

## АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 616.98:578

### СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, КОИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С

<sup>1</sup>К.В.Шмагель, <sup>1,2</sup>В.А.Черешнев<sup>1</sup>Институт экологии и генетики микроорганизмов — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» УрО РАН, Россия<sup>2</sup>ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, Екатеринбург, Россия

©Шмагель К.В., Черешнев В.А., 2018 г.

Среди коинфекций, сопутствующих ВИЧ-инфекции, чаще всего встречается вирусный гепатит С. В России более половины ВИЧ-инфицированных пациентов коинфицировано ВГС. Обе инфекции могут оказывать взаимное отрицательное влияние, что отражается в увеличении заболеваемости и смертности коинфицированных пациентов по сравнению с моноинфицированными. Негативная роль ВИЧ-инфекции в развитии гепатита С проявляется ускорением процесса фиброобразования и формирования цирроза печени, а также частого возникновения гепатоцеллюлярной карциномы. Менее изучены эффекты ВГС-инфекции на течение ВИЧ-инфекции. Известно, что гепатит может замедлять восстановление иммунитета на фоне получения антиретровирусной терапии. Кроме того, нарушение печеночного барьера для продуктов, поступающих из кишечника, по-видимому, способно приводить к дополнительной активации иммунитета, углублению иммунодефицита, усилению системного воспаления и развитию СПИД-неассоциированных заболеваний, в первую очередь болезней сердечно-сосудистой системы. Решение проблемы большинство исследователей видит в раннем начале антиретровирусной терапии, а также в переходе от интерферонотерапии к назначению препаратов прямого действия при лечении ВГС-инфекции.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, коинфекция вирусом гепатита С, фиброз и цирроз печени, антиретровирусная терапия, микробная транслокация, системное воспаление, СПИД-неассоциированные заболевания.

### IMMUNE STATUS IN HIV-INFECTED PATIENTS COINFECTED WITH HEPATITIS C VIRUS (HCV)

<sup>1</sup>K.V.Shmagel, <sup>1,2</sup>V.A.Chreshnev<sup>1</sup>IEGM UB RAS, Perm, Russia<sup>2</sup>IIP UB RAS, Ekaterinburg, Russia

The most common co-infection associated with HIV infection is viral hepatitis C. More than half of HIV-infected patients is co-infected with HCV in Russia. Both infections can have a reciprocal negative effect, what is reflected in an increase in the morbidity and mortality of co-infected patients compared with mono-infected patients. The negative role of HIV infection in the development of hepatitis C is manifested by the acceleration of the process of fibrosis and the formation of cirrhosis of the liver, as well as the frequent occurrence of hepatocellular carcinoma. The effects of HCV infection on the course of HIV infection have been less studied. It is known that hepatitis can slow down the immune reconstitution while receiving antiretroviral therapy. In addition, a violation of the hepatic barrier for products supplying from the intestine, apparently, can lead to additional activation of the immune system, aggravated immunodeficiency, increased systemic inflammation and the development of AIDS-non-associated diseases, primarily cardiovascular diseases. Most researchers see the solution of the problem in the early start of antiretroviral therapy, as well as in the transition from interferon therapy to the appointment of drugs of direct action in the treatment of HCV infection.

**Key words:** HIV infection, co-infection with hepatitis C virus, fibrosis and cirrhosis of the liver, antiretroviral therapy, microbial translocation, systemic inflammation, HIV non-associated diseases.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2018-10-4-25-36>

**Введение.** ВИЧ-инфекция больше, чем любое другое инфекционное заболевание, претендует быть названной «болезнью коинфекций» [1]. Коинфекции могут существенно менять картину болезни и, поми-

мо усиления активации иммунитета [2], как правило, приводят к росту заболеваемости и смертности [3, 4]. Из всех коинфекций, сопутствующих ВИЧ-инфекции, ведущее место по частоте встречаемости занимает вирусный гепатит С (ВГС). Это обусловлено широким распространением обеих инфекций (в мире насчитывается около 40 млн зараженных ВИЧ и около 120 млн зараженных ВГС) и совпадением путей их передачи [5]. В Западной Европе и США доля пациентов с хроническим гепатитом С среди ВИЧ-инфицированных людей составляет 25–30% [6], в Восточной Европе — более 50% [7]. В России неконтролируемое потребление инъекционных наркотиков привело к значительному росту ВИЧ/ВГС-коинфицирования. Его уровень среди наркопотребителей может достигать 93% [8]. Важность проблемы определяется тем, что ВГС-коинфекция вносит весомый вклад в увеличение СПИД-неассоциированной заболеваемости и смертности пациентов, инфицированных ВИЧ [9].

По сравнению с ВГС-моноинфекцией, при ВИЧ/ВГС-коинфекции наблюдается ускоренное фиброзирование [10] и развитие цирроза печени [10]. Кроме того, больные с коинфекцией имеют повышенный относительно ВИЧ-моноинфицированных субъектов риск развития гепатоцеллюлярной карциномы, которая возникает у них в более раннем возрасте и через более короткий промежуток времени после инфицирования ВГС [11]. Обнаружено, что ВИЧ/ВГС-коинфицированные пациенты, по сравнению с ВГС-моноинфицированными лицами, более резистентны к интерферонотерапии. Так, среди ВИЧ-серонегативных субъектов, зараженных ВГС генотипа 1, положительный результат лечения (полная санация) наблюдается в 50–80% случаев. Однако у ВИЧ-серопозитивных индивидуумов, коинфицированных тем же типом ВГС, терапия интерферонами сопровождается успехом лишь у 20–35% больных [12]. Такая ситуация определяет повышенный уровень смертности среди ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными субъектами [13]. Отягощение наиболее ярко проявляется при отсутствии лечения обеих инфекций. Вместе с тем после широкого внедрения в практику антиретровирусной терапии (АРТ) было получено сокращение смертности не только при ВИЧ-моноинфекции, но и ВИЧ/ВГС-коинфекции, а летальные риски сместились в область СПИД-неассоциированных болезней и синдромов [9].

**Влияние ВИЧ-инфекции на течение гепатита С.** Роль ВИЧ-инфекции в прогрессировании гепатита С до сих пор недостаточно понятна. Среди механизмов негативного влияния могут быть прямые вирусные эффекты, деструкция гепатоцитов иммунокомпетентными клетками, апоптоз печеночных клеток, иммунная активация, нарушение специфического противовирусного иммунного ответа [14, 15]. Сложность проблемы в немалой степени определяется недостаточностью знаний о биологии, как ВИЧ, так и ВГС. О способности ВИЧ инфицировать CD4+ Т-лимфоциты и макрофаги хорошо известно. Однако относительно недавно было установлено, что ВИЧ может заражать гепатоциты и звездчатые клетки печени (ЗКП) [16]. С другой стороны, репликация ВГС в лимфатических узлах продемонстрирована как у индивидуумов с гепатитом С без ВИЧ-инфекции [17], так и у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов [18]. Насколько эффективно эти вирусы способны взаимодействовать между собой и как регулируется это взаимодействие, пока остается неизвестным.

