



КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕГИВИРУСА (ВИРУСА ГЕПАТИТА G) В ТЕЧЕНИИ ВИЧ–ИНФЕКЦИИ И ДРУГИХ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Д.А. Пименов, Д.А. Нечаева, О.Л. Соболевская, В.В. Краснов, Е.А. Левина

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Clinical and epidemiological significance of pegivirus (virus hepatitis G) in patients with HIV infection and other infectious and non-infectious diseases

D.A. Pimenov, D.A. Nechayeva, O.L. Sobolevskaya, V.V. Krasnov, E.A. Levina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Цель обзора — анализ современных научных данных об инфекции, вызываемой пегивиром человека 1 типа (HPgV-1). Рассмотрены строение вируса, эпидемиология, пути передачи инфекции, особенности патогенеза, влияние на развитие различных заболеваний человека, а также современные методы диагностики и подходы к терапии HPgV-инфекции. Проведен поиск научных публикаций в электронных базах данных: PubMed, Elibrary, Киберленинка, Scopus, по ключевым словам: «Human pegivirus», «HPgV», «GBV-C», «Hepatitis G virus» за период с 1990-х гг. по ноябрь 2024 г. Критериями включения были оригинальные исследовательские статьи, обзорные работы и мета-анализы, посвященные изучению HPgV-1 и опубликованные на русском и английском языках. Отбор статей проводился в 2 этапа: первичный отбор по заголовкам и аннотациям, затем — полнотекстовый анализ статей, соответствующих критериям включения.

HPgV-1 представляет собой лимфотропный РНК-вирус семейства Flaviviridae, характеризующийся глобальным распространением. Общая распространенность инфекции составляет около 3,1%, с вариациями в зависимости от географического региона. Основные пути передачи вируса: парентеральный, вертикальный и половой. Для диагностики HPgV-инфекции применяются полимеразная цепная реакция и иммуноферментный анализ. В настоящее время специфическое противовирусное лечение не разработано. Важным клиническим аспектом является модулирующее влияние HPgV-1 на течение ВИЧ-инфекции, проявляющееся в замедлении прогрессирования заболевания и увеличении количества CD4+ лимфоцитов. Обсуждается возможная связь инфекции HPgV-1 с повышенным риском развития неходжкинской лимфомы и нейроинфекций, однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

Заключение: инфекция, вызываемая HPgV-1, является значимой темой общественного здравоохранения и биомедицинских исследований ввиду широкой распространенности и потенциального влияния на течение различных заболеваний, в особенности ВИЧ-инфекции. Протективный эффект HPgV-1 в отношении вируса иммунодефицита человека открывает новые перспективы для разработки терапевтических стратегий. Необходимы

Abstract

Purpose — to analyse current scientific data on Human pegivirus type 1 (HPgV-1) infection. The review examines virus structure, epidemiology, transmission routes, pathogenesis features, impact on various human diseases, modern diagnostic methods, and therapeutic approaches for HPgV infection. A search of scientific publications was conducted in PubMed, Elibrary, CyberLeninka, and Scopus using keywords «Human pegivirus», «HPgV», «GBV-C», «Hepatitis G virus» for 1990-November 2024. Inclusion criteria were original research articles, reviews, and meta-analyses on HPgV-1 in Russian and English. Article selection was two-staged: initial screening by titles and abstracts, then full-text analysis of articles meeting criteria.

HPgV-1 is a lymphotropic RNA virus of the Flaviviridae family, globally distributed with an overall infection prevalence of approximately 3,1%, varying regionally. Main transmission routes are parenteral, vertical, and sexual. Diagnostic methods are PCR and ELISA. No specific antiviral treatment is currently developed. A significant clinical aspect is HPgV-1's modulating effect on HIV infection, slowing disease progression and increasing CD4+ lymphocyte counts. A possible association with increased risk of non-Hodgkin's lymphoma and neuroinfections is discussed, but these data need further confirmation.

Conclusion: HPgV-1 infection is a significant public health and biomedical research problem due to its wide prevalence and potential impact on various diseases, especially HIV. The protective effect of HPgV-1 against HIV offers new perspectives for therapeutic strategies. Further in-depth studies are needed to understand HPgV-1 pathogenesis mechanisms and clinical role in various pathologies.

гальнейшие углубленные исследования патогенеза HPgV-1 и его клинической роли при различных заболеваниях.

Ключевые слова: пегивирус человека 1, HPgV-1, вирус гепатита G, пегивирусная инфекция, ВИЧ-инфекция.

Введение

Впервые вирус, позднее названный вирусом гепатита G, был выделен в 1967 г. из сыворотки крови американского хирурга Дж. Баркера, однако идентифицировать возбудителя удалось лишь в середине 1990-х гг. [1]. В настоящее время таксономическая классификация вируса претерпела несколько изменений. Первоначально он получил название «Гепатит G», но затем был переименован в GBV-C (GB virus C) в честь Дж. Баркера (GB) [1]. Впоследствии вирус был отнесен к новому роду и переименован в пегивирус человека, или HPgV [2]. Это название было официально утверждено Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) в 2013 г. [3].

Помимо HPgV, в научной литературе описаны другие представители рода *Pegivirus*, обозначаемые как GBV-A, GBV-B, GBV-D и т. д., обнаруженные у различных видов животных [1]. Данные представители не способны инфицировать человека.

В статье рассматриваются вопросы, касающиеся инфекции, вызываемой пегивиром человека (HPgV). На сегодняшний день выделяют 2 типа вируса: HPgV-1 и HPgV-2 (он встречается реже) [4]. В связи с этим основное внимание в статье уделено HPgV-1.

Цель исследования — проанализировать научные данные по HPgV-инфекции, вызываемой вирусом Human pegivirus-1 (ранее гепатит G, HGV, GBV-C), а именно строение, распространенность, способы передачи, патогенез, влияние пегивируса на развитие и течение различных заболеваний, методы диагностики и имеющиеся способы противовирусной терапии.

Строение пегивируса

Пегивирус человека принадлежит к роду *Pegivirus* семейства *Flaviviridae* и представляет собой вирус сферической формы диаметром до 50 нм, похожий своим строением на вирус гепатита С (HCV) [1, 5, 6].

Геном вируса гепатита G (HPgV) представлен РНК и характеризуется наличием одной протяженной открытой рамки считывания (Open Reading Frame, ORF) [1, 7]. В процессе расщепления данного белка происходит образование неструктурных белков NS2, NS3, NS4, NS5A [1, 5].

В ходе исследований были открыты функции данных белков:

Key words: Human pegivirus 1, HPgV-1, Hepatitis G virus, Pegivirus infection, HIV infection.

- NS2 — компонент протеазы NS2-3 — опосредует расщепление на NS2 и NS3;
- NS3 — протеаза — расщепление NS-белков;
- NS4A — кофактор NS3-опосредованного расщепления белков NS;
- NS4B — индуктор изменения мембран;
- NS5A — многофункциональный фосфопротеин;
- NS5B — РНК-зависимая РНК-полимераза — репликация геномной РНК [1, 5].

Кроме этого, имеются 2 структурных белка оболочки HPgV, E1 и E2, происходящие из полипротеина [1]. Они предположительно играют двойную роль: участвуют в сборке вирусных частиц и обеспечивают инициацию инфекции путем прикрепления и проникновения в клетки организма [1, 8].

В результате дальнейшего исследования было выявлено, что гликопротеин E2 вируса HPgV модулирует иммунный ответ хозяина. В частности, он подавляет активацию Т-лимфоцитов путем ингибирования сигнальных путей Т-клеточного рецептора (TCR) и рецептора интерлейкина 2 [9]. Согласно этому же исследованию, белок E2 также напрямую ингибирует цитокиновую функцию NK-клеток, подавляя интерлейкин-12-опосредованную продукцию интерферона гамма за счет воздействия на нерецепторную тирозинпротеинкиназу TYK2.

