

На правах рукописи

**Манапова
Эльвира Равиловна**

**КЛИНИКО-ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВГС-МОНО
И СОЧЕТАННОЙ ВГС/ВИЧ ИНФЕКЦИЙ, ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ
МОНИТОРИНГА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО
ГЕПАТИТА С**

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук профессор **Фазылов Вильдан Хайруллаевич**

Официальные оппоненты:

Яковлев Алексей Авенирович, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, заведующий.

Степанова Елена Владимировна, доктор медицинских наук профессор, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», заместитель главного врача по медицинской части.

Тимченко Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, кафедра инфекционных болезней у детей имени М.Г. Данилевича, заведующий.

Ведущая организация: ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России

Защита состоится «_16 февраля_» 2016 г. в ____ час. на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.090.02 при Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, Санкт-Петербург, ул. Рентгена, 12, зал заседаний ученого совета, 6 этаж)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова по адресу: Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6/8.

Автореферат разослан «__»_____ 201 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор медицинских наук, профессор **Александров Альберт Леонидович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В мире более 185 миллионов человек, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), и до 500 тысяч ежегодно умирают от болезней печени, связанных с гепатитом С [Lozano R. et al., 2012; Mohd Hanafiah K. et al., 2013]. Вследствие общих путей передачи распространенность ВГС инфекции высока у пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), встречается у 60–80% потребителей инъекционных наркотиков и у 16–25% пациентов с риском инфицирования половым путем [Антонова Т.В. и др., 2005; Лиознов Д.А., 2010; Покровский В.И., 2010; Danta M. et al., 2007]. В мире у 2,8 миллиона ВИЧ-инфицированных выявляются антитела к HCV [Easterbrook P., 2014]; в Европе у одного из четырех ВИЧ-инфицированных пациентов обнаруживается ВГС-инфекция [Rockstroh J.K. et al., 2013]; в России маркеры хронического гепатита С (ХГС) выявляют у 83-85% пациентов с ВИЧ-инфекцией [Кравченко А.В. и соавт., 2011], из которых у 75-95% имеется РНК ВГС. Даже при успешной терапии ВИЧ-инфекции и стойком подавлении репликации ВИЧ риск печеночной декомпенсации по-прежнему выше при ВГС/ВИЧ сочетанной инфекции, чем при моно-ВГС [Lo Re V 3rd. et al., 2014]. Появление новых схем без интерферона и рибавирина, противовирусных препаратов прямого действия для лечения ХГ у ВГС-моноинфицированных и пациентов с ВГС/ВИЧ сочетанной инфекцией позволяет достичь стойкий вирусологический ответ (СВО) более чем в 95% случаев, но при этом необходимо учитывать стоимость этих препаратов, поскольку большинство пациентов из стран с низким и средним уровнем дохода.

Степень разработанности темы. В настоящее время сохраняется актуальность персонализированной ПБТ ХГС с учетом иммуногенетических и патогенетических предикторов. Клиническое течение, тяжесть заболевания и прогноз во многом зависят от качества иммунного ответа на внедрившийся вирус [Рахманова А.Г., 2006; Avidan N.U. et al., 2009; Macias J. et al., 2009]. В иммунопатогенезе ХГС важную роль играет нарушение баланса продукции цитокинов Th1/Th2 клетками [Ивашкин В.Т., 2002; Мезенцева М.В. и др., 2002; Попова Л.Л., 2009]. Дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в пользу последних может приводить к нарушению лизиса зараженных гепатоцитов и элиминации вирусных частиц с развитием хронического воспаления [Давтян Т.Л., 2002; Маммаев С.Н., 2001; Носик Н.Н., 2000]. У большинства пациентов с ХГС наблюдается неспособность клеточного, гуморального и цитокинового ответа элиминировать вирус. Кроме количественных изменений Т-клеток, ВИЧ может индуцировать качественные дефекты в иммунных ответах через нарушение профиля секреции цитокинов, которые как эндогенные иммуномодуляторы участвуют во всех этапах развития заболевания при естественном течении, нарушая функции НК-клеток [Iannello A. et al., 2008; Khakoo S.I. et al., 2004], а также играют важную роль в вирусном клиренсе, контроле инфекции и регенерации на фоне противовирусной терапии [Costantini S. et al., 2010]. Вероятно, белки ВИЧ (tat, gp120) или сам ВИЧ напрямую меняет цитокиновую среду в печени через связывание или внедрение в гепатоциты, звездчатые клетки и резидентные

иммунные клетки в печени [Tuyma A.C. et al., 2010]. Возможность определения степени нарушений цитокинового профиля и изучение генов, контролирующих активность цитокинов, позволят прогнозировать формирование СВО на ПВТ ХГС, корректировать назначением цитокинотерапии, а также индивидуально подбирать специфическую терапию для конкретного пациента. Генотипы интерлейкина-28В (ИЛ-28В) являются наиболее важным предиктором ответа при HCV-1 на комбинированную терапию пегилированным интерфероном-альфа (Пег-ИФН- α) и рибавирином для ВГС-моноинфицированных и пациентов с ВГС/ВИЧ сочетанной инфекцией с достижением СВО \geq 70% при генотипе С/С rs12979860, что в 2-3 раза больше, чем при генотипах С/Т, Т/Т 12979860 [Chen Y. et al., 2012; Rallón N.I. et al., 2010; Thompson A.J. et al., 2010].

Исходя из изложенного выше, нами поставлены следующие цель и задачи исследования.

Цель исследования: на основе определения диагностических взаимосвязей иммуноцитокинового и иммуногенетического статусов обосновать клинко-патогенетическую эффективность и прогностические критерии анти-ВГС терапии при монотечении и в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Для достижения данной цели были определены следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ уровней отдельных цитокинов в сыворотке крови пациентов ВИЧ в моно- и сочетанном варианте с ВГС при естественном течении инфекционного процесса в зависимости от вирусной нагрузки, функциональной активности клеточных факторов иммунитета и выраженности воспаления.

2. Выявить особенности клинического течения и межклеточных взаимоотношений отдельных цитокинов в иммунном ответе на ранних сроках инфицирования ВИЧ (до 1 года) и при различных путях инфицирования у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией при сравнительной характеристике с ВИЧ-моноинфекцией.

3. Провести сравнительный анализ у пациентов с моно-ВГС, ВИЧ и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями взаимосвязи генотипов по ИЛ-28В с другими факторами и оценку значения в прогнозировании вирусологических ответов при ПВТ ХГС.

4. Изучить клинко-лабораторные показатели у пациентов ХГС (моно- и в сочетании с ВИЧ) при использовании ПВТ Ст-ИФН- α (индукционный метод) или Пег-ИФН- α в комбинации с рибавирином, включая оценку вирусологического ответа на 12 неделе лечения и 12 неделе наблюдения для прогнозирования эффективности анти-HCV терапии.

5. Выявить прогностическое значение ведущих цитокинов в формировании вирусологического ответа при ПВТ ХГС у пациентов с моно-ВГС и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекциями во взаимосвязи их с активностью клеточных факторов иммунитета и степени их экспрессии с уровнем СОЭ как интегрального дифференцировочного маркера воспаления.

6. Изучить влияние терапии сопровождения комбинированной ПВТ с включением рекомбинантного интерлейкина-1 β и интерферона- γ у пациентов ХГС

(генотип 1b), не ответивших на предшествующее лечение, с учетом генотипов по ИЛ-28В и оценкой эффективности, безопасности различных схем.

7. Оценить динамику развития цитопений (тромбоцитопении, нейтропении) как нежелательных явлений в комбинированной противовирусной терапии ХГС и корректирующую эффективность глюкозаминилмурамилдипептида.

Научная новизна

При естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции и ВИЧ-моноинфекции определена сравнительная характеристика основных иммунокомпетентных клеток с учетом экспрессии отдельных цитокинов; при сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ с высокой вирусной нагрузкой ВИЧ установлена разнонаправленность Т-клеточных факторов, совпадающая со снижением уровня ИЛ-1 β и повышением уровня ИЛ-2, ИФН γ .

Впервые дана сравнительная характеристика клинко-иммунологических особенностей с ранних сроков заболевания (до 1 года) при различных путях инфицирования ВИЧ-инфекцией; при инъекционном - установлено более агрессивное естественное течение заболевания с развитием вторичных заболеваний в течение первых 2 лет, сопровождающееся подавлением Т-хелперного звена и повышением числа цитотоксических клеток иммунного ответа.

Впервые представлена в сравнительном аспекте взаимосвязь генотипов по ИЛ-28В при ВГС, ВИЧ-инфекциях и их сочетании с социально-эпидемиологическими факторами, активностью инфекционного процесса и определением их значения при различных схемах ПВТ ХГС.

Впервые доказана эффективность комбинированной ПВТ ХГС с использованием индукционного метода введения Ст-ИФН-альфа и рибавирина в сравнении с Пег-ИФН-альфа и рибавирином, сопоставимую у пациентов с ВИЧ-инфекцией без АРВТ; установлено прогностическое значение оценки вирусологических ответов на 12 неделе лечения и 12 неделе наблюдения в достижении СВО и отсутствия рецидивов у пациентов с ХГС.

Впервые разработаны различные схемы комбинированной ПВТ с использованием терапии сопровождения с включением рекомбинантного интерлейкина-1 β и интерферона- γ у пациентов ХГС (генотип 1b), с неблагоприятными генотипами по ИЛ-28В, не ответивших на предшествующее лечение.

При сравнительном анализе выявлено развитие нейтропении на ранних сроках ПВТ (первые 12 недель) с одинаковой частотой у пациентов, получавших индукционные дозы стандартных ИФН- α и Пег-ИФН- α в сочетании с рибавирином, за исключением крайне тяжелой степени, которая чаще диагностировалась в группе, получавших Пег-ИФН- α ; при этом назначение глюкозаминилмурамилдипептида оказывает корректирующее влияние на нарушенные звенья фагоцитарных механизмов защиты, стимулирует лейкопоз, повышает резервные возможности функционально-метаболической активности гранулоцитов.

Определены предикторы иммуномодулирующей эффективности противовирусной терапии ХГС (Ст-ИФН-альфа или Пег-ИФН-альфа с рибавирином) при

моно-ВГС и сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ на основе цитокинового профиля, отражающие формирование СВО, а также показана взаимосвязь уровня экспрессии цитокинов и СОЭ и их значение для прогноза вирусологического ответа на ПВТ.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Представлено патогенетическое обоснование иммунологической дисфункции с участием ведущих цитокинов в межклеточном взаимодействии при естественном течении сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ в сравнении с ВИЧ-моноинфекцией, особенно на ранних сроках инфицирования, а также мониторинга ПВТ ХГС в достижении СВО.

