И.Е., Минаева С.В.* Усиленные ритонавиром ингибиторы протеазы ВИЧ в составе схем первой линии АРВТ. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №3. – С.22-27.
12. *Assessing mortality in women with hepatitis C virus and HIV using indirect markers of fibrosis. K. Vambha, C. Pierce, C. Cox et al. // AIDS. 2012. - Vol. 26(5). P. 599-607.*
13. *Evolution of HVR-1 quasispecies after 1-year treatment in HIV/HCV-coinfected patients according to the pattern of response to highly active antiretroviral therapy. M. Solmone, E. Girardi, E. Lalle et al. // Antivir Ther. 2006. V. 11 (1). P. 87-94.*
14. *Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors / G. Fattovich, T. Stroffolini, I. Zagni, F. Donato // Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35-50.*
15. *Lavanchy D.* The global burden of hepatitis C. // *Liver Int.* – 2009. - Jan;29 Suppl 1:74.
16. *Liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection: Diagnostic methods and clinical impact . C. Sagnelli, S. Martini, M. Pisaturo et al. // World J Hepatol. 2015 Oct 28;7(24):2510-21.*
17. *Maasoumy B., Wedemeyer H.* Natural history of acute and chronic hepatitis C. // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012 Aug; 26(4):401-12.
18. *Severe transaminitis after interferon-ribavirin therapy in HIV/HCV-coinfected patients: influence of a sustained HCV response. F. Bani-Sadr, E. Krastinova, D. Fromentin et al. // J Viral Hepat. 2012. Vol. 19(6). P. 431-435.*
19. *Soriano V., Barreiro P., Nunez M.* Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. // *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* 2006. V. 57. P. 815-818.

20. Uptate on HIV and HCV coinfection. V. Soriano, E. Vispo, P. Labarga et al. // *Hot Topics Viral Hep.* 2010. V. 6 (17). P. 17-22.

References

1. Bobkova M.R., Samokhvalov E.I., Kravchenko A.V., Salamov G.G., Zverev S.Ya., Pokrovskiy V.V., L'vov D.K. Geneticheskie varianty virusa gepatita S u VICH-infitsirovannykh narkomanov [Genetic variants of Hepatitis C virus in HIV-infected drug-addicts]. *Vopr. virusol.*, 2002, vol. 47, no. 3, pp. 15-20 (in Russian).
2. Enaleeva D.Sh., Fazylov V.Kh., Sozinov A.S. Khronicheskie virusnye gepatity V i S. Chto nuzhno znat' o bolezni? [Chronic viral hepatitis B and C. What should you know about the disease?]. Moscow: MEDpress-inform, 2003. 144 p. (in Russian).
3. Ivashkin V.T. Diagnostika, lechenie i vedenie patsientov s gepatitom S [Diagnostics, treatment and management of patients with hepatitis C]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, 2006, vol. 8, no. 2, pp. 102-129 (in Russian).
4. Kanestri V.G. Kravchenko A.V. Osobennosti virusnogo gepatita u bol'nykh VICH-infektsiy [Peculiarities of viral hepatitis in patients with HIV-infection]. *Meditsinskaya pomoshch*, 2001, no. 2, pp. 21-24 (in Russian).
5. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Chirskiy V.S., Nikitin V.Yu., Sukhina I.A., Shakhmanov D.M. Kliniko-immunologicheskie, virusologicheskie i morfologicheskie vzaimosvyazi pri khronicheskom gepatite S [Clinical-immunological, virological and morphological connections in chronic hepatitis C]. *Vestnik Rossiyskoy VoЕННО-meditsinskoy akademii*, 2007, no. 2 (18), pp.78-82 (in Russian).
6. Lopatkina T.N. Vozmozhnosti protivovirusnoy terapii khronicheskogo gepatita S u bol'nykh, zloupotrebyayushchikh alkogolem [Possibilities of antiviral therapy of chronic hepatitis C in patients abusing alcohol]. *Gepatologicheskii forum*, 2005, no. 4, p. 28 (in Russian).
7. Maksimov S.L. Klinicheskoe techenie, iskhody i lechenie virusnykh gepatitov u bol'nykh VICH-infektsiy: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk [Clinical course, outcomes and treatment of viral hepatitis in patients with HIV-infection: abstract ... Doc. Med. Science thesis]. Moscow, 2010. 46 p. (in Russian).
8. Sarmometov E.V., Sergevnin V.I., Shmagin D.V., Mikova O.E. O pervichnosti VICH-infektsii v formirovanii VICH-infektsii, sochetannoy s tuberkulezom [About primary HIV-infection in the formation of HIV-infection combined with tuberculosis]. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni*, 2015, no. 5, pp. 61-64 (in Russian).
9. Pavroz K.A. Epidemiologicheskaya kharakteristika i spetsificheskaya profilaktika virusnykh gepatitov smeshannoy etologii: avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Epidemiologic characteristics and specific prevention of viral hepatitis of

mixed etiology: abstract ... Cand. Med. Science thesis]. Perm, 2012. 20 p. (in Russian).