Имеются сведения о том, что у людей с ВГС-моноинфекцией содержание вируса гепатита С в плазме крови меньше, чем у ВИЧ/ВГС-коинфицированных субъектов [19]. Аналогичные результаты также были получены при определении вируса в печеночной ткани [20]. Кроме того, многолетние когортные исследования свидетельствуют о том, что у больных с гепатитом С после заражения ВИЧ уровень РНК ВГС в крови существенно повышается [21]. Усиление репликации ВГС при коинфекции авторы связывают как с развитием иммунодефицита, так и с непосредственным влиянием ВИЧ. Были также сделаны попытки определить механизм этого влияния [22]. В опытах *in vitro* на инфицированных ВГС клетках гепатомы было обнаружено, что инактивированный ВИЧ или его компонент gp120 усиливают репликацию вируса гепатита. Эффект ВИЧ реализовался через активацию синтеза TGF- $\beta$  (англ. transforming growth factor beta — трансформирующий ростовой фактор бета) (антитела к цитокину блокировали усиление репликации ВГС). Исследователи также отметили, что ВИЧ для индукции внутриклеточного сигнала задействует корцепторы CCR5 или CXCR4. Эти данные интересны не столько тем, что демонстрируют способность ВИЧ усиливать воспроизводство ВГС (при изолированном гепатите С уровень вирусной нагрузки обычно не ассоциируется с тяжестью заболевания), сколько освещени-

ем возможного патогенетического механизма развития фиброза при ВИЧ/ВГС-коинфекции через индукцию образования TGF- $\beta$ .

Низкий уровень CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов является негативным фактором в развитии фиброза печени [23]. Эти данные предполагают отрицательное влияние ВИЧ-инфекции на течение гепатита С через формирование дефицита CD4+ Т-клеток, особенно у больных, не получающих АРТ. Однако снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов может наблюдаться и при ВГС-моноинфекции. Известно, что большая часть ВИЧ-серонегативных субъектов с циррозом печени имеет сниженный уровень CD4+ Т-клеток [24]. Несмотря на это, большинство исследователей исходят из того, что ВИЧ-инфекция сопровождается более выраженным опустошением пула CD4+ Т-лимфоцитов, чем и оказывает воздействие на развитие фиброза при ВИЧ/ВГС-коинфекции [25]. Это мнение имеет достаточно веское подкрепление: во многих работах у коинфицированных больных была продемонстрирована обратная зависимость между содержанием CD4+ Т-клеток и концентрацией ВГС в крови [26]. Опираясь на результаты различных исследователей и позицию ведущих специалистов, Европейское клиническое общество СПИДа (European AIDS Clinical Society) рекомендует раннее назначение АРТ пациентам с ВИЧ-инфекцией, коинфицированным ВГС, не только для оптимизации лечения гепатита, но и для замедления развития фиброза [27].

Основными клеточными элементами, вовлеченными в процесс фиброобразования печеночной ткани, являются звездчатые клетки печени [28, 29]. Эти клетки, расположенные вокруг синусов, обычно не проявляют высокой активности до момента повреждения органа [30]. Однако различные деструктивные процессы в печени сопровождаются реакцией гепатоцитов, эндотелиоцитов и купферовских клеток, что реализуется в усилении продукции различных гуморальных факторов [31]. Из них наиболее выраженным влиянием на ЗКП обладают TGF- $\beta$ 1 [32] и PDGF (англ. platelet-derived growth factor — тромбоцитарный ростовой фактор) [31]. Оба цитокина вызывают активацию ЗКП и их дифференцировку в миофибробластоподобные клетки, которые активно синтезируют белки экстрацеллюлярного матрикса [33]. Вместе с тем необходимо отметить, что определение концентраций TGF- $\beta$ 1 и PDGF в крови

(в отличие от тестирования содержания гиалуроновой кислоты или фактора роста гепатоцитов) не имеет высокой диагностической значимости для выявления фиброза [34].

**Иммунные механизмы, определяющие устойчивость к ВГС-инфекции.** Защита организма от ВГС реализуется различными факторами, среди которых важную роль играют интерфероны, естественные киллеры (NK-клетки), нейтрализующие антитела и Т-лимфоциты. Интерфероны I (IFN- $\alpha$  и IFN- $\beta$ ) и III (IFN- $\lambda$ ) типа, синтез которых активируется присутствием вируса, индуцируют экспрессию интерферон-стимулированных генов (IFN-stimulated genes — ISGs, англ.). Известно, что ВГС вызывает стимуляцию широкого спектра ISGs [35]. В цитозоле РНК патогена распознается сенсорами RIG-I, протеинкиназой R и MDA5: первые два определяют интерфероновый ответ на ранних стадиях заболевания, третий — в более позднюю фазу инфекции [36, 37]. В эндосомах вирус распознается преимущественно TLR3, который также запускает продукцию интерферонов и экспрессию ISGs [38]. В гепатоцитах пациентов, инфицированных ВГС, РНК вируса и мРНК ISGs обнаруживаются одновременно, что подтверждает связь реакции генома клетки с присутствием патогена [39]. В свою очередь, активированный статус ISGs при ВГС-инфекции приводит к подавлению репликации вируса [40], а длительная экспрессия ISGs оказывает негативное влияние как на процесс спонтанной элиминации ВГС [41], так и на результаты терапии интерферонами в комбинации с рибавирином [42].

NK-лимфоциты играют важную роль в патогенезе ВГС-инфекции. Установлено, что в печени здорового человека они составляют большую часть клеток врожденного иммунитета [43]. В острую фазу заболевания под влиянием вируса NK-клетки активируются, что ведет к повышению их цитотоксичности и выраженному усилению продукции IFN- $\gamma$  [44]. Однако в хроническую фазу инфекции на фоне повышенного цитотоксического потенциала [45] наблюдается снижение синтеза IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  [46, 47]. Считается, что уменьшение образования IFN- $\gamma$  в естественных киллерах ослабляет их противовирусные эффекты. Защитное действие IFN- $\gamma$  было продемонстрировано на клетках гепатомы, зараженных ВГС [48], а также в опытах с первичным и повторным инфицированием шимпанзе [49]. Таким образом, в хроническую стадию ВГС-инфекции NK-лимфоциты, несмотря на активированное состояние и готовность к проявлению

цитотоксичности, неспособны из-за нарушения продукции IFN- $\gamma$  эффективно противостоять ВГС-инфекции. Однако сохраненная функция киллинга может дать позитивный для организма результат. НК-лимфоциты от ВГС-инфицированных субъектов способны убивать активированные ЗКП путем NKG2D- и TRAIL-зависимого апоптоза, что позволяет рассматривать их как активных участников подавления фиброзного процесса в печени [50].

Роль нейтрализующих антител (нАт) в защите от ВГС-инфекции пока недостаточно понятна. На основании известных случаев спонтанного выздоровления пациентов до появления нАт [51] и данных о способности некоторых больных с гипогаммаглобулинемией контролировать инфекцию [52], можно было бы заключить, что гуморальный иммунный ответ не определяет устойчивость к заболеванию. Есть сведения о защитной функции антител, направленных против поверхностных белков ВГС. Сероконверсия в отношении гликопротеинов E1 и E2, входящих в состав оболочки ВГС, обычно наблюдается через несколько недель после заражения [53]. Способность антител, направленных к антигенам оболочки вируса, блокировать процесс инфицирования была продемонстрирована на шимпанзе [54] и на мышах с генетически гуманизированной печенью [55]. Появление нАт в острую фазу ВГС-инфекции сопровождается активным изменением вируса и его уходом от иммунного контроля [56]. Авторы также показали, что, несмотря на рост изменчивости вируса, высокие титры антител существенно повышают шанс прекращения инфекции; у пациентов, перешедших в хроническую стадию заболевания, титры нАт в остром периоде, как правило, невысоки.