2. Дано клинико-лабораторное обоснование эффективности комбинированной ПВТ ХГС Ст-ИФН- α (индукционный метод) и Пег-ИФН- α в сочетании с рибавирином при моно-ВГС и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциях с учетом как общепринятых в достижении СВО прогностических критериев, так и установление прогностической оценки вирусологического ответа на 12 неделе лечения и 12 неделе наблюдения.

3. Для повышения показателя СВО у пациентов с ХГС (генотип 1b), не ответивших на предшествующее лечение, предложены схемы с использованием ИФН- α , рибавирина, рекомбинантного интерлейкина-1 β или интерферона- γ с учетом генотипов по ИЛ-28В.

4. Для прогнозирования достижения СВО при комбинированной ПВТ ХГС Ст-ИФН- α (индукционный метод) и Пег-ИФН- α в сочетании с рибавирином у пациентов с моно-ВГС и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями определены ведущие генотипы по ИЛ-28В на этапе планирования анти-НСV терапии, имеющие взаимосвязи с вирусной нагрузкой и генотипами ВГС, активностью воспалительного процесса (АлАТ) и путями передачи ВИЧ и ВГС.

5. В рамках лечебно-диагностического мониторинга нежелательных явлений при проведении комбинированной ПВТ ХГС Ст-ИФН- α (индукционный метод) и Пег-ИФН- α в сочетании с рибавирином для коррекции нейтропении предложена схема применения глюкозаминилмурамилдипептида.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции, в отличие от ВИЧ-моноинфицированных, патогенез иммунного ответа представляется дисбалансом Т-клеточных и цитокиновых факторов, определяющих на ранних сроках (менее 1 года) инфицирования ВИЧ, особенно инъекционным путем, более агрессивное течение инфекционного процесса с учетом высокой вирусной нагрузки, преобладания в клинической картине гнойно-воспалительных и грибковых поражений, быстрой манифестации (в течение первых 2 лет) вторичных заболеваний.

2. ПВТ ХГС у пациентов ВГС с моно- и сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией при сравнительной характеристике применения Ст-ИФН-альфа или Пег-ИФН-альфа в комбинации с рибавирином суммарно сопоставима по СВО, что достигается иммунокорректирующим эффектом препаратов в отношении субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+, CD4+/CD8), НК-клеток с разнонаправленностью

экспрессии ведущих цитокинов (повышением уровня ИФН-гамма и ИЛ-10, снижением ИЛ-1b) – что в совокупности ведет к снижению уровня РНК ВИЧ и РНК ВГС, которым прогностически способствует корреляция экспрессии цитокинов и СОЭ как дифференцировочного маркера воспаления.

3. Генотипирование по ИЛ-28В пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией позволяет регистрировать более частые распределения генотипа СС rs12979860, а также сочетания генотипов СС rs12979860/ТТrs8099917; последние чаще определяются у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией при HCV-3a с высокой вирусной нагрузкой РНК ВГС и выраженным воспалительным процессом (АлАТ>5N), что определяет достижение СВО при ПВТ ХГС.

4. Включение цитокиновых препаратов ИЛ-1b и ИФН-гамма в ПВТ (ИФН-альфа+рибавирин) ХГС (генотип 1b) в качестве терапии сопровождения представляется перспективным (в т.ч. при сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции) и патогенетически обоснованным, поскольку позволяет дополнительно получить СВО у 44,4% пациентов с неблагоприятным генетическим фоном по ИЛ-28В и отсутствием ответа на предыдущее лечение.

5. Развитие гематологических нежелательных явлений (тромбоцитопения, лейко- и нейтропения) при ПВТ ХГС Ст-ИФН-альфа или Пег-ИФН-альфа в комбинации с рибавирином у пациентов ВГС-моно и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями не требует включения дополнительной медикаментозной коррекции; при развитии среднетяжелой «ранней» (до 12 недели ПВТ) и для профилактики «поздней» (после 12 недели лечения) нейтропении назначение иммуностропного препарата глюкозаминилмурамилдипептида у пациентов с ХГС стимулирует лейкопоз, повышает резервные возможности функционально-метаболической активности гранулоцитов, что позволяет не снижать дозы интерферонов, повышая их эффективность.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется достаточным объемом выполненных наблюдений с комплексным использованием современных разноплановых методов исследования, анализом репрезентативных выборок обследованных пациентов, применением статистических методов, адекватных поставленным задачам.

Материалы диссертации доложены на Всероссийской научной конференции молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Санкт-Петербург, 2007, 2011), Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2009, 2010, 2011, 2012, 2014), представлены на Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней КГМУ (Казань, 2010), 8-й Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (Санкт-Петербург, 2011), Республиканском семинаре-совещании «Актуальные вопросы оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией» (Казань, 2011), Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 80-летию медико-профилактического факультета (Казань, 2011),

XVI, XIX Российском конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2011, 2014), 14-м Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург-Гастро-2012» (Санкт-Петербург, 2012); II, III Международных конгрессах Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Астана, 2012, Екатеринбург, 2014), II, III, IV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2010, 2011, 2012); XX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013); Российской научно-практической конференции «Инфекции и соматическая патология» (Казань, 2013), Международной научно-практической конференции по военной медицине (Санкт-Петербург, 2013), научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции в Республике Татарстан: прошлое, настоящее и будущее» (Казань, 2014); 88-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 200-летию Казанского государственного медицинского университета (Казань, 2014); VI Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2014); на совместном заседании кафедры инфекционных болезней и кафедры детских инфекций ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры инфекционных болезней ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По теме диссертации опубликовано 60 научных работ, в том числе – 19 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Основные положения проведенных исследований вошли в пособие для врачей «Хронический гепатит С: комбинированная терапия при неэффективности первичного противовирусного лечения» под редакцией Ю.В.Лобзина, К.В.Жданова, А.С. Симбирцева, в главы монографии «Хронические вирусные гепатиты В, С и D» под редакцией профессором Д.Ш. Еналеевой, В.Х. Фазылова, А.С.Созинова.

Внедрение результатов исследований

Рекомендации по использованию особенностей иммунного ответа с участием отдельных цитокинов в мониторинговании ПВТ ХГС у пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией внедрены в практику работы врачей «Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ), ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница (РКИБ) им. проф. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ, в учебный процесс кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО Казанского государственного медицинского университета (ГМУ) Минздрава России.

Личный вклад диссертанта в проведенное исследование: участие в разработке дизайна исследования, сборе и анализе полученных клинико-лабораторных данных на всем протяжении самостоятельного лечебно-диагностического процесса, с формированием электронной базы, внедрение

полученных результатов в практическую деятельность клинических баз и в учебный процесс, проведение математико-статистической обработки и обобщение полученных результатов с включением их в научные публикации, изложение основных положений диссертации и оформление всех её глав.

Объем и структура диссертации. Диссертация написана на русском языке, изложена на 306 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 102 отечественных и 238 зарубежных источника. Работа содержит 90 рисунков, 89 таблиц и 5 клинических примеров.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Настоящее исследование выполнялось с 2000 по 2014 г. на клинической базе кафедры инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета (КГМУ) - Республиканской клинической инфекционной больницы (РКИБ) им. А.Ф. Агафонова и в Республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями МЗ Республики Татарстан (РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ)¹.

Основные критерии исключения из исследования: выраженная сопутствующая патология (сердечно-сосудистая, эндокринной системы, почек, легких и т.д.), аутоиммунные и другие хронические декомпенсированные системные заболевания; микст-гепатиты; цирроз печени, а также степень фиброза больше F3 (по результатам фиброэластометрии по шкале METAVIR или пункционной биопсии), 5 стадия ВИЧ-инфекции; алкоголизм или прием алкоголя и ПАВ, нейтропения <1500 кл/мкл, тромбоцитопения <90 тыс. кл/мкл, низкая концентрация гемоглобина (для женщин <120 г/л, для мужчин <130 г/л).

Контрольную группу составили 52 здоровых добровольца.

Общая клиническая характеристика: под наблюдением находились 487 больных: 262 – с ВГС- моноинфекцией в возрасте $34,8 \pm 1,01$ лет (59,9% мужчин) с длительностью инфицирования ВГС $6,89 \pm 0,35$ лет, 155 – с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией в возрасте $33,2 \pm 0,71$ лет (68,4% мужчин) с длительностью инфицирования ВИЧ - $6,07 \pm 0,56$ лет, ВГС - $7,17 \pm 0,46$ лет и 70 – с ВИЧ-моноинфекцией в возрасте $32,8 \pm 1,11$ лет (44,3% мужчин) с длительностью инфицирования ВИЧ - $2,35 \pm 0,18$ года. Пациенты были распределены по стадиям (ст.) следующим образом (в соответствии с клинической классификацией ВИЧ-инфекции, утвержденной приказом Минздравсоцразвития РФ № 166 от 17.03.2006 г.): в группе с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией – 3 у 80 (51,61%), 4А у 68 (43,87%), 4Б у 7 (4,52%); в группе с ВИЧ-моноинфекцией: 3 у 40 (57,14%), 4А у 25 (35,71%), 4Б у 3 (4,29%), 4В у 2 (2,86%). В группе с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией преобладали пациенты (53,5%) с низкой (<10 тыс. коп/мл) вирусной нагрузкой

¹ Отдельные фрагменты работы выполнялись при участии зав. отделением медико-социальной реабилитации РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ, канд. мед. наук А.Т. Бешимова и аспиранта кафедры инфекционных болезней КГМУ М.Л.Гольц.

(ВН) ВИЧ и уровнем CD4+клеток 350-500/мкл – (41%). ВН РНК ВГС в данной группе была высокой (>400 тыс. МЕ/мл) у 76,13% пациентов, 52% имели генотип 3а, 21% – генотип 1b; активность АлАТ не превышала 5N (N=23,19±9,93) у 73% пациентов. Группа ВИЧ-моноинфекции характеризовалась высоким уровнем CD4+клеток (более 500/мкл) у 42% пациентов и низкой вирусемией ВИЧ в 46% случаев. Исходная клиническая картина у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией проявлялась астеновегетативным синдромом (особенно на 4А и 4Б ст. у 88,24% и 85,71% пациентов) и синдромом желудочно-кишечных дисфункций (51,61%). Тогда как у ВИЧ-моноинфицированных основным клиническим признаком на всех стадиях был астеновегетативный синдром (27,14%). Среди сопутствующих заболеваний, регистрируемых в группах ВИЧ-инфицированных пациентов преобладали алкогольная и наркозависимость (78,71% и 25,71%), ЗППП – у 29,68% и 30%, а также хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (26,45% и 27,14%) соответственно.

