



## МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

**В.В. Масляков, М.С. Аристанбекова**

Медицинский университет «Реавиз», Россия, 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, 227

*Разработана система прогнозирования характера фиброзного процесса у больных, коинфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусным гепатитом С (ВГС), и оценена ее эффективность с позиций особенностей противовирусной терапии инфекционного процесса.*

*В исследование вошли 459 больных с верифицированным диагнозом коинфекции ВИЧ / ВГС, которые в течение года наблюдались в Государственном учреждении здравоохранения «Саратовский областной центр профилактики и борьбы со СПИД». Среди пациентов преобладали мужчины в возрастной группе моложе 36 лет. У 72–78 % больных были диагностированы стадии 3–4А ВИЧ-инфекции. Остальные пациенты находились на стадиях 4Б–4В. 32 % больных проводилась только антиретровирусная терапия с использованием комбинации препаратов из групп нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы и ингибиторов интегразы в различных сочетаниях. 14 % коинфицированных ВИЧ и вирусным гепатитом С получали только противовирусную терапию, направленную на вирусный гепатит С, на основе пегилированного интерферона  $\alpha$  и рибавирина или препаратов прямого действия – софосбувира и дактасвира. 19 % пациентов назначалась как противовирусная терапия, направленная на лечение гепатита С, так и антиретровирусная терапия.*

*В результате проведенных исследований установлены критерии риска прогрессирующего течения фиброза печени, к которым отнесены: показатель эластометрии печени, число CD3+CD4+ клеток в крови, иммунорегуляторный индекс. На основе полученных данных разработан интегральный показатель оценки количественных критериев риска для случаев первичного обращения больного или его кратковременного наблюдения.*

**Ключевые слова:** коинфекция ВИЧ / ВГС, инфекционный процесс, прогрессирующий фиброз печени, эластометрия, субпопуляции Т-лимфоцитов, противовирусная терапия, индекс высокого риска, критерии риска.

Коинфекция вируса иммунодефицита человека и вирусного гепатита С (ВИЧ / ВГС) имеет не только более тяжелое течение, но и в значительной степени определяет летальность среди пациентов за счет быстрого прогрессирования поражения печени. Отмечено также, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с гепатитом С повышается риск внепеченочных проявлений [1] и гепатотоксического эффекта антиретровирусных (АРВ) препаратов [2]. В связи с этим на первый план выступает проблема прогнозирования прогрессирующего течения фиброза печени, а также лечения хронического гепатита С (ХГС), развивающегося у больных, коинфицированных ВИЧ / ВГС. В последние годы появилась новая стратегия, касающаяся лечения ХГС именно при коинфекции ВИЧ / ВГС. До настоящего времени единственным способом противовирусной терапии ХГС служила комбинация пегилированного рекомбинантного интерферона  $\alpha$  (ИФН $\alpha$ ) и рибавирина, схема использования которой зависела от генотипа ВГС. Этот способ лечения связан с развитием многочисленных по-

бочных эффектов. Довольно значительной когорте больных, страдающих нейropsychическими или сердечно-сосудистыми расстройствами, лечение интерферонами было противопоказано [3, 4]. Применение этой схемы приводит к развитию устойчивого вирусологического ответа примерно только у 40 %, если речь идет о пациентах, коинфицированных ВИЧ и ВГС [5].

В 2011 г. началась эра внедрения новых противовирусных препаратов прямого действия на ВГС. В инфекционную практику были введены ингибиторы NS3/4A протеаз ВГС (телапревир и боцепревир) для лечения ВГС-инфекции, вызванной генотипом 1 вирусного возбудителя, в комбинации с пегилированным интерфероном  $\alpha$  и рибавирином [6, 7]. По мере развития этого направления появились препараты с более широким спектром механизмов воздействия на ВГС, которые позволяли их применение без использования ИФН [8]. Однако возникла новая проблема – возможность взаимодействий между антиретровирусными агентами и препаратами прямого действия для лечения ВГС-инфекции [9].

© Масляков В.В., Аристанбекова М.С., 2020

**Масляков Владимир Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе (e-mail: maslyakov@inbox.ru; тел.: 8 (903) 023-71-69; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1788-0230>).

**Аристанбекова Майра Садыковна** – аспирантка кафедры клинической медицины (e-mail: saratov@reaviz.ru; тел.: 8 (4952) 74-27-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2119-5225>).

Решение всех этих проблем, чрезвычайно актуальных для современной инфектологии, поставило перед клинической медициной еще одну задачу: создание системы четкого прогнозирования прогрессирующего характера фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС. В основе – существующие диагностические методы, цель – последующая разработка показаний для назначения адекватных методов лечения. В настоящее время не вызывает сомнений, что ВГС-инфекция значительно быстрее прогрессирует у ВИЧ-инфицированных лиц [10, 11], поскольку ВИЧ-инфекция многократно (в 2–5 раз) увеличивает частоту перехода острого гепатита С в хроническую форму, способствует развитию цирроза печени, гепатоклеточной карциномы, декомпенсации печени вплоть до полной потери ее жизненно важных функций [12]. При этом около 60 % летальных исходов при коинфекции ВИЧ / ВГС связаны именно с поражением печени [13]. Сложность проблемы оценки эффективности противовирусной терапии при коинфекции ВИЧ / ВГС может быть связано и с тем обстоятельством, что антиретровирусные и анти-ВГС-препараты могут взаимодействовать между собой [9, 14–20]. Была создана система выявления высокого риска прогрессирующего течения фиброза печени у больных с коинфекцией ВИЧ / ВГС, включающая разработку количественного интегрального показателя для оценки риска, а также алгоритма его расчета и использования для проведения антиретровирусной и анти-ВГС-терапии.

**Цель исследования** – разработать систему прогнозирования характера фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, и оценить ее эффективность с позиций особенностей противовирусной терапии инфекционного процесса.

