

УДК 616.36-002.2/98-08

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н. Е. Сарсекеева, Б. Н. Кошерава

Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Казахстан

Состояние иммунодефицита при ВИЧ-инфекции способствует прогрессированию вирусного гепатита. В настоящее время инфекция, вызванная вирусом гепатита С, широко распространена среди ВИЧ-инфицированных пациентов. В статье представлен обзор данных литературы об особенностях лечения хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных больных.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, лечение.

FEATURES OF THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C IN HIV-INFECTED PATIENTS: REVIEW OF LITERATURE

N. Ye. Sarsekeyeva, B. N. Kosherova

Karaganda state medical university, Karaganda, Kazakhstan

The immunodeficiency condition associated with HIV-infection is contributing to the progress of viral hepatitis. At present, an infection caused by the hepatitis C virus is common among HIV-infected patients. The article provides an overview of the literature about the features of the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients.

Keywords: chronic hepatitis C, HIV infection, treatment.

АИВ-ИНФЕКЦИЯЛАНҒАН НАУҚАСТАРДАҒЫ СОЗЫЛМАЛЫ С ГЕПАТИТІНІҢ ЕМДЕУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ: ӘДЕБИЕТТЕРДІ ШОЛУ

Н. Е. Сәрсекеева, Б. Н. Кошерава

Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Караганда қ., Қазақстан

АИВ-инфекциясымен астасқан иммун жетіспеушіліктің жағдайы вирустық гепатиттің ағымын тездетуге жәрдемдеседі. Қазіргі уақытта АИВ-инфекцияланған науқастар арасынан С вирусті гепатитті тудырған індет кеңінен тарап отыр. Мақалада АИВ-инфекцияланған науқастардағы созылмалы С гепатитінің емдеу ерекшеліктері туралы әдебиеттің тізімі берілген.

Негізгі сөздер: созылмалы С гепатит, АИВ-инфекция, емдеу.

Библиографическая ссылка:

Сарсекеева Н. Е., Кошерава Б. Н. Особенности лечения хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 18-28.

Sarsekeyeva N. Ye., Kosherova B. N. Features of the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients: review of literature. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 4, pp. 18-28.

Сәрсекеева Н. Е., Кошерава Б. Н. АИВ-инфекцияланған науқастардағы созылмалы С гепатитінің емдеу ерекшеліктері: әдебиеттерді шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 4. Б. 18-28.

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), широко распространена среди ВИЧ-инфицированных пациентов. ВИЧ-инфекция ускоряет прогрессирование обусловленного ВГС поражения печени, особенно у пациентов с более выраженным иммунодефицитом, поскольку способствует увеличению концентрации ВГС в крови в 2-8 раз, что значительно снижает частоту спонтанного выздоровления при остром гепатите С, частоты развития фиброза печени в 2-5 раз, цирроза печени, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы, а также связанной с этими заболеваниями смертности [4, 20, 54, 60, 61, 65].

В настоящее время большое внимание уделяется лечению хронических вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией. Это связано в первую очередь с тем, что у значительной части ВИЧ-инфицированных гепатит является сопутствующей патологией, а также с увеличением продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных получающих высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) [38, 55, 59].

Смешанная инфекция ВИЧ и хронический гепатит С (ХГС) изменяет эпидемиологию, клиническое течение, вирусологию и естественное течение гепатита С, признание коинфекции ВИЧ и ХГС отдельным состоянием, отличающимся от моноинфекции ВИЧ и ХГС, является важным шагом на пути оптимизации тактики ведения пациентов с коинфекцией [18, 48]. Углубленное понимание уникальной патофизиологии, характера взаимоотношения между этими широко распространенными вирусами и оптимальной клинической тактикой при этих двух инфекциях является крайне важным для достижения максимальной эффективности существующих схем лечения пациентов со смешанной инфекцией ВИЧ и ХГС [29]. Лечение пациентов с коинфекцией ВИЧ и ХГС сложнее, чем пациентов с моноинфекцией ХГС. Лечение хронического гепатита С у пациентов со смешанной инфекцией должно назначаться на более ранних стадиях как ВИЧ-инфекции, так и гепатита [1, 32].

Решение о начале лечения принимают главным образом на основании определения генотипа и концентрации ВГС. Генотип ВГС – один из основных прогностических маркеров устойчивого вирусологического ответа (УВО) на лечение как у пациентов с коинфекцией

ВИЧ/ХГС, так и у больных с моноинфекцией ХГС, не инфицированных ВИЧ. Доказано, что чувствительность вируса к противовирусным препаратам зависит от генотипа. При инфицировании генотипами 1 и 4 частота УВО, по данным различных исследований, составляет 17-38%, при инфекции другими генотипами – 44-73% [4, 25, 64]. Согласно результатам эпидемиологических исследований, генотипы 3 и 4 особенно распространены среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН), а также среди пациентов с коинфекцией ВИЧ и ХГС [33, 40].

