МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

НАО «МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ АСТАНА»

ВЕНЕРА САМЕТОВНА РАХМЕТОВА

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

(Монография)

Астана

УДК 616.36-002 (035.3)
ББК 54.13
Р27

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

1. Н.Б. Губергриц, доктор медицинских наук, профессор, ведущий гастроэнтеролог клиники Инто Сана, г. Одесса, Украина.

2. А.Л. Казинян, кандидат медицинских наук, директор медицинского центра Никомед, Председатель ассоциации гепатологов Армении, г. Ереван, Армения.

3. А.К. Дуйсенова, заведующая кафедрой инфекционных и тропических болезней НАО «КазНМУ им С.Д. Асфендиярова», доктор медицинских наук, профессор г. Алматы, Казахстан

4 Н.А. Латыпова, заведующая кафедрой семейной медицины №2, НАО «МУА», доктор медицинских наук, Астана, Казахстан

Р27 Рахметова В.С.
Внепеченочные проявления хронических вирусных заболеваний печени. *Монография.* – г. Нур-Султан. – 2022 г. – С. 152.

ISBN 978-601-244-422-3

В монографии подробно проанализированы клинические особенности внепеченочных проявлений хронических вирусных заболеваний печени, патофизиологические нюансы их возникновения, актуальные аспекты диагностики и возможности современной противовирусной терапии экстрагепатических симптомов указанных заболеваний; приведены положения действующих практических руководств EASL, ASSLD, WGO по диагностике и лечению внепеченочных проявлений HCV- и HBV-инфекций.

Монография будет интересна терапевтам, гастроэнтерологам, гепатологам, эндокринологам, врачам-интернам, студентам медицинских ВУЗов.

УДК 616.36-002(035.3)
ББК 54.135.1,11я73

Утверждено и рекомендовано к изданию Комитетом по обеспечению качества образовательных программ университета НАО «Медицинский университет Астана» в качестве дополнительной учебной литературы.
Протокол №_ от «_» ____ 2022г.

ISBN 978-601-244-422-3

ОГЛАВЛЕНИЕ

РАЗДЕЛ 4
СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ВНЕПЕЧНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

РАЗДЕЛ 5
ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ HCV-ИНФЕКЦИИ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

РАЗДЕЛ 6
ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ HCV-ИНФЕКЦИИ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

РАЗДЕЛ 7
ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ HBV-ИНФЕКЦИИ: НЕОПУХОЛЕВЫЕ И НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ МАНИФЕСТАЦИИ

РАЗДЕЛ 8
ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОИНФЕКЦИИ И СУПЕРИНФЕКЦИИ HBV/HCV

РАЗДЕЛ 9
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV- И HBV-ИНФЕКЦИИ: ВЗГЛЯД СКВОЗЬ ПРИЗМУ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

РАЗДЕЛ 10
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV- И HBV-ИНФЕКЦИЕЙ С ВНЕПЕЧЕНОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Перечень сокращений

ВИЧ –	вирус иммунодефицита человека
В-НХЛ –	В-клеточная неходжкинская лимфома
ВОЗ –	Всемирная Организация Здравоохранения
ГЦК –	гепатоцеллюлярная карцинома
ДВКЛ –	диффузная В-крупноклеточная лимфома
ДИ –	доверительный интервал
ДНК –	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ –	интерлейкин
ИФН –	интерферон
КТ –	компьютерная томография
ЛПНП –	липопротеины низкой плотности
мРНК –	микроРНК
МРТ –	магниторезонансная томография
ОР –	относительный риск
ОШ –	отношение шансов
ПППД –	противовирусные препараты прямого действия
ПЦР –	полимеразная цепная реакция
ПЭТ –	позитронно-эмиссионная томография
РНК –	рибонуклеиновая кислота
РФ –	ревматоидный фактор
С4 –	комплемент С4
СД –	сахарный диабет
СК –	смешанная криоглобулинемия
СКФ –	скорость клубочковой фильтрации
сОШ –	скорректированное отношение шансов
СРМС –	скорректированные различия медицинской стоимости
ССЗ –	сердечно-сосудистые заболевания
cccДНК –	ковалентно замкнутая циркулярная ДНК
ТПО –	тиреопероксидаза
ТТГ –	тиреотропный гормон
УВО –	устойчивый вирусологический ответ
УЗИ –	ультразвуковое исследование
УПГД –	уропорфириноген декарбоксилаза
ФНО –	фактор некроза опухоли
ФПП –	функциональные пробы печени
ХБП –	хронические заболевания почек
ЦНС –	центральная нервная система
ЭКГ –	электрокардиография

ЭЭГ –	эхо-энцефалография
AASLD –	American Association for the Study of Liver Diseases Американская Ассоциация по изучению болезней печени
ANA –	антинуклеарные антитела
anti-HBc –	антитела к HBcAg
anti-HBs –	антитела к HBsAg
anti-HCV –	антитела к HCV
anti-HIV –	антитела к ВИЧ
EASL –	European Association for the Study of the Liver Европейская Ассоциация по изучению печени
HBV. –	вирус гепатита В
HCV –	вирус гепатита С
HCV Ag –	ядерный антиген HCV
IDSA –	Infectious Diseases Society of America Американское общество инфекционных заболеваний
NPC1L1 –	ингибитор абсорбции холестерина, похожий на белок Наймана-Пика типа С1
NTCP –	натрий-таурохолат котранспортирующий полипептид
RC-ДНК –	релаксированная циркулярная ДНК
SOCS-1 –	супрессор цитокиновой сигнализации-1
WGO –	World Gastroenterology Organization Всемирная гастроэнтерологическая организация

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным статистическим данным, в настоящее время около 71 млн. человек на земном шаре инфицированы вирусом гепатита С (HCV) [77, 80], а количество носителей вируса гепатита В (HBV) во всем мире достигает 257 млн. [56]. Убедительно доказано, что инфицирование этими РНК-содержащим вирусом или ДНК-содержащим вирусом с последующим развитием, соответственно, хронической HCV- или HBV-инфекции в первую очередь приводит к поражению печени в виде гепатита с возникновением хорошо известных гепатологических осложнений, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК).

Помимо выраженного гепатотропного воздействия, указанные вирусы способны инфицировать другие органы и ткани, поэтому естественное течение хронических HCV- и HBV-инфекций часто сопровождается появлением внепеченочной симптоматики. Данный факт менее известен, несмотря на то что выраженность системных изменений и тяжесть внепеченочных заболеваний могут иметь сопоставимые или более серьезные последствия для здоровья пациента, чем сама патология печени [72]. Как правило, в одной трети случаев внепеченочные осложнения протекают бессимптомно, в оставшихся 2/3 случаев они сопровождаются возникновением широкого спектра клинической симптоматики от выработки разнообразных аутоантител до развития криоглобулинемического васкулита, гломерулонефрита, сахарного диабета (СД), инсульта, депрессии [62, 78, 80]. Подробное обсуждение многочисленных патофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования внепеченочных проявлений, выходит за рамки данной монографии, но они кратко рассматриваются в соответствующих главах с приведением современных взглядов на нюансы их возникновения.

На протяжении первых двух десятилетий после открытия HCV, HBV все терапевтические стратегии по эрадикации данных патогенов основывались на применении интерферона (ИФН)-альфа в комбинации с другими противовирусными средствами, которые обладали умеренной эффективностью и имели достаточно неблагоприятный профиль безопасности. Появление безопасных и эффективных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) позволило накопить данные о способности современных схем лечения нивелировать как гепатологические, так и внепеченочные проявления вирусных инфекций.

Данная монография содержит обновленную информацию о внепеченочных проявлениях хронических HCV- и HBV-инфекций, современных способах их диагностики, влиянии противовирусной терапии на выраженность, встречаемость внепеченочных проявлений HCV- и HBV-ассоциированных заболеваний.

РАЗДЕЛ 1

HCV-ИНФЕКЦИЯ: ГЕПАТОТРОПНЫЙ ВИРУС С ВНЕПЕЧЕНОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

За несколько тысячелетий своего существования человечество столкнулось со множеством различных вирусов, каждый из которых имеет сродство к различным органам и тканям, поражая преимущественно органы дыхания или центральную нервную систему, систему кроветворения или желудочно-кишечный тракт. Среди огромного разнообразия патогенных для человека вирусов, в данном обзоре будут представлены данные всего о двух вирусах, способных, не только оказывать прямое или опосредованное цитопатическое действие на гепатоциты, но также инфицировать, инициировать процессы репликации в клетках, тканях и органах, отличных от печени.

1.1. HCV – краткая историческая справка

Среди множества гепатотропных вирусов наибольшее распространение во всем мире получил HCV, известный своим непосредственным патогенным и цитопатическим воздействием на гепатоциты. Этот возбудитель длительное время ускользал от внимания ученых, оставаясь в тени, поэтому особенности его строения и функционирования стали известны относительно недавно.

Над открытием HCV, изучением его вирусологических особенностей и патофизиологических свойств одновременно трудились несколько исследователей. Первоначально, в 1989 г. профессор Harvey J. Alter, наблюдая за больными трансфузионным гепатитом, высказал мнение о существовании ранее неизвестного вируса (который он назвал «ни HAV, ни HBV»), способного вызывать хронический гепатит. Несколько позже Michael Houghton предложил новую стратегию изоляции генома для этого вируса, а Charles M. Rice представил убедительные доказательства способности вновь выявленного вируса повреждать печеночную ткань и вызывать гепатит [58, 203].

Сделанные открытия оказались настолько значимыми для всего человечества, что каждый из трех исследователей был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине (2020) спустя более 30 лет после обнаружения самого вируса [58, 203].

Первые данные, полученные после изучения свойств и строения идентифицированного патогена, позволили классифицировать его как РНК-содержащий вирус и отнести данный возбудитель к семейству *Flaviviridae* и роду *Hepacivirus.* Как оказалось впоследствии, HCV имеет множество структурных (капсидный протеин, оболочечные гликопротеины E1 и E2) и неструктурных (p7 – ионный канал, NS2–3 протеаза, NS3 сериновая протеаза, РНК хеликаза, полипептид NS4, белки NS4B и NS5A, NS5B РНК-зависимая РНК полимераза) белков, а репликация его происходит в специальном мембранно-ассоциированном репликационном комплексе [148].

В настоящее время известно, что HCV имеет 8 генотипов и 67 подтипов, каждому из которых свойственен собственный географический ареал распространения, при этом у людей, инфицированных данным гепатотропным вирусом, могут появляться новые генетические варианты или так называемые квазивиды [121].

Проникновение вируса в гепатоцит представляет собой достаточно сложный многоступенчатый процесс, в котором принимают участие различные клеточные факторы, в том числе фагоцитарные рецепторы класса B, I типа, а также CD81 и клаудин-1, аполипопротеины, триглицериды и холестерин (рис. 1.1) [121].

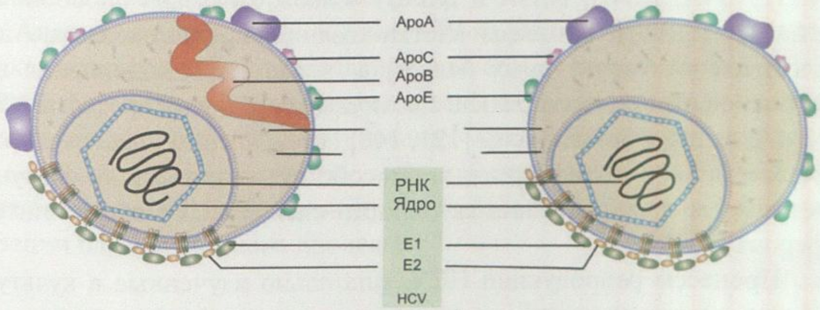


Рис. 1.1. Модель вирусной частицы HCV (по H. Li et al., 2021 [121]).

Детальное и тщательное изучение свойств HCV позволило сначала представителям American Liver Foundation, а вслед за ними и другим специалистам-гепатологам называть этот патоген «молчаливым убийцей», подчеркивая тем самым его способность вызывать цирроз и ГЦК исподволь, иногда без яркой клинической симптоматики.

1.2. Краткая вирусологическая характеристика HCV

Несмотря на огромные трудности с первоначальным выделением, изучением и характеристикой вируса, в настоящее время известно достаточно много деталей о жизненном цикле HCV. Учитывая большое количество публикаций, раскрывающих вирусологические характеристики HCV и нюансы инфицирования им организма человека, а также иную тематическую направленность нашей работы, ниже мы кратко рассматриваем сведения, описывающие вирусологические особенности данного патогена, отличающие его среди множества других вирионов.

Кроме принадлежности данного оболочечного вируса к роду *Hepacivirus*, семейству *Flaviviridae*, установлено, что HCV содержит одноцепочечный РНК-геном, который кодирует полипетид, состоящий из 3 000 аминокислот [166]. Одним из важных этапов жизненного цикла HCV считается расщепление данного полипептида на четыре структурных (C, E1, E2 и p7) и шесть неструктурных (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B) белков. Доказана способность HCV привлекать протеазы клетки-хозяина, предназначенные для расщепления структурных белков, с целью саморасщепления вирусных неструктурных белков с помощью сериновой протеазы NS3/NS4A, кодируемой вирусом [121, 148, 166]. Помимо участия в «разборке» полипротеина, протеаза способствует подавлению иммунитета путем ингибирования активности сигнальных молекул интерферона [166].

Процессы репродукции HCV, тщательно изученные в культуре клеток, характеризуются четкой последовательностью и этапностью.

Выделяют следующие этапы:

• адсорбцию вируса к клеточной мембране с последующим высвобождением в цитоплазму вирусной РНК;

• трансляцию РНК, процессинг вирусного полипротеина, формирование репликативного комплекса, связанного с внутриклеточной мембраной;

• использование плюс-цепей РНК HCV для синтеза промежуточных минус-цепей РНК вируса;

• синтез новых плюс-цепей РНК и вирусных белков для сбора новых вирусных частиц;

• выход вновь синтезированных вирусных частиц HCV из инфицированной клетки (рис. 1.2) [166].

Такая стабильная упорядоченность репликации вируса стала базисом для разработки современных ПППД, эффективно воздействующих на этот патоген; лекарственные средства нацелены на подавление активности трех основных вирусных белков: протеазу NS3-4A, необходимую для процессинга полипротеина HCV, фосфопротеин NS5A, который регулирует репликацию РНК и сборку вируса, и вирусную РНК-зависимую РНК-полимеразу (NS5B), катализирующую репликацию генома (рис. 1.2). Доказано, что HCV способен изменять липидный метаболизм клеток организма хозяина таким образом, чтобы обеспечить формирование и репликацию вирусных частиц [201].

Эти и многие другие HCV-индуцированные дисфункции обменных процессов, в том числе подавление вирусом защитных иммунных реакций и синтез эндогенного интерферона, способствуют распространению патогена, формированию хронической инфекции, включая поражение как собственно печени, так и других органов и систем человеческого организма [201].

Анализ естественного течения HCV-инфекции зафиксировал весьма характерную черту заболевания – высокую вероятность перехода острой формы болезни в хроническую. В одной из ранних работ, анализировавших частоту формирования хронической HCV-инфекции на основании математического моделирования данных медицинских карт больных HCV, продемонстрированы гендерные различия в хронизации патологического процесса.

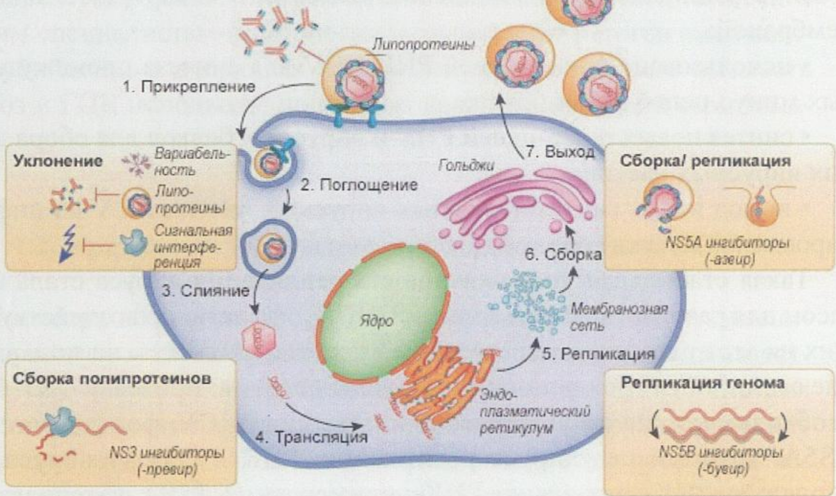


Рис. 1.2. Жизненный цикл HCV и механизмы действия ПППД (по T. Pietschmann et al., 2019 [166]).

В ней доказан клинически значимый факт: спустя 30 лет от момента подтверждения диагноза 2,62 % мужчин остаются бессимптомными носителями HCV, у 48,4 % формируется вирусный гепатит, у 14,6 % развивается цирроз печени, у 34,4 % диагностируют ГЦК [200]. В отличие от мужчин, представительницы женского пола остаются бессимптомными носительницами вируса в 1,85 % случаев, в 45,4 %, 32,8 % и 20,0 % случаев у них развивался, соответственно, вирусный гепатит, цирроз печени и ГЦК [200]. Согласно данным другого, относительно недавно опубликованного научного исследования, хронический вирусный гепатит С развивается у 80 % больных [94]. И, самое главное, помимо поражения и вовлечения в патологический процесс гепатоцитов, HCV способен инфицировать и реплицироваться в других органах и тканях, что клинически проявляется возникновением множественных внепеченочных проявлений [26, 80, 91, 94, 121].

1.3. HCV-инфекция: актуальность проблемы

Высокая распространенность HCV-инфекции во всем мире подтверждает актуальность рассматриваемой проблемы. Приведем данные, представленные K. Foreman в авторитетном журнале *The Lancet*. Известный исследователь утверждает, что два хронических заболевания, вызываемые HCV, вирусом гепатита B (HBV) и провоцирующие развитие цирроза печени и ГЦК, ежегодно лишают жизни более 1 млн. людей во всем мире, что сопоставимо с уровнем смертности от инфекции, ассоциированной с вирусом иммунодефицита (ВИЧ), туберкулеза или малярии [77]. В соответствии с прогнозом, сделанным группой этих исследователей, к 2040 г. смертность от хронической HCV- и HBV-инфекции значительно превысит аналогичный показатель для туберкулеза, ВИЧ-инфекции, малярии (рис. 1.3).

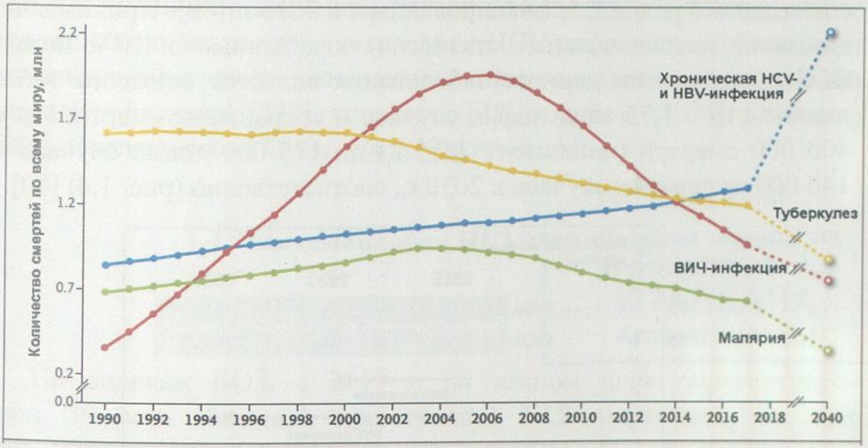


Рис. 1.3. Всемирный уровень смертности от хронических вирусных гепатитов по сравнению со смертностью от туберкулеза, ВИЧ-инфекции, малярии (по D.L. Thomas, 2019) [204].

По данным этих же ученых, анализировавших двадцать самых распространенных причин смертности во всем мире, следует ожидать возрастание летальности, обусловленной патологией печени: если уровень смертности от рака печени в 2016 г. находился на последнем, 20-м месте, то в 2040 г. данный показатель значительно возрастет и займет в этом рейтинге 13-ю строку [77]. При этом средний процент количества потерянных лет жизни (years of life lost) составит 69,6 % (95% доверительный интервал, ДИ 30,7-135,2), процент количества потерянных лет жизни для всех возрастов – 43,8% (95% ДИ 9,9-102,9) [77].

Учитывая такой неблагоприятный прогноз в отношении хронических вирусных гепатитов, Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) в 2017 г. опубликовала «Глобальный отчет по гепатитам», в котором представлены основополагающие цели по элиминации этих патологий, в том числе для HCV-инфекции [80]. Эксперты ВОЗ, рассматривая HCV среди таких заболеваний, угрожающих общественному здоровью, как ВИЧ-инфекция, туберкулез, малярия, подчеркивают, что об элиминации подобных патологий можно говорить только при снижении заболеваемости на 90% и уменьшении количества ассоциированных смертельных случаев на 65% по сравнению с исходным уровнем, зафиксированным в 2015 г. [80]. Принимая во внимание первоначальные статистические данные о HCV, целью ВОЗ в отношении данного заболевания является снижение заболеваемости с 1,75 млн. новых случаев и сокращение смертности с 400 000 смертей (на момент 2015 г.) до 175 000 новых случаев и 140 000 летальных случаев к 2030 г., соответственно (рис. 1.4) [80].

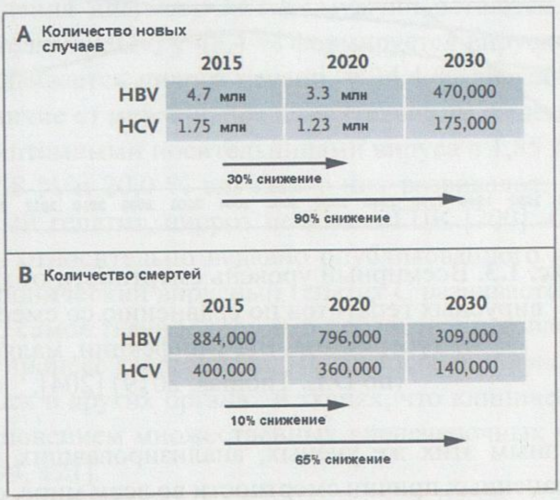


Рис. 1.4. Цели ВОЗ по элиминации HCV- и HBV-индуцированных гепатитов к 2030 г. [80].

Еще одним показателем, иллюстрирующим актуальность какой-либо нозологии во всем мире, является количество практических руководств, посвященных диагностике и лечению определенной патологии. Ведущие медицинские организации, занимающиеся проблемами и болезнями печени, на протяжении последних нескольких лет единодушно обновили рекомендации по выявлению и ведению больных HCV-инфекцией. Европейская Ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) представила финальное обновление (2020) ранее опубликованных рекомендаций [62], Американская Ассоциация по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) совместно с Американским обществом инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America, IDSA) внесли изменения в соответствующие рекомендации [78], также как ВОЗ [84], Всемирная гастроэнтерологическая организация [209] и Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени (APASL) [107]. Обновленные положения по диагностике и лечению HCV-инфекции опубликовали различные гепатологические организации: коррекцию рекомендаций сделали тайванское [226], испанское [48], корейское [115], немецкое [189], мексиканское [7], турецкое [98] общества.

1.4. Эпидемиология HCV-инфекции

1.4.1. Мировая статистика

По оценкам ВОЗ, в 2019 г. на земном шаре зарегистрировано 58 млн. больных хронической HCV-инфекцией, из них 290 000 человек скончались от гепатита С, преимущественно, от его осложнений (цирроза печени и ГЦК) [91]. В 2022 г. этот статистический показатель изменился: средняя распространенность HCV-инфекции во всем мире возросла и составила 1,8 % (95 % ДИ 1,4-2,3%) [185]. Только в 2019 г. в Европе распространенность HCV-инфекции в общей популяции была равна 1,3 % (95 % ДИ 1,1-1,5 %), количество инфицированных HCV в европейских странах составило 12 500 000 человек, при этом к концу 2019 г. всего лишь 24 % из них знали о своем HCV-положительном статусе, а получали специфическое противовирусное лечение только 8 % [81]. Уровень смертности от HCV-инфекции в 2019 г. в странах Европы

(66 000 летальных случаев) превышал таковой в государствах восточного Средиземноморья (31 000 смертей), юго-восточной Азии (38 000 смертей), Америки (31 000 смертей), Африканского региона (45 000 смертей) и уступал только смертности в странах Западно-Тихоокеанского региона (77 000 смертей) [81].

Согласно современным статистическим данным, ежегодно в мире диагностируют в среднем 1,5 млн. (диапазон – 1,3-1,8 млн.) случаев инфицирования HCV, а распространенность HCV-инфекции в общей популяции составляет 0,8 % (95 % ДИ 0,6-1,0 %) [81].

Традиционно к факторам риска инфицирования HCV относят переливание крови и кровезаменителей, профессиональный контакт с кровью (медицинские работники), инъекционную наркоманию, ВИЧ-инфицирование, активную сексуальную жизнь со случайными половыми партнерами, гомосексуальные контакты [112]. В последнее время большое внимание отводят пребыванию в пенетрационных учреждениях – распространенность HCV-инфекции у заключенных во всем мире оценивается в 17,7 % (95% ДИ 15-20,7 %), наиболее часто это заболевание диагностируют в европейских тюрьмах – 25,1 % (95% ДИ 19,4-31,8 %) [184].

В мире фиксируют различную распространенность генотипов HCV, особенно большое разнообразие фиксируют в странах Азии: в Китае преобладают 1, 2, 3, 6 сервары, в Южной Корее – 1b, 2a, 1a, 4, 6, Филиппинах – 1a, 1b, 2, 4, 6, Таиланде – 3, 6, 1a, 1b, Малайзии – 3, 1, 2, 4, 6, Индии – 1, 3, 3a, 3b [85].

1.4.2. Эпидемиология HCV-инфекции в Казахстане и странах Центральной Азии

Эпидемиология HCV в ряде стран Центральной Азии (Казахстане, Кыргызстане, Таджикистане, Туркменистане и Узбекистане) оценивалась в нескольких систематических обзорах и метаанализах. По данным глобального эпидемиологического анализа, представленного в 2016 г. на страницах авторитетного издания *World Journal of Gastroenterology*, распространенность HCV на всем азиатском континенте составляла 2,8 %, т.е. в данном географическом регионе диагностировали более 60 % всех случаев заболевания в мире [163]. Уровень виремии в 2016 г. был равен 64,4 %, а количество случаев активной репликации HCV составило

71,9 млн. [163]. По данным этих же авторов, в 2016 г. на территории стран Азиатского региона доминировал 1-й генотип вируса (46,6 %), за ним следовали 3-й (22,4 %), 2-й (18,6 %) и 6-й (7,0 %) генотипы. Исследователи отметили высокую изменчивость генотипов в различных регионах Азии: данный показатель для 1-го генотипа варьировал от 70,4 % в Центральной Азии до 15,5 % в Юго-Восточной Азии, для 2-го генотипа – от 39,7 % в Тихоокеанском регионе до 1,9 % в Юго-Восточной Азии, для 3-го генотипа – от 66,7 % в Юго-Восточной Азии до 0,4 % в Тихоокеанском регионе, для 6-го генотипа – от 30,8 % в Юго-Восточной Азии до 0,5 % в Тихоокеанском регионе и Южной Азии, для 4-го генотипа – от 3,7 % в Юго-Восточной Азии до 0,1 % в Тихоокеанском регионе и Восточной Азии [163]. В странах Центральной Азии, куда входит Казахстан, распространенность HCV в общей популяции превышает таковую на Азиатском континенте и составляет 5,8 %, колеблясь между 11,3 % в Узбекистане, 3,8 % в Казахстане и 2,5 % в Кыргызстане (рис. 1.5). По видовому составу в этом регионе преобладают 1-й (70,4 %), 3-й (19,6 %) и 2-й (8,6 %) генотипы вируса [163]. Следует отметить, что распространенность HCV среди доноров крови в Казахстане на протяжении 2000-2011 гг. оценивалась в 1,8 % [99].

В другом метаанализе, опубликованном в 2019 г., представлены обновленные данные: распространенность HCV в общей популяции в Казахстане снизилась до 0,7 % (95 % ДИ 0,7 – 0,8 %), в Киргизстане она составила 2,0 % (95 % ДИ 1,7 – 2,4 %), Таджикистане – 2,6 % (95 % ДИ 1,7 – 3,6 %), Узбекистане – 9,6 % (95 % ДИ 5,8 – 14,2 %) [18]. В тоже время обобщенная средняя распространенность HCV-инфекции в странах Центральной Азии в неспецифических клинических популяциях оценена в 13,5 % (95 % ДИ 10,9-16,4 %), в подгруппе лиц с заболеванием печени – 31,6 % (95 % ДИ 25,8-37,7 %), среди инъекционных наркоманов – 51,3 % (95 % ДИ 46,9-55,6 %). Наибольшее количество лиц с хронической HCV-инфекцией зафиксировано в Узбекистане – 2,1 млн. человек, Таджикистане – 160 068, Казахстане – 87 087, Киргизстане – 82 917 больных [18]. По сравнению с Казахстаном, распространенность HCV-инфекции в Киргизстане, Таджикистане и Узбекистане была достоверно выше (скорректированное отношение шансов, сОШ: 2,0 (95 % ДИ 1,1-3,4), 2,8 (95 % ДИ 1,4-5,6) и 10,0 (95 % ДИ 4,6-21,7), соответственно) [18].

