

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

УДК ???

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-32-46>

ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ ВГС И ВИЧ

©^{1,2,3}В. В. Рассохин*, ^{1,2,4}Е. В. Боева

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»

Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ФБУН Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»

Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

⁴ГКУ «Ленинградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»,
Санкт-Петербург, Россия

Дана общая характеристика вируса гепатита С (ВГС) и особенностей течения сочетанной инфекции с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Рассмотрены эпидемиологические аспекты данных заболеваний, в том числе в ключевых группах населения. Особое влияние уделено патогенетическим звеньям развития патологических процессов у ВИЧ-инфицированных пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция (ВИЧ), вирусный гепатит С (ВГС), хронический гепатит С (ХГС), патогенез, клиническая картина

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Рассохин В.В., Боева Е.В. Вопросы эпидемиологии и патогенеза сочетанной инфекции ВГС и ВИЧ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020. Т. 12, № 1. С. 32–46, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-32-46>.

Контакт: Рассохин Вадим Владимирович, ras-doc@mail.ru

ISSUES OF EPIDEMIOLOGY AND PATHOGENESIS OF HIV-HCV CO-INFECTION

©^{1,2,3}V. V. Rassokhin*, ^{1,2,4}E. V. Boeva

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia

³FSBSI «Institute of Experimental Medicine», St. Petersburg, Russia

⁴St. Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

General characteristic of hepatitis C virus (HCV) and features of the course of co-infection with human immunodeficiency virus (HIV) was presented. Epidemiologic aspects of these diseases were considered in key populations. Special focus was on pathogenetic components of pathogenic mechanisms in HIV-infected patients with chronic hepatitis C (CHC).

Key words: HIV-infection (HIV), hepatitis C virus (HCV), chronic hepatitis C (CHC), pathogenesis, clinical picture

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Rassokhin V.V., Boeva E.V. Issues of epidemiology and pathogenesis of HIV-HCV co-infection // *HIV infection and immunosuppression*. 2020. Vol. 12, No. 1. P. 32–46. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-32-46>.

Contact: Rassokhin Vadim Vladimirovich, ras-doc@mail.ru

Введение. В настоящее время во всем мире распространена среди ВИЧ-инфицированных инфекция, вызванная вирусом гепатита С, широко пациентов. Во многом это связано со схожими

путями распространения данных заболеваний [1]. Каждый из этих вирусов имеет природные особенности строения и патогенетические механизмы воздействия на организм человека. Их синергическое взаимодействие зачастую способствует ухудшению качества и снижению продолжительности жизни пациентов и делает проблему сочетанной инфекции актуальной, требующей привлечения дополнительных ресурсов в системе оказания квалифицированной медицинской помощи.

Общая характеристика ВГС. Вирус гепатита С (ВГС) представляет собой РНК-содержащий однонитчатый оболочечный вирус, который относится к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae*. ВГС имеет сферическую форму, размер вирусной частицы составляет примерно 55 нм в диаметре. Геном РНК имеет длину 9,6 кб и включает в себя одну открытую рамку считывания, участвующую в процессинге 10 протенов, в том числе 3 структурных и 5 протеинов репликационного комплекса (NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) [2].

ВГС имеет большое генетическое разнообразие [3], существует по крайней мере шесть основных генотипов или ветвей (GT1-GT6), с большим числом субтипов (обозначают буквой, например, 1b). В настоящее время на территории Центральной Африки типирован седьмой генотип [4, 5]. Генотипы весьма разнообразны, но степень серотипических различий между генотипами не вполне понятна. Генотип 1 является самым распространенным в Северной и Южной Америке, Японии и Европе. Генотипы 4, 5, и 6 сосредоточены в Африке, Южной и Юго-Восточной Азии [3].

Идентифицированы более 50 подтипов ВГС [3]. Вирус имеет высокую частоту мутаций в процессе репликации, что приводит к образованию квазивидов. Квазивиды являются результатом множественных генетических мутаций ВГС. При каждой репликации ВГС возникает приблизительно 1 ошибка. 10^{12} вирионов ВГС производится каждый день; таким образом, 10^{12} возможных ошибок может возникнуть каждый день [4, 6].

Инкубационный период гепатита С составляет от 15 до 160 дней (в среднем 50 дней). Пики вирусемии приходятся на 8–12-ю недели после заражения, затем интенсивность репликации выходит на плато и далее снижается до минимальных значений, но может сохраняться у 85–90% инфицированных людей (рис. 1). Как правило, вирусные гепатиты клинически неразличимы у пациентов в период острого течения. Острая инфекция ВГС

клинически может сопровождаться недомоганием, тошнотой и болями в правом подреберье, потемнением мочи и желтухой. РНК ВГС может быть обнаружена в крови в течение нескольких дней после инфицирования, в дальнейшем следует повышение уровня ферментов печени: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и в некоторых случаях билирубина. Наблюдается широкая вариация в длительности инкубации ВГС (длительность повышенного уровня АЛТ или сохранения симптомов) от 6 до 112 дней.

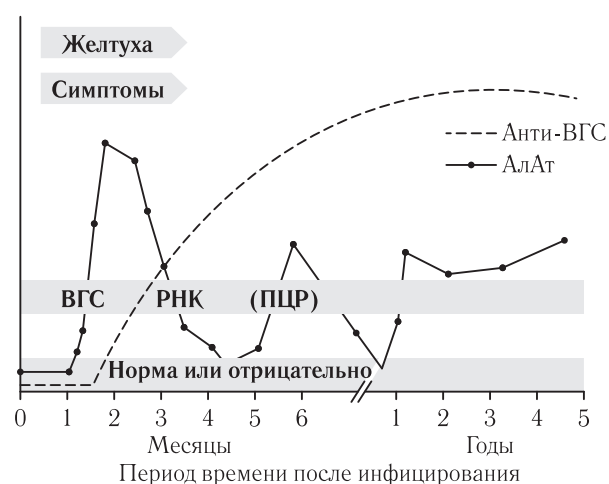


Рис. 1. Типичное клиническое, вирусологическое и серологическое течение ХГС [7]

Fig. 1. Typical clinical, virological, and serological course of HCV

ВГС примерно в 10 раз более контагиозен при гемоконтактном пути инфицирования, чем вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), и в шприцах выживает в течение нескольких недель [8–10]. Сравнение характеристик двух вирусов: ВГС и ВИЧ — представлено в табл. 1.

Повсеместно передача через инъекционное употребление наркотиков остается наиболее распространенным способом инфицирования людей, тогда как передача через зараженные компоненты крови является нечастым путем. Передача вируса, связанная с оказанием медицинской помощи, может возникать в результате повторного использования парентеральных препаратов, оборудования и нестерильного инструментария [11–13].

Другие факторы, которые могут быть причиной инфицирования ВГС, включают бытовой контактный путь, случайные травмы, иглоукалывание, введение интраназальных и ректальных наркотиков, хронический гемодиализ, татуировка и пирсинг (рис. 2).

Гетеросексуальная передача ВГС чаще реализуется у тех, чьи партнеры коинфицированы ВИЧ и ВГС [14, 15].

Таблица 1

Сравнение двух вирусов: ВИЧ и ВГС

Table 1

Comparison of two viruses: HIV and HCV

ВИЧ	ВГС
Содержит РНК	Содержит РНК
Мишень — CD4, клетки, имеющие специфические рецепторы к ВИЧ	Мишень — гепатоциты, клетки, имеющие специфические рецепторы
Годы до появления клинических признаков	Годы или десятилетия до появления клинических признаков
Высокий уровень вирусной активности	Высокий уровень вирусной активности
Высокая частота мутаций вируса	Высокая частота мутаций вируса
Описан 1 случай излечения после аллогенной трансплантации стволовых клеток костного мозга («Берлинский пациент»)	Излечение в >90% случаев

У ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами (МСМ), также существует риск передачи ВГС [16]. Множественные вспышки острого заражения ВГС свидетельствуют о том, что инфицирование половым путем является важным способом передачи в популяции ВИЧ-инфицированных МСМ [17]. Нельзя исключать

Основным последствием персистирующей инфекции ВГС является фиброз печени, который может прогрессировать до тяжелых стадий и угрожающего жизни цирроза, а также до повышенного риска развития в общей популяции гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Это, как правило, происходит более чем через 10–20 лет после инфици-