**Материалы и методы.** В течение года под наблюдением в Государственном учреждении здравоохранения «Саратовский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» находились 459 больных с верифицированным диагнозом коинфекции ВИЧ / ВГС. Критериями отбора пациентов в исследование служили: верифицированный диагноз ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С; отсутствие этиотропной терапии по поводу ВГС на момент исследования; 3–4В стадии ВИЧ-инфекции в соответствии с классификацией В.И. Покровского; наличие у больных наркотической зависимости разной степени выраженности; возраст от 25 до 57 лет; информированное согласие на обследование.

Критерии исключения пациентов из исследования: наличие тяжелых сопутствующих соматических и психических заболеваний, ожирение; сопутствующие аутоиммунные и аллергические заболевания, принадлежность к группе часто и длительно болеющих; наличие вирусных гепатитов другой этиологии (не ХГС), аутоиммунного гепатита, лекарственных поражений печени, стеатоза печени; отказ от участия в исследовании. Среди пациентов преобладали мужчины в возрастной группе моложе

36 лет. У 72–78 % больных были диагностированы стадии 3–4А ВИЧ-инфекции, остальные пациенты находились на стадиях 4Б–4В. Около 67 % поражены генотипом 1b ВГС, 1 % – генотипом 2a, а остальные – генотипом 3. Всем пациентам в течение всего срока наблюдения проводилась транзитная эластометрия печени, результаты которой выражались в кПа. Стадии фиброзного процесса оценивались в соответствии со шкалой METAVIR. По исходным данным у 40 % больных фиброзных изменений в печени не наблюдалось (стадия F0), у 20 % отмечен дебют фиброзного процесса (стадия F1), 16 % пациентов находились на стадии значимого фиброза печени (стадия F2), 8 % – на стадии выраженного фиброза (стадия F3), у 16 % больных развился цирроз печени (стадия F4). 35 % наблюдаемых пациентов противовирусной терапии не получали. 32 % больных проводилась только антиретровирусная терапия с использованием комбинации препаратов из групп нуклеозидных и нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы и ингибиторов интегразы в различных сочетаниях. 14 % коинфицированных ВИЧ / ВГС получали только противовирусную анти-ВГС-терапию на основе пегилированного интерферона  $\alpha$  и рибавирина или препаратов прямого действия – софосбувира и даклатасвира. 19 % пациентов назначалась как противовирусная анти-ВГС, так и антиретровирусная терапия. Всем больным, помимо лабораторных исследований, подтверждающих диагноз коинфекции ВИЧ / ВГС (сериологические исследования методом иммуноферментного анализа, иммуноблоттинг, ПЦР-диагностика), на протяжении всего срока наблюдения проводился лабораторный мониторинг с использованием клинического и биохимического анализа крови, определением вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС в крови методом ПЦР в реальном времени, иммунологических исследований методом проточной цитофлуориметрии.

Имуноферментный анализ крови (ИФА) проводился для определения в сыворотке крови антител-маркеров ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С с использованием ридера микропланшетного Dynex MRX II (Dynex technologies, USA) на основе диагностических тест-систем Abbot (США). Исследование выполнялось в соответствии с инструкцией по применению прибора и тест-систем. Иммуноблоттинг осуществлялся для определения в сыворотке крови белков ВИЧ-1 с использованием электрофоретического оборудования в комплекте с программным обеспечением GelDoc (Bio-Rad, USA) и тест-системы Genescreen Plus HIV Ag-AB (Bio-Rad, USA) в соответствии с инструкцией по применению прибора и тест-систем. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) использовалась для определения наличия в крови РНК ВИЧ и РНК ВГС, вирусной нагрузки ВИЧ и ВГС, генотипа ВГС и осуществлялась на базе ПЦР-анализатора COBAS 50 TaqMan 48 с автоматизированной станцией пробоподготовки COBAS® AmpliPrep

(Roche Diagnostic Systems, USA). Исследование состояло из следующих этапов: выделение РНК (пробоподготовка), реакция обратной транскрипции, ПЦР-амплификация к ДНК ВИЧ в режиме реального времени для количественного определения вирусной нагрузки в соответствии с инструкцией по применению прибора и реагентов. Качественное и количественное определение РНК ВГС в плазме крови проводилось с использованием тест-системы Hoffman-La Roche при ее чувствительности 15 МЕ/мл. Транзиентная фиброэластометрия печени проводилась на аппарате Fibroscan (Франция). Исследование выполнялось всем пациентам до лечения и через 48 недель (по окончании лечения) с определением стадии фиброза печени, соответствующей шкале METAVIR, и измерением в кПа. Гемометрия применялась для клинического исследования периферической крови с подсчетом форменных элементов в единице объема и проводилась на автоматическом гематологическом анализаторе SWELAB Alfa Basic (Швеция). В исследовании использовался показатель числа тромбоцитов,  $10^9/л$ . Биохимический анализ крови проводился на автоматическом биохимическом анализаторе FURUNO 270 (Япония) с определением: аспартат-аминотрансферазы (АСТ), мкмоль/мин·л; аланин-51-аминотрансферазы (АЛТ), мкмоль/мин·л; щелочной фосфатазы (ЩФ), мкмоль/мин·л; лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мкмоль/мин·л; общего белка, г/л; альбумина, г/л; общего и прямого билирубина, мкмоль/л; холестерина, г/л; глюкозы, г/л. Проточная цитофлуориметрия осуществлялась для определения иммунологических показателей с использованием FACS Calibur (Beckton Dickinson, USA) после автоматизированной пробоподготовки крови с помощью станции BD FACS Sample Prep Assistant II (Becton Dickinson, США) в соответствии с инструкцией по применению приборов и моноклональных антител. Для обработки полученных данных применялось программное обеспечение FACS Diva. Определение проводилось на основе стандартизованного комплекта моноклональных антител BD Multitest 6-Color TBNK Reagent (BD Biosciences, США). В исследовании анализировались показатели абсолютного содержания в крови числа CD3+CD4+ лимфоцитов (Т-хелперов и CD3+CD8+ клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов). По результатам исследования подсчитывался иммунорегуляторный индекс (ИРИ) по формуле:  $ИРИ = CD3+CD4+ / CD3+CD8+$ .