Важное значение в развитии гепатита С имеют Т-лимфоциты, что было установлено на обезьянах с индуцированным дефицитом CD4+ или CD8+ Т-клеток [57, 58]. Следует отметить, что ВГС-специфичный ответ Т-лимфоцитов обычно развивается через 2–3 месяца после заражения [59], хотя, по мнению некоторых авторов, такая «небыстрая» реакция мало влияет на исход заболевания [60]. По-видимому, более важным фактором, определяющим позитивный исход инфекции, является качество иммунного ответа, реализуемого CD4+ и CD8+ Т-клетками [60]. Установлено, что пациенты, самопроизвольно освободившиеся от ВГС, имели хорошо выраженную реакцию CD4+ Т-лимфоцитов в острой фазе инфекции, что проявлялось в более активной пролиферации клеток и продукции IFN- $\gamma$ , фактора

некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-2 (IL-2) по сравнению с субъектами, у которых болезнь стала хронической [61, 62]. Позднее было обнаружено, что на поверхности CD4+ Т-клеток больных хронической ВГС-инфекцией повышена экспрессия ингибиторных молекул PD-1 и CTLA-4 [63]. Блокирование в культуре лимфоцитов из крови пациентов лигандов PD-1 (PD-L1/2), IL-10 и TGF- $\beta$ 1 усиливало экспансию вирус-специфичных CD4+ Т-лимфоцитов, а нейтрализация IL-10 и TGF- $\beta$ 1 повышала синтез IFN- $\gamma$ , IL-2 и TNF- $\alpha$ . Дальнейшее изучение связи развития гепатита С с нарушением хелперной функции Т-клеток выявило утрату IL-21-продуцирующих CD4+ Т-лимфоцитов у индивидуумов с хроническим процессом [64]. Исследователи также показали, что дефицит Th-17-клеток, синтезирующих IL-21, лимитирует функцию и выживание ВГС-специфичных CD8+ Т-лимфоцитов, а неспособность CD4+ и CD8+ Т-клеток контролировать репликацию вируса приводит к их истощению. По мнению авторов, повышение численности и усиление активности Treg при хронической ВГС-инфекции направлено на подавление неэффективного иммунного ответа и снижение воспаления. Другой стороной этого процесса является усиление фиброза.

Таким образом, на основании приведенных данных, можно заключить, что CD4+ Т-лимфоциты являются ключевыми клетками в защите от ВГС. Отсюда становится понятно, почему низкий уровень CD4+ Т-клеток у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов является негативным фактором в развитии фиброза печени.

**Роль гепатита С в развитии ВИЧ-инфекции.** Оценка различными авторами влияния гепатита С на течение ВИЧ-инфекции неоднозначна. Одним из параметров, характеризующих такое влияние, является регенерация CD4+ Т-клеток при назначении АРТ. К настоящему времени накопилось немало работ, результаты которых свидетельствуют о нарушении процесса восстановления численности CD4+ Т-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных субъектов с гепатитом С [26, 65]. Так, после получения противовирусной терапии темпы прироста числа CD4+ Т-клеток у коинфицированных индивидуумов были снижены в 7 раз по сравнению с аналогичным показателем ВИЧ-моноинфицированных пациентов [26]. Авторы также установили связь нарушения регенерации иммунитета с уровнем репликации ВГС. В другом исследовании было продемонстрировано, что у больных с гепатитом неэффективное восстановление на фоне АРТ касается не только общего

количества CD4+ Т-лимфоцитов, но и их наивной субпопуляции [66]. Для объективности следует отметить, что не все исследователи согласны с негативным влиянием ВГС-коинфекции на индуцированный лечением ответ CD4+ Т-клеток [67, 68]. Объемное многоцентровое исследование, включавшее 22 533 пациента, показало, что у коинфицированных пациентов наблюдается замедление регенерации иммунитета на АРТ и оно выражено тем больше, чем ниже исходный уровень CD4+ Т-лимфоцитов [69]. Однако, как отмечено в работе, различия между ВИЧ+/ВГС+ и ВИЧ+/ВГС- субъектами в восстановлении CD4+ Т-клеток нивелируются при раннем назначении терапии и при длительном непрерывном приеме препаратов.

Одним из факторов, определяющих влияние гепатита на развитие ВИЧ-инфекции, является состояние печеночного барьера у коинфицированных субъектов, так как именно печень контролирует проникновение в общий кровоток продуктов кишечника, приносимых кровью портальной вены. Известно, что при ВИЧ-инфекции наблюдается выраженное опустошение лимфоидных структур пищеварительного тракта. Это сопровождается нарушением эпителиального барьера кишечника [70] и поступлением в кровоток микробов и их продуктов [71]. Повышение проницаемости кишечника обусловлено прямым деструктивным действием ВИЧ на кишечный эпителий [72] с последующим развитием воспаления и тканевого ремоделирования [73]. Еще одна причина патологических изменений эпителиального барьера — дефицит лимфоцитов, продуцирующих IL-17 и IL-22, необходимых для поддержания целостности эпителиальной выстилки [74]. К настоящему времени установлена роль микробной транслокации в активации иммунной системы [75]. Кроме того, показано, что уровни LPS и свободного макрофагального рецептора CD14 (sCD14 способен связывать LPS) в крови ВИЧ-инфицированных пациентов могут быть использованы для прогноза развития заболевания и смертности [76]. Недавно на большой когорте ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших АРТ, были продемонстрированы ассоциативные связи между показателями LPS-зависимой активации иммунитета и уровнями в крови маркеров кишечного повреждения [77]. При этом зависимости между активацией иммунной системы и концентрацией вируса в крови обнаружено не было. Данные других исследователей, полученные при изучении индуцированной бактериями иммунной активации у больных с полностью подав-

ленной вирусной нагрузкой, также подтверждают ее независимость от содержания ВИЧ в крови [78, 79]. Предполагается, что активация иммунитета реализуется через Toll-подобные рецепторы (TLR) [80].

Известно отягочающее влияние цирроза печени на транслокацию микробных продуктов из кишечника в кровоток. Сравнение уровней sCD14 в крови ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов с разной степенью фиброзирования печени показало, что у больных с циррозом концентрация свободного рецептора была выше по сравнению с его содержанием у субъектов с минимальным нарушением структуры органа [81]. Роль цирроза печени в усилении системного воспалительного процесса при ВИЧ-инфекции была продемонстрирована на основе сопоставления двух его вариантов: компенсированного и декомпенсированного [82]. При декомпенсации в крови пациентов обнаружен существенно более высокий уровень LPS-связывающего протеина (LBP — LPS-binding protein, англ.). Рост содержания этого белка сопровождался повышением концентраций sCD14, sTNFR-I, IL-6.

Поступление большого количества микробных продуктов в печень может оказывать негативное воздействие на ее функцию у ВИЧ-инфицированных индивидуумов [83]. С одной стороны, клетки печени активно экспрессируют TLR [84], с другой — взаимодействие с ними бактериальных молекул вызывает выраженную воспалительную реакцию печеночной ткани [85]. Однако в эксперименте было показано, что длительная нагрузка LPS ведет к постепенному уменьшению чувствительности к нему гепатоцитов и ослаблению его захвата [86], что, по сути, моделирует снижение очистительной функции печени при ВИЧ-моноинфекции. Наличие гепатита и цирроза вносит дополнительный вклад в нарушение клиренса LPS гепатоцитами [87]. Следовательно, при коинфекции поступление микробных продуктов в кровь должно вызвать повышенную активацию иммунитета. Действительно, уровень иммунной активации при ВИЧ/ВГС-коинфекции превышает таковой при ВИЧ-моноинфекции [88] и ВГС-моноинфекции [89].