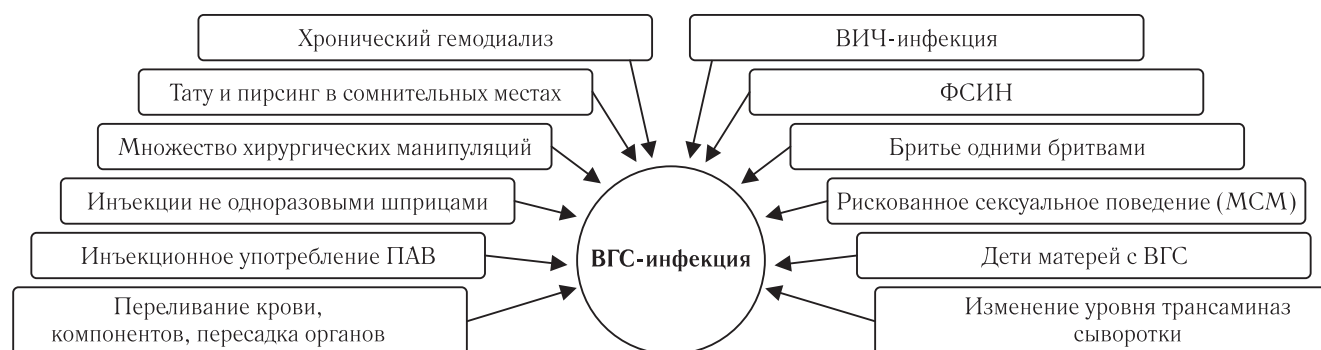


Рис. 2. Группы риска для инфицирования и скрининга на ВГС

Fig. 2. Risk groups for infection and HCV screening

передачу ВГС при незащищенном восприимчивом анальном сексе, использовании секс-игрушек, инъекционных наркотиков без инъекций и сопутствующих заболеваниях, передающихся половым путем (ЗППП) [18–21]. Увеличение частоты передачи ВИЧ половым путем среди ВИЧ-инфицированных МСМ по времени совпадает с увеличением частоты рискованного сексуального поведения с высоким риском инфицирования после внедрения антиретровирусной терапии (АРВТ) [22, 23].

Передача инфекции ВГС от матери к ребенку происходит примерно у 1–3% младенцев, рожденных ВГС-серопозитивными матерями, и у 4–7% младенцев, рожденных ВГС-серопозитивными матерями с определяемой РНК ВГС в плазме [24–27].

Частота перинатальной передачи ВГС увеличивается у ВИЧ-коинфицированных матерей, достигая 10–20% [28, 29].

роения, но может развиваться гораздо быстрее у людей старше 50 лет или лиц с иммуносупрессией, в том числе вызванной ВИЧ [30].

Важно предусматривать основные факторы, которые помимо наличия ВГС могли бы способствовать развитию/прогрессированию цирроза печени: ВИЧ, чрезмерное употребление или злоупотребление алкоголем, курение, сочетанное инфицирование вирусом гепатита В (ВГВ), возраст, генотип или субтип вируса и др. (табл. 2).

Важным фактором, способствующим прогрессированию заболевания при ВГС, является возраст [31]. У людей с хроническим вирусным гепатитом С, диагностированным в возрасте 20–30 лет, тяжелый фиброз и цирроз будет развиваться в течение следующих 30 лет. В то время как у пациентов в возрасте 50–60 лет, как правило, наблюдается более быстрое прогрессирование заболевания.

Таблица 2

Факторы, ассоциированные с развитием цирроза у пациентов с ВГС-инфекцией

Table 2

Factors associated with the development of cirrhosis in patients with HCV infection

Фактор	Значение	Комментарии
Окружающая среда		
Употребление алкоголя	+4	Менее 20 г/день влияет незначительно
Курение	+3	Сильная связь, особенно с возрастом и при ВИЧ
Организм человека		
ВИЧ-инфекция	+4	Усиливает развитие и прогрессирование фиброза
ВГВ	+3	Сильная связь с HBsAg+; относительно редко
Возраст	+4	Сильная связь; увеличение старше 40 лет; трудно отличить от влияния продолжительности инфекции
ИМТ	+2	Ассоциация с метаболическим синдромом
Длительность ВГС-инфекции	+3	Развивается редко до 10 лет заболевания
HLA-тип	+1?	HLA B54 коррелирует с увеличением риска развития цирроза; DRB1*0301 — с отсутствием цирроза
Вирус		
Сложности квазивидов	+1	Оценка причинно-следственной связи и сложности может быть затруднена длительностью инфицирования
Генотип ВГС	+1?	В некоторых случаях генотип 1b, 3; риск может быть определен длительностью инфицирования данным генотипом
Уровень РНК ВГС в сыворотке или плазме	+2	Не всегда определяется; имеет меньшее значение по сравнению с влиянием возраста или коинфекции ВИЧ (при многомерном анализе)

РНК ВГС можно обнаружить в крови, слюне, слезах, семенной, асцитической и спинномозговой жидкостях, тем не менее, преимущественно инфекция передается гемоконтактным путем.

По оценкам ВОЗ (2019 г.), более 71 млн человек в мире страдают хроническим гепатитом С (ХГС), при этом в некоторых странах антитела к ВГС обнаруживаются у 1–2% населения. От ВГС-ассоциированного цирроза печени и первичного рака печени ежегодно умирает до 400 тыс. человек [32].

Характеристика эпидемиологической ситуации в Российской Федерации по ХГС и циррозам печени отражена в табл. 3 и рис. 3.

В 2008–2016 гг. более 16 тыс. пациентов с ВИЧ умерли по причине терминальной болезни печени,

ГЦК, около 12–14% пациентов с коинфекцией получили терапию по поводу хронических вирусных гепатитов (рис. 4).

ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С. Сочетанное инфицирование вирусом гепатита С широко распространено среди людей с ВИЧ-инфекцией с парентеральным путем заражения, таких как потребители инъекционных наркотиков (ПИН) и реципиентов компонентов крови, распространенность у которых во всем мире составляет от 60 до 95% [34].

Эпидемиология коинфекции ВИЧ/ВГС. Из-за общих путей передачи инфекции у людей с ВИЧ вирус гепатита С встречается гораздо чаще, чем среди населения в целом. Так, в США и Западной

Таблица 3

Эпидемиология ХГС в Российской Федерации, 2017 г. [33]

Table 3

Epidemiology of HCV in the Russian Federation, 2017 [33]

Показатель	Количество
Численность населения РФ (01.01.2017)	146,8 млн человек
Частота выявления anti-HCV	4,1%
Расчетное количество anti-HCV-позитивных случаев	5,94 млн человек
Частота перехода в хроническую форму	60–80%
Расчетное количество случаев ХВГС	3,6–4,8 млн человек
Распространенность ХГС	534,5 на 100 тыс. населения
Состоит под наблюдением в медицинских организациях	Около 560 тыс. человек



Рис. 3. Заболеваемость циррозом печени (МКБ-10, K74 Фиброз и цирроз печени) в России

Fig. 3. Incidence of liver cirrhosis in Russia

Европе от 15 до 30% ВИЧ-инфицированных пациентов коинфицированы ВГС [35], но распространенность коинфекции ВИЧ/ВГС заметно варьируется в зависимости от пути инфицирования ВИЧ, при этом ПИН подвержены заражению ВГС в 50–95% случаев, а гомосексуальные ВИЧ-инфицированные мужчины — в 10–15% [36–38].

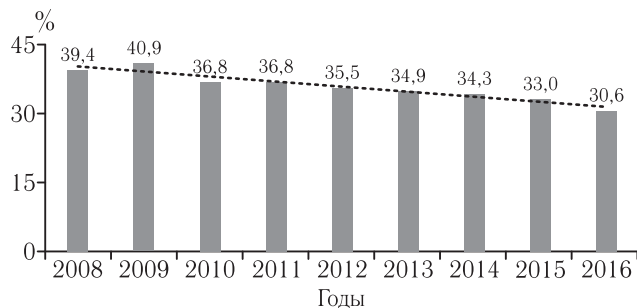


Рис. 4. Пропорция пациентов с ВИЧ-инфекцией и ХГС и/или ХГВ, 2016 г. (Ф. 61)

Fig. 4. Proportion of patients with HIV infection and HCV and/or HCV, 2016 (F. 61)

ВИЧ-инфекция может повысить трансmissивность ВГС. Наиболее убедительные данные получены в результате исследований вероятности и скорости перинатальной передачи от ВИЧ/ВГС-инфицированных матерей с теми, кто заражен только вирусом гепатита [39, 40]. Тем не менее неизвестно, является ли связь ВИЧ-инфекции с более высоким уровнем РНК ВГС причиной более частой перинатальной (и сексуальной) передачи ВГС [41, 42].