Тканевой тропизм пегивируса

Первоначально предполагалось, что HPgV обладает гепатотропностью [1, 10, 12]. Однако последующие исследования не подтвердили связь данного вируса ни с острым, ни с хроническим гепатитом [1, 11, 12]. Полученные данные показали, что HPgV-1 присутствует в низких или не поддающихся обнаружению концентрациях в ткани печени инфицированных лиц, в то время как в циркулирующих лимфоцитах вирус обнаруживается значительно чаще. Это свидетельствует в пользу лимфотропности HPgV-1 [1, 12, 13].

В других исследованиях было показано, что соотношение концентраций РНК HPgV в ткани печени и крови составляет менее 1 [10, 11]. Этот результат может указывать на контаминацию образцов печени кровью, а не на репликацию вируса в гепатоцитах.

Ряд исследований *in vitro* продемонстрировали способность HPgV-1 реплицироваться в Т- и В-лимфоцитах [1, 12, 13]. Так, например,

РНК HPgV-1 была обнаружена в CD4+, CD8+ Т-лимфоцитах и CD19+ В-лимфоцитах, полученных *ex vivo* от инфицированных доноров, что позволило прийти к заключению, что HPgV-1 — лимфотропный вирус [13].

HPgV-2 также был обнаружен преимущественно в В-лимфоцитах и практически не выявлялся в гепатоцитах [14].

Таким образом, результаты исследований *in vitro* и *in vivo* указывают на то, что мононуклеарные клетки периферической крови являются основным местом репликации HPgV.

Патогенез пегивируса

Обнаружение РНК HPgV в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) позволяет предположить, что в качестве первичных клеток-мишеней для репликации HPgV могут выступать наивные Т-лимфоциты или гемопоэтические стволовые клетки [1, 13].

Одним из предположительных механизмов проникновения HPgV в клетку-хозяина является взаимодействие структурного белка Е2 с клеточными рецепторами, что может приводить к ингибированию пролиферации Т-клеток [16].

Альтернативным механизмом проникновения HPgV в клетку может являться взаимодействие вируса с рецепторами липопroteинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопroteинов низкой плотности (ЛПНП) [1, 17, 18].

Предполагается, что HPgV персистирует внутри лимфоцитов и способен модулировать активность иммунных клеток, включая натуральные киллеры (НК-клетки) [9]. В исследовании иммунного статуса пациентов с ко-инфекцией вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), инфицированных HPgV в результате трансфузии, было показано снижение уровней 27 цитокинов и хемокинов, преимущественно провоспалительных [19]. Это наблюдение указывает на возможное общее противовоспалительное действие HPgV.

Снижение уровня цитокинов может оказывать влияние на течение других заболеваний. Например, есть мнение, что снижение иммунной функции организма, вызванное HPgV, может повышать риск развития неходжкинской лимфомы [16, 20].

У 75–80% иммунокомпетентных лиц, инфицированных HPgV, вирусемия исчезает в течение 2 лет с момента заражения [1, 12, 21]. Однако описаны случаи персистенции виремии на протяжении десятилетий [1, 12, 21].

Предполагается, что на исход инфекции HPgV-1 могут влиять не только факторы иммунной системы хозяина, но и его генетическая предрасположенность. Исследование Toyoda et al. (2000) на когорте пациентов с гемофилией показало значимую связь между наличием антител к Е2 и опреде-

ленными аллелями человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) класса II [15]. В частности, было обнаружено, что 86,7% пациентов с антителами к Е2 имели хотя бы один из аллелей HLA-DQ7, HLA-DR15 или HLA-DR8, в то время как среди пациентов с персистирующей виремией (РНК+) такие аллели встречались лишь у 22,2% ($P < 0.001$). Это убедительно свидетельствует о том, что носительство данных аллелей HLA ассоциировано с элиминацией вируса HPgV-1 [15]. Таким образом, хотя генетические факторы хозяина, особенно полиморфизм генов HLA, представляются важными детерминантами исхода инфекции HPgV-1, механизмы этого влияния и взаимодействие с другими факторами требуют дальнейшего углубленного изучения.

Методы диагностики

Эффективными методами диагностики HPgV являются: метод амплификации нуклеиновых кислот, в частности, полимеразная цепная реакция (ПЦР), суть которой заключается в выявлении РНК HPgV в реальном времени, а также иммуноферментный анализ (ИФА) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) для идентификации антител к оболочечному антигену Е2, которые в дальнейшем используются для регистрации прошлой инфекции и оценки распространенности инфекции в различных группах населения [1, 22, 23].

Присутствие РНК HPgV-1 свидетельствует об активной виремии, то есть текущей вирусной инфекции. В свою очередь, обнаружение антител к белку Е2 указывает на то, что инфекция была перенесена в прошлом [1, 21, 23]. Следует отметить, что, по данным некоторых исследований, одновременное выявление и РНК вируса, и антител наблюдается менее чем в 5% случаев [1, 21, 23].

На текущий момент в России нет зарегистрированных тест-систем для ИФА-диагностики, но в коммерческом доступе есть тест-системы для ПЦР-диагностики вируса.

Географическая распространенность пегивируса

На сегодняшний день уже известно, что HPgV-1 встречается во всем мире. Более того, HPgV-1 является одним из наиболее распространенных РНК-вирусов, инфицирующих человека [1, 2, 11].

Распространенность вируса значительно варьирует в зависимости от географического региона. Мета-анализ 63 исследований показал, что глобальная распространенность HPgV-1 составляет около 3,1% [11]. При этом отмечается более высокая распространенность в Южной Америке (9%) по сравнению с Северной Америкой (2%), Европой (2%) и Азией (2%).

В настоящее время выделяют 7 генотипов HPGV-1 и множество подтипов, характеризующихся различным географическим распределением [24]:

Генотип 1 — в Северной Америке и Африке.

Генотип 2 — в Северной и Южной Америке, Европе и Азии.

Генотип 3 — в Южной Америке и Азии.

Генотип 4 — в Азии.

Генотип 5 — в Южной Африке.

Генотип 6 — в Индонезии.

Генотип 7 — в Китае.

При этом в Азии самым распространенным генотипом являются генотипы 2 (35,6%) и 3 (34,7%) [25].

В Африке преобладает генотип 1 (66,2%) и широко распространен генотип 5 (28,8%) в Центральной, Восточной и Южной Африке [26].

В Восточной части Бразильской Амазонки самым распространенным является генотип 2 (78%), который представлен субгенотипами 2a (39%) и 2b (39%), более низкие показатели имеют генотип 1 (14,6%) и 3 (7,4%) [27].

В Индии было обнаружено, что среди населения преобладал генотип 2a и 2b [28].

Помимо HPGV-1, был открыт HPGV-2. Данные о распространенности HPGV-2 ограничены. По результатам исследований вирус реже циркулирует среди населения, но относительно чаще встречается в популяции, инфицированной HCV/ВИЧ-1 [4].

В отличие от HPGV-1, вирус HPGV-2 имеет всего 1 генотип [4, 14]. Объясняется это наличием гораздо меньшего разнообразия нуклеотидной последовательности, что, в свою очередь, может отражать его более ограниченное географическое распространение [14].

Чаще всего HPGV-2 встречается во Вьетнаме, Китае, США и Великобритании [4, 29, 30]. При этом в ходе исследований, проведенных в Камеруне, инфекция HPGV-2 была обнаружена у 10,6% лиц с HCV, что выше показателей, наблюдаемых в США (2,6–3,3%) и Китае (1,23%) [4, 30].