Распространенность генотипов С в разных районах мира различна. У ВГС выявлено шесть основных генотипов, каждый из которых отличается по генетическому составу, и различия могут составлять до 35% нуклеотидных последовательностей. Генотип 1 подразделяется на субтипы 1a и 1b и наиболее широко распространен в Северной и Южной Америке и Европе; генотипы 1b и 2 чаще всего встречаются в Японии; генотип 3 – в Юго-Восточной Азии и Индии; генотипы 4 и 5 – на Среднем Востоке и в Африке; генотип 6 – в Азии [30, 33, 43]. В некоторых исследованиях 1b ассоциируется с более тяжелым заболеванием печени, с более быстрым прогрессированием в цирроз, с ухудшением ответа на лечение и повышением заболеваемости гепатоклеточной карциномой [37, 44, 49, 50, 58]. Однако другие исследования не позволяют сделать подобный вывод, особенно в отношении развития фиброза и его прогрессирования в цирроз [34, 52]. Инфекция, вызванная ВГС генотипа 3, ассоциируется с более частым развитием гепатостеатоза и повышением развития фиброза, независимо от других факторов риска, таких как ожирение, повышение индекса массы тела, диабет и прием лекарственных препаратов [45, 63].

Большинство исследований указывают на то, что генотипы ВГС отличаются по географическому распространению, а также ответу на интерферон и рибавирин. В результате одного из исследований, проведенном среди жителей китайских провинций Хэнань и Гуанси было выявлено, что распределение генотипов ВГС у ВИЧ-инфицированных лиц было разным. Так, в провинциях Гуанси преобладали генотипы 6a (35,6%) и 3b (32,9%), в Хэнань – генотипы 1b (52,7%) и 2a (41,9%). В процессе исследования было выявлено, что разное

распределение генотипов в двух провинциях было связано не только с географическим положением, но и с путями передачи. В провинции Хэнань больные чаще инфицировались половым путем, чем в Гуанси (18,7% против 3,5%). В то время как в провинции Гуанси 81,8% составляли ПИН [62].

Нами проведен анализ распределения генотипов ВГС среди больных ВИЧ-инфекцией на территории Карагандинской области. Анализ амбулаторных карт ВИЧ-инфицированных больных с хроническим гепатитом С, состоявших на диспансерном учете в ГУ «Карагандинский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД» на 01.01.2015 г. показал, что распределение генотипов было неравномерным. Так, отмечено преобладание генотипа 3 (52,4%) и генотипа 1 (33,2%). Следует отметить, что среди ПИН чаще отмечался генотип 3, что согласуется с литературными данными [2, 15].

Стандартом терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных является применение пегилированного α -интерферона и рибавирина в течение 48 недель независимо от генотипа ВГС. В последние годы проведено несколько крупных сравнительных рандомизированных исследований по оценке эффективности и безопасности применения препаратов пегилированных и стандартных α -интерферонов и рибавирина для лечения ХГС у больных с сочетанной инфекцией (исследования ACTG A5071, APRICOT, RIBAVIC, PRESCO) [21, 26, 39, 41, 42, 56]. Их результаты свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной терапии пегилированными интерферонами и

рибавирином по сравнению с терапией стандартным интерфероном и рибавирином, однако эффективность лечения больных с сочетанной инфекцией была ниже, чем при моноинфекции ХГС.

Лечение ХГС при наличии ВИЧ-инфекции имеет ряд особенностей. При наличии РНК ВГС в сыворотке крови противовирусная терапия гепатита С показана всем ВИЧ-инфицированным пациентам с ХГС [4, 24].

Наличие обоих вирусов делает процесс лечения сложным. Это особенно актуально для людей на более поздних стадиях ВИЧ. Если лечение гепатита рекомендовано, необходимо принять решение о том, какой вирус следует лечить первым. Подобные решения основываются на нескольких факторах, главными из которых являются количество CD4 и степень повреждения печени. Пациентам с низким иммунным статусом (CD ниже 350) может быть предложено задержать лечение гепатита. Это позволит сфокусироваться на анти-ВИЧ-терапии для поднятия иммунного статуса и уменьшения вирусной нагрузки. Интерферон может существенно снизить уровень CD, тем самым усугубив иммунодефицит. Ответ на терапию гепатита С также будет лучше при высоком количестве CD. Некоторые люди проходят обе терапии одновременно. В этом случае необходимо проводить тщательный мониторинг лечения, т.к. некоторые препараты могут увеличить восприимчивость к курсу лечения и побочным эффектам [14, 16, 28].

Принципы терапии хронического гепатита С и ВИЧ-инфекции представлены в таблице 1 [8, 17].

Таблица 1.

Принципы терапии ХГС и ВИЧ-инфекции.

Принципы	CD4-лимфоциты
ВААРТ целесообразно провести до начала лечения ХГС, учитывая высокий риск возникновения оппортунистических инфекций, а также возможность снижения числа CD4-лимфоцитов на фоне интерферонотерапии.	≤ 200 клеток в мкл
При увеличении количества CD4-лимфоцитов до 350 в 1 мкл и выше можно начинать лечение ХГС, в остальных случаях вопрос решают коллегиально. Лечение вторичных заболеваний имеет приоритетное значение перед противовирусной терапией вирусного гепатита (вопрос лечения рассматривают позднее).	201-500 клеток в мкл
Риск прогрессии инфекции невысок, и ВААРТ можно отсрочить. Наиболее предпочтительно начать лечение ХГС.	≥ 500 клеток в мкл

Согласно стандартам ВОЗ имеются следующие показания к лечению гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов:

- CD4-лимфоцитов > 350 клеток/мкл, симптомы ВИЧ-инфекции отсутствуют;
- выявлен активный или хронический гепатит С.