У людей с ВИЧ/ВГС существует повышенная вероятность передачи гепатита С половым путем, при этом, как правило, частота передачи ВИЧ половому партнеру выше, чем ВГС. Иллюстрацией этому

могут служить результаты исследования, в котором ВИЧ-инфекция была обнаружена у 13% из 162 женщин — сексуальных партнеров больных гемофилией с коинфекцией ВИЧ/ВГС, в то время, как ВГС были инфицированы только 3% человек [43].

Гетеросексуальная передача ВГС встречается редко, но может быть более вероятной у лиц с партнерами, инфицированными ВИЧ и ВГС. Кроме того, все более актуальной признается передача ВГС между ВИЧ-инфицированными мужчинами, имеющими половые контакты с мужчинами (МСМ), особенно среди мужчин, занимающихся незащищенным анальным сексом [16]. В некоторых странах Западной и Восточной Европы, а также на обоих американских континентах данный путь передачи ВИЧ в настоящее время является ведущим. Передача ВГС среди ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами может носить характер локальных вспышек [21, 44, 45]. Так, во время одной такой вспышки 60 ВИЧ-инфицированных мужчин, которые приобрели ВГС, подверглись более высоко рискованному сексуальным практикам и, по сравнению со 130 лицами, не заразившимися ВГС, в предыдущем году имели более высокую вероятность совместного употребления наркотиков носовым или анальным путем. Аналогичные данные были получены из других европейских стран, Австралии и Соединенных Штатов.

Высокая распространенность ВИЧ половым путем легла в основу разработки рекомендаций по предотвращению передачи ВИЧ с применением защитных мер предосторожности. Данные рекомендации необходимо соблюдать и в целях предотвращения распространения ВГС среди половых партнеров.

С коинфицированием связаны повышенная восприимчивость слизистых оболочек к инфицированию ВГС. Уровень хронизации вирусных заболеваний печени гораздо выше, при этом ускоряется темп прогрессирования фиброза и риск развития цирроза печени становится больше.

Сокращение общей выживаемости и повышение летальности при ВГС-обусловленном декомпенсированном циррозе печени у пациентов с ВИЧ (рис. 5) [45] связаны не только с более высокими показателями фиброза печени, чем при моноинфекции ВГС, но и ускоренной декомпенсацией функции печени, тяжелыми осложнениями и внепеченочными проявлениями.

Патогенез. Патогенез коинфекции ВИЧ/ВГС изучен недостаточно хорошо. Быстрое прогресси-

рование заболевания печени, возможно, является частью явления, которое многие называют «ускоренным старением», при котором описаны более высокие показатели смертности от не связанных со СПИДом состояний, таких как злокачественные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания и заболевания печени, чем у моноинфицированных ВГС пациентов, сопоставимых по полу, возрасту, расе и сексуальному поведению [47–52]. У пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, при эластографии печени показатели фиброза с параметрами около 9 кПа, соответствующими тяжелому течению, наблюдаются примерно на 9 лет раньше, чем при моноинфекции ВГС [31, 46].

ВИЧ-инфекция может влиять на адаптивный иммунный ответ, направленный на инфицирование ВГС. При поражении CD4-лимфоцитов ВИЧ, которые предназначены для борьбы с ВГС, может уменьшаться реакция CD8-лимфоцитов, а также созревание и адекватный ответ со стороны гуморального звена иммунитета [53–55]. Принято соот-

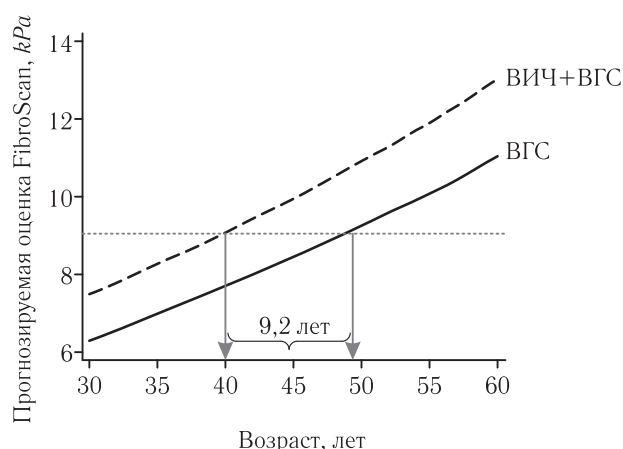


Рис. 5. Влияние коинфекции ВИЧ/ВГС на показатели фиброза печени (сравнение с моноинфекцией ВГС) [46]

Fig. 5. Influence of HIV/HCV co-infection on liver fibrosis indicators (comparison with HCV monoinfection) [46]

носить исходное истощение пула CD4-лимфоцитов со степенью снижения количества ВГС-специфических CD8-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных людей и, соответственно, с увеличением вероятности быстрого инфицирования вирусом гепатита и быстрого его прогрессирования [56, 57]. Также при наличии ВИЧ-инфекции развиваются ВГС-специфические гуморальные реакции, косвенно связанные с подавлением активности и снижением количества CD4-лимфоцитов [58].

Таким образом, ВИЧ-ассоциированная иммуносупрессия, связанная с истощением пула CD4-лимфоцитов, вероятно, способствует снижению

вероятности спонтанного излечения от ВГС — полной эрадикации вируса [59].

Изучается роль гепатоцитов, клеток Купфера и звездчатых клеток в поддержании активной репликации ВИЧ, возможности непосредственного влияния ВИЧ на репликацию ВГС или фиброгенез в печени. Точно так же было предположено, что в моноцитах и лимфоцитах происходит репликация ВГС, но только с низкой активностью и в небольшом количестве клеток [60, 61].

Показано, что такие белки ВИЧ, как p24, могут способствовать увеличению репликации ВГС *in vitro* и экспрессии трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), и что эти процессы могут быть заблокированы выработкой антител к корецепторам ВИЧ CCR5 или CXCR5 [62]. ВГС и ВИЧ могут самостоятельно индуцировать выработку TGF- $\beta 1$ через генерацию активных форм кислорода, что, в свою очередь, способствует образованию p38 MAPK, JNK, ERK, и, в конечном счете, нуклеарного фактора каппа В [63, 64].

Повышение активации STAT1 и экспрессии FAS-лиганда у ВИЧ-инфицированных людей может привести к усилению апоптоза гепатоцитов, который может усиливаться и под влиянием envelope белков ВИЧ и ВГС [65, 66].

Одним из факторов, способствующих прогрессированию фиброза печени при ВИЧ-инфекции, может быть увеличение транслокации микробных продуктов из кишечника, которая напрямую связана с поражением ВИЧ лимфоидных тканей кишечника, и эти продукты поглощаются клетками Купфера вблизи воротной вены [67, 68]. Лица с неконтролируемой ВИЧ-инфекцией часто имеют повышенные уровни липополисахаридов, что приводит к активации моноцит-макрофагов периферической крови, а также к активации Купферовских и звездчатых клеток печени. Это может происходить за счет потенциального связывания белков ВИЧ с рецепторами этих клеток. При этом активируются внутриклеточные пути фиброгенеза. Дискутируется вопрос о непосредственном заражении ВИЧ этих типов клеток, так же как является ли наличие хронического воспаления, иммунной активации и ускоренного «старения» иммунитета причиной быстрого прогрессирования заболевания печени у пациента с коинфекцией ВИЧ/ВГС [69, 70].

Как было показано на экспериментальной модели алкоголь-зависимого заболевания печени, этот процесс может привести к повышению активации звездчатых клеток печени, особенно если учиты-

вать супрессивное влияние ВИЧ на фагоцитарную способность клеток Купфера [71]. Инициаторы воспаления, такие как бактерии и продукты их жизнедеятельности, токсичные вещества, поступающие в печень через циркуляцию в системе воротной вены, сначала сталкиваются с иммунными и эндотелиальными клетками в синусоидах печени. Иммунные клетки (клетки Купфера и лейкоциты) продуцируют повышенное количество воспалительных цитокинов и хемокинов, которые, в свою очередь, повреждают эндотелиальные клетки синусов (ЭКС) и действуют на звездчатые клетки печени (ЗКП). Синусоидальное воспаление, в свою очередь, усиливается и стимулируется паракринным путем, что вызывает дополнительное повреждение гепатоцитов посредством самих цитокинов или через инфильтрацию лейкоцитов в паренхиму печени (рис. 6) [72].

ных заболеваниях, измеряемый уровнями маркеров, таких как цитокины, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли (ФНО) и высокочувствительный С-реактивный белок [73].

Иммунная активация более специфична, что представляет собой активацию, качественные и количественные изменения, наблюдаемые в определенных клеточных пулах, таких как моноциты и Т-клетки при ВИЧ-инфекции и ВГС-инфекции), и измеряется такими маркерами, как растворимые рецепторы CD14 (sCD14), CXCL10 и CD38 [73, 74].