Обнаружение HPGV-2 в странах, расположенных на разных континентах, подтверждает широкое распространение вируса.

Механизмы передачи и группы риска

Для HPGV-1 основными путями передачи являются парентеральный (включая трансфузионный), вертикальный и половой [1, 16, 31, 32, 37]. Риск инфицирования при контакте с контаминированной кровью значительно выше, чем при половом контакте или вертикальной передаче [16], и составляет 75–80% всех случаев [32]. Уровень виремии, вероятно, является важным фактором, определяющим риск передачи вируса.

В литературном обзоре 2008 г. отражены исследования, демонстрирующие широкую распро-

страненность HPGV-1 среди доноров крови [1, 11, 12]. Распространенность виремии среди доноров крови, проживающих в развитых странах, составляет 1–4%, в то время как у 5–13% выделяются антитела [1, 11]. В свою очередь, в развивающихся странах показатель виремии может приближаться к 20% [1]. Однако ранние исследования, такие как работа Jarvis et al. (1996) в Шотландии, продемонстрировали высокий риск передачи HPGV через препараты крови [33]. В этом исследовании до 84% реципиентов препаратов крови оказались инфицированы, что указывало на частую контаминацию препаратов крови в тот период.

С целью исследования механизмов заражения был использован мета-анализ Yang 2020 г., по конечным результатам которого было подсчитано, что примерно 3 из 100 препаратов крови во всем мире являются положительными на HPGV-1, что увеличивает риск заражения при переливании их компонентов последующим реципиентам [11].

Предполагается, что повышенному риску инфицирования HPGV могут подвергаться не только доноры крови, но и члены их семей, что указывает на непарентеральные пути передачи. Для изучения этой гипотезы было проведено исследование с использованием ПЦР и ИФА (ELISA) [34]. Среди родственников 90 РНК-позитивных доноров крови (выявленных с частотой 1,6%) у 98 членов их семей были обнаружены маркеры текущей или перенесенной HPGV-инфекции. Это является значимым аргументом, подтверждающим важную роль полового и/или вертикального путей передачи вируса. В том же исследовании было установлено, что среди пациентов с апластической анемией распространенность виремии HPGV выше и составляет 32% [34].

Fabrizi et al. в 1997 г. была выявлена ассоциация между HPGV-инфекцией и хронической болезнью почек [35]. Установлено, что повышенному риску инфицирования подвержены пациенты, находящиеся на хроническом гемодиализе (6%), реципиенты почечных трансплантатов (36%) и пациенты, получающие перитонеальный диализ (17%) [35].

Известно, что распространенность виремии HPGV-1 инфекции значительно выше среди ВИЧ-инфицированных лиц по сравнению с общей популяцией, и оценивается в этой группе в 20–40% [1, 12, 21, 31, 36]. При исследовании гомосексуальных мужчин, инфицированных ВИЧ, у 39,6% была выявлена виремия, у 46% были обнаружены антитела, что в целом составляет 85,6% [1]. В исследовании ВИЧ-инфицированных лиц в провинции Юньнань (Китай), опубликованном в 2017 г., распространенность HPGV-1 виремии среди людей с гетеросексуальным путем передачи ВИЧ составила 18,4% [36].

Важными являются результаты проведенного исследования, в ходе которого была установлена высокая распространенность HPgV-инфекции среди бисексуальных мужчин и работников коммерческого секс-бизнеса, что включает их в группу риска инфицирования [37].

Другими потенциальными путями передачи вируса являются: профессиональные травмы (уколы контаминированными иглами), косметические процедуры (пирсинг, татуировка), а также традиционные медицинские манипуляции (скарификация, обрезание), особенно в развивающихся странах [1, 38].

Анализ ряда исследований показал, что основным путем передачи пегивируса 2 (HPgV-2) является парентеральный путь, включая переливание крови, использование загрязненных медицинских инструментов и инъекционное употребление наркотиков [4, 14, 29, 39, 40].

HPgV-2 встречается реже HPgV-1 в общей популяции, но значительно чаще у лиц с HCV и/или ВИЧ-1 инфекцией [4, 14, 30, 40]. Исследование Н. Wang et al. в 2018 г. продемонстрировало 8-кратное увеличение распространенности HPgV-2 у HCV-инфицированных и 71-кратное у ко-инфицированных HCV/ВИЧ-1 по сравнению с общей популяцией [4]. По данным того же исследования, серопревалентность HPgV-2 достигала 27,69% у ко-инфицированных HCV/ВИЧ-1 и 20,82% у моноинфицированных ВИЧ. Хотя эти данные могут указывать на возможность полового пути передачи, прямые доказательства отсутствуют.

Таким образом, ключевыми факторами риска инфицирования HPgV 1/2 являются: парентеральные контакты, включающие употребление инъекционных наркотиков; переливание препаратов крови; использование нестерильных инструментов при медицинских или косметических процедурах; рискованное половое поведение; вертикальная передача от матери ребенку. Ко-инфекция ВИЧ или HCV также ассоциирована с HPgV из-за общих путей передачи и высокой распространенности вируса в этих группах [1, 4, 16, 29, 31, 32, 33, 37, 40].

Связь пегивируса с развитием различных заболеваний

Специфические клинические проявления, ассоциированные с инфекцией HPgV, на данный момент не установлены. Тем не менее, продолжаются исследования, направленные на изучение возможной роли вируса в развитии различных патологических состояний. Так, американские исследователи выявили взаимосвязь между HPgV-1 и неходжкинской лимфомой [16, 20].

В систематическом обзоре и мета-анализе, включающем 1 когортное исследование и 14 иссле-

дований типа «случай — контроль», было рассчитано отношение шансов (OR) для развития лимфомы, ассоциированной с HPgV-1, составившее 2,85 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,98 — 4,11) [20]. Это свидетельствует о статистически значимой ассоциации между инфицированием HPgV-1 и повышенным риском развития лимфомы в целом, а также ее основных подтипов, за исключением хронического лимфолейкоза. Однако важно подчеркнуть, что данные наблюдательных исследований, особенно типа «случай — контроль», не позволяют установить причинно-следственную связь и могут быть подвержены влиянию неучтенных факторов. Для точной интерпретации требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Следует уточнить, что результаты ряда исследований позволяют полагать, что данный лимфотропный вирус способен провоцировать мутации ДНК в Т- и в В-лимфоцитах, что в конечном итоге может завершиться злокачественной трансформацией [13, 53].

Данные о связи HPgV-1 с развитием фульминантного (молниеносного) гепатита противоречивы. В исследовании А. S. da Silva et al. 2023 г. РНК HPgV-1 (генотип 2) была обнаружена у 44,4% пациентов с этим диагнозом [41]. Вместе с тем, большинство других работ не выявили связи HPgV с развитием фульминантного гепатита [1, 9, 12, 39, 42]. Например, в исследовании Kanda et al. 1997 г. с помощью вложенной ПЦР не выявили РНК HPgV-1 ни у одного из 10 пациентов с молниеносным гепатитом или печеночной недостаточностью в образцах, взятых до трансфузий [42]. Примечательно, что у некоторых из этих пациентов вирус был обнаружен уже после переливания крови. Это позволило авторам сделать вывод, что пегивирус человека не является основной причиной молниеносного гепатита, а его обнаружение у таких больных часто связано с трансфузионным инфицированием.