В соответствии со стандартами ВОЗ имеются следующие показания к лечению гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов:

- генотип ВГС 2 или 3, независимо от концентрации РНК ВГС в сыворотке крови или гистологических изменений;
- генотип ВГС 1 при концентрации РНК ВГС $\leq 800\ 000$ МЕ/мл в сыворотке крови, независимо от гистологических изменений;
- генотип ВГС 1 или 4 при концентрации РНК ВГС > 800 000 МЕ/мл в сыворотке крови и умеренном/тяжелом фиброзе [6, 12, 27].

К противопоказаниям к лечению гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов относятся: беременность (из-за токсичности интерферона и рибавирина); заболевания сердца (ишемическая болезнь или сердечная недостаточность); психические расстройства в настоящее время или в прошлом; злоупотребление алкоголем; цирроз печени (классы В и С по классификации Child-Pugh) [4].

При лечении хронического гепатита С у больных с ВИЧ-инфекцией в качестве терапевтической схемы используют комбинации пегилированного интерферона (пегИФН) и рибавирина. Назначают пэгинтерферон альфа-2а (пегасис) в дозе 180 мкг в неделю или пэгинтерферон альфа-2b (пегинтрон) из расчета 1,5 мкг/кг массы тела в неделю. Суточная доза рибавирина вне зависимости от генотипа ВГС составляет 1000 мг при массе тела < 75 кг и 1200 мг при массе тела > 75 кг. Тактика лечения определяется результатами качественного определения РНК ВГС через 4 недели (быстрый вирусологический ответ), количественного определения через 12 недель (ранний вирусологический ответ), а затем качественного определения через 24 и 48 недель. Отрицательный результат определения РНК ВГС через 48-96 нед после начала лечения (через 24 недели после окончания терапии) свидетельствует о достижении УВО. У большинства больных терапия пегИФН и рибавирином дает нежелательные явления, в некоторых случаях тяжелые. Применение оптимальных доз рибавирина и пегИФН важно на протяжении

всего курса лечения, особенно в первые 12 недель. Однако если во время лечения развились тяжелые побочные эффекты или обнаружены резкие отклонения лабораторных показателей от нормы и нет возможности назначить препараты для коррекции, необходимо снизить дозу каждого из препаратов до исчезновения побочных эффектов [4, 7, 10, 11, 19, 22, 23, 31, 35, 36, 46, 47, 53, 57].

У ВИЧ-инфицированных пациентов, не ответивших на лечение ХГС решение о проведении повторного курса лечения пегИФН и рибавирином следует принимать, учитывая тип ответа на лечение, переносимость первого курса, тяжесть поражения печени, генотип ВГС [4].

Необходимо отметить, что значительная часть пациентов, получающих терапию ХГС, являются потребителями внутривенных психоактивных веществ, что может влиять на соблюдение схемы лечения и его результаты [10, 57].

Неблагоприятный фон, специфика социального портрета большей части коинфицированных пациентов, высокая частота нежелательных явлений и плохая переносимость противовирусной терапии, особенно при сопутствующей антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции, – все эти факторы значительно снижают эффективность лечения ХГС [26].

Общеизвестно, что интерфероны обладают рядом побочных эффектов. Так, среди нарушений систем кроветворения у 30% пациентов, получающих препараты пегИФН в сочетании с рибавирином возникает анемия [3]. Нейтропения может наблюдаться у половины пациентов [51]. У ВИЧ-инфицированных лиц на фоне лечения часто развивается депрессия, что требует профилактического симптоматического лечения [13]. У 7% пациентов применение препаратов интерферона приводит к нарушению функции щитовидной железы, однако отмены лечения в большинстве случаев не требуется [4, 5, 9].

Выводы.

Основные принципы и тактика лечения хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных больных соответствуют принципам лечения без ВИЧ. Однако состояние иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией, а также использование

комбинированной антиретровирусной терапии для лечения ВИЧ-инфекции имеют ряд особенностей терапевтического подхода у больных смешанной инфекцией ВИЧ и хронического гепатита С.

Литература:

1. Бакулин И. Г., Киселева А. В. Практические аспекты применения трехкомпонентной терапии при хроническом гепатите С // Терапевтический архив. 2013. № 11. С. 91-100.

2. Бацких С. Н., Морозов С. В., Чуланов В. П., Покровский В. И. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный» // Терапевтический архив. 2012. № 11. С. 4.

3. Буевров А. О. Профилактика и коррекция гематологических побочных эффектов противовирусной терапии хронического гепатита С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009. № 3. С. 76-82.

4. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. В. В. Покровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 608 с.

5. Громова И. И., Богомолов Б. П. Сравнительная эффективность и побочные реакции при комбинированной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С // Клиническая медицина. 2008. № 9. С. 43-46.

6. Доскожаева С. Т., Петрова Н. П. Терапия хронического вирусного гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией // Медицина. 2008. № 8. С. 10-13.

7. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Морозова М. А., Люцина Е. О. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2012. № 1. С. 36-45.

8. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1056 с.

9. Касьмова Т. В. Побочные действия противовирусного лечения хронического вирусного гепатита С // Вестник ЮКГФА. 2012. № 3. С. 128-130.

10. Максимов С. Л., Иванова Л. М., Кравченко А. В., Серебровская Л. В., Ольшанский А. Я., Моргунова Н. М., Ющук Н. Д. Особенности терапии хронического гепатита С пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином у больных ВИЧ-инфекцией // Терапевтический архив. 2007. № 11. С. 40.

