

ЭЛИМИНАЦИЯ HCV-ИНФЕКЦИИ: ИСТОРИЯ С ПРОДОЛЖЕНИЕМ

К.В. Жданов¹, К.В. Козлов¹, В.С. Сукачев¹, С.М. Захаренко¹, С.С. Карякин¹,
А.В. Саулевич¹, Д.Ю. Лобзин¹, М.В. Яременко¹, К.С. Иванов¹, Ю.И. Ляшенко¹,
В.Е. Карев², Ю.Ф. Захаркив¹, Ю.И. Буланьков¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Elimination of hcv-infection: a history with continuation

K.V. Zhdanov¹, K.V. Kozlov¹, V.S. Sukachev¹, S.M. Zaharenko¹, S.S. Karyakin¹,
A.V. Saulevich¹, D.Yu. Lobzin¹, M.V. Yaryemenko¹, K.S. Ivanov¹, Yu.I. Lyashenko¹,
V.E. Karev², Yu.F. Zaharkiv¹, Yu. I.Bulan'kov¹

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Хронический гепатит С остается одной из актуальных для мирового здравоохранения социально значимых инфекций. Использование современных высокоэффективных препаратов с прямым противовирусным действием позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа у пациентов. В то же время в значительном количестве случаев после элиминации HCV-инфекции продолжается прогрессирование фиброза с развитием его терминальных стадий и неблагоприятно исхода для пациентов. В настоящей статье обсуждается роль коморбидной патологии, являющейся ведущим фактором в этом процессе у пациентов с хроническим гепатитом С, достигших устойчивого вирусологического ответа, и представляющей серьезный вызов для современной гепатологии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, устойчивый вирусологический ответ, коморбидные факторы, прогрессирование фиброза.

Хронический гепатит С (ХГС) продолжает оставаться одной из актуальнейших проблем здравоохранения, являясь социально значимой инфекцией с достаточно высокими показателями летальности в исходе этого заболевания [1]. В то же время с появлением препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) следует ожидать положительных результатов в решении проблемы достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) и элиминации вируса гепатита С (ВГС). Кроме того, высокий профиль безопасности этих препаратов обеспечивает приверженность к лечению со стороны пациентов, а также упрощает процесс наблюдения за нежелательными явлениями [2].

Опыт применения ПППД в реальной клинической практике показал высокую частоту элиминации возбудителя, однако ХГС — это системное заболевание, требующее особого подхода к мони-

Abstract

Chronic hepatitis C remains one of the most important socially significant infections for world health. The use of modern highly effective drugs with direct antiviral action allows to achieve a sustained virological response in patients. At the same time, in a significant number of cases after elimination of HCV infection, the progression of fibrosis continues with the development of its terminal stages and an unfavorable outcome for patients. The article focuses on comorbid pathology, which is a leading factor in this process in patients with chronic hepatitis C who have achieved a sustained virological response and presenting a serious challenge to modern hepatology.

Key words: chronic hepatitis C, sustained virological response, comorbid factors, progression of fibrosis.

торингу коморбидных состояний, которые выступают на первый план сразу после того, как мы добиваемся УВО, и зачастую приводят к дальнейшему прогрессированию фиброза, формированию цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Так, исследование, проведенное в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, по результатам обследования 239 пациентов с ХГС показало наличие двух и более коморбидных факторов в 69% случаев, при этом у пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом этот показатель увеличивался до 74%.

Одним из таких состояний является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), рассматриваемая на сегодняшний день в странах Запада в качестве одной из основных причин формирования ГЦР и, соответственно, одним из показаний к трансплантации печени [3]. Ее распространенность варьирует в различных этнических

группах, а количество пораженных этим заболеванием в мире доходит до 25% [4].

Все большую актуальность проблема НАЖБП приобретает в том числе и в России. По данным исследований DIREG 1 и DIREG 2, проведенных в 2007 и 2014 г. соответственно, выявлен рост заболеваемости НАЖБП в российской популяции с 27% до 37,3%, причем за данный период наблюдалось увеличение доли неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) практически в 1,5 раза [5].

В связи с высокой распространенностью НАЖБП и ХГС по разным оценкам ожидается, что эти две нозологические формы будут протекать совместно у значительной части пациентов. Средняя частота встречаемости НАЖБП, ассоциированной с ХГС, составляет около 55%, (40 – 86%) в зависимости от генотипа вируса и наличия метаболического синдрома [6, 7].