«Старение» иммунитета — прогрессирующее ухудшение иммунной системы, связанное с возрастом человека. В этой связи для Т-клеток характерно хроническая активация и воспалительные изменения из-за стойкого антигенного воздействия. Одним из основных маркеров иммуногенности клеточного старения является CD57. Повышенные

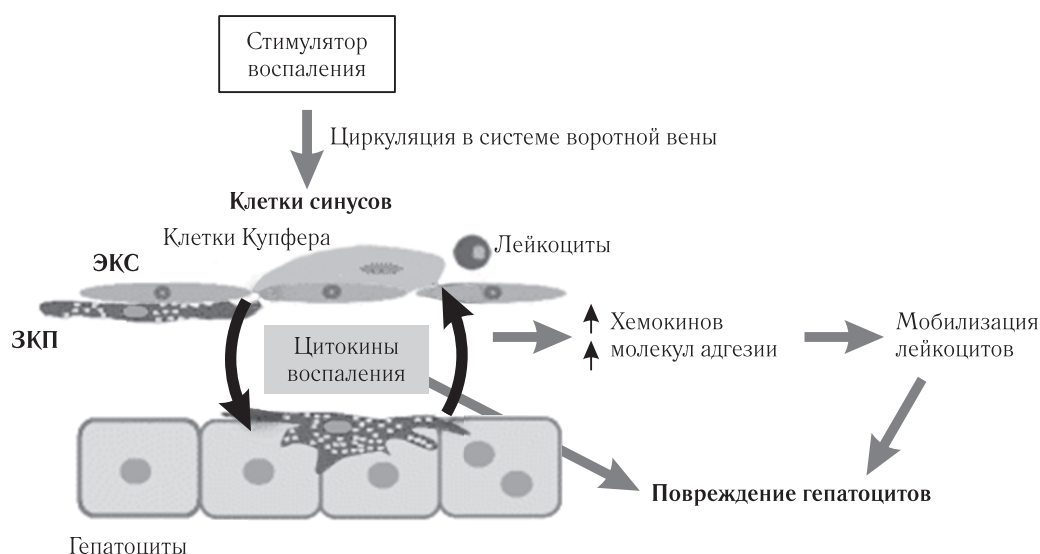


Рис. 6. Компоненты патогенеза воспаления в печени и повреждения гепатоцитов при ВГС. ЗКП — звездчатые клетки печени; ЭКС — эндотелиальные клетки синусов

Fig. 6. Components of the pathogenesis of liver inflammation and hepatocyte damage in HCV

Вирус гепатита С реплицируется прежде всего в гепатоцитах, вызывая митохондриальное повреждение и образование активных форм кислорода (АФК). Затем вирусные пептиды, представленные HLA, получают иммунные ответы Т-клетками. Синусоидальные макрофаги (клетки Купфера) и другие иммунные клетки, находящиеся в печени, производят АФК, а также медиаторы фиброгенеза и воспаления. Это приводит к активации ЗКП, сопровождающейся усилением синтеза коллагена [72].

Связь между воспалением, иммунной активацией и иммунным старением показана на рис. 7.

Воспаление представляет собой системный процесс, который может присутствовать при различ-

уровни CD57 были связаны со многими ВИЧ-ассоциированными состояниями. Белок p16^{INK4a} является супрессором опухолеобразования и ассоциируется с физиологическим старением организма вне заражения ВИЧ или ВГС. У людей с неконтролируемой ВИЧ-инфекцией наблюдается высокий уровень этого маркера, и поскольку репликативная активность вируса подавляется АРВТ, содержание этого белка в крови возвращается к почти нормальным уровням [75]. Интересным является тот факт, что этот маркер наряду с подавлением онкогенеза может служить предиктором риска развития злокачественной опухоли [76]. Необходимо дальнейшее изучение вопроса о кон-

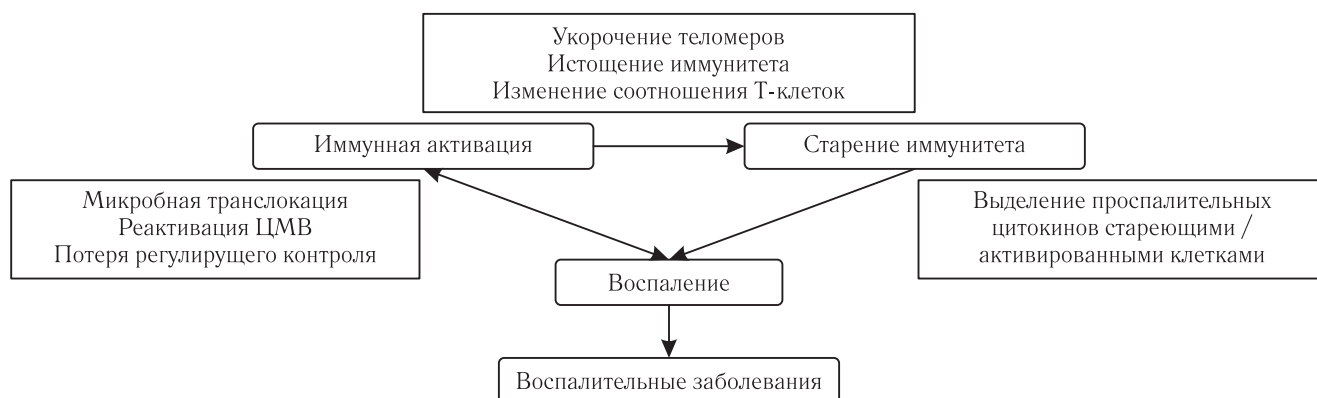


Рис. 7. Взаимоотношение между воспалением, иммунной активацией и «старением» иммунитета [72]

Fig. 7. Relationship between inflammation, immune activation, and «aging» of the immune system [72]. ЦМВ — цитомегаловирус

центрации белка 16^{INK4a} при полном подавлении репликативной активности ВИЧ и ВГС не только в крови, но и в тканях печени и других органов, а также использовании данного маркера при лечении пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС.

Употребление алкоголя является одной из наиболее важных причин ускорения прогрессирования заболеваний печени, его влияние сопоставимо с самим коинфицированием ВИЧ, количеством CD4-лимфоцитов менее 200 кл./мкл, старшим возрастом пациента на момент инфицирования ВГС [77].

Механизмы, ускоряющие развитие ВГС-обусловленного фиброза печени при ВИЧ-инфекции, представлены на рис. 8 [78].

Помимо ВИЧ, употребления алкоголя и возраста к факторам, связанным с более быстрым разви-

тием фиброза при ВГС, можно отнести стеатоз, ожирение и инсулинорезистентность [31]. Кроме этого, в поддержании хронического воспаления, связанного с ВИЧ-инфекцией, участвуют различные нарушения обмена веществ, токсичность лекарственных препаратов, вирусные коинфекции и микробная транслокация [79].

Таким образом, механизмы, посредством которых эти вирусы взаимодействуют и компоненты патогенеза сочетанной инфекции остаются важной темой для исследований.

Клинические вопросы коинфекции ВИЧ/ВГС. На современном этапе эпидемии ВИЧ-инфекции, когда при системном применении эффективной АРВТ заболевание перешло в разряд хронических, длительно текущих и медикаментозно управляе-