11. Минаева С. В., Мошкович Г. Ф., Горяева М. П., Воронина И. Д. Сравнительные результаты лечения хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией, получающих и не получающих антиретровирусную терапию // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 3. С. 35-38.

12. Резолюция первой Европейской согласительной конференции по лечению хронических гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных. Стандарты медицины. 2006. № 1. С. 39-48.

13. Саркисянц Н. К., Григорян Э. Г. Опыт прогнозирования побочных эффектов лечения хронического гепатита С пегинтерфероном $\alpha 2A$ с рибавирином // Клиническая медицина. 2013. № 5. С. 46-49.

14. Скляр Л. Ф., Горелова И. С., Ли Ю. А. Противовирусная терапия парентеральных гепатитов у ВИЧ-инфицированных пациентов в Приморском крае // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 80-82.

15. Федорченко С. В., Мартынович Т. Л., Ляшко О. В., Карюк Ж. А., Янченко В. И. Спонтанный клиренс HCV: связь с полом, возрастом, генотипом вируса, путями передачи инфекции, маркерами HBV и HIV // Терапевтический архив. 2010. № 3. С. 52.

16. Шахгильдян В. И. Современные подходы к лечению HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных. Гепатол. форум. 2008. № 4. С. 16-27.

17. Ющук Н. Д., Максимов С. Л., Иванова Л. М., Климова Е. А., Знойко О. О., Кравченко А. В. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном $\alpha 2a$ и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2009. № 1. С. 35-43.

18. Andreoni M. et al. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012. N 16(11). P. 1473-1483.

19. Ascione A. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin in naive patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a prospective randomized trial // 43-rd Annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL). Apr. 23-27, 2008; Milan, Italy; 2008.

20. Balagopal A. et al. Human immunodeficiency virus-related microbial

translocation and progression of hepatitis C // *Gastroenterology*. 2008. N 135. P. 226-233.

21. *Barreiro P. et al.* Comparison of hepatitis C virus early kinetics in HIV/HCV-co-infected patients treated with weight-based ribavirin + either pegIFN alpha-2a or pegIFN alpha-2b // 14th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI). Los Angeles, Febr. 25-28, 2007. Abstract 901.

22. *Berenguer J. et al.* Clinical effects of viral relapse after interferon plus ribavirin in patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus // *J Hepatol*. 2013. N 58(6). P. 1104-1112.

23. *Bichoupan K. et al.* Pegylated-IFN α 2a for HIV/hepatitis C virus coinfecting patients: out with the old, in with the new // *Expert Opin Biol Ther*. 2014. N 14(9). P. 1369-1378.

24. *Chaplain J. et al.* The effects of a maintenance therapy with peg-interferon alpha-2a on liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients: a randomized controlled trial // *J Infect*. 2013. N 67(4). P. 313-321.

25. *Garbuglia A. et al.* HCV core antigen and HCV-RNA in HIV/HCV co-infected patients with different HCV genotypes // *Infect Dis*. 2014. N 14. P. 222.

26. *Gonzales-Garcia J. et al.* The use of TDF + 3TC/FTC is associated with an improved response to pegylated interferon + ribavirin in HIV/HCV-co-infected patients receiving HAART: The Gesida 50/06 Study Group // 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Boston, MA. Febr. 3-6, 2008. Abstract 1076.

27. Hepatitis C and HIV-infection: management algorithm in patients with combined infection. WHO Clinical protocol for European region. 2009. URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0010/78148/HEP_C_rus.pdf (дата обращения 03.11.2014).

28. *Jain M. et al.* Acute and chronic immune biomarker changes during interferon/ribavirin treatment in HIV/HCV co-infected patients // *J Viral Hepat*. 2015. N 22(1). P. 25-36.

29. *Khaykin P. et al.* Impact of different ART regimens on efficacy and safety of standard HCV treatment in HIV/HCV co-infected patients // 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 22-25 July 2007, Sydney, Australia. Abstract MOREB056.

30. *Krämer B. et al.* Variation in IFNL4 genotype and response to interferon-based

therapy of hepatitis C in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C // *AIDS*. 2013. N 27(17). P. 2817-2819.

31. *Labarga P. et al.* Changes in liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients following different outcomes with peginterferon plus ribavirin therapy // *J Viral Hepat*. 2014. N 21(7). P. 475-479.

32. *Limketkai B. et al.* Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV // *JAMA*. 2012. N 308. P. 370-378.

33. *Lu L. et al.* Hepatitis C virus genotype distribution in China: predominance of closely related subtype 1b isolates and existence of new genotype 6 variants // *J Med Virol*. 2005. N 75. P. 538-549.

34. *Maida I. et al.* Liver enzyme elevation in hepatitis C virus (HCV)-HIV-coinfected patients prior to and after initiating HAART: role of HCV genotypes // *AIDS*. 2006. N 22. P. 139-143.

35. *Mallolas J. et al.* Peginterferon Alfa-2b plus ribavirin for treatment naïve patients coinfecting with HCV and HIV // *Expert. Rev. Antiinfect. Ther*. 2008. N 6. P. 281-289.

36. *Mandorfer M. et al.* Health-related quality of life and severity of fatigue in HIV/HCV co-infected patients before, during, and after antiviral therapy with pegylated interferon plus ribavirin // *Liver Int*. 2014. N 34(1). P. 69-77.