Критичным аспектом патогенеза и естественного течения НАЖБП является развитие фиброза печени, который описан как фактор, способствующий увеличению ассоциированной с заболеваниями печени и общей смертности [8]. У большинства пациентов с НАЖБП регистрируется стеатоз печени, из них в 7 – 30% случаев заболевание прогрессирует до стеатогепатита, который как минимум в трети случаев прогрессирует до фиброза или цирроза [9]. Недавние исследования показали, что клиническое значение НАЖБП не ограничивается повышением заболеваемости и смертности, ассоциированной с заболеваниями печени. Все больше исследований свидетельствуют о НАЖБП как состоянии, затрагивающем другие органы в результате реализации множества патологических путей. В частности, НАЖБП повышает риск развития декомпенсации сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек [10].

Еще одной существенной проблемой является ко-инфекция ВИЧ и ХГС. Согласно имеющимся данным, в среднем 25% пациентов с ВИЧ коинфицированы ВГС [11, 12], при этом наличие ХГС существенно увеличивает показатель смертности от заболеваний печени в этой когорте пациентов [13]. Определенная роль при этом отводится и НАЖБП, распространенность которой среди пациентов с ВИЧ составляет около 30% и 40 – 72% – среди больных, коинфицированных ВИЧ и ХГС, и зависит от различных факторов риска, включающих возраст, расу, наличие компонентов метаболического синдрома, вирусную нагрузку и генотип вируса гепатита С, а также наличие в схеме лечения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и ингибиторов протеазы (ИП) [10, 14, 15, 16]. При этом использование НИОТ увеличивает риск развития НАЖБП на 11%

с каждым годом применения [17]. НИОТ могут стать причиной стеатоза посредством ингибирования митохондриальной ДНК-полимеразы- γ , что приводит к снижению уровня репликации митохондриальной ДНК и накоплению триглицеридов, в том числе в печени. ИП обеспечивают развитие стеатоза печени посредством повышения экспрессии протеина, связывающегося со стерол-чувствительным элементом [10, 15, 17].

Такие факторы, как инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия, гиперкоагуляция, а также перекисное окисление липидов, обеспечивающее поддержание хронического воспалительного процесса, статистически значимо чаще формируются у пациентов с ВИЧ + ХГС + НАЖБП и являются дополнительными критериями формирования жировой дистрофии миокарда и его сосудов, ангиосклероза и жировой дистрофии ткани почки, что приводит к повышению частоты развития ишемической болезни сердца, склероза аортального клапана, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек [16].

Таким образом, после элиминации ВГС сохраняется высокий риск дальнейшего прогрессирования фиброза, связанный с наличием НАЖБП и метаболического синдрома, в том числе при применении препаратов из группы НИОТ и ИП.

Существенное влияние на процессы фиброгенеза оказывает активация синтеза провоспалительных медиаторов в результате взаимодействия по оси «кишечник – печень» на фоне изменения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. При этом дисбаланс микробного пейзажа как тонкой, так и толстой кишки в той или иной степени отмечается у пациентов с ХГС на различных стадиях фиброза и ассоциирован с репликацией вируса в эпителиоцитах кишечника [19, 20, 21].

Увеличение кишечной проницаемости в результате нарушения структуры плотных контактов эпителия кишечника приводит к транслокации липополисахаридов бактерий и выработке профиброгенных и провоспалительных цитокинов в результате активации толл-подобного рецептора 4 типа (TLR4) [18]. Помимо этого, транслокация липополисахаридов бактерий в портальный кровоток вследствие увеличения проницаемости кишечной стенки сопровождается их взаимодействием с рецепторами распознавания паттернов (PRR) синусоидов печени и ведет к избыточной выработке в эндотелии синусоидов адресина MadCAM-1 и хемокина CCL25, в норме практически не экспрессирующихся в печени, что, в свою очередь, приводит к миграции обладающих тропностью к эпителию кишечника Т-эффекторных лимфоцитов в просвет синусоидов, где они связы-

ваются с MadCAM-1 и CCL25 и трансмигрируют через стенку синусоидов, вызывая формирование воспалительного процесса в гепатоцитах и клетках эпителия желчных протоков [22].