Следует отметить, что изучается возможная роль HPgV в этиологии нейроинфекций у пациентов с клиникой энцефалита [43, 44, 45, 46]. Интерес к данному вопросу возник при получении данных об обнаружении HPgV в посмертной ткани головного мозга, спинномозговой жидкости и сыворотке крови при отсутствии других патогенов, а также в лимфоцитах, астроцитах и олигодендроцитах у 2 пациенток с фатальным лейкоэнцефалитом [43, 44]. В исследовании Bukowska-Ośko et al. 2018 г. с помощью ПЦР были проверены образцы сыворотки крови и спинномозговой жидкости 96 пациентов с энцефалитом [45]. Так, последовательности РНК HPgV были обнаружены в ликворе 3 пациентов с энцефалитом неясной этиологии. Эти последовательности отличались от циркулирующих в сыворотке крови, что может указывать

на существование отдельного вирусного компартамента в центральной нервной системе. При этом авторы не установили причинно-следственную связь между НРgV и энцефалитом, что натолкнуло их к предположению о вероятности случайной находки.

Исследование, проведенное во время вспышки лихорадки Эбола в Западной Африке в 2014–2015 гг., выявило ко-инфекцию НРgV у 13 из 49 обследованных пациентов [47]. Летальность в группе с ко-инфекцией была существенно ниже (46% против 78% у НРgV-негативных), особенно у пациентов среднего возраста (21–45 лет). Эти данные позволили предположить протективный эффект НРgV при Эболе, возможно, обусловленный способностью НРgV снижать уровень провоспалительных цитокинов и подавлять избыточную активацию Т-клеток.

В ряде исследований была обнаружена ассоциация между НРgV-1 и выживаемостью ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 12, 21, 48, 52]. Долгосрочные наблюдения показали, что наличие персистирующей НРgV-виремии ассоциировано с увеличением продолжительности жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению с теми, у кого РНК НРgV не выявлялась или виремия разрешилась.

При помощи мета-анализа Zhang et al. 2006 г. было установлено, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции связь между данным заболеванием и НРgV-инфекцией отсутствует, в то время как на поздних (более 5 лет) стадиях наблюдается значительное снижение смертности, а именно в 2,5 раза [48]. Кроме того, было показано, что сопутствующая НРgV-виремия ассоциирована с увеличением количества CD4-лимфоцитов, снижением вирусной нагрузки ВИЧ и замедлением прогрессирования до стадии СПИД.

Предполагается, что благоприятное влияние НРgV на течение ВИЧ-инфекции обусловлено совокупностью нескольких ключевых механизмов.

Центральным из них является ингибирование апоптоза Т-лимфоцитов. Было убедительно показано, что НРgV подавляет экспрессию рецептора Fas на поверхности Т-клеток. Это блокирует Fas-опосредованный путь программируемой клеточной гибели, который играет ведущую роль в истощении пула CD4+ лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, сохраняя таким образом их популяцию [49, 52]. Однако следует подчеркнуть, что этот же механизм, нарушающий физиологический иммунный контроль, рассматривается как потенциальный фактор, способствующий онкогенной трансформации и повышающий риск развития неходжкинских лимфом [52].

Другим важным механизмом является модуляция ко-рецепторов для ВИЧ. НРgV-инфекция

вызывает снижение плотности хемокинового ко-рецептора CCR5 на мембране лимфоцитов. Поскольку CCR5 является основным ко-рецептором для проникновения наиболее распространенных вариантов ВИЧ, его снижение создает существенный барьер для инфицирования новых клеток-мишеней [1, 21].

Также описан и прямой антагонизм на молекулярном уровне. Имеются доказательства того, что неструктурные белки НРgV, в частности, NS5A, способны напрямую подавлять репликацию ВИЧ внутри ко-инфицированной клетки, вмешиваясь в жизненный цикл ретровируса на постпенетрационном этапе [1, 16]. Таким образом, протективный эффект НРgV является комплексным, действуя как на вход ВИЧ в клетку, так и на его последующую репликацию и выживаемость инфицированных клеток.

В мире также исследуется влияние конкретного генотипа НРgV-1 на течение ВИЧ-инфекции, хотя результаты могут варьировать в зависимости от популяции и дизайна исследования [28, 36, 50]. Например, сообщалось о более низких уровнях CD4+ лимфоцитов у пациентов с генотипом 2a по сравнению с 2b [50], в то время как для генотипа 7 предполагается возможное замедление прогрессирования ВИЧ [28]. Эти данные указывают на то, что генотипическое разнообразие НРgV-1 потенциально может модулировать течение ВИЧ-инфекции, однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения этих генотип-специфичных эффектов.

Интересные данные о влиянии НРgV на вертикальную передачу ВИЧ были получены Supapol et al. (2008) [51]. В их исследовании с участием 1364 ВИЧ-инфицированных женщин у 19% была выявлена НРgV-виремия во время родов. В результате было установлено, что из 245 женщин, положительных на РНК НРgV, 101 передала НРgV-инфекцию своим младенцам, и это, вероятно, стало решающим фактором для снижения риска передачи ВИЧ ребенку. Этот вывод был сделан на основании имеющегося факта, что только 2% из 101 младенца, получившего НРgV от матери, оказались ВИЧ-инфицированными [51].

Обобщая результаты приведенных исследований, можно заключить, что НРgV-инфекция, по-видимому, оказывает протективное действие в отношении ВИЧ-инфекции, замедляя прогрессирование заболевания до стадии СПИД [1, 12, 21, 48, 52]. Механизмы этого взаимодействия требуют дальнейшего изучения.

Лечение пегивиральной инфекции

Обсуждается вопрос о возможной терапии НРgV при помощи интерферона. Так, в ходе одного из исследований, ученые выявили чувстви-

тельность HPgV к α -интерферону при назначении его в дозе 3 000 000 международных единиц (МЕ) 3 раза в неделю в течение 6 месяцев [12]. В итоге такого лечения наблюдалось исчезновение РНК HPgV в сыворотке крови у 18–40% пациентов. Полученный эффект ученые связывают с отсутствием возникновения мутантных форм вируса во время противовирусной терапии интерфероном, а это, в свою очередь, наводит на мысль о наличии механизмов, отвечающих за персистенцию инфекции, которые отличаются от механизмов для HCV [12].

Заключение

Проведенный обзор научных данных о пегивирусе человека (HPgV), ранее известном как вирус гепатита G (HGV), позволяет сделать следующие выводы:

1. Этиология и эпидемиология: HPgV — РНК-содержащий вирус семейства *Flaviviridae*, широко распространенный в мире. Основным местом репликации вируса являются моноклеарные клетки периферической крови. Основные пути передачи — парентеральный, вертикальный и половой. Распространенность HPgV варьируется в зависимости от региона и популяции, достигая 10–20% среди доноров крови и до 30–40% среди ВИЧ-инфицированных.

2. Клиническое значение: несмотря на отсутствие специфических клинических проявлений, HPgV-инфекция оказывает модулирующее влияние на течение других заболеваний. Наиболее изучено взаимодействие HPgV с ВИЧ-инфекцией: ко-инфекция ассоциирована с замедлением прогрессирования ВИЧ, увеличением количества CD4+ лимфоцитов и снижением вирусной нагрузки ВИЧ. Однако следует учитывать, что механизмы, обеспечивающие этот протективный эффект, могут быть связаны со снижением активности иммунной системы, что может объяснять предполагаемую связь HPgV с повышенным риском развития неходжкинской лимфомы. Также обсуждается возможная роль вируса в патогенезе фульминантного гепатита и нейроинфекций (энцефалит, лейкоэнцефалит), однако эти данные требуют дальнейшего подтверждения.

3. Диагностика и терапия: Диагностика HPgV-инфекции основана на выявлении РНК вируса методом ПЦР и обнаружении антител к белку Е2 методом ИФА. Для использования в России доступен только метод ПЦР.