В группе ВГС-моноинфекции преобладали случаи, вызванные вирусом генотипа 1b (42%) с низкой ВН РНК ВГС (52%), уровнем АлАТ до 5N (68%), клиническими проявлениями астеновегетативного синдрома (43,13%) и желудочно-кишечных дисфункций (58,02%); с учетом сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта (27,86%).

В группах с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и ВГС-моноинфекцией преобладали пациенты со степенью фиброза F0 по METAVIR (64,2% и 68,75%, соответственно) по данным фибросканирования и пункционной биопсии.

Анализ результатов обследования и лечения пациентов проводился с использованием медицинской документации: медицинские карты амбулаторных (учетная форма 025/у) и стационарных больных (учетная форма 003/у), выписки с предшествующих этапов лечения, данные электронной базы «AIDSNET» РЦПБ СПИД и ИЗ МЗ РТ. Пациенты получали полную информацию о проводимой терапии и давали письменное согласие на включение их в исследование.

Методы исследования основывались санитарно-эпидемиологическими правилами (СП) 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции» и СП 3.1.958-00 «Профилактика вирусных гепатитов. Общие требования к эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами», методическими рекомендациями Минздравсоцразвития РФ «О проведении обследования на ВИЧ-инфекцию» от 06.08.2007 г. (№ 5950-РХ).

Исследования периферической крови проводились на гематологическом анализаторе BC – 3000 Plus (Mindray Co., LTD, Китай).

Биохимические исследования выполнялись на автоматическом биохимическом анализаторе FURUNO CA-180 (FURUNO ELECTRIC CO., LTD, Япония) с использованием стандартизованных реагентов для определения активности ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), общего белка, мочевины, креатинина, холестерина, общего и прямого билирубина.

Фенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом прямой реакции иммунофлуоресценции с мкАТ фирмы «Becton Dickinson» (США). Использовался BD Мультипест 6-цветный TBNK реагент, содержащий мкАТ CD3, CD4, CD8, CD16/56, CD19 с учетом реакции иммунофлуоресценции на проточном цитофлуориметре FACScanto II (Becton Dickinson, USA). Показатели фагоцитоза изучали по стандартной методике [К.А.Лебедев, И.Д.Понякина, 2003] с микроскопическим анализом результатов. Фагоцитарную активность лейкоцитов оценивали по способности клеток захватывать *St.aureus*, при этом определяли фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) – процент нейтрофилов, фагоцитировавших стафилококк; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число *St.aureus*, захваченных одним нейтрофилом. Функционально-метаболическую активность нейтрофилов исследовали в тесте с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) в спонтанном и индуцированном вариантах по методу Р.Н. Рас et al. [1968] в модификации М.Е.Виксмана и А.Н.Маянского [1979]. В индуцированном НСТ-тесте в качестве стимулятора применяли *Serratia marcescens*. Уровни аутоантител (антиядерных, антимитохондриальных, антимикросомальных) в сыворотке крови определяли методом иммунофлуоресценции. Концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН γ , ФНО в сыворотке крови устанавливали с применением наборов реагентов ООО «Цитокин» (г.Санкт-Петербург) и ЗАО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск), при использовании «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Оптическую плотность раствора в лунках и расчет концентраций цитокинов в исследуемых образцах измеряли на микропланшетном фотометре Thermo Scientific Multiskan EX (США).

Для определения однонуклеотидных полиморфизмов в локусах rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В применялся набор реагентов «АмплиСенс® Геноскрин-IL-28В FL» на базе ЦНИИ эпидемиологии г. Москва (зав. лабораторией – д.м.н. Чуланов В.П.). Тестирование основано на выделении тотальной ДНК человека в моноклеарах крови, с использованием метода ПЦР-ПДРФ (полиморфизм длин рестрикционных фрагментов). Детекцию продуктов ПЦР проводили с помощью гель-электрофореза, достоверность полученных данных подтверждена с помощью мелтинга (плавления) рестрикционных фрагментов.

Антитела к ВИЧ (суммарные антитела) и ВГС (анти ВГС_{core}, NS_{3,4,5} IgM, IgG) выявляли методом ИФА с использованием наборов реагентов НПО «Диагностические системы» г. Н. Новгород. Для подтверждения наличия антител к ВИЧ, выявленных в ИФА, проводили исследование методом иммунного блота с использованием тест-систем «New LAV Blot I», BioRad (Франция) в соответствии с прилагаемыми к тест-системам инструкциями. РНК ВГС (с генотипированием) и РНК ВИЧ в плазме периферической крови определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на анализаторах COBAS TaqMan 48 (Hoffman-La-Roche, Швейцария), Abbott 11 m2000rt (Abbott Biosystems, США). Чувствительность качественного метода ПЦР для обнаружения РНК ВГС составляла – от 150 до 300 МЕ/мл, количественного – от 15 до 200 МЕ/мл; для определения РНК ВИЧ порог составил

150 коп/мл.

Пункционная (чрескожная) биопсия печени с определением индекса гистологической активности (ИГА) по балльной системе Knodell и регистрацией фиброза (при консультативной помощи д-ра мед. наук, профессора А.П. Киясова) проводилась у больных ХГС в условиях стационара. Эластометрия печени с помощью аппарата «Фиброскан» (FibroScan) (EchoSens, Франция) и УЗИ-исследование органов брюшной полости выполнялись по общепринятым методам.

Математическая обработка статистических данных производилась на персональном компьютере с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007. Использовались параметрические методы оценки результатов: вычисление средней арифметической (M) и её средней ошибки (m). Различия между сопоставляемыми группами по избранным критериям оценивали по t-критерию Стьюдента. Достоверность изменений признавалась при вероятности ошибки ($p \leq 0,05$). Качественные величины описывались по частоте встречаемости (%). Корреляционный анализ с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (Гланц С., 1999). Таблицы и схемы выполнены в пакете программ Microsoft Excel 2007.

Результаты исследования, анализ иммунного статуса пациентов в группах естественного течения – сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции и ВИЧ-моноинфекции (при длительности инфицирования ВИЧ в группе с сочетанной инфекцией - $4,06 \pm 0,26$ лет, моноинфекции – $3,85 \pm 0,16$ лет) при первичной диагностике показали достоверно ($p < 0,01$) сниженное абсолютное число CD4+клеток – соответственно на 21% и 22,4%, относительных показателей – на 41,8% и 36,8% ($p < 0,001$) при повышении числа CD8+клеток ($p < 0,001$) у пациентов обеих групп соответственно в 2,1 и 1,9 раза, относительных показателей на 70,7% и 55,1% соответственно ($p < 0,001$). Уровень CD3+лимфоцитов (абс.ч) был достоверно ниже в группе пациентов с сочетанной инфекцией по сравнению с показателями здоровых ($p < 0,01$) и второй группы ($p < 0,05$). Данные NK-клеток (абс.ч. и %) у пациентов обеих групп исходно были ниже значений здоровых лиц с достоверной разницей ($p < 0,01$) между показателями групп с сохранением этой тенденции и в периоде наблюдения. Абсолютные и относительные числа В-лимфоцитов сохранялись достоверно низкими в обеих группах на протяжении всего наблюдения.

На 6 месяце наблюдения начинают выявляться различия в данных между группами: снижение относительных показателей CD4+клеток на 17,8% ($p < 0,01$), повышение на 11,8% относительных уровней CD8+клеток ($p < 0,05$) и ИРИ на 22,8% ($p < 0,01$) у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными. К 24 месяцам наблюдения клеточный иммунный статус пациентов обеих сравниваемых групп в динамике по сравнению с исходными данными характеризовался снижением числа CD3+клеток ($p < 0,01$) на 24,2% и 11,9% соответственно, абсолютного числа CD4+клеток – на 50% ($p < 0,01$) и 15,2% с достоверными ($p < 0,01$) различиями между группами на фоне сохраняющихся повышенных показателей CD8+клеток на 33,3% и 11,8% соответственно, достоверно более выраженными в основной группе ($p < 0,01$). Значения ИРИ были

на 29,3% выше у ВИЧ-моноинфицированных ($p < 0,01$). Эти результаты согласуются с данными о механизмах негативного влияния хронической ВГС-инфекции на уровни CD4+клеток. Сочетание двух вирусов ВГС и ВИЧ может повышать иммунную активацию, что приводит к апоптозу CD4+клеток у нелеченных пациентов с ВИЧ и как следствие быстрому прогрессированию заболевания вплоть до тяжелого иммунодефицита [Korner C. et al., 2009]. Данные исследований показали более высокие уровни Т-клеточной активации у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными [Kovacs A. et al., 2008; 2010; Gonzalez V.D. et al., 2009]. 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]. Другие механизмы связаны с прямым инфицированием CD4+клеток лимфотропным ВГС. РНК ВГС была обнаружена в CD4+ и CD8+Лф, а также в моноцитах, что может привести к прямым взаимодействиям вирусов, влияющих на динамику и восстановление CD4+клеток [Kovacs A. et al., 2010; Potter M. et al., 2010]. С низким CD4+/CD8+ соотношением в настоящее время связывают иммунную активацию и более высокую заболеваемость не СПИД-ассоциированными болезнями даже на фоне АРВТ [Serrano-Villar S. et al., 2014]. Возможно у пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией – ”неответчиков” на ПВТ ХГС при низком ИРИ в дальнейшем будет неэффективна АРВТ.

Динамика клеточных факторов при естественном течении сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции ($n=32$) при сравнительной характеристике с ВИЧ-моноинфекцией ($n=30$) сопровождалась достоверными ($p < 0,01$) изменениями в экспрессии цитокинов при различных уровнях CD4+клеток и ВН РНК ВИЧ. При высоких уровнях CD4+лимфоцитов >500 кл/мкл уровень ИЛ-1 β повышался у пациентов обеих сравниваемых групп – ($126,75 \pm 41,23$ пкг/мл и $129,73 \pm 37,10$ при норме $41,7 \pm 16,4$ пкг/мл; $p < 0,01$) без достоверных ($p > 0,05$) различий между ними, а при числе CD4+клеток <500 кл/мкл имела место индукция экспрессии ИЛ-1 β только у ВИЧ-моноинфицированных пациентов ($108,88 \pm 52,59$ пкг/мл; $p < 0,01$). При низкой ВН ВИЧ уровень ИЛ-1 β повышался ($127,99 \pm 37,81$ пкг/мл; ($p < 0,01$) и ($100,25 \pm 31,32$ пкг/мл, $p < 0,01$) соответственно в обеих группах с достоверными различиями между группами ($p < 0,01$), при средней – повышался у ВИЧ-моноинфицированных пациентов ($p < 0,01$), а при высокой – снижался ($0,38 \pm 0,18$ пкг/мл; $p < 0,001$ и $0,16 \pm 0,01$ пкг/мл; $p < 0,001$) соответственно без значимых различий между группами.