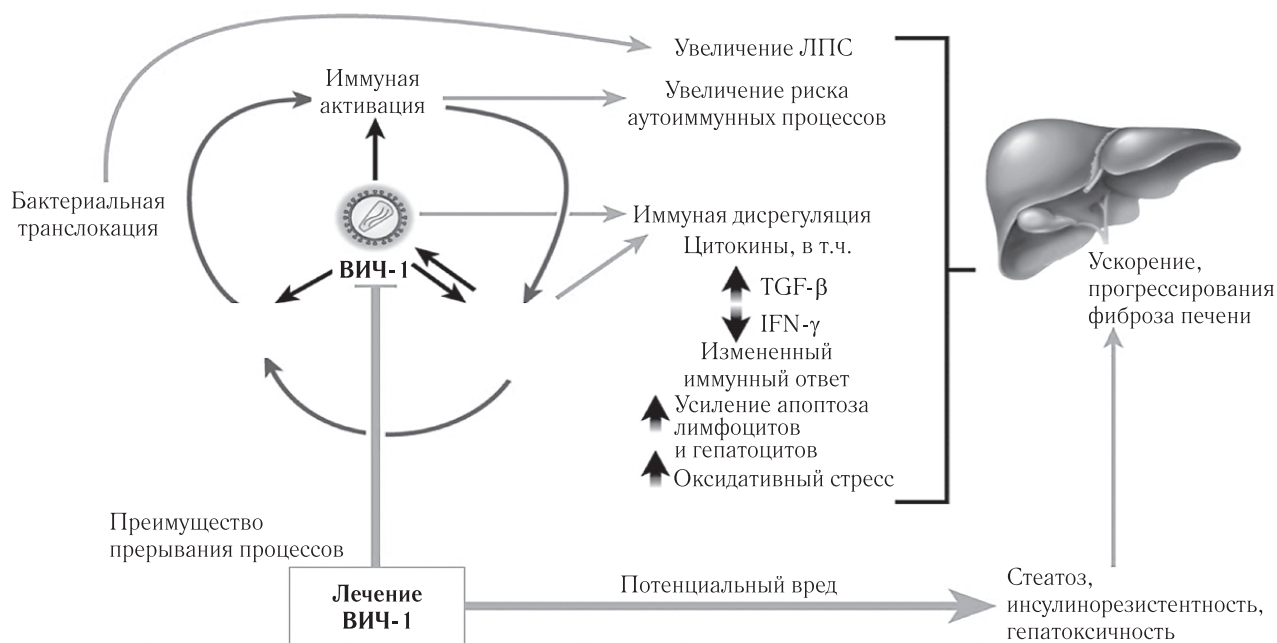


Рис. 8. Патогенез развития фиброза печени при коинфекции ВИЧ/ВГС

Fig. 8. Pathogenesis of liver fibrosis in HIV/HCV co-infection

мых процессов, коинфицирование ВГС стало важной причиной тяжелой заболеваемости и смертности у пациентов с ВИЧ [80–82]. Так, по данным Лу и соавт. показано, что смертность от ВГС превышает смертность от 60 инфекционных заболеваний (анализ свидетельств о смерти) (рис. 9) [83].

В ходе большого исследования в период с 1999 по 2004 г. у 23 441 ВИЧ-инфицированного пациента было зарегистрировано свыше 1,2 тыс. летальных исходов [82]. Основными причинами смерти были СПИД (31,1%) и печеночная недостаточность

— неизбежно увеличивается доля пациентов, у которых в конечном итоге будут развиваться цирроз и его осложнения, ГЦК.

В исследовании в США в 1997–2010 гг. была проанализирована частота развития декомпенсированного цирроза среди десяти тысяч ВИЧ-инфицированных пациентов. Отмечено повышение риска развития печеночной декомпенсации у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС по сравнению с моноинфекцией ВГС, при этом кумулятивная частота декомпенсированного цирроза за 10 лет



Рис. 9. Смертность от ВГС у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС
Fig. 9. Mortality from HCV in patients with HIV/HCV co-infection

(14,5%). Среди тех, кто умер от причин, связанных с заболеваниями печени, 54,6% достигли подавления репликации ВИЧ, а 1/2 смертей, связанных с заболеваниями печени, произошла у людей с количеством CD4-лимфоцитов более 200 кл./мкл. По мере того как при более широком использовании хорошо переносимой и эффективной АРВТ результаты лечения ВИЧ-инфекции продолжают улучшаться, относительный вклад смертности, связанной с ВГС, может увеличиваться.

Накопление данных о распространении коинфекции на уровне популяции или населения страны показывает, что вирусные заболевания печени существенно снижают терапевтические достижения АРВТ за счет группы людей с ВИЧ и ВГС [84, 85].

Влияние ВИЧ-инфекции на течение вирусного гепатита С. ВИЧ-инфекция отрицательно влияет на все фазы естественного течения ВГС:

- увеличивается частота персистенции вирусной репликации после острой инфекции;
- нарастает уровень виремии ВГС среди инфицированных лиц;
- скорость прогрессирования цирроза печени выше, чем при моноинфекции;

составила 7,4 и 4,8% соответственно ($p < 0,001$). Частота декомпенсации оставалась выше у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, даже если у них сохранялся уровень РНК ВИЧ < 1000 копий/мл в период проведения АРВТ, и при количестве CD4-лимфоцитов < 200 кл./мкл до начала АРВТ, по сравнению с моноинфекцией ВГС (рис. 10) [86].

Darby и соавт. изучали смертность от заболеваний печени и гепатоцеллюлярной карциномы среди 4865 мужчин с гемофилией, которым были произведены переливания продуктов крови, инфицированных ВГС. В любом возрасте совокупный риск смерти, связанной с поражением печени, после предполагаемого воздействия ВГС составил 1,4% для ВИЧ-неинфицированных мужчин и 6,5% для ВИЧ-инфицированных мужчин [87].

Goedert и соавт. в многоцентровом исследовании больных гемофилией также нашли повышенный риск развития заболеваний печени у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов. Показано, что до системного применения АРВТ влияние заболевания печени на смертность ВИЧ/ВГС-коинфицированных лиц было ниже у ПИН, чем у пациентов с гемофилией [88]. В другом исследовании авторы

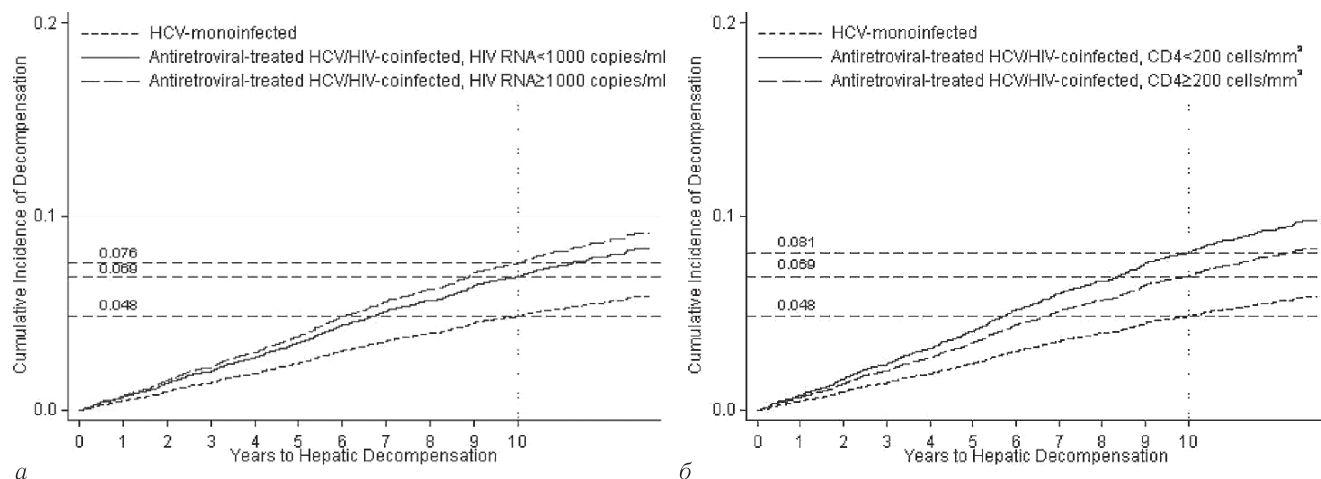


Рис. 10. Развитие декомпенсированного цирроза печени при коинфекции ВИЧ/ВГС: *а* — частота стандартизованных кумулятивных случаев декомпенсации печени: у пациентов с моноинфекцией вируса гепатита С (обозначается коротким пунктиром); у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получающих АРВТ, с уровнем РНК ВИЧ <1000 копий/мл во всех результатах тестирования в период наблюдения (обозначается сплошной линией); у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получающих АРВТ, с уровнем РНК ВИЧ ≥1000 копий/мл во время любого тестирования в период наблюдения (обозначается длинным пунктиром); *б* — частота стандартизованных кумулятивных случаев декомпенсации печени: у пациентов с моноинфекцией вируса гепатита С (обозначается коротким пунктиром); у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, с количеством CD4-лимфоцитов до начала АРВТ <200 кл./мкл (обозначено сплошной линией), у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, с количеством CD4-лимфоцитов до начала АРВТ ≥200 кл./мкл (обозначено коротким пунктиром)

Fig. 10. Development of decompensated liver cirrhosis in co-infection with HIV/HCV: *a* — frequency of standardized cumulative cases of decompensation of the liver: in patients with mono-infection of hepatitis C virus (denoted by short dashed lines); in patients with coinfection HCV/HIV receiving art with HIV RNA <1000 copies/ml in all the test results in the monitoring period (indicated by the solid line); in patients with coinfection HCV/HIV receiving art with HIV RNA ≥1000 copies/ml during any testing during the monitoring period (indicated by long dashed); *б* — frequency of standardized cumulative cases of liver decompensation: in patients with hepatitis C virus mono-infection (indicated by a short dotted line); in patients with HIV/HCV co-infection, with the number of CD4 lymphocytes before the onset of ARVT <200 cells/MCL (indicated by a solid line), in patients with HIV/HCV co-infection, with the number of CD4 lymphocytes before the onset of ARVT ≥200 cells/MCL (indicated by a short dotted line)

не обнаружили у ВИЧ/ВГС-инфицированных активных и бывших ПИН терминальной стадии заболевания печени, поскольку в этой группе пациентов высока смертность в целом и от других причин [89]. Кирк и соавт. показали, что среди ПИН с выявленными антителами к ВГС, распространенность цирроза печени была выше у ВИЧ/ВГС-коинфицированных лиц (19,5%), чем при моноинфекции ВГС (11%) [46].