Активация CD4+ и CD8+ Т-клеток часто сопровождается их гибелью: феномен, получивший название «индуцированная активацией смерть клетки» (ИАСК) [90]. ИАСК может реализоваться через стимуляцию TCR и без нее, с использованием и без использования CD95, а также с участием различных цитокинов [91]. Установлена также роль рецепторов врожденного иммунитета в этом феномене.

Добавление различных TLR-лигандов к Т-лимфоцитам здоровых доноров индуцировало экспрессию CD38 на CD4+ и CD8+ Т-клетках в краткосрочных (менее суток) культурах [92]. Длительное культивирование (в течение 7 дней) с TLR-лигандами приводило к выраженной экспрессии CD69 на CD8+ Т-лимфоцитах и Ki-67 на CD4+ Т-клетках. При этом CD8+ элементы сохраняли жизнеспособность, а CD4+ Т-лимфоциты, вступившие в деление, погибали. Представленные данные показывают, каким образом активированные микробными продуктами CD4+ Т-клетки могут погибнуть у больных, инфицированных ВИЧ и ВГС. Известно, что у ВИЧ-инфицированных больных, не получающих терапию, ВГС-коинфекция повышает уровень и без того увеличенных показателей апоптоза, но этот эффект можно заблокировать АРТ [93]. Позднее те же авторы обнаружили, что при ВИЧ/ВГС-коинфекции наблюдается сенсбилизация CD4+ Т-лимфоцитов к Fas-индуцированному апоптозу [94].

У коинфицированных пациентов отмечена также более выраженная, по сравнению с ВГС-моноинфицированными субъектами, активация моноцитов [95]. Она в значительной мере связана с присутствием в этих клетках ВГС. Полученные результаты привели исследователей к заключению, что моноциты у ВИЧ+/ВГС+-больных являются внепеченочным резервуаром гепатитного вируса. В другой работе было обнаружено, что у ВИЧ/ВГС-коинфицированных индивидуумов в существенно большей степени, чем у ВИЧ-моноинфицированных пациентов, нарушена когнитивная функция [96]. Авторы показали, что выявленные нарушения в центральной нервной системе коррелировали с активацией моноцитов, а сама активация макрофагов была связана с влиянием IFN- $\alpha$ . Исходя из этих данных, предложено проводить коинфицированным больным активную анти-ВГС-терапию. Таким образом, при ВИЧ/ВГС-коинфекции можно наблюдать более высокий, чем при ВИЧ- и ВГС-моноинфекциях, уровень активации иммунитета. Переход иммунокомпетентных клеток в активированное состояние не только сопровождается их утратой через механизм ИАСК, но также приводит к развитию СПИД-неассоциированных заболеваний, особенно на фоне проведения АРТ.

Следует также заключить, что ВИЧ-инфекция оказывает большее влияние на течение гепатита С, чем ВГС-инфекция на прогрессирование ВИЧ-инфекции. Ключевым звеном этого влияния является дефицит CD4+ Т-клеток. Однако не только недостаточность CD4+ Т-лимфоцитов определяет нега-

тивное воздействие на развитие гепатита С. ВИЧ-инфекция, даже на фоне АРТ, оказывает выраженное супрессивное влияние на активность НК-клеток в отношении ВГС. При ВИЧ/ВГС-коинфекции наблюдается не только снижение численности естественных киллеров и их способность отвечать на IL-2, но и существенно нарушается продукция этими клетками IFN- $\gamma$  [97]. Исходом является быстрое формирование фиброза и цирроза печени.

Что касается изменения течения ВИЧ-инфекции на фоне гепатита, то здесь остается немало вопросов. Необходимо определить основные субпопуляции CD4+ и CD8+ Т-клеток, на которых отражаются эффекты ВГС-инфекции. Кроме того, возможны функциональные изменения Т-лимфоцитов, такие как истощение [98], старение [99], утрата рецепторов к цитокинам [100] и пр. Важно также установить характер активации иммунной системы при ВИЧ/ВГС-коинфекции, что имеет значение для прогнозирования развития СПИД-неассоциированных заболеваний.

**Изменение ситуации в связи с развитием лечения ВГС-инфекции.** В настоящее время мы являемся свидетелями быстрого прогресса в терапии гепатита С. На смену лечению, основанному на применении интерферонов, приходят пероральные препараты прямого противовирусного действия (DAA — direct acting antivirals, англ.). Они значительно меньше дают побочных эффектов, требуют относительно короткой длительности назначения, а главное, обладают существенно более высокой эффективностью (выше 90%) по сравнению с интерферонотерапией. Применение DAA позволяет снять актуальную до последнего времени проблему ВИЧ/ВГС-коинфекции. Об этом свидетельствуют и зарубежные литературные источники, например, недавний выход статьи J.Bischoff и J.K.Rockstroh с названием «Are there any challenges in HCV therapy of HIV infected patients left?» («Остались ли еще какие-либо проблемы в лечении гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов?»). К сожалению, приходится констатировать, что в России для большей части пациентов с ВИЧ/ВГС-коинфекцией современная терапия гепатита С пока остается недоступной. Из этого следует, что решение актуальной для нашей страны проблемы (более половины ВИЧ-инфицированных лиц коинфицированы ВГС) откладывается на неопределенный срок.