Специфическая терапия HPgV-инфекции в настоящее время не разработана. Исследуется возможность применения интерферона и разработки вакцин, направленных на использование протективного эффекта HPgV в отношении ВИЧ-инфекции.

Перспективы дальнейших исследований

Несмотря на значительный объем накопленных данных, многие аспекты HPgV-инфекции остаются неясными. Дальнейшие исследования должны быть направлены на:

— детальное изучение механизмов взаимодействия HPgV с иммунной системой, в частности, влияния на функцию НК-клеток, продукцию цитокинов и развитие противоопухолевого иммунитета;

— уточнение роли HPgV в патогенезе неходжкинской лимфомы, фульминантного гепатита и неврологических заболеваний. Изучение молекулярных механизмов, лежащих в основе протективного эффекта HPgV при ВИЧ-инфекции;

— разработку эффективных методов лечения HPgV-инфекции, в том числе с использованием противовирусных препаратов прямого действия.

Литература

1. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus pegivirus within the family Flaviviridae / J. T. Stapleton, S. Foun, A. S. Muerhoff [et al.] // Journal of General Virology. — 2011. — Vol. 92, Pt 2. — P. 233–246. — DOI: 10.1099/vir.0.027490-0.
2. Proposed update to the taxonomy of the genera Hepacivirus and Pegivirus within the Flaviviridae family / D. B. Smith, P. Becher, J. Bukh [et al.] // Journal of General Virology. — 2016. — Vol. 97, № 11. — P. 2894–2907. — DOI: 10.1099/jgv.0.000612.
3. Adams, M. J. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2013) / M. J. Adams, A. M. Q. King, E. B. Carstens // Archives of Virology. — 2013. — Vol. 158, № 9. — P. 2023–2030. — DOI: 10.1007/s00705-013-1688-5.
4. A Novel Human Pegivirus, HPgV-2 (HHpgV-1), Is Tightly Associated With Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV/ Human Immunodeficiency Virus Type 1 Coinfection / H. Wang, Z. Wan, R. Xu [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2018. — Vol. 66, № 1. — P. 29–35. — DOI: 10.1093/cid/cix748.
5. Stapleton, J. T. GB virus type C/Hepatitis G virus / J. T. Stapleton // Seminars in Liver Disease. — 2003. — Vol. 23, № 2. — P. 137–148. — DOI: 10.1055/s-2003-39943.
6. Marano, G. The human pegivirus: a new name for an "ancient" virus / G. Marano, M. Franchini, B. Farina // Acta Virologica. — 2017. — Vol. 61, № 4. — P. 401–412. — DOI: 10.4149/av_2017_04_401.
7. Bats are a major natural reservoir for hepaciviruses and pegiviruses / P.-L. Quan, C. Firth, J. M. Conte [et al.] // PNAS. — 2013. — Vol. 110, № 20. — P. 8194–8199. — DOI: 10.1073/pnas.1303037110.
8. Characterization of hepatitis G virus (GB-C Virus) particles: evidence for a nucleocapsid and expression of sequences upstream of the E1 protein / J. Xiang, D. Klinzman, J. McLinden [et al.] // Journal of Virology. — 1998. — Vol. 72, № 4. — P. 2738–2744. — DOI: 10.1128/jvi.72.4.2738-2744.1998.
9. Human Pegivirus (HPgV; formerly known as GBV-C) inhibits IL-12 dependent natural killer cell function / E. T. Chivero, N. Bhattarai, J. H. McLinden [et al.] // Virology. — 2015. — Vol. 485. — P. 116–127. — DOI: 10.1016/j.virol.2015.07.008.
10. Pessoa, M. G. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic

- / M. G. Pessoa, N. A. Terrault, J. Detmer [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 27, № 3. — P. 877–879. — DOI: 10.1002/hep.510270331.
11. Yang, N. Global prevalence of human pegivirus-1 in healthy volunteer blood donors: a systematic review and meta-analysis / N. Yang, R. Dai, X. Zhang // *Vox Sanguinis*. — 2020. — Vol. 115, № 2. — P. 107–119. — DOI: 10.1111/vox.12868.
 12. Reshetnyak, V. I. Hepatitis G virus / V. I. Reshetnyak, T. I. Karlovich, L. U. Ilchenko // *World Journal of Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 14, № 30. — P. 4725–4734. — DOI: 10.3748/wjg.14.4725.
 13. Human pegivirus RNA is found in multiple blood mononuclear cells in vivo and serumderived viral RNA-containing particles are infectious in vitro / E. T. Chivero, N. Bhattarai, R. T. Rydze [et al.] // *Journal of General Virology*. — 2014. — Vol. 95, Pt 6. — P. 1307–1319. — DOI: 10.1099/vir.0.063016-0.
 14. The Second Human Pegivirus, a Non-Pathogenic RNA Virus with Low Prevalence and Minimal Genetic Diversity / S. Chen, H. Wang, E. E. Dzakah [et al.] // *Viruses*. — 2022. — Vol. 14, № 9. — P. 1844. — DOI: 10.3390/v14091844.
 15. Comparison of Characteristics Between Patients With GB Virus C/Hepatitis G Virus (GBV-C/HGV) RNA and Those With GBV-C/HGV E2-Antibody in Patients With Hemophilia / H. Toyoda, I. Takahashi, Y. Fukuda, T. Hayakawa, J. Takamatsu // *Journal of Medical Virology*. — 2000. — Vol. 60, № 1. — P. 34–38. — DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200001)60:1<34::aid-jmv6>3.0.co;2-k.
 16. Stapleton, J. T. A novel T cell evasion mechanism in persistent RNA virus infection / J. T. Stapleton, J. Xiang, J. H. McLinden // *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. — 2014. — Vol. 125. — P. 14–24.
 17. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor / V. Agnello, G. Abel, M. Elfahal [et al.] // *PNAS*. — 1999. — Vol. 96, № 22. — P. 12766–12771. — DOI: 10.1073/pnas.96.22.12766.
 18. In Vitro Interaction between Hepatitis C Virus (HCV) Envelope Glycoprotein E2 and Serum Lipoproteins (LPs) Results in Enhanced Cellular Binding of Both HCV E2 and LPs / S. W. nschmann, H. M. Muller, C. S. Stipp [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2006. — Vol. 194, № 8. — P. 1058–1067. — DOI: 10.1086/507647.
 19. Lanteri, M. C. Downregulation of Cytokines and Chemokines by GB Virus C After Transmission Via Blood Transfusion in HIV-Positive Blood Recipients / M. C. Lanteri, F. Vahidnia, S. Tan [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2015. — Vol. 211, № 10. — P. 1585–1596. — DOI: 10.1093/infdis/jiu660.
 20. Human Pegivirus Infection and Lymphoma Risk: A Systematic Review and Meta-analysis / A. Fama, M. C. Larson, B. K. Link [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2020. — Vol. 71, № 5. — P. 1221–1228. — DOI: 10.1093/cid/ciz940.
 21. Bhattarai, N. GB virus C: the good boy virus? / N. Bhattarai, J. T. Stapleton // *Trends in Microbiology*. — 2012. — Vol. 20, № 3. — P. 124–130. — DOI: 10.1016/j.tim.2012.01.004.
 22. Подымова, С.Д. Парентеральные острые вирусные гепатиты: современная диагностика, профилактика и лечение / С.Д. Подымова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2012. — № 6. — С. 3–10.
 23. Clinical and molecular aspects of human pegiviruses in the interaction host and infectious agent / M. Samadi, V. Salimi, M. R. Haghsheenas [et al.] // *Virology Journal*. — 2022. — Vol. 19, № 1. — P. 41. — DOI: 10.1186/s12985-022-01769-3.
 24. Effect of human pegivirus route of transmission on the genetic distribution of the virus: an institution based cross-sectional study / W. Taklual, S. Tang, W. Yue // *Virology Journal*. — 2019. — Vol. 16, № 1. — P. 51. — DOI: 10.1186/s12985-019-1161-5.
 25. Zimmerman, J. Human pegivirus type 1 infection in Asia—a review of the literature / J. Zimmerman, J. T. Blackard // *Reviews in Medical Virology*. — 2022. — Vol. 32, № 1. — P. e2257. — DOI: 10.1002/rmv.2257. — URL: <https://doi.org/10.1002/rmv.2257> (дата обращения: 07.06.2024).
 26. Singh, S. Human pegivirus (HPgV) infection in sub-Saharan Africa—a call for a renewed research agenda / S. Singh, J. T. Blackard // *Reviews in Medical Virology*. — 2017. — Vol. 27, № 6. — P. e1951. — DOI: 10.1002/rmv.1951.
 27. Human pegivirus-1 (HPgV-1) RNA prevalence and genotypes in volunteer blood donors from the Brazilian Amazon / S. N. Slavov, R. M. Silveira, M. R. Hespanhol [et al.] // *Transfusion Clinique et Biologique*. — 2019. — Vol. 26, № 4. — P. 234–239. — DOI: 10.1016/j.tracbi.2019.06.005.
 28. Prevalence and potential impact of human pegivirus-1 on HIV-1 disease progression among Indian PLHIV / D. Alex, R. J. Steve, V. V. Ramalingam [et al.] // *Journal of Infection in Developing Countries*. — 2024. — Vol. 18, № 7. — P. 1108–1117. — DOI: 10.3855/jidc.19397.
 29. Detection and Characterization of Human Pegivirus 2, Vietnam / T. A. Nguyen, T. T. H. Nguyen, L. N. T. Nhu [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. — 2018. — Vol. 24, № 11. — P. 2063–2067. — DOI: 10.3201/eid2411.180668.
 30. Hepatitis C virus surveillance and identification of human pegivirus 2 in a large Cameroonian cohort / M. A. Rodgers, V. Holzmayr, A. Vallari [et al.] // *Journal of Viral Hepatitis*. — 2019. — Vol. 26, № 1. — P. 30–37. — DOI: 10.1111/jvh.12996.
 31. Prevalence and vertical transmission of human pegivirus among pregnant women infected with HIV / L. M. Santos, R. C. Lobato, M. F. M. Barral [et al.] // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. — 2017. — Vol. 138, № 1. — P. 113–118. — DOI: 10.1002/ijgo.12175.
 32. Perinatal transmission of hepatitis G virus (GB virus type C) and hepatitis C virus infections—a comparison / R. Wejstal, A. S. Manson, A. Widell [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 1999. — Vol. 28, № 4. — P. 816–821. — DOI: 10.1086/515187.
 33. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products / L. M. Jarvis, F. Davidson, J. P. Hanley [et al.] // *The Lancet*. — 1996. — Vol. 348, № 9038. — P. 1352–1355. — DOI: 10.1016/s0140-6736(96)04041-x.
 34. High prevalence of GBV-C/HGV among relatives of GBV-C/HGV-positive blood donors in blood recipients and in patients with aplastic anemia / C. Seifried, M. Weber, H. Bialeck [et al.] // *Transfusion*. — 2004. — Vol. 44, № 2. — P. 268–274. — DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.00646.x.
 35. Fabrizi, F. Hepatitis G virus infection in chronic dialysis patients and kidney transplant recipients / F. Fabrizi, G. Lunghi, G. Bacchini // *Nephrology Dialysis Transplantation*. — 1997. — Vol. 12, № 8. — P. 1645–1651. — DOI: 10.1093/ndt/12.8.1645.
 36. Prevalence and Clinical Impact of Human Pegivirus-1 Infection in HIV-1-Infected Individuals in Yunnan, China / Z. Miao, L. Gao, Y. Song [et al.] // *Viruses*. — 2017. — Vol. 9, № 2. — P. 28. — DOI: 10.3390/v9020028.
 37. Frey, S. E. Evidence for probable sexual transmission of the hepatitis G virus / S. E. Frey, C. E. Musial, S. M. Homan // *Clinical Infectious Diseases*. — 2002. — Vol. 34, № 8. — P. 1033–1038. — DOI: 10.1086/339551.
 38. Leyssen, P. Perspectives for the treatment of infections with flaviviridae / P. Leyssen, E. De Clercq, J. Neyts // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2000. — Vol. 13, № 1. — P. 67–82. — DOI: 10.1128/CMR.13.1.67.
 39. Detection of a novel human pegivirus HPgV-2 in healthy blood donors and recipients of multiple transfusions: implications for blood safety / N. Zhu, R. Xu, W. Tang [et al.] // *Chinese Journal of Blood Transfusion*. — 2018. — Vol. 38, № 7. — P. 842–849. — DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2018.07.12.