Статистическая обработка данных проводилась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 21) в соответствии с инструкцией по его применению.

**Результаты и их обсуждение.** В соответствии с характером течения фиброзного процесса – прогрессирующим, стабильным, регрессирующим – проведена группировка всех обследованных, коинфицированных ВИЧ и ВГС. Основой такого исследования послужили данные транзиентной эластометрии, выполненной каждому пациенту как в нача-

ле наблюдения, так и по его окончании – через год. Заболевание считалось прогрессирующим, если показатели эластометрии печени возрастали через год более чем на 10 % с переходом больного на следующую стадию фиброза печени, и регрессирующим, если показатели эластометрии в течение года снижались более чем на 10 %, и больной возвращался на предыдущую стадию фиброзного процесса. Все остальные случаи расценивались как стабильное течение фиброза печени. В результате оказалось, что среди 459 наблюдаемых пациентов, коинфицированных ВИЧ / ВГС, у 16 % наблюдался прогрессирующий фиброз печени, у 65 % – стабильный и у 19 % – регрессирующий (таблица).

Соответствие динамики показателей эластометрии течению фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС

Течение фиброза печени	Показатели эластометрии (кПа): Me [min; max]		p
	исходные данные	через год	
Прогрессирующее течение, n = 73	6,7 [4,0; 12,9]	7,7 [4,0; 28,0]	< 0,001*
Стабильное течение, n = 297	5,8 [2,8; 75,0]	5,8 [3,0; 75,0]	0,950
Регрессирующее течение, n = 89	7,7 [4,7; 22,5]	5,8 [3,5; 15,4]	< 0,001*

Примечание: n – число больных в группе; p – вероятность различий между исходными данными и данными, полученными через год; \* – достоверность различий по критерию Манна – Уитни при  $p < 0,05$ .

Правомочность такого подхода к оценке фиброзного процесса была подтверждена статистически. Так, при прогрессирующем течении наблюдался статистически достоверный переход от исходной медианы показателя эластометрии 6,7 кПа до 7,7 кПа через год (рост примерно на 15 %). При стабильном течении медиана практически не менялась и находилась в диапазоне 5,8 кПа. При регрессирующем течении медиана достоверно снижалась с 7,7 до 5,8 кПа, то есть примерно на 13 %. Подобный подход к группировке данных был использован нами впервые и аналогов в доступной научной литературе не имеет.

Следующий этап исследования был посвящен определению инструментальных и лабораторно-иммунологических критериев для идентификации группы высокого риска неблагоприятного течения фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС. В качестве количественных параметров исследовались показатели эластометрии, а также рутинные гематологические, биохимические, вирусологические и иммунологические данные, которые традиционно используются для мониторинга фиброза печени при ХГС или течения ВИЧ-инфекции, в том числе и в условиях коинфицирования: нару-

шение эластичности ткани печени, кПа, число тромбоцитов, активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, ЛДГ, уровни общего белка, альбумина, общего билирубина, холестерина, глюкозы, вирусная нагрузка ВИЧ, вирусная нагрузка ВГС, число CD3+CD4+ и CD3+CD8+ лимфоцитов, иммунорегуляторный индекс. Как показал статистический анализ, данные эластометрии позволяли довольно четко дифференцировать группы высокого и низкого риска. В частности, значения выше 7 кПа были характерны для группы высокого риска. Среди рутинных гематологических и биохимических данных ни один из показателей не свидетельствовал о статистически достоверных различиях у коинфицированных больных с разным характером течения фиброза печени. Что касается иммунологических показателей крови, то все они достоверно отличались от контрольных данных, но их различия в зависимости от риска прогрессирующего течения фиброзного процесса были ограничены только двумя показателями – числом Т-хелперов (CD3+CD4+) и иммунорегуляторным индексом. Статистическая оценка прогностической ценности отклонений этих показателей выявила, что при значениях ниже 400 клеток в мл число Т-хелперов позволяет прогнозировать принадлежность больного к группе высокого риска с высокой прогностической точностью (AUROC = 0,818), как и ИРИ при значениях ниже 0,45 (AUROC = 0,793).

Таким образом, к критериям риска прогрессирующего течения фиброза печени можно отнести несколько факторов: показатель эластометрии печени, число CD3+CD4+ клеток в крови, иммунорегуляторный индекс. На основе этих данных был разработан интегральный показатель оценки количественных критериев риска для случаев первичного обращения больного или его кратковременного наблюдения. С этой целью проводился регрессионный анализ полученных количественных данных в выделенных нами группах высокого и низкого риска прогрессирующего течения фиброза печени. При проведении регрессионного анализа в качестве независимых переменных использовались следующие данные: исходные показатели эластометрии печени, число Т-хелперов, иммунорегуляторный индекс; в качестве зависимой переменной – оценка факторов риска в баллах, а в качестве переменной отбора наблюдений – принадлежность к группе высокого риска прогрессирующего течения фиброза печени. Полученное уравнение регрессии имело следующий вид: ИБР = 4,070 + 0,099·кПа + 0,476·CD4 – 0,518·ИРИ, где кПа – показатель исходной эластометрии, CD4+ – абсолютное число CD3+CD4+ клеток/мл крови, ИРИ – иммунорегуляторный индекс. Результат решения этого уравнения был обозначен нами как индекс высокого риска (ИБР) прогрессирующего течения фиброза печени. Определение 95%-ного доверительного интервала ИБР в группах высокого и низкого риска больных с коинфекцией ВИЧ / ВГС

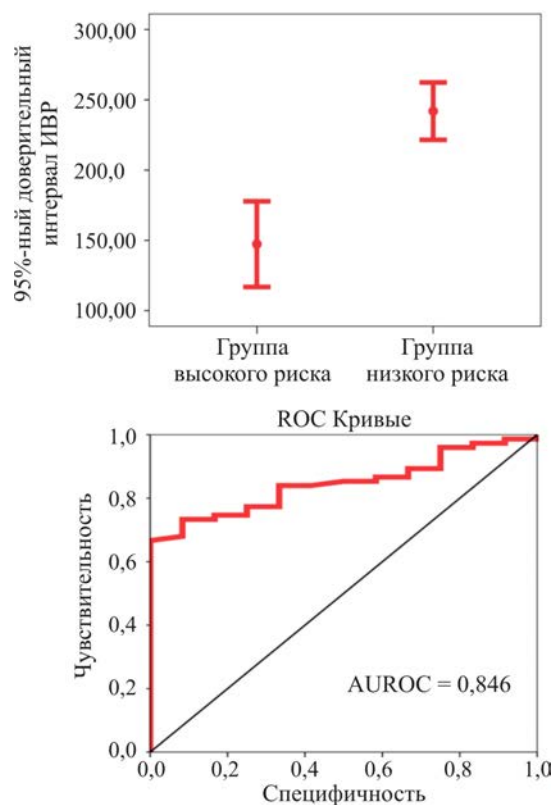


Рис. 95%-ные доверительные интервалы и ROC-кривые ИБР в группах высокого и низкого риска прогрессирующего фиброза печени у больных, коинфицированных ВИЧ / ВГС

показало его высокое прогностическое значение (AUROC = 0,846) при данных ниже 180. Эта часть работы носит приоритетный характер (рисунок).

Два последних этапа исследования касались проверки значения индекса высокого риска неблагоприятного течения фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, для назначения или коррекции антиретровирусной терапии, противовирусной терапии ХГС, сочетания антиретровирусной терапии и противовирусной терапии ХГС.

Приводим несколько клинических примеров из собственных наблюдений.

*Клинический пример 1.* Выписка из амбулаторной карты пациента с инфекцией ВИЧ / ВГС, получавшего антиретровирусную терапию, иллюстрирующая быстрое прогрессирование фиброза печени на фоне комбинации препаратов нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Больной З., 36 лет, находится на диспансерном учете в ГУЗ «Центр СПИД» с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4А. Хронический вирусный гепатит С, стадия репродукции вируса. Заражение произошло при внутривенном использовании ПАВ (психоактивных веществ). На момент включения больного в исследование была установлена давность выявления гепатита С – в 2002 г., а ВИЧ-инфекция ранее – в 2000 г. В настоящее время отрицает прием ПАВ, употреб-

ляет – пиво 1,0–1,5 л в неделю. Ранее противовирусную терапию не принимал. При включении в исследование на осмотре 01.08.2015 г.: рост – 169 см, вес – 57 кг. Состояние удовлетворительное, жалобы на слабость, быструю утомляемость. Объективно: кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы: шейные, подчелюстные, подмышечные увеличены. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет, ЧСС = PS = 78 уд. в мин, АД – 125/75 мм рт. ст., температура тела – 36,7 °С. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см, край ровный, гладкий, поверхность эластическая. Селезенка увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Сознание ясное. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. В общем анализе крови: гемоглобин – 146 г/л, тромбоциты –  $175,0 \cdot 10^9$ /л, лейкоциты –  $7,3 \cdot 10^9$ /л. В общем анализе мочи – патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 53 МЕ/л, АСТ – 51 МЕ/л, общий билирубин – 13,6 ммоль/л, ЛДГ – 231 МЕ/л. Показатели иммунитета: CD4+ лимфоциты – 195 клеток/мл, CD8 – 741 клеток/мл, ИРИ – 0,26. Методом ПЦР выявлена РНК ВГС  $1,7 \cdot 10^6$  МЕ/мл, генотип 1b, РНК ВИЧ – 121300 копий /мл. УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, спленомегалия. При выполнении эластометрии печени установлен фиброз первой степени (F1) = 6,1 кПа по шкале METAVIR. Учитывая иммунологические показатели, а также показатели вирусной нагрузки, данные эластометрии печени, пациенту решением врачебной комиссии назначена антиретровирусная терапия (АРВТ) в комбинации препаратов: нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин+ламивудин) и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (эфавиренз). На фоне АРВТ в течение 6 месяцев уменьшилась вирусная нагрузка по РНК ВИЧ до неопределяемого уровня (менее 20 копий/мл), улучшились показатели иммунологические – CD4+ повысились до 240 клеток/мл, CD8+ = 857 клеток/мл, ИРИ – 0,28. Но ухудшились показатели биохимического анализа крови: АЛТ – 199 МЕ/мл, АСТ – 201 МЕ/мл, общий билирубин – увеличился до 26 ммоль/л, прямой – до 5,8 ммоль/л. В общем анализе крови количество тромбоцитов снизилось до  $110 \cdot 10^9$  г/л, гемоглобин – 115 г/л. По данным эластометрии печени отмечен прогресс фиброза – F3 = 11,8 кПа по шкале METAVIR. Применив формулу индекса высокого риска неблагоприятного течения фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, для назначения или коррекции антиретровирусной терапии, мы получили значение менее 180, что послужило основанием для принадлежности пациента к группе высокого риска прогрессирования фиброза печени:

$$\text{ИВР} = 4,070 + 0,099 \cdot 11,8 \text{ кПа} + \\ + 0,476 \cdot 240 \text{ клеток/мл} - 0,518 \cdot 0,28 = 119,33.$$

В связи с чем решением врачебной комиссии была изменена схема АРВТ на препараты нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (зидовудин+ламивудин) в комбинации с препаратами ингибиторов протеазы (калетра). Находясь на динамическом наблюдении, через 6 месяцев после изменения схемы антиретровирусной терапии на вышеуказанные препараты, отмечен регресс фиброза печени до F2 = 7,4 кПа, а еще через следующие 6 месяцев – регресс фиброза до первой стадии – F1 = 6,3 кПа. Показатели иммунологические улучшились до CD4+ 38 % – 240 клеток/мл. Концентрация РНК ВИЧ – неопределяемая нагрузка (менее 20 копий/мл), вирусная нагрузка по РНК ВГС – осталась прежней –  $1,5 \cdot 10^6$  МЕ/мл. Назначение противовирусной терапии гепатита С в данном случае невозможно, так как низкие иммунологические показатели крови – CD4+ менее 500 клеток/мл. Подобрать с помощью формулы ИВР оптимальную схему препаратов антиретровирусной терапии, можно в дальнейшем добиться достижения критериев, при которых возможно назначение противовирусной терапии ХГС, а следовательно, и регресса фиброза печени.

*Клинический случай 2.* Выписка из амбулаторной карты пациента, с инфекцией ВИЧ / ВГС, получавшего антиретровирусную терапию, иллюстрирующая регресс фиброза печени на фоне комбинации препаратов нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы. Больной Т., 45 лет, находится на диспансерном учете в ГУЗ «Центр СПИД» с диагнозом: ВИЧ-инфекция, стадия 4А. Хронический вирусный гепатит С, стадия репродукции вируса. Инфицирование произошло при внутривенном использовании ПАВ (психоактивных веществ). К моменту включения больного в исследование была установлена давность выявления гепатита С – в 2001 г., а ВИЧ-инфекция ранее – в 2000 г. В настоящее время отрицает прием ПАВ, алкоголя последние пять лет. Ранее, в 2006 г., началась антиретровирусная терапия, с которой пациент был снят из-за самовольного прекращения приема через месяц. При включении в исследование 17.12.2014 г.: рост – 178 см, вес – 67 кг. Состояние удовлетворительное, жалобы на слабость, чувство тяжести в правом подреберье, возникающее периодически при физической нагрузке и / или нарушении диеты. Объективно: кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет, ЧСС = PS = 78 уд. в мин, АД – 120/85 мм рт. ст., температура тела – 36,7 °С. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, край ровный, гладкий, поверхность эластическая. Селезенка увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиоло-

гические отправления в норме. Сознание ясное. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. В общем анализе крови: гемоглобин – 137 г/л, тромбоциты –  $109,0 \cdot 10^9$  /л, лейкоциты –  $6,3 \cdot 10^9$  /л. В общем анализе мочи – патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 186 МЕ/л, АСТ – 98 МЕ/л, общий билирубин – 15,2 ммоль/л, ЛДГ – 211 МЕ/л. Показатели иммунитета: CD4+ лимфоциты – 555 клеток/мл, CD8+ – 1664 клеток/мл, ИРИ – 0,33. Методом ПЦР выявлена РНК ВГС  $8,8 \cdot 10^5$  МЕ/мл, генотип 3а, РНК ВИЧ – 108231 копий /мл. УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, спленомегалия. При выполнении эластометрии печени установлен фиброз третьей степени (F3) = 9,6 кПа по шкале METAVIR.

Учитывая иммунологические показатели, а также показатели вирусной нагрузки, данные эластометрии печени, пациенту решением врачебной комиссии назначена антиретровирусная терапия (АРВТ) в комбинации препаратов: нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (абакавир+ ламивудин = кивекса) и ингибитора протеазы (презиста). На фоне АРВТ в течение 6 месяцев уменьшилась вирусная нагрузка по РНК ВИЧ до неопределяемого уровня (менее 20 копий/мл), улучшились показатели иммунологические – CD4+ повысились до 680 клеток/мл, CD8+ – 1458 клеток/мл, ИРИ – 0,46, показатели биохимического анализа крови: АЛТ – 68 МЕ/мл, АСТ – 52 МЕ/мл, общий билирубин – до 10,3 ммоль/л, прямой – до 2,1 ммоль/л. В общем анализе крови количество тромбоцитов повысилось до  $137 \cdot 10^9$  г/л, гемоглобин – 135 г/л. Через 6 месяцев по данным эластометрии печени отмечен регресс фиброза – с F3 = 9,6 кПа по шкале METAVIR до F1 = 7,2 кПа. Применяв формулу индекса высокого риска неблагоприятного течения фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, для коррекции антиретровирусной терапии, мы получили значение 323,24 (более 180), что послужило основанием для принадлежности пациента к группе низкого риска прогресса фиброза печени:

$$\text{ИВР} = 4,070 + 0,099 \cdot 7,2 \text{ кПа} + \\ + 0,476 \cdot 680 \text{ клеток/мл} - 0,518 \cdot 0,46 = 323,24.$$

Пациент не нуждается в коррекции схемы АРВТ, продолжает прием препаратов нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (абакавир + ламивудин) в комбинации с препаратом из группы ингибиторов протеазы (презиста). Находясь на динамическом наблюдении, еще через 6 месяцев отмечен регресс фиброза печени до F0 = 5,3 кПа. Показатели иммунологические улучшились до CD4+ 48 % – 720 клеток/мл. Концентрация РНК ВИЧ – неопределяемая нагрузка (менее 20 копий/мл), вирусная нагрузка по РНК ВГС –  $8,5 \cdot 10^5$  МЕ/мл. В декабре 2015 г. назначена и проведена противовирусная терапия гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 48 недель, в результате чего

достигнут устойчивый вирусологический ответ. Через 24 недели по окончании противовирусной терапии ХГС РНК HCV отрицательный, показатели эластометрии печени на уровне F0 = 5,1 кПа, биохимические показатели крови – АЛТ – 40 МЕ/мл, АСТ – 38 МЕ/мл, билирубин общий – 8,9 ммоль/л, прямой – 1,5 ммоль/л, но фоне интерферонотерапии несколько снизились иммунологические показатели крови – CD4+ – 514 клеток/мл.

Таким образом, на фоне приема АРВТ препаратами нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (абакавир + ламивудин) в комбинации с препаратом ингибитора протеазы (презиста), в дальнейшем присоединении противовирусной двойной терапии гепатита С (интерферонами+рибавирином) был достигнут полный регресс фиброза печени.

*Клинический пример 3.* Выписка из амбулаторной карты пациента с инфекцией ВИЧ / ВГС при отсутствии антиретровирусной терапии, иллюстрирующая прогресс фиброза печени на фоне отсутствия какой-либо терапии. Больной А., 34 г., находится на диспансерном учете в ГУЗ «Центр СПИД» с диагнозом: ВИЧ-инфекция, 3-я субклиническая стадия. Хронический вирусный гепатит С, минимальной степени активности. Инфицирование произошло при внутривенном использовании ПАВ (психоактивных веществ). К моменту включения больного в исследование была установлена давность выявления гепатита С – в 2002 г., а ВИЧ-инфекция позже – в 2015 г. В настоящее время вредные привычки: прием ПАВ, алкоголя отрицает. Ранее пациент не принимал противовирусной терапии ХГС и ВИЧ-инфекции. При первичной постановке на учет 02.04.2015 г.: рост – 171 см, вес – 59 кг. Состояние удовлетворительное, жалобы на слабость, чувство тяжести в правом подреберье, возникающее периодически при физической нагрузке и / или нарушении диеты. Объективно: кожа и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет, ЧСС = PS = 78 уд. в мин, АД – 120/85 мм рт. ст., температура тела – 36,7 °С. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации, печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, край ровный, гладкий, поверхность эластическая. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Сознание ясное. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. В общем анализе крови: гемоглобин – 131 г/л, тромбоциты –  $208,0 \cdot 10^9$  /л, лейкоциты –  $6,8 \cdot 10^9$  /л. В общем анализе мочи – патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 87 МЕ/л, АСТ – 78 МЕ/л, общий билирубин – 5,8 ммоль/л, ЛДГ – 242 МЕ/л. Показатели иммунитета: CD4+ лимфоциты – 635 клеток/мл, CD8+ – 1432 клеток/мл, ИРИ – 0,44. Методом ПЦР выявлена РНК ВГС –  $8,7 \cdot 10^3$  МЕ/мл, генотип 3а,

РНК ВИЧ – 9007 копий /мл. УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, спленомегалия. При выполнении эластометрии печени установлен фиброз первой степени (F1) = 6,3 кПа по шкале METAVIR.

Учитывая иммунологические показатели, а также показатели вирусной нагрузки, данные эластометрии печени, пациент не нуждается в назначении антиретровирусной терапии (АРВТ). В соответствии со стандартами оказания медицинской помощи пациент подлежит динамическому наблюдению в ГУЗ «Центр СПИД». Через год наблюдения выросла вирусная нагрузка по РНК ВИЧ до 15 167 копий/мл, ухудшились показатели иммунологические – CD4+ снизились до 355 клеток/мл, CD8+ – 806 клеток/мл, ИРИ – 0,44, показатели биохимического анализа крови: АЛТ – 137 МЕ/мл, АСТ – 80 МЕ/мл, общий билирубин – до 20,3 ммоль/л, прямой – до 6,23 ммоль/л. В общем анализе крови количество тромбоцитов снизилось до  $194 \cdot 10^9$  г/л, гемоглобин – 125 г/л, а по данным эластометрии печени отмечен прогресс фиброза – с F1 = 6,3 кПа по шкале METAVIR до F3 = 9,4 кПа. Применяв формулу индекса высокого риска неблагоприятного течения фиброзного процесса у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, для назначения антиретровирусной терапии, мы получили значение 173,75 (менее 180), что послужило основанием принадлежности пациента к группе высокого риска прогрессирования фиброза печени:

$$\text{ИВР} = 4,070 + 0,099 \cdot 9,4 \text{ кПа} + \\ + 0,476 \cdot 355 \text{ клеток/мл} - 0,518 \cdot 0,44 = 173,75.$$

Сразу же больному была предложена антиретровирусная терапия, от чего пациент отказался. В 2017 г. при плановом обследовании отмечается прогресс фиброза печени с 9,4 кПа до 10,3 кПа (F3). Пациент не дает информированного согласия для лечения ВИЧ / ВГС, низко привержен к терапии.

Таким образом, проведение АРВТ при коинфекции ВИЧ / ВГС целесообразно не только с целью лечения ВИЧ-инфекции, но и с целью влияния на фиброзный процесс при ХГС для снижения возможности активного прогрессирования фиброза печени.

#### Выводы:

1. Количественными критериями риска прогрессирующего течения фиброза печени, установленными на основе рабочих моделей высокого и низкого риска, служат: показатели исходной эластометрии выше 7 кПа, число CD3+CD4+ Т-лимфоцитов в крови ниже 400 клеток/мл, иммунорегуляторный индекс ниже 0,45 при умеренной и высокой прогностической значимости этих показателей (AUROC от 0,79 до 0,83).

2. Наибольшей прогностической значимостью при определении неблагоприятного течения фиброза печени (AUROC = 0,846) обладал индекс высокого риска (ИВР), определяемый по формуле уравнения линейной регрессии.

3. Величина ИВР  $\leq 180$  с высокой прогностической значимостью свидетельствует о принадлежности больного, коинфицированного ВИЧ и ВГС, к группе риска неблагоприятного течения фиброза печени, а ее определение является ключевым компонентом алгоритма диагностики и лечения пациента с коинфекцией ВИЧ / ВГС.

4. Величина ИВР  $\leq 180$  у больных, коинфицированных ВИЧ и ВГС, служит показанием для проведения антиретровирусной терапии с назначением комбинации ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и ингибиторов протеазы или интегразы ВИЧ.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список литературы

1. Scott J.A., Chew K.W. Treatment optimization for HIV/HCV co-infected patients // *Ther. Adv. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 18–36. DOI: 10.1177/2049936116681279
2. Nunez M., Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management // *Drug. Safety.* – 2005. – Vol. 28, № 1. – P. 53–66. DOI: 10.2165/00002018-200528010-00004
3. Мониторинг терапии у пациентов с коинфекцией ВИЧ / ВГС, получающих противовирусную терапию гепатита С и антиретровирусную терапию / Л.Р. Шостакович-Корецька, О.П. Шевченко-Макаренко, И.В. Чухалова, О.В. Носенко // *Актуальная инфектология.* – 2017. – Т. 5, № 7. – С. 290–292.
4. Soriano V., Labarga P., Fernandez-Montero J.V. Drug interactions in HIV-infected patients treated for hepatitis C // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* – 2017. – Vol. 13, № 8. – P. 807–816. DOI: 10.1080/17425255.2017.1351942
5. Rockstroh J.K. Management of hepatitis C/HIV coinfection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 19, № 1. – P. 8–13. DOI: 10.1097/01.qco.0000200294.22661.e0
6. Оптимизация прогнозирования темпа прогрессирования фиброза печени у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С / Г.М. Аубинская, Т.И. Коваль, Л.М. Сизова, С.С. Руденко, Н.П. Лимаренко // *Актуальная инфектология.* – 2018. – Т. 6, № 5. – С. 258–259.
7. Собянина С.Н., Юрганова Г.А. Обоснование и апробация применения пегилированных интерферонов в сочетании с даруновиром у больных с ХГС и ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 118–122.
8. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression / T.Y. Chen, E.L. Ding, G.R. Seage III, A.Y. Kim // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49, № 10. – P. 1605–1615. DOI: 10.1086/644771
9. Знойко О.О. Трудный вариант с гепатитом С: что изменится с приходом безинтерфероновой терапии? // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* – 2014. – № 2. – С. 60–67.

10. Del Bello D., Ita Nagy F., Hand J. Direct-acting antiviral-based therapy for chronic hepatitis C virus in HIV-infected patients // *J. Curr. Opin. HIV AIDS*. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. 337–347. DOI: 10.1097/COH.000000000000182
11. Особенности коинфицирования ВИЧ-позитивных пациентов вирусом гепатита С / Д.В. Павлов, Д.Х. Шатрова, Н.И. Галиуллин, Ф.И. Нагимова // *Казанский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 95, № 6. – С. 905–908.
12. Кравченко А.В., Канестри В.Г., Куимова У.А. Современные рекомендации по применению ингибиторов протеазы вируса гепатита С у пациентов с сочетанной инфекцией (ВИЧ-инфекция/хронический гепатит С) // *Инфекционные болезни*. – 2012. – № 3. – С. 90–95.
13. Mena A., Meijide H., Rodríguez-Osorio I. Liver-related mortality and hospitalizations attributable to chronic hepatitis C virus coinfection in persons living with HIV // *HIV Med.* – 2017. – Vol. 18, № 9. – P. 685–689. DOI: 10.1111/hiv.12502
14. Кравченко А.В., Аксенова В.А., Гуркина Л.А. Ингибитор интегразы ВИЧ ралтегравир в составе схем антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией и гепатитом С // *Инфекционные болезни*. – 2015. – № 3. – С. 5–11.
15. Kaur K., Gandhi M.A., Shish J. Drug-Drug Interactions Among Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Medications // *Infect. Dis. Ther.* – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 159–172. DOI: 10.1007/s40121-015-0061-2
16. Манапова Э.Р., Фазылов В.Х., Бешимов А.Т. Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с сочетанной ВГС/ВИЧ-инфекцией в сравнительном аспекте // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 51–56.
17. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV / Н.Д. Юшук, С.Л. Максимов, Л.М. Иванова, Е.А. Климова, О.О. Знойко, А.В. Кравченко // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2009. – Т. 19, № 1. – С. 35–42.
18. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н.Д. Юшук, Е.А. Климова, О.О. Знойко, Г.Н. Кареткина, С.Л. Максимов, Ю.В. Мартынов, В.С. Шухов, К.Р. Дудина [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2010. – Т. 20, № 6. – С. 4–60.
19. Канестри В.Г., Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю. Гепатотоксичность антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2015. – № 1. – С. 31–36.
20. Азовцева О.В., Архипова Е.И., Архипов Г.С. Клинико-генотипическая характеристика коинфекции вирусного гепатита С и ВИЧ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. – 2010. – Т. 2, № 2. – С. 42–47.

*Масляков В.В., Аристанбекова М.С. Методика прогнозирования прогрессирующего фиброза печени у больных с коинфекцией вирусом иммунодефицита человека и вирусным гепатитом С // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 2. – С. 143–151. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.16*

UDC 616-099

DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.16.eng

Read  
online



## PROCEDURE FOR PREDICTING PROGRESSING HEPATIC FIBROSIS IN PATIENTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY AND HEPATITIS C COINFECTION

**V.V. Maslyakov, M.S. Aristanbekova**

«Reaviz» Medical University, 227 Chapaevskaya Str., Samara, 443001, Russian Federation

*Our research goal was to develop a system for predicting nature of fibrosis processes in patients infected with HIV and Hepatitis C virus and to assess its efficiency bearing in mind peculiarities of anti-virus therapy applied for treating the infections.*

*Research was performed on 459 patients with confirmed HIV/viral hepatitis C who had been treated for 1 year at Saratov Regional Center for AIDS Prevention and Elimination. Most patients were males younger than 36. 72–78 % patients had 3–4A HIV infection stages. The rest had 4B–C stages. 32 % were treated only with sets of anti-retroviruses medications made up of nucleoside and non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase, inhibitors of protease, and inhibitors of integrase in different combinations. 14 % patients infected with both HIV and Hepatitis C virus were treated only with antiviral medications aimed for treating hepatitis C and made up of pegylated interferon  $\alpha$  and ribavirin or medications with direct effects such as sofosbuvir and daclatasvir. 19 % patients were prescribed both antiviral therapy aimed at treating Hepatitis C and anti-retrovirus therapy.*

© Maslyakov V.V., Aristanbekova M.S., 2020

**Vladimir V. Maslyakov** – Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice Rector responsible for research (e-mail: maslyakov@inbox.ru; tel.: +7 (903) 023-71-69; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1788-0230>).

**Maira S. Aristanbekova** – Post-graduate student at the Department for Clinical Medicine (e-mail: saratov@reaviz.ru; tel.: +7 (4952) 74-27-21; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2119-5225>).



Research results allowed establishing risk criteria for progressing hepatic fibrosis; they included fibro scanning of liver, number of CD3+CD4+ cells in blood, and immune regulatory index. Basing on the research data, we created an integral parameter for assessing quantitative risk criteria that could be used when a patient was examined for the first time or during a short-term observation period.

**Key words:** HIV/Hepatitis C co-infection, infection process, progressing hepatic fibrosis, fibro scanning, T-lymphocytes subpopulations, antiviral therapy, high risk index, risk criteria.

## References

1. Scott J.A., Chew K.W. Treatment optimization for HIV/HCV co-infected patients. *Ther. Adv. Infect. Dis.*, 2017, vol. 4, no. 1, pp. 18–36. DOI: 10.1177/2049936116681279
2. Nunez M., Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug. Safety*, 2005, vol. 28, no. 1, pp. 53–66. DOI: 10.2165/00002018-200528010-00004
3. Shostakovich-Korets'ka L.R., Shevchenko-Makarenko O.P., Chukhalova I.V., Nosenko O.V. Monitoring of therapy in patients with HIV/HCV co-infection who receive antiviral therapy against hepatitis C and antiretroviral therapy. *Aktual'naya infektologiya*, 2017, vol. 5, no. 7, pp. 290–292 (in Russian).
4. Soriano V., Labarga P., Fernandez-Montero J.V. Drug interactions in HIV-infected patients treated for hepatitis C. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.*, 2017, vol. 13, no. 8, pp. 807–816. DOI: 10.1080/17425255.2017.1351942
5. Rockstroh J.K. Management of hepatitis C/HIV co-infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2006, vol. 19, no. 1, pp. 8–13. DOI: 10.1097/01.qco.0000200294.22661.e0
6. Aubinskaya G.M., Koval' T.I., Sizova L.M., Rudenko S.S., Limarenko N.P. Optimizatsiya prognozirovaniya tempa progressirovaniya fibroza pecheni u VICH-infitsirovannykh patsientov s khronicheskim gepatitom C [Optimizing prediction of hepatic fibrosis progress rate in patients infected with HIV and suffering from chronic Hepatitis C]. *Aktual'naya infektologiya*, 2018, vol. 6, no. 5, pp. 258–259 (in Russian).
7. Sobyana S.N., Yurganova G.A. Substantiation and evaluation of using of peg-modified interferons combined with darunavir for treating of chronic HCV and HIV-infections. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 2010, vol. 2, no. 3, pp. 118–122 (in Russian).
8. Chen T.Y., Ding E.L., Seage III G.R., Kim A.Y. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, vol. 49, no. 10, pp. 1605–1615. DOI: 10.1086/644771
9. Znoiko O.O. Hard-to-treat patient with hepatitis C – what will change with interferon-free therapy? *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2014, no. 2, pp. 60–67 (in Russian).
10. Del Bello D., Ita Nagy F., Hand J. Direct-acting antiviral-based therapy for chronic hepatitis C virus in HIV-infected patients. *J. Curr. Opin. HIV AIDS*, 2015, vol. 10, no. 5, pp. 337–347. DOI: 10.1097/COH.0000000000000182
11. Pavlov D.V., Shatrova D.Kh., Galiullin N.I., Nagimova F.I. Peculiarities of HIV-positive patients co-infection with hepatitis C virus. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2014, vol. 95, no. 6, pp. 905–908 (in Russian).
12. Kravchenko A.V., Kanestri V.G., Kuimova U.A. Modern recommendations for using hepatitis C virus protease inhibitors in patients with combined infection (HIV infection/chronic hepatitis C). *Infektsionnye bolezni*, 2012, no. 3, pp. 90–95 (in Russian).
13. Mena A., Meijide H., Rodríguez-Osorio I. Liver-related mortality and hospitalizations attributable to chronic hepatitis C virus co-infection in persons living with HIV. *HIV Med*, 2017, vol. 18, no. 9, pp. 685–689. DOI: 10.1111/hiv.12502
14. Kravchenko A.V., Aksenova V.A., Gurkina L.A. The HIV integrase inhibitor raltegravir as part of antiretroviral therapy schemes in patients with HIV infection and hepatitis. *Infektsionnye bolezni*, 2015, no. 3, pp. 5–11 (in Russian).
15. Kaur K., Gandhi M.A., Slish J. Drug-Drug Interactions among Hepatitis C Virus (HCV) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Medications. *Infect. Dis. Ther.*, 2015, vol. 4, no. 2, pp. 159–172. DOI: 10.1007/s40121-015-0061-2
16. Manapova E.R., Fazylov V.Kh., Beshimov A.T. Efficacy of antiviral treatment of chronic hepatitis C in patients with HCV/HIV co-infection in the comparative aspect. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2017, vol. 21, no. 4, pp. 51–56 (in Russian).
17. Yuschuk N.D., Maximov S.L., Ivanov L.M., Klimova Ye.A., Znoyko O.O., Kravchenko A.V. The combined therapy of chronic hepatitis with pegylated interferon  $\alpha$ -2a and ribavirin in patients with HIV-infection and patients with HCV monoinfection. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2009, vol. 19, no. 1, pp. 35–42 (in Russian).
18. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoiko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Martynov Yu.V., Shukhov V.S., Dudina K.R. [et al.]. Protokol diagnostiki i lecheniya bol'nykh virusnymi gepatitami B i C [The Procedure for diagnostics and treatment of patients with virus hepatitis B and C]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 2010, vol. 20, no. 6, pp. 4–60 (in Russian).
19. Kanestri V.G., Kravchenko A.V., Gankina N.Yu. Hepatotoxicity of antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*, 2014, no. 1, pp. 31–36 (in Russian).
20. Azovtseva O.V., Arkhipova E.I., Arkhipov G.S. Clinical and genotypic features of co-infection with hepatitis C virus and HIV. *VICH-infektsiya i immunosupressii*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 42–47 (in Russian).

Maslyakov V.V., Aristanbekova M.S. Procedure for predicting progressing hepatic fibrosis in patients with human immunodeficiency and hepatitis c coinfection. *Health Risk Analysis*, 2020, no. 2, pp. 143–151. DOI: 10.21668/health.risk/2020.2.16.eng

Получена: 18.07.2019

Принята: 03.06.2020

Опубликована: 30.06.2020