\* \* \*

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-54-30006.*

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Boulougoura A., Sereti I. HIV infection and immune activation: the role of coinfections. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2016, Vol. 11, No. 2, pp. 191–200. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720550>.
2. Appay V., Kelleher A.D. Immune activation and immune aging in HIV infection. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2016, Vol. 11, No. 2, pp. 242–249. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26720550>.
3. Matthews P.C., Geretti A.M., Goulder P.J., Klenerman P. Epidemiology and impact of HIV coinfection with hepatitis B and hepatitis C viruses in Sub-Saharan Africa. *J. Clin. Virol.*, 2014, Vol. 61, No. 1, pp. 20–33. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24973812>.
4. Effros R.B. The silent war of CMV in aging and HIV infection. *Mech. Ageing Dev.*, 2016, Vol. 158, pp. 46–52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26404009>.
5. Platt L., Easterbrook P., Gower E., McDonald B., Sabin K., McGowan C., Yanny I., Razavi H., Vickerman P. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, Vol. 16, No. 7, pp. 797–808. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26922272>.
6. Alter M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J. Hepatol.*, 2006, Vol. 44, No. 1, Suppl., pp. S6–S9. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352363>.
7. Peters L., Mocroft A., Lundgren J., Grint D., Kirk O., Rockstroh J. HIV and hepatitis C co-infection in Europe, Israel and Argentina: a EuroSIDA perspective. *BMC Infect. Dis.*, 2014, Vol. 14, Suppl. 6, pp. S13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25253564>.
8. Rhodes T., Platt L., Judd A., Mikhailova L.A., Sarang A., Wallis N., Alpatova T., Hickman M., Parry J.V. Hepatitis C virus infection, HIV co-infection, and associated risk among injecting drug users in Togliatti, Russia. *Int. J. STD AIDS*, 2005, Vol. 16, No. 11, pp. 749–754. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16303071>.
9. 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. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19842982>.
10. Deng L.P., Gui X.E., Zhang Y.X., Gao S.C., Yang R.R. Impact of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.*, 2009, Vol. 15, No. 8, pp. 996–1003. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19248201>.
11. Brau N., Fox R.K., Xiao P., Marks K., Naqvi Z., Taylor L.E., Trikha A., Sherman M., Sulkowski M.S., Dieterich D.T., Rigsby M.O., Wright T.L., Hernandez M.D., Jain M.K., Khatri G.K., Sterling R.K., Bonacini M., Martyn C.A., Aytaman A., Llovet J.M., Brown S.T., Bini E.J., North American Liver Cancer in H.I.V.S.G. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J. Hepatol.*, 2007, Vol. 47, No. 4, pp. 527–537. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17692986>.
12. Operskalski E.A., Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 2011, Vol. 8, No. 1, pp. 12–22. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21221855>.
13. Hernando V., Alejos B., Monge S., Berenguer J., Anta L., Vinuesa D., Palacios R., Muga R., Moreno S., Jarrin I., CoRIS cohort. All-cause mortality in the cohorts of the Spanish AIDS Research Network (RIS) compared with the general population: 1997–2010. *BMC Infect. Dis.*, 2013, Vol. 13, pp. 382. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23961924>.
14. Rotman Y., Liang T.J. Coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: virological, immunological, and clinical outcomes. *J. Virol.*, 2009, Vol. 83, No. 15, pp. 7366–7374. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19420073>.
15. Kim A.Y., Chung R.T. Coinfection with HIV-1 and HCV—A one-two punch. *Gastroenterol.*, 2009, Vol. 137, No. 3, pp. 795–814. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549523>.
16. Kong L., Cardona Maya W., Moreno-Fernandez M.E., Ma G., Shata M.T., Sherman K.E., Chougnet C., Blackard J.T. Low-level HIV infection of hepatocytes. *Virology*, 2012, Vol. 9, pp. 157. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22877244>.
17. Pal S., Sullivan D.G., Kim S., Lai K.K., Kae J., Cotler S.J., Carithers R.L., Jr., Wood B.L., Perkins J.D., Gretch D.R. Productive replication of hepatitis C virus in perihepatic lymph nodes in vivo: implications of HCV lymphotropism. *Gastroenterology*, 2006, Vol. 130, No. 4, pp. 1107–1116. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16618405>.
18. Laskus T., Radkowski M., Wang L.F., Vargas H., Rakela J. The presence of active hepatitis C virus replication in lymphoid tissue in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. *J. Infect. Dis.*, 1998, Vol. 178, No. 4, pp. 1189–1192. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9806058>.
19. Thomas D.L., Astemborski J., Vlahov D., Strathdee S.A., Ray S.C., Nelson K.E., Galai N., Nolt K.R., Laeyendecker O., Todd J.A. Determinants of the quantity of hepatitis C virus RNA. *J. Infect. Dis.*, 2000, Vol. 181, No. 3, pp. 844–851. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720503>.
20. Bonacini M., Govindarajan S., Blatt L.M., Schmid P., Conrad A., Lindsay K.L. Patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus demonstrate higher levels of hepatic HCV RNA. *J. Viral. Hepat.*, 1999, Vol. 6, No. 3, pp. 203–208. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10607232>.

21. Beld M., Penning M., Lukashov V., McMorro M., Roos M., Pakker N., van den Hoek A., Goudsmit J. Evidence that both HIV and HIV-induced immunodeficiency enhance HCV replication among HCV seroconverters. *Virology*, 1998, Vol. 244, No. 2, pp. 504–512. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9601518>.
22. Lin W., Weinberg E.M., Tai A.W., Peng L.F., Brockman M.A., Kim K.A., Kim S.S., Borges C.B., Shao R.X., Chung R.T. HIV increases HCV replication in a TGF-beta1-dependent manner. *Gastroenterology*, 2008, Vol. 134, No. 3, pp. 803–811. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18325393>.
23. Reiberger T., Ferlitsch A., Sieghart W., Kreil A., Breitenecker F., Rieger A., Schmie B., Gangl A., Peck-Radosavljevic M. HIV-HCV co-infected patients with low CD4+ cell nadirs are at risk for faster fibrosis progression and portal hypertension. *J. Viral. Hepat.*, 2010, Vol. 17, No. 6, pp. 400–409. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19780945>.
24. Rashkin S., Rouster S., Goodman Z.D., Sherman K.E. T-helper cells and liver fibrosis in hepatitis C virus-monoinfected patients. *J. Viral. Hepat.*, 2010, Vol. 17, No. 3, pp. 222–226. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19709360>.
25. Kooij K.W., Wit F.W., van Zoest R.A., Schouten J., Kootstra N.A., van Vugt M., Prins M., Reiss P., van der Valk M., Group A.G.C.S. Liver fibrosis in HIV-infected individuals on long-term antiretroviral therapy: associated with immune activation, immunodeficiency and prior use of didanosine. *AIDS*, 2016, Vol. 30, No. 11, pp. 1771–1780. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27088320>.
26. Potter M., Oduyungbo A., Yang H., Saeed S., Klein M.B. Canadian Co-infection Cohort Study I. Impact of hepatitis C viral replication on CD4+ T-lymphocyte progression in HIV-HCV coinfection before and after antiretroviral therapy. *AIDS*, 2010, Vol. 24, No. 12, pp. 1857–1865. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479633>.
27. Mandorfer M., Schwabl P., Steiner S., Reiberger T., Peck-Radosavljevic M. Advances in the management of HIV/HCV coinfection. *Hepatol. Int.*, 2016, Vol. 10, No. 3, pp. 424–435. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758592>.
28. Zhao Q., Qin C.Y., Zhao Z.H., Fan Y.C., Wang K. Epigenetic modifications in hepatic stellate cells contribute to liver fibrosis. *Tohoku J. Exp. Med.*, 2013, Vol. 229, No. 1, pp. 35–43. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238615>.
29. Lee U.E., Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 2011, Vol. 25, No. 2, pp. 195–206. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21497738>.
30. Marrone G., Shah V.H., Gracia-Sancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration. *J. Hepatol.*, 2016, Vol. 65, No. 3, pp. 608–617. URL: DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27151183>.
31. Greuter T., Shah V.H. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *J. Gastroenterol.*, 2016, Vol. 51, No. 6, pp. 511–519. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26939970>.
32. Matsuzaki K. Modulation of TGF-beta signaling during progression of chronic liver diseases. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*, 2009, Vol. 14, pp. 2923–2934. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273245>.
33. Tsukamoto H., Zhu N.L., Asahina K., Mann D.A., Mann J. Epigenetic cell fate regulation of hepatic stellate cells. *Hepatol. Res.*, 2011, Vol. 41, No. 7, pp. 675–682. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21504520>.
34. Jain M.K., Adams-Huet B., Terekhova D., Kushner L.E., Bedimo R., Li X., Holodny M. Acute and chronic immune biomarker changes during interferon/ribavirin treatment in HIV/HCV co-infected patients. *J. Viral. Hepat.*, 2015, Vol. 22, No. 1, pp. 25–36. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24506344>.
35. Ciccaglione A.R., Marcantonio C., Tritarelli E., Tataseo P., Ferraris A., Bruni R., Dallapiccola B., Gerosolimo G., Costantino A., Rapicetta M. Microarray analysis identifies a common set of cellular genes modulated by different HCV replicon clones. *BMC Genomics*, 2008, Vol. 9, pp. 309. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590516>.
36. Hiet M.S., Bauhofer O., Zayas M., Roth H., Tanaka Y., Schirmacher P., Willemsen J., Grunvogel O., Bender S., Binder M., Lohmann V., Lotteau V., Ruggieri A., Bartenschlager R. Control of temporal activation of hepatitis C virus-induced interferon response by domain 2 of non-structural protein 5A. *J. Hepatol.*, 2015, Vol. 63, No. 4, pp. 829–837. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25908268>.
37. Arnaud N., Dabo S., Akazawa D., Fukasawa M., Shinkai-Ouchi F., Hugon J., Wakita T., Meurs E.F. Hepatitis C virus reveals a novel early control in acute immune response. *PLoS Pathog.*, 2011, Vol. 7, pp. e1002289. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22022264>.
38. Li K., Li N.L., Wei D., Pfeiffer S.R., Fan M., Pfeiffer L.M. Activation of chemokine and inflammatory cytokine response in hepatitis C virus-infected hepatocytes depends on Toll-like receptor 3 sensing of hepatitis C virus double-stranded RNA intermediates. *Hepatology*, 2012, Vol. 55, No. 3, pp. 666–675. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22030901>.
39. Wieland S., Makowska Z., Campana B., Calabrese D., Dill M.T., Chung J., Chisari F.V., Heim M.H. Simultaneous detection of hepatitis C virus and interferon stimulated gene expression in infected human liver. *Hepatology*, 2014, Vol. 59, No. 6, pp. 2121–2130. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122862>.
40. Metz P., Dazert E., Ruggieri A., Mazur J., Kaderali L., Kaul A., Zeuge U., Windisch M.P., Trippler M., Lohmann V., Binder M., Frese M., Bartenschlager R. Identification of type I and type II interferon-induced effectors controlling hepatitis C virus replication. *Hepatology*, 2012, Vol. 56, No. 6, pp. 2082–2093. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22711689>.