40. High prevalence and viremia of human pegivirus 2 in the HIV-infected population in Honghe Prefecture, Yunnan Province / T. Li, S. Tang, Y. Su [et al.] // *Archives of Virology*. — 2020. — Vol. 165, № 3. — P. 619–626. — DOI: 10.1007/s00705-019-04512-6.
41. Human Pegivirus-1 Detection and Genotyping in Brazilian Patients with Fulminant Hepatitis / A. S. da Silva, G. M. de Campos, A. C. R. da Silva [et al.] // *Pathogens*. — 2023. — Vol. 12, № 9. — P. 1122. — DOI: 10.3390/pathogens12091122.
42. Kanda, T. Detection of GBV-C RNA in patients with non-A-E fulminant hepatitis by reverse-transcription polymerase chain reaction / T. Kanda, O. Yokosuka, T. Ehata // *Hepatology*. — 1997. — Vol. 25, № 5. — P. 1261–1265. — DOI: 10.1002/hep.510250534.
43. Tuddenham, R. Human pegivirus in brain tissue of a patient with encephalitis / R. Tuddenham, J.-S. Eden, T. Gilbey // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. — 2020. — Vol. 96, № 2. — P. 114898. — DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114898.
44. Human pegivirus-1 associated leukoencephalitis: clinical and molecular features / E. F. Balcom, M. A. L. Doan, W. G. Branton [et al.] // *Annals of Neurology*. — 2018. — Vol. 84, № 5. — P. 781–787. — DOI: 10.1002/ana.25354.
45. Human pegivirus in patients with encephalitis of unclear etiology, Poland / I. Bukowska-Oko, K. Perlejewski, A. Pawelczyk [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. — 2018. — Vol. 24, № 10. — P. 1929–1933. — DOI: 10.3201/eid2410.171785.
46. Infection of glia by human pegivirus suppresses peroxisomal and antiviral signaling pathways / M. A. L. Doan, A. Roczkowski, M. Smith [et al.] // *Journal of Virology*. — 2021. — Vol. 95, № 22. — P. e0107421. — DOI: 10.1128/JVI.01074-21.
47. GB virus C coinfections in West African Ebola patients / M. Lauck, A. L. Bailey, K. G. Andersen [et al.] // *Journal of Virology*. — 2015. — Vol. 89, № 4. — P. 2425–2429. — DOI: 10.1128/JVI.02821-14.
48. Effect of early and late GB virus C viraemia on survival of HIV-infected individuals: a meta-analysis / W. Zhang, K. Chaloner, H. L. Tillmann [et al.] // *HIV Medicine*. — 2006. — Vol. 7, № 3. — P. 173–180. — DOI: 10.1111/j.1468-1293.2006.00366.x.
49. GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fas-mediated apoptosis in HIV-1 infected patients / M. Moenkemeyer, M. Stoll, H. L. Tillmann [et al.] // *Journal of Medical Virology*. — 2008. — Vol. 80, № 11. — P. 1933–1940. — DOI: 10.1002/jmv.21305.
50. GB virus C genotype determination in GB virus-C/HIV co-infected individuals / A. S. Muerhoff, H. L. Tillmann, M. P. Manns // *Journal of Medical Virology*. — 2003. — Vol. 70, № 4. — P. 631–638. — DOI: 10.1002/jmv.10438.
51. Reduced mother-to-child transmission of HIV associated with infant but not maternal GB virus C infection / W. B. Supapol, R. S. Remis, S. Chearskul [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2008. — Vol. 197, № 10. — P. 1369–1377. — DOI: 10.1086/587488.
52. Литвинов В.В. НРgV-инфекция / В.В. Литвинов, Г.Г. Фрейнд, В.П. Коробов, А.Д. Шестакова // *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. — 2021. — Т. 10, № 2 (37). — С. 30–37. — DOI: 10.29296/24999490-2021-06-03.
53. George, S. L. GB virus C replicates in primary T and B lymphocytes / S. L. George, D. Varmaz, J. T. Stapleton // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2006. — Vol. 193, No. 3. — P. 451–454. — DOI: 10.1086/499435.
1. Stapleton J.T., Fong S., Muerhoff A.S., et al. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus pegivirus within the family Flaviviridae. *Journal of General Virology*. 2011; 92(2): 233–246. DOI: 10.1099/vir.0.027490-0.
2. Smith D.B., Becher P., Bukh J., et al. Proposed update to the taxonomy of the genera Hepacivirus and Pegivirus within the Flaviviridae family. *Journal of General Virology*. 2016; 97(11): 2894–2907. DOI: 10.1099/jgv.0.000612.
3. Adams M.J., King A.M.Q., Carstens E.B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2013). *Archives of Virology*. 2013; 158(9): 2023–2030. DOI: 10.1007/s00705-013-1688-5.
4. Wang H., Wan Z., Xu R., et al. A Novel Human Pegivirus, HPgV-2 (HHpgV-1), Is Tightly Associated With Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV/Human Immunodeficiency Virus Type 1 Coinfection. *Clinical Infectious Diseases*. 2018; 66(1): 29–35. DOI: 10.1093/cid/cix748.
5. Stapleton J.T. GB virus type C/Hepatitis G virus. *Seminars in Liver Disease*. 2003; 23(2): 137–148. DOI: 10.1055/s-2003-39943.
6. Marano G., Franchini M., Farina B. The human pegivirus: a new name for an “ancient” virus. *Acta Virologica*. 2017; 61(4): 401–412. DOI: 10.4149/av_2017_04_401.
7. Quan P.-L., Firth C., Conte J.M., et al. Bats are a major natural reservoir for hepaciviruses and pegviruses. *PNAS*. 2013; 110(20): 8194–8199. DOI: 10.1073/pnas.1303037110.
8. Xiang J., Klinzman D., McLinden J., et al. Characterization of hepatitis G virus (GBV-C Virus) particles: evidence for a nucleocapsid and expression of sequences upstream of the E1 protein. *Journal of Virology*. 1998; 72(4): 2738–2744. DOI: 10.1128/jvi.72.4.2738-2744.1998.
9. Chivero E.T., Bhattarai N., McLinden J.H., et al. Human Pegivirus (HPgV; formerly known as GBV-C) inhibits IL-12 dependent natural killer cell function. *Virology*. 2015; 485: 116–127. DOI: 10.1016/j.virol.2015.07.008.
10. Pessoa M.G., Terrault N.A., Detmer J., et al. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. *Hepatology*. 1998; 27(3): 877–879. DOI: 10.1002/hep.510270331.
11. Yang N., Dai R., Zhang X. Global prevalence of human pegivirus-1 in healthy volunteer blood donors: a systematic review and meta-analysis. *Vox Sanguinis*. 2020; 115(2): 107–119. DOI: 10.1111/vox.12868.
12. Reshetnyak V.I., Karlovich T.I., Ilchenko L.U. Hepatitis G virus. *World Journal of Gastroenterology*. 2008; 14(30): 4725–4734. DOI: 10.3748/wjg.14.4725.
13. Chivero E.T., Bhattarai N., Rydzek R.T., et al. Human pegivirus RNA is found in multiple blood mononuclear cells in vivo and serum-derived viral RNA-containing particles are infectious in vitro. *Journal of General Virology*. 2014; 95(6): 1307–1319. DOI: 10.1099/vir.0.063016-0.
14. Chen S., Wang H., Dzakah E.E., et al. The Second Human Pegivirus, a Non-Pathogenic RNA Virus with Low Prevalence and Minimal Genetic Diversity. *Viruses*. 2022; 14(9): 1844. DOI: 10.3390/v14091844.
15. Toyoda H., Takahashi I., Fukuda Y., Hayakawa T., Takamatsu J. Comparison of Characteristics Between Patients With GB Virus C/Hepatitis G Virus (GBV-C/HGV) RNA and Those With GBV-C/HGV E2-Antibody in Patients With Hemophilia. *Journal of Medical Virology*. 2000; 60(1): 34–38. DOI: 10.1002/(sici)1096-9071(200001)60:1<34::aid-jmv6>3.0.co;2-k.
16. Stapleton J.T., Xiang J., McLinden J.H. A novel T cell evasion mechanism in persistent RNA virus infection. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2014; 125: 14–24.
17. Agnello V., Abel G., Elfahal M., et al. Hepatitis C virus and other Flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *PNAS*. 1999; 96(22): 12766–12771. DOI: 10.1073/pnas.96.22.12766.