Уровень ИФН γ при высоких показателях CD4+клеток был повышен: $54,08 \pm 21,05$ пкг/мл (при норме $35,7 \pm 7,2$ пкг/мл; $p < 0,01$) в группе сочетанной ВГС/ВИЧ инфекции; $180,62 \pm 67,48$ пкг/мл ($p < 0,01$) – в группе ВИЧ-моноинфекции с различиями между группами ($p < 0,01$); при числе CD4+клеток <500 кл/мкл экспрессия ИФН γ достоверно снижалась ($44,84 \pm 22,48$ пкг/мл и $109,61 \pm 37,03$ пкг/мл; $p < 0,01$), с сохранением различий между группами ($p < 0,01$). Концентрации ИФН γ были повышены у пациентов в группе ВИЧ-моноинфекции при низкой, средней и высокой ВН – ($151,66 \pm 57,98$ пкг/мл; $p < 0,01$), ($70,18 \pm 19,23$ пкг/мл; $p < 0,01$)

и ($184,75 \pm 47,90$ пкг/мл; $p < 0,01$) соответственно, а при сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции повышенный уровень ИФН γ отмечался в группах со средней – ($p < 0,01$) и высокой ($p < 0,01$) ВН РНК ВИЧ.

При исследовании уровня ИЛ-10 было выявлено его повышение у ВИЧ-моноинфицированных пациентов со средним и высоким уровнем CD4+клеток по сравнению с показателями в соответствующих группах при сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции: в 4,6 ($p < 0,01$) и 2,1 раза ($p < 0,01$). При низкой и средней ВН РНК ВИЧ уровни ИЛ-10 были выше у ВИЧ-моноинфицированных пациентов по сравнению с показателями группы сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции – ($12,82 \pm 4,72$ пкг/мл и $15,15 \pm 5,09$ пкг/мл; $p < 0,05$) и ($10,70 \pm 1,59$ и $17,90 \pm 2,22$ пкг/мл; $p < 0,01$) соответственно.

Уровни ИЛ-2 были повышены соответственно в 1,2 ($p < 0,01$) и 1,3 раза ($p < 0,01$) в обеих группах пациентов с уровнем CD4-клеток более 500 кл/мкл; в 1,15 ($p < 0,05$) и 1,45 раза ($p < 0,05$) – в группах с числом 350-500 кл/мкл без достоверных различий между группами. Показатели ИЛ-2 у пациентов в группе ВИЧ-моноинфекции были повышены: $33,54 \pm 12,06$ пкг/мл (при норме $26,9 \pm 8,8$ пкг/мл; $p < 0,05$) при низкой, $41,39 \pm 6,58$ пкг/мл ($p < 0,01$) при средней и $33,13 \pm 8,39$ пкг/мл ($p < 0,05$) при высокой ВН РНК ВИЧ, а у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией – $33,94 \pm 6,07$ пкг/мл ($p < 0,01$) и $86,67 \pm 48,32$ пкг/мл ($p < 0,05$) при средней и высокой ВН соответственно.

Снижение ИЛ-1 β , повышение уровней ИФН γ и ИЛ-10, более выраженное у ВИЧ-моноинфицированных пациентов при сохранных уровнях CD4+Лф и невысокой ВН РНК ВИЧ, может отражать переключение иммунного ответа на Th2-тип реагирования. В ряде работ показано, что при хронизации ВГС-инфекции и ВИЧ-инфекции наблюдаются слабый CD4+ Т-клеточный ответ и преобладание количества Th2 и продуцируемых ими цитокинов [Clerici M. et al., 1993; Graziosi S., 1994; Fust G. et al., 1995; Wedemeyer H., 2003; Accapezzato D. et al., 2004].

Результаты корреляционного анализа показали, что уровни ИФН γ имеют прямую зависимость от уровня CD4+клеток ($r = 0,86$; $p < 0,001$) и обратную – от ВН ВИЧ ($r = -0,38$; $p < 0,01$). Это закономерно, поскольку Th1 лимфоциты являются продуцентами данного цитокина [Freeman A.J. et al., 2001; Радченко В.Г., 2004]. ИЛ-10, напротив, имел прямую зависимость от ВН ВИЧ ($r = 0,72$; $p < 0,001$), и обратную – от уровня CD4+Лф ($r = -0,72$; $p < 0,001$). Поскольку ИЛ-10 – типичный противовоспалительный цитокин, ингибирующий продукцию ИФН γ , ИЛ-2 и весь Th1-ответ, но повышающий активность Th2-типа, является логичным, что его уровни повышаются при угнетении клеточного иммунитета [Ярилин А.А., 1999; Ройт А., 2000]. ИЛ-2, как Т-клеточный ростовой фактор, имел обратную зависимость от уровня CD4-клеток ($r = -0,98$; $p < 0,001$), что отражает механизм обратной связи, регулирующий синтез данного иммуномодулятора. Направление и сила связей в группах сочетанной и моноинфекции были схожи, показывая общую динамику иммунных факторов на фоне инфекционного процесса при ВИЧ и ВГС/ВИЧ-инфекциях.

Динамика активности АлАТ в сыворотке крови пациентов ВГС/ВИЧ-инфекцией в зависимости от уровня ВН РНК ВИЧ показала повышенную активность данного фермента на всех сроках наблюдения. Если его исходные показатели в начале наблюдения в группе с низкой вирусемией были $66,06 \pm 9,26$ ед/л ($p < 0,001$), со средней – $86,72 \pm 11,09$ ед/л ($p < 0,001$), с высокой – $39,95 \pm 3,00$ ед/л ($p < 0,01$), то при дальнейшем наблюдении динамика была волнообразной, без достижения уровня здоровых лиц. Так, к 36 мес. наблюдения у пациентов с исходно низкой ВН активность АлАТ регистрировалась на уровне $76,61 \pm 17,92$ ед/л ($p < 0,01$), со средней – $60,52 \pm 25,72$ ед/л ($p < 0,01$), с высокой – $50,30 \pm 20,91$ ед/л ($p < 0,01$).

При исследовании активности АлАТ в зависимости от ВН РНК ВГС выявлено, что низкая вирусемия сопровождается достоверно более низкими показателями АлАТ ($79,48 \pm 9,15$ ед/л и $31,45 \pm 10,64$ ед/л; $p < 0,001$). В группе ВИЧ-моноинфекции не выявлялось достоверной корреляции уровней АлАТ и колебаний ВН ВИЧ. Это подтверждает данные о том, что сочетанная ВГС/ВИЧ-инфекция сопровождается более активным некровоспалительным процессом в печени, возможно более высокими уровнями вирусемии ВГС [Hernandez M.D., Sherman K.E., 2011; Макарова И.В., 2009]; причем, данный эффект, по-видимому, не зависит от активности ВИЧ-инфекции, так как не связан с концентрацией ВИЧ в крови.

Как известно, ВИЧ-инфекция на ранних сроках индуцирует наиболее мощные реакции со стороны иммунной системы. Нами была выделена группа из 45 пациентов на ранних сроках инфицирования ВИЧ – из них 25 ВГС/ВИЧ-моноинфицированных (первая группа) и 20 с ВИЧ моноинфекцией (вторая группа); в группе здоровых было 52 человека. Длительность инфицирования пациентов ВИЧ в данных группах составляла менее 1 года (иммуноблот становился положительным в среднем в течение $5,5 \pm 0,6$ мес.), HCV-инфекцией < 10 лет, серологические маркеры HbV инфекции в ИФА не определялись. У ВИЧ-инфицированных имел место половой путь инфицирования ВИЧ, они не являлись ПИН, серологические маркеры ВГС инфекции в крови отсутствовали; у ВГС/ВИЧ-инфицированных – инъекционный путь инфицирования ВИЧ, у всех в анамнезе отмечалось употребление ПАВ (в/в героин).

Результаты клинического обследования пациентов показали более агрессивное течение в группе с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией с развитием саркомы Капоши (4%), ВИЧ-энцефалопатии (4%) и через 2 года в этой группе не было ни одного человека, у которого бы отсутствовали клинические проявления. Стоит отметить, что у 36% ВИЧ-моноинфицированных по-прежнему не было клинических проявлений. Ранее уже было показано, что пути заражения влияют на клинико-иммунологические особенности течения ВИЧ-инфекции, частоту и время поражения вторичными заболеваниями [Романенко О.М. и др., 2004]. Имеются данные о предсказательной значимости на скорость прогрессирования заболевания изменений значений CD8+клеток в острый период ВИЧ-инфекции [Strecek, 2009]. Известны факты снижения числа натуральных киллеров при ХГС, ускорения прогрессирования ВИЧ-инфекции при низком количестве НК, а также

возможность модулирования этими клетками патогенеза первичной ВИЧ-инфекции [Crotta. et al., 2002; Fauci, 2005; Naranbhai V. et al., 2013].

При сравнительном анализе иммунологических показателей на раннем сроке инфицирования (с $5,9 \pm 0,1$ мес.); не отмечались различия в достоверно ($p < 0,001$) низких уровнях у моноинфицированных-ВИЧ и у пациентов с сочетанной инфекцией показателей (абс.ч и %) $CD4+$, ИРИ, НК-клеток, В-Лф. при повышенных числах цитотоксических клеток ($p < 0,001$) в обеих группах по сравнению со значениями здоровых. Однако в группе ВГС/ВИЧ-инфекции, по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными, пациентов с исходным уровнем $CD4+$ -клеток от 200 до 350/мкл было достоверно (40% и 7%, $p < 0,01$) больше, а также у большинства (67%) ВГС/ВИЧ-инфицированных больных ВН РНК ВИЧ в ПЦР превышала 10000 коп/мл.

