

## КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ПАРИТАПРЕВИР/ РИТОНАВИР/ОМБИТАСВИР/ ДАСАБУВИР

Л.Л. Попова, Д.Ю. Константинов, Е.А. Стребкова, С.Ю. Васильев, Е.А. Константинова, О.О. Голик, Е.С. Киндалова, А.Ф. Новикова  
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Clinico-laboratory and immunological characteristics of patients with compensated cirrhosis of the liver in the outcome of chronic hepatitis C on the background of treatment with a direct antiviral drug paritrapevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir

L.L. Popova, D.Yu. Konstantinov, Ye.A. Strebkova, S.Yu. Vasiliev, Ye.A. Konstantinova, O.O. Golik, Ye.S. Kindalova, A.F. Novikova  
Samara State Medical University, Samara, Russia

### Резюме

**Цель:** изучить влияние этиотропной терапии препаратом прямого противовирусного действия паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир на клинико-лабораторные параметры, включая субпопуляционный состав лимфоцитов, у больных компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

**Материалы и методы:** в исследование были включены больные компенсированным циррозом печени класс А (не более 6 баллов по шкале Child – Turcotte – Pugh), в исходе ХГС генотип 1b (группа 1, n=28). Группу сравнения (группа 2, n=25) составили больные, сопоставимые по гендерным и основным изучаемым параметрам, не получающие противовирусную терапию.

**Результаты:** устойчивый вирусологический ответ составил 96,8%. Серьезных нежелательных явлений, требующих отмены терапии, зарегистрировано не было. В результате лечения наблюдалось исчезновение или значительное уменьшение степени выраженности астеновегетативного и диспепсического синдромов, сокращение размеров печени, улучшение функциональных показателей печени (биохимический ответ), а также нормализация баланса клеточного звена иммунитета, за счет повышения значений CD3+, CD4+, CD8+– CD16+ лимфоцитов.

**Заключение:** этиотропная терапия препаратом паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир хорошо переносится пациентами с компенсированным циррозом печени в исходе ХГС, имеет высокую эффективность, положительно влияет на динамику клинических проявлений, а также способствует уменьшению дисбаланса клеточного звена иммунитета.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, цирроз печени, противовирусные агенты прямого действия, субпопуляции лимфоцитов.

### Abstract

**Goal.** Paritrapevir / ritonavir / ombitasvir / dasabuvir on the clinical and laboratory parameters, including the subpopulation composition of lymphocytes, in patients with compensated cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis C.

**Materials and methods.** The study included patients with compensated liver cirrhosis class A (no more than 6 on the Child – Turcotte – Pugh scale), in the outcome of chronic hepatitis C, genotype 1b (group 1, n = 28). The comparison group (group 2, n = 25) consisted of patients comparable in terms of gender and main study parameters, not receiving antiviral therapy.

**Results.** A stable virologic response was 96,8%. There were no serious adverse events requiring treatment reversal. As a result of treatment, there was a disappearance or a significant decrease in the severity of asthenovegetative and dyspeptic syndromes, a reduction in liver size, an improvement in liver functional parameters (biochemical response), and normalization of the balance of the cellular immunity by increasing CD3 +, CD4 +, CD8 + – CD16 + lymphocyte counts.

**The conclusion.** Etiotropic therapy with paritrapevir / ritonavir / ombitasvir / dasabuvir is well tolerated by patients with compensated cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis C, has high efficacy, positively influences the dynamics of clinical manifestations, and also helps reduce the imbalance of the cellular immunity.

**Key words:** Chronic hepatitis C, liver cirrhosis, direct-acting antiviral agents, subpopulations of lymphocytes.

## Введение

В настоящее время сохраняется высокая медико-социальная значимость HCV-инфекции. Это обусловлено шириной ее распространения, отсутствием специфической профилактики, высоким уровнем инфицированности населения и тяжестью неблагоприятных исходов (цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома) [1, 2]. Эрадикационная терапия препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) позволяет практически каждому пациенту иметь шанс излечения. Вместе с тем, известно, что длительное присутствие вируса гепатита С в организме, в том числе в иммунокомпетентных клетках, меняет иммунореактивность, формируя дисбаланс иммунного ответа, с угнетением клеточного звена иммунитета, что и является основой развития неблагоприятных исходов [3–5]. Работ, посвящённых состоянию клеточных факторов иммунитета при лечении препаратами прямого противовирусного действия, немного, их выводы неоднозначны [6–8]. Появились данные, свидетельствующие о сохранении и усугублении иммунных дисфункций, в том числе с развитием аутоиммунного гепатита, у пациентов, леченных ПППД, несмотря на достижение ими устойчивого вирусологического ответа [9, 10].