Обязательным фактором взаимодействия по вектору «кишечник – печень» являются желчные кислоты (ЖК). Они контролируют специфические метаболические пути организма и модулируют воспалительные реакции через G-белковые и ядерные рецепторы, такие как связанный с G-белком рецептор желчных кислот (TGR5) и фарнезоидный X-активированный рецептор (FXR) соответственно. Формируя кишечный иммунный ландшафт организма и некоторые внутренние антимикробные свойства, ЖК влияют на состав микробиоты кишечника. И наоборот, изменения в составе микробиоты кишечника влияют на метаболизм желчных кислот и, в свою очередь, изменяют сигнализацию через рецепторы ЖК.

Кишечная микрофлора формирует состав желчных кислот по-разному. С одной стороны, ЖК непосредственно ферментативно модифицируются кишечными бактериями. С другой стороны, ферментативные модификации (например, деконъюгирование) могут препятствовать активному обратному поглощению ЖК из тонкой кишки через апикальный натрий-зависимый транспортер ЖК (ASBT) и модулировать сигнальные свойства ЖК [23].

На качественный и количественный состав желчных кислот оказывает влияние и употребление алкоголя. Так, в работе K. Brandl et al. описано значительное увеличение количества секретируемых желчных кислот у пациентов с алкогольным гепатитом, а также изменение их состава в сторону увеличения таурохолевой, таурохенодезоксихолевой и гликохенодезоксихолевой кислот [24], что свидетельствует о нарушении метаболизма желчных кислот микрофлорой кишечника.

Исследования в области оценки факторов взаимодействия по оси «кишечник – печень» показывают, что направленное влияние на различные элементы этого патофизиологического вектора, в том числе воздействие на качественный и количественный состав микрофлоры кишечника, может замедлить прогрессирование фиброза при хронических заболеваниях печени и улучшить прогноз для пациента.

На кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова было проведено экспериментальное исследование, в котором лабораторным крысам проводилась индукция фиброза путем введения четыреххлористого углерода в течение 40 дней, после чего животным была выполнена пункционная биопсия печени. По результатам гистологического исследования гепатобиоптатов у всех крыс диагностирован умеренный фиброз (F2). Далее экспериментальные животные

были разделены на 2 группы, в одной из которых применялась схема коррекции микробного пейзажа кишечного содержимого (рифаксимин 50 мг/кг в течение 26 дней и Энтерол 500 мг/кг – 14 дней), в другой группе терапия не назначалась. На 28-й день после начала лечения в первой группе по результатам гистологического исследования гепатобиоптата была зафиксирована регрессия фиброза до F0 у 75% и до F1 у 25% крыс, в то время как в группе животных, которым лечение не назначалось, отмечено прогрессирование фиброза до F3 либо отсутствие гистологических изменений в 20% и 80% случаев соответственно ($\chi^2 > 3$, $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о существенной роли коррекции микрофлоры кишечника в комплексной терапии, направленной на регрессию фиброза в печени. Это подтверждается данными других экспериментальных исследований, в ряде которых было показано, что коррекция кишечной микрофлоры или неполное ингибирование TLR-ассоциированной сигнальной передачи уменьшает выраженность фиброза, однако при этом полная элиминация кишечной микрофлоры или полное ингибирование TLR-ассоциированной сигнальной передачи, наоборот, увеличивает выраженность фиброза [25].

Отдельного внимания заслуживают пациенты с хронической болезнью почек, которая может быть как причиной, так и следствием ХГС. В целом, у 25–60% лиц, инфицированных ВГС, определяется смешанная криоглобулинемия (СКГ), при этом в 5–15% случаев развивается криоглобулинемический васкулит как клиническая манифестация СКГ, а поражение почек при КГВ, ассоциированном с ХГС, наблюдается у 35–60% пациентов [26–28].

Более редким является тубулоинтерстициальное поражение почек без развития СКГ, проявляющееся, в основном, в виде мембранопротрофиеративного гломерулонефрита (МПГН). Иные типы гломерулярного повреждения не имеют статистически значимого подтверждения связи с HCV-инфекцией, однако, по данным различных источников, у пациентов с ХГС встречаются такие типы почечного повреждения, как мезангиальный и мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, а также мембранозная нефропатия [26].