37. *Marks K. et al.* Pilot study of pioglitazone before HCV retreatment in HIV/HCV genotype 1-infected subjects with insulin resistance and previous nonresponse to peginterferon and ribavirin therapy: A5239 // *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014. N 65(3). P. 345-349.

38. *Mira J. et al.* Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrhosis // *Clin Infect Dis*. 2013. N 56(11). P. 1646-1653.

39. *Mira J. et al.* Efficacy of pegylated interferon + ribavirin treatment in HIV/HCV-co-infected patients receiving abacavir + lamivudine or tenofovir + either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone // 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Boston, MA. Febr. 3-6, 2008. Abstract 1074.

40. *Murphy D. et al.* Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5'untranslated region sequences // *Journal of Clinical Microbiology*. 2007. N 45. P. 1102-1112.

41. Nunez M. *et al.* Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2007. N 23. P. 972-982.
42. Nunez M. *et al.* Extended treatment does not reduce relapses in HIV/HCV-co-infected patients treated with pegylated interferon + weight-dosing ribavirin. In: 14th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI). Los Angeles, Febr. 25-28, 2007. Abstract 899.
43. Odolini S. *et al.* Sustained virological response to peginterferon therapy in patients infected with HCV (genotypes 2 and 3), with or without HIV // *Infect Dis*. 2014. N 14(5).
44. Osinusi A. *et al.* Comparative efficacy, pharmacokinetic, pharmacodynamic activity, and interferon stimulated gene expression of different interferon formulations in HIV/HCV genotype-1 infected patients // *J Med Virol*. 2014. 86(2). P. 177-185.
45. Rivero-Juárez A. *et al.* Differences in HCV viral decline between low and standard-dose pegylated-interferon-alpha-2a with ribavirin in HIV/HCV genotype 3 patients // *PLoS One*. 2012. N 7(11).
46. Rivero-Juarez A. *et al.* The IL28B effect on hepatitis C virus kinetics among HIV patients after the first weeks of pegylated-interferon/ribavirin treatment varies according to hepatitis C virus-1 subtype // *AIDS*. 2013. 27(12). P. 1941-1947.
47. Rivero-Juarez A. *et al.* Sustained virological response in HIV/HCV co-infected patients treated with pegylated interferon/ribavirin can be predicted from the overall rate of viral load decline over the first 4 weeks of therapy // *J Infect*. 2014. N 68(4). P. 372-377.
48. Rockstroh J. *et al.* European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults // *HIV Med*. 2008. N 9. P. 82-88.
49. Salmon-Ceron D. *et al.* Use of first-generation HCV protease inhibitors in patients coinfecting with HIV and HCV genotype 1 // *Liver Int*. 2014. N 34(6). P. 869-889.
50. Sede M. *et al.* Analysis of sequences of hepatitis C virus NS5A genotype 1 in HIV-coinfected patients with a null response to nitazoxanide or peg-interferon plus ribavirin // *Arch Virol*. 2013. 158(9). P. 1907-1915.
51. Serrano-Villar S. *et al.* Neutropenia during therapy with peginterferon and ribavirin in HIV-infected subjects with chronic hepatitis C and the risk of infections // *Clin Infect Dis*. 2013. N 57(3). P. 458-464.
52. Simmonds P. *et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes // *Hepatology*. 2005. N 42. P. 962-973.
53. Slim J. *et al.* The association of cytopenias and weight loss with hepatitis C virus virologic response in HIV/HCV-coinfected patients treated with PEG-IFN and RBV // *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2013. N 12(5). P. 354-362.
54. Sogni P. *et al.* Management of cirrhosis complications in HIV patients coinfecting with hepatitis B or C virus // *La Presse Medicale*. 2005. N 20(34). P. 1579-1583.
55. Soriano V. *et al.* Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients // *J. Antimicrob. Chemother*. 2006. N 57. P. 815-818.
56. Soriano V. *et al.* (PRESCO Study Group). Causes of premature discontinuation in HIV/HCV co-infected patients in PRESCO, a large trial of treatment with pegylated interferon plus weight-based ribavirin. In: 14th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI). Los Angeles, Febr. 25-28, 2007. Abstract 905.
57. Soriano V. *et al.* Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel // *AIDS*. 2007. N 21. P. 1073-1089.
58. Strazzulla A. *et al.* Present, old and future strategies for anti-HCV treatment in patients infected by genotype-1: estimation of the drug costs in the Calabria Region in the era of the directly acting antivirals // *Infect Dis*. 2014. N 14(5).
59. Sulkowski M. HCV therapy in HIV-infected patients // *Liver Int*. 2013. 33(1). P. 63-67.
60. Sulkowski M. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection // *Hepatology*. 2014. N 61. P. 108-119.
61. Sulkowski M. Viral hepatitis and HIV coinfection // *Hepatology*. 2008. N 48. P. 353-367.
62. Tian D. *et al.* Different HCV genotype distributions of HIV-infected individuals in Henan and Guangxi, China. *PLoS One*. 2012. N 7(11).
63. Torti C. *et al.* Influence of genotype 3 hepatitis C coinfection on liver enzyme elevation in HIV-1-positive patients after commencement of a new highly active antiretroviral regimen: results from the EPOKA-MASTER Cohort // *AIDS*. 2006. N 41. P. 180-185.
64. Vachon M. L. *et al.* HCV treatment challenges in patients co-infected with HIV // *Future HIV Ther*. 2009. N 1. P. 87-100.