**Цель исследования** – изучение влияния этиотропной терапии препаратом прямого противовирусного действия паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир на клинико-лабораторные

параметры, включая субпопуляционный состав лимфоцитов, у больных компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С (ХГС).

## Материалы и методы

В клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета проводилось изучение влияния препарата паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир на клинико-лабораторные параметры (включая субпопуляционный состав лимфоцитов) у больных компенсированным циррозом печени в исходе ХГС. В исследование были включены больные компенсированным циррозом печени класс А (не более 6 баллов по шкале Child – Turcotte – Pugh), в исходе ХГС генотип 1b. 1-ю группу (n = 28) составили пациенты, получающие противовирусную терапию (ПВТ) препаратом паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир, 2-ю группу (n = 25) – больные, не получающие ПВТ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основным изучаемым параметрам (табл. 1).

ПВТ проводилась в течение 12 недель по схеме: омбитасвир 75 мг, паритапревир 12,5 мг и ритонавир 50 мг в одной таблетке – по 2 таблетки в день однократно вместе с пищей и дасабувир 250 мг – по 1 таблетке 2 раза в день. Вирус гепатита С (качественно и количественно) определялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС», чувстви-

Таблица 1

### Исходная общая характеристика больных в группах сравнения до старта лечения

Показатели $\bar{x} \pm s$	Группа I ПВТ (n = 28)	Группа II без ПВТ (n = 25)	p
Средний возраст, лет	52,9±2,48	51,5±2,54	0,695
Пол (мужской/женский, абс., %)	15 (53,6%) / 13 (46,4%)	14 (56,0%) / 11 (44,0%)	0,862
Длительность инфицирования более 10 лет (абс., %)	28 (100%)	25 (100,0%)	1,000
Виремия менее / более 800 000 МЕ/мл, (абс., %)	12 (42,9%) / 16 (57,1%)	11 (44,0%) / 14 (56,0%)	0,936
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	68,0 ± 9,75	69,3± 9,45	0,924
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	3,9±0,34	3,9±0,27	1,000
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	1,4±0,24	1,5±0,17	0,084
Гемоглобин, г/л	135,6±4,17	131,8±3,78	0,001
Билирубин общий, ммоль/л	23,0±5,24	22,0±4,85	0,474
АЛТ, Е/л	75,8±13,98	72,04±14,73	0,347
Альбумин, г/л	31,1±1,90	30,4±2,03	0,202
ПТИ, %	75,4±2,06	76,2±2,00	0,782

p – достоверность различий исследуемых групп.

тельностью 15 МЕ/мл (ЗАО «Вектор-бест», г. Новосибирск). Для идентификации популяций и субпопуляций лимфоцитов использовали стандартную панель моноклональных антител производства Becton Dickinson, включающую антитела к CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup> – дифференцировочным антигенам лейкоцитов и соответствующие изотипические контроли. Изучаемые общеклинические, биохимические, молекулярно-биологические параметры оценивались перед стартом ПВТ, на момент ее завершения, а также через 24 недели после окончания лечения.

Полученные данные подвергали математико-статистической обработке, включавшей дескриптивное оценивание и сравнительный анализ. Поиск межгрупповых различий при наличии более двух сравниваемых групп количественных признаков осуществляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), который проводили по стандартной схеме. Сравнительный анализ двух групп количественных признаков, в том числе результатов парных измерений, осуществляли с использованием двустороннего варианта *t*-критерия для выборок с различными дисперсиями. Сравнительный анализ относительных частотных показателей проводили с использованием *z*-критерия и  $\chi^2$ -критерия. Статистическую обработку производили с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2007 и Statistica (StatSoft) версии 7.0. Во всех использованных сравнительных тестах различия признавались значимыми при  $\alpha < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На фоне ПВТ у больных 1-й группы вирусологический ответ (авиремия РНК ВГС в плазме крови) был достигнут у 27 пациентов (96,2%) и у всех сохранился через 24 недели после окончания ПВТ. У 1 пациента ответа на ПВТ не было (положительная РНК ВГС во все периоды наблюдения). Рецидивов ХГС после окончания ПВТ в нашем исследовании не наблюдалось. Серьезных нежелательных явлений, потребовавших коррекции лечения или его отмены, зарегистрировано не было.