References

18. Wnschmann S., Muller H.M., Stipp C.S., et al. In Vitro Interaction between Hepatitis C Virus (HCV) Envelope Glycoprotein E2 and Serum Lipoproteins (LPs) Results in Enhanced Cellular Binding of Both HCV E2 and LPs. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006; 194(8): 1058–1067. DOI: 10.1086/507647.
19. Lanteri M.C., Vahidnia F., Tan S., et al. Downregulation of Cytokines and Chemokines by GB Virus C After Transmission Via Blood Transfusion in HIV-Positive Blood Recipients. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015; 211(10): 1585–1596. DOI: 10.1093/infdis/jiu660.
20. Fama A., Larson M.C., Link B.K., et al. Human Pegivirus Infection and Lymphoma Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71(5): 1221–1228. DOI: 10.1093/cid/ciz940.
21. Bhattarai N., Stapleton J.T. GB virus C: the good boy virus? *Trends in Microbiology*. 2012; 20(3): 124–130. DOI: 10.1016/j.tim.2012.01.004.
22. Podymova S.D. Parenteral'nye ostrye virusnye gepatity: sovremennaya diagnostika, profilaktika i lechenie. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2012; 6: 3–10. (In Russian).
23. Samadi M., Salimi V., Haghshenas M.R., et al. Clinical and molecular aspects of human pegiviruses in the interaction host and infectious agent. *Virology Journal*. 2022; 19(1): 41. DOI: 10.1186/s12985-022-01769-3.
24. Taklual W., Tang S., Yue W. Effect of human pegivirus route of transmission on the genetic distribution of the virus: an institution based cross-sectional study. *Virology Journal*. 2019; 16(1): 51. DOI: 10.1186/s12985-019-1161-5.
25. Zimmerman J., Blackard J.T. Human pegivirus type 1 infection in Asia—a review of the literature. *Reviews in Medical Virology*. 2022; 32(1): e2257. DOI: 10.1002/rmv.2257. Available at: <https://doi.org/10.1002/rmv.2257> (Accessed 07.06.2024).
26. Singh S., Blackard J.T. Human pegivirus (HPgV) infection in sub-Saharan Africa—a call for a renewed research agenda. *Reviews in Medical Virology*. 2017; 27(6): e1951. DOI: 10.1002/rmv.1951.
27. Slavov S.N., Silveira R.M., Hespanhol M.R., et al. Human pegivirus-1 (HPgV-1) RNA prevalence and genotypes in volunteer blood donors from the Brazilian Amazon. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2019; 26(4): 234–239. DOI: 10.1016/j.tracli.2019.06.005.
28. Alex D., Steve R.J., Ramalingam V.V., et al. Prevalence and potential impact of human pegivirus-1 on HIV-1 disease progression among Indian PLHIV. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2024; 18(7): 1108–1117. DOI: 10.3855/jidc.19397.
29. Nguyen T.A., Nguyen T.T.H., Nhu L.N.T., et al. Detection and Characterization of Human Pegivirus 2, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*. 2018; 24(11): 2063–2067. DOI: 10.3201/eid2411.180668.
30. Rodgers M.A., Holzmayer V., Vallari A., et al. Hepatitis C virus surveillance and identification of human pegivirus 2 in a large Cameroonian cohort. *Journal of Viral Hepatitis*. 2019; 26(1): 30–37. DOI: 10.1111/jvh.12996.
31. Santos L.M., Lobato R.C., Barral M.F.M., et al. Prevalence and vertical transmission of human pegivirus among pregnant women infected with HIV. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2017; 138(1): 113–118. DOI: 10.1002/ijgo.12175.
32. Wejstal R., Manson A.S., Widell A., et al. Perinatal transmission of hepatitis G virus (GB virus type C) and hepatitis C virus infections—a comparison. *Clinical Infectious Diseases*. 1999; 28(4): 816–821. DOI: 10.1086/515187.
33. Jarvis L.M., Davidson F., Hanley J.P., et al. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. *The Lancet*. 1996; 348(9038): 1352–1355. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)04041-x.
34. Seifried C., Weber M., Bialleck H., et al. High prevalence of GBV-C/HGV among relatives of GBV-C/HGV-positive blood donors in blood recipients and in patients with aplastic anemia. *Transfusion*. 2004; 44(2): 268–274. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2004.00646.x.
35. Fabrizi F., Lunghi G., Bacchini G. Hepatitis G virus infection in chronic dialysis patients and kidney transplant recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1997; 12(8): 1645–1651. DOI: 10.1093/ndt/12.8.1645.
36. Miao Z., Gao L., Song Y., et al. Prevalence and Clinical Impact of Human Pegivirus-1 Infection in HIV-1-Infected Individuals in Yunnan, China. *Viruses*. 2017; 9(2): 28. DOI: 10.3390/v9020028.
37. Frey S.E., Musial C.E., Homan S.M. Evidence for probable sexual transmission of the hepatitis G virus. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; 34(8): 1033–1038. DOI: 10.1086/339551.
38. Leyssen P., De Clercq E., Neyts J. Perspectives for the treatment of infections with flaviviridae. *Clinical Microbiology Reviews*. 2000; 13(1): 67–82. DOI: 10.1128/CMR.13.1.67.
39. Zhu N., Xu R., Tang W., et al. Detection of a novel human pegivirus HPgV-2 in healthy blood donors and recipients of multiple transfusions: implications for blood safety. *Chinese Journal of Blood Transfusion*. 2018; 38(7): 842–849. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2018.07.12.
40. Li T., Tang S., Su Y., et al. High prevalence and viremia of human pegivirus 2 in the HIV-infected population in Honghe Prefecture, Yunnan Province. *Archives of Virology*. 2020; 165(3): 619–626. DOI: 10.1007/s00705-019-04512-6.
41. da Silva A.S., de Campos G.M., da Silva A.C.R., et al. Human Pegivirus-1 Detection and Genotyping in Brazilian Patients with Fulminant Hepatitis. *Pathogens*. 2023; 12(9): 1122. DOI: 10.3390/pathogens12091122.
42. Kanda T., Yokosuka O., Ehata T. Detection of GBV-C RNA in patients with non-A-E fulminant hepatitis by reverse-transcription polymerase chain reaction. *Hepatology*. 1997; 25(5): 1261–1265. DOI: 10.1002/hep.510250534.
43. Tuddenham R., Eden J.-S., Gibbey T. Human pegivirus in brain tissue of a patient with encephalitis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2020; 96(2): 114898. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114898.
44. Balcom E.F., Doan M.A.L., Branton W.G., et al. Human pegivirus-1 associated leukoencephalitis: clinical and molecular features. *Annals of Neurology*. 2018; 84(5): 781–787. DOI: 10.1002/ana.25354.
45. Bukowska-Oško I., Perlejewski K., Pawelczyk A., et al. Human pegivirus in patients with encephalitis of unclear etiology, Poland. *Emerging Infectious Diseases*. 2018; 24(10): 1929–1933. DOI: 10.3201/eid2410.171785.
46. Doan M.A.L., RoczkoSwsy A., Smith M., et al. Infection of glia by human pegivirus suppresses peroxisomal and antiviral signaling pathways. *Journal of Virology*. 2021; 95(22): e0107421. DOI: 10.1128/JVI.01074-21.
47. Lauck M., Bailey A.L., Andersen K.G., et al. GB virus C coinfections in West African Ebola patients. *Journal of Virology*. 2015; 89(4): 2425–2429. DOI: 10.1128/JVI.02821-14.
48. Zhang W., Chaloner K., Tillmann H.L., et al. Effect of early and late GB virus C viraemia on survival of HIV-infected individuals: a meta-analysis. *HIV Medicine*. 2006; 7(3): 173–180. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2006.00366.x.
49. Moenkemeyer M., Stoll M., Tillmann H.L., et al. GBV-C coinfection is negatively correlated to Fas expression and Fasmediated apoptosis in HIV-1 infected patients. *Journal of Medical Virology*. 2008; 80(11): 1933–1940. DOI: 10.1002/jmv.21305.
50. Muerhoff A.S., Tillmann H.L., Manns M.P. GB virus C genotype determination in GB virus-C/HIV co-infected individuals. *Journal of Medical Virology*. 2003; 70(4): 631–638. DOI: 10.1002/jmv.10438.

51. Supapol W.B., Remis R.S., Chearskul S., et al. Reduced mother-to-child transmission of HIV associated with infant but not maternal GB virus C infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2008; 197(10): 1369–1377. DOI: 10.1086/587488.

52. Litvinov V.V., Freind G.G., Korobov V.P., Shestakova A.D. HPgV-infektsiya. *Infektsionnye bolezni: Novosti. Mneni-*

ya. Obuchenie. 2021; 10(2(37)): 30–37 (In Russian, abstr. in English). DOI: 10.29296/24999490-2021-06-03.

53. George S.L., Varmaz D., Stapleton J.T. GB virus C replicates in primary T and B lymphocytes. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006; 193(3): 451–454. DOI: 10.1086/499435.

Авторский коллектив:

Пименов Данила Андреевич — аспирант первого года кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-910-120-60-81, e-mail: Danila2Pimenov@gmail.com

Нечаева Дарья Михайловна — студентка 6 курса медико-профилактического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-953-552-74-59, e-mail: dasha2999.net@gmail.com

Соболевская Оксана Львовна — профессор кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-910-396-91-37, e-mail: sol5584@yandex.ru

Краснов Виктор Валентинович — заведующий кафедрой инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-910-142-95-56, e-mail: Dr.krasnov@mail.ru

Левина Елена Алексеевна — студентка 6 курса медико-профилактического факультета Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-910-108-80-32, e-mail: levinaelena@yandex.ru