ПВТ пациентов с ХГС зачастую позволяет добиться полной или частичной ремиссии КГВ, МПГН и других гломерулярных болезней, однако в значительной части случаев клинические проявления КГВ сохраняются после успешной ПВТ, в том числе с применением ПППД, в то время как данные об эффективности применения этой группы препаратов у пациентов с ХГС-ассоциированными гломерулонефритами некриоглобулинемической природы на настоящее время и вовсе отсутствуют [26].

Подобная ситуация требует оптимизации системы мониторинга пациентов с ХБП на фоне HCV-инфекции с определением комплексных диагностических мероприятий, а также схем лечения специфического повреждения почек как на фоне ПВТ, так и после ее успешного завершения.

В контексте реализации глобальной задачи по эрадикации HCV-инфекции большое внимание должно быть уделено лечению таких групп, как потребители внутривенных наркотиков (ПВН), пациенты, получающие опиатную заместительную терапию, а также находящиеся в учреждениях пенитенциарной системы. Помимо клинических аспектов, назначение ПВТ в данном случае имеет колоссальное значение с эпидемиологической точки зрения, позволяя минимизировать количество новых случаев инфицирования.

Клинические исследования схем терапии с применением ПППД у ПВН демонстрируют высокую приверженность пациентов и высокую эффективность [29–32]. Результатом работы в этом направлении стало включение в клинические рекомендации по лечению HCV-инфекции позиции о том, что недавнее или текущее наркопотребление не должно быть поводом для отказа в ПВТ [33].

В то же время необходимо учитывать тот факт, что пациенты-ПВН, достигшие УВО в результате терапии с применением ПППД и продолжающие внутривенное наркопотребление, подвержены высокому риску реинфицирования с потенциальным формированием вариантов вируса, ассоциированных с резистентностью к ПППД, что может стать очередной трудностью на пути к элиминации HCV-инфекции.

Обращаясь к проблеме коморбидности как потенциальному фактору риска дальнейшего прогрессирования фиброза у пациентов после достижения УВО, нельзя не отметить ограниченность возможностей в области терапии этих состояний. Так, например, клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени указывают на необходимость назначения медикаментозной терапии НАЖБП пациентам, имеющим либо признаки НАСГ при наличии фиброза F2 и выше, либо риск прогрессирования заболевания. Рекомендованными на настоящий момент являются лишь витамин E и агонист гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR α), пиоглитазон [34].

Тем не менее, в настоящее время действия в направлении поиска возможных решений проблемы предпринимаются все активнее. В частности, во IIa и IIb стадиях клинических испытаний находится целый ряд препаратов для лечения НАЖБП. Основные из них представлены в таблице.

Перспективные препараты по механизму действия можно условно разделить на три основные группы: метаболические, противовоспалительные и антифибротические (рис.). Необходимо отметить, что разрабатываемые препараты с прямым и опосредованным антифибротическим действием занимают особое место в сфере интересов исследователей, поскольку основной целью их применения является регрессия фиброза как результата любого диффузного заболевания печени, что может быть использовано в том числе и у пациентов с ХГС на этапе наблюдения после достижения УВО.

Таблица

Фармацевтические молекулы для лечения НАЖБП/НАСГ во IIa фазе клинических исследований [35]

Механизм действия	Компания (название молекулы)	Исследуемая популяция	Оцениваемые показатели	Количество пациентов	Длительность лечения (нед.)
Агонист FXR (не желчная кислота)	Novartis (LJN452)	НАСГ, фиброз 0–3, повышение АЛТ или ППЖФ > 10%, ожирение, СД2	Профиль НЯ, безопасность, снижение АЛТ	250	12
	Novartis (LMB763)	НАСГ, фиброз 0–3, повышение АЛТ или ППЖФ > 10%, ожирение, СД2	Профиль НЯ, безопасность, снижение АЛТ	100	12
Агонист FXR (не желчная кислота) + Ингибитор АСС (ацетил-ко-энзим-А карбоксилазы)	Gilead (GS-9674)	МРЭ > 2.5 кПа, ППЖФ > 10%	Безопасность и переносимость	140	24
	Gilead (GS-0976 + GS-9674)	МРЭ ³ НАСГ 2.88 кПа, ППЖФ ≥ 10% или МРЭ > 4.67 кПа, не компенсированный или НАСГ, стадия 2–3	Безопасность и переносимость	110	12