Влияние ВГС на течение ВИЧ-инфекции. Инфицирование ВГС, как и ВИЧ, может быть связано с хроническим воспалительным заболеванием, активацией и усиленным старением иммунной системы, что, наряду с повреждением печени, может способствовать увеличению рисков для развития метаболических, сердечно-сосудистых или других внепеченочных заболеваний. Даже после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) при проведении противовирусной терапии (ПВТ) ВГС эти эффекты могут сохраняться. В клинической практике такие наблюдения подтверждают необходимость начала лечения пациентов до явных признаков повреждения и соединитель-

нотканной перестройки ткани печени, а также периодического наблюдения и после достижения УВО, поскольку фиброз печени не всегда обратим даже после хорошего результата ПВТ.

По результатам швейцарского когортного исследования Greib и соавт. сообщили, что среди трех тысяч пациентов, получающих АРВТ, инфицированные ВГС пациенты имели повышенный риск прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа или летального исхода, даже в подгруппе со стабильным подавлением репликации ВИЧ. У этих же пациентов увеличение количества CD4-лимфоцитов на фоне АРВТ была значительно меньше, чем у ВГС-серонегативных пациентов. Авторы предположили, коинфекция ВГС может тормозить восстановление иммунной системы [90].

Кроме того, анализ большой когорты ВИЧ-инфицированных пациентов с известными датами сероконверсии, начиная с 1997 г., когда уже стали проводить АРВТ, показал более высокую смертность от ВИЧ/СПИДа среди ВИЧ/ВГС-инфицированных лиц, чем среди лиц, инфицированных только ВИЧ [91]. С другой стороны, среди

1742 пациентов в клинике ВИЧ в Балтиморе, различия в прогрессировании до СПИДа или смерти были обоснованы более низкими результатами АРВТ среди ВГС-коинфицированных потребителей инъекционных наркотиков [8, 92]. Chung и соавт., в свою очередь, не смогли обнаружить разницу в восстановлении иммунитета у ВИЧ/ВГС-коинфицированных пациентов в контролируемом клиническом исследовании ACTG (AIDS Clinical Trial Group), предполагая, что влияние инфекции ВГС на прогрессирование ВИЧ невелико [61].

Такого рода противоречия результатов, по-видимому, связаны с многофакторными влияниями на патологический процесс обоих вирусов и сопутствующих изменений, когда вычленить преобладающую причину не всегда возможно.

ВГС-инфекция и АРВТ. Существует сложная взаимосвязь между АРВТ и прогрессированием заболеваний печени у ВИЧ-инфицированных лиц. С одной стороны, антиретровирусная терапия сама по себе может вызывать гепатотоксичность, которая наблюдается приблизительно у 10% пациентов, даже с учетом современных качественных антиретровирусных препаратов (АРВП), и еще более часто, если человек коинфицирован ВГС [93–95]. Ранее на начальных этапах в некоторых случаях гепатотоксичность, связанная с АРВТ, была причиной развития печеночной недостаточности и смерти [96], однако в большинстве случаев она проявляется повышением уровня ферментов печени при отсутствии клинической симптоматики.

Конечно, нет веских оснований для отказа от АРВТ у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, но при наличии цирроза целесообразно проводить тщательный мониторинг функций печени. Лечение ВГС также

может уменьшить частоту гепатотоксичности, связанной с антиретровирусной терапией [97], с другой стороны, АРВТ может защитить от негативного воздействия ВИЧ-инфекции на состояние печени [98–100].

В проспективном исследовании воздействие АРВТ и ее эффективность было изучено у 184 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, у которых в период с 1998 по 2006 гг. было выполнено не менее двух биопсий печени, и у 41 пациента (24%) наблюдалось значительное прогрессирование заболевания печени (≥ 2 -балльное увеличение по шкале Ishak). В этом исследовании были выявлены незначительные различия в скорости прогрессирования фиброза печени между выполненными биопсиями на фоне АРВТ.

Поскольку назначение АРВТ широко рекомендуется при всех уровнях CD4-лимфоцитов в крови и применяются современные препараты с незначительно выраженными нежелательными влияниями на печень, практически не осталось противоречий при назначении АРВТ для пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС [101].

Закключение. В настоящее время продолжается проведение большого количества исследований, направленных на выяснение основных этапов патогенеза поражений при ВИЧ и ВГС, решение вопроса, являются ли эти механизмы одинаковыми или влияют параллельно на организм инфицированного человека. Накопленная на протяжении десятилетий информация, свидетельствует о том, что сочетанная инфекция ВИЧ и ВГС может увеличивать их трансмиссивность, обуславливает развитие широкого спектра патологических процессов: ускорение прогрессирования фиброза печени, увеличение рисков формирования ГЦК и других сопутствующих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Management of Hepatitis C and HIV Coinfection*. WHO, 2006. 272 p.
2. Scheel T.K., Rice C.M. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19. P. 837.
3. Ahmadi Pour M.H., Alavian S.M., Amini S., Azadmanesh K. Hepatitis C Virus Genotypes // *Hepatitis Monthly*. 2005. Vol. 5. P. 77.
4. Farci P., Shimoda A., Coiana A., Diaz G., Peddis G., Melpolder J.C., Strazzer A., Chien D.Y., Munoz S.J., Balestrieri A., Purcell R.H., Alter H.J. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies // *Science*. 2000. Apr. 14. Vol. 288 (5464). P. 339–344.
5. Murphy D.G., Sabion E., Chamberland J., Fournier E., Dandavino R., Tremblay C.L. Hepatitis C genotype 7, a new genotype originating from central Africa // *J. Clin. Microbiol.* 2015. Mar. Vol. 53 (3). P. 967–972.
6. Hoofnagle J.H. Chronic hepatitis // Goldman L., Ausello D., eds. *Cecil Medicine*. 23^d ed. Philadelphia: Saunders, 2008.
7. Sulkowski M.S., Moore R.D., Mehta S.H., Chaisson R.E., Thomas D.L. Hepatitis C and progression of HIV disease // *JAMA*. 2002. Vol. 288 (2). P. 199–206. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095384>.
8. Ciesek S., Friesland M., Steinmann J. et al. How stable is the hepatitis C virus (HCV)? Environmental stability of HCV and its susceptibility to chemical biocides // *J. Infect Dis.* 2010. Vol. 201 (12). P. 1859–1866. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20441517>.