Анализ результатов опроса и объективного осмотра через 12 недель лечения и через 24 недели последующего наблюдения в группах сравнения представлен в таблице 2.

У всех пациентов 1-й группы отмечено уменьшение степени выраженности и/или исчезновение основных клинических проявлений к моменту окончания лечения, достигнутая положительная динамика сохранилась к 24-й неделе после завершения терапии. Во 2-й группе положительной динамики по выраженности клинических синдромов не наблюдалось.

Результаты биохимического исследования крови, отражающие эффективность проведенной терапии, представлены в таблице 3.

«Биохимический ответ» был достигнут у всех пациентов первой группы, а в группе сравнения он отсутствовал.

Данные лабораторного (общеклинического) исследования крови представлены в таблице 4.

Таблица 2

### Доля пациентов с наличием клинических синдромов в группах сравнения

Клинические признаки	Группа (№)	До старта ПВТ	12 нед. ПВТ (завершение)	Через 24 нед. после завершения ПВТ	p*
Астеновегетативный синдром	1 (n = 28)	1,000	0,464	0,250	3,889·10 <sup>-8</sup>
	2 (n = 25)	1,000	1,000	1,000	
	p**	1,000	0,0001	> 0,0001	1,000
Диспепсический синдром	1 (n = 28)	0,500	0,321	0,214	0,076
	2 (n = 25)	0,480	0,520	0,680	
	p**	0,885	0,148	0,001	0,321
Синдром правого подреберья	1 (n = 28)	0,429	0,250	0,143	0,053
	2 (n = 25)	0,440	0,560	0,640	
	p**	0,936	0,025	0,001	0,360
Геморрагический синдром	1 (n = 28)	0,464	0,250	0,179	0,052
	2 (n = 25)	0,440	0,480	0,560	
	p**	0,862	0,087	0,006	0,688

Здесь и далее \* – достоверность различий исследуемых групп; указывает на внутригрупповые статистически значимые различия между сравниваемыми показателями до лечения, через 12 и 48 недель лечения ( $p < 0,05$ ), \*\* – достоверность различий между группами сравнения в каждый период лечения.

Таблица 3

## Динамика биохимических параметров крови в группах сравнения

Лабораторные показатели $\bar{x} \pm s$	Группа (№)	До старта ПВТ	12 нед. ПВТ (завершение)	Через 24 нед. после завершения ПВТ	p*
Билирубин общий, мкмоль/л	I	23,0±5,24	16,6±2,33	15,3±1,62	7,514·10 <sup>-13</sup>
	II	22,0±4,85	21,4±4,18	20,9±3,59	0,657
	p**	0,474	5,411·10 <sup>-6</sup>	2,886·10 <sup>-9</sup>	0,657
АЛТ, Ед/л	I	75,8±13,98	25,6±3,40	21,1±2,60	3,928·10 <sup>-41</sup>
	II	72,0±14,7	70,8±17,11	68,4±15,76	0,718
	p**	0,341	8,632·10 <sup>-18</sup>	3,963·10 <sup>-20</sup>	
ГГТП, Ед/л	I	91,3±11,26	35,9±2,60	32,7±3,06	2,645·10 <sup>-50</sup>
	II	93,1±9,46	69,6±12,13	67,9±13,98	3,214·10 <sup>-11</sup>
	p**	0,530	1,298·10 <sup>-18</sup>	6,434·10 <sup>-17</sup>	
Тимоловая проба, ед	I	9,5±1,36	6,3±1,10	5,2±1,05	1,078·10 <sup>-22</sup>
	II	10,3±2,25	10,6±2,61	10,5±2,36	0,905
	p**	0,129	5,084·10 <sup>-10</sup>	3,923·10 <sup>-14</sup>	
Альбумин, г/л	I	31,1±1,90	39,7±1,60	40,8±2,40	5,853·10 <sup>-32</sup>
	II	30,4±2,03	30,1±2,24	29,9±2,19	0,712
	p**	0,202	1,727·10 <sup>-23</sup>	5,661·10 <sup>-23</sup>	
Гамма-глобулины, г/л	I	18,4±0,99	15,6±1,20	13,9±1,20	4,346·10 <sup>-24</sup>
	II	17,5±1,43	17,3±2,22	17,7±2,42	0,792
	p**	0,011	0,001	3,654·10 <sup>-9</sup>	
ПТИ, %	I	75,4±2,06	81,3±4,80	85,7±3,70	9,045·10 <sup>-16</sup>
	II	77,6±2,00	76,8±3,85	75,3±3,47	0,042
	p**	2,474·10 <sup>-4</sup>	0,0004	1,970·10 <sup>-14</sup>	