65. Wandeler G. et al. Hepatitis C virus infections in the swiss HIV cohort study: a rapidly evolving epidemic // *Clin. Infect. Dis.* 2012. N 55. P. 1408-1416.

References:

1. Bakulin I. G., Kiseleva A. V. Prakticheskie aspekty primeneniya trekhkomponentnoi terapii pri khronicheskom gepatite S [Triple therapy for chronic hepatitis C: Practical Aspects]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic Archives]. 2013, 11, pp. 91-100. [in Russian]

2. Batskikh S. N., Morozov S. V., Chulanov V. P., Pokrovskii V. I. Virus gepatita S 3-go genotipa: takoi "prostoi", takoi "slozhnyi" [Hepatitis C virus genotype 3 rd: a "simple", a "complex"]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic Archives]. 2012, 11, p. 4. [in Russian]

3. Bueverov A. O. Profilaktika i korrektsiya gematologicheskikh pobochnykh effektov protivovirusnoi terapii khronicheskogo gepatita S [Prevention and correction of hematological side effects of antiviral therapy for chronic hepatitis C]. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* [Russian J. of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2009, 3, pp. 76-82. [in Russian]

4. VICH-infektsiya i SPID: natsional'noe rukovodstvo [HIV and AIDS: national leadership] (V. V. Pokrovskii). Moscow, GJeOTAR-Media, 2013, 608 p.

5. Gromova I. I., Bogomolov B. P. Sravnitel'naya effektivnost' i pobochnye reaktsii pri kombinirovannoi protivovirusnoi terapii bol'nykh khronicheskim gepatitom S [Comparative effectiveness and side effects of combined antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2008, 9, pp. 43-46. [in Russian]

6. Doskozhaeva S. T., Petrova N. P. Terapiya khronicheskogo virusnogo gepatita S u bol'nykh VICH-infektsiei [The therapy of chronic hepatitis (type C) of patients who have HIV-infection]. *Meditsina* [Medicine]. 2008, 8, pp. 10-13.

7. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Morozova M. A., Lyusina E. O. Sovremennye skhemy lecheniya bol'nykh khronicheskim gepatitom S [Current treatment regimens for patients with chronic hepatitis C]. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* [Russian J. of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2012, 1, pp. 36-45. [in Russian]

8. Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo [Infectious diseases: national

leadership] (N. D. Yushchuk, Yu. Ya. Vengerov). Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 1056 p.

9. Kasymova T. V. Pobochnye deistviya protivovirusnogo lecheniya khronicheskogo virusnogo gepatita S [Side effects of antiviral treatment of chronic hepatitis C]. *Vestnik YuKGFA* [Bulletin YUKGFA]. 2012, 3, pp. 128-130.

10. Maksimov S. L., Ivanova L. M., Kravchenko A. V., Serebrovskaya L. V., Ol'shanskii A. Ya., Morgunova N. M., Yushchuk N. D. Osobennosti terapii khronicheskogo gepatita S pegilirovannym interferonom $\alpha 2a$ i ribavirinom u bol'nykh VICH-infektsiei [Chronic hepatitis C treatment with pegylated interferon alpha2a and ribavirin in patients with HIV-infection]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic Archives]. 2007, 11, p. 40. [in Russian]

11. Minaeva S. V., Moshkovich G. F., Goryaeva M. P., Voronina I. D. Sravnitel'nye rezul'taty lecheniya khronicheskogo gepatita S u bol'nykh VICH-infektsiei, poluchayushchikh i ne poluchayushchikh antiretrovirusnyuyu terapiyu [Comparative results of treatment for chronic hepatitis C in HIVinfected patients receiving and not receiving highly active antiretroviral therapy]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2010, 3, pp. 35-38. [in Russian]

12. Rezolyutsiya pervoi Evropeiskoi soglasitel'noi konferentsii po lecheniyu khronicheskikh gepatitov V i S u VICH-infitsirovannykh [Resolution of the first European Consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV-infected]. *Standarty meditsiny* [Standards medicine]. 2006, 1, pp. 39-48.

13. Sarkisyants N. K., Grigoryan E. G. Opyt prognozirovaniya pobochnykh effektov lecheniya khronicheskogo gepatita S peginterferonom $\alpha 2A$ s ribavirinom [Experience predict the side effects of treatment of chronic hepatitis C with peginterferon $\alpha 2A$ with ribavirin]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine]. 2013, 5, pp. 46-49. [in Russian]

14. Sklyar L. F., Gorelova I. S., Li Yu. A. Protivovirusnaya terapiya parenteral'nykh gepatitov u VICH-infitsirovannykh patsientov v Primorskom krae [Antiviral therapy parenteral hepatitis in HIV-infected patients in the Primorye Territory]. *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal* [Pacific Medical Journal]. 2009, 4, pp. 80-82. [in Russian]