41. Scagnolari C., Monteleone K., Cacciotti G., Antonelli G. Role of interferons in chronic hepatitis C infection. *Curr. Drug Targets*, 5 Feb. 2016. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26844564>.
42. Dill M.T., Duong F.H., Vogt J.E., Bibert S., Bochud P.Y., Terracciano L., Papassotirooulos A., Roth V., Heim M.H. Interferon-induced gene expression is a stronger predictor of treatment response than IL28B genotype in patients with hepatitis C. *Gastroenterology*, 2011, Vol. 140, No. 3, pp. 1021–1031. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21111740>.
43. Norris S., Collins C., Doherty D.G., Smith F., McEntee G., Traynor O., Nolan N., Hegarty J., O'Farrelly C. Resident human hepatic lymphocytes are phenotypically different from circulating lymphocytes. *J. Hepatol.*, 1998, Vol. 28, No. 1, pp. 84–90. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9537869>.
44. Amadei B., Urbani S., Cazaly A., Fiscaro P., Zerbini A., Ahmed P., Missale G., Ferrari C., Khakoo S.I. Activation of natural killer cells during acute infection with hepatitis C virus. *Gastroenterology*, 2010, Vol. 138, No. 4, pp. 1536–1545. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20080094>.
45. Ahlenstiel G., Titerence R.H., Koh C., Edlich B., Feld J.J., Rotman Y., Ghany M.G., Hoofnagle J.H., Liang T.J., Heller T., Rehermann B. Natural killer cells are polarized toward cytotoxicity in chronic hepatitis C in an interferon-alfa-dependent manner. *Gastroenterology*, 2010, Vol. 138, No. 1, pp. 325–335. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747917>.
46. Holder K.A., Stapleton S.N., Gallant M.E., Russell R.S., Grant M.D. Hepatitis C virus-infected cells downregulate NKp30 and inhibit ex vivo NK cell functions. *J. Immunol.*, 2013, Vol. 191, No. 6, pp. 3308–3318. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23960237>.
47. Mondelli M.U., Oliviero B., Mele D., Mantovani S., Gazzabin C., Varchetta S. Natural killer cell functional dichotomy: a feature of chronic viral hepatitis? *Front. Immunol.*, 2012, Vol. 3, pp. 351. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23420385>.
48. Frese M., Schwarzle V., Barth K., Krieger N., Lohmann V., Mihm S., Haller O., Bartenschlager R. Interferon-gamma inhibits replication of subgenomic and genomic hepatitis C virus RNAs. *Hepatology*, 2002, Vol. 35, No. 3, pp. 694–703. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870386>.
49. Major M.E., Mihalik K., Puig M., Rehermann B., Nascimbeni M., Rice C.M., Feinstone S.M. Previously infected and recovered chimpanzees exhibit rapid responses that control hepatitis C virus replication upon rechallenge. *J. Virol.*, 2002, Vol. 76, No. 13, pp. 6586–6595. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050371>.
50. Glässner A., Eisenhardt M., Krämer B., Körner C., Coenen M., Sauerbruch T., Spengler U., Nattermann J. NK cells from HCV-infected patients effectively induce apoptosis of activated primary human hepatic stellate cells in a TRAIL-, FasL- and NKG2D-dependent manner. *Lab. Invest.*, 2012, Vol. 92, No. 7, pp. 967–977. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22449797>.
51. Terilli R.R., Cox A.L. Immunity and hepatitis C: a review. *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 2013, Vol. 10, No. 1, pp. 51–58. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23180007>.
52. Semmo N., Lucas M., Krashias G., Lauer G., Chapel H., Klenerman P. Maintenance of HCV-specific T-cell responses in antibody-deficient patients a decade after early therapy. *Blood*, 2006, Vol. 107, No. 11, pp. 4570–4571. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16717132>.
53. Lauer G.M., Walker B.D. Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 2001, Vol. 345, No. 1, pp. 41–52. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11439948>.
54. Morin T.J., Broering T.J., Leav B.A., Blair B.M., Rowley K.J., Boucher E.N., Wang Y., Cheslock P.S., Knauber M., Olsen D.B., Ludmerer S.W., Szabo G., Finberg R.W., Purcell R.H., Lanford R.E., Ambrosino D.M., Molrine D.C., Babcock G.J. Human monoclonal antibody HCV1 effectively prevents and treats HCV infection in chimpanzees. *PLoS Pathog.*, 2012, Vol. 8, pp. e1002895. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22952447>.
55. Law M., Maruyama T., Lewis J., Giang E., Tarr A.W., Stamatakis Z., Gastaminza P., Chisari F.V., Jones I.M., Fox R.I., Ball J.K., McKeating J.A., Kneteman N.M., Burton D.R. Broadly neutralizing antibodies protect against hepatitis C virus quasispecies challenge. *Nat. Med.*, 2008, Vol. 14, No. 1, pp. 25–27. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18064037>.
56. Dowd K.A., Netski D.M., Wang X.H., Cox A.L., Ray S.C. Selection pressure from neutralizing antibodies drives sequence evolution during acute infection with hepatitis C virus. *Gastroenterology*, 2009, Vol. 136, No. 7, pp. 2377–2386. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19303013>.
57. Grakoui A., Shoukry N.H., Woollard D.J., Han J.H., Hanson H.L., Ghayeb J., Murthy K.K., Rice C.M., Walker C.M. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help. *Science*, 2003, Vol. 302, No. 5645, pp. 659–662. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576438>.
58. Shoukry N.H., Grakoui A., Houghton M., Chien D.Y., Ghayeb J., Reimann K.A., Walker C.M. Memory CD8+ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 197, No. 12, pp. 1645–1655. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810686>.
59. Shin E.C., Park S.H., Demino M., Nascimbeni M., Mihalik K., Major M., Veerapu N.S., Heller T., Feinstone S.M., Rice C.M., Rehermann B. Delayed induction, not impaired recruitment, of specific CD8(+) T cells causes the late onset of acute hepatitis C. *Gastroenterology*, 2011, Vol. 141, No. 2, pp. 686–695. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21699897>.