Таблица 4

## Динамика параметров общеклинического анализа крови в группах сравнения

Лабораторные показатели $\bar{x} \pm s$	Группа (№)	До старта ПВТ	12 нед. ПВТ (завершение)	Через 24 нед. после завершения ПВТ	p*
Гемоглобин, г/л	1 (n=28)	135,6±4,17	139,0±2,30	135±3,22	3,113·10 <sup>-5</sup>
	2 (n=25)	131,8±3,78	134,7±3,85	137,0±1,13	1,058·10 <sup>-6</sup>
	p**	0,001	1,149·10 <sup>-5</sup>	0,003	
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup>	1 (n=28)	4,1±0,55	4,5±0,30	4,2±0,20	0,0005
	2 (n=25)	4,5±0,33	4,9±0,26	4,6±0,27	1,479·10 <sup>-5</sup>
	p**	0,002	3,561·10 <sup>-6</sup>	1,601·10 <sup>-7</sup>	
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1 (n=28)	68,0 ± 9,75	93,2 ± 4,97	102,7 ± 6,45	1,696·10 <sup>-29</sup>
	2 (n=25)	59,3 ± 13,71	60,3±14,29	58,5 ± 13,54	0,900
	p**	0,011	5,589·10 <sup>-15</sup>	3,383·10 <sup>-20</sup>	
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1 (n=28)	3,9±0,34	4,5±0,43	5,6±0,20	8,443·10 <sup>-31</sup>
	2 (n=25)	3,9±0,27	4,1±0,34	4,3 ± 0,30	8,080·10 <sup>-5</sup>
	p**	1,000	4,187·10 <sup>-4</sup>	4,262·10 <sup>-24</sup>	
Нейтрофилы, ×10 <sup>9</sup> /л	1 (n=28)	1,4 ± 0,24	1,9 ± 0,40	2,5 ± 0,20	1,810·10 <sup>-22</sup>
	2 (n=25)	1,5 ± 0,17	1,6 ± 0,29	1,7 ± 0,28	0,024
	p**	0,084	2,741·10 <sup>-3</sup>	2,985·10 <sup>-16</sup>	
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1 (n=28)	2,5±0,14	2,6±0,10	3,0±0,20	1,512·10 <sup>-20</sup>
	2 (n=25)	2,4±0,18	2,4±0,18	2,5±0,13	0,053
	p**	0,030	9,471·10 <sup>-6</sup>	6,317·10 <sup>-15</sup>	
Моноциты, ×10 <sup>9</sup> /л	1 (n=28)	0,1±0,02	0,1±0,01	0,1±0,02	1,000
	2 (n=25)	0,1±0,03	0,1±0,01	0,1±0,03	1,000
	p**	1,000	1,000	1,000	

На фоне лечения получены данные о статистически значимом повышении количества тромбоцитов в 1-й группе пациентов – с  $68,0 \pm 9,75 \times 10^9/\text{л}$  до старта лечения до  $102,7 \pm 6,45 \times 10^9/\text{л}$  на 24-й неделе после окончания ПВТ. Помимо роста тромбоцитов, также отмечалось статистически значимое увеличение лейкоцитов и гемоглобина на 12-й и 24-й неделе после окончания ПВТ по сравнению со стартом терапии и относительно группы сравнения в аналогичные периоды исследования.

Результаты исследования абсолютного числа изучаемых субпопуляций лимфоцитов при проведении этиотропной терапии отражены в таблице 5.

Анализ результатов выявил положительное влияние ПВТ с применением ПППД на имевший место дисбаланс в их содержании, увеличив долю нормальных значений изучаемых показателей. Данный факт нашел свое отражение в повышении их средних величин.