Рис. 1.5. Распространенность антител к HCV в странах Азии в 2016 г. (по A. Petruzziello et al., 2016 [163]).

Наиболее часто в рассматриваемых странах выявляли 1-й (52,6 %) и 3-й (38,0 %) генотипы вируса; 2-й генотип диагностировали только в 9,4 % случаев, тогда как 4, 5, 6 и 7-й генотипы не обнаруживали вовсе [18]. Разнообразие генотипов HCV в странах Центральной Азии оказалось относительно небольшим (47,7 %), при этом самый высокий уровень многообразия HCV-генотипов отмечен в Казахстане (H = 1,04 из 1,95; 53,7 %), Узбекистане (H = 0,85 из 1,95; 43,6 %) и Таджикистане (H = 0,54 из 1,95; 27,5 %) [18]. Высказывается мнение, что в странах, образовавшихся на постсоветском пространстве, имеет место циркуляция нескольких генотипов HCV [6].

Более детальный анализ эпидемиологических особенностей HCV-инфекции в Казахстане показал, что в общей популяции распространенность данной патологии колеблется в рамках 0,7 – 5,1 % (медиана – 0,9 %), в популяциях с промежуточным риском – 2,0 – 50,0 % (медиана – 29,0 %). Наиболее высокие показатели распространенности HCV зафиксированы у лиц, инфицированных ВИЧ, – 40,3 % [16], а также в когорте гепатологических больных – 23,8 – 40,4 % (медиана – 26,6 %) и инъекционных наркоманов – 43,3 – 90,2 % (медиана – 60,3 %) [18].

Центральная Азия является одним из регионов с высокой распространённостью HCV-инфекции, при этом наиболее благоприятная ситуация, по сравнению с другими странами, наблюдается в Казахстане [18]. Несмотря на это, согласно результатам недавно опубликованного метаанализа, в настоящее время распространенность HCV-инфекции среди инъекционных наркоманов в Казахстане значительно возросла и составляет – 90,1 %, колеблясь в пределах 74,2 – 90,2 % (медиана 85,3 %), при этом максимальные показатели отмечены среди гомосексуалистов (20,2 %), лиц, часто меняющих половых партнеров – 14,8 – 25,8 %, минимальные – в когорте мигрантов 0,06 – 0,2 % [52]. Таким образом, в Центральной Азии распространенность HCV-инфекции остается чрезвычайно высокой, особенно среди инъекционных наркоманов и гомосексуалистов [52].

Ниже приведены результаты одного популяционного исследования, в котором приняли участие жители трех крупных регионов Казахстана (n=4 620); в данном трайле анализировалась распространенность HCV по данным серологического исследования [154]. Антитела к HCV обнаружили у 5,1 % (95% ДИ 3,5 – 7,5 %) населения, наиболее часто их выявляли у жителей западного и северного регионов по сравнению с южным [154]. Авторы отметили тенденцию к возрастанию серопозитивности к HCV с увеличением возраста: в возрастной когорте 60 – 88 лет зафиксирован максимальный уровень распространенности антител – 6,6 % (рис. 1.6) [154].

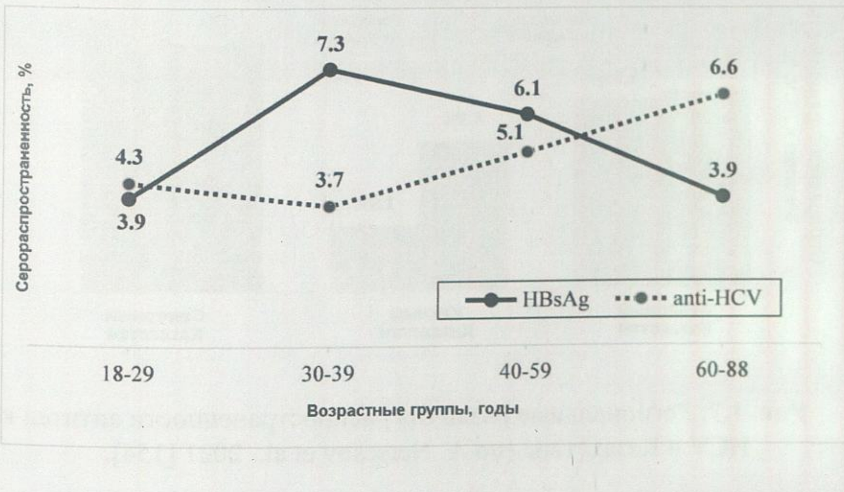


Рис. 1.6. Возрастные особенности распространенности антител к HCV в Казахстане (по A. Nersesov et al., 2021 [154]).

Минимальный показатель распространенности HCV зафиксирован в южном Казахстане (3,1 %; 95 % ДИ 1,8 – 5,3 %) по сравнению с западными (5,7 %; 95 % ДИ 3,2 – 9,9 %) и северными (7,5 %; 95 % ДИ 5,2 – 10,7 %) регионами страны (р = 0,07; рис. 1.7), без значимых статистических отличий между городским и сельским населением [154].

Анализ распространенности сопутствующих заболеваний в подгруппе ВИЧ-инфицированных жителей различных регионов Казахстана подтвердил высокий процент инфицированности HCV (27 %), туберкулезом (8 %), HBV (2 %) и заболеваниями, передающимися половым путем (5%) [150].

Помимо общепризнанных факторов риска инфицирования HCV в общей популяции, в Казахстане большое внимание уделяется наличию татуировок, совместному использованию общих полотенец [18]. Эти данные подтверждены в недавно опубликованном систематическом обзоре и метаанализе, в котором доказана высокая распространенность гемоконтактных инфекций, в том числе HCV (отношение шансов (ОШ) 2,37; 95 % ДИ 2,04 – 2,76), HBV (ОШ 1,55; 95 % ДИ 1,31 – 1,83) и ВИЧ-инфекций (ОШ 3,55; 95 % ДИ 2,34 – 5,39) у лиц, имеющих татуировки [127].

Рис. 1.7. Региональные различия распространенности антител к HCV в Казахстане (по A. Nersesov et al., 2021 [154].

При этом HCV-инфекцию чаще диагностируют у госпитализированных больных, доноров крови, инъекционных наркоманов, лиц, пребывающих в пенетрационных учреждениях [127]. Обнаружение антител к HCV у жителей Казахстана ассоциировано с отягощенным анамнезом по переливанию крови (ОШ 2,10; 95 % ДИ 1,37 – 3,21), наличием родственников, инфицированных вирусным гепатитом (ОШ 2,09; 95 % ДИ 0,97 – 4,50) [154]. По мнению L. Aibekova et al., инъекционные наркоманы, гетеросексуалы, зарубежные мигранты являются тремя основными популяционными когортами, осуществляющими передачу HCV-инфекции в Казахстане [6].

Ключевые положения

- HCV представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, способный реплицироваться в гепатоцитах и лимфоидной ткани, ускользая от иммунного ответа организма хозяина.
- Хроническая HCV-инфекция является серьезной проблемой как для здравоохранения всего земного шара, так и для Казахстана. По прогнозам экспертов, к 2040 г. уровень смертности от HCV может значительно возрасти, а количество потерянных лет жизни для всех возрастов составить 43,8%.
- Глобальная стратегия по элиминации HCV, разработанная ВОЗ, предусматривает сокращение заболеваемости до 175 000 новых случаев/год и значительное снижение уровня смертности – до 140 000 летальных случаев/год.
- Ведущие международные организации обновили руководства, посвященные проблеме лечения HCV-инфекции.

РАЗДЕЛ 2

HBV-ИНФЕКЦИЯ: ГЕПАТОТРОПНЫЙ ВИРУС С ВНЕПЕЧЕНОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Естественное течение хронической HBV-инфекции также может сопровождаться возникновением внепеченочных проявлений заболевания. В отличие от HCV-инфекции, экстрагепатологическую манифестацию HBV часто ассоциируют с неопластической патологией различной локализации.

2.1. Актуальность HBV-инфекции и краткая вирусологическая характеристика HBV

HBV остается одной из значимых проблем всемирного здравоохранения, а хроническая HBV-инфекция признана ведущим этиологическим фактором развития ГЦК. Несмотря на наличие эффективной вакцины против HBV, количество HBV-носителей во всем мире составляет 257 млн., из них примерно 25 % пациентов умирает от цирроза печени или ГЦК [56]. Согласно обновленным статистическим данным ВОЗ, ежегодно во всем мире диагностируют 1,5 млн. новых случаев HBV [56], при этом эксперты данной международной организации прогнозируют, что в 2019 г. HBV-инфекция станет причиной 884 000 летальных исходов, преимущественно от цирроза печени и ГЦК [80]. По состоянию на 2019 г., среди всех лиц, живущих с гепатитом В, о наличии у HBV-инфекции знает только 30,4 млн. (10 %) человек, при этом специфическое противовирусное лечение получает всего 6,6 млн. (22 %) человек [90]. Исходя из исходных статистических данных о HBV, эксперты ВОЗ провозгласили следующие стратегические цели по борьбе с данным заболеванием: необходимо добиться снижения заболеваемости с 4,7 млн. новых случаев и сокращения смертности с 884 000 смертей в 2015 г. до 470 000 новых случаев и 309 000 летальных случаев к 2030 г., соответственно (рис. 1.4) [90].

Вирусологическая характеристика HBV следующая: этот вирус принадлежит к семейству *Hepadnaviridae* [223]. Геном HBV представляет собой частично двуцепочечную ДНК, также называемую релаксированной циркулярной ДНК (RC-ДНК), которая имеет размер около 3,2 кб, что в настоящее время считается рекордно маленьким геномом среди ДНК-вирусов животных [56, 223]. Геном HBV содержит четыре перекрывающиеся открытые рамки считывания (C, P, S и X), кодирующие семь вирусных белков, включая преядерные (HBeAg) и ядерные белки, полимеразу, X (HBx) и три оболочечных белка (L, M и S) [56, 223]. HBV инфицирует гепатоциты посредством связывания с соответствующим рецептором – натрий-таурохолат котранспортирующим полипептидом (NTCP) (рис. 2.1) [223]. После проникновения в гепатоцит HBV подвергается эндоцитозу, теряет свою оболочку и его геном в виде RC-ДНК транслоцируется в ядро инфицированного гепатоцита, где RC-ДНК преобразуется в ковалентно замкнутую циркулярную ДНК (cccДНК), вероятно, посредством репарации ДНК хозяина [223]. Предполагают, что cccДНК HBV встраивается в хро-

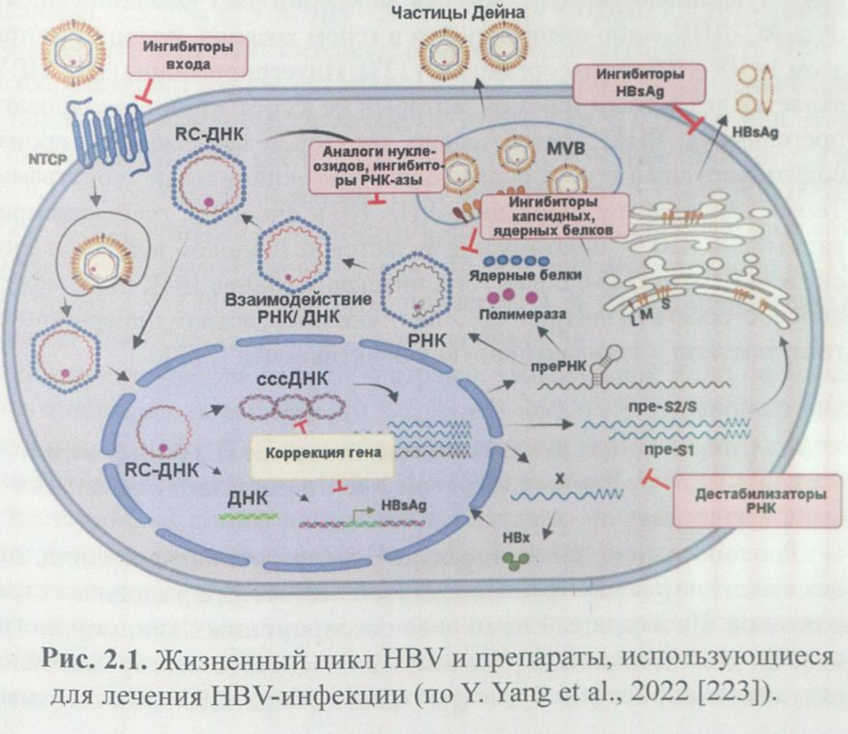


Рис. 2.1. Жизненный цикл HBV и препараты, использующиеся для лечения HBV-инфекции (по Y. Yang et al., 2022 [223]).

матин-подобную структуру, ассоциированную с гистоновыми и негистоновыми белками [56]. cccДНК HBV является шаблоном для транскрипции и репликации вируса, с которого транскрибируются четыре вирусные РНК, включая прегеномную РНК/преядерную транскрипцию, преS1/S2 мРНК, S мРНК и X мРНК [56, 223].

Экспрессия РНК HBV контролируется 4 промоторами: Pre-core/core, Pre-S1, PreS2/S и HBx, а также двумя генами-модификаторами; эти транскрипционные регуляторные последовательности содержат локусы для связывания универсальных и печень-специфических факторов хозяина [56]. Кроме перечисленных факторов роста, транскрипция HBV требует регуляторного белка HBx, необходимого для репликации вируса *in vivo* за счет создания и поддержания хроматина в активном состоянии [56]. HBx также рекрутируется на cccДНК и способен модулировать состояние хроматина, его транскрипцию посредством взаимодействия с транскрипционными и хроматин-модифицирующими факторами [56]. В итоге, прегеномная РНК упаковывается в капсид, где она подвергается обратной внутренней транскрипции. Однако небольшая часть RC-ДНК преобразуется в двуцепочечную линейную ДНК, которая либо повторяет вышеописанный путь RC-ДНК, либо интегрируется в геном хозяина, инфицируя при этом $1 \times 10^5 - 10^6$ клеток организма [223]. Интегрированная ДНК HBV является дефектным геномом, который не в состоянии генерировать прегеномную РНК, следовательно, он лишен возможности производить вирусный геном, обладающий инфекционными свойствами. Тем не менее, интегрированная ДНК HBV способна транскрибировать мРНК HBsAg, поэтому она является источником непрерывного синтеза HBsAg [223]. Более того, интегрированная ДНК HBV может способствовать развитию ГЦК, частично посредством инсерционного мутагенеза и трансактивирующей активности [223].

2.2. Современные аспекты эпидемиологии HBV-инфекции: сквозь призму данных мировой и национальной статистики

Ранее изучение эпидемиологии HBV-инфекции проводили, делая акцент на распространенность этой патологии в различных странах мира. Проведенный нами анализ современных эпидемиологических исследований показывает, что в настоящее время более актуально определение распространенности HBV в отдельных популяционных группах: у доноров, инъекционных наркоманов и ВИЧ-инфицированных, лиц, находящихся в пенетрационных учреждениях.

Недавно опубликованный метаанализ 358 исследований представил данные о распространенности HBV-инфекции среди ВИЧ-инфицированных (n = 834 554): суммарная распространенность HBV составила 8,4 % (95 % ДИ 7,9 – 8,8 %), из них 26,8 % пациентов являлись HBeAg-серопозитивными (95 % ДИ, 22,0 – 31,9 %) [120]. Распространенность HBV-инфекции значительно варьирует в зависимости от географического региона: наиболее высокие показатели зафиксированы в странах Западной и Центральной Африки (12 %; 95 % ДИ 11,0 – 13,8 %), Ближневосточной и Северной Африки (9,9 %; 95 % ДИ 6,0 – 14,6 %) [120]. Распространенность HBV в Азиатско-Тихоокеанском регионе оказалась несколько ниже – 9,8 % (95 % ДИ 8,7 – 11,0 %), самый низкие значения этого показателя отмечены в странах Восточной и Южной Африки – 7,4 % (95 % ДИ 6,4 – 8,4 %), Западной и Центральной Европе, Северной Америке – 6,0 % (95 % ДИ 5,5 – 6,7 %), Латинской Америке и странах Карибского бассейна – 5,1 % (95 % ДИ 4,2 -6,2 %) ($p < 0,0001$) [120]. Авторы метаанализа отмечают интересный факт: распространенность HBV в слаборазвитых странах снизилась с 10,4 % до 6,6 % по сравнению с таковой в экономически развитых странах ($p < 0,0001$), при этом в странах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции (от ≤ 1% до 9,7 %) распространенность HBV возросла до 7,3% ($p < 0,0001$) [120]. Исследователи констатируют, что в настоящее время в мировой когорте ВИЧ-инфицированных 3 136 500 больных страдают HBV (95 % ДИ 2 952 000-3 284 100), причем 17,1 % из них проживают в странах Азиатско-Тихоокеанского региона [120].

Распространенность HBV в странах Центральной Азии оценивалась в нескольких работах [10, 52, 93, 99, 150, 195]. В одной из них, опубликованной в 2007 г., распространенность HBV в общей популяции Казахстана составила 10 % [117]. По данным Z. Nurgalieva, среди представителей общей популяции Казахстана, не имеющих в анамнезе упоминаний о перенесенных заболеваниях печени или хронических гепатитах, распространенность антител к HBcorAg не имеет гендерных различий: она примерно одинакова среди мужчин и женщин (33 % vs 25 %; $p = 0,18$), несколько выше среди женатых лиц по сравнению с холостяками (38 % vs 26 %; $p = 0,2$) и имеет национальные особенности – недостоверно выше у казахстанцев (35 %) в отличие от этнических русских (24 %; p = 0,05) [158].

В 2012 г. в ограниченной популяции казахских доноров крови распространенность HBV оценивалась в 2 % [195], в 2013 г. она несколько снизилась до 1,8%, а в общей популяции составила 3,8 % [93]. В следующем году распространенность HBV среди доноров снизилась до 1% [190], но уже в 2016 г. этот показатель снова возрос до 3,4% [155].

Рост распространенности HBV связывают с увеличением заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ростом инъекционной наркомании: в одной из работ констатируется высокая распространенность HBV в Казахстане среди потребителей инъекционных наркотиков, особенно в Караганде (74,2 %) и Темиртау (85,4 %) [52]. Подобная ситуация имеет место в Киргизстане среди лиц, пребывающих в пенетрационных учреждениях, и у мигрантов, прибывших в Таджикистан (5,3 %) [52]. Распространенность HBV среди мигрантов, находящихся в Узбекистане, составляет 4,1 %; этот же показатель в смешанной популяции мигрантов Таджикистана и Узбекистана еще выше – 15,7 % [52].

Согласно результатам популяционных исследований, проведенных на протяжении последних нескольких лет в странах Центральной Азии, в том числе в Казахстане, отмечается рост ВИЧ-инфекции, течение которой в ряде случаев сопровождается коинфицированием HCV (27 % случаев), туберкулезом (8 % случаев), HBV (2 % случаев) и заболеваниями, передающимися половым путем (5 % случаев) (рис. 2.2) [150].

Авторы утверждают, что частота одновременного инфицирования двумя/тремя/четырьмя вирусами также значительно увеличилась: коинфицирование HCV/HBV диагностируют в 1 % случаев, HBV/туберкулез – 0,4 % случаев, HBV/заболевания, передающиеся половым путем – 0,2 % случаев, HBV/HCV/туберкулез – 0,4% случаев, HBV/HCV/заболевания, передающиеся половым путем – 0,2 % случаев [150].

Эпидемиологические аспекты HBV- и HCV-инфекции у доноров крови, проживающих в Казахстане, оценивались в работе N. Igissinov [99]. Анализируя распространенность указанных вирусных гепатитов у доноров крови на протяжении нескольких лет, исследователи отметили снижение распространенности HBV с 2,58 % в 2000 г. до 2,1 % в 2011 г.; полученные данные ученые проиллюстрировали следующим графиком (рис. 2.3) [99].

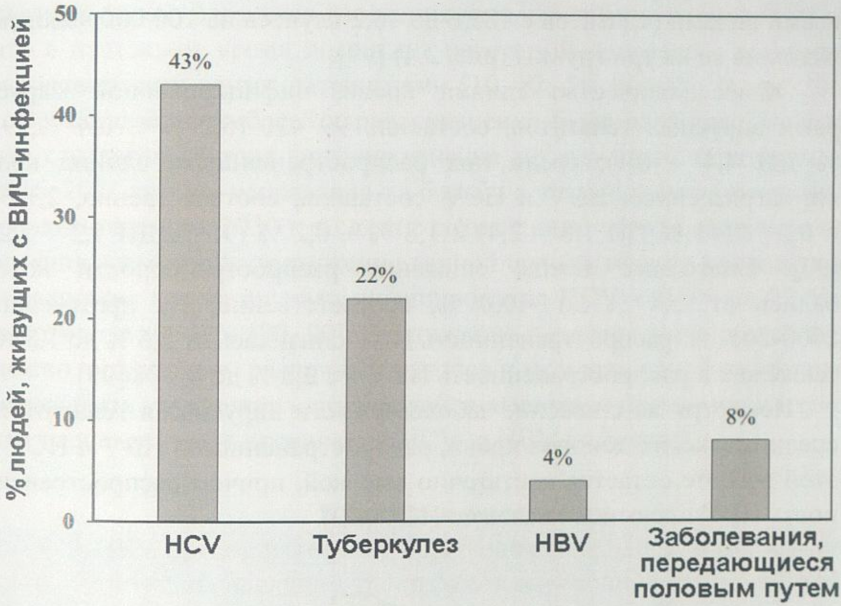


Рис. 2.2. Сопутствующие заболевания ВИЧ-инфицированных, проживающих в Казахстане (по A. Mukhatayeva et al., 2021 [150]).

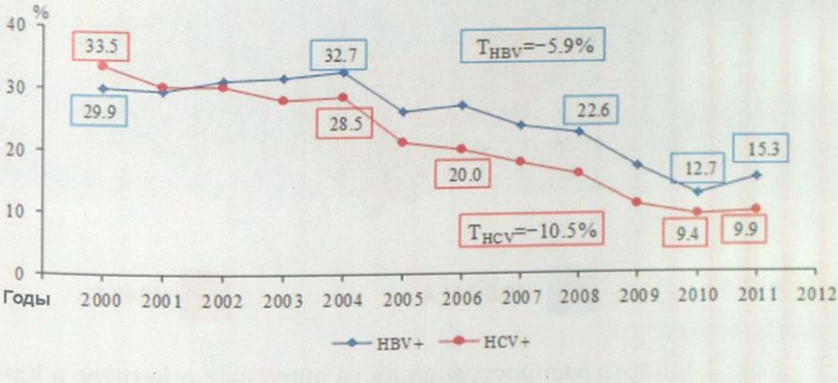


Рис. 2.3. Количество единиц крови, загрязненных HBV и HCV, от общего количества единиц крови, полученных в 2000-2011 гг. (по N. Igissinov et al., 2014 [99]).

В тоже время исследователи отметили снижение заболеваемости всеми видами гепатитов с 185,6 до 16,2 случаев на 100 000 человек, разделив ее на три группы (рис. 2.4) [99].

Общее количество единиц крови, инфицированной маркерами вирусных гепатитов, составило 99 430 (5,2 % ± 0,4 %; 95 % ДИ 4,4 – 6,1); среди них распространенность единиц крови, загрязнённых HBV и HCV, составила, соответственно, 2,1 % ± 0,2 % (95 % ДИ 1,8 – 2,4) и 1,8 % ± 0,2 % (95 % ДИ 1,2 – 2,2) [99]. Ежегодные темпы снижения распространенности колебались от -5,4 % до -10,0 %, соответственно. На протяжении 2000-2011 гг. распространенность HBV снизилась от 2,5 % до 1,3 %, также как и распространенность HCV – с 2,8 % до 0,9 % [99].

Несмотря на снижение заболеваемости вирусными гепатитами среди казахских доноров крови, распространенность HBV и HCV в этой когорте остается достаточно высокой, причем распространенность HBV превышает таковую HCV [99].

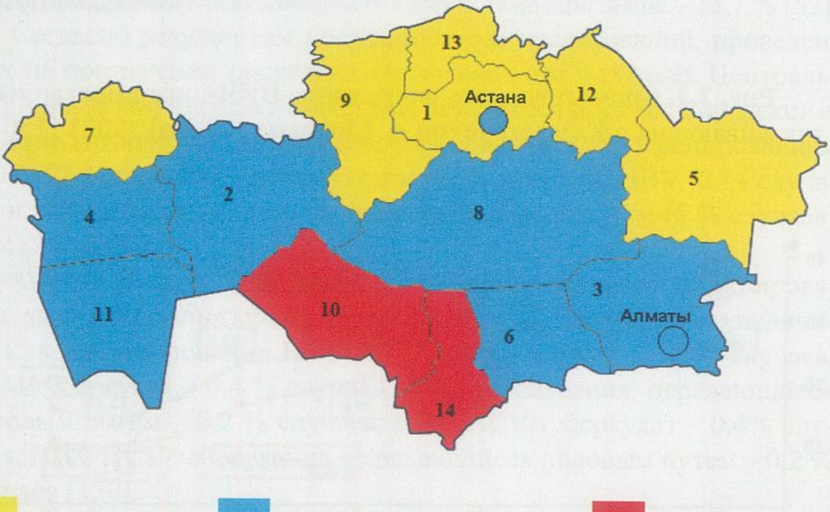


Рис. 2.4. Карта распространенности вирусных гепатитов в Казахстане в перерасчете на 100 000 населения на протяжении 2000-2011 гг. (по N. Igissinov et al., 2014 [99]).

Таким образом, HCV- и HBV-инфекции представляют собой серьезную угрозу здоровью населения всех стран мира несмотря на то, что в настоящее время достигнут некоторый прогресс в снижении заболеваемости этими патологиями [10, 52, 56, 80, 90]. В мае 2016 г. Всемирной ассамблеей здравоохранения была одобрена Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусным гепатитам на 2016–2021 гг. Она направлена на борьбу с указанными патогенами и их элиминацию к 2030 г. в связи с сохранением угрозы здоровью населения всего мира; достижение данной цели возможно посредством сокращения новых случаев инфицирования HCV и HBV на 90 % и смертности на 65% [80, 90]. Достижение перечисленных целей возможно посредством различных методов и методик, одной из которых может быть улучшение клинической диагностики при помощи изучения внепеченочных проявлений HCV- и HBV-инфекций.

Ключевые положения

- HBV представляет собой двуцепочечный ДНК-содержащий вирус, обладающий тропизмом к печеночной и лимфоидной ткани, способный реплицироваться в них и ускользать от иммунного ответа организма хозяина.
- Распространенность хронической HBV-инфекции в мире и Казахстане несколько превышает таковую HCV-инфекции.
- Глобальная стратегия по элиминации HBV, разработанная ВОЗ, предусматривает сокращение заболеваемости до 470 000 новых случаев/год и значительное снижение уровня смертности – до 309 000 летальных случаев/год.
- В настоящее время Казахстане высокий уровень инфицирования HBV отмечается среди ВИЧ-инфицированных, доноров крови и лиц, пребывающих в пенетрационных учреждениях.

РАЗДЕЛ 3

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА HCV-ИНФЕКЦИИ СКВОЗЬ ПРИЗМУ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ: ПОЛОЖЕНИЯ МЕЖДУНАРОДНЫХ РУКОВОДСТВ И НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОТОКОЛА

Искусство врачевания базируется на нескольких составляющих, одной из которых является умение правильно диагностировать заболевание, отбирая среди множества патологий единственно возможное. Согласно канонам медицинской науки, для выявления заболевания используют комплекс самых разнообразных исследований, в том числе анализ анамнестических данных и результатов объективных, лабораторно-инструментальных обследований. Однако, учитывая особенности HCV-инфекции и склонность ее к бессимптомному течению, первичная диагностика этой патологии основывается преимущественно на серологическом тестировании.

3.1. Положения американского руководства AASLD-IDSA по диагностике, ведению и лечению HCV-инфекции (2020)

На протяжении нескольких последних лет различные авторитетные международные организации обновили свои практические руководства по диагностике HCV-инфекции (см. подраздел 1.3). Все они единогласно рекомендуют диагностировать эту патологию посредством лабораторного обследования [72, 78, 83]; для последующего детального анализа мы отобрали три согласительных документа, получивших наибольшую известность во всем мире – рекомендации AASLD-IDSA и ВОЗ, а также специализированное международное руководство по диагностике HCV-ассоциированных внепеченочных заболеваний [72, 78, 83].

Согласно положениям практического руководства AASLD-IDSA, рутинный однократный скрининг HCV следует проводить всем пациентам, начиная с 18 лет [78]. К особенностям поведения, связанным с возрастанием риска инфицирования HCV, эксперты AASLD относят инъекционное использование наркотиков (текущее, предыдущее, включая даже однократное применение), интраназальное введение запрещенных наркотических веществ, гомосексуальные отношения среди мужчин [78].

В рассматриваемом руководстве используется несколько терминов, значение которых необходимо пояснить. Так, например, под «воздействием, ассоциированным с риском инфицирования HCV» понимают проведение длительного гемодиализа. В эту же категорию относят работников здравоохранения, сотрудников отделений реанимации, которые могут столкнуться с повреждением кожных покровов или слизистых вследствие укола иглой, загрязненной кровью и инфицированной HCV, а также детей, рожденный от матерей, инфицированных HCV, и лиц, с отягощенным анамнезом по переливанию крови или трансплантации органов [78].

Ниже приводим ниже несколько постулатов из руководства AASLD-IDSA, регламентирующих подходы к современной диагностике HCV-инфекции (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Однократный универсальный скрининг гепатита С у взрослых (Рекомендации AASLD-IDSA по диагностике, ведению и лечению HCV-инфекции, 2020) [78]

1. Однократный, рутинный HCV-скрининг рекомендован всем лицам старше 18 лет (*I, B*).
2. Однократный HCV-скрининг должен быть рекомендован всем лицам моложе 18 лет, если имеются особенности поведения, воздействия, заболевания и обстоятельства, ассоциированные с возрастанием риска HCV-инфекции (*I, B*).
3. Периодический повторный HCV-скрининг следует рекомендовать всем лицам при наличии особенностей поведения, воздействий, заболеваний и обстоятельств, ассоциированных с увеличением риска HCV-инфекции (*IIa, C*).
4. Ежегодный HCV-скрининг рекомендован всем лицам, получающим инъекционные препараты, а также мужчинам, инфицированным ВИЧ и имеющим незащищенные сексуальные контакты с мужчинами (*IIa, C*).

5. Определение антител к HCV с последующим выделением РНК HCV при помощи полимеразной цепной реакции рекомендовано в качестве инициального HCV-скрининга (*I, A*).
6. Лицам с риском реинфицирования после предыдущего спонтанного или постмедикаментозного клиренса возбудителя рекомендовано определение РНК HCV, т.к. высока вероятность сохранения антител к HCV в крови и обнаружения их при серологическом тестировании (*I, C*).

В категорию «заболевания и обстоятельства, связанные с риском инфицирования HCV» входят: ВИЧ-инфицированные, сексуально активные лица, собирающиеся начать первичную профилактику ВИЧ, пациенты с необъяснимым хроническим заболеванием печени и/или хроническим гепатитом, включая повышение уровня АЛТ, доноры и реципиенты солидных органов [78].

Диагностический алгоритм выявления лиц, инфицированных HCV, по мнению американских экспертов, должен выглядеть следующим образом (рис. 3.1).

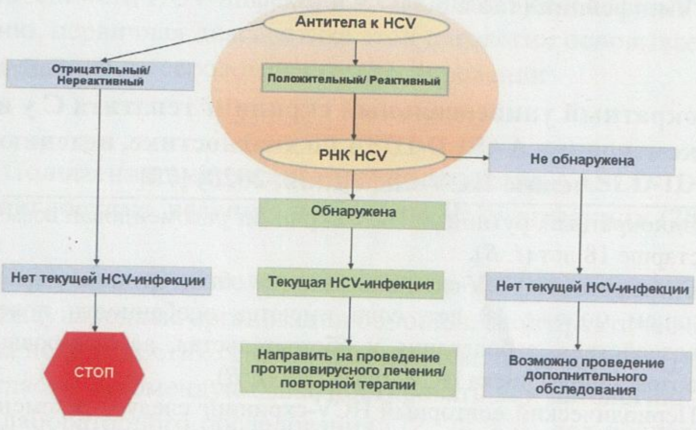


Рис. 3.1. Алгоритм диагностики текущей или рецидивирующей HCV-инфекции (Рекомендации AASLD-IDSA по диагностике, ведению и лечению HCV-инфекции, 2020) [78].

Следуя из представленного алгоритма, для первоначальной диагностики HCV-инфекции следует использовать обнаружение антител к HCV, а в случае рекуррентного течения заболевания тестирование необходимо начинать с определения РНК HCV, т.к. в этом случае можно ожидать обнаружения в сыворотке крови сформированных антител [78].

Отличительной особенностью рассматриваемого руководства AASLD-IDSA (2020) является отсутствие каких-либо упоминаний о внепеченочных проявлениях HCV-инфекции в разделе «Диагностика», а также неиспользование этих данных в качестве показания для углубленного обследования пациентов, предъявляющих «нетипичные» для поражения печени жалобы.

3.2. Положения руководства ВОЗ «Ведение и лечение пациентов с подтвержденной хронической HCV-инфекцией» (2018)

За последние несколько лет эксперты ВОЗ представили несколько руководств, освещающих проблемы диагностики HCV-инфекции. В одном из них, опубликованном в 2018 г., кроме основополагающего серологического тестирования для подтверждения диагноза, отмечается высокая вероятность обнаружения внепеченочных проявлений (рис. 3.2) [83].

Эксперты ВОЗ выделяют три доминирующие экстрагепатические коморбидности у HCV-инфицированных лиц: депрессию (24 %), сахарный диабет (СД) (15 %), хронические заболевания почек (ХБП) (10 %) [83].

Рис. 3.2. Распространенность коморбидной патологии у больных HCV-инфекцией (Руководство ВОЗ «Диагностика и лечение больных хронической HCV-инфекцией», 2018) [83].

Учитывая высокую распространенность HCV-инфекции, эксперты ВОЗ настаивают, чтобы все взрослые, представители общей популяции, имели доступ к серологическому исследованию для выявления HCV [179].

В 2021 г. ВОЗ представила обновленные рекомендации по диагностике HCV, основной акцент которых делается на проведении самотестирования: «Самотестирование на HCV следует рекомендовать в качестве дополнительного подхода к обследованию на HCV-инфекцию *(сильная рекомендация, умеренное качество доказательств)*» [179]. При этом эксперты ВОЗ подчеркивают, что самотестирование должно сопровождаться последующим оказанием необходимой медицинской помощи, включая подтверждение виремии и назначение лечения согласно действующим национальным стандартам [179].

Представители ВОЗ предполагают активное вовлечение в разработку, адаптацию, мониторинг программ самотестирования HCV-инфекции различных социальных сообществ, включая уязвимые группы населения [179].

3.3. Положения специализированного международного руководства по диагностике HCV-ассоциированных внепеченочных проявлений (2016)

Одним из первых руководств, посвященным проблемам диагностики внепеченочных проявлений HCV-инфекции, являются практические рекомендации, подготовленные группой международных экспертов под руководством C. Ferri (2016) [72]. В этом согласительном документе регламентируются действия врача по выявлению внепеченочных проявлений HCV-инфекций на разных этапах (рис. 3.3).

Первой линией в диагностике экстрагепатических манифестаций HCV-инфекции международные эксперты считают анализ клинических проявлений и проведение таких рутинных лабораторных исследований, как функциональные пробы печени, клинический анализ крови, почечные пробы, вирусологическое обследование, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, ревматоидный фактор (РФ), криоглобулинемия, комплемент С3/С4, антинуклеарные антитела (ANA), антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA), тиреотропный гормон, клинический анализ мочи [72]. Инструментальное обследование на этом этапе включает ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и щитовидной железы, электрокардиограмму, рентген органов грудной клетки [72].

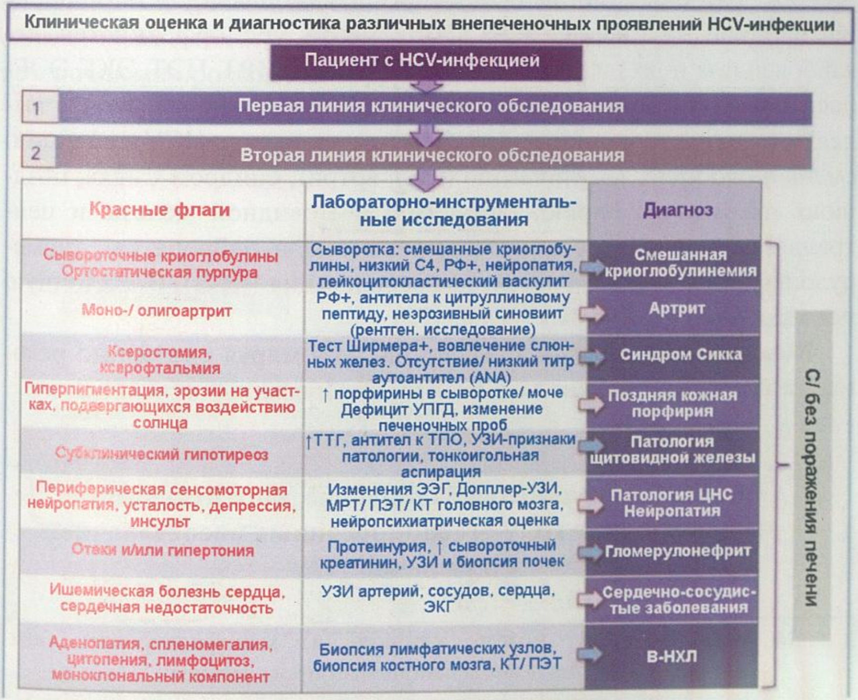


Рис. 3.3. Алгоритм клинико-лабораторно-инструментальной диагностики внепеченочных проявлений HCV-инфекции (по C. Ferri et al., 2016 [72]). Примечания.

ANA – антинуклеарные антитела, В-НХЛ – В-клеточная неходжкинская лимфома, С4 – комплемент С4, КТ – компьютерная томография, МРТ – магниторезонансная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, РФ – ревматоидный фактор, ТПО – тиреоксипероксидаза, ТТГ – тиреотропный гормон, УЗИ – ультразвуковое исследование, УПГД – уропорфириноген декарбоксилаза, ЦНС – центральная нервная система, ЭКГ – электрокардиография, ЭЭГ – эхо-энцефалография.

Второй этап клинического обследования базируется на углубленном анализе клинических симптомов, часть из которых рассматривается в качестве «красных» флагов, непосредственно указывающих на определенное внепеченочное проявление HCV-инфекции (рис. 3.3). На этом уровне предполагается проведение специализированных лабораторных (детальный анализ функциональной активности щитовидной железы, системы комплемента, уропорфириноген, декарбоксилаза и др.) и инструментальных (КТ, МРТ, ПЭТ, ЭКГ, ЭЭГ) исследований [72]. При этом представители экспертной группы выделяют следующие экстрагепатические проявления HCV-инфекции: смешанную криоглобулинемию (СК), артрит, синдром Сикка, позднюю кожную порфирию, патологию щитовидной железы и центральной нервной системы, периферическую нейропатию, гломерулонефрит, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), В-клеточную неходжкинскую лимфому (НХЛ) [72].

Международная группа экспертов, резюмируя сделанные рекомендации, делает акцент на следующих положениях (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Ключевые положения Международного руководства по диагностике HCV-ассоциированных внепеченочных проявлений [72]

1.	HCV-инфекция может клинически манифестировать как печеночными, так и внепеченочными проявлениями.
2.	Вследствие гетерогенности внепеченочных проявлений HCV-инфицированные пациенты могут обращаться к различным специалистам.
3.	Комплексные диагностические рекомендации необходимы для всесторонней оценки состояния пациента на момент первичного и последующего обращений.
4.	Всем HCV-инфицированным пациентам следует рекомендовать диагностическое обследование первой линии для обнаружения одного или нескольких внепеченочных проявлений HCV-инфекции.
5.	Пациентов с подозрением на внепеченочные проявления HCV-инфекции следует тщательно обследовать при помощи лабораторно-инструментальных методов второй линии.

3.4. Национальный клинический протокол диагностики и лечения хронического гепатита С у взрослых в Казахстане (2020)

Национальный Казахстанский протокол диагностики и лечения хронического гепатита С, утвержденный в 2020 г., также базируется на принципах тщательного серологического обследования (рис. 3.4), однако, в самом тексте документа подчеркивается ассоциация с внепеченочными проявлениями [1].

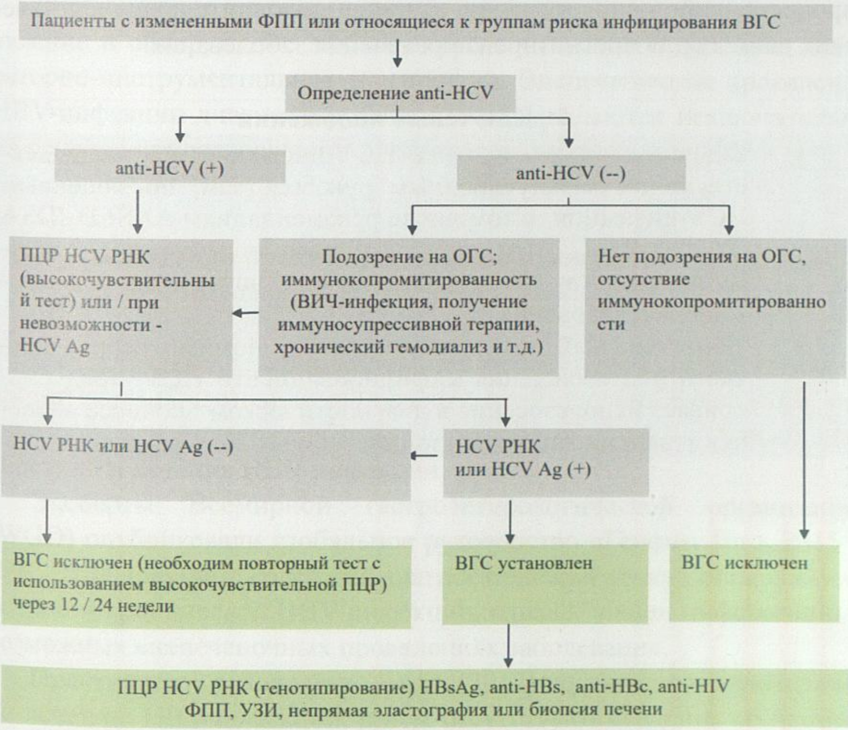


Рис. 3.4. Алгоритм диагностики HCV (Национальный протокол диагностики и лечения хронического гепатита С у взрослых, 2020) [1].

Примечания. anti-HCV – антитела к HCV, HCV Ag – ядерный антиген HCV, anti-HBs – антитела к HBsAg, anti-HBc – антитела к HBcAg, anti-HIV – антитела к ВИЧ, ВГС – вирусный гепатит С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ОГС – острый гепатит С, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ФПП – функциональные пробы печени.

Большое внимание уделяется депрессии, криглобулинемии, В-клеточным лимфопролиферативным заболеваниям, поздней кожной порфирии, васкулитам, красному плоскому лишаю, синдрому Шегрена и СД 2-го типа [1].

Таким образом, в настоящее время центральное место в диагностике HCV отводится серологическому тестированию, тогда как внепеченочные проявления либо не учитываются в диагностическом процессе, либо используются в качестве дополнительных клинических данных для прогнозирования течения заболевания.

Ключевые положения

- Современная диагностика HCV-инфекции, согласно действующим международным руководствам, посвященным HCV-инфекции, в том числе рекомендациям AASLD-IDSA (2020) и ВОЗ (2018), специализированному международному руководству (2016), основывается на лабораторных методах исследования.
- Национальный казахский протокол, помимо серологического подтверждения инфицированности HCV, предусматривает использование в диагностическом процессе внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции.

РАЗДЕЛ 4

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ВНЕПЕЧНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ HBV-ИНФЕКЦИИ

Фундаментом диагностического процесса, направленного на выявление и обнаружение любых вирусных гепатитов, является лабораторно-инструментальная диагностика. Внепеченочные проявления HBV-инфекции диагностируются и подтверждаются исключительно на основании подтверждения факта инфицированности HBV.

4.1. Диагностика внепеченочных проявлений HBV-инфекции: положения клинических руководств

Относительно недавно ведущие авторитетные гепатологические организации представили обновления практических руководств, посвященных не только проблеме HCV-инфекции, но и нюансам диагностики и лечения HBV-инфекции.

Эксперты Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO) опубликовали глобальное руководство «Гепатит В» в 2015 г. [69]. Этот документ содержит диагностический каскад обнаружения острой и хронической HBV-инфекции, однако, лишен информации о возможных внепеченочных проявлениях заболевания.

Практическое руководство EASL (2017) посвящено исключительно лечению HBV-инфекции, в нем отсутствуют сведения об экстрагепатических симптомах данной патологии [57]. Рекомендации Азиатско-тихоокеанского региона [188], также как и Глобальный отчет экспертов ВОЗ о вирусных гепатитах [219] не содержат информации о внепечночных проявлениях HBV-инфекции.

Краткое упоминание о системности поражения при HBV-инфекции можно найти в практическом руководстве AASLD (2018) [202]. В данном документе американские эксперты не уделяют пристального внимания причинам и механизмам поражения органов и систем, отличных от печени, не перечисляют возможные внепеченочные проявления и не детализируют особенности их диагностики, а только констатируют: «Наличие внепеченочных манифестаций является показанием для назначения медикаментозного лечения, независимого от степени тяжести поражения печени» [202].

Следует отметить, что руководства по лечению HBV в ряде стран (Кыргызстан, Молдова, Узбекистан) не являются отдельными клиническими протоколами, а представляют собой часть общего протокола лечения вирусных гепатитов. В некоторых случаях рекомендации входят в общий протокол лечения инфекционных заболеваний (Беларусь) или в протокол лечения коинфекции ВИЧ/вирусный гепатит (Армения). В Казахстане и Украине протоколы лечения HBV существуют в виде отдельных документов и содержат большее количество рекомендаций, которые касаются не только лечения, но и выявления HBV в группах риска, освещают проблемы диагностики и мониторинга состояния больных HBV. В двух последних согласительных документах упоминается, что комплекс внепеченочных проявлений HBV включает поражение почек, суставов, слюнных желез, а «тяжелое течение внепеченочных проявлений HBV является показанием для плановой госпитализации».

Таким образом, детальное рассмотрение характерных проявлений HBV-инфекции имеет большое значение для интернистов, специализирующихся на диагностике и лечении патологии желудочно-кишечного тракта. Взвешенная оценка состояния больных, системности поражения и своевременное обнаружение признаков вовлечения в патологический процесс внутренних органов, отличных от печени, является основанием для назначения противовирусной терапии независимо от тяжести поражения печени.

Ключевые положения

- Действующие международные рекомендации, разработанные WGO (2015), EASL (2017), AASLD (2018), рекомендуют базировать диагностику HBV-инфекции исключительно на данных лабораторного обследования и обнаружения антител и/или ДНК вируса.
- Упоминание о наличии внепеченочных проявлений хронической HBV-инфекции содержится в рекомендациях AASLD (2018), где их наличие является обязательным показанием для назначения медикаментозной терапии, независимо от степени тяжести поражения печени.

РАЗДЕЛ 5

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ HCV-ИНФЕКЦИИ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

5.1. Экономическое бремя внепеченочных проявлений HCV-инфекции

Активность общества и системы здравоохранения в борьбе с какой-либо патологией, как правило, определяется несколькими факторами (распространенность, заболеваемость, смертность, летальность и т.д.), в том числе экономическим бременем, ассоциированным с этим заболеванием. Согласно результатам различных исследований, внепеченочные проявления HCV-инфекции провоцируют значительное увеличение медицинских расходов, как общих, так и прямых.

Подобные данные подтверждают французские ученые, которые констатируют высокую распространенность внепеченочных проявлений у больных HCV-инфекцией по сравнению с общей популяцией [33]. При этом исследователи подчеркивают, что в 2018 г. средняя стоимость лечения HCV-ассоциированных заболеваний у одного пациента в год в третичном центре оказания медицинской помощи составляла 3296 евро (95 % ДИ 1829 – 5540) [33]. Общие затраты на борьбу с внепеченочными проявлениями HCV во Франции оцениваются в 215 миллионов евро в год [33].

По данным этих же ученых, предполагаемое общее снижение затрат, связанное с излечением граждан Франции от HCV, составит 13,9 млн. евро для пациентов с СД 2-го типа, 8,6 млн. евро для лиц, страдающих криоглобулинемией, 6,7 млн. евро для больных инфарктом миокарда, 2,4 млн. евро для пациентов с терминальной стадией ХБП, 1,4 млн. евро для инсульта [33].

В Европе общие ежегодные прямые медицинские расходы, обусловленные внепеченочными проявлениями HCV, оцениваются в 2,17 миллиарда евро, а расходы на одного пациента с HCV-инфекцией колеблются от 899 до 1647 евро в год [24]. Согласно прогнозу, сформулированному этой группой ученых, противовирусное лечение может частично уменьшить экономическое бремя: «…. терапия ПППД позволит сэкономить 316 млн. евро в год» [24].

В США также оценивалось экономическое бремя лечения внепеченочных проявлений HCV-инфекции [224]. В метаанализе, опубликованном в 2016 г., общие прямые медицинские затраты на борьбу с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции в 2014 г. составили 1506 млн. долларов (диапазон: 922 млн. – 2208 млн. долларов) [224].

По мнению N. Reau et al., пациентам с HCV не только свойственен высокий риск развития какого-либо внепеченочного проявления HCV-инфекции (сОШ 2,23; $p < 0,05$), но и характерен более высокий уровень ежегодных медицинских расходов, связанных с HCV-ассоциированными внепеченочными заболеваниями (скорректированные различия в медицинской стоимости, СРМС 6 458 долларов США; $p < 0,05$), по сравнению с пациентами без HCV [178]. Эффективная эрадикация HCV способна компенсировать высокие медицинские расходы у больных HCV примерно из расчета 25 000 долларов США на одного пациента в год, причем значительная доля экономии будет приходиться на сокращение затрат, связанных с лечением внепеченочных проявлений (скорректированные различия стоимости – 12 773 долларов США; $p < 0,05$). Авторы этой работы отмечают, что достичь большего экономического успеха в сокращении расходов можно, начав специфическую противовирусную терапию на ранних стадиях заболевания, по сравнению с эффективностью лечения на поздних стадиях при формировании прогрессирующего фиброза (СРМС 10 409 долларов США; $p < 0,05$). «Клиническое и экономическое бремя внепеченочных проявлений значительное, оно может быть уменьшено посредством эрадикации вируса, особенно если лечение начато на ранней стадии», – подчеркивают исследователи [178].

Следует отметить, что HCV-ассоциированные коморбидные заболевания не только сопровождаются значительным клиническим и экономическим бременем, но также провоцируют частую госпитализацию таких больных. Согласно результатам одного крупного популяционного исследования ($n = 15\ 985$), проведенного в регионе с высокой эндемичностью по HCV, 19,9 % обследованных имели гепатологические осложнения, 48,6 % пациентов – одно или несколько HCV-ассоциированных внепеченочных заболеваний (рис. 5.1). [34].

Рис. 5.1. Доля госпитализированных HCV-больных по поводу любой острой патологии в зависимости от наличия внепеченочных проявлений (по S. Cammarota et al., 2019) [34].

На протяжении периода наблюдения, как минимум, однократную госпитализацию перенесли 36,0 % больных. В качестве основных предикторов госпитализации и высоких затрат на лечение названы гепатологические осложнения и наличие двух или более HCV-ассоциированных коморбидностей. Наибольший риск госпитализации зафиксирован у пациентов с ССЗ (коэффициент заболеваемости 1,42; 95 % ДИ 1,33 – 1,51) [34]. «Помимо прогрессирующего поражения печени, внепеченочные проявления HCV, особенно ССЗ, являются наиболее достоверными предикторами госпитализации и увеличения расходов», – констатируют S. Cammarota et al. [34].

Таким образом, сведения о том, какая коморбидная патология может сопровождать течение HCV-инфекции дает возможность не только заподозрить наличие системного инфекционного заболевания, но также способствовать уменьшению экономических затрат, необходимых для лечения таких больных, что позволяет снизить вероятность госпитализации по любым острым причинам, тем самым, косвенно улучшая самочувствие пациентов.

5.2. Внепеченочные проявления HCV-инфекции: основные патогенетические механизмы

Подробное рассмотрение многочисленных патогенетических механизмов формирования и прогрессирования внепеченочных проявлений HCV-инфекции выходит за рамки данной работы, поэтому ниже мы кратко изложим основополагающие механизмы развития наиболее распространенных коморбидностей.

Ранее господствовало мнение, что формирование практически всех внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции обусловлено проникновением, размножением вируса в органах и тканях, отличных от печени, либо аутоиммунными реакциями [76, 193]. С накоплением знаний об особенностях естественного течения этого заболевания, HCV-ассоциированные коморбидности стали классифицировать на общие, аутоиммунные, метаболические, сердечно-сосудистые, неопластические, нейропсихиатрические, орган-специфические (рис. 5.2). Такая градация косвенно раскрывает механизмы формирования указанных проявлений и подчеркивает иные, еще малоизученные пути возникновения экстрапеченочных симптомов.

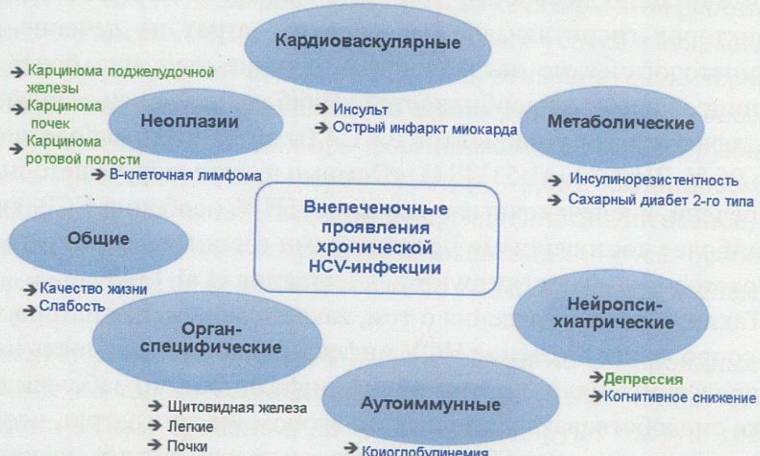


Рис. 5.2. Внепеченочные проявления HCV-инфекции (по L. Kuna et al., 2019 [116]). Продемонстрирована сила связи между HCV-инфекцией и развитием внепеченочных осложнений: синий – сильная связь (++), зеленый – слабая (+) (по F. Negro, 2020 [153]).

В настоящее время возникновение криоглобулинемического васкулита связывают с длительной, хронической антигенной стимуляцией, которая снижает порог активации и пролиферации В-лимфоцитов, а также индуцирует рост В-клеточной лимфомы, транслокации, приводя в итоге к снижению апоптоза (рис. 5.3) [31, 116, 153]. В таких условиях происходит разрастание клона В-клеток (CD21-CD27+), что сопровождается синтезом антител, направленных непосредственно против Fc-части IgG (лабораторно данный процесс характеризуется появлением ревматоидного фактора), и образованием иммунных комплексов с криоглобулином, которые осаждаются (преципитируют) на стенках мелких сосудов [31, 116, 153]. Возрастание активности популяции T1-хелперных CD4+ (Th1) клеток и снижение функциональной активности регуляторных Т-клеток способствует персистенции аутореактивных, криоглобулин-продуцирующих В-клеток [31, 116, 153].

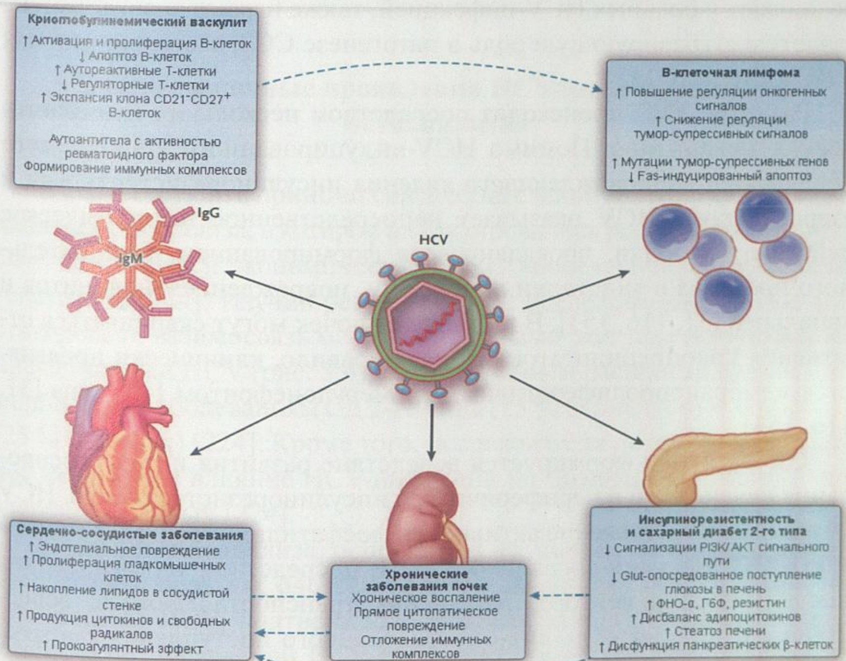


Рис. 5.3. Основные патофизиологические механизмы формирования внепеченочных проявлений HCV-инфекции (по P. Cacoub et al., 2021) [31]. Примечание. Г6Ф – глюкозо-6-фосфатаза.

Формирование ССЗ у больных HCV связывают с различными событиями, происходящими в артериальной сосудистой стенке [31]. Среди них большое внимание уделяют увеличению экспрессии молекул адгезии на поверхности эндотелия и пролиферации гладкомышечных клеток в интиме сосудов [31]. В сочетании с одновременным ингибированием процессов апоптоза, активной продукцией провоспалительных цитокинов и свободных радикалов локальными макрофагами перечисленные патофизиологические механизмы приводят к локальному повреждению сосудистой стенки. Указанные процессы, в свою очередь, обуславливают быстрое прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, прокоагулянтные свойства которого провоцируют возникновение различных кардиоваскулярных заболеваний, в том числе тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений (MACE). СД 2-го типа и ХБП, которые часто возникают у больных HCV-инфекцией, также играют значительную, зачастую аггравирующую роль в патогенезе ССЗ, ассоциированных с HCV [31, 116, 153].

Развитие ХБП происходит посредством нескольких патогенетических механизмов. Помимо HCV-индуцированного хронического воспаления, сопровождающего явления инсулинорезистентности и атеросклероза, HCV оказывает непосредственное цитопатическое действие на почки, проявляющееся формированием воспалительного процесса в эндотелии и мезангии, повреждением подоцитов и канальцев [31, 116, 153]. В гломерулах почек могут скапливаться отложения криопреципитатов, что, как правило, клинически проявляется мембранопролиферативным гломерулонефритом 1-го типа [31, 116, 153].

СД 2-го типа формируется вследствие развития и прогрессирования печеночной и периферической инсулинорезистентности. HCV обуславливает снижение активности фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3)-AKT инсулин-сигнального пути посредством ингибирования инсулинового рецептора, нарушения транспорта глюкозы вследствие ингибирования Glut2-опосредованного поступления глюкозы в печень [31]. Гепатоциты также синтезируют растворимые эндокринные медиаторы, которые усугубляют явления инсулинорезистентности вне печени. Увеличение регуляции фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа, глюкозо-6-фосфатазы, резистина в сочетании с дисбалансом адипоцитокинов приводит к усилению глюконеогенеза в органах, отличных от печени [31].

В-клеточная лимфома возникает благодаря пролиферации клона CD21-CD27+ либо в ответ на постоянную стимуляцию антигенами HCV, перманентного повреждения генетического материала, провоцируемого вирусными протеинами [31, 116, 153]. Онкогенная сигнализация существенно возрастает под влиянием возросшей концентрации ИЛ-6, В-лимфоцитарного стимулятора, тогда как активность тумор-супрессивных сигналов, опосредуемых микроРНК-26b, значительно снижается [31]. Другие гены, предназначенные для подавления опухолевого роста, подвергаются мутациям, которые существенно изменяют их функциональную активность: ген В-клеточной лимфомы-6, опухолевый белок p53, β-катенин. Клонам В-клеток удается избежать программированной клеточной смерти в связи со снижением уровня каспазы 3, 7 и 9, а также уменьшением их чувствительности к Fas-индуцированному апоптозу [31].

5.3. Внепеченочные проявления HCV-инфекции: данные метаанализов

В соответствии с принципами доказательной медицины, приводим данные метаанализа, в котором анализировались распространенность, качество жизни и экономическое бремя внепеченочных проявлений гепатита С [224]. Изучив результаты 102 исследований, ученые констатировали взаимосвязь между различными экстрапеченочными манифестациями HCV (рис. 5.4), отнеся к самым распространенным коморбидным заболеваниям СД 2-го типа (15 % пациентов) и депрессию (25 % больных) [224]. Кроме того, исследователи доказали значительное негативное влияние HCV-инфекции на физическое и ментальное здоровье больных [224].

В другом метаанализе, основанном на данных 34 статей с общим количеством больных 646 228 человек, из которых 66 436 были инфицированы HCV, подтверждена высокая распространенность внепеченочных проявлений HCV-инфекции у жителей Восточной Азии [225]. Распространенность СД 2-го типа в этой популяции составила 19,0 % (95 % ДИ 15,6 % – 22,9 %; данные 19 исследований); причем вероятность возникновения СД у больных HCV превышала таковой у лиц, неинфицированных указанным вирусом: ОШ 1,58 (95 % ДИ 1,28 – 1,94) [225].

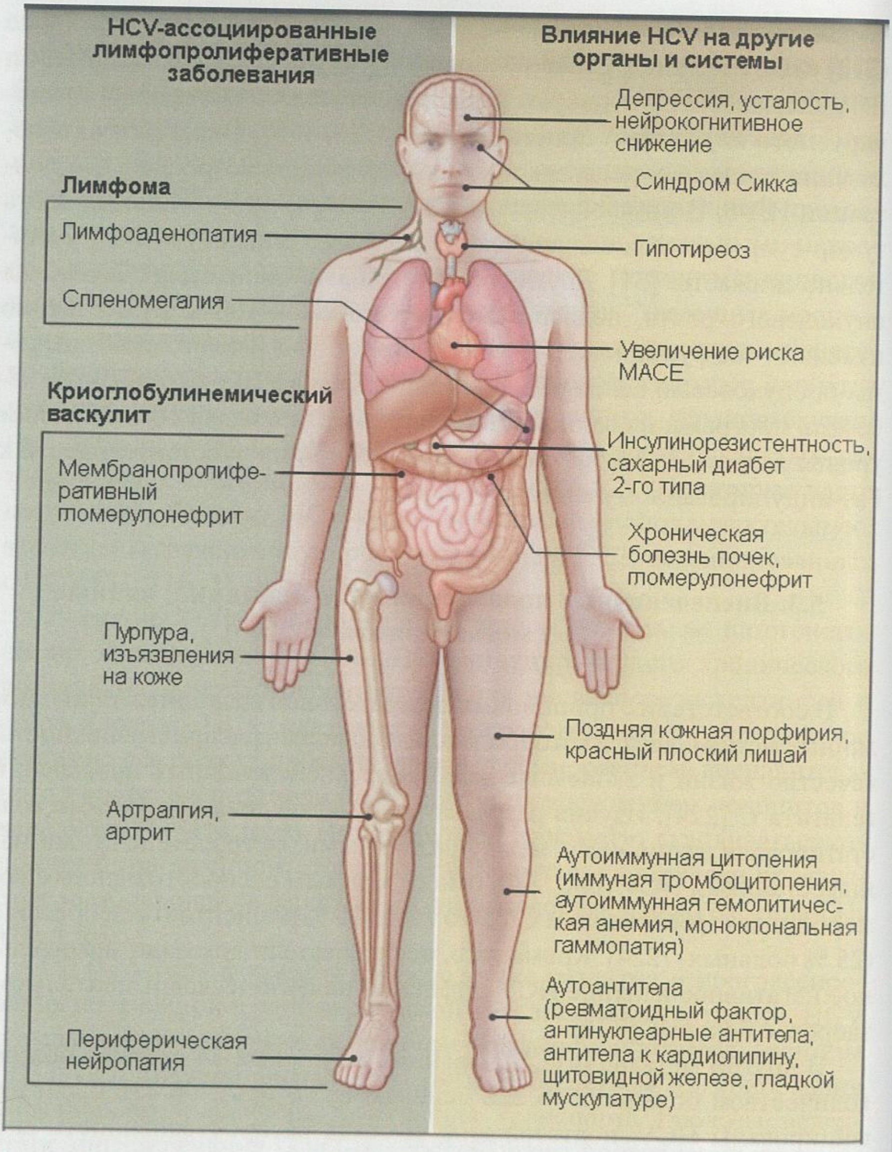


Рис. 5.4. Внепеченочные манифестации HCV-инфекции (по P. Cacoub et al., 2021 [31]).

Распространенность ХБП при инфицировании HCV определена как 9,2 % (95 % ДИ 5,0 % – 16,2 %; данные 7 исследований); она также сопровождалась достоверным возрастанием риска возникновения этой коморбидности при HCV-инфекции: ОШ 1,98 (95 % ДИ 1,41 – 2,77) [225]. Подобная зависимость зафиксирована в отношении ССЗ: распространенность кардиоваскулярной патологии при HCV-инфекции составила 8,6 % (95 % ДИ 3,5 % – 19,9 %; данные 6 исследований), что ассоциировалось с достоверным увеличением вероятности их формирования (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,21-1,98). Оценена также распространенность красного плоского лишая и ревматоидного артрита у больных HCV: эти показатели составили, соответственно, 8,9 % (95 % ДИ 3,6 % – 20,6 %; данные 6 исследований) и 4,5 % (95 % ДИ 0,6% – 25,7 %; данные 4 исследований) [225].

Спектр внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции чрезвычайно широк и включает такие системные заболевания, как васкулиты, лимфопролиферативные заболевания, ССЗ, артриты, синдром Сикка, синдром Шегрена, ХБП (рис. 5.4). Поражения указанных органов могут доминировать в клинической картине заболевания, определяя характер естественного течения патологии у конкретного пациента, помимо печеночных осложнений, значительно ухудшать качество жизни и долговременный прогноз [28]. Учитывая такую особенность, как поражение различных органов и систем организма, многие ученые подчеркивают, что HCV-инфекцию необходимо рассматривать как системное заболевание [2, 3, 79, 153, 164, 182], а эффективная терапия с использованием ПППД позволяет снизить экономическое бремя как печеночных, так и внепеченочных осложнений [3, 28, 153, 164, 182].

Следует отметить, что в настоящее время известно множество заболеваний, возникающих на фоне инфицирования HCV, ряд из них считают тесно связанными с HCV-инфекцией (рис. 5.2), тогда как вероятность развития других (папиллярная карцинома щитовидной железы, внепеченочная холангиокарцинома, карцинома легких, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, псориаз, интерстициальная болезнь легких) продолжает активно изучаться [153]. Авторы нескольких последних публикаций приводят данные (клинические случаи, обзоры литературы), подтверждающие связь различных аутоиммунных гематологических заболеваний (иммунная тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, моноклональная гаммапатия) с инфицированием HCV (рис. 5.4) [31].

Таким образом, спектр знаний о внепеченочных проявлениях HCV-инфекции продолжает расширяться, улучшая понимание патогенетических процессов, запускаемых вирусом, подчеркивая системность поражения и делая возможным предоставление адекватной медицинской помощи HCV-инфицированным больным на любом этапе течения вирусной инфекции.

Ключевые положения
• Инфицирование HCV, с одной стороны, сопровождается высоким риском развития осложнений со стороны печени (цирроза и ГЦК), при этом уровень смертности, ассоциированный с поражением печени, составляет 350 000 человек/год. С другой стороны, примерно две трети HCV-инфицированных пациентов сталкиваются с внепеченочными проявлениями заболевания. • HCV-ассоциированные внепеченочные заболевания сопровождаются значительным клиническим и экономическим бременем, провоцируя рост госпитализации HCV-инфицированных лиц. • Эрадикация HCV может способствовать сокращению значительных медицинских расходов, причем существенная доля экономии средств будет приходиться на сокращение затрат, связанных с лечением внепеченочных проявлений заболевания. • Основные патогенетические механизмы возникновения внепеченочных проявлений HCV связывают с непосредственным и опосредованным цитопатическим действием вируса, аутоиммунными реакциями, хроническим воспалением, поражением эндотелиоцитов, прогрессированием инсулинорезистентности и атеросклероза. • HCV-ассоциированные заболевания классифицируют на общие, аутоиммунные, метаболические, сердечно-сосудистые, неопластические, нейропсихиатрические, орган-специфические.

РАЗДЕЛ 6

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ HCV-ИНФЕКЦИИ: КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

В данном разделе мы приводим современные представления о самых распространенных внепеченочных проявлениях HCV-инфекции: криоглобулинемическом васкулите, В-клеточной НХЛ, СД и инсулинорезистентности, кардиоваскулярных, неврологических и психиатрических симптомах, поражении почек и щитовидной железы, ревматологических, дерматологических и неопластических проявлениях.

6.1. Криоглобулинемический васкулит

Приступая к детальному рассмотрению внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции, сначала уделим внимание двум нозологиям, связь которых с HCV была доказана в первую очередь: СК и НХЛ.

Криоглобулинемия представляет собой хроническое системное заболевание, характеризующееся появлением сывороточных иммуноглобулинов, способных преципитировать при температуре ниже 37^0С, преимущественно при температуре в пределах 0-4^0С [20, 108]. Традиционно криоглобулинемию классифицируют на три группы: тип I (представлен моноклональными иммуноглобулинами и ассоциирован с манифестным лимфопролиферативным заболеванием), тип II (поликлональные IgG и моноклональные IgM) и тип III (поликлональные IgG или моноклональные IgM в сочетании с РФ, т.е. образующиеся антитела могут связываться с Fc-участком других антител) [20, 108]. СК не является патогномоничным проявлением исключительно HCV-инфекции, она сопровождает различные инфекционные заболевания, иммунологические и неопластические нозологии. С клинико-патологической точки зрения, при СК поражаются сосуды малого калибра за счет отложения в сосудистой стенке комплексов, состоящих из циркулирующих криоглобулинов (рис. 6.1).

В ходе эпидемиологических исследованиях зафиксирована и подтверждена сильная корреляционная связь между HCV и СК II и III типов. HCV-инфекции отводят одну из главных ролей в этиологии этого состояния, т.к. сывороточные антитела к HCV или РНК HCV обнаруживают у 76-95 % больных СК [20]. Согласно результатам одного систематического обзора, основанного на анализе результатов 21 исследования с общим количеством HCV-инфицированных пациентов – 4 145 человек (из них СК развилась у 1 530 больных), суммарная распространенность как бессимптомной, так и симптоматической СК в HCV-инфицированной популяции составила 30,1 % (95 % ДИ 21,4 – 38,9 %), тогда как распространенность этой патологии в популяции, неинфицированной указанным вирусом, была равна всего 1,9 % (95 % ДИ 0,4 % – 3,4 %) [224].

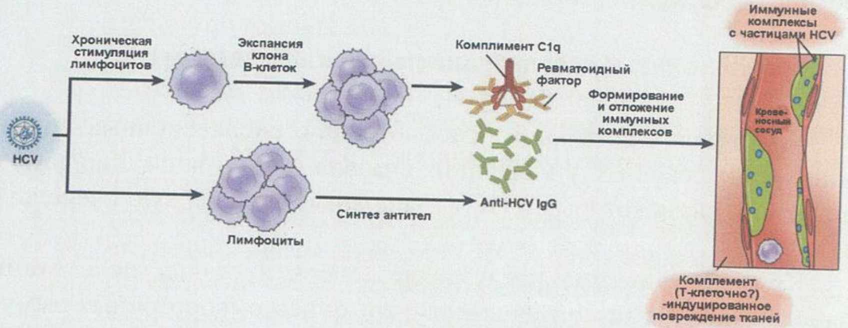


Рис. 6.1. Механизм формирования HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита (по I.M. Jacobson et al., 2010 [102]).

В различных источниках описывают географические, методологические и популяционные особенности обнаружения криоглобулинов, что в ряде случаев приводит к снижению показателя распространённости СК до 19-54 % [20]. Клинически манифестная СК развивается у 5-10 % HCV-инфицированных пациентов, при этом вероятность появления и рецидива симптоматики криоглобулинемии возрастает с увеличением возраста больных, длительности HCV-инфекции, ростом концентрации криоглобулинов в сыворотке крови [20].

Возникновение симптоматики СК обусловлено отложением циркулирующих иммунных комплексов в сосудах мелкого калибра в различных органах, что сопровождается появлением симптомов системного васкулита (рис. 6.2). Основными признаками СК являются пальпируемая пурпура (67 – 98 %), артралгия (47 – 98 %), слабость (80 -100 %), периферическая нейропатия (50 – 86 %) и гипокомплементемия (в частности, С4) [20], т.е. спектр клинических проявлений HCV-ассоциированной СК достаточно широк (рис. 6.2).

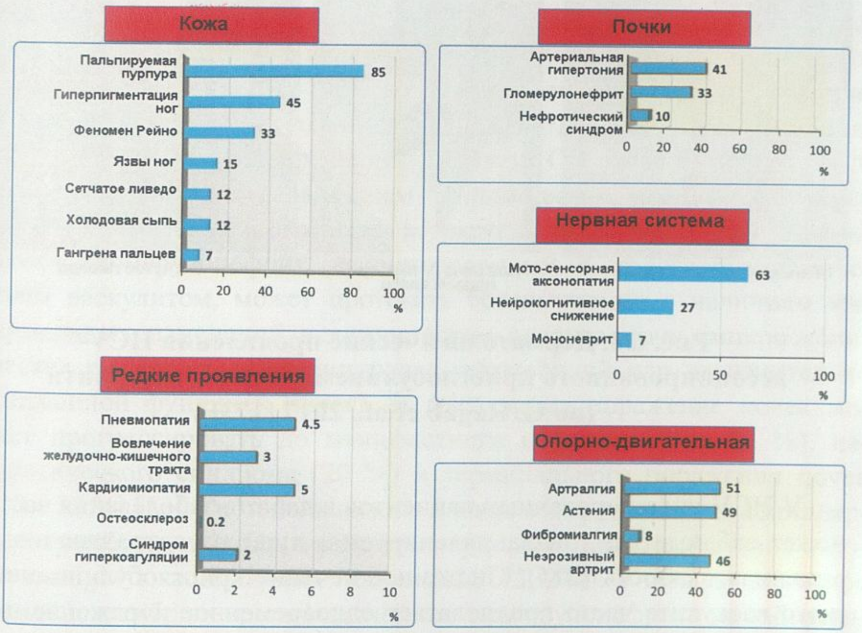


Рис. 6.2. Спектр клинических проявлений HCV-ассоциированной СК (по F. Dammacco et al., 2022 [50]).

Степень выраженности патологической симптоматики СК варьирует от легких (пурпура, астения, артралгия) до тяжелых (язвенные поражения нижних конечностей, периферическая нейропатия, гломерулонефрит, НХЛ низкой степени злокачественности) и, в редких случаях, до жизнеугрожающих [131].

Основным признаком криоглобулинемического васкулита является изменение кожных покровов на нижних конечностях: у 70-80 % пациентов появляется пальпируемая пурпура, несколько реже возникают язвы (3 – 11 %) [131], гангрена пальцев стопы и синдром Рейно [214], дистальный цианоз, сетчатое ливедо [171], хотя последние два симптома более свойственны криоглобулинемии I типа и редко наблюдаются при СК [173]. В редких случаях кожные высыпания изъявляются и подвергаются последующему вторичному инфицированию с развитием гангрены (рис. 6.3).

Гиперпигментация кожи Гангрена IV пальца правой кисти Сетчатое ливедо

Рис. 6.3. Дерматологические проявления HCV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита (по G. Ragab et al., 2017 [173]).

У HCV-инфицированных пациентов в дебюте заболевания часто может наблюдаться триада: пальпируемая пурпура, артралгия и выраженная слабость [214]. Системное течение криоглобулинемического васкулита часто предполагает одновременное поражение нескольких органов: кожи, суставов, почек и периферических нервов [214].

Артралгии беспокоят 50 – 70 % больных, суставы при этом поражаются симметрично и без значимой деформации; в патологический процесс преимущественно вовлекаются колени и мелкие суставы кистей, а артрит развивается менее чем в 10 % случаев [142].

Типичным проявлением криоглобулинемического васкулита является поражение периферической нервной системы [31], чаще развивается дистальная сенсорная или сенсорно-моторная периферическая нейропатия, манифестирующая болевым синдромом или несимметричной парестезией, которая с течением времени становится симметричной. Моторный дефицит непостоянный, преимущественно затрагивает нижние конечности, его первые признаки появляются спустя несколько лет после возникновения сенсорной нейропатии [13, 31, 142].

Примерно у одной трети пациентов с СК развивается синдром Сикка (сухость слизистых); при этом у них относительно редко (23 % случаев) обнаруживают антитела, характерные для синдрома Шегрена (анти-Ro/SSA и анти-La/SSB) [13]. Сочетанное течение СК и синдрома Шегрена свидетельствует о неблагоприятном длительном прогнозе и высокой вероятности развития злокачественной лимфомы [13].

Распространенным «почечным» проявлением криоглобулинемического васкулита является мембранопролиферативный гломерулонефрит [13, 31, 142], который ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, высокой смертностью [13]. Явления нефропатии на момент подтверждения диагноза СК диагностируют у 20 % пациентов, при дальнейшем динамическом наблюдении через несколько лет этот показатель возрастает до 35-60 % [13]. Клинически гломерулонефрит, ассоциированный с криоглобулинемическим васкулитом, может протекать бессимптомно с наличием минимальных изменений в клиническом анализе мочи (микроскопическая гематурия, протенинурия с сохраненной или незначительно сниженной функцией почек). В тоже время поражение почек может прогрессировать до манифестного нефрита (20 – 25 %), нефротического синдрома (20 %) и терминального поражения почек (10 – 33 %) [13]. Гистологически в почках обнаруживаются капиллярные тромбозы, преципитированные криоглобулины, диффузное отложение IgM в капиллярных петлях [13, 173, 214]. Учитывая значимое влияние мембранопролиферативного гломерулонефрита на заболеваемость и смертность, международная группа экспертов-нефрологов Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) разработала специальное руководство, раскрывающее связь между патологией почек и HCV-инфекцией, в котором рекомендуется обследовать всех пациентов с ХБП на инфицированность HCV [110].

Диагностика СК основывается на данных клинико-лабораторных исследований с определением уровня криоглобулина, сывороточного белка, глобулинов, комплемента, маркеров инфицирования HCV, клинического анализа мочи.

В 2002 г. C. Ferri et al. предложили использовать следующие диагностические критерии СК, которые остаются правомочными и в настоящее время (табл. 6.1).

Таблица 6.1.

Диагностические критерии СК (по C. Ferri et al., 2002 [73])

Критерии	***Большие***	***Малые***
Серологические	Смешанные крио-глобулины Низкий комплемент С4	РФ+ HCV+ HBV+
Патологические	Лейкоцитокластический васкулит	Инфильтраты клона В-клеток
Клинические	Пурпура	Хронический гепатит Мембранопролиферативный гломерулонефрит Периферическая нейропатия Язвы кожных покровов

Согласно C. Ferri, выделяют окончательную, неполную или возможную, а также эссенциальную или вторичную СК (табл. 6.2).

6.2. В-клеточная неходжкинская лимфома

Установлено, что риск развития В-клеточной НХЛ у HCV-инфицированных пациентов со СК в 35 раз превышает таковой в общей популяции [31].

Результаты американского популяционного исследования, проведенного на протяжении 2013-2020 гг., подтверждают высокую распространенность НХЛ у HCV-инфицированных больных [8]. На протяжении всего периода наблюдения в когорте пациентов с HCV (n = 129 970) диагностировали 940 случаев НХЛ, тогда как в контрольной группе, сопоставимой по полу и возрасту (n = 37 961 970), зафиксировали 107 480 случаев НХЛ (ОШ 2,6; 95% ДИ 2,4-2,7) [8]. Исследователи констатировали положительную статистическую взаимосвязь между инфицированием HCV и развитием хронической лимфоцитарной лейкемии, фолликулярной лимфомы, лимфоплазматической лимфомы, диффузной В-клеточной лимфомы, лимфомы Беркетта, НХЛ, первичной кожной Т-клеточной лимфомы [8].

Подобная взаимосвязь подтверждена в исследовании случай-контроль, проведенном в восточной Африке [103]. Исследователи анализировали распространенность коморбидной патологии в когорте больных НХЛ (n = 117) по сравнению с контрольной группой (n = 115). Оказалось, что 7,7 % пациентов страдали HCV-инфекцией, а инфицированность этим вирусом оказалась ассоциирована с возникновением НХЛ (ОШ 4,82; 95 % ДИ 1,52 – 15,29) [103].

Статистически значимую взаимосвязь между инфицированием HCV и диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ) подтверждают результаты еще одного ретроспективного исследования [145], причем авторы подчеркивают большую вероятность развития ДВКЛ у HCV-положительных больных по сравнению с НХЛ [145].

Таблица 6.2.

Классификация СК по (по C. Ferri et al., 2002 [73])

Окончательная СК	Наличие в сыворотке смешанных криоглобулинов (± низкий комплемент С4) ± пурпура ± лейкоцитокластический васкулит *или* Наличие в сыворотке смешанных криоглобулинов (± низкий комплемент С4) ± 2 малых клинических симптома ± 2 малых серологических/ патологических признака
«Неполная» или «возможная» СК	Наличие в сыворотке смешанных криоглобулинов или низкого комплемента С4 ± 1 малый клинический симптом ± 1 малый серологический признак ± патологические признаки *или* Пурпура и/или лейкоцитокластический васкулит ± 1 малый серологический признак ± патологические признаки *или* Два малых клинических симптома ± 2 малых серологических признака ± патологические признаки
«Эссенциальная» или «вторичная» СК	Наличие или отсутствие доказанных заболеваний (инфекционных, аутоиммунных или неопластических) на момент постановки диагноза

В систематическом обзоре, представленном в 2015 г., зафиксирована значимая корреляционная связь между инфицированием HCV и развитием В-клеточной НХЛ в странах, где распространенность HCV превышает 10 %, а также высокий риск внутрипеченочной холангиокарциномы и рака поджелудочной железы [74]. Авторы еще одного метаанализа подтверждают прямую зависимость между HCV и развитием НХЛ, подчеркивая: «Наилучшим доказательством этого факта является ответ НХЛ на проведение специфической противовирусной терапии» [170]. В другом систематическом обзоре и метаанализе, опубликованном уже в 2019 г. и основанном на анализе данных 58 исследований, получены подобные данные: в 27 трайлах констатирована взаимосвязь между HCV и В-клеточной НХЛ (ОШ 3,36; 95 % ДИ 2,40 – 4,72; $p < 0,00001$), в 13 исследованиях – зависимость между достижением устойчивого вирусологического ответа (УВО) и выживаемостью без прогрессии заболевания у больных В-клеточной НХЛ (ОШ 9,34; 95 % ДИ 4,90 – 17,79; $p < 0,00001$) [134]. В 13 трайлах констатирована взаимосвязь между HCV-инфицированием и развитием внутрипеченочной холангиокарциномы (ОШ 3,95; 95 % ДИ 2,25 – 6,94; $p < 0,00001$), в 5 исследованиях – зависимость между HCV и формированием аденокарциномы поджелудочной железы (ОШ 1,60; 95 % ДИ 1,25 – 2,04; $p = 0,0002$) [134].

Патогенез HCV-индуцированной В-клеточной лимфомы является достаточно сложным и многоступенчатым процессом. В настоящее время ученые представляют его следующим образом. Как известно, HCV является лимфотропным вирусом и его свойство реплицироваться в периферических мононуклеарах рассматривается в качестве основополагающего фактора развития лимфопролиферативных и иммунных заболеваний. Подавляющее большинство ученых единогласно подчеркивают значимость длительной антигенной стимуляции HCV в возникновении и усугублении пролиферации клонов В-клеток [20, 134].

Первым этапом на пути формирования различных HCV-аутоиммунопатий считается связывание поверхностного белка E2 HCV с молекулой CD81, расположенной на поверхности В-лимфоцита (рис. 6.4) [20]. CD81 является составной частью иммунного комплекса, в состав которого также входят CD21, CD19 и Leu13. Этот комплекс способен снизить порог активации В-клеток, связывая в единое целое процессы антиген-специфического распознавания и CD21-опосредованного распознавания комплемента. На фоне длительной и сильной антигенной стимуляции В-клетки накапливают генетические повреждения за счет присущей им геномной нестабильности во время рекомбинаций и/или соматических гипермутаций, опосредуемых ферментом деаминазой, индуцируемой активацией [20]. В следствие этих процессов происходят аберрации ДНК, что, в свою очередь, обуславливает увеличение экспрессии генов иммуноглобулинов и потенциальных онкогенов (рис. 6.4).

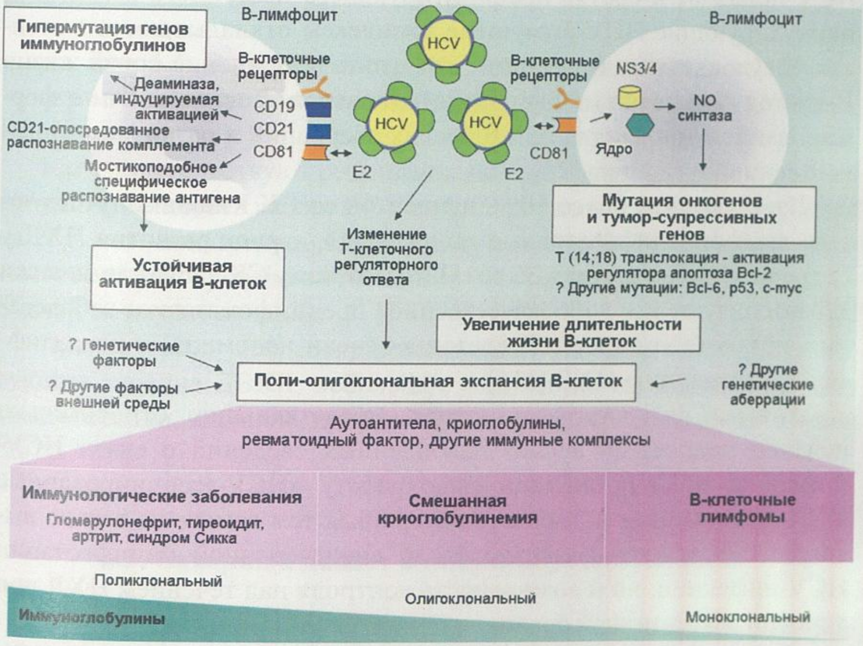


Рис. 6.4. Патогенез развития В-клеточной лимфомы и СК у HCV-инфицированных больных (по C. Bunchorntavakul et al., 2018 [20]).

Помимо перечисленных механизмов, в развитии СК особое внимание уделяют мутагенному действию HCV, которое этот патоген самостоятельно оказывает на гены организма хозяина [20]. Экспрессия ядерного протеина HCV и неструктурного протеина 3 (NS3) ассоциированы с индукцией синтазы оксида азота (NOS), повреждением ДНК и последующими мутациями онкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста. Считается, что сама экспрессия ядерного белка HCV способна запускать пролиферацию В-клеток и увеличивать продолжительность их жизни за счет возрастания концентрации ИЛ-10 и белка протоонкогена Bcl-2, ингибирующие процессы апоптоза [20].

Длительная активация В-лимфоцитов обуславливает синтез большого количества разнообразных антител, включая криопреципитирующие и некриопреципитирующие иммунные комплексы, которые в последствие дают толчок развитию различных аутоиммунных заболеваний. В условиях высокой вирусной нагрузки РНК HCV попадает в состав преципитирующего иммунного комплекса; циркулирующие HCV-иммунные комплексы откладываются в стенках сосудов, вызывая развитие васкулита. Продление срока жизни В-клеток связывают с еще одним негативным последствием – формированием множества генетических аберраций и развитием злокачественной лимфомы [20].

Известно, что более 10 % пациентов со СК имеют сопутствующие лимфопролиферативные заболевания, а риск развития НХЛ у больных СК возрастает в 35 раз [116]. Поэтому СК часто клинически характеризуют как доброкачественное прелимфоматозное заболевание, при котором клоны В-клеток в печени напоминают низкодифференцированную НХЛ [116].

Авторы литературного обзора, представившие относительно недавно подробный анализ накопленных сведений о связи HCV-инфекции и НХЛ, назвали свою работу «HCV-ассоциированные НХЛ: бесконечная история», подчеркивая тем самым не только высокую вероятность развития такой внепеченочной манифестации HCV-инфекции, но и возможность контроля над течением НХЛ при условии эффективной эрадикации вируса [171].

Считается, что развитие В-клеточной лимфомы у больных HCV ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. К подобному выводу пришли исследователи под руководством Y. Tsai [207]. Среди 206 взрослых больных ДВКЛ 10,7 % пациентов оказались инфицированы HCV. По сравнению с HCV-отрицательными пациентами, в группе HCV-положительных больных чаще регистрировали снижение уровня тромбоцитов (p = 0,029), увеличение селезенки (p = 0,026) и печени (p = 0,029). HCV-инфицированные пациенты переносили значительно меньше курсов химиотерапии ДВКЛ в связи с высоким уровнем заболеваемости и смертности (p = 0,048), при этом показатель общей выживаемости у HCV-положительных больных ДВКЛ был достоверно меньше (p = 0,049) (рис. 6.5) [207].

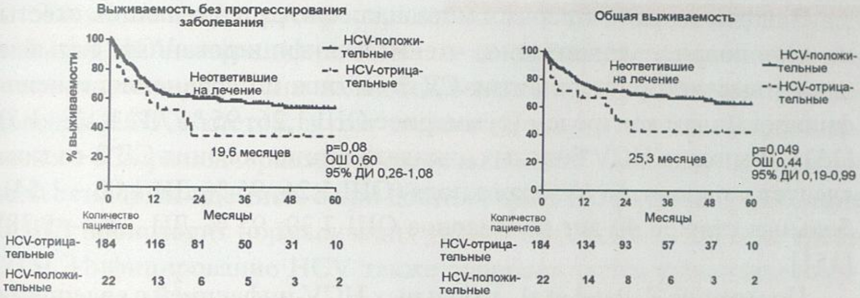


Рис. 6.5. Выживаемость HCV-инфицированных и HCV-отрицательных больных ДВКЛ (по Y. Tsai et al., 2021 [207]).

Как свидетельствуют результаты логистической регрессии, общая продолжительность жизни HCV-инфицированных пациентов с ДВКЛ на 25,3 мес. меньше, чем HCV-отрицательных [207]. Подобная зависимость зафиксирована в отношении прогрессии выживаемости, свободной от неудач лечения.

Предикторами неблагоприятного прогноза признаны прогрессирующее течение ДВКЛ, небольшое количество пройденных циклов химиотерапии, наличие признаков токсического поражения печени [207].

6.3. Сахарный диабет и инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность, метаболический синдром и СД 2-го типа часто диагностируют у пациентов с хронической HCV-инфекцией. В 2010 г. явления инсулинорезистентности отмечали у 32 – 70 % больных, признаки метаболического синдрома констатировали у 26 – 51 % пациентов, а распространенность СД 2-го типа у лиц с хронической HCV-инфекцией оценивали в 14 – 50 % [101].

В настоящее время высокий риск развития СД у больных HCV-инфекцией уже ни у кого не вызывает сомнений. На протяжении нескольких десятилетий накоплено настолько значительное количество данных доказательной медицины, что рассматривать этот вопрос можно, оперируя результатами систематических обзоров и метаанализов.

В одном из самых первых метаанализов, раскрывающих ответы на этот вопрос, установлено, что HCV-инфицированные больные имеют высокий риск развития СД 2-го типа по сравнению с неинфицированным контролем (суммарное ОШ 1,26; 95 % ДИ 1,17 – 1,7) [151]. В когорте HCV больных, ожидать возникновения СД 2-го типа следует у пациентов мужского пола (ОШ 1,26; 95 % ДИ 1,03 – 1,54), больных старше 40 лет (суммарное ОШ 7,39; 95 % ДИ 3,82 – 9,38) [151].

По мнению S. Patel et al., у больных HCV-инфекцией с явлениями инсулинорезистентности высока вероятность развития выраженного фиброза печени (относительный риск, ОР 2,16; 95 % ДИ 1,52 – 3,06), наиболее сильно эта взаимосвязь выражена у носителей 1-го генотипа вируса (ОР 2,16; 95 % ДИ 1,52 – 3,06) [160].

В метаанализе, основанном на данных 33 исследований, доказана тесная взаимосвязь между HCV-инфекцией и возрастанием риска развития СД 2-го типа независимо от тяжести поражения печени, особенно у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом [63]. Вероятность развития СД оказалась выше у больных циррозом по сравнению с лицами, страдающими хроническим гепатитом, а распространенность HCV-инфекции у больных СД 2-го типа превышала таковой показатель у пациентов, не имеющих данной метаболической патологии [63].

Подобные результаты получены в еще одном метаанализе. Достижение УВО оказалось ассоциировано со снижением смертности от внепеченочных причин (ОШ 0,44; 95 % ДИ 0,28 – 0,67) по сравнению пациентами, не достигшими УВО [30]. В ходе последующего динамического наблюдения после достижения УВО констатировали снижение выраженности инсулинорезистентности (ОШ 0,42; 95 % ДИ 0,33 – 0,53) и формирование значимого протективного эффекта в отношении распространенности СД (ОШ 0,34; 95 % ДИ 0,21 – 0,56) [30].

Систематический обзор, основанный на результатах 34 статей с общим количеством больных 646 228 человек, из которых 66 436 страдали HCV-инфекцией, констатировал высокую распространенность СД 2-го типа в азиатских странах при инфицировании HCV – 19,0 % (95 % ДИ 15,6 % – 22,9 %; данные 19 исследований) и возрастание риска развития этой метаболической патологии (ОШ 1,58; 95 % ДИ 1,28 – 1,94) по сравнению с HCV-отрицательными пациентами [225].

Такую высокую распространенность метаболических нарушений при HCV-инфекции связывают со значимой ролью липидов в репликации вируса: они являются важными посредниками проникновения HCV в клетки, в том числе гепатоциты. Авторы систематического обзора подчеркивают, что течение HCV-инфекции ассоциировано с гиперлипидемией, а при достижении УВО на фоне применения ПППД происходит нормализация уровня липидов в сыворотке крови [213]. Инфицирование HCV также сопровождается развитием инсулинорезистентности, стеатоза печени, атеросклероза, ССЗ [213].

В еще одном метаанализе изучалось влияние эрадикации HCV посредством ПППД на показатели углеводного обмена: исследователи констатировали значительное улучшение концентрации гликозилированного гемоглобина (-45 %; 95 % ДИ от -0,60 до -0,30 %; $p < 0,001$) и уровня гликемии натощак (-22,03 мг/дл; 95 % ДИ от -41,61 до -2,44 мг/дл; $p = 0,03$) после успешного клиренса вируса [35].

В одном из сетевых метаанализов оценивали риск формирования СД в зависимости от стадии HCV-инфекции: хроническая HCV-инфекция без цирроза печени, HCV-индуцированный компенсированный цирроз, HCV-индуцированный декомпенсированный цирроз, УВО на фоне проведенной противовирусной терапии; полученные данные сопоставляли с результатами, полученными у представителей контрольной группы [42]. Исследователи доказали, что вероятность возникновения СД 2-го типа минимальна у пациентов контрольной группы (ОШ 0,60; 95 % ДИ 0,47 – 0,78) по сравнению с больными хроническим HCV-гепатитом, тогда как наличие цирроза печени существенно увеличивает этот риск (ОШ 1,90; 95 % ДИ 1,60 – 2,26) [42]. Высокий риск развития СД 2-го зафиксирован у HCV-инфицированных пациентов в отличие от контрольной группы и выздоровевших больных, при этом наибольший риск задокументирован у больных декомпенсированным циррозом (ОШ 3,84; 95 % ДИ 2,01 – 7,34), пациентов с доказанным клиренсом HCV (ОШ 3,17; 95 % ДИ 1,49 – 6,73), хроническим HCV-гепатитом (ОШ 2,21; 95 % ДИ 1,24 – 3,94) по сравнению с контролем [42].

К факторам, ассоциированным с развитием СД 2-го типа, относят высокий индекс массы тела, пожилой возраст, мужской пол, отягощенный семейный анамнез по СД [102].

Патогенез формирования инсулинорезистености и СД на фоне хронической HCV-инфекции условно подразделяют на три одновременно протекающих процесса, которые синергично друг другу обуславливают нарушение метаболизма глюкозы и развитие резистентности к инсулину (рис. 6.6).

С одной стороны, инсулинорезистентность может быть следствием HCV-индуцированного фиброза и цирроза печени. С другой стороны, HCV непосредственно влияет на чувствительность к инсулину посредством синтеза специфических провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО и адипокинов, что способствует нарушению инсулиновой сигнализации через активацию специфических белков (супрессор цитокиновой сигнализации-1 (SOCS-1) и SOCS-3), которые оказывают ингибирующее влияние на сигнальные пути инсулина [102]. Рост концентрации ФНО способствует снижению регуляции субстрата-1 инсулинового рецептора и стимуляции липолиза, что приводит к увеличению пула свободных жирных кислот [102]. Еще одним значимым фактором в развитии дефектов инсулиновой сигнализации с последующим развитием инсулинорезистентности и стеатоза печени является излишняя масса тела, вернее, избыток провоспалительных адипоцитокинов (адипонектин, лептин, резистин, висфатин, васпин, апелин, ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-8) [102].

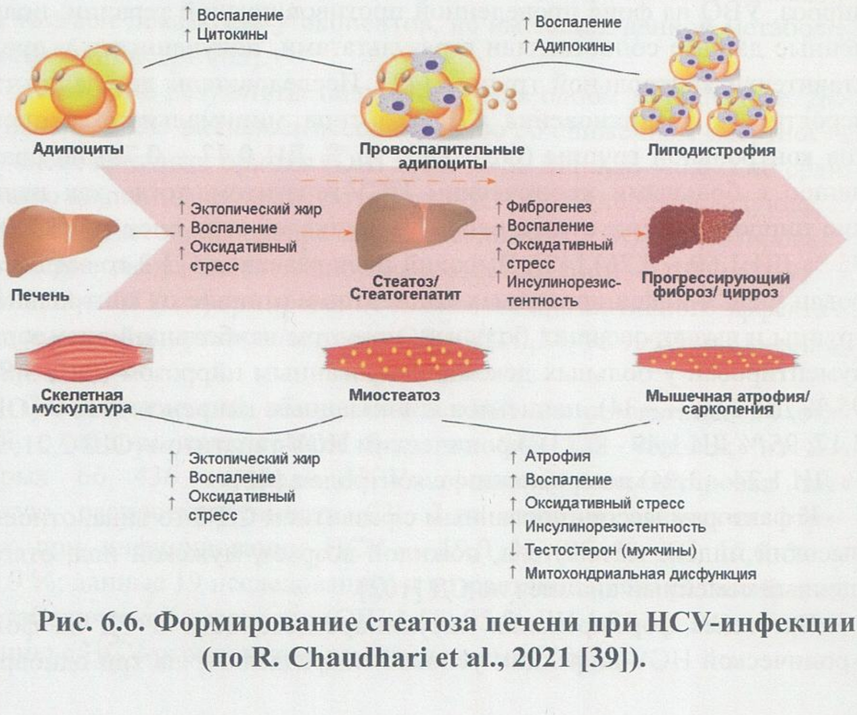


Рис. 6.6. Формирование стеатоза печени при HCV-инфекции (по R. Chaudhari et al., 2021 [39]).

В тоже время в их формировании большую роль отводят нарушению метаболизма глюкозы и липидов (рис. 6.7). HCV способствует дисрегуляции липидного обмена за счет изменения пути высвобождения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что является одним из основополагающих механизмов развития стеатоза печени, дислипидемии [39]. Свойство HCV модулировать липидный обмен и влиять на синтез насыщенных жирных кислот посредством регулирования активности ферментов, участвующих в синтезе липидов, имеет большое значение в нарушении липидного обмена.

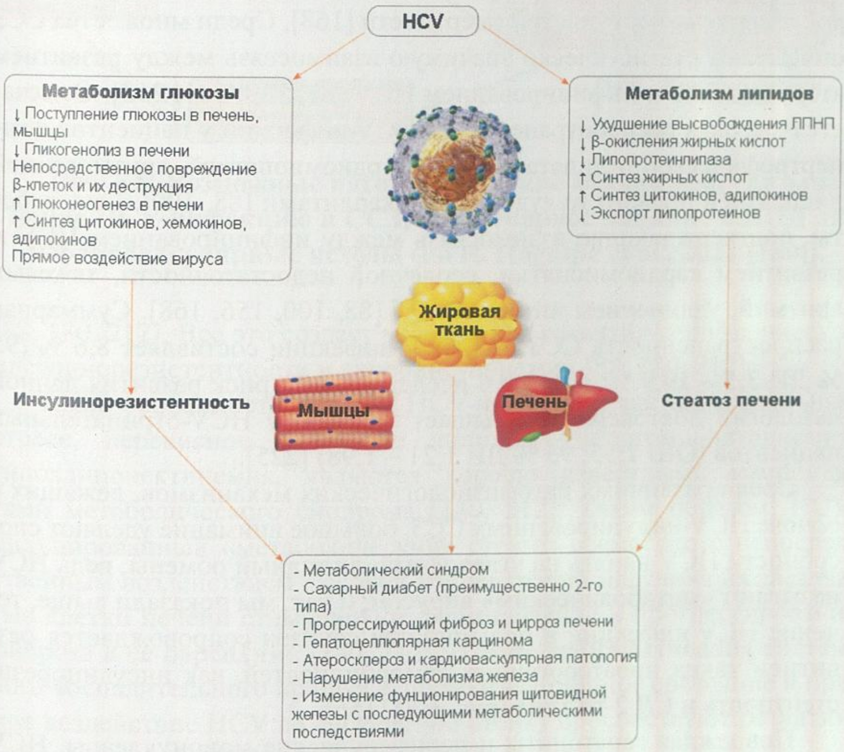


Рис. 6.7. Влияние HCV-инфекции на метаболизм глюкозы и липидов (по R. Chaudhari et al., 2021 [39]).

Механизм, с помощью которого HCV провоцирует нарушение метаболизма глюкозы, приводящее к развитию СД 2-го типа, продолжает изучаться. Основными вехами в дисрегуляции углеводного обмена считают снижение регуляции рецепторов транспортера глюкозы-2, уменьшение поглощения глюкозы печенью, подавление SOCS-3 и усиление глюконеогенеза в печени, что в итоге приводит к усилению эндогенного производства глюкозы и росту гликемии [39].

6.4. Кардиоваскулярные проявления HCV-инфекции

Современные литературные данные рассматривают хроническую HCV-инфекцию в качестве независимого фактора риска развития субклинических и клинически манифестных ССЗ [14, 101, 116], роста сердечно-сосудистой смертности [168]. Среди множества ССЗ описывают статистически значимую взаимосвязь между развитием атеросклероза и инфицированием HCV [88, 180, 181, 212]. Отмечается высокая распространенность HCV-инфекции у пациентов с гипертрофической и дилатационной кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка, миокардитами [88, 100]. Есть работы, подтверждающие взаимосвязь между инфицированием HCV и развитием кардиомиопатии, сердечной недостаточности, тяжелых аритмий, удлинением интервала QT [88, 100, 156, 168]. Суммарная распространенность ССЗ при HCV-инфекции составляет 8,6 % (95 % ДИ 3,5 – 19,9 %; данные 6 исследований), риск развития данной патологии достоверно превышает таковую у HCV-отрицательных пациентов (ОШ 1,55; 95 % ДИ 1,21 – 1,98) [225].

Среди различных патофизиологических механизмов, лежащих в основе HCV-индуцированных ССЗ, большое внимание уделяют способности HCV влиять на углеводный, липидный обмены, ведь HCV называют «метаболическим» вирусом, и как, мы показали выше, течение HCV-инфекции в большинстве случаев сопровождается развитием таких проатерогенных коморбидностей, как инсулинорезистентность и СД 2-го типа (рис. 6.8) [156].

Повреждая гепатоциты и периферические мононуклеары, HCV провоцирует повышение уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α, С-реактивный белок) и усиливает дисбаланс между противо- и провоспалительными цитокинами (ФНО-α/ ИЛ-10, ИЛ-6/ ИЛ-10) [88, 180, 212]. Еще одним значимым аспектом повреждающего действия HCV является непосредственная инвазия вируса в артериальную стенку; проатерогенные свойства патогена инициируют воспалительный процесс в эндотелии

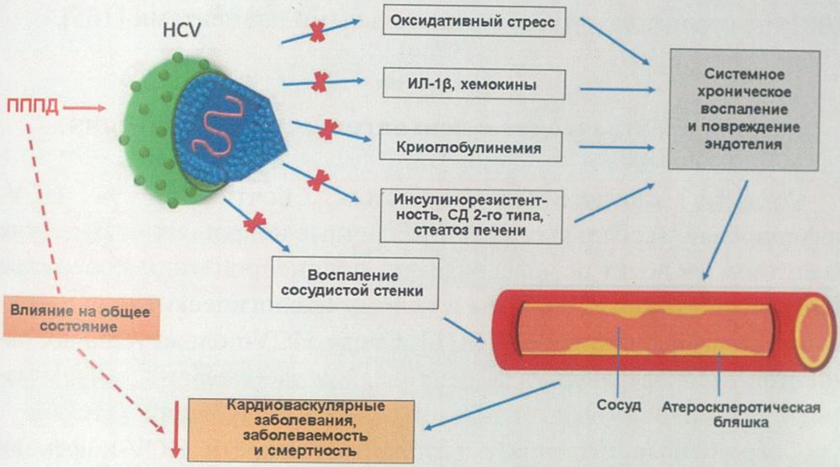


Рис. 6.8. Возможные патогенетические механизмы, связывающие HCV-инфекцию и ССЗ; благотворное влияние ПППД на кардиоваскулярные исходы (по H. Roguljic et al., 2021 [180]).

[88, 180, 212]. Все это создает условия для развития периферической инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [88, 180, 212].

Такие особенности течения HCV-инфекции, как окислительный стресс, перекисное окисление липидов, гипергомоцистеинемия, гипоадипонектинемия, являются хорошо известными компонентами метаболического синдрома [180, 212]. Таким образом, HCV-индуцированный «метаболический» стеатоз совместно с непосредственным воздействием высоких концентраций инсулина на звездчатые клетки печени стимулируют формирование и прогрессирование фиброза в ее паренхиме [180, 212]. В тоже время активация системного воспалительного процесса, прокоагуляционное состояние и прямое воздействие HCV на сосудистую стенку способствуют развитию атеросклероза [180, 212].

Теоретически можно предположить, что наличие HCV-индуцированных ССЗ негативно скажется на прогнозе для жизни. Точные сведения, освещающие ответ на данный вопрос, приводят S. Petta et al. в выполненном ими метаанализе 22 обсервационных исследований [165]. Ученые зафиксировали высокий риск кардиоваскулярной смертности у HCV-инфицированных больных (ОШ 1,65; 95 % ДИ 1,07 – 2,56; p = 0,02), а также формирования атеросклеротических бляшек в каротидных сосудах (ОШ 2,27; 95 % ДИ 1,76 – 2,94; $p < 0{,}001$) по сравнению с HCV-отрицательными пациентами [165].

6.5. Неврологические и психиатрические проявления

Согласно статистическим данным, почти 50 % HCV-инфицированных больных имеют различные нейропсихиатрические симптомы, включая периферическую полинейропатию, поражение центральной нервной системы и нейропсихологические/психиатрические проявления (рис. 6.9) [116]. Среди HCV-положительных пациентов распространенность психических заболеваний и наркомании достоверно превышает таковой в общей популяцией [116].

Современные сведения о распространенности HCV-инфекции среди больных тяжелыми психическими заболеваниями, представленные в метаанализе, основанном на данных 230 статей, свидетельствуют о достаточно высоком уровне инфицированности этим гепатотропным вирусом: показатель распространенности HCV в рассматриваемой когорте составляет 8,0 % (95 % ДИ 6,0 – 9,0 %) [19]. Распространенность HCV-инфекции по данным подгруппового анализа проспективных исследований (n = 9 015) составила 8,0 % (95 % ДИ 5,0 – 11,0 %), подобный результат получен при анализе ретроспективных (n = 289 247) исследований: 8,0 % (95 % ДИ 6,0 – 10,0 %) [19]. Распространенность HCV-инфекции у пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями в 3-11,3 раза превышает аналогичный показатель в контрольной группе [19].

Относительно высокую распространенность HCV-инфекции среди больных психоневрологическими заболеваниями частично объясняют поведенческими особенностями лиц, которые страдают психиатрическими расстройствами, ассоциированными с инфицированием HCV [152]. Однако на протяжении последних нескольких лет точка зрения ученых претерпела некоторые изменения: высказываются мнения, что высокая распространенность нейропсихиатрических симптомов не зависит от отягощенного анамнеза по психическим заболеваниям или особенностей поведения [119]. Приверженцы этой гипотезы учитывают доказанный факт амплификации HCV РНК в тканях головного мозга, спинномозговой жидкости, что подтверждает активную репликацию вируса в указанных тканях [119].

Рис. 6.9. Возможные связи между HCV-инфекцией и поражением нервной системой (по R. Moretti et al., 2021 [149]).

Кроме того, HCV обнаружен в астроцитах и макрофагально-микроглиальных клетках [131]; при этом экспериментальные попытки непосредственного инфицирования астроцитов сопровождались развитием прямой нейротоксичности за счет значительного усиления синтеза ИЛ-18, а активация Toll-подобных рецепторов в дендритных клетках приводила к ретракции отростков нейронов [161]. Микроструктурные и функциональные изменения в сером веществе коры головного мозга и базальных ганглиях описывают в виде ранних проявлений HCV-инфекции [11].

Помимо вовлечения в патологический процесс нейронов, астроцитов, нейроглии, сообщается о поражении эндотелиальных клеток микрососудов, развитии воспалительной реакции [11]. Воздействие на липопротеины и их рецепторы рассматривается в качестве одного из возможных объяснений способности HCV поражать нервные клетки и инициировать когнитивное снижение [11]. Нейровизуализирующие методы исследований позволяют достоверно идентифицировать изменения, происходящие в центральной и периферической нервной системах, предоставляя точные данные о состоянии нервной ткани [197]. Поражение мелких сосудов, церебральных артериол возможно вследствие явлений СК, которая провоцирует возникновение окклюзивной церебральной васкулопатии [68]. Эти данные свидетельствуют о способности вируса оказывать непосредственное цитопатогенное действие на нейроны, астроциты и инициировать возникновение различной клинической психоневрологической симптоматики (рис. 6.9).

Спектр цереброваскулярных проявлений HCV-ассоциированного поражения головного мозга достаточно широк: инсульт, транзиторная ишемическая атака, лакунарный синдром, кровотечение [68].

Недавно опубликованный систематический обзор утверждает, что наиболее распространенными HCV-индуцированными неврологическими проявлениями являются снижение внимания, концентрации, скорости обработки информации, памяти, беглости речи и управляющих функций [11, 38]. Депрессия, хроническая усталость и другие нейропсихиатрические симптомы влияют на качество жизни пациентов с HCV-инфекцией [11, 15, 38]. Несмотря на то, что подавляющее большинство ПППД хорошо переносится, рекомендация по оценке психического состояния до назначения противовирусного лечения остается актуальной, т.к. риск развития психического расстройства или усугубления депрессии выше у пациентов с изначальными психоневрологическими расстройствами [116]. Одной из самых характерных жалоб HCV-больных является появление и прогрессирование усталости: она беспокоит 50 – 67 % больных до назначения противовирусной терапии является предиктором снижения качества жизни [15, 116]. Когнитивное снижение достаточно типично при прогрессирующем течении HCV-инфекции, а также на терминальных стадиях заболевания, при развитии выраженного фиброза или цирроза печени [15, 116]. Помимо депрессии, тревожности и усталости, течение HCV ассоциируется с социальной маргинализацией, ухудшением интимных и семейных отношений, снижением чувства благополучия, гневом, неадекватными стратегиями по преодолению жизненных трудностей [146].

По данным одного из первых метаанализов, риск развития инсульта и цереброваскулярной смерти у HCV-инфицированных больных превышает таковой у HCV-негативных пациентов (суммарный ОШ 1,97; 95 % ДИ 1,64 – 2,30) [97]. В этом же метаанализе особое внимание уделялось рассмотрению возможных патогенетических механизмов HCV-ассоциированного инсульта. Авторы зафиксировали положительную взаимосвязь между HCV и атеросклерозом каротидных сосудов, ССЗ, особенно в когорте пациентов с СД 2-го типа [97]. Ученые объясняют отмеченную зависимость обнаружением РНК HCV, репликацией вируса в атеросклеротических бляшках каротидных сосудов [5, 17]. HCV-индуцированное локальное воспаление, сопровождающееся повреждением митохондрий и синтезом провоспалительных цитокинов, является одним из ключевых факторов нестабильности атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге приводит к ее разрыву и развитию тромбоэмболии [116, 210]. По данным другого, более нового метаанализа, риск цереброваскулярных заболеваний у HCV-инфицированных больных (ОШ 1,30; 95 % ДИ 1,10 – 1,55; $p = 0,002$) значительно превышает таковой у HCV-отрицательных пациентов [165]; причем вероятность возникновения цереброваскулярной патологии достоверно выше у больных, страдающих СД (> 10 %) или артериальной гипертонией (> 20 %; ОШ 1,71; 95 % ДИ 1,32 – 2,23; $p < 0,001$ в обоих случаях) [165].

6.6. HCV-ассоциированное поражение почек

Систематический обзор и метаанализ 40 исследований (n = 4 072 867), опубликованный в 2018 г., подтвердил взаимосвязь между наличием антител к HCV и возрастанием распространенности ХБП (ОШ 1,54; 95 % ДИ 1,26 – 1,87; $p < 0{,}001$) [67]. Согласно результатам последнего систематического обзора, распространенность ХБП у HCV-инфицированных больных составляет 9,2 % (95 % ДИ 5,0 – 16,2 %; данные 7 исследований), что сопровождается достоверным повышением риска развития этой патологии (ОР 1,98; 95 % ДИ 1,41 – 2,77) [225]. Распространенность ХБП выше среди пациентов с определяемой РНК HCV по сравнению с HCV-негативным контролем, сопоставимым по полу, возрасту, этнической группе или расовой принадлежности [13, 191].

Помимо таких традиционных факторов риска развития ХБП, как пожилой и старческий возраст, СД, артериальная гипертония, метаболический синдром, HCV-инфекция признана значимым фактором риска формирования патологии почек [67]. Распространенность сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м^2) среди HCV-позитивных пациентов колеблется в пределах 5,1 – 17,2 %, а распространенность почечной недостаточности, определенной по уровню сывороточного креатинина > 1,5 мг/дл или 132,6 мкмоль/л, составляет 4,8 % [31]. Пациентам с HCV-инфекцией свойственен высокий риск развития ХБП по сравнению с HCV-отрицательными больными [31]. Положительный серологический HCV-статус ассоциирован с высокой вероятностью возникновения протеинурии (ОШ 1,633; 95 % ДИ 1,29 – 2,05; $p = 0{,}001$) [67].

HCV-ассоциированное поражение почек клинически манифестирует мембранопролиферативным гломерулонефритом I-го типа, что связано с высокой распространенностью СК и криоглобулинемического васкулита (55 %) [31]. Другими формами HCV-ассоциированного поражения почек являются мембранопролиферативный гломерулонефрит без криоглобулинемии, мембранозная нефропатия и тубулоинтерстициальное повреждение, фокальный сегментарный гломерулосклероз, IgA-нефропатия, гепаторенальный синдром [31, 182, 191].

Криоглобулинемическая нефропатия на фоне HCV может прогрессировать в ХБП даже при отсутствии вышеперечисленных условий, что объясняют системным воспалительным процессом и повреждением сосудов (рис. 6.10).

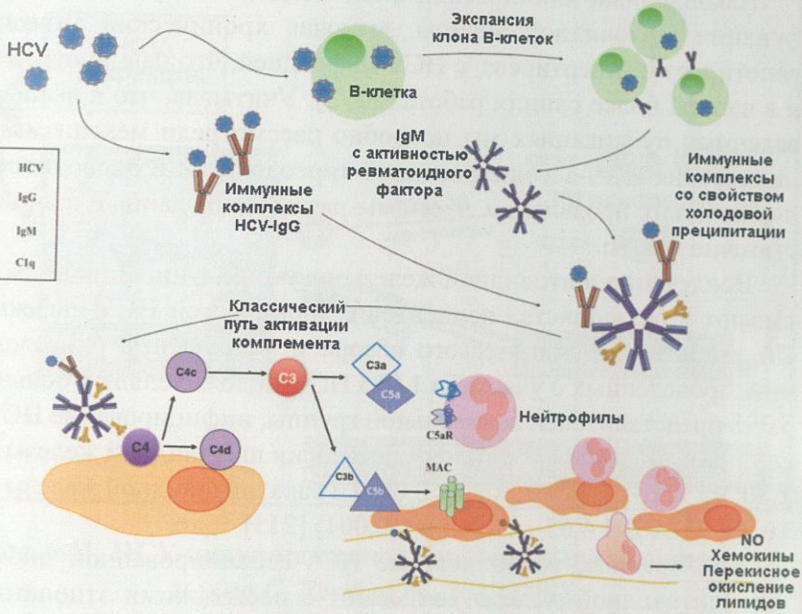


Рис. 6.10. Механизм HCV-индуцированной криоглобулинемической нефропатии (по A. Angeletti et al., 2019 [13]).

Инфицирование и проникновение HCV в В-клетки обуславливает экспансию клона В-клеток и синтез IgM с активностью РФ, которые связываются с IgG с последующим образованием иммунных комплексов. Последние обладают свойством холодовой преципитации в субэндотелиальном пространстве и мезанглии, где они провоцируют активацию комплемента [13]. Образование анафилатоксинов C3a и C5a приводит к активации иммунных клеток и отложению в эндотелии мембрано-атакующих комплексов, активирующих эндотелиальные клетки с провоспалительными свойствами [13].

Доказано, что сочетанное течение ХБП с HCV-инфекцией ассоциировано с неблагоприятным прогнозом для жизни, включая резкое снижение качества жизни и увеличение риска преждевременного летального исхода [89].

6.7. Патология щитовидной железы

Накопленный клинический опыт свидетельствует о связи дисфункции щитовидной железы, включая хронический тиреоидит, гипотиреоз и гипертиреоз, с HCV-инфекцией, что нашло отражение и в наших, более ранних работах [2, 3]. Учитывая, что в выше приведенных публикациях мы подробно рассмотрели механизмы возникновения HCV-ассоциированной тиреодопатии и особенности ее клинических проявлений, здесь мы рассмотрим данный вопрос достаточно кратко.

Вовлечение щитовидной железы в аутоиммунный процесс описывают у большинства пациентов с хронической HCV-инфекцией. По данным систематического обзора и метаанализа 6 исследований, проведенных с участием 1 925 HCV-положительных больных и 5 398 представителей контрольной группы, инфицирование HCV ассоциировано с риском развития патологии щитовидной железы (ОШ 1,80; 95 % ДИ 1,54 – 2,10; $p < 0,001$) и рака щитовидной железы (ОШ 16,36; 95 % ДИ 4,65 – 57,62; $p < 0,001$) [215].

Как правило, возникновение HCV-ассоциированной дисфункции щитовидной железы связывают с несколькими этиопатогенетическими механизмами. Согласно одной теории, под воздействием HCV в тиреоцитах активируется экспрессия гена CXCL10 и, соответственно, секреция CXCL10, в результате хемотаксиса последнего хемокина происходит активация Th1 лимфоцитов (рис. 6.11) [215].

Лимфоциты инфильтрируют паренхиму щитовидной железы, формируя лимфоидные фолликулы и провоцируя прогрессивное разрушение паренхимы и развитие фиброза [2, 3, 70]. Активация фиброгенеза сопровождается увеличением синтеза интерферон (ИФН)-γ и ФНО-α, которые по механизму «порочного круга» вновь индуцируют секрецию CXCL10 в тиреоцитах, где он вступает в реакцию преципитации с иммунными комплексами, осаждается на мембранах тиреоцитов и провоцирует развитие разнообразной аутоиммунной патологии щитовидной железы (как правило, аутоиммунного тиреоидита), которая может протекать как на фоне ее гипо-, гиперфункции, так и с сохраненным уровнем секреции тиреоидных гормонов [2, 3, 70, 72, 159].

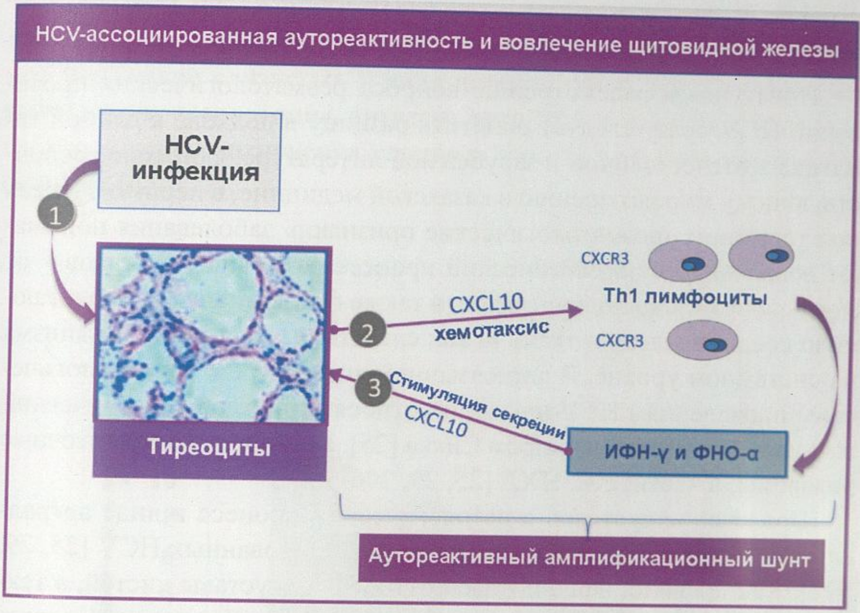


Рис. 6.11. HCV-индуцированное поражение щитовидной железы (по C. Ferri et al., 2017 [70]).

В ряде других работ делается акцент на увеличение синтеза антитиреоидных антител [116, 159], частота обнаружения которых колеблется в пределах 4-15 % [116]. Отмечается, что у больных HCV чаще выявляют повышение титра сывороточных антител к ТПО и тиреоглобулину по сравнению с общей популяцией [116]. Как правило, авторы подобных работ кроме рассмотрения механизма аутоиммунной агрессии подчеркивают роль непосредственного цитопатического воздействия самого HCV, изменения уровня экспрессии аутоантигенов, снижения устойчивости к HCV-индуцированной чрезмерной стимуляции иммунной системы, высвобождения провоспалительных цитокинов, инфицирования лимфатических клеток, хромосомных аберраций, изменения экспрессии антигенов или перекрестной реактивности между вирусными и тиреоидными антигенами [116, 159].

Подтверждение диагноза HCV-индуцированного аутоиммунного тиреоидита проводится на основании лабораторных данных и результатов ультразвукового исследования; как правило, без проведения пункции щитовидной железы [2, 3, 70, 72].

6.8. Ревматологические проявления

Приступая к рассмотрению вопроса ревматологических проявлений HCV, сразу следует отметить разницу в подходе к данной тематике в отечественной и зарубежной литературе. Согласно господствующему мировоззрению в казахской медицине, в первую очередь под термином «ревматологические признаки» заболевания понимают вовлечение в патологический процесс различных суставов – от моно-, олиго- и до полиартритов, а также фибромиалгию, прилегающую соединительную ткань и, как следствие, поражение организма на системном уровне. В англоязычной литературе к ревматологическим проявлениям HCV-инфекции относят криоглобулинемический васкулит [25, 29, 61], синдром Сикка [25], а порой даже В-клеточные лимфомы, в частности, НХЛ [25, 29, 206]

Вовлечение суставов в патологический процесс в виде артралгий отмечают у 6 – 20 % пациентов, инфицированных HCV [25, 29, 172]. Как правило, чаще поражаются мелкие суставы кистей, а также коленные суставы, позвоночные сочленения без явлений сопутствующего синовиита [25, 172]. В ряде случаев клиническая картина HCV-индуцированной артралгии напоминает ревматоидный артрит. Учитывая, что течение хронической HCV-инфекции сопровождается образованием множества аутоантител, в том числе РФ, дифференциальный диагноз артрита может быть несколько затруднен. Различить эти два состояния помогает отсутствие рентгенологических признаков синовиита [25, 29, 172, 206].

Течение HCV-инфекции не только провоцирует появление артралгий, фибро- и миалгий, но также приводит к изменению состава костной ткани. Оказывается, минеральная плотность костной ткани у HCV-инфицированных лиц значительно снижена по сравнению с HCV-отрицательными пациентами (рис. 6.12): соответственно, поясничный отдел позвоночника -1,5 vs -1,1, головка бедренной кости: -1,2 vs -1,0 ($p < 0,05$ в обоих случаях) [128].

Распространенность остеопоротических переломов крупных костей у HCV-инфицированных пациентов (11,3 ± 7,6 %) достоверно ($p < 0,001$) превышает таковой у HCV-негативных больных (9,0 ± 6,8 %); подобная зависимость зафиксирована в отношении риска развития остеопении и остеопороза (ОШ 1,8; 95 % ДИ 1,16 – 2,81; $p = 0,009$) [128].

Синдром Сикка в виде сухости глаз и полости рта диагностируют у 10 – 30 % HCV-инфицированных пациентов, тогда как более значимое поражение слизистых в виде полного синдрома Шегрена (ксерофтальмия, ксеростомия, антитела анти-SSA и анти-SSB, типичные гистологические изменения слюнных желез) отмечают всего у 5 % больных [25, 172].

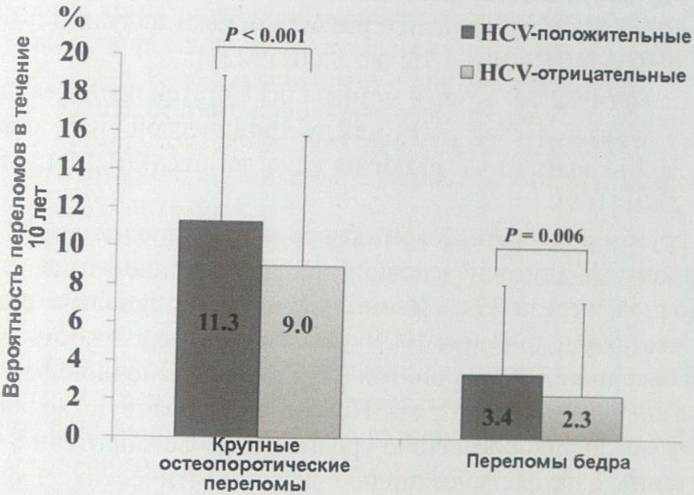


Рис. 6.12. Вероятность развития остеопоротических переломов у HCV-инфицированных пациентов (по M. Lin et al., 2019 [128]).

Формирование данных проявлений связывают с репликацией HCV в эпителиальных клетках слюнных желез и развитием хронического лимфоцитарного сиалоаденита [25, 172, 206].

6.9. Редкие внепеченочные проявления HCV-инфекции

В последние годы в прессе широко обсуждается вероятность развития разнообразных неопластических процессов на фоне хронической HCV-инфекции [167]. По данным международного национального обсервационного исследования T-COACH, среди пациентов, не достигших УВО, распространенность рака желудка значительно превышает таковой у пациентов, достигших УВО (соответственно, 0,10 % vs

0,03 % пациентов/год; p = 0,004) [96]. Подобная зависимость отмечена в отношении НХЛ: 0,08 % vs 0,03 % пациентов/год; p = 0,03) [96]. Риск развития рака желудка в когорте больных, не достигших УВО, достоверно выше по сравнению с лицами, достигшими УВО (ОШ 3,29; 95 % ДИ 1,37 – 7,93; p = 0,008) [96]. Аналогичные данные зафиксированы в систематическом обзоре 13 исследований (n = 7 027 546): констатирована положительная взаимосвязь между хронической HCV-инфекцией и развитием рака желудка (суммарное ОШ 1,88; 95% ДИ 1,28 – 2,76; p = 0,001) [221].

Систематический обзор и метаанализ 8 статей представил убедительные доказательства связи между хронической HCV-инфекцией и высокой вероятностью развития рака легких (ОР 1,94; 95 % ДИ 1,56 – 2,42) [169].

В другом систематическом обзоре констатирован высокий риск формирования внутрипеченочной холангиокарциномы и рака поджелудочной железы [74]. Данные другого метаанализа подтверждают, что инфицирование HCV увеличивает вероятность развития холангиокарциномы, как внутри-, так и внепеченочной формы этой неоплазии [199]. Заподозрить HCV-индуцированную холангиокарциному можно по повышению уровня альфа-фетопротеина, CA19-9, вовлечению в патологический процесс лимфатических узлов [199].

Систематический обзор 12 исследований, в которых приняли участие 46 561 HCV-инфицированных пациентов, приводит доказательства прямой взаимосвязи между хроническим HCV-гепатитом и развитием колоректальной аденомы (ОШ 1,53; 95 % ДИ 1,16 – 2,02), колоректального рака (ОШ 1,32; 95 % ДИ 1,08 – 1,61) [92]. Кроме того, сам факт инфицирования HCV, даже без развития гепатита, ассоциирован с высоким риском возникновения колоректальной аденомы (ОШ 1,48; 95 % ДИ 1,22 – 1,79) [92].

Тромбоцитопения считается одним из распространенных проявлений хронических заболеваний печени; относительно недавно описано развитие HCV-ассоциированной тромбоцитопении у больных HCV [95]. Согласно ретроспективному анализу медицинской документации 1 803 HCV-инфицированных больных, распространенность тромбоцитопении (< 100 × 10^9/л) в этой популяции составляет 11,86 %, а вероятность ее развития возрастает при наличии сопутствующей спленомегалии и цирроза печени [95]. Течение HCV-индуцированной тромбоцитопении может сопровождаться появлением аутоантител к гликопротеину IIb/IIIa [95].

Ключевые положения

- Естественное течение хронической HCV-инфекции ассоциируется с широким спектром внепеченочных проявлений. Качество доказательств, подтверждающих взаимосвязь между ними, различно.
- Доказана зависимость между HCV-инфекцией и возникновением таких лимфопролиферативных заболеваний, как лимфома, криоглобулинемический васкулит, СК, а также развитием депрессии, усталости, нейрокогнитивного снижения, синдрома Сикка, гипотиреоза, инсулинорезистентности, СД 2-го типа, острого коронарного синдрома, ХБП, хронического гломерулонефрита, поздней кожной порфирии, красного плоского лишая, синтезом большого количества разнообразных аутоантител.
- Вероятность формирования В-клеточной НХЛ у HCV-инфицированных пациентов с сопутствующей СК в 35 раз превышает таковой в общей популяции.
- Наиболее распространенным почечным проявлением HCV-инфекции является мембранопролиферативный гломерулонефрит; реже течение HCV сопровождается возникновением фокального сегментарного гломерулосклероза или мембранозного, пролиферативного гломерулонефрита.
- Редкими внепеченочными проявлениями HCV-инфекции являются такие неопластические заболевания, как рак желудка и легких, внепеченочная холангиокарцинома, рак поджелудочной железы, колоректальная аденома.

РАЗДЕЛ 7

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ HBV-ИНФЕКЦИИ: НЕОПУХОЛЕВЫЕ И НЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ МАНИФЕСТАЦИИ

7.1. Неопухолевые внепеченочные проявления HBV-инфекции

Выполнив обзор современных литературных данных, выложенных в открытом доступе, нам не удалось найти академические систематические полнотекстовые обзоры, посвященные внепеченочным проявлениям HBV-инфекции. Проанализировав доступные нам сведения, можно утверждать, что примерно у 20 % больных HBV развиваются такие внепеченочные проявления, как нодозный полиартериит, хронический гломерулонефрит, дерматит, артралгия, артрит, апластическая анемия и криоглобулинемический васкулит (рис. 7.1) [137, 211]. Ранее криоглобулинемический васкулит считали «эссенциальным» проявлением в связи с неизученной этиологией этого состояния, но после обнаружения HCV стало понятно, что большинство случаев васкулита является HCV- или HBV-ассоциированными [137].

Как мы указывали выше, в настоящее время криоглобулинемический васкулит рассматривают как иммуноопосредованный системный васкулит с поражением сосудов среднего или мелкого калибра. Смешанную криоглобулинемию диагностируют у 0,5 – 5,5 % больных HBV [137].

Ученые полагают, что HBV является потенциальным этиологическим фактором СК [147]. G. Monti и al. были одними из первых специалистов, сформулировавшими эту гипотезу на основании результатов ретроспективного анализа когорты больных эссенциальной криоглобулинемией (n = 717): HBsAg выявлен у 400 пациентов, в связи с чем распространенность HBsAg-инфицированных среди больных СК составила 5,5 % [147]. По данным более современного исследования, проведенного под руководством C. Mazzaro, распространенность HBsAg-положительных пациентов в когорте больных СК (n = 246) составляет 4,5 % [143]. В 45 – 100 % случаях HBV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит проявляется пальпируемой пурпурой на нижних конечностях, астенией, артралгией, выраженность которых варьируется от легкой до умеренной [137]. Вовлечение суставов при криоглобулинемическом васкулите характеризуется двухсторонним, симметричным поражением без деформации суставных поверхностей с преимущественным поражением коленных суставов и мелких суставов кистей [137]. Язвенные дефекты на кожных покровах возникают у 10 – 30 % HBsAg-инфицированных пациентов [137]. Синдром Сикка и феномен Рейно диагностируют у небольшого количества больных. Неврологические проявления HBV-инфекции, которые обнаруживают в 20-60 % случаев, варьируют от дистальной сенсорной полинейропатии до сенсорно-моторной полинейропатии [137]. Периферическая нейропатия проявляется болью в ногах, симметричной парестезией, тогда как двигательный дефицит развивается через несколько месяцев после возникновения сенсорных проявлений и затрагивает преимущественно нижние конечности [137].

Рис. 7.1. Внепеченочные проявления HBV-инфекции (по V. Virlogeux et al., [211]).

Подобно HCV-ассоциированному криоглобулинемическому васкулиту, наиболее распространенной почечной манифестацией HBV-инфекции является мембранопролиферативный гломерулонефрит I типа [137]. Его характерной клинической симптоматикой считается протеинурия нефротического генеза и микрогематурия, возникающие, как правило, одновременно с признаками почечной недостаточности. Согласно результатам одного небольшого исследования, в котором приняли участие 12 пациентов, страдающих HBV-ассоциированным мембранопролиферативным гломерулонефритом, протеинурию с нефротическим компонентом диагностировали у всех больных, а нарушение функции почек – у 75 % участников [125]. Гистологически мембранопролиферативный гломерулонефрит у HBV-инфицированных пациентов описывают как диффузную эндокапиллярную пролиферацию, утолщение и инфильтрацию гломерул значительным количеством моноцитов, полиморфных ядерных клеток [125]. В просвете капилляров обнаруживают PAS-позитивные гиалиновые тромбы, которые являются следствием формирования эндолюминальных тромбов за счет массивной преципитации криоглобулинов и отложения иммунных комплексов, содержащих антигены HBV [125]. В целом, поражение почек признано неблагоприятным прогностическим фактором для больных HBV-инфекцией [125].

Согласно результатам метаанализа шести клинических исследований (n = 1 034 773), фактором риска развития ХБП является HBV-инфекция: сОШ 1,41 (95 % ДИ 1,09 – 1,82; $p < 0,001$) [65]. Явления мембранозной нефропатии связывают с наличием антигена HBeAg, провоцирующего иммунологическое повреждение почек и возникновение мембранозной нефропатии, мембранопролиферативнвого гломерулонефрита, мезангиального пролиферативного гломерулонефрита [105].

В широкомасштабном популяционном исследовании, проведенном в 33 больницах, в котором приняли участие 265 086 пациентов, получены подобные данные о негативном влиянии HBV на функцию почек [111]. Сравнив функциональную активность почек у HBsAg-серопозитивных (n = 10 048) и HBsAg-серонегативных (n = 40 192) пациентов, авторы зафиксировали высокую распространенность снижения СКФ (< 60 мл/мин/1,73 м^2) и возникновения протеинурии по сравнению с контролем: соответственно, 3,3 % vs 2,6 % и 18,9 % vs 14,1 % (в обоих случаях $p < 0,001$) [111]. Кроме того, эта группа исследователей посредством многофакторного анализа определила независимые факторы риска снижения СКФ; ими оказались HBsAg-сероположительный статус, пожилой возраст, сывороточная концентрация альбумина, билирубина, анемия, гликозилированный гемоглобин [111]. Кроме того, наличие HBsAg признано независимым предиктором развития протеинурии наряду с пожилым возрастом, мужским полом, содержанием в сыворотке крови билирубина, белка, альбумина, гликозилированного гемоглобина [111]. Согласно результатам подгруппового анализа, HBsAg-серопозитивные мужчины в отличие от HBsAg-серопозитивных женщин имеют высокий риск значительного снижения скорости СКФ (менее 60 мл/мин/1,73 м^2) [111].

Данные последнего обзора литературы не подтверждают зависимость между инфицированием HBV и развитием внепеченочных проявлений заболевания (системного васкулита, криоглобулинемического васкулита, гломерулонефрита), но и появлением дерматологических изменений [23, 47, 139, 214]. Самыми распространенными кожными проявлениями HBV-инфекции являются узелковый полиартериит, СК, красный плоский лишай [47, 27]. У детей наиболее характерным дерматологическим проявлением HBV считается папулезный акродерматит или так называемый синдром Gianotti-Crosti с возникновением на коже незудящих, несливающихся, округлых папул [47].

Связь между инфицированием HBV и развитием НХЛ показана в нескольких исследованиях. Авторы одного систематического обзора восьми исследований предположили, что вакцинация от HBV может не только предотвратить развитие заболевание печени, но и косвенно уменьшить вероятность развития НХЛ [126].

HBV-индуцированное воспаление считают одним из основных этиологических факторов возникновения атеросклероза, который, в свою очередь, оказывает значимое влияние на тяжесть течения этого хронического инфекционного заболевания, создавая таким образом своеобразный порочный круг [175].

7.2. Неопластические внепеченочные проявления HBV-инфекции

Подавляющее большинство современных публикаций, посвященных внепеченочным проявлениям HBV-инфекции, констатируют высокую вероятность развития неопластической патологии различной локализации. Данный факт объясняют способностью вируса проникать в различные органы и системы и размножаться там: в ряде трайлов ДНК HBV обнаружена в различных внепеченочных тканях, в том числе в лимфатических узлах, поджелудочной железе, почках и желудке [53, 135].

В нескольких обсервационных исследованиях продемонстрирована зависимость между HBV-инфекцией и несколькими видами негепатоцеллюлярного рака [12, 132, 216]. В одном популяционном американском трайле доказана связь между HBV и высоким риском рака желчных протоков, НХЛ [132], в корейской работе – зависимость между хронической HBV-инфекцией и злокачественными опухолями крови (лимфома), раком желчных путей, молочных желез, щитовидной железы, легких и кожи [12], в китайской – между инфицированием HBV и НХЛ, раком поджелудочной железы, холангиокарциномой, раком желудка [216]. На примере одной из этих работ подчеркнем статистическую значимость указанных взаимосвязей: риск развития лимфомы у HBV-инфицированных мужчин составляет 1,53 (95 % ДИ 1,12 – 2,09), у женщин – 3,04 (95 % ДИ 1,92 – 4,82); рака желчевыводящих путей у мужчин – 2,59 (95 % ДИ 1,98 – 3,39), у женщин 1,71 (95 % ДИ 1,16 – 2,51) [12]. У HBV-инфицированных женщин увеличивается риск рака шейки матки (ОШ 1,49; 95 % ДИ 1,11 – 2,00), матки (ОШ 1,69; 95 % ДИ 1,09 – 2,61), молочной железы (ОШ 1,16; 95 % ДИ 1,02 – 1,32), щитовидной железы (ОШ 1,49; 95 % ДИ 1,28 – 1,74), легких (ОШ 1,79; 95 % ДИ 1,32 – 2,44), тогда как у HBV-инфицированных мужчин возрастает вероятность развития рака кожи (ОШ 5,33; 95 % ДИ 1,55 – 18,30) [12].

Относительно недавно в одном крупнейшем китайском проспективном когортном исследовании (The China Kadoorie Biobank prospective cohort), основанном на анализе данных 496 732 взрослых пациентов, зафиксирована статистически значимая взаимосвязь между инфицированием HBV и высоким риском развития рака желудка, толстой кишки и поджелудочной железы [196]. После продолжительного периода наблюдения (4,4 млн. человеко/ лет) оказалось, что HBsAg-серопозитивные участники (n = 15 355), имеют высокий риск развития ГЦК (ОШ 15,77; 95 % ДИ 14,15 – 17,57), рака желудка (ОШ 1,41; 95 % ДИ 1,11 – 1,80), колоректального рака (ОШ 1,42; 95 % ДИ 1,12 – 1,81), рака полости рта (ОШ 1,58; 95 % ДИ 1,01 – 2,49), рака поджелудочной железы (ОШ 1,65; 95 % ДИ 1,03 – 2,65) и лимфомы (ОШ 2,10; 95 % ДИ 1,34 – 3,31) по сравнению с HBsAg-серонегативными пациентами (n = 481 377) [196].

Результаты другого крупномасштабного исследования случай-контроль, в котором приняли участие 50 392 HBV-инфицированных больных и 11 361 контрольных лиц, подтвердили значимую взаимосвязь между HBsAg-серопозитивностью и раком пищевода (ОШ 1,32; 95 % ДИ 1,13 – 1,54), раком желудка (ОШ 1,46; 95 % ДИ 1,30 – 1,65), ГЦК (ОШ 39,11; 95 % ДИ 35,08 – 43,59), карциномой внутрипеченочных (ОШ 3,83; 95 % ДИ 2,58 – 5,67) и внепеченочных (ОШ 1,72; 95 % ДИ 1,28 – 2,31) желчных протоков, раком поджелудочной железы (ОШ 1,37; 95 % ДИ 1,13 – 1,65), НХЛ (ОШ 1,88; 95 % ДИ 1,61 – 2,20), лейкемией (ОШ 11,48; 95 % ДИ 4,05 – 32,56) [205]. Кроме того, в отличие от HBsAg-, анти-HBs- и анти-HBcor-серонегативных участников, серопозитивные пациенты по вышеперечисленным маркерам, указывающим на HBV-инфицирование в анамнезе, имели высокий риск развития рака пищевода (ОШ 1,46; 95 % ДИ 1,24 – 1,73), рака желудка (ОШ 1,20; 95 % ДИ 1,04 – 1,39), ГЦК (ОШ 4,80; 95 % ДИ 3,95 – 5,84) и лейкемии (ОШ 15,62; 95 % ДИ 2,05 – 119,17) [205]. Результаты обобщенного мета-анализа свидетельствуют, что HBsAg-серопозитивность ассоциирована с раком желудка (суммарное ОШ 1,23; 95 % ДИ 1,14 – 1,33), карциномой внепеченочных (суммарное ОШ 4,05; 95 % ДИ 2,78 – 5,90) и внутрипеченочных (суммарное ОШ 1,73; 95 % ДИ 1,30 – 2,30) желчных протоков, раком поджелудочной железы (суммарное ОШ 1,26; 95 % ДИ 1,09 – 1,46), НХЛ (суммарное ОШ 1,95; 95 % ДИ 1,55 – 2,44) и лейкемией (суммарное ОШ 1,54; 95 % ДИ 1,26 – 1,88) [205].

Представленные сведения подтверждают данные доказательной медицины, обладающие высшим уровнем доказательности: результаты систематических обзоров и метаанализов. Ниже мы приведем некоторые из них. В метаанализе 10 исследований с общий количеством 17 529 человек доказана положительная взаимосвязь между HBV-инфекцией и развитием метастазов колоректального рака в печень (ОШ 0,51; 95 % ДИ 0,28 – 0,91) [130]. В тоже время исследователи не зафиксировали какой-либо достоверной зависимости между HBV и формированием внепеченочных метастазов, прогнозом для больных колоректальным раком [130].

Еще один систематический обзор и метаанализ 12 исследований с общим количеством 48 428 пациентов с HBV-гепатитом и 46 561 больных HCV-гепатитом констатировал значимое увеличение риска развития как колоректальной аденомы (ОШ 1,53; 95 % ДИ 1,16 –

2,02), так и колоректального рака (ОШ 1,32; 95 % ДИ 1,08 – 1,61) [92]. Этиология хронического вирусного гепатита признана независимым фактором риска развития колоректального рака при инфицировании HBV (ОШ 1,18; 95 % ДИ 1,09 – 1,27) и HCV (ОШ 1,88; 95 % ДИ 1,78 – 1,97) [92]. В тоже время в данной работе не зафиксирована достоверная взаимосвязь между HBV-инфекцией и развитием колоректальной аденомы по причине высокой гетерогенности между исследованиями; однако зависимость между HCV-инфекцией и колоректальной аденомой признана статистически значимой (ОШ 1,48; 95 % ДИ 1,22-1,79) [92].

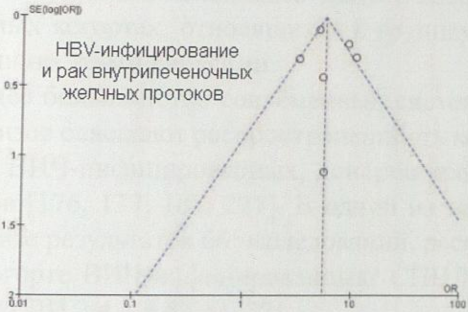
Другой метаанализ пяти исследований с общим количеством 120 995 больных констатировал статистически достоверное увеличение риска возникновения рака желудка у HBV-инфицированных лиц (ОШ 1,49; 95 % ДИ 1,20 – 1,85) по сравнению с пациентами без HBV-инфекции [218].

Подобные данные получила другая группа авторов, выполнившая метаанализ 13 исследований с общим количеством 7 027 546 пациентов [221]. Доказано, что HBV-инфекция ассоциирована с достоверным возрастанием риска развития рака желудка по сравнению со здоровыми добровольцами (ОШ 1,26; 95 % ДИ 1,08 – 1,47; p=0,003; данные 10 исследований). Инфицирование HCV также сопровождается увеличением вероятности возникновения неоплазии желудка (ОШ 1,88; 95 % ДИ 1,28 – 2,76) [221]. Таким образом, хроническая HBV и HCV-инфекция ассоциированы с высоким риском рака желудка [221].

Авторы систематического обзора и метаанализа 13 исследований с общим количеством больных холангиокарциномой (n=7 113) и большой контрольной группой (n=24 763), представили убедительные доказательства связи между инфицированием HBV и развитием карциномы внутри- и внепеченочных желчных протоков (рис. 7.2) [199].

Один из самых ранних метаанализов, посвященный проблеме развития неопластических процессов на фоне HBV-инфекции и основанный на результатах четырех исследований случай-контроль и трех проспективных/ ретроспективных когортных трайлов, констатировал статистически значимую зависимость между HBsAg-положительным статусом и риском рака поджелудочной железы (относительный риск, ОР 1,18; 95 % ДИ 1,04 – 1,33) [75]. В тоже время подобной ассоциации между HBeAg-серопозитивным статусом (ОШ 1,31; 95 % ДИ 0,85 – 2,02), HBsAg-отрицательным/HBcAb-положительным/HBsAb-положительным паттерном (ОШ 1,12; 95 % ДИ 0,78 – 1,59), HBsAg-отрицательным/HBcAb-положительным/HBsAb-отрицательным статусом (ОШ 1,30; 95 % ДИ 0,93 – 1,84) и раком поджелудочной железы исследователи не зафиксировали [75].

Подобная зависимость между инфицированием HBV и развитием холангиокарциомы (ОШ 2,66; 95% ДИ 1,97-3,60) отмечена другими исследователями [124]. В этой работе также констатирована ассоциация между HBV-инфекцией и карциномой внутрипеченочных (ОШ 3,42; 95 % ДИ 2,46 – 43,74) и внепеченочных (ОШ 1,46; 95 % ДИ 0,98 – 2,17) желчных протоков, холангиокарциномой (ОШ 2,03; 95 % ДИ 1,15 – 3,56); при этом вероятность развития перечисленных неоплазий оказалась выше у лиц азиатского происхождения (ОШ 3,63; 95 % ДИ 2,56 – 5,13) по сравнению с пациентами-неазитами (ОШ 1,93; 95 % ДИ 0,78 – 4,76) [124].



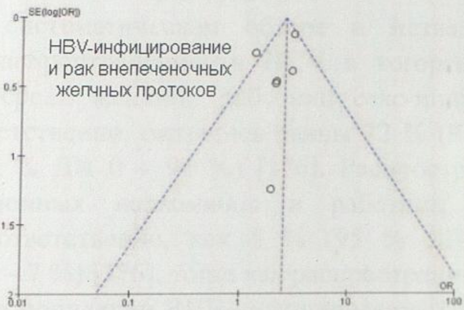


Рис. 7.2. Зависимость между инфицированием HBV и развитием рака внутри- и внепеченочных желчных протоков (по JH. Tan et al., 2020 [199]).

Ключевые положения

- Возникновение внепеченочных проявлений характерно для хронической HBV-инфекции.
- Внепеченочные проявления HBV-инфекции условно классифицируют на неопухолевые и неопластические.
- Доказана взаимосвязь между инфицированием HBV и развитием таких неопухолевых внепеченочных проявлений, как СК, синдром сухости слизистых, полиартралгия/ артрит, нодозный полиартрит, полиневрит, гломерулонефрит и синдром Gianotti-Crosti.
- К неопластическим внепеченочным проявлениям HBV-инфекции относят лимфому, рак молочных желез, щитовидной железы, легких, кожи, поджелудочной железы, желудка, толстой кишки, пищевода, лейкемию.

РАЗДЕЛ 8

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОИНФЕКЦИИ И СУПЕРИНФЕКЦИИ HBV/HCV

8.1. Распространенность коинфекции HBV/HCV

Несмотря на то, что HBV и HCV относятся к различным семействам, существует вероятность одновременного (коинфекция) или последовательного (суперинфекция) заражения. Распространенность коинфекции HBV/HCV в общей популяции относительно невелика; на протяжении последних десятилетий в центре внимания эпидемиологических исследований находилась частота возникновения HBV/HCV в отдельных когортах, относящихся к группам высокого риска по инфицированию этими вирусами.

Подавляющее большинство современных систематических обзоров и метаанализов освещают распространенность коинфекции HBV/HCV в когорте ВИЧ-инфицированных, доноров крови и инъекционных наркоманов [176, 177, 183, 227]. В одной из такой работ, основанной на анализе результатов 66 исследований, распространенность HBV/HCV в когорте ВИЧ-инфицированных/ СПИД-больных составила 3,5 % (95 % ДИ 2,4 – 4,8%) [227].

В другом систематическом обзоре и метаанализе установлен уровень распространенности HCV в когорте инъекционных наркоманов и среди женщин, работниц секс-индустрии; эти показатели, соответственно, оказались равны 72 % (95 % ДИ 59 – 83 %) и 40 % (95 % ДИ 0 – 94 %) [176]. Распространенность HBV среди инъекционных наркоманов и работниц секс-индустрии определена, соответственно, как 8 % (95 % ДИ 5 – 13 %) и 2 % (95 % ДИ 0 – 7 %) [176], тогда как распространенность коинфекции HCV/HBV в популяции ВИЧ-инфицированных/ больных СПИД составила 11 % (95 % ДИ 7 -15 %) [176].

В еще одном метаанализе, также выполненном под руководством R. Rashti, изучалась глобальная распространенность трех вирусных инфекций: ВИЧ, HBV, HCV у лиц из группы риска [177]. В когорте инъекционных наркоманов распространенность ВИЧ, HCV и HBV составила, соответственно, 15 %, 60 % и 6 %; в популяции женщин, работающих в сексуальной индустрии, эти показатели, соответственно, оказались равны 5 %, 1 % и 3 % [177]. Среди инъекционных наркоманов зафиксирована достаточно высокая распространенность коинфицирования ВИЧ/HCV, ВИЧ/HBV, HCV/HBV и ВИЧ/HCV/HBV: соответственно, 13 %, 2 %, 3 % и 2 % [177].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа, выполненного индийскими учеными, распространенность коинфекции HBV/HCV в этой стране составляет 1,89 % (95 % ДИ 1,2 – 2,4 %; данные 30 исследований) [54]. Максимальные показатели распространенности зарегистрировали в когорте ВИЧ-инфицированных, в группе инъекционных наркоманов и у пациентов с заболеваниями почек [54].

В еще одном систематическом обзоре и метаанализе констатирована высокая распространенность коинфекции вирусными гепатитами в группах высокого риска в Иране: суммарная распространенность HBV/HCV, HCV/ВИЧ, HBV/ВИЧ и HBV/HCV/ВИЧ составила, соответственно, 1,3 % (95 % ДИ 0,5 – 2,1), 16,3 % (95 % ДИ 1,1 – 31,6), 0,5 % (95 % ДИ 0 – 1,4) и 0,5 % (95 % ДИ 0,2 – 0,8) [87]. Наиболее высокая распространённость любой из перечисленных коинфекций зафиксирована среди инъекционных наркоманов и лиц, находящихся в пенетрационных учреждениях [87].

8.2. Иммунопатогенетические особенности ко-инфекции HBV/HCV

Понимание иммунопатогенеза HBV и HCV оказывает определяющее влияние на особенности прогрессирования, течения и лечения заболевания; основные факторы, ассоциированные с иммунопатогенезом моноинфекцией каждого из этих вирусов, приведены в табл. 8.1.

Несмотря на то, что HBV и HCV являются гепатотропными вирусами и процесс образования новых вирионов, преимущественно, происходит в гепатоцитах, существуют значительные различия в иммунном ответе при коинфекции или суперинфекции HBV/HCV [194].

В случае, когда два вируса одновременно поражают гепатоциты, между HBV и HCV развивается своеобразное соперничество за возможность репликации. В районах, эндемичных по HBV, у большинства пациентов с HCV/HBV регистрируют такое же содержание РНК HCV в сыворотке крови, как и у больных моноинфекцией HCV на фоне относительно низкой концентрации ДНК HBV по сравнению с хронической моноинфекцией HBV [194]. Например, у пациентов с HCV-виремией фиксируют статистически значимое снижение уровня ДНК HBV, HBsAg и HBcorAg и возрастание концентрации прегеномной РНК HBV (во всех случаях $p < 0,05$) [208]. На основании данного факта высказывается предположение об интерференции или конкуренции между этими вирусами, которое в большинстве случаев приводит к HCV-индуцированному ингибированию HBV [194]. Именно данной особенностью объясняют реактивацию HBV после эрадикации HCV.

Вирусологические и молекулярные аспекты коинфекции HBV/HCV продолжают изучаться в настоящее время [114]. Несмотря на то, что тяжесть поражения гепатоцитов при коинфекции HBV/HCV возрастает практически в два раза, отмечена обратная зависимость в отношении репликационной активности указанных патогенов; этот факт объясняют непосредственными или косвенными (т.е. опосредованными иммунными реакциями хозяина) взаимодействиями между вирусами [22, 114]. Доказано, что проникновение HCV в организм HBV-инфицированных больных, как правило, сопровождается значительным подавлением активности репликации HBV [22, 114]. Такую особенность связывают со способностью ядерных белков HCV и NS5A HCV подавлять репликативную активность HBV [22]. В тоже время в некоторых работах отмечается супрессия репликации HCV у пациентов с хроническим HCV, супер-инфицированных HBV [183].

Интересные данные получены в одной клинической работе, в которой анализировалась способность HBV/HCV влиять на распределение циркулирующих фолликулярных Т-хелперных клеток [217]. В исследовании приняли участие пациенты с моноинфекцией HCV ($n = 83$) и коинфекцией HBV/HCV ($n = 78$). По сравнению с моноинфекцией HCV, течение коинфекции HBV/HCV сопровождалось достоверным снижением уровня HCV-нейтрализующих антител и сокращением пула циркулирующих Th1-подобных Tfh-клеток [217].

Таблица 8.1.

Иммунопатогенез моноинфекции HBV и моноинфекции HCV (по C. Saraceni et al. [187])

Вирусная структура	HBV Кольцевая ДНК	HCV Одноцепочечная РНК
Рецепторы для входа в гепатоцит	Гепатоцит-специфичный NTCP: захват желчных кислот из портального кровотока	Многоступенчатый механизм входа: фагоцитарный рецептор класс B тип1, клаудин-1, окклудин, NPC1L1, рецептор к липопротеинам низкой плотности
Хроническое течение заболевания	Клиренс – 95 %, хронизация заболевания – 5 %.	Клиренс 60-80 %, хронизация заболевания – 20 – 40 %
Механизм активации иммунной системы	Ингибирующие факторы $CD4^+$-клеток: ИЛ-10, ФНО-β Ингибирующие факторы $CD8^+$-клеток: PD-1, CD244, CTLA-4	Ингибирующие факторы $CD4^+$-клеток: ИЛ-10, ФНО-β, уменьшение общего количества $CD4^+$-клеток $CD8^+$-клетки: PD-1, CTLA-4

Примечания: NTCP – натрий+-таурохолат котранспортирующий полипептид; NPC1L1 – ингибитор абсорбции холестерина, похожий на белок Наймана-Пика типа C1.

Четкое объяснение, поясняющее почему HCV в большинстве случаев подавляет репликацию HBV, еще не сформулировано. В настоящее время доминирует три теории, поясняющие данный факт. В одной из них предполагается, что комплекс ядерных белков HCV подавляет образование новых вирионов HBV (рис. 8.1).

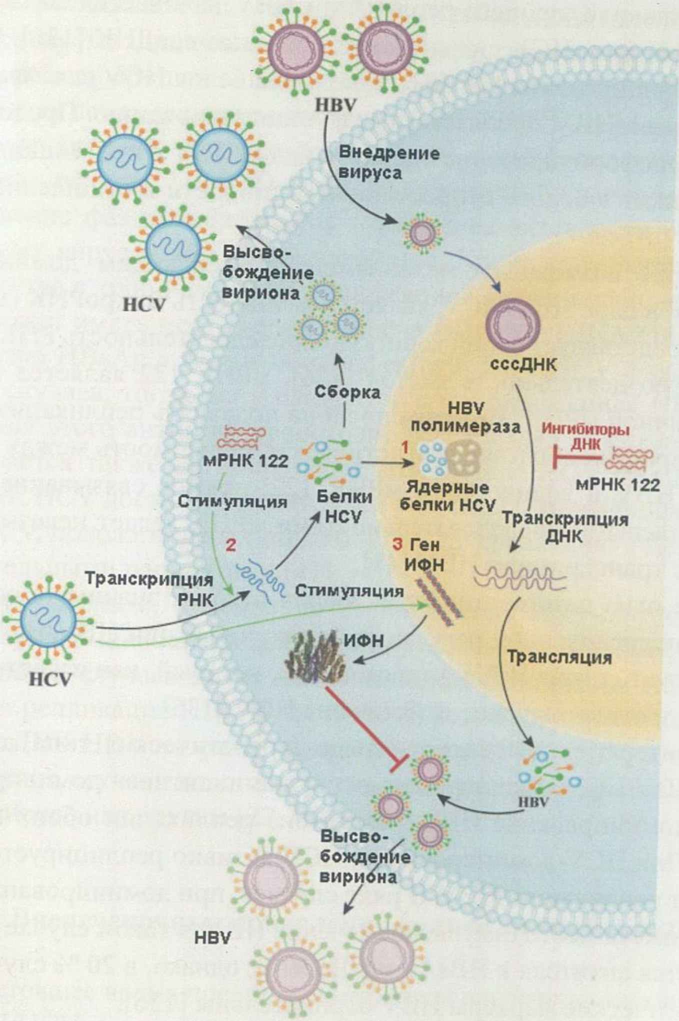


Рис. 8.1. Возможные механизмы, посредством которых HCV подавляет репликацию HBV (по M. Mavilia et al., 2018 [136]). Выделяют несколько вероятных механизмов, посредством которых HCV подавляет активность HBV: 1 – ядерный белок HCV вступает в реакцию с полимеразой HBV, деактивируя ее; 2 – подавление мРНК 122 т репликации HBV с последующей стимуляцией репликации HCV; 3 – стимуляция гена ИФН для синтеза ИФН, оказывающего противовирусное действие на HCV.

Как правило, процесс репликации HBV начинается со связывания полимеразы HCV с сигнальной областью cccДНК [136]. В случае коинфицирования HBV/HCV ядерный белок HCV связывается с полимеразой HBV, препятствуя ее функционированию. Предполагают, что фосфорилирование ядерного белка HCV с протеинкиназами A и C лежит в основе супрессивной активности в отношении HBV [136].

Другим возможным механизмом, объясняющим доминирование HCV в паре HBV/HCV, является активность микроРНК (мРНК). мРНК представляет собой короткую последовательность РНК, опосредующую деятельность клеток [136]. мРНК 122 является гепатоспецифичной мРНК, которая способна подавлять репликацию HBV. Зафиксирована обратная статистическая зависимость между репликацией HBV и количеством мРНК 122: прямое связывание мРНК 122 с целевыми последовательностями мРНК делает невозможным процесс транскрипции HBV [41].

Еще одна патогенетическая теория отводит значимую роль иммуно-опосредованной регуляции при ко-инфекции HBV/HCV: HCV активирует синтез ИФН в гепатоцитах, который, как известно, оказывает противовирусное действие на HBV [136].

В литературе выделяют четыре серологических типа коинфекции HBV/HCV: одновременное кодоминантное доминирование HCV, доминирование HBV, отсутствие репликации обоих вирусов [136]. При HCV-доминировании, HCV активно реплицируется и подавляет репликацию HBV. В ряде случаев, при доминировании HCV может иметь место оккультное течение HBV: в таком случае обнаруживаются антитела к HBsAg и HBcorAg, однако, в 20 % случаев все серологические маркеры HBV отрицательны [136].

Доминирование HBV встречается несколько реже и характеризуется минимальной или нулевой репликацией HCV и активной репликацией HBV. Как правило, этот вариант течения HBV/HCV-инфекции развивается при суперинфицировании HBV [114]. Еще более редким вариантом является тип с отсутствием активной репликацией обоих вирусов, что проявляется положительными серологическими реакциями на фоне отрицательных результатов ПЦР [114]. С течением времени это состояние может меняться, трансформируясь в активную HCV- или HBV-инфекцию.

Коинфекция HBV/HCV не является «стабильной» патологией, она характеризуется динамическим или прогрессирующим течением. К такому выводу пришли авторы клинического исследования, в течение одного года наблюдавшие за состоянием HBV/HCV-инфицированных пациентов (n=133), которые не получали специфическую противовирусную терапию [174]. Почти у одной трети больных наблюдали чередование фаз ингибирования и рецидива активности одного их указанных вирусов или обоих патогенов. Кроме того оказалось, что у пациентов с хронической HBV-инфекцией, супер-инфицированных HCV, может иметь место сероконверсия HBeAg и HBsAg [44]. Сероконверсию HBsAg у больных коинфекцией HBV/HCV фиксируют в 2,08 % случаев, тогда как у пациентов с моноинфекцией HBV сероконверсия этого антигена происходит всего в 0,43 % случаев [187]. Описывается также ингибирующее воздействие HCV на HBV: уровень РНК HCV достоверно снижается у больных, коинфицированных HBV/HCV, положительных по ДНК HBV по сравнению с ДНК HBV-отрицательными пациентами [41].

Таким образом, течение сочетанной HBV/HCV-инфекции характеризуется широким спектром вирусологических профилей: в большинстве случаев имеет место активная репликация HCV и неактивная репликация HBV, у части больных обнаруживают высокий уровень ДНК HBV на фоне неопределеяемой РНК HCV, в то время как в других случаях констатируют чередование фаз доминирования одного вируса над другим [22, 114].

8.3. Внепеченочные проявления коинфекции HBV/HCV

В настоящее время предикторы развития внепеченочных проявлений HBV/HCV не определены, но, предполагают, что возникновению признаков системного поражения при коинфекции способствует длительное течение заболевания и развитие цирроза печени [59]. Установлено, что у пациентов с коинфекцией HBV/HCV часто отмечают значимое повышение уровня печеночных ферментов и билирубина по сравнению с HBV-моноинфекцией ($p = 0,001$) [55], что предрасполагает к возникновению системных проявлений.

Несмотря на то, что естественное течение как HBV, так и HCV может осложняться возникновением внепеченочной симптоматики, чаще всего симптомы поражения экстрагепатических органов развиваются при хронической HCV-инфекции [55]. В тоже время, по мнению F. Ermis, частота внепеченочной манифестации при HBV- и HCV-инфекциях (гематологические осложнения, поражение почек и кожных покровов) примерно одинакова, за исключением СК (рис. 8.2) [59].

У лиц, инфицированных HBV/HCV, следует ожидать возникновения различных метаболических осложнений. В широкомасштабном популяционном тайванском исследовании (n = 9 621) оценивалась вероятность развития СД у больных HBV/HCV [129]. Распространенность моноинфекции HBV и HCV, а также коинфекции HBV/HCV составила, соответственно, 9,9 %, 5,7 % и 0,7 % [129]. Скорректированное ОШ повышения гликемии и риска развития СД 2-го типа оказалось достоверно выше у пациентов, коинфицированных HBV/HCV (2,55; $p < 0,001$) [129].

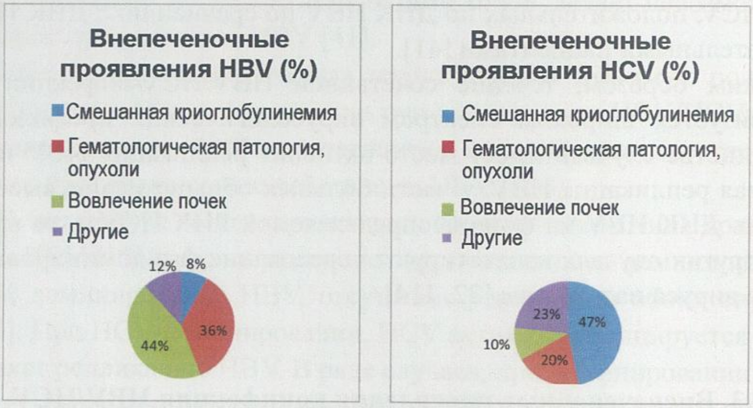


Рис. 8.2. Частота возникновения внепеченочных проявлений у больных HBV- и HCV-инфекцией (по F. Ermis et al., 2012 [59])

Как мы отмечали выше, некролитическая дистальная эритема может осложнять течение HCV-инфекции. Известны случаи развития тяжелой некролитической дистальной эритемы у больного, коинфицированного HCV/HBV: на рис. 8.3 представлена четко ограниченная гиперкератическая эритема с бляшками, эрозиями и трещинами, располагающаяся симметрично на дорсальных поверхностях стоп, кистей, преимущественно на пальцах [220].

Рис. 8.3. Некролитическая дистальная эритема у пациента с коинфекцией HBV/HCV (по R. Xue et al., 2019 [220]).

8.4. Неопластические проявления коинфекции HBV/HCV

Согласно литературным данным, наиболее распространенными внепеченочными проявлениями коинфекции HBV/HCV являются опухолевые заболевания [43, 51, 106, 144, 192].

В одном крупномасштабном канадском популяционном исследовании анализировался риск развития внепеченочных неоплазий на фоне коинфекции HBV, HCV и/или ВИЧ [51]. Проведя онкоскрининг среди 658 697 человек, тщательно обследованных на наличие HBV, HCV, ВИЧ, исследователи диагностировали 1 407 случаев колоректального рака, 1 294 случаев рака печени и 489 случаев рака поджелудочной железы [51]. По сравнению с участниками, неинфицированными вышеуказанными вирусами, риск развития колоректального рака оказался достоверно выше у HCV-инфицированных пациентов (ОШ 2,99; 95 % ДИ 2,55 – 3,51), у больных моноинфекцией HBV (ОШ 2,47; 95 % ДИ 1,85 – 3,28) и ВИЧ (ОШ 2,30; 95 % ДИ 1,47 – 3,59) и коинфекцией HCV/ВИЧ [51]. Риск рака печени значительно возрастает у пациентов, моноинфицированных HBV и HCV, а также у всех больных с любой разновидностью коинфекции [51]. Вероятность неоплазии поджелудочной железы значительно увеличивалась на фоне моноинфекции HCV (ОШ 2,79; 95 % ДИ 2,01 – 3,70), ВИЧ (ОШ 2,82; 95 % ДИ 1,39 – 5,71), а также при коинфекции HCV/HBV [51].

В национальном тайванском популяционном исследовании констатирован высокий риск развития колоректального рака (ОШ 1,36; 95 % ДИ 1,09 – 1,70), рака печени (ОШ 21,47; 95 % ДИ 18,0 – 25,6), рака желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков (ОШ 2,05; 95 % ДИ 1,07 – 3,91), поджелудочной железы (ОШ 2,61; 95 % ДИ 1,47 – 4,61), почек (ОШ 1,72; 9 5% ДИ 1,10 – 2,68), яичников (ОШ 2,31; 95 % ДИ 1,21 – 4,39) и НХЛ (ОШ 2,10; 95 % ДИ 1,25 – 3,52) у больных HBV-инфекцией [106]. Пациенты, инфицированные HCV, имеют высокую вероятность возникновения рака печени (ОШ 25,10; 95 % ДИ 20,9 – 30,2), рака желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков (ОШ 2,60; 95 % ДИ 1,42 – 4,73), яичников (ОШ 5,15; 95 % ДИ 1,98 – 13,4) и НХЛ (ОШ 2,30; 95 % ДИ 1,34 – 3,96) [106].

Один из первых метаанализов, посвященных проблеме развития ГЦК при моноинфекциях HBV и HCV по сравнению с коинфекцией HBV/HCV, выполнен группой корейских ученых [43]. Проанализировав результаты 59 исследований, авторы констатировали возрастание риска ГЦК у пациентов с определяемой/ высокой концентрацией ДНК HBV и наличием HBeAg по сравнению с HBsAg-серopоложительными больными, тогда как обнаружение суммарных антител к HCV не оказывало значимого влияния на вероятность развития ГЦК по сравнению с выявлением РНК HCV [43]. В тоже время исследователи не зафиксировали достоверного возрастания риска ГЦК у лиц, коинфицированных HBV/HCV, по сравнению с пациентами, страдающими только моноинфекцией HBV или HCV [43]. В метаанализе подчеркнут интересный факт о географическом риске развития ГЦК: данный показатель был достоверно выше в неэндемичных районах по HBV и HCV по сравнению с областями, эндемичными по этим заболеваниям [43].

Риск развития ГЦК на фоне коинфекции HBV/HCV анализировался в метаанализе 36 исследований «случай-контроль» [144]. По сравнению с группой контроля, не имевшей признаков внепеченочных заболеваний, ученые констатировали значительное возрастание риска ГЦК у пациентов с HBV-инфекцией, серопозитивных по HBeAg (ОШ 19,9; 95 % ДИ 3,7 – 105,2), HBsAg (ОШ 9,9; 95 % ДИ 6,2 – 15,6), а также у больных, у которых выявлена ДНК вируса (ОШ 8,9; 95 % ДИ 5,9 – 13,4) [144]. Вероятность ГЦК на фоне HCV-инфекции статистически достоверно увеличивалась при наличии суммарных антител к HCV (ОШ 9,4; 9 5% ДИ 6,3 – 14,0) и обнаружении РНК вируса (ОШ 16,5; 95 % ДИ 7,8 – 34,6) [144]. Максимально высокий риск развития ГЦК зафиксирован при коинфекции HBV/HCV и одновременном выявлении генетического материала сразу обоих вирусов: ДНК HBV и РНК HCV (ОШ 22,5; 95 % ДИ 1,3 – 387,8) [144]. В тоже время, по сравнению с группой контроля, сформированной из здоровых добровольцев, не имевших признаков внепеченочных заболеваний, риск развития ГЦК у больных HBV и пациентов с HCV также возрастал: при выявлении HBsAg ОШ составлял 8,9 (95 % ДИ 6,0 – 13,0), наличии антител к HCV – ОШ 7,7 (95 % ДИ 5,6 – 10,6) [144]. Коинфекция HBV/HCV также сопровождалась возрастанием риска ГЦК по сравнению со здоровыми лицами: одновременное обнаружение HBsAg и антител к HCV сопровождалось возрастанием риска в 7,8 раз (ОШ 7,8; 95 % ДИ 4,4 – 13,6) [144].

Высокий риск развития ГЦК на фоне коинфекции HBV/HCV подтвержден в метаанализе 13 исследований [123]. Первоначально исследователи определили вероятность формирования ГЦК у больных моноинфекцией HBV и HCV, которые составили, соответственно, ОШ 58,01 (95% ДИ 44,27 – 71,75) и ОШ 2,34 (95 % ДИ 1,20 – 3,47) [123]. При этом авторы отметили статистически значимое возрастание риска ГЦК при ко-инфекции HBV/HCV: ОШ 11,39 (95% ДИ 4,58 – 18,20) [123].

Ключевые положения

- Сочетанное течение HCV/HBV в виде коинфекции или суперинфекции достаточно распространенно во всем мире.
- Течение HCV/HBV-инфекции сопровождается возникновением внепеченочной симптоматики.
- В случае одномоментного инфицирования HCV и HBV между вирусами развивается своеобразное соперничество за возможность репликации; в большинстве случаев в результате интерференции или конкуренции между HCV и HBV происходит HCV-индуцированное ингибирование HBV.
- Частыми внепеченочными проявлениями HCV/HBV-инфекции являются опухолевые процессы в виде колоректального рака, неоплазий поджелудочной железы, яичников. Естественное течение HCV/HBV-инфекции также сопровождается высоким риском опухолевого поражения печени в виде ГЦК.

РАЗДЕЛ 9

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV- И HBV-ИНФЕКЦИИ: ВЗГЛЯД СКВОЗЬ ПРИЗМУ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ

Нюансы лечения хронической HCV- и HBV-инфекции рассматриваются в многочисленных практических руководствах, детально описывающих особенности назначения противовирусных препаратов. Подробный анализ современных схем лечения хронической HCV- и HBV-инфекций с изложением показаний и противопоказаний к назначению ПППД не соответствует целям и задачам этой работы, но мы хотели бы кратко изложить влияние противовирусной терапии на внепеченочные проявления этих заболеваний.

9.1. Внепеченочные проявления HCV-инфекции: влияние современной противовирусной терапии

9.1.1. Рекомендации EASL «Лечение HCV-инфекции»: взгляд сквозь призму внепеченочных проявлений

Последняя редакция практического руководства EASL, посвященного лечению хронической HCV-инфекции, содержит несколько положений, освещающих особенности терапии HCV-больных с внепеченочными проявлениями [61]. Ниже процитируем несколько основополагающих утверждений (табл. 9.1).

Таблица 9.1.

Положения практического руководства EASL «Лечение гепатита С», 2018 [61]

Целью терапии является эрадикация HCV-инфекции, для того чтобы: • предотвратить возникновение HCV-ассоциированных осложнений со стороны печени и внепеченочных заболеваний, включая некровоспалительное поражение печеночной ткани, фиброз, цирроз, декомпенсацию цирроза, ГЦК, а также тяжелые внепеченочные проявления и смерть;

Продолжение таблицы 9.1
• улучшить качество жизни и устранить стигмы заболевания; • предотвратить дальнейшую передачу HCV (*A1*).
Следует заподозрить внепеченочные проявления HCV-инфекции при появлении соответствующих симптомов (*A1*).
Лечение следует назначать без промедления пациентам с выраженным фиброзом или циррозом (по шкале METAVIR – F2, F3 или F4) печени, включая компенсированный (по шкале Child-Pugh A) и декомпенсированный (по шкале Child-Pugh B или C) цирроз, а также пациентам с клинически значимыми внепеченочными проявлениями (симптоматический васкулит, ассоциированный с HCV-смешанной криоглобулинемией, HCV-индуцированной иммунной нефропатией и В-крупноклеточной НХЛ) (*A*1).

9.1.2. Смертность среди HCV-больных с внепеченочными проявлениями заболевания, получающими противовирусную терапию

Современные схемы лечения хронической HCV-инфекции представлены в руководствах EASL и AASLD: эксперты этих известных международных организаций рекомендуют использовать комбинацию ПППД, например, ингибитор NS5A с ингибитором протеазы NS3/4 (гразопревир/элбасвир или глекапревир/пибрентасвир) или сочетать аналог нуклеозидов с ингибитором NS5A (софосбувир/велпатасвир) на протяжении восьми-двенадцати недель [4, 61]. Данные схемы лечения следует назначать всем РНК HCV-положительным пациентам, т.к. эффективность вышеприведенных комбинацией превышает 90 % [4, 61]. Достижение УВО сопровождается целым рядом благоприятных эффектов как в отношении печени, так и внепеченочных органов, о чем мы подробнее расскажем ниже. Процент пациентов, не достигших УВО на фоне приема ПППД, относительно невелик – менее 10 %, учитывая тех больных, у которых развился рецидив заболевания [49]. Комбинированная терапия софосбувиром, велпатасвиром и воксилапревиром рекомендуется в качестве терапии второй линии для пациентов, не ответивших на первоначальный прием ПППД [4, 61].

На протяжении нескольких десятилетий неоднократно поднимался вопрос о возможном положительном влиянии противовирусной терапии на вероятность развития внепеченочных проявлений, в том числе неопластических манифестаций у больных HCV [21, 30, 40, 45, 109]. В настоящее время мы уже можем оперировать данными доказательной медицины, раскрывающими преимущества эрадикации HCV. Относительно недавно появились сведения о влиянии противовирусной терапии на показатели смертности, несвязанные с состоянием печени: опубликованы результаты ретроспективного широкомасштабного исследования ERCHIVES, основанного на анализе данных 4 436 больных хроническим HCV-гепатитом, принимавших пегилированный ИФН-α и рибавирин, и 12 667 пациентов, получавших ПППД [82]. Сформированные основная и контрольная группа оказались сопоставимы по возрасту, расе, полу и исходным показателям; в исследовании не принимали участие больные, перенесшие какие-либо кардиоваскулярные события [82]. В когорте пациентов, получавших ПППД, зафиксирована минимальная частота развития ССЗ (16,3 случаев на 1 000 пациенто/лет), тогда как в контрольной группе, не получавшей противовирусную терапию, этот показатель был в два раза выше; в тоже время, среди больных, принимавших пегилированный ИФН-α и рибавирин, частота ССЗ на одну треть превышала таковую в когорте больных, получавших ПППД [82]. Эти данные еще раз подчеркивают превосходство ПППД на ИФН-содержащими схемами лечения. Доказано, что достижение УВО ассоциировалась с 13 % снижением риска возникновения ССЗ, особенно при лечении ПППД [82].

В авторитетном международном журнале *The Lancet* представлены результаты другого проспективного когортного исследования, в котором зафиксирована взаимосвязь между достижением УВО на фоне приема ПППД и снижением общей смертности, включая как уровень смертности, ассоциированный с поражением печени, так и уровень смертности, несвязанный с патологией печени [37].

Результаты одного недавно опубликованного метаанализа свидетельствуют, что достижение УВО ассоциировано со снижением смертности от внепеченочных причин почти на 50 % (ОШ 0,44; 95 % ДИ 0,28 – 0,67) по сравнению с отсутствием УВО [30]. Полученные результаты не только предоставляют убедительные доказательства, поддерживающие назначение современных противовирусных схем лечения, но подтверждают причинно-следственную связь между HCV-инфекцией и внепеченочными проявлениями данного заболевания. Результаты вышеупомянутой работы на протяжении длительного времени оставались дискуссионным, преимущественно в силу низкого качества исследований, в которых исследовалось влияние противовирусной терапии на внепеченочные проявления HCV, небольшого количества пациентов, принявших участие в трайлах [153].

В настоящее время доказано, что современная противовирусная терапия уменьшает выраженность внепеченочных проявлений HCV-инфекции, а ее эффективность в отношении купирования экстрапеченочных симптомов зависит от достижения УВО, клиренса HCV, а также типов внепеченочных органов, вовлеченных в патологический процесс [45]. Ранее высказывались мнения, что вероятность купирования внепеченочных проявлений выше у лиц с HCV-индуцированным гепатитом, при этом вряд ли следует ожидать разрешения экстрагепатической симптоматики у больных циррозом. Однако, в работе L. Chemello убедительно доказано, что эрадикация HCV у пациентов с циррозом печени, сопутствующими печеночными осложнениями и/или внепеченочными проявлениями сопровождается значимым уменьшением выраженности «печеночной» симптоматики, а также регрессией коморбидной патологии [40].

Кроме снижения уровня смертности проведение противовирусной терапии ассоциировано с достоверным снижением общей распространенности внепеченочных проявлений HCV (рис. 9.1), уменьшением расходов на здравоохранение: «Фактически, значительное снижение распространенности и заболеваемости внепеченочных проявлений HCV сопровождается достоверным снижением затрат, связанных с их лечением» [186].

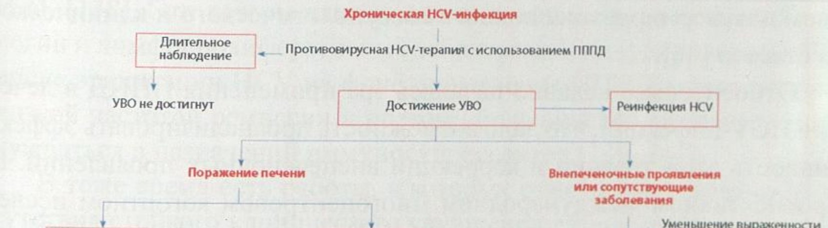


Рис. 9.1. Модификация печеночных и внепеченочных проявлений HCV-инфекции на фоне противовирусной терапии ПППД (по S. Cuesta-Sancho et al., 2022 [49]).

Назначение ПППД, ассоциируемое с клиренсом HCV, ассоциируется с целым рядом вирусологических, печеночных преимуществ, в том числе снижением вероятности онкологических заболеваний [45].

9.1.3. Смешанная криоглобулинемия, заболевание почек и В-клеточная лимфома

Первоначально изучение влияния противовирусной терапии на внепеченочные проявления HCV проводилось с использованием схем, содержащих ИФН; их применение сопровождалось появлением разнообразных побочных действий и потому имело целый ряд противопоказаний, значительно ограничивавших назначение ИФН-содержащих схем при сопутствующей патологии почек [4, 61]. В тоже время эффективность комбинированной противовирусной терапии HCV-ассоциированной криоглобулинемии посредством назначения пегилированного ИФН-α и рибавирина оценивалась как удовлетворительная [66]. Одни авторы допускали, что противовирусная терапия сможет минимизировать внепеченочные проявления HCV при условии достижения УВО [30]. Другие полагали, что достижение УВО является необходимым, однако недостаточным условием для формирования полного иммунологического и клинического ответов [46].

Относительно недавно началась эра применения ПППД в лечении HCV-инфекции, что дало возможность проанализировать эффективность этой терапии в коррекции внепеченочных проявлений. В проспективном международном многоцентровом когортном исследовании, проведенном с участием 148 пациентов с симптоматическим HCV-ассоциированном криоглобулинемическим васкулитом, получавших разнообразные ПППД схемы терапии, УВО достигли 73 % участников, частичного вирусологического ответа – 22,6 % больных, не ответили на назначенное лечение 4,8 % пациентов [32]. После окончания курса терапии, средняя длительность которого составляла 15,3 месяца, криоглобулины исчезли всего у половины больных, хотя частота достижения УВО составила 97 % [32]. К факторам риска недостижения УВО исследователи отнесли тяжесть поражения почек и периферическую невропатию [32].

Доказана высокая эффективность и безопасность ПППД-содержащих схем у больных HCV-индуцированным криоглобулинемическим васкулитом. Подавляющее большинство пациентов с HCV-индуцированным криоглобулинемическим васкулитом на фоне приема ПППД достигают УВО (> 95 %) или значимого клинического ответа [46]. Главной целью лечения больных HCV-ассоциированной СК является ранняя эрадикация HCV, профилактика осложнений и предупреждение возникновения лимфопролиферативных заболеваний [138, 141]. В настоящее время доказано, что применение ПППД сопряжено с достижением УВО и ассоциировано с возобновлением контроля над большинством клинических проявлений васкулита. Тяжелое течение криоглобулинемического васкулита и периферическая нейропатия могут препятствовать формированию УВО при использовании ПППД-содержащих схем [46]. Доказано, что достижение УВО больными криоглобулинемическим васкулитом сопровождается полной ремиссией этого внепеченочного проявления HCV-инфекции (ОШ 20,76; 95 % ДИ 6,73 – 64,05), а также сопряжено с высокой вероятностью ответа на терапию злокачественной В-лимфомы (ОШ 6,49; 95 % ДИ 2,02 – 20,85) [30].

«Терапия ПППД имеет сопоставимую эффективность в эрадикации HCV у больных СК, но значимое клиническое улучшение васкулита отмечают только у половины пациентов», – считают C. Mazzaro et al. [138]. Эти авторы также полагают, что регресс почечной патологии и лимфопролиферативных заболеваний, индуцированных HCV, после эрадикации HCV на фоне применения ПППД характеризуется низкой частотой ремиссии и поэтому большинство пациентов может нуждаться в назначении иммуносупрессантов [138, 141].

В тоже время есть работы, в которых отмечается вероятность отсутствия стойкого клинического улучшения либо значительные колебания выраженности клинического ответа в отношении криоглобулинемического васкулита даже после эрадикации HCV [113]. Основываясь на полученных данных, авторы рекомендуют клиницистам тщательно оценивать состояние больных после завершения ПППД-терапии в динамике наблюдения, не переоценивая некоторое улучшение течения криоглобулинемического васкулита [113].

Систематический обзор и метаанализ 15 исследований (n = 356 285) зафиксировал статистически достоверную взаимосвязь между достижением УВО и снижением частоты заболевания почек (сОШ 2,5; 95 % ДИ 1,41 – 4,41; p = 0,0016) [64]. В этой же работе констатирована зависимость между эффективной противовирусной терапией и снижением риска заболевания почек после сравнению с когортой больных HCV, не получавших специфического противовирусного лечения (сОШ 0,44; 95 % ДИ 0,25 – 0,63; $p = 0,0001$) [64]. Доказано, что достижение УВО благотворно влияет на функциональную активность почек в виде снижения уровня сывороточного креатинина на 10 % ($p < 0,02$) и повышения скорости СКФ ($p < 0,001$) [157]. При этом исходные значения СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м^2 признаны неблагоприятным предиктором улучшения функции почек [157].

Среди множества механизмов, посредством HCV которых оказывает негативное влияние на печень и другие органы и системы, особое значение уделяют изменению метаболических процессов на системном уровне, липотоксичности и хроническому воспалению, что создает условия для предраковых изменений [118]. Самым убедительным доказательством связи между HCV и опухолевым генезом является зависимость между эрадикацией вируса (о чем свидетельствует достижение УВО) и ремиссией В-клеточной НХЛ [71]. Основными факторами риска развития HCV-индуцированной лимфомы являются наличие криоглобулинов, женский пол, длительно существующая HCV-инфекция и проживание в регионе, эндемичном по HCV [27]. Пероральные ПППД эффективны у пациентов с HCV-ассоциированной НХЛ и хорошо переносятся [71], поэтому больным HCV-ассоциированной СК в зависимости от степени тяжести васкулита назначают ПППД в сочетании с плазмаферезом и/или ритуксимабом [27]. Больные HCV-ассоциированной В-клеточной НХЛ хорошо отвечают на монотерапию ПППД, а также на использование комбинации ПППД и химиопрепаратов [27].

9.1.4. Гликемия, инсулинорезистентность и СД 2-го типа

В целом ряде работ, характеризующихся наивысшим уровнем доказательности – систематических обзорах и метаанализах – приводятся данные о благотворном влиянии эрадикации HCV на состояние углеводного обмена. Так, авторы систематического обзора, основанного на данных 33 исследований, констатируют, что удачная эрадикация HCV сопровождается нормализацией гликемического профиля и улучшением контроля над течением СД 2-го типа [63]. Достижение УВО ассоциировано со снижением выраженности инсулинорезистентности (ОШ 0,42; 95 % ДИ 0,33 – 0,53) и развитием значимого протективного эффекта в отношении заболеваемости СД (ОШ 0,34; 95 % ДИ 0,21 – 0,56) [30].

В одном проспективном исследовании доказано, что спустя 24 недели после эрадикации HCV посредством ПППД и достижения УВО, отмечается достоверное снижение уровня гликемии ($p = 0,001$), HOMA-IR ($p < 0,001$) и HOMA-β ($p < 0,001$), повышение значений HOMA-S ($p < 0,001$) [157]. Нормализацию уровня гликемии констатировали у 32,4 % пациентов с исходно нарушенной толерантностью к глюкозе и у 44,6 % больных СД 2-го типа [157].

В другом клиническом исследовании зафиксировано статистически значимое улучшение уровня гликемии, уменьшение выраженности инсулинорезистентности, нормализация концентрации ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23 у HCV-инфицированных пациентов с сопутствующей гипергликемией после эрадикации HCV по сравнению с исходными данными до назначения противовирусной терапии [133]. Клиренс HCV ассоциируется со снижением уровня гипергликемии, активности синтеза цитокинов и нормализацией чувствительности к инсулину [133].

По данным H. Takahashi, больные СД 2-го типа, достигшие эрадикации HCV, могут рассчитывать на улучшение контроля над гликемией и ожидать уменьшения уровня гликозилированного гемоглобина на 0,4 % [198].

9.1.5. Сердечно-сосудистые и неврологические проявления

Доказательства благотворного влияния клиренса HCV на состояние кардиоваскулярной системы и течение ССЗ приведены в недавно опубликованном обзоре литературы [162]. Доказано, что использование ПППД-содержащих схем эрадикации HCV сопровождается снижением риска развития кардиоваскулярной патологии на 43 %, положительным влиянием на факторы риска ССЗ за счет уменьшения выраженности эндотелиальной дисфункции и улучшения метаболизма глюкозы [180, 181].

Достижение УВО на фоне приема ПППД ассоциировано с уменьшением риска развития острого коронарного синдрома ОКС, кардиоваскулярной патологии, инсулинорезистентности, СД 2-го типа и уменьшением выраженности атеросклероза [180]. Клиренс HCV, достигнутый посредством приема ПППД, улучшает качество жизни и продолжительность жизни хронической HCV-инфекции с внепеченочными проявлениями [180].

В одной работе зафиксированы гендерные различия в отношении развития ССЗ [122]. Риск развития острого коронарного синдрома у женщин, достигших УВО на фоне противовирусной терапии, был достоверно ниже такового у мужчин, также достигших УВО: при использовании ПППД этот риск составлял сОШ 0,81 (95 % ДИ 0,69 – 0,96), при назначении ИНФ-содержащих схем – сОШ 0,72 (95 % ДИ 0,62 – 0,85), независимо от выбранного лечения – сОШ 0,45 (95 % ДИ 0,35 – 0,59) [122]. Эффективная эрадикация также оказывает протективное действие в отношении терминальной стадии ХБП; при этом риск поражения почек у женщин, достигших УВО, снижается на 66 – 68 % по сравнению с нелеченными пациентами (при использовании ПППД – сОШ 0,32; 95 % ДИ 0,17 – 0,60; при назначении ИФН-содержащих схем – сОШ 0,34; 95 % ДИ 0,20 – 0,58). У пациентов мужского пола этот риск уменьшается только на 38 – 42 % (сОШ 0,62; 95 % ДИ 0,46 – 0,85 при применении ПППД; сОШ 0,58; 95 % ДИ 0,43 – 0,76 при назначении ИФН-содержащих схем) [122]. В когорте женщин, у которых применение ИФН-содержащей схемы не способствовало эрадикации вируса, отмечено возрастание риска ССЗ на 63 % (сОШ 1,63; 95 % ДИ 1,35 – 1,96), при этом вероятность развития терминальной стадии ХБП увеличилась почти в два раза (сОШ 1,95; 95 % ДИ 1,43 – 2,66), риск формирования инсульта – на 51 % (сОШ 1,49; 95 % ДИ 1,11 – 2,00) по сравнению с отсутствием лечения [122].

Назначение ПППД HCV-инфицированным больным способствует разрешению неврологической симптоматики [68], а достижение УВО ассоциировано с уменьшением явлений ксерофтальмиии [36]. Терапия ПППД способствует нивелированию депрессии и тревожности у больных HCV-инфекцией с сопутствующим криоглобулинемическим васкулитом [82]. В работе M. Zanone et al. продемонстрировано значительное уменьшение степени выраженности клинических проявлений периферической сенсорно-моторной нейропатии у больных HCV-инфекцией после клиренса патогена [228].

9.1.6. Положения Международного руководства по лечению HCV-индуцированных внепеченочных проявлений

Международное руководство по лечению HCV-индуцированных внепеченочных проявлений содержит несколько положений, кратко описывающих этиологическое лечение и симптоматическую коррекцию указанных симптомов (табл. 9.2).

Таблица 9.2.

Основные положения Международного руководства по лечению внепеченочных проявлений HCV-инфекции (по A. Zignego et al., 2017 [229])

Противовирусное (этиологическое) лечение внепеченочных проявлений HCV-инфекции
• Противовирусную терапию, основанную на применении ПППД, без использования ИФН, следует рассматривать в качестве терапии первой линии внепеченочных проявлений HCV-инфекции, не угрожающих жизни пациента. • Всем пациентам с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции с благоприятным прогнозом для жизни при условии отсутствия сопутствующих заболеваний, неассоциированных с HCV, следует рекомендовать противовирусную терапию. • Основополагающей целью этиологической терапии является эрадикация HCV, нивелирование внепеченочных проявлений HCV. • Степень клинического улучшения в виде уменьшения внепеченочных проявлений HCV зависит от степени обратимости HCV-индуцированного повреждения и/или основного патогенетического процесса; рекомендуется ранняя эрадикация вируса. • Безинтерфероновая, ПППД-содержащая схема терапии внепеченочных проявлений HCV должна соответствовать общим, стандартизированным критериями лечения HCV-инфекции и учитывать особенности внепеченочных проявлений HCV. • Безинтерфероновую и безрибавириновую, ПППД-содержащую схему терапии следует рекомендовать пациентам с заболеванием почек, ишемическим поражением тканей (язвы кожных покровов, ишемическая болезнь), анемией.

• Терапия патологии почек требует тщательного подхода, включая детальную оценку поражения почек и выбор ПППД терапии, разработки графика динамического наблюдения. • Применение безинтерфероновой, ПППД-содержащей схемы терапии может сопровождаться появлением феномена «рикошета» при резкой отмене симптоматической терапии, что не следует трактовать как побочный эффект ПППД.
Симптоматическая (неэтиологическая) терапия внепеченочных проявлений HCV
• Неэтиологическая терапия является терапией первой линии в случае, если пациенты с внепеченочными проявлениями HCV-инфекции нуждаются в оказании неотложной помощи, но она может также использоваться в менее тяжелых случаях до, вовремя или после завершения противовирусной терапии при персистирующем течении заболевания. • Возможна комбинация безинтерфероновой, ПППД-содержащей схемы и неэтиологической терапии, особенно в тяжелых случаях. • Персистенция иммунологических/ лабораторных отклонений (например, криогобулинемии) после завершения противовирусной терапии при отсутствии каких-либо клинических проявлений заболевания не оправдывает повторное назначение терапии. • При подборе симптоматической терапии всегда следует учитывать степень HCV-ассоциированного поражения печени и, при назначении ПППД, возможные межлекарственные взаимодействия. • В случае среднетяжелого-тяжелого течения аутоиммунных/ лимфопролиферативных внепеченочных проявлений HCV-инфекции (в частности, криоглобулинемический васкулит), при наличии противопоказаний к назначению противовирусной терапии, в качестве терапии первой линии следует использовать ритуксимаб.
• Необходимо рассмотреть возможность назначения комбинированной терапии.

9.2. Внепеченочные проявления HBV-инфекции: влияние современной противовирусной терапии

Согласно действующим международным рекомендациям, современная терапия моноинфекции HBV первой линии базируется на применении безинтерфероновых схем лечения, преимущественно с использованием ПППД, в частности, аналогов нуклеозидов [60, 202]. Однако ни одно из приведенных руководств не содержит отдельных положений по лечению внепеченочных проявлений HBV. В настоящее время продолжается накопление знаний в этой области и их анализ: в медицинской литературе публикуются результаты клинических исследований, исследований типа «случай-контроль», клинические случаи, описывающие влияние специфической противовирусной терапии на выраженность внепеченочных проявлений HBV-инфекций.

Рассмотрим наиболее показательные из них. Так, обзор шести исследований доказал, что нелеченная HBV-инфекция ассоциирована с возрастанием риска усугубления ХБП, тогда как эффективная эрадикация HBV сопровождается снижением вероятности развития терминальной стадии заболевания почек в популяции больных ХБП [65]. Авторы этой работы рекомендуют исследовать функциональную активность почек у всех больных HBV и контролировать показатели клинического анализа мочи перед назначением противовирусной терапии, в динамике лечения и на протяжении всего периода динамического наблюдения [65]. Известны случаи манифестации фокального сегментарного гломерулосклероза у больных HBV под маской нефротического синдрома с последующим нивелированием лабораторной симптоматики поражения почек после успешной эрадикации HBV [104].

Метаанализ 5 исследований подтвердил, что достижение полной ремиссии у больных HBV-ассоциированной мембранозной нефропатией при помощи специфической противовирусной терапии содействует не только клиренсу HBeAg (ОШ 20,91; 95 % ДИ 6,90 – 63,39), но и разрешению протеинурии (ОШ 26,87; 95 % ДИ 8,06 – 89,52) [222]. При этом ученые не зафиксировали значимых различий в эффективности разрешения HBV-ассоциированной мембранозной нефропатии при использовании ИФН-содержащих схем или аналогов нуклеозидов, поэтому исследователи считают эти режимы терапии сравнительно эффективными в лечении данного внепеченочного проявления HBV-инфекции [222].

По сравнению с общей популяцией, больные HBV-индуцированным циррозом печени имеют высокий риск развития неоплазий внепеченочной локализации и, несмотря на достижение вирусологического контроля или успешной эрадикации вируса, HBV-ассоциированный цирроз является лидирующей причиной смерти в этой популяции [9].

Согласно господствующему в настоящее время мнению, достижение ранней супрессии HBV посредством стандартной противовирусной терапии следует рассматривать в качестве основной вирусологической и клинической цели лечения больных HBV, что необходимо для предотвращения развития осложнений и лимфопролиферативных заболеваний [139, 140].

Обзор литературы, представленный C. Mazzaro et al., свидетельствует, что назначение аналогов нуклеозидов больным HBV-индуцированной СК приводит не только к эрадикации вируса, но и помогает нивелировать явления HBV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита, протекающего с преимущественным поражением почек [137]. Основываясь на результатах проведенного литературного обзора, авторы предлагают использовать следующий алгоритм для лечения HBV-индуцированной СК в зависимости