Окончание таблицы

Механизм действия	Компания (название молекулы)	Исследуемая популяция	Оцениваемые показатели	Количество пациентов	Длительность лечения (нед.)
Агонист PPAR- α/γ	Zydus (сароглитазар)	НАЖБП фиброз 0 – 3, АЛТ > 1.5 ВГН	Процент изменения уровня АЛТ	104	16
Аналог GLP-1 (глюкагоноподобных рецепторов-1)	Novo Nordisk (лираглутид)	НАСГ, фиброз 1 – 4, компенсированный	Разрешение НАСГ без ухудшения фиброза	52	48
	Novo Nordisk (семаглутид)	НАСГ, фиброз 2 – 3	Разрешение НАСГ без ухудшения фиброза	372	72
Агонист PPAR- $\alpha/\beta/\gamma$	Inventiva Pharma (IVA337)	НАСГ, шкала фиброза SAF < 4	Улучшение по шкале SAF без ухудшения фиброза	225	24
Ингибитор АСС (ацетил-коэнзим-А карбоксилазы)	Gilead (GS-0976)	НАЖБП или НАСГ без цирроза	Безопасность и переносимость	127	12
	Pfizer (PF-05221304)	МРЭ \geq 2.5 кПа, ППЖФ \geq 8%, НАСГ фиброз 1 – 3	Изменение содержания жировой ткани в печени	360	16
Агонист FGF-19 (фактор роста фибробластов-19)	NGM BIO (NGM282)	НАСГ фиброз 1 – 3	Изменение содержания жировой ткани в печени	140	12
Рекомбинантный FGF-21 (фактор роста фибробластов-21)	BMS (BMS986036)	НАСГ фиброз 1 – 3	Изменение содержания жировой ткани в печени	74	16
Антагонист TLR-4	TAIWAN J (JKB-121)	НАСГ фиброз 1 – 3	Улучшение значений АЛТ, изменение содержания жировой ткани в печени	66	24
Агонист В-рецептора тиреоидного гормона	Madrigal (MGL-3196)	НАСГ фиброз 1 – 3	Изменение содержания жировой ткани в печени	125	36
Ингибитор ASBT (апикального Na-натрий зависимого транспортера желчных кислот)	Shire (volixibat)	НАСГ фиброз 0 – 3	Уменьшение стеатоза без ухудшения фиброза	266	48
mTOT (митохондриальная мишень тиазолидинионов) модулирующий инсулин-сенситизер	Cirius (MSDC 0602k)	НАСГ фиброз 1 – 3	Уменьшение стеатоза без ухудшения фиброза	380	48
Ингибитор натриево-глюкозного котранспортера 1 и 2	Novartis (LIK066)	НАСГ фиброз 1 – 3	Процент изменения уровня АЛТ	110	12
Ингибитор АОСЗ (медь-содержащая аминоксидаза-3)	Boehringer Ingelheim (BI 1467335)	НАСГ фиброз 1 – 3, МРЭ \geq 3.64 кПа, ППЖФ \geq 5%	Активность целевого фермента относительно исходного уровня через 24 часа после введения дозы	150	Более 16
Индукция регуляторных Т-клеток	IMMURON (гипериммунное коровье молоко)	НАСГ фиброз 0 – 3	Изменение содержания жировой ткани в печени	130	24