### Заключение

Таким образом, ПВТ с применением ПППД паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХГС хорошо переносится (серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было), имеет высокую эффективность, УВО – 96,8%, положительно влияет на динамику клинических проявлений (исчезновение или значительное уменьшение степени выраженности астено-вегетативного и диспепсического синдромов, сокращение размеров печени, улучшение функциональных показателей печени (биохимический ответ)), а также

уменьшает дисбаланс клеточного звена иммунитета за счет повышения значений CD3+, CD4+, CD8+ - CD16+ лимфоцитов.

### Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 220 с.
2. Чуланов, В.П. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра / В.П. Чуланов, Н.Н. Пименов [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. – № 11. – С. 5–10.
3. Козлов, В.К. Хронический гепатит С: иммунопатогенез, аспекты диагностики и современная стратегия комплексного лечения: руководство для врачей / В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Г. Радченко. – СПб.: Альтер Эго. 2009. – 172 с.
4. Лобзин, Ю.В. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 6. – С. 75–84.
5. Попова, Л.Л. Особенности иммунного ответа больных вирусным гепатитом С на фоне проведения противовирусной терапии: монография / Л.Л. Попова. – Самара: Издательство Ас Город, 2012. – 110 с.
6. Meissner EG, Kohli A, Higgins J, Lee YJ, Prokunina O, Wu D, Orr C, Masur H, Kottlilil S. Rapid changes in peripheral lymphocyte concentrations during the treatment of chronic hepatitis C infection *Hepatology*. 2017 Sep, 1 (7): 586-594. doi: 10.1002 / hep4.1074. Epub 2017 24 июля.
7. Pollmann J, Götz JJ, Rupp D, Strauss O, Granzin M, Grünvogel O, Mutz P, Kramer C, Lasitschka F, Lohmann V, Björkström NK, Thimme R, Bartenschlager R, Cerwenka A. Virus-induced viral cell proliferation of the hepatitis virus includes cells derived from monocytes and the OX40 / OX40L axis. *J Hepatol*. 2018 Mar, 68 (3): 421-430. doi: 10.1016 / j.jhep.2017.10.021. Epub 2017 1 ноября.

Таблица 5

Показатели иммунного статуса субпопуляций лимфоцитов в группах сравнения

Показатели $\bar{x} \pm s$	Группа (№)	До ПВТ	Через 24 нед. после завершения ПВТ	Дельта, ( $\bar{x} \pm s$ )		p*
				Абс.	%	
CD3+, $\times 10^9/\text{л}$	1 (n = 28)	1,05±0,10	1,26±0,07	0,21±0,12	21,3±14,1	1,706·10 <sup>-12</sup>
	2 (n = 25)	1,04±0,12	1,05±0,11	0,01±0,15	2,1±15,4	0,760
	p**	0,745	7,596·10 <sup>-11</sup>			
CD4+, $\times 10^9/\text{л}$	1 (n = 28)	0,62±0,08	0,74±0,04	0,12±0,09	20,8±17,6	2,842·10 <sup>-9</sup>
	2 (n = 25)	0,61±0,09	0,64±0,08	0,03±0,12	7,1±20,3	0,219
	p**	0,672	7,183·10 <sup>-7</sup>			
CD8+, $\times 10^9/\text{л}$	1 (n = 28)	0,41±0,04	0,56±0,05	0,15±0,06	37,8±17,2	2,007·10 <sup>-17</sup>
	2 (n = 25)	0,40±0,04	0,41±0,04	0,02±0,05	5,4±14,3	0,381
	p**	0,368	1,253·10 <sup>-16</sup>			
CD16+, $\times 10^9/\text{л}$	1 (n = 28)	0,20±0,03	0,24±0,03	0,05±0,04	25,7±25,1	6,667·10 <sup>-6</sup>
	2 (n = 25)	0,17±0,03	0,20±0,03	0,03±0,04	17,4±22,5	0,001
	p**	0,001	1,220·10 <sup>-5</sup>			
CD19+, $\times 10^9/\text{л}$	1 (n = 28)	0,22±0,03	0,19±0,02	-0,02±0,03	-10,0±13,3	5,089·10 <sup>-5</sup>
	2 (n = 25)	0,20±0,03	0,21±0,02	0,02±0,04	12,3±24,5	0,172
	p**	0,019	0,0006			

8. Childs K, Merritt E, Considine A, Sanchez-Fueyo A, Agarwal K, Martinez-Llordella M, Carey I. Immunological predictors do not respond to the direct effect of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Open Forum Infect Dis.* 2017 3 апреля; 4 (2): ofx067. doi: 10.1093 / ofid / ofx067. eCollection 2017 Spring.

9. Navarta LM, Espul CA, Acosta-Rivero N. The high prevalence of various autoantibodies in a population infected with the hepatitis C virus. *APMIS.* 2018, 126 (6): 515-522. doi: 10.1111 / apm.12850.

10. Matsumoto K, Kikuchi K, Kajiyama Y, Takano Y, Mabuchi M, Doi S, Sato K, Miyakawa H, Yasuda I. Development of autoimmune hepatitis during antiviral therapy of direct action in chronic hepatitis C virus infection: a report on the situation. *Intern Med.* 2018 April 27. Doi: 10.2169 / internalmedicine.0613-17.

#### References

1. Sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu: Gosudarstvennyy doklad [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report] — Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka [Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare], 2017. — 220 p.

2. Chulanov V.P. *Terapevticheskiy arkhiv.* — 2015. — № 11. — P. 5–10.

3. Kozlov V.K. Chronic hepatitis C: immunopathogenesis, aspects of diagnosis and the modern strategy of comprehensive treatment: a guide for doctors. St. Petersburg: Alter Ego. 2009.

4. Lobzin Yu.V. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* — 2007. — № 6. — 75–84.

5. Popova L.L. Features of the immune response of patients with viral hepatitis C on the background of antiviral therapy. Monograph. "Publishing House As City" Samara 2012. — 110 p.

6. Meissner EG, Kohli A, Higgins J, Lee YJ, Prokunina O, Wu D, Orr C, Masur H, Kottlil S. Rapid changes in peripheral lymphocyte concentrations during the treatment of chronic hepatitis C infection *Hepatology Commun.* 2017 Sep, 1 (7): 586-594. doi: 10.1002 / hep4.1074. Epub 2017 24 июля.

7. Pollmann J, Götz JJ, Rupp D, Strauss O, Granzin M, Grünvogel O, Mutz P, Kramer C, Lasitschka F, Lohmann V, Björkström NK, Thimme R, Bartenschlager R, Cerwenka A. Virus-induced viral cell proliferation of the hepatitis virus includes cells derived from monocytes and the OX40 / OX40L axis. *J Hepatol.* 2018 Mar, 68 (3): 421-430. doi: 10.1016 / j.jhep.2017.10.021. Epub 2017 1 ноября.

8. Childs K, Merritt E, Considine A, Sanchez-Fueyo A, Agarwal K, Martinez-Llordella M, Carey I. Immunological predictors do not respond to the direct effect of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Open Forum Infect Dis.* 2017 3 апреля; 4 (2): ofx067. doi: 10.1093 / ofid / ofx067. eCollection 2017 Spring.

9. Navarta LM, Espul CA, Acosta-Rivero N. The high prevalence of various autoantibodies in a population infected with the hepatitis C virus. *APMIS.* 2018, 126 (6): 515-522. doi: 10.1111 / apm.12850.

10. Matsumoto K, Kikuchi K, Kajiyama Y, Takano Y, Mabuchi M, Doi S, Sato K, Miyakawa H, Yasuda I. Development of autoimmune hepatitis during antiviral therapy of direct action in chronic hepatitis C virus infection: a report on the situation. *Intern Med.* 2018 April 27. Doi: 10.2169 / internalmedicine.0613-17.

#### Авторский коллектив:

*Попова Лариса Леонидовна* — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н.; e-mail: ll\_pорова@mail.ru

*Константинов Дмитрий Юрьевич* — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: dk.samgmu@mail.ru

*Стребкова Елена Алексеевна* — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент, e-mail: eastrebkova@gmail.com

*Васильев Сергей Юрьевич* — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета; e-mail: inf-samgmu@yandex.ru

*Константинова Елена Александровна* — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: a.konstanta@mail.ru

*Голик Ольга Олеговна* — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: olga.golick@gmail.com

*Киндалова Екатерина Сергеевна* — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: ekaterinakindalova@yandex.ru

*Новикова Анастасия Федоровна* — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета; e-mail: anovikova89@mail.ru