В нашем исследовании уже через шесть месяцев у ВГС/ВИЧ-инфицированных наблюдались достоверно ($p < 0,01$ – $p < 0,001$) низкие показатели $CD3+$, $CD4+$ (абс.ч. и %), ИРИ и высокие уровни $CD8+$ лимфоцитов (%) по сравнению с данными у ВИЧ-моноинфицированных, с сохранением этой тенденции в динамике наблюдения. Через один год наблюдения уровни $CD4+$ -клеток были в 2 раза ($p < 0,001$), $CD8+$ Лф – в 2,4 раза ($p < 0,001$) ниже в группе с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией по сравнению с показателями у ВИЧ-моноинфицированных, с сохранением этой тенденции в динамике заболевания. Известно, что ЦТЛ играют ключевую роль в сдерживании репликации ВИЧ, а следовательно, низкие показатели этих клеток будут свидетельствовать о более раннем начале прогрессирования заболевания у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией.

Изменения в цитокиновом профиле отражали переключение иммунного ответа на Th2-тип: в группе с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекции выявлено повышение ИФН γ независимо от уровня $CD4+$ -клеток ($p < 0,01$), увеличение синтеза провоспалительного цитокина ИЛ-1 β при сохраненных в норме показателях $CD4+$ -клеток ($375,87 \pm 115,86$ пкг/мл; $p < 0,01$), но уже при уровне $CD4+ < 500$ кл/мкл наблюдалась супрессия данного цитокина ($p < 0,01$); при снижении числа $CD4+$ -клеток нарастали концентрации ИЛ-10 – при $CD4+ < 350$ кл/мкл – $23,83 \pm 7,15$ пкг/мкл (при норме $13,1 \pm 7,4$ пкг/мл; $p < 0,01$). У ВИЧ-моноинфицированных наблюдалась повышенная экспрессия всех цитокинов независимо от числа $CD4+$ -клеток кроме ИЛ-2, который был низким при $CD4+ < 350$ кл/мкл ($10,61 \pm 7,47$ пкг/мл; $p < 0,05$). Дефицит ИЛ-2 нарастал с прогрессированием заболевания и ассоциировался со снижением числа $CD4+$ Лф. По нашему мнению, особенностью раннего инфицирования можно считать повышенные уровни ИФН γ при различных показателях $CD4+$ Лф, а повышение синтеза интерферона на ранних стадиях ВИЧ-инфекции по данным Malleret В. и соавт. (2008) может вести к развитию хронической активации иммунной системы; сохраненные уровни ИЛ-2 отражают начальные неглубокие изменения в регуляции иммунного ответа.

С учетом актуальности определения полиморфизмов генов человека, которые определяют предрасположенность к развитию различных заболеваний, влияют на тяжесть течения, исходы болезни, чувствительность пациентов к различным

методам терапии был проведен сравнительный анализ генотипов ИЛ-28В у больных при ВГС- и ВИЧ-моноинфекциях и их сочетанном течении. У ВИЧ-моноинфицированных (с преобладанием женщин до 57%) и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией (с преобладанием мужчин до 62%) чаще регистрировались генотип СС rs12979860, а также сочетание генотипов СС(rs12979860)/ТТ(rs8099917) по сравнению с таковыми у ВГС-моноинфицированных. При хронической HCV-инфекции с благоприятными генотипами СС(rs12979860) и ТТ(rs8099917) ПЕН гена ИЛ-28В отмечается низкий базовый уровень индукции ИФН-индуцированных генов, однако, при ПВТ отмечается выраженная индукция ИЛ-28В и, соответственно, ИФН-индуцированных генов, что проявляется высокой частотой СВО [Zobair M.Y.et al., 2012]. Отмечалась низкая частота (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 являются самыми неблагоприятными при прогнозировании эффективности ПВТ и возможности спонтанной ремиссии ВГС-инфекции. Генотипы СС (rs12979860) и ТТ (rs8099917) чаще определялись в группе моноинфицированных-ВГС ($p < 0,01$). среди мужчин, а в группе с сочетанной инфекцией у лиц мужского пола – генотипы СТ/ТТ (rs12979860) и ТG/GG (rs8099917) ($p < 0,001$). ВИЧ-инфицированные независимо от путей передачи (половой или инъекционный) чаще ($p < 0,001$), чем моноинфицированные-ВГС (с парентеральным или гемоконтактным путем), имели генотипы СС rs12979860 и ТТ rs8099917 и реже ($p < 0,001$) – СТ/ТТ rs12979860 и ТG/GG rs8099917 ($p < 0,05$). Генотип ТТ (rs8099917) чаще ($p < 0,001$) регистрировался у моноинфицированных с ВГС-1a/1b; а благоприятные генотипы СС ($p < 0,001$) и ТТ ($p < 0,01$) – у пациентов с сочетанной инфекцией при ВГС-3a. Такие результаты и в литературе не находят в настоящее время объяснений, что, возможно, связано с генотипами СС и ТТ, которые становятся предикторами инфицирования ВГС-3a, или с хронизацией при ВГС-3a, формируемой чаще при наличии этих генотипов. Выявленная активность инфекционного процесса ВГС-инфекции, определяющаяся активностью АлАТ ($> 5N$), преобладала у пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией при генотипах СС rs12979860 и ТТ rs8099917 и высокой ВН РНК ВГС независимо от генотипов по ИЛ-28В.

Данные о влиянии ПЕН гена ИЛ-28В на результаты ПВТ мы проанализировали в группе пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и у моноинфицированных ВГС при назначении Пег-ИФН- α или Ст-ИФН- α в комбинации с рибавирином в течение 48 недель. СВО был достигнут у пациентов с генотипом СС rs12979860 при назначении Ст-ИФН- α и Пег-ИФН- α моноинфицированным-ВГС у 80% и 67% и у лиц с сочетанной ВГС/ВИЧ инфекцией в 78% и 74% случаев, соответственно.

Проведенное нами исследование показало сопоставимость результатов вирусологического ответа (ВО) у пациентов, находящихся на комбинированном лечении пегилированными и стандартными ИФН- α в сочетании с рибавирином; вполне удовлетворительную их переносимость с возможностью модификации доз при возникновении НЯ. В исследовании участвовали 135 пациентов с ХГС и 48 с

сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, ранее не получавшие АРВТ и ПВТ ВГС-инфекции. Пациенты были подразделены на две группы в зависимости от схемы комбинированной ПВТ: 1-я – получала Пег-ИФН- α 2а в дозе 180 мкг/нед и рибавирин (в зависимости от массы тела), 2-я – стандартные ИФН- α 2b 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- α являлись сохранение оптимального баланса между противовирусной активностью и длительностью периода полувыведения простых альфа-ИФН, что связано с кинетикой взаимодействия вируса и ИФН- α – 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 играли возможность модификации дозы и стоимость. По исходным характеристикам группы были сравнимы между собой. Результаты по достижению СВО у моноинфицированных-ВГС были сопоставимы у 84,3% и 81,5% моноинфицированных-ВГС пациентов соответственно, с преобладанием ВО (82,4% и 65,7%, $p < 0,01$) при генотипе 1 на терапии пегилированной формой. ПВТ ХГС у ВИЧ-инфицированных пациентов при уровне CD4+Лф более 200 кл./мкл, с низкой и средней (до 50000 коп/мл) ВН РНК ВИЧ способствовала формированию СВО у 100% при лечении Ст-ИФН- α индукционным методом (генотипы 1а/1b, 2а/3а) и Пег-ИФН- α 2а (при генотипе 2а/3а), и у 53% (при генотипе 1а/1b).

НЯ при проведении ПВТ встречались приблизительно с одинаковой частотой вне зависимости от вида используемого ИФН- α и не требовали отмены терапии, за исключением преобладания аллергодерматозов (35% и 18%, $p < 0,01$) при лечении Пег-ИФН- α 2а и выпадения волос при применении стандартного ИФН- α (32% и 54%, $p < 0,05$). Реакции периферической крови на ПВТ были равнозначными в обеих группах на фоне лечения и через 24 нед наблюдения возвращались к исходным уровням, но у пациентов первой группы показатели лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов на фоне ПВТ были ниже по сравнению с показателями второй группы ($p < 0,05$ - $p < 0,001$).

Данных об оценке ВО на комбинированную ПВТ ХГС на 12 нед. лечения и наблюдения, а также получение СВО у пациентов с моно-ВГС и с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекциями различными формами ИФН-альфа и рибавирином в настоящее время нет. Было обследовано 216 пациентов с ХГС и с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, получавшие лечение Пег-ИФН- α 2а или Ст-ИФН- α индукционным методом в комбинации с рибавирином. Достижение СВО выявлялось с частотой в группе моноинфицированных (у 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 ИФН- α и рибавирина, у всех пациентов РВО был полным. Наблюдения в течение $7,5 \pm 0,11$ года за больными леченными Ст-ИФН- α и в

течение $6,5 \pm 0,11$ года – Пег-ИФН- $\alpha 2a$ показали, что ни у одного из пациентов, получивших СВО, не возникло рецидива, хотя часть пациентов находится в группах риска реинфекции. Полученные нами результаты указывает на достаточно высокую эффективность оценки сочетания РВО и ВО на 12 нед. наблюдения, которые явились предикторами СВО у пациентов с моно- и сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией при лечении ХГС различными формами ИФН- α и рибавирином, что возможно позволит прогнозировать отсутствие рецидивов в отдаленные сроки наблюдения.

Для решения задачи по выявлению прогностических значений цитокинов во взаимосвязи их с иммунными факторами в достижении ВО при проведении ПВТ (Пег-ИФН- $\alpha 2a$ в дозе 180 мкг подкожно еженедельно в комбинации с рибавирином, по массе тела) ХГС были исследованы 140 пациентов, подразделенных на 2 группы: первая – с сочетанной инфекцией ВГС/ВИЧ в которую вошли 59 человек, вторая состояла из 81 пациента с моноинфекцией ВГС. В группе с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией РВО был получен у 82% пациентов с 1a/1b и 96% пациентов с 2a/3a генотипами, что позволило получить СВО у 65% и 96% пациентов соответственно. В группе ВГС-моноинфекции РВО наблюдался у 84%, а СВО у 94% пациентов, у всех «неответчиков» имелся генотип 1. После окончания лечения ХГС 79,2% пациентов с сочетанной инфекцией и 90,6% моноинфицированных имели фиброз 0, что подтверждает антифибротический эффект ПВТ ХГС, показанный в ранее проведенных исследованиях [Романова Е.Б. и др., 2005; Гусев Д.А., 2007].

Изменения цитокинов у пациентов, ответивших на ПВТ ХГС, в обеих группах были сходными: снижение исходно повышенных уровней ИЛ-1 β , повышение исходно низких уровней ИФН γ и ИЛ-10, нормализация высоких уровней ИЛ-2.