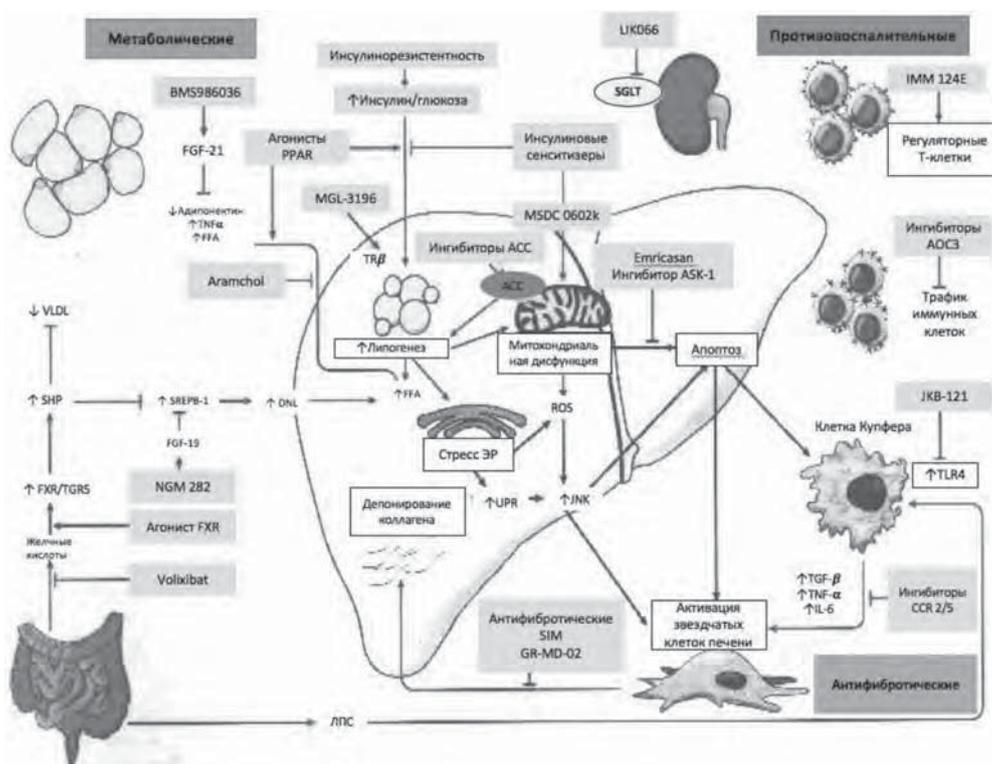


Рис. Механизмы действия препаратов для лечения НАЖБП и НАСГ [35]: ACC – ацетил-коэнзим-А карбоксилаза, AOC – аминоксидаза, ASK – апоптоз-регуляторная киназа, DNL – липогенез «де-ново», ЭР – эндоплазматический ретикулум, FGF – фактор роста фибробластов, FFA – свободные жирные кислоты, FXR – фарнезоидный X рецептор, IL-интерлейкин, ROS-активные молекулы кислорода, SIM-симтузумаб, SHP-малый гетеродимерный партнер, SREBP – белок, связывающийся со стерол-регуляторным элементом, TGF – трансформирующий фактор роста, TNF – фактор некроза опухоли, TR – тиреоидный рецептор, UPR – развернутый белковый ответ, JNK-Jun N – терминальная киназа, VLDL липопротеиды очень низкой плотности

Таким образом, в эпоху ПППД, обладающих высоким профилем эффективности и безопасности и приближающих нас к реализации стратегии глобальной элиминации HCV-инфекции, необходимо с полной ответственностью осознавать тот факт, что, решив задачу достижения УВО, лечащий врач должен быть готов столкнуться с новыми вызовами в лице коморбидных состояний, в проблеме которых в настоящее время лишь намечаются контуры будущего решения.

Литература

1. Stanaway J.D. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2016 Sep; 388 (10049): 1081 – 1088.
2. Жданов, К.В. Реальная клиническая практика и ближайшие перспективы безинтерфероновой терапии пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1) / К.В. Жданов [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2018. – № 16(2). – С. 98 – 103.
3. Dyson J., et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014 Jan; 60 (1):110-117
4. Satapathy S.K., Sanyal A.J. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis*. 2015; 35: 221 – 35.
5. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поли-

- клинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В.Т. Ивашкин [и др.] // *Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2015. – Т. 24, № 6. – С. 31 – 41.
6. Adinolfi L.E., Rinaldi L., Guerrera B. et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*. – 2016; 6 (17): 803.
7. Жданов, К.В. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. Основные аспекты патогенеза / К.В. Жданов [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2018. – № 1(61). – С. 216 – 221.
8. Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z., et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1557-1565.
9. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (9):1575.
10. Crum-Cianflone N., Dilay A., Collins G., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) among HIV-Infected Persons. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2009; 50(5): 464 – 73.
11. Puoti M, Muioli MC, Travi G, Rosootti R. The burden of liver disease in HIV-infected patients. *Semin Liver Dis*. 2012; 32:103-13.
12. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfectd with HIV and HCV: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21:1073-89.
13. Van Der Helm J, et al. Effect of HCV Infection on Cause-Specific Mortality After HIV Seroconversion, Before and After 1997. *Gastroenterology*, 2013; 144:751 – 760.