60. Klenerman P., Thimme R. T cell responses in hepatitis C: the good, the bad and the unconventional. *Gut*, 2012, Vol. 61, No. 8, pp. 1226–1234. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21873736>.
61. Smyk-Pearson S., Tester I.A., Klarquist J., Palmer B.E., Pawlowsky J.M., Golden-Mason L., Rosen H.R. Spontaneous recovery in acute human hepatitis C virus infection: functional T-cell thresholds and relative importance of CD4 help. *J. Virol.*, 2008, Vol. 82, No. 4, pp. 1827–1837. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18045940>.
62. Urbani S., Amadei B., Fiscaro P., Tola D., Orlandini A., Sacchelli L., Mori C., Missale G., Ferrari C. Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses. *Hepatology*, 2006, Vol. 44, No. 1, pp. 126–139. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16799989>.
63. Raziorrouh B., Ulsenheimer A., Schraut W., Heeg M., Kurktschiev P., Zachoval R., Jung M.C., Thimme R., Neumann-Haefelin C., Horster S., Wachtler M., Spannagl M., Haas J., Diepolder H.M., Gruner N.H. Inhibitory molecules that regulate expansion and restoration of HCV-specific CD4+ T cells in patients with chronic infection. *Gastroenterology*, 2011, Vol. 141, No. 4, pp. 1422–1431. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21763239>.
64. Kared H., Fabre T., Bedard N., Bruneau J., Shoukry N.H. Galectin-9 and IL-21 mediate cross-regulation between Th17 and Treg cells during acute hepatitis C. *PLoS Pathog.*, 2013, Vol. 9, pp. e1003422. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818845>.
65. Taye S., Lakew M. Impact of hepatitis C virus co-infection on HIV patients before and after highly active antiretroviral therapy: an immunological and clinical chemistry observation, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Immunol.*, 2013, Vol. 14, pp. e23. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23679118>.
66. Santin M., Mestre M., Shaw E., Barbera M.J., Casanova A., Niubo J., Bolao F., Podzamecz D., Gudiol F. Impact of hepatitis C virus coinfection on immune restoration during successful antiretroviral therapy in chronic human immunodeficiency virus type 1 disease. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2008, Vol. 27, No. 1, pp. 65–73. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17938979>.
67. Yacisin K., Maida I., Rios M.J., Soriano V., Nunez M. Hepatitis C virus coinfection does not affect CD4 restoration in HIV-infected patients after initiation of antiretroviral therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 2008, Vol. 24, No. 7, pp. 935–940. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593347>.
68. Rockstroh J.K., Mocroft A., Soriano V., Tural C., Losso M.H., Horban A., Kirk O., Phillips A., Ledergerber B., Lundgren J., Euro S.S.G. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.*, 2005, Vol. 192, No. 6, pp. 992–1002. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16107951>.
69. Tsiara C.G., Nikolopoulos G.K., Dimou N.L., Bagos P.G., Saroglou G., Velonakis E., Hatzakis A. Effect of hepatitis C virus on immunological and virological responses in HIV-infected patients initiating highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *J. Viral Hepat.*, 2013, Vol. 20, No. 10, pp. 715–724. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24010646>.
70. Mohan M., Kaushal D., Aye P.P., Alvarez X., Veazey R.S., Lackner A.A. Focused examination of the intestinal epithelium reveals transcriptional signatures consistent with disturbances in enterocyte maturation and differentiation during the course of SIV infection. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, No. 4, pp. e60122. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23679118>.
71. Klatt N.R., Funderburg N.T., Brenchley J.M. Microbial translocation, immune activation, and HIV disease. *Trends Microbiol.*, 2013, Vol. 21, No. 1, pp. 6–13. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23062765>.
72. Nazli A., Chan O., Dobson-Belaire W.N., Ouellet M., Tremblay M.J., Gray-Owen S.D., Arseneault A.L., Kaushic C. Exposure to HIV-1 directly impairs mucosal epithelial barrier integrity allowing microbial translocation. *PLoS Pathog.*, 2010, Vol. 6, pp. e1000852. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20400024>.
73. Smith A.J., Schacker T.W., Reilly C.S., Haase A.T. A role for syndecan-1 and claudin-2 in microbial translocation during HIV-1 infection. *JAIDS*, 2010, Vol. 55, No. 3, pp. 306–315. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/200283847400006>.
74. Klatt N.R., Estes J.D., Sun X., Ortiz A.M., Barber J.S., Harris L.D., Cervasi B., Yokomizo L.K., Pan L., Vinton C.L., Tabb B., Canary L.A., Dang Q., Hirsch V.M., Alter G., Belkaid Y., Lifson J.D., Silvestri G., Milner J.D., Paiardini M., Haddad E.K., Brenchley J.M. Loss of mucosal CD103+ DCs and IL-17+ and IL-22+ lymphocytes is associated with mucosal damage in SIV infection. *Mucosal Immunol.*, 2012, Vol. 5, No. 6, pp. 646–657. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22800007>.
75. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W., Asher T.E., Silvestri G., Rao S., Kazzaz Z., Bornstein E., Lambotte O., Altmann D., Blazar B.R., Rodriguez B., Teixeira-Johnson L., Landay A., Martin J.N., Hecht F.M., Picker L.J., Lederman M.M., Deeks S.G., Douek D.C. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat. Med.*, 2006, Vol. 12, No. 12, pp. 1365–1371. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17115046>.
76. Leon A., Leal L., Torres B., Lucero C., Inciarte A., Arnedo M., Plana M., Vila J., Gatell J.M., Garcia F. Association of microbial translocation biomarkers with clinical outcome in controllers HIV-infected patients. *AIDS*, 2015, Vol. 29, No. 6, pp. 675–681. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25688200005>.