9. Paintsil E., He H., Peters C., Lindenbach B.D., Heimer R. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users // *J. Infect Dis.* 2010. Vol. 202 (7). P. 984–990. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20726768>.
10. Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 45 (4). P. 607–616. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16901579>.
11. Alter M.J. Healthcare should not be a vehicle for transmission of hepatitis C virus // *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48 (1). P. 2–4. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18023493>.
12. Centers for Disease C, Prevention. Acute hepatitis C virus infections attributed to unsafe injection practices at an endoscopy clinic-Nevada, 2007 // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report.* 2008. Vol. 57 (19). P. 513–517. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18480743>.
13. Eyster M.E., Alter H.J., Aledort L.M., Quan S., Hatzakis A., Goedert J.J. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 115 (10). P. 764–768. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1656825>.
14. Lissen E., Alter H.J., Abad M.A. et al. Hepatitis C virus infection among sexually promiscuous groups and the heterosexual partners of hepatitis C virus infected index cases // *Eur. J. Clin Microbiol Infect Dis.* 1993. Vol. 12 (11). P. 827–831. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7509282>.
15. Van de Laar T.J., Van der Bij A.K., Prins M. et al. Increase in HCV incidence among men who have sex with men in Amsterdam most likely caused by sexual transmission // *J. Infect Dis.* 2007. Vol. 196 (2). P. 230–238. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17570110>.
16. Van de Laar T.J., Matthews G.V., Prins M., Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection // *AIDS.* 2010. Vol. 24 (12). P. 1799–1812. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601854>.
17. Rauch A., Rickenbach M., Weber R. et al. Unsafe sex and increased incidence of hepatitis C virus infection among HIVinfected men who have sex with men: the Swiss HIV Cohort Study // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2005. Vol. 41 (3). P. 395–402. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007539>.
18. Van de Laar T., Pybus O., Bruisten S. et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV positive men who have sex with men // *Gastroenterology.* 2009. Vol. 136 (5). P. 1609–1617. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422083>.
19. Fierer D.S., Uriel A.J., Carriero D.C. et al. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIVinfected men: a prospective cohort study // *J. Infect Dis.* 2008. Vol. 198 (5). P. 683–686. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18627270>.
20. Taylor L.E., Holubar M., Wu K. et al. Incident hepatitis C virus infection among US HIV-infected men enrolled in clinical trials // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2011. Vol. 52 (6). P. 812–818. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21282184>.
21. Crepaz N., Hart T.A., Marks G. Highly active antiretroviral therapy and sexual risk behavior: a meta-analytic review // *JAMA.* 2004. Vol. 292 (2). P. 224–236. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249572>.
22. Stolte I.G., Dukers N.H., Geskus R.B., Coutinho R.A., de Wit J.B. Homosexual men change to risky sex when perceiving less threat of HIV/AIDS since availability of highly active antiretroviral therapy: a longitudinal study // *AIDS.* 2004. Vol. 18 (2). P. 303–309. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15075549>.
23. Ohto H., Terazawa S., Sasaki N., et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group // *The New England Journal of Medicine.* 1994. Vol. 330 (11). P. 744–750. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8107740>.
24. Roberts E.A., Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection // *Hepatology.* 2002. Vol. 36 (5 Suppl. 1). P. 106–113. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12407583>.
25. McMenamin M.B., Jackson A.D., Lambert J. et al. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs // *Am J. Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 199 (3). P. 311–315. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18771997>.
26. Valladares G., Chacaltana A., Sjogren M.H. The management of HCV-infected pregnant women // *Ann. Hepatol.* 2010. Vol. 9. Suppl. P. 92–97. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20714003>.
27. Mast E.E., Hwang L.Y., Seto D.S., et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy // *J. Infect Dis.* 2005. Vol. 192 (11). P. 1880–1889. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267758>.
28. Alter M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 44 (1 Suppl.). P. 6–9. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352363>.
29. Chu C.M., Yeh C.T., Liaw Y.F. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C: increased risk in chronic carriers of hepatitis B virus // *Gut.* 1999. Vol. 45. P. 613–617.
30. Massard J., Ratzu V., Thabut D. et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 44 (1 Suppl). P. 19–S24.
31. Lauer G.M., Walker B.D... Hepatitis C virus infection // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 41–52.
32. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
33. <http://rospotrebnadzor.ru/>

34. Sulkowski M.S., Thomas D.L. Hepatitis C in the HIV-infected patient // *Clin. Liver Dis.* 2003. Vol. 7. P. 179–194.
35. Alberti A., Clumeck N., Collins S. et al. Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42. P. 615–624.
36. Виноградова Т.Н., Пантелеева О.В., Пискарев И.Г., Карнаухов Е.В., Бембеева Н.А., Беляков Н.А., Распространенность ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в Санкт-Петербурге. Часть I. Общая характеристика обследованных наркопотребителей. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2015. Т. 7, № 4. С. 41–51. [Vinogradova T.N., Panteleeva O.V., Piskarev I.G., Karnaukhov E.V., Bembeeva N.A., Belyakov N.A. Prevalence of HIV infection among injecting drug users in St. Petersburg. Part I. General characteristics of surveyed drug users. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2015, Vol. 7, No 4, pp. 41–51 (In Russ.)]
37. Виноградова Т.Н., Пантелеева О.В., Пискарев И.Г., Карнаухов Е.В., Бембеева Н.А., Беляков Н.А., Распространенность ВИЧ-инфекции среди потребителей инъекционных наркотиков в Санкт-Петербурге. Часть II. Информированность о ВИЧ и обращаемость за помощью // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016. Т. 8. № 2. С. 23–31. [Vinogradova T.N., Panteleeva O.V., Piskarev I.G., Karnaukhov E.V., Bembeeva N.A., Belyakov N.A. Prevalence of HIV infection among injecting drug users in St. Petersburg. Part II. HIV awareness and access to care. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2016, Vol. 8, No 2, pp. 23–31 (In Russ.)].
38. Sherman K.E., Rouster S.D., Chung R.T., Rajicic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group // *Clin. Infect. Dis.* 2002. Vol. 34. P. 831–837.
39. Zanetti A.R., Tanzi E., Paccagnini S. et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus // *Lancet.* 1995. Vol. 345. P. 289–291.
40. Gibb D.M., Goodall R.L., Dunn D.T. et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 904–907.
41. Thomas D.L., Shih J.W., Alter H.J. et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users // *J. Infect Dis.*, 1996. Vol. 174. P. 690–695.
42. Eyster M.E., Fried M.W., Di Bisceglie A.M., Goedert J.J. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. *Blood.* 1994. Vol. 84. P. 1020–1023.
43. Eyster M.E., Alter H.J., Aledort L.M. et al. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 115. P. 764–768.
44. Luetkemeyer A., Hare C.B., Stansell J. et al. Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV infected patients // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2006. Vol. 41. P. 31–36.
45. Danta M., Brown D., Bhagani S. et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours // *AIDS.* 2007. Vol. 21. P. 983–991.
46. Kirk G.D., Mehta S.H., Astemborski J. et al. HIV, age, and the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 158 (9). P. 658–666.
47. Butt A.A., McGinnis K., Rodriguez-Barradas M.C. et al. HIV infection and the risk of diabetes mellitus. *AIDS.* 2009. Vol. 23 (10). P. 1227–1234.
48. Fischer M.J., Wyatt C.M., Gordon K. et al. Hepatitis C and the risk of kidney disease and mortality in veterans with HIV // *JAIDS.* 2010. Vol. 53 (2). P. 222–226.
49. Helleberg M., Gerstoft J., Afzal S. et al. Risk of cancer among HIV-infected individuals compared to the background population: impact of smoking and HIV // *AIDS.* 2014. Vol. 28 (10). P. 1499–1508.
50. Bedimo R., Westfall A.O., Mugavero M., Drechsler H., Khanna N., Saag M. Hepatitis C virus coinfection and the risk of cardiovascular disease among HIV-infected patients // *HIV Med.* 2010. Vol. 11 (7). P. 462–468.
51. Sosner P., Wangermez M., Chagneau-Derode C., Le M.G., Silvain C. Atherosclerosis risk in HIV-infected patients: the influence of hepatitis C virus co-infection // *Atherosclerosis.* 2012. Vol. 222 (1). P. 274–277.
52. Hilsabeck R.C., Castellon S.A., Hinkin C.H. Neuropsychological aspects of coinfection with HIV and hepatitis C virus // *Clin. Infect. Dis.* 2005. Vol. 41, Suppl 1. P. 38–44.
53. Shoukry N.H., Grakoui A., Houghton M. et al. Memory CD8+ T cells are required for protection from persistent hepatitis C virus infection // *J. Exp. Med.* 2003. Vol. 197. P. 1645–1655.
54. Grakoui A., Shoukry N.H., Woollard D.J. et al. HCV persistence and immune evasion in the absence of memory T cell help // *Science.* 2003. Vol. 302. P. 659–662.
55. Schulze zur Wiesch J., Ciuffreda D., Lewis-Ximenez L. et al. Broadly directed virus-specific CD4+ T cell responses are primed during acute hepatitis C infection, but rapidly disappear from human blood with viral persistence // *J. Exp. Med.* 2012. Vol. 209. P. 61–75.
56. Kim A.Y., Lauer G.M., Ouchi K. et al. The magnitude and breadth of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells depend on absolute CD4+ T-cell count in individuals coinfecting with HIV-1 // *Blood.* 2005. Vol. 105. P. 1170–1178.
57. Kim A.Y., Schulze zur Wiesch J., Kuntzen T. et al. Impaired hepatitis C virus-specific T cell responses and recurrent hepatitis C virus in HIV coinfection // *PLoS Med.* 2006. Vol. 3. P. 492.