14. Asselah T., Rubbia-Brandt L., Marcellin P., Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut*. 2006; 55: 123-130.

15. Price J.C. Liver Disease in the HIV-Infected Individual. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8(12): 1002 – 1012.

16. Жданов, К.В. Гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — № 1 (9). — С. 36 – 42.

17. Guaraldi G. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in HIV-Infected Patients Referred to a Metabolic Clinic: Prevalence, Characteristics, and Predictors. *HIV/AIDS*. 2008; 47: 250 – 257.

18. Pinzani M. Fatty Liver Disease: co-factor of HCV and evolving disease entity [Internet]. Available from: <http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/gepatology/2016/prez/2-1-1.pdf>.

19. Сукачев, В.С. Оценка морфофункционального состояния тонкой кишки у больных хроническим гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.С. Сукачев. — СПб., 2012.

20. Жданов, К.В. Дисбиоз кишечника при циррозе печени / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, С.М. Захаренко, М.В. Куртуков, В.С. Сукачев // Журнал экспериментальной и клинической гастроэнтерологии. — 2011. — № 6. — С. 38 – 44.

21. Жданов, К.В. Синдром избыточного бактериального роста у больных хроническим гепатитом С / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 98 – 101.

22. Trivedi P. J., Adams D.H. Gut-liver immunity. *J Hepatol* 2016; 64: 1187-89.

23. Schneider K.M., Albers St., Trautwein Ch. Role of bile acids in the gut-liver axis. *J Hepatol*. 2018; 68:1083 – 1085.

24. Brandl K., Hartmann P., Jih L.J. Dysregulation of serum bile acids and FGF19 in alcoholic hepatitis. *J. Hepatol*. 2018 Aug; 69(2): 396 – 405

25. R. Schwabe, EASL 2018 (oral presentation). https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2018/04/EASL_ILC-scientific-programme-2018.pdf

26. Зубкин, М.А. Хроническая HCV-инфекция и патология почек / М.А. Зубкин [и др.] // Инфекционные болезни — 2017. — Т.15, № 4 — С. 68 – 76.

27. Negro F., Forton D., Craxi A., Sulkowski M.S., Feld J.J., Manns M.P. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015 Nov; 149(6): 1345-60.

28. Dammaco F., Racanelli V., Russi S., Sansonno D. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review // *Clin Exp Med*. 2016 Aug; 16(3): 233-42.

29. Dore G.J., Altice F., Litwin A.H., et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165: 625-634.

30. Grebely J., Mauss S., Brown A., et al. Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ION Trials. *Clin Infect Dis*. 2016; 63:1405-1411.

31. Grebely J., Dore G.J., Zeuzem S. et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1479-1481.

32. Grebely J, et al. EASL 2017. Abstract FRI-235.

33. <https://www.hcvguidelines.org>

34. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* (2016).

35. Konerman M.A., Jones J.C., Harrison S.A. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J Hepatol*. 2018; 68: 362-75.

References

1. Stanaway J.D. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2016 Sep; 388 (10049): 1081 – 1088.

2. Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Zhabrov S.S. *Infekcionnie bolezni*. 2018. №16(2). С: 98 – 103 (in Russian).

3. Dyson J., et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014 Jan; 60 (1):110-117

4. Satapathy S.K., Sanyal A.J. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis*. 2015; 35: 221 – 35.

5. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V. et al. *Ros. Jurnal gastroenterologii, gepatologii, coloproctologii*. 2015; 24 (6): 31 – 41 (in Russian).

6. Adinolfi L.E., Rinaldi L., Guerrera B. et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 6 (17): 803.

7. Zhdanov K.V., Karjakin S.S., Kozlov K.V. et. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoj akademii*. 2018; 61(1): 216 – 21 (in Russian).

8. Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z., et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1557-1565.

9. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (9):1575.

10. Crum-Cianflone N., Dilay A., Collins G., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) among HIV-Infected Persons. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2009; 50(5): 464 – 73.

11. Puoti M, Moioli MC, Travi G, Rosootti R. The burden of liver disease in HIV-infected patients. *Semin Liver Dis*. 2012; 32:103-13.

12. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and HCV: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21:1073-89.

13. Van Der Helm J, et al. Effect of HCV Infection on Cause-Specific Mortality After HIV Seroconversion, Before and After 1997. *Gastroenterology*, 2013; 144:751 – 760.

14. Asselah T., Rubbia-Brandt L., Marcellin P., Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut*. 2006; 55: 123-130.

15. Price J.C. Liver Disease in the HIV-Infected Individual. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 8(12): 1002 – 1012.

16. Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S. *VICH-infekciya i immunosupressii*. 2017; 1(9): 36-42 (in Russian).

17. Guaraldi G. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in HIV-Infected Patients Referred to a Metabolic Clinic: Prevalence, Characteristics, and Predictors. *HIV/AIDS*. 2008; 47: 250 – 257.

18. Pinzani M. Fatty Liver Disease: co-factor of HCV and evolving disease entity [Internet]. Available from: <http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/gepatology/2016/prez/2-1-1.pdf>.

19. Sukachev V.S. *Otценка morfofunkcional'nogo sostoyaniya tonkoy kishki u bol'nih hronicheskim gepatitom C [Assessment of a morfofunktsionalny condition of a small bowel at patients with chronic hepatitis C]: Avtoref. dis. ...kand. med. nauk. SPb.; 2012.*

20. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Zaharenko S.M. et al. *Zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy gastroenterologii*. 2011; 6: 38 – 44 (in Russian).

21. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Zaharenko S.M. et al. *Zhurnal infektologii*. 2011; 3(4): 98 – 101 (in Russian).

22. Trivedi P. J., Adams D.H. Gut-liver immunity. *J Hepatol* 2016; 64: 1187-89.

23. Schneider K.M., Albers St., Trautwein Ch. Role of bile acids in the gut-liver axis. *J Hepatol.* 2018; 68:1083 – 1085.
24. Brandl K., Hartmann P., Jih L.J. Dysregulation of serum bile acids and FGF19 in alcoholic hepatitis. *J. Hepatol.* 2018 Aug; 69(2): 396 – 405
25. R. Schwabe, EASL 2018 (oral presentation). https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2018/04/EASL_ILC-scientific-programme-2018.pdf
26. Zubkin M.L., Semenenko T.A., Sel'kova E.P. Infekcionnie bolezni. 2017;15(4): 68 – 76 (in Russian).
27. Negro F., Forton D., Craxi A., Sulkowski M.S., Feld J.J., Manns M.P. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2015 Nov; 149(6): 1345-60.
28. Dammaco F., Racanelli V., Russi S., Sansonno D. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review // *Clin Exp Med.* 2016 Aug; 16(3): 233-42.
29. Dore G.J., Altice F., Litwin A.H., et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016; 165: 625-634.
30. Grebely J., Mauss S., Brown A., et al. Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ION Trials. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:1405-1411.
31. Grebely J., Dore G.J., Zeuzem S. et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1479-1481.
32. Grebely J, et al. EASL 2017. Abstract FRI-235.
33. <https://www.hcvguidelines.org>
34. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* (2016).
35. Konerman M.A., Jones J.C., Harrison S.A. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J Hepatol.* 2018; 68: 362-75.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич – начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Козлов Константин Вадимович – доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: kosttiak@mail.ru

Сукачев Виталий Сергеевич – преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-763-72-29, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Захаренко Сергей Михайлович – заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: zsm1@mail.ru

Карякин Сергей Сергеевич – адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: vmed-2007@yandex.ru

Саулевич Андрей Валерьевич – адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Лобзин Дмитрий Юрьевич – врач-инфекционист клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)271-87-26

Яременко Михаил Васильевич – доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: ymv.home@mail.ru

Иванов Константин Сергеевич – профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)271-87-26

Ляшенко Юрий Иванович – профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)271-87-26

Карев Вадим Евгеньевич – и.о. руководителя отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812) 234-96-23, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Захаркив Юрий Фёдорович – доцент кафедры биологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, к.м.н.; e-mail: zufbiology@gmail.com

Буланьков Юрий Иванович – заведующий лабораторным отделением (диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов) микробиологической лаборатории Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; e-mail: dr.bulankov@mail.ru