У 13% пациентов группы с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и 9% пациентов группы ВГС-моноинфекции не были достигнуты РВО и СВО. В иммунном статусе ВГС-моноинфицированных пациентов, не ответивших на терапию, наблюдались значимые изменения показателей по сравнению с «ответчиками» – снижение уровней CD8+клеток ($p < 0,01$), абсолютных и относительных показателей НК-клеток: ($p < 0,001$) и ($p < 0,01$) соответственно. Изменения цитокинового статуса у этих пациентов характеризовались более ранним и выраженным снижением ИЛ-1 β ($10,64 \pm 5,01$ пкг/мл уже на 48 неделе лечения, что в 2 раза ниже показателей «ответчиков» на этом сроке), повышением уровней ИЛ-10 ($79,14 \pm 38,95$ пкг/мл; $p < 0,01$), ИФН γ ($550,95 \pm 189,50$ пкг/мл; $p < 0,01$). Вероятно, гиперактивная реакция на проводимую ПВТ с неадекватным выбросом цитокинов не позволила данной группе пациентов ответить на ПВТ.

Исследование показателей иммунного статуса пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией в зависимости от ответа на терапию выявило достоверно более низкие исходные показатели CD4+клеток - ($0,44 \pm 0,03$ кл/мкл; $p < 0,01$), ИРИ ($0,44 \pm 0,08$; $p < 0,01$) и В-лимфоцитов ($0,08 \pm 0,02$ кл/мкл; $p < 0,01$) у «неответчиков» по сравнению с «ответчиками». На фоне терапии и в периоде наблюдения имелась тенденция снижения CD4+Лф, ИРИ при более высоких значениях CD3+Лф и ЦТЛ.

Цитокиновый профиль у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией, не ответивших на ПВТ, отражал изменения клеточного иммунитета и характеризовался исходно более низкими уровнями цитокинов по сравнению с показателями «ответчиков» (ИФН γ - $0,16 \pm 0,01$ пкг/мл; $p < 0,001$, ИЛ-1 β – $31,86 \pm 5,65$ пкг/мл; $p < 0,05$, ИЛ-10 – $5,29 \pm 1,49$ пкг/мл; $p < 0,01$), которые оставались монотонно низкими на различных сроках лечения и наблюдения. Отсутствие динамики 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 и не дает адекватного ответа на внешние стимулы, как ПВТ. Подобная динамика в совокупности с изменениями цитокинов может свидетельствовать о сдвиге клонов Т-хелперов в сторону 1-го субкласса, опосредующего противовирусный эффект, который также достоверно отмечался и в отношении снижения РНК ВИЧ в течение лечения, эти данные позволяют сделать вывод о достоверном иммуномодулирующем эффекте ПВТ ХГС в отношении субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4+, CD8+), НК-клеток.

Показатель СОЭ также отражает активацию иммунитета и соответствует уровню воспалительных цитокинов. Некоторые исследования показали, что уровни СОЭ могут быть использованы для мониторинга клинического, иммунологического и вирусологического статуса ВИЧ-инфицированных, другие авторы с этим не согласны [Kapiga S.H. et al., 2000; Ndakotsu M.A. et al., 2009; Vázquez E.G. et al., 2001]. Крупных исследований по изучению СОЭ как независимого показателя [Lowe D.M., 2010] или по его соответствию с уровнем цитокинов ни при ВГС-инфекции, ни при сочетанной инфекции ВГС/ВИЧ не проводилось. У пациентов определяли корреляционную связь цитокинов (ИЛ-1 β и ИФН- γ), изменения которых на фоне ПВТ были наиболее выраженными, с уровнем СОЭ в группах, ответивших и не ответивших на ПВТ ХГС. И в группе ВГС-моноинфицированных и у пациентов с сочетанной инфекцией до лечения уровень СОЭ ($p > 0,05$) не отличался от показателя здоровых лиц, с 4 нед. лечения по 4 нед. наблюдения отмечались достоверные ($p < 0,05$ – $p < 0,001$) повышение показателя по сравнению с данными до начала ПВТ. На 24-й нед. наблюдения показатель СОЭ не отличался от исходных данных ($p > 0,05$). В группе пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией достоверная умеренная прямая связь определялась у «ответчиков» между показателем ИЛ-1 β и СОЭ на 4 неделе лечения ($r = 0,412$; $p < 0,001$) и 24 неделе наблюдения ($r = 0,401$; $p < 0,001$); у не ответивших на лечение пациентов были выявлены достоверные обратные связи умеренной силы с 4 недели лечения по 24 наблюдения. Между ИФН γ и числом СОЭ у ответивших на ПВТ достоверная прямая связь определялась с 24 недели лечения до срока СВО. Высокие показатели ИФН γ имели умеренную прямую связь с уровнем СОЭ, а низкие уровни ИФН γ – достоверную обратную связь средней силы с уровнем СОЭ с 48 недели лечения – 24 недели наблюдения. В группе моноинфицированных – между значениями ИЛ-1 β и СОЭ достоверная умеренная прямая связь определялась у «ответчиков» 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 недели лечения – 4 недели наблюдения. Между ИФН γ и числом СОЭ у ответивших на ПВТ достоверная прямая связь определялась на 4 неделе наблюдения до срока СВО, высокие показатели ИФН γ имели умеренную прямую связь с СОЭ; низкие показатели ИФН γ имели достоверную обратную связь средней силы с СОЭ с 48 недели лечения по 24 неделе наблюдения.

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 γ , ИЛ-1 β и ФНО-альфа по сравнению с данными здоровых и ответившими на лечение на фоне низких значений CD3+, НК-клеток и уровня АлАТ. Этим было обосновано назначение в группе "неответчиков" с ВГС-1b (все пациенты имели неблагоприятные генотипы по ИЛ-28В) препаратов сопровождения - рекомбинантного ИЛ-1 β и ИФН γ в схему повторной ПВТ (Ст-ИФН- α 2b и рибавирин), по схемам: ИФН- α 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 β п/к по 0,005 мкг/кг через день в течение 12 недель или ИФН γ внутримышечно по 500000 МЕ через день в течение 24 недель. НЯ препарата ИЛ-1 β определялись преимущественно умеренной лихорадочной реакцией и местным болевым синдромом у всех пациентов, 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- α и достичь СВО у 44,4% пациентов (наилучший ответ был у больных с частичным ответом на первичную ПВТ – 60%). Наряду со стабильным уровнем нейтрофилов в пределах уровня здоровых на фоне приёма ИЛ-1 β у пациентов с СВО восстанавливалось число 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).

В процессе ПВТ (Пег-ИФН- α 2a 180 мкг/нед. и рибавирин) у моноинфицированных-ВГС и пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией наблюдалось снижение числа тромбоцитов от 20% до 35% по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$) и показателями больных, получавших Ст-ИФН- α (индукционный метод) и рибавирин ($p < 0,05$ - $p < 0,001$) на всех сроках контроля. Основным механизмом развития тромбоцитопении при назначении интерферонов — разрушение тромбоцитов – комплементопосредованный лизис. В работах А.В. Ягоды, П.В. Корой П.В. [2006], Н.Ю. Пшеничной и соавтр., [2013] был установлен высокий риск развития тромбоцитопении у пациентов с ХГС при наличии репликативной фазы заболевания, генотипа 1 HCV, ВН < 200000 МЕ/мл и повышении активности АлАТ при отсутствии связи с выраженностью фиброза печени. В исследовании IDEAL, где сравнивалась эффективность 2 режимов ПВТ Пег-ИФН- α 2b (1,0 мкг/кг/нед и 1,5 мкг/кг/нед) и Пег-ИФН- α 2a (180 мкг/нед) в сочетании с рибавирином в течение 48 недель было показано, что степень

снижения уровня тромбоцитов была более значительной во второй группе по сравнению с первой.

Мы провели сравнительный анализ уровня тромбоцитов при проведении комбинированной терапии различными формами ИФН- α и рибавирином у пациентов с генотипом 1 (1a, 1b, 1a+1b) на стадиях F0-F2 (диапазон 2,8 – 8,6 кПа) по METAVIR с учетом активности инфекционного процесса. В результате проведенной ПВТ Пег-ИФН- α 2a 180 мкг/нед или ИФН- α 2b (индукционный метод) в сочетании с рибавирином, все пациенты достигли СВО. Уровень тромбоцитов оценивался до начала терапии, через 4, 24, 48 недели лечения и 24 нед. наблюдения.

В обеих группах при 1b генотипе ($p < 0,01$) по сравнению с генотипами (1a и 1a+1b) и высокой ВН РНК ВГС ($p < 0,001$) уровни тромбоцитов был достоверно ниже исходно и на протяжении комбинированного лечения, но не достигали уровней требующих снижения дозы препаратов. У женщин с генотипом 1b в возрастных категориях от 30 до 39 и от 40 до 49 лет показатели тромбоцитов до ПВТ, через 4, 24, 48 нед. были ниже ($p < 0,01$ – $p < 0,001$), чем у женщин от 20 до 29 лет. При сравнении значений тромбоцитов между группами их уровни оказались выше ($p < 0,05$ – $p < 0,001$) на сроках ПВТ (4-48 нед.) у тех пациентов, которые получали Ст-ИФН- α 2b по основным критериям сравнения (пол, субтипы 1 генотипа HCV, ВН РНК ВГС).

Таким образом, у пациентов с генотипом ВГС-1 (1a, 1b, 1a+1b), фиброзом F0-F2, тромбоцитопения не требовала снижения дозы препаратов или их отмены, независимо от получаемых видов ИФН- α . Прогностическими критериями, указывающими на высокую вероятность возникновения тромбоцитопении в обеих группах на фоне ПВТ явились женский пол (возраст от 30 до 50 лет, все с генотипом 1b), высокая ВН РНК ВГС (> 400000 Ме/мл) и 1b генотип.