15. Fedorchenko S. V., Martynovich T. L., Lyashko O. V., Karyuk Zh. A., Yanchenko V. I. Spontanni klirens HCV: svyaz' s polom, vozrastom, genotipom virusa, putyami peredachi infektsii, markerami HBV i HIV [Spontaneous clearance of HCV: relationship with sex, age, genotype, routes of infection, markers of HBV and HIV]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic Archives]. 2010, 3, p. 52. [in Russian]
16. Shakhgil'dyan V. I. Sovremennye podkhody k lecheniyu HCV-infektsii u VICH-infitsirovannykh [Modern approaches to the therapy of chronic hepatitis C of patients who have HIV-infection]. *Gepatol. forum.* [Gepatol. forum.]. 2008, 4, pp.16-27.
17. Yushchuk N. D., Maksimov S. L., Ivanova L. M., Klimova E. A., Znoiko O. O., Kravchenko A. V. Kombinirovannaya terapiya khronicheskogo gepatita S pegilirovannym interferonom α -2a i ribavirinom u bol'nykh s VICH-infektsiei i bol'nykh s monoinfektsiei HCV [Combined treatment of chronic hepatitis C by pegilated interferon-2a and ribavirin in patients with HIV-infection and patients with HCV monoinfection]. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.* [Russian J. of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2009, 1, pp. 35-43. [in Russian]
18. Andreoni M. et al. HIV-HCV co-infection: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012, 16(11), pp. 1473-1483.
19. Ascione A. et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin versus peginterferon alpha-2b plus ribavirin in naive patients with chronic hepatitis C virus infection: results of a prospective randomized trial. 43-rd Annual meeting of the European association for the study of the liver (EASL). Apr. 23-27, 2008, Milan, Italy, 2008.
20. Balagopal A. et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology.* 2008, 135, pp. 226-233.
21. Barreiro P. et al. Comparison of hepatitis C virus early kinetics in HIV/HCV-co-infected patients treated with weight-based ribavirin + either pegIFN alpha-2a or pegIFN alpha-2b. 14th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI). Los Angeles, Febr. 25-28, 2007, Abstract 901.
22. Berenguer J. et al. Clinical effects of viral relapse after interferon plus ribavirin in patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *J Hepatol.* 2013, 58(6), pp. 1104-1112.
23. Bichoupan K. et al. Pegylated-IFN α 2a for HIV/hepatitis C virus coinfecting patients: out with the old, in with the new. *Expert Opin Biol Ther.* 2014, 14(9), pp. 1369-1378.
24. Chaplain J. et al. The effects of a maintenance therapy with peg-interferon alpha-2a on liver fibrosis in HIV/HCV co-infected patients: a randomized controlled trial. *J Infect.* 2013, 67(4), pp. 313-321.
25. Garbuglia A. et al. HCV core antigen and HCV-RNA in HIV/HCV co-infected patients with different HCV genotypes. *Infect Dis.* 2014, 14, p. 222.
26. Gonzales-Garcia J. et al. The use of TDF + 3TC/FTC is associated with an improved response to pegylated interferon + ribavirin in HIV/HCV-co-infected patients receiving HAART: The Gesida 50/06 Study Group. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Boston, MA. Feb. 3-6, 2008, Abstract 1076.
27. Hepatitis C and HIV-infection: management algorithm in patients with combined infection. WHO Clinical protocol for European region. 2009. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/001/0/78148/HEP_C_rus.pdf (accessed 03.11.2014).
28. Jain M. et al. Acute and chronic immune biomarker changes during interferon/ribavirin treatment in HIV/HCV co-infected patients. *J Viral Hepat.* 2015, 22(1), pp. 25-36.
29. Khaykin P. et al. Impact of different ART regimens on efficacy and safety of standard HCV treatment in HIV/HCV co-infected patients. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 22-25 July 2007, Sydney, Australia. Abstract MOREB056.
30. Krämer B. et al. Variation in IFNL4 genotype and response to interferon-based therapy of hepatitis C in HIV-positive patients with acute and chronic hepatitis C. *AIDS.* 2013, 27(17), pp. 2817-2819.
31. Labarga P. et al. Changes in liver fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients following different outcomes with peginterferon plus ribavirin therapy. *J Viral Hepat.* 2014, 21(7), pp. 475-479.
32. Limketkai B. et al. Relationship of liver disease stage and antiviral therapy with liver-related events and death in adults coinfecting with HIV/HCV. *JAMA.* 2012, 308, pp. 370-378.
33. Lu L. et al. Hepatitis C virus genotype distribution in China: predominance of closely related subtype 1b isolates and existence of new

genotype 6 variants. *J Med Virol.* 2005, 75, pp. 538-549.

34. Maida I. et al. Liver enzyme elevation in hepatitis C virus (HCV)-HIV-coinfected patients prior to and after initiating HAART: role of HCV genotypes. *AIDS.* 2006, 22, pp. 139-143.

35. Mallolas J. et al. Peginterferon Alfa-2b plus ribavirin for treatment naïve patients coinfecting with HCV and HIV. *Expert. Rev. Antiinfect. Ther.* 2008, 6, pp. 281-289.

36. Mandorfer M. et al. Health-related quality of life and severity of fatigue in HIV/HCV co-infected patients before, during, and after antiviral therapy with pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int.* 2014, 34(1), pp. 69-77.

37. Marks K. et al. Pilot study of pioglitazone before HCV retreatment in HIV/HCV genotype 1-infected subjects with insulin resistance and previous nonresponse to peginterferon and ribavirin therapy: A5239. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014, 65(3), pp. 345-349.

38. Mira J. et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2013, 56(11), pp. 1646-1653.

39. Mira J. et al. Efficacy of pegylated interferon + ribavirin treatment in HIV/HCV-co-infected patients receiving abacavir + lamivudine or tenofovir + either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2008). Boston, MA. Feb. 3-6, 2008, Abstract 1074.