58. Netski D.M., Mosbruger T., Astemborski J. et al. CD4(+) T cell-dependent reduction in hepatitis C virus-specific humoral immune responses after HIV infection // *J. Infect Dis.* 2007. Vol. 195. P. 857–863.
59. Thomas D.L., Astemborski J., Rai R.M. et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors // *JAMA.* 2000. Vol. 284. P. 450–456.
60. Lanford R.E., Chavez D., Von Chisari F., Sureau C. Lack of detection of negative-strand hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells and other extrahepatic tissues by the highly strand-specific rTth reverse transcriptase PCR // *J. Virol.* 1995. Vol. 69. P. 8079–8083.
61. Chung R.T., Evans S.R., Yang Y. et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects // *AIDS.* 2002. Vol. 16. P. 1915–1923.
62. Lin W., Weinberg E.M., Tai A.W. et al. HIV increases HCV replication in a TGF-beta1-dependent manner // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134. P. 803–811.
63. Stravitz R.T., Chung H., Sterling R.K. et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia due to epoetin alfa during antiviral therapy of chronic hepatitis C // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 100. P. 1415–1419.
64. Lin W., Wu G., Li S. et al. HIV and HCV cooperatively promote hepatic fibrogenesis via induction of reactive oxygen species and NFkappaB // *J. Biol Chem.* 2011. Vol. 286. P. 2665–2674.
65. Balasubramanian A., Ganju R.K., Groopman J.E. Signal transducer and activator of transcription factor 1 mediates apoptosis induced by hepatitis C virus and HIV envelope proteins in hepatocytes. *J. Infect Dis.*, 2006. Vol. 194. P. 670–681.
66. Munshi N., Balasubramanian A., Koziel M. et al. Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism. *J. Infect Dis.*, 2003. Vol. 188. P. 1192–1204.
67. Brenchley J.M., Price D.A., Schacker T.W. et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nature Med.*, 2006. Vol. 12. P. 1365–1371.
68. Balagopal A., Philp F.H., Astemborski J. et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology.*, 2008. Vol. 135. P. 226–233.
69. Bruno R., Galastri S., Sacchi P. et al. Gp120 modulates the biology of human hepatic stellate cells: a link between HIV infection and liver fibrogenesis // *Gut.* 2010. Vol. 59 (4). P. 513–520.
70. Mosoian A., Zhang L., Hong F. et al. HIV infection of Kupffer cells results in an amplified proinflammatory response to LPS // *J. Leukoc. Biol.* Published online December 16, 2016.
71. Seki E., De Minicis S., Osterreicher C.H. et al. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis // *Nature Med.* 2007. Vol. 13. P. 1324–1332.
72. Fujita T., Narumiya Sh. Roles of hepatic stellate cells in liver inflammation: a new perspective // *Inflammation and Regeneration.* 2016. Vol. 36. <https://doi.org/10.1186/s41232-016-0005-6/>.
73. Hearps A.C., Martin G.E., Rajasuriar R., Crowe S.M. Inflammatory co-morbidities in HIV+ individuals: learning lessons from healthy ageing // *Curr HIV/AIDS Rep.* 2014. Vol. 11 (1). P. 20–34.
74. Шмагель К.В. Шмагель Н.Г., Черешнев В.А. Активация иммунитета при ВИЧ-инфекции // *Медицинская иммунология.* 2017. Т. 19, № 5. С. 489–504. [Shmagel K.V. Shmagel N.G., Chereshev V.A. Activation of immunity in HIV infection. *Medical immunology*, 2017, Vol. 19, No. 5, pp. 489–504 (In Russ.)].
75. Nelson J.A., Krishnamurthy J., Menezes P. et al. Expression of p16(INK4a) as a biomarker of T-cell aging in HIV-infected patients prior to and during antiretroviral therapy // *Aging Cell.* 2012. Vol. 11 (5). P. 916–918.
76. Liu Y., Sanoff H.K., Cho H. et al. Expression of p16(INK4a) in peripheral blood T-cells is a biomarker of human aging // *Aging Cell.* 2009. Vol. 8 (4). P. 439–448.
77. Di Martino V., Rufat P., Boyer N., Renard P., Degos F., Martinot-Peignoux M., Matheron S., Le Moing V., Vachon F., Degott C., Valla D., Marcellin P. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study // *Hepatology.* 2001. Dec. Vol. 34 (6). P. 1193–1199.
78. Kim A.Y., Chung R.T. Coinfection with HIV-1 and HCV — a one-two punch // *Gastroenterology.* 2009 Sep. Vol. 137 (3). P. 795–814. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.040. Epub 2009 Jun 21.
79. Naggie S., Sulkowski M.S. Management of patients coinfecting with HCV and HIV: a close look at the role for direct-acting antivirals // *Gastroenterology.* 2012. Vol. 142 (6). P. 1324–1334.
80. Bica I., McGovern B., Dhar R. et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection // *Clin. Infect. Dis.* 2001. Vol. 32. P. 492–497.
81. Rosenthal E., Pialoux G., Bernard N. et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study) // *J. Viral Hepatol.* 2007. Vol. 14. P. 183–188.
82. Weber R., Sabin C.A., Friis-Moller N. et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 166. P. 1632–1641.

83. Ly K.N., Hughes E.M., Jiles R.B., Holmberg S.D. Rising Mortality Associated With Hepatitis C Virus in the United States, 2003–2013 // *Clin. Infect. Dis.* 2016. May 15. Vol. 62 (10). P. 1287–1288. doi: 10.1093/cid/ciw111. Epub 2016 Mar 1.
84. Lohse N., Hansen A.B., Pedersen G. et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005 // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. P. 87–95.
85. Sackoff J.E., Hanna D.B., Pfeiffer M.R., Torian L.V. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 145. P. 397–406.
86. Lo Re V. 3rd, Kallan M.J., Tate J.P., Localio A.R., Lim J.K., Goetz M.B., Klein M.B., Rimland D., Rodriguez-Barradas M.C., Butt A.A., Gibert C.L., Brown S.T., Park L., Dubrow R., Reddy K.R., Kostman J.R., Strom B.L., Justice A.C. Hepatic decompensation in antiretroviral-treated patients co-infected with HIV and hepatitis C virus compared with hepatitis C virus-monoinfected patients: a cohort study // *Ann Intern Med.* 2014. Mar 18. Vol. 160 (6). P. 369–79. doi: 10.7326/M13–1829.
87. Darby S.C., Ewart D.W., Giangrande P.L. et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C // *Lancet.* 1997. Vol. 350. P. 1425–1431.
88. Goedert J.J., Eyster M.E., Lederman M.M. et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections // *Blood.* 2002. Vol. 100. P. 1584–1589.
89. Thomas D.L., Astemborski J., Rai R.M. et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors // *JAMA.* 2000. Vol. 284. P. 450–456.
90. Greub G., Ledergerber B., Battegay M. et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 1800–1805.
91. Van der Helm J., Gekus R., Sabin C. et al. Effect of HCV infection on cause-specific mortality after HIV seroconversion, before and after 1997 // *Gastroenterology.* 2013. Vol. 144. P. 751–760.
92. Chung R.T., Evans S.R., Yang Y. et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects // *AIDS.* 2002. Vol. 16. P. 1915–1923.
93. Martinez E., Blanco J.L., Arnaiz J.A. et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy // *AIDS.* 2001. Vol. 15. P. 1261–1268.
94. Sulkowski M.S., Thomas D.L., Chaisson R.E., Moore R.D. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection // *JAMA.* 2000. Vol. 283. P. 74–80.
95. Den Brinker M., Wit F.W., Wertheim-van Dillen P.M. et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS.* 2000. Vol. 14. P. 2895–2902.
96. Cattelan A.M., Erne E., Salatino A. et al. Severe hepatic failure related to nevirapine treatment // *Clin. Infect Dis.* 1999. Vol. 29. P. 455–456.
97. Labarga P., Soriano V., Vispo M.E. et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients // *J. Infect Dis.* 2007. Vol. 196. P. 670–676.
98. Monga H.K., Rodriguez-Barradas M.C., Breaux K. et al. Hepatitis C virus infection-related morbidity and mortality among patients with human immunodeficiency virus infection // *Clin. Infect Dis.* 2001. Vol. 33. P. 240–247.
99. Brau N., Salvatore M., Rios-Bedoya C.F. et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy // *J. Hepatol.* 2006. Vol. 44. P. 47–55.
100. Qurishi N., Kreuzberg C.L., Rockstroh J.K., Spengler U. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C coinfection // *Lancet.* 2004. Vol. 362. P. 1708–1713.
101. Sulkowski M.S., Mehta S.H., Torbenson M.S. et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-coinfected adults // *AIDS.* 2007. Vol. 21. P. 2209–2216.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 21.01.2020 г.

Сведения об авторах:

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры социально-значимых инфекций федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник отдела экологической физиологии федерального бюджетного учреждения науки «Институт экспериментальной медицины» РАН; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: gas-doc@mail.ru;

Боева Екатерина Валериевна — клинический ординатор кафедры социально-значимых инфекций федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая отделением хронической вирусной инфекции Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; врач-инфекционист государственного казенного учреждения Ленинградской области «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail:kathrine.boeva@gmail.com.