77. Perkins M.R., Bartha I., Timmer J.K., Liebner J.C., Wolinsky D., Gunthard H.F., Hauser C., Bernasconi E., Hoffmann M., Calmy A., Battegay M., Telenti A., Douek D.C., Fellay J., Study S.H.C. The interplay between host genetic variation, viral replication, and microbial translocation in untreated HIV-infected individuals. *J. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 212, No. 4, pp. 578–584. URL: <Go to ISI>://WOS:000359677600010.
78. Jiang W., Lederman M.M., Hunt P., Sieg S.F., Haley K., Rodriguez B., Landay A., Martin J., Sinclair E., Asher A.I., Deeks S.G., Douek D.C., Brenchley J.M. Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with anti-retroviral-treated HIV infection. *J. Infect. Dis.*, 2009, Vol. 199, No. 8, pp. 1177–1185. URL: <Go to ISI>://WOS:000264409000013.
79. Marchetti G., Gori A., Casabianca A., Magnani M., Franzetti F., Clerici M., Perno C.F., Monforte A., Galli M., Meroni L. Comparative analysis of T-cell turnover and homeostatic parameters in HIV-infected patients with discordant immune-virological responses to HAART. *AIDS*, 2006, Vol. 20, No. 13, pp. 1727–1736. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931937>.
80. Novati S., Sacchi P., Cima S., Zuccaro V., Columpsi P., Pagani L., Filice G., Bruno R. General issues on microbial translocation in HIV-infected patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2015, Vol. 19, No. 5, pp. 866–878. URL: <Go to ISI>://WOS:000352642700024.
81. Marchetti G., Nasta P., Bai F., Gatti F., Bellistri G.M., Tincati C., Borghi F., Carosi G., Puoti M., Monforte A. Circulating sCD14 is associated with virological response to pegylated-interferon-alpha/ribavirin treatment in HIV/HCV co-infected patients. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, pp. e32028. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22363790>.
82. de Oca Arjona M.M., Marquez M., Soto M.J., Rodriguez-Ramos C., Terron A., Vergara A., Arizcorreta A., Fernandez-Gutierrez C., Giron-Gonzalez J.A. Bacterial translocation in HIV-infected patients with HCV cirrhosis: implication in hemodynamic alterations and mortality. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2011, Vol. 56, No. 5, pp. 420–427. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266909>.
83. Scarpellini E., Valenza V., Gabrielli M., Lauritano E.C., Perotti G., Merra G., Dal Lago A., Ojetti V., Ainora M.E., Santoro M., Ghirlanda G., Gasbarrini A. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? *Am. J. Gastroenterol.*, 2010, Vol. 105, No. 2, pp. 323–327. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19844200>.
84. Nakamoto N., Kanai T. Role of toll-like receptors in immune activation and tolerance in the liver. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, pp. e221. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904576>.
85. Paik Y.H., Schwabe R.F., Bataller R., Russo M.P., Jobin C., Brenner D.A. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology*, 2003, Vol. 37, No. 5, pp. 1043–1055. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717385>.
86. Scott M.J., Liu S., Shapiro R.A., Vodovotz Y., Billiar T.R. Endotoxin uptake in mouse liver is blocked by endotoxin pretreatment through a suppressor of cytokine signaling-1-dependent mechanism. *Hepatology*, 2009, Vol. 49, No. 5, pp. 1695–1708. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19296467>.
87. Lumsden A.B., Henderson J.M., Kutner M.H. Endotoxin levels measured by a chromogenic assay in portal, hepatic and peripheral venous blood in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 1988, Vol. 8, No. 2, pp. 232–236. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3281884>.
88. Gonzalez V.D., Falconer K., Blom K.G., Reichard O., Morn B., Laursen A.L., Weis N., Alaeus A., Sandberg J.K. High levels of chronic immune activation in the T-cell compartments of patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus type 1 and on highly active antiretroviral therapy are reverted by alpha interferon and ribavirin treatment. *J. Virol.*, 2009, Vol. 83, No. 21, pp. 11407–11411. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19710147>.
89. Feuth T., Arends J.E., Fransen J.H., Nanlohy N.M., van Erpecum K.J., Siersema P.D., Hoepelman A.I., van Baarle D. Complementary role of HCV and HIV in T-cell activation and exhaustion in HIV/HCV coinfection. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, pp. e59302. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23555014>.
90. Green D.R., Droin N., Pinkoski M. Activation-induced cell death in T cells. *Immunol. Rev.*, 2003, Vol. 193, pp. 70–81. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12752672>.
91. Brenner D., Krammer P.H., Arnold R. Concepts of activated T cell death. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2008, Vol. 66, No. 1, pp. 52–64. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18289867>.
92. Funderburg N., Luciano A.A., Jiang W., Rodriguez B., Sieg S.F., Lederman M.M. Toll-like receptor ligands induce human T cell activation and death, a model for HIV pathogenesis. *PLoS One*, 2008, Vol. 3, pp. e1915. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18382686>.
93. Körner C., Krämer B., Schulte D., Coenen M., Mauss S., Fatkenheuer G., Oldenburg J., Nattermann J., Rockstroh J.K., Spengler U. Effects of HCV co-infection on apoptosis of CD4+ T-cells in HIV-positive patients. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2009, Vol. 116, No. 12, pp. 861–870. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19128241>.
94. Körner C., Tolksdorf F., Riesner K., Krämer B., Schulte D., Nattermann J., Rockstroh J.K., Spengler U. Hepatitis C coinfection enhances sensitization of CD4(+) T-cells towards Fas-induced apoptosis in viraemic and HAART-controlled HIV-1-positive patients. *Antivir. Ther.*, 2011, Vol. 16, No. 7, pp. 1047–1055. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22024520>.
95. Dichamp I., Abbas W., Kumar A., Di Martino V., Herbein G. Cellular activation and intracellular HCV load in peripheral blood monocytes isolated from HCV monoinfected and HIV-HCV coinfecting patients. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, pp. e96907. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809719>.

96. Rempel H., Sun B., Calosing C., Abadjian L., Monto A., Pulliam L. Monocyte activation in HIV/HCV coinfection correlates with cognitive impairment. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, pp. e55776. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23437063>.
97. Goeser F., Glassner A., Kokordelis P., Wolter F., Lutz P., Kaczmarek D.J., Schwarze-Zander C., Boesecke C., Strassburg C.P., Rockstroh J.K., Spengler U., Kramer B., Nattermann J. HIV mono-infection is associated with an impaired anti-hepatitis C virus activity of natural killer cells. *AIDS*, 2016, Vol. 30, No. 3, pp. 355–363. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26558728>.
98. Kahan S.M., Wherry E.J., Zajac A.J. T cell exhaustion during persistent viral infections. *Virology*, 2015, Vol. 479–480, pp. 180–193. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25620767>.
99. Tsoukas C. Immunosenescence and aging in HIV. *Curr. Opin. HIV AIDS*, 2014, Vol. 9, No. 4, pp. 398–404. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24840059>.
100. Hartling H.J., Jespersen S., Gaardbo J.C., Sambleben C., Thorsteinsson K., Gerstoft J., Ullum H., Nielsen S.D. Reduced IL-7R T cell expression and increased plasma sCD127 in late presenting HIV-infected individuals. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2017, Vol. 74, No. 1, pp. 81–90. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27509242>.

Статья поступила 25.09.2018 г.

Контактная информация: Шмагель Константин Владимирович, e-mail: [shmagel@iegm.ru](mailto:shmagel@iegm.ru)

**Коллектив авторов:**

*Шмагель Константин Владимирович* — д.м.н., зав. лабораторией экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, 614990, Пермь, ул. Ленина, 13А, e-mail: [shmagel@iegm.ru](mailto:shmagel@iegm.ru);

*Черешнев Валерий Александрович* — академик РАН, д.м.н., г.н.с. лаборатории экологической иммунологии Института экологии и генетики микроорганизмов ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук; г.н.с. ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, 620041, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106, e-mail: [secretar@iip.uran.ru](mailto:secretar@iip.uran.ru).

*Уважаемые читатели журнала*  
**«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»**

Сообщаем, что открыта подписка на 2019 год.

**ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС:**

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»  
в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**

Подписная цена на 1-е полугодие 2019 года (2 выпуска) — **950 руб.**