10. Pokrovskiy V.V. Strategiya vyzhidaniya [Waiting strategy]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*, 2015, no. 1, pp. 4-9 (in Russian).

11. Kravchenko A.V., Kanestri V.G., Gankina N.Yu., Kozyrev O.A., Ibragimova L.E., Khromova I.E., Minaeva S.V. Usilennye ritonavirovymi inhibitorami proteazy VICH v sostave skhem pervoy linii ARVT [HIV protease inhibitors strengthened with ritonavir in ART first line schemes]. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*, 2010, no. 3, pp. 22-27 (in Russian).

12. Bambha K., Pierce C., Cox C. et al. Assessing mortality in women with hepatitis C virus and HIV using indirect markers of fibrosis. *AIDS*, 2012, vol. 26(5), pp. 599-607.

13. Solmone M., Girardi E., Lalle E. et al. Evolution of HVR-1 quasispecies after 1-year treatment in HIV/HCV-coinfected patients according to the pattern of response to highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther.*, 2006, vol. 11 (1), pp. 87-94.

14. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I., Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 2004, November, vol. 127(5 Suppl 1), pp. S35-50.

15. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.*, 2009, January, no. 29, Suppl 1, p. 74.

16. Sagnelli C., Martini S., Pisaturo M. et al. Liver fibrosis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus coinfection: Diagnostic methods and clinical impact. *World J Hepatol.*, 2015, October, vol. 28;7(24), pp. 2510-21.

17. Maasoumy B., Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, 2012, August, vol. 26(4), pp. 401-12.

18. Bani-Sadr F., Krastinova E., Fromentin D. et al. Severe transaminitis after interferon-ribavirin therapy in HIV/BГC-coinfected patients: influence of a sustained BГC response. *J Viral Hepat.*, 2012, vol. 19(6), pp. 431-435.

19. Soriano V., Barreiro P., Nunez M. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J. of Antimicrobial Chemotherapy*, 2006, vol. 57, pp. 815-818.

20. Soriano V., Vispo E., Labarga P. et al. Update on HIV and HCV coinfection. *Hot Topics Viral Hep.*, 2010, vol. 6 (17), pp. 17-22.

E-mail: natalysofronova@yandex.ru

Гальбрайх Раиса Борисовна - канд. мед. наук, заведующая консультативно-диагностическим гепатологическим центром ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница», телефон: +7(342)236-41-96

E-mail: gaba30@mail.ru

Хаертынова Илсияр Мансуровна – д-р мед. наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Минздрава России», телефон - +79033422186, E-mail: khaer@mi.ru

Зверев Сергей Яковлевич - д-р мед. наук, заведующий диагностической лабораторией Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Телефон: +7(342)227-58-72, E-mail: aidszavlab@mail.ru

Крендель Борис Юлисович – врач КЛД Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Телефон: +7(342)227-58-72

E-mail: krendelbob@mail.ru

ГКУЗ ПК Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Россия, 614088, Пермь, ул. Свйазева, д.21

ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» Россия, 614990, г. Пермь, ул. Пушкина, 96

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Муштари, 11.

Sofronova Natalya Nikolaevna – Candidate of Medical Science, infectious disease physician, Perm Regional Centre of AIDS and Infectious Disease Prevention, phone: +7(342)227-58-72, e-mail: natalysofronova@yandex.ru

Galbraykh Raisa Borisovna - Candidate of Medical Science, head of the diagnostic hepatological centre, Perm Regional Clinical Infectious Hospital, phone: +7(342)236-41-96, e-mail: gaba30@mail.ru

Khaertynova Ilsiyyar Mansurovna - Doctor of Medical Science, head of the department of infectious diseases, Kazan State Medical Academy, phone: +79033422186, e-mail: khaer@mi.ru

Zverev Sergey Yakovlevich - Doctor of Medical Science, head of the diagnostic laboratory, Perm Regional Centre of AIDS and Infectious Disease prevention, phone: +7(342)227-58-72, e-mail: aidszavlab@mail.ru

Krendel Boris Yulisovich - clinical pathologist, Perm Regional Centre of AIDS and Infectious Disease Prevention, phone: +7(342)227-58-72, e-mail: krendelbob@mail.ru

Perm Region State Health Institution “Perm Regional Centre of AIDS and Infectious Disease Prevention”, 21, Sviyazev str., 614088, Perm, Russia

Perm Region State Health Institution “Perm Regional Clinical Infectious Hospital”, 96, Pushkin str., 614990, Perm, Russia

State Budgetary Educational Institution of Further Vocational Education “Kazan State Medical Academy”, 11, Mushtari str., 420012, Kazan, Russia