В нашем исследовании легкая степень ($1,0$ – $1,3 \cdot 10^3$ /мкл) нейтропении (НП) определялась у 26% и у 26,2% больных, средняя ($0,75$ – $0,99 \cdot 10^3$ /мкл) - у 14,9% и 13,1%; тяжелая ($0,5$ – $0,75 \cdot 10^3$ /мкл) - у 10% и 6,2%; крайне тяжелая ($< 0,5 \cdot 10^3$ /мкл) - у 4,5% и 1,5% ($p < 0,01$) на фоне ПВТ до 12 нед. лечения, соответственно у получавших Пег-ИФН- α 2a (первая группа) и Ст-ИФН- α 2b индукционным методом (вторая группа) в комбинации с рибавирином. Таким образом, развитие НП на ранних сроках ПВТ наблюдалась с одинаковой частотой у больных, получавших Ст-ИФН- α и находящихся на лечении пегилированной формой, за исключением крайне тяжелой степени, которая достоверно ($p < 0,01$) чаще определялась в первой группе. Число лейкоцитов во второй группе на сроках 4, 12 и 48 недель снижались на 24% ($p < 0,001$), 23% ($p < 0,001$) и 16% ($p < 0,05$), тогда как в первой группе – на 50% ($p < 0,001$) в соответствующие сроки. При этом бактериальные осложнения (лакунарная ангина, акне вульгарис, отит, гнойный ринит, острый пиелонефрит, абсцесс молочной железы, бронхит) диагностировали у 18% пациентов 1 группы и у 26% второй, которые свидетельствовали о подавлении фагоцитарных механизмов защиты организма на фоне развивающейся НП во время проведения ПВТ. На фоне лечения наряду с лейкопенией и НП имело место уменьшение значений ФАН и ФЧ, являющееся наиболее информативными для оценки фагоцитарного звена

иммунитета. Глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) - препарат «ликопид» по структуре представляет собой полусинтетический аналог мурамилпептидов с дополнительным сахарным остатком (N-ацетилглюкозамин). 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. ГМДП был назначен 36 пациентам в начале лечения (1-4 месяцы ПВТ), так как именно на ранних сроках наблюдалось развитие НП у больных, получавших и Пег-ИФН- α 2а и Ст-ИФН- α . Успех лечения во многом определяется достижением БВО или снижением уровня РНК ВГС в крови в первые месяцы терапии, чему способствуют адекватно назначенные дозы и кратность препаратов для поддержания супрессии вирусной репликации, но возникновение НП нередко приводит к необходимости снижения дозы или отмены противовирусных препаратов. Так, по данным международных исследований НП послужила поводом для модификации доз у 6-8% больных при применении ИФН- α и рибавирина и у 18-21% при применении Пег-ИФН- α и рибавирина согласно критериям, рекомендованным к широкому клиническому применению [Hadziyannis S. et al., 2004; Pockros P., et al., 2004]. У пациентов с ХГС, находящихся на ПВТ после курса ГМДП наблюдалось увеличение уровня лейкоцитов и нейтрофилов ($p < 0,001$); наряду с этим препарат восстанавливал ФАН до уровня здоровых лиц, повышал ФЧ ($p < 0,01$), стимулировал функционально-метаболическую активность нейтрофилов в спонтанном варианте НСТ-теста ($p < 0,05$) на фоне сохранения их резервных возможностей (в индуцированном НСТ-тесте) и снижения комплементарной активности сыворотки, вероятно, за счет повышенного потребления компонентов комплемента. Такие результаты определялись способностью ГМДП активировать иммунную систему, что связано в свою очередь, с наличием в цитоплазме иммунокомпетентных клеток специфических NOD2-рецепторов из группы паттернраспознающих рецепторов врожденного иммунитета, которые обнаруживаются в основном в фагоцитирующих клетках – моноцитах/макрофагах, гранулоцитах и дендритных клетках, обеспечивающих начальные и конечные фазы иммунного ответа.

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 γ и ИЛ-2, снижение ИЛ-1 β), 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 γ , ИЛ-1 β 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 HCV-3a 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 иммуномодулирующим 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- α , так и при Пег-ИФН- α 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 γ и ИЛ-10, снижением ИЛ-1 β) и коррелирующего с ними интегрального показателя воспаления СОЭ в достижении СВО.

6. Включение цитокиновых препаратов ИЛ-1 β и ИФН γ 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- α , тогда как при назначении Пег-ИФН- α 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- α и Пег-ИФН- α 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/м²); 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- α 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- α 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 β , ИЛ-10 и ИФН γ , 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 β и ИФН γ 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- α 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-

1β п/к по 0,005 мкг/кг через день в течение 12 недель или ИФНγ внутримышечно по 500 000 МЕ через день в течение 24 недель.

4. Основным показанием для назначения глюкозаминилмурамилди-пептида в таблетках является среднетяжелая степень нейтропении, которая развивается на "ранних" сроках ПВТ ХГС (до 12 нед. ПВТ) индукционными дозами Ст-ИФН-α и Пег-ИФН-α; 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 – 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 и с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией и повышению ее качества.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Гематологическая безопасность пегилированных интерферонов в сравнении со стандартными / В. Х. Фазылов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 6. – С. 96-99.**
2. Гольц М. Л. Оценка степени фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом в зависимости от вирусной нагрузки и генотипа HCV / М.Л. Гольц, Э.Р. Манапова // Материалы XIV Всерос. науч.-прак. конф. «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2009. – С. 55-56.
3. Гольц М. Л. Динамика показателей цитокинового статуса у больных ХГС и коинфекцией ХГС/ВИЧ при проведении комбинированной противовирусной терапии / М. Л. Гольц, Э. Р. Манапова, А. Т. Бешимов // Материалы XVI Всерос. науч.-прак. конф. «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2011. – С. 49.
4. Динамика цитокинового профиля у коинфицированных ХГС/ВИЧ пациентов при проведении комбинированной противовирусной терапии ХГС / В. Х. Фазылов [и др.] // Материалы 14-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2012» в журнале «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – 2012. – № 2-3. – С. 94.

5. **Клинико-иммунологический и цитокиновый профиль у пациентов ВИЧ-инфекцией на ранних сроках заболевания при различных путях инфицирования / В. Х. Фазылов [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 35-40.**
6. **Коррекция нейтропении и нарушений функциональной активности нейтрофилов при проведении противовирусной терапии хронического гепатита С / В. Х. Фазылов [и др.] // Инфекционные болезни – 2012. – Т. 10, № 1 (10) – С. 80-83.**
7. Манапова Э. Р. Сравнительный анализ генотипов интерлейкина-28В у пациентов при моно-НСV и НCV/HIV сочетанной инфекциях / Э. Р. Манапова, В. Х. Фазылов, А. Т. Бешимов // Материалы Междунар. науч.-прак. конф. по военной медицине: тезисы докл. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 248.
8. Манапова Э. Р. Изучение цитокинов в крови на ранних сроках инфицирования вирусом иммунодефицита человека / Э. Р. Манапова, А. Т. Бешимов, М. Л. Гольц // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, прилож. № 1. – С. 228.
9. Манапова Э. Р. Лазеротерапия в комплексном лечении хронического вирусного гепатита С при коинфекции с ВИЧ у наркозависимых / Э. Р. Манапова, В. Х. Фазылов // Материалы X Всероссийской науч.-прак. конф. «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2005. – С. 78.
10. Манапова Э. Р. Оценка нежелательных явлений противовирусной терапии при хроническом вирусном гепатите С / Э. Р. Манапова, М. Л. Гольц // Науч. конф. молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии-2009»: тез. докл. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 22.
11. Манапова Э. Р. Оценка прогностического значения вирусологического ответа в соотношении с ответом на 12 неделе наблюдения, как предиктора стойкого вирусологического ответа напротивовирусную терапию хронического гепатита С / Э. Р. Манапова, В. Х. Фазылов, М. Л. Гольц // Материалы межрегиональной науч.-прак. конф. «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания». – Краснодар, 2013. – С. 67-68.
12. Манапова Э. Р. Побочные эффекты комбинированной противовирусной терапии НCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных / Э.Р. Манапова, Э.И. Хайрутдинова // Материалы конф. «Актуальные вопросы инфекционной патологии-2007». – Санкт-Петербург, 2007. – С. 18.
13. Манапова Э. Р. Поиск возможных предикторов стойкого вирусологического ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С у пациентов с моно- и сочетанной ХГС/ВИЧ-инфекцией / Э. Р. Манапова, В. Х. Фазылов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, вып. 3. – С. 107-108.
14. **Манапова Э.Р. Поиск возможных предикторов стойкого вирусологического ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С/Э.Р. Манапова, В.Х. Фазылов// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 63-67.**

15. Манапова Э. Р. Показатели цитокинов у пациентов на ранних сроках инфицирования ВИЧ / Э. Р. Манапова, А. Т. Бешимов, М. Л. Гольц // *Материалы Всерос. межвуз. науч.-прак. конф. молодых ученых и студентов, посвящ. 80-летию медико-профилактического факультета.* – Казань, 2011. – С. 23-24.
16. Манапова Э. Р. Показатели цитокинового и иммунного статуса у больных хроническим вирусным гепатитом С при проведении комбинированной анти-НСV терапии / Э. Р. Манапова, А. Т. Бешимов, М. Л. Гольц // *Материалы юбил. науч.-прак. конф., посвящ. 85-летию каф. инфекционных болезней КГМУ, Казань :КГМУ, 2010.* – С. 20.
17. Манапова Э. Р. Цитокиновый статус на ранних сроках инфицирования ВИЧ / Э. Р. Манапова, М. Л. Гольц, А. Т. Бешимов // *Науч. конф. молодых ученых «Актуальные вопросы инфекционной патологии-2011» : тезисы докл.* – Санкт-Петербург, 2011. – С. 21.
18. Манапова Э. Р. Цитокиновый статус у больных хроническим гепатитом С и коинфекцией гепатитом С и вирусом иммунодефицита человека при проведении комбинированной противовирусной терапии / Э. Р. Манапова, А. Т. Бешимов, М. Л. Гольц // *Инфекционные болезни.* – 2011. – Т. 9, прилож. № 1. – С. 229.
19. 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, вып. 4 – С. 30-32.
20. **Определение вариантов полиморфизма гена интерлейкина-28В у пациентов с сочетанной инфекцией ХГС/ВИЧ / В. Х. Фазылов [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* – 2013. – № 3. – С. 29-32.**
21. **Опыт клинической диагностики ВИЧ-инфекции в условиях профильного стационара / В. Х. Фазылов [и др.] // *Казанский медицинский журнал.* – 2013. – № 1. – С. 30-34.**
22. **Опыт применения цитокиновых препаратов в комплексной противовирусной терапии хронического гепатита С / В. Х. Фазылов [и др.] // *Российский иммунологический журнал.* – 2012. – Т. 6 (14), № 3 (1). – С. 152-154.**
23. Особенности клинико-иммунологического цитокинового профиля пациентов с ВИЧ-инфекцией на ранних сроках заболевания при различных путях инфицирования / В. Х. Фазылов [и др.] // *Материалы VII Ежегодного Всерос. конгресса по инфекционным болезням с международным участием.* – Москва, 2015. – С. 342.
24. Сравнительная оценка нежелательных явлений противовирусной терапии у пациентов с хроническим вирусным гепатитом / С. В. Ткачева [и др.] // *Материалы юбил. науч.-прак. конф., посвящ. 85-летию каф. инфекционных болезней Казанского государственного медицинского университета «Актуальные вопросы инфектологии».* – Казань : КГМУ, 2010. – С. 21.

25. Сравнительная характеристика нежелательных явлений на противовирусную терапию у пациентов с хроническим гепатитом С / Д. Ш. Еналеева [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 41-44.
26. Сравнительный анализ распределения генотипов интерлейкина-28В у больных хроническим гепатитом С, ВИЧ-инфекцией и при их сочетании / В. Х. Фазылов [и др.] // Инфекционные болезни – 2015. – Т. 13, № 1 – С. 15-19.
27. Сравнительный анализ распределения генотипов интерлейкина-28В у моноинфицированных пациентов хроническим гепатитом С и в сочетании с ВИЧ-инфекцией / В. Х. Фазылов [и др.] // Материалы VII Ежегодного Всерос. конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 2015. – С. 343.
28. Сравнительный анализ аллелей гена интерлейкина-28В у пациентов при хроническом гепатите С и его сочетании с ВИЧ-инфекцией / В. Х. Фазылов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 316-320.
29. Фазылов В. Х. Индукционный метод противовирусной терапии при хроническом гепатите С с использованием отечественных препаратов / В.Х. Фазылов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 93-94.
30. Фазылов В. Х. Противовирусная комбинированная терапия HCV-инфекции у ВИЧ-инфицированных / В. Х. Фазылов, Э.Р. Манапова, Э.И. Хайрутдинова // Практическая медицина. – 2006. – № 4 (18). – С. 29-30.
31. Фазылов В. Х Ранний вирусологический ответ и отсутствие HCV-РНК в ПЦР на 12 неделе наблюдения после комбинированной терапии хронического гепатита С как предикторы стойкого вирусологического ответа у пациентов с ХГС / В. Х. Фазылов, Э.Р. Манапова, М. Л. Гольц // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 71-72.
32. Фазылов В. Х. Распространенность полиморфизма гена ИЛ-28 у моно - и коинфицированных ХГС/ВИЧ / В. Х. Фазылов, Э.Р. Манапова, С. В. Ткачева // II Научно-практическая конференция по проблемам инфекционных заболеваний : тезисы докл. – Ташкент, 2012. – С.62-63.
33. Фазылов В. Х. Динамика показателей цитокинового и иммунного статуса у больных хроническим вирусным гепатитом С при проведении комбинированной анти-HCV терапии / В. Х. Фазылов, Э. Р. Манапова, М. Л. Гольц // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 120.
34. Фазылов В. Х. Динамика цитокинового профиля у коинфицированных ХГС/ВИЧ- пациентов при проведении комбинированной противовирусной терапии ХГС / В. Х. Фазылов, [и др.] // Материалы 14-го Междунар. Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург-Гастро-2012» в журнале «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». –2012. – № 6 – С. 94.
35. Фазылов В. Х. Комбинированная противовирусная терапии хронического гепатита С отечественными препаратами / В. Х. Фазылов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 106-107.
36. Фазылов В. Х. Комбинированная противовирусная терапия больного циррозом печени в исходе хронического гепатита / В. Х. Фазылов, Э.Р. Манапова //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, приложение № 33. – С. 15.

37. Фазылов В. Х. Коррекция нейтропении при проведении противовирусной терапии хронического гепатита С / В. Х. Фазылов, Я. Р. Мангушева, Э.Р. Манапова // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, приложение № 1. – С. 239.

38. Фазылов В. Х. Опыт комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С / В. Х. Фазылов, С. В. Ткачева, Э. Р. Манапова // Журнал инфекционной патологии – 2012. – Т. 19, № 1-2. – С. 34-36.

39. Фазылов В. Х. Опыт комбинированной терапии хронического гепатита С / В. Х. Фазылов, Э. Р. Манапова, С. В. Ткачева // Журнал инфекционной патологии. – 2012. – Т. 19, № 1-2. – С. 34-36.

40. Фазылов В. Х. Опыт применения различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с неблагоприятными генотипами по интерлейкину-28В / В. Х. Фазылов, С. В. Ткачева, Э. Р. Манапова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, вып. 3. – С. 119-120.

41. Фазылов В. Х. Оценка уровня тромбоцитов у пациентов с хроническим гепатитом С (генотип1) при проведении комбинированной противовирусной терапии / В. Х. Фазылов, Э.Р. Манапова, С. Ф. Хафизова // VIII Российская научно-практическая конференция с междунар. участием «Вирусные гепатиты : эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика» в журнале «Мир вирусных гепатитов». – 2009. – № 3. – С. 11.

42. Фазылов В. Х. Применение лазеротерапии в комплексном лечении хронического вирусного гепатита С при коинфекции с ВИЧ у наркозависимых / В. Х. Фазылов, Э.Р. Манапова // Материалы 7-го Междунар. Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2005» в журнале «Гастроэнтерология Санкт-Петербурга». – 2005. – №11 – С. 85.

43. Фазылов В. Х. Применение рекомбинантного интерлейкина-1β (Беталейкин®) в комплексной противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с генотипом 1, не ответивших на предшествующее лечение / В. Х. Фазылов, С. В. Ткачева, Э. Р. Манапова // Материалы Междунар. науч.-прак. конф. по военной медицине : тезисы докл. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 256.

44. Фазылов В. Х. Применение рекомбинантного интерлейкина-1β в качестве терапии сопровождения при проведении ПВТ пациентов ХГС, не ответивших на предыдущее лечение / В. Х. Фазылов, С. В. Ткачева, Э. Р. Манапова // Инфекционные болезни – 2014. – Т. 12, № 3 – С. 18-23.

45. Фазылов В. Х. Применение рекомбинантного интерлейкина-1β в лечении хронического гепатита С у пациентов, не ответивших на первичную противовирусную терапию / В. Х. Фазылов, С. В. Ткачева, Э. Р. Манапова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 10 (110) – С. 64-69.

46. Фазылов В. Х. Применение цитокиновых препаратов в комплексном противовирусном лечении хронического гепатита С у пациентов, не ответивших на предыдущую терапию / В. Х. Фазылов, С. В. Ткачева, Э. Р. Манапова // Материалы

межрегиональной науч.-прак. конф. «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания». – Краснодар, 2013. – С. 99-100.

47. Фазылов В. Х. Ранний вирусологический ответ и отсутствие HCV-РНК в ПЦР на 12 неделе наблюдения после комбинированной терапии хронического гепатита С как предикторы стойкого вирусологического ответа у пациентов с ХГС / В. Х. Фазылов, Э. Р. Манапова, М. Л. Гольц // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 71-72.

48. Фазылов В. Х. Сравнительная характеристика нежелательных явлений на противовирусную терапию у пациентов с хроническим гепатитом С / В. Х. Фазылов [и др.] // Материалы юбил. науч.-прак. конф. с междунар. участием «Актуальные проблемы современной инфектологии» в «Журнале инфекционной патологии». – 2011. – Т. 18, № 3-4. – С. 70.

49. Фазылов В. Х. Сравнительная характеристика ответа на 4 неделе наблюдения у пациентов с моно - и коинфекцией ХГС/ВИЧ как предиктора стойкого вирусологического ответа при комбинированной терапии хронического гепатита С / В. Х. Фазылов [и др.] // Материалы юбил. науч.-прак. конф. с междунар. участием «Актуальные проблемы современной инфектологии» в «Журнале инфекционной патологии». – 2011. – Т. 18, № 3-4. – С. 85.

50. Фазылов В. Х. Цитокиновый статус и показатели СОЭ на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов / В. Х. Фазылов, Э. Р. Манапова // Инфекционные болезни – 2013 – Т. 11, № 4 – С. 19-22.

51. Фазылов В. Х. Эффективность различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с неблагоприятными генотипами по интерлейкину-28В / В. Х. Фазылов, С. В. Ткачева, Э. Р. Манапова // Практическая медицина – 2014. – № 7 (83). – С. 23-26.

52. Фазылов В. Х. Опыт применения российских препаратов для лечения хронического вирусного гепатита С у ВИЧ-инфицированного / В. Х. Фазылов, Э.Р. Манапова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, приложение № 29. – С. 34.

53. Характеристика нежелательных явлений противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С / С. В. Ткачева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 1, прилож. № 37. – С. 23.

54. Хронический гепатит С : комбинированная терапия при неэффективности первичного противовирусного лечения: пособие для врачей / Ю. В. Лобзин [и др.]; под ред. Ю. В. Лобзина, К. В. Жданова, А. С. Симбирцева. – СПб, 2013. – 40 с.

55. Цитокиновый профиль пациентов на ранних сроках инфицирования вирусом иммунодефицита человека / В. Х. Фазылов [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6 (14), № 3 (1). – С. 150-152.

56. Цитокиновый статус у больных хроническим вирусным гепатитом С при проведении комбинированной анти-HCV терапии / В. Х. Фазылов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, приложение №1. – С. 334-335.

57. Цитокиновый статус у больных хроническим вирусным гепатитом С при проведении комбинированной анти-НСV терапии / М. Л. Гольц [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2013. – № 4. – С. 25-29.
58. Цитокины как маркеры функциональной активности иммунокомпетентных клеток у ВГС/ВИЧ пациентов при проведении комбинированной противовирусной терапии ХГС / В. Х. Фазылов [и др.] / ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 4. – С. 52-57.
59. Эффективность и безопасность тройной терапии с использованием рекомбинантного интерлейкина-1бета, рекомбинантного интерферона-альфа 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. – № 4 (4). – С. 81-89.
60. Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов, не ответивших на предыдущее лечение, с учетом генотипирования по интерлейкину-28В / В. Х. Фазылов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 1. – С. 28-31.

Список сокращений

- АлАТ – аланинаминотрансфераза
 АРВТ – антиретровирусная терапия
 БВО – быстрый вирусологический ответ
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
 ЗППП – заболевания передаваемые половым путем
 ИФА – иммуноферментный анализ
 ИРИ – иммунорегуляторный индекс
 ,ЛЦР – полимеразная цепная реакция
 ПВТ – противовирусная терапия
 Пег-ИФН- α – пегилированный интерферон альфа
 ПЕН – полиморфизм единичных нуклеотидов
 РВО – ранний вирусологический ответ
 РНК – рибонуклеиновая кислота
 СВО – стойкий вирусологический ответ
 СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита
 ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты
 CD4 – маркер Т-хелперов
 CD8 – маркер цитотоксических Т-лимфоцитов
 НК – натуральные киллеры
 Th1 – Т-хелперы 1-го типа
 Th2 – Т-хелперы 2-го типа