40. Murphy D. et al. Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5'untranslated region sequences. *Journal of Clinical Microbiology.* 2007, 45, pp. 1102-1112.

41. Nunez M. et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* 2007, 23, pp. 972-982.

42. Nunez M. et al. Extended treatment does not reduce relapses in HIV/HCV-co-infected patients treated with pegylated interferon + weight-dosing ribavirin. In: 14th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI). Los Angeles, Febr. 25-28, 2007, Abstract 899.

43. Odolini S. et al. Sustained virological response to peginterferon therapy in patients infected with HCV (genotypes 2 and 3), with or without HIV. *Infect Dis.* 2014, 14(5).

44. Osinusi A. et al. Comparative efficacy, pharmacokinetic, pharmacodynamic activity, and interferon stimulated gene expression of different interferon formulations in HIV/HCV genotype-1 infected patients. *J Med Virol.* 2014, 86(2), pp. 177-185.

45. Rivero-Juárez A. et al. Differences in HCV viral decline between low and standard-dose pegylated-interferon-alpha-2a with ribavirin in HIV/HCV genotype 3 patients. *PLoS One.* 2012, 7(11).

46. Rivero-Juarez A. et al. The IL28B effect on hepatitis C virus kinetics among HIV patients after the first weeks of pegylated-interferon/ribavirin treatment varies according to hepatitis C virus-1 subtype. *AIDS.* 2013, 27(12), pp. 1941-1947.

47. Rivero-Juarez A. et al. Sustained virological response in HIV/HCV co-infected patients treated with pegylated interferon/ribavirin can be predicted from the overall rate of viral load decline over the first 4 weeks of therapy. *J Infect.* 2014, 68(4), pp. 372-377.

48. Rockstroh J. et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008, 9, pp. 82-88.

49. Salmon-Ceron D. et al. Use of first-generation HCV protease inhibitors in patients coinfecting by HIV and HCV genotype 1. *Liver Int.* 2014, 34(6), pp. 869-889.

50. Sede M. et al. Analysis of sequences of hepatitis C virus NS5A genotype 1 in HIV-coinfected patients with a null response to nitazoxanide or peg-interferon plus ribavirin. *Arch Virol.* 2013, 158(9), pp. 1907-1915.

51. Serrano-Villar S. et al. Neutropenia during therapy with peginterferon and ribavirin in HIV-infected subjects with chronic hepatitis C and the risk of infections. *Clin Infect Dis.* 2013, 57(3), pp. 458-464.

52. Simmonds P. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2005, 42, pp. 962-973.

53. Slim J. et al. The association of cytopenias and weight loss with hepatitis C virus virologic response in HIV/HCV-coinfected patients treated with PEG-IFN and RBV. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2013, 12(5), pp. 354-362.

54. Sogni P. et al. Management of cirrhosis complications in HIV patients coinfecting with hepatitis B or C virus. *La Presse Medicale.* 2005, 20(34), pp. 1579-1583.

55. Soriano V. et al. Management of chronic hepatitis B and C in HIV-coinfected patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, 57, pp. 815-818.
56. Soriano V. et al. (PRESCO Study Group). Causes of premature discontinuation in HIV/HCV co-infected patients in PRESCO, a large trial of treatment with pegylated interferon plus weight-based ribavirin. In: 14th Conference on retroviruses and opportunistic infections (CROI). Los Angeles, Febr. 25-28, 2007, Abstract 905.
57. Soriano V. et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS.* 2007, 21, pp. 1073-1089.
58. Strazzulla A. et al. Present, old and future strategies for anti-HCV treatment in patients infected by genotype-1: estimation of the drug costs in the Calabria Region in the era of the directly acting antivirals. *Infect Dis.* 2014, 14(5).
59. Sulkowski M. HCV therapy in HIV-infected patients. *Liver Int.* 2013, 33(1), pp. 63-67.
60. Sulkowski M. Management of acute and chronic HCV infection in persons with HIV coinfection. *Hepatology.* 2014, 61, pp. 108-119.
61. Sulkowski M. Viral hepatitis and HIV coinfection. *Hepatology.* 2008, 48, pp. 353-367.
62. Tian D. et al. Different HCV genotype distributions of HIV-infected individuals in Henan and Guangxi, China. *PLoS One.* 2012, 7(11).
63. Torti C. et al. Influence of genotype 3 hepatitis C coinfection on liver enzyme elevation in HIV-1-positive patients after commencement of a new highly active antiretroviral regimen: results from the EPOKA-MASTER Cohort. *AIDS.* 2006, 41, pp. 180-185.
64. Vachon M.-L. et al. HCV treatment challenges in patients co-infected with HIV. *Future HIV Ther.* 2009, 1, pp. 87-100.
65. Wandeler G. et al. Hepatitis C virus infections in the swiss HIV cohort study: a rapidly evolving epidemic. *Clin. Infect. Dis.* 2012, 55, pp. 1408-1416.

Контактная информация:

Сарсекеева Назгуль Есентаевна - докторант Phd специальности «Медицина» Карагандинского государственного медицинского университета.

Почтовый адрес: 100019, г. Караганда, ул. Кривогуза, д. 7, кв. 9.

E-mail: sarsekeeva.04@mail.ru

Телефон: 87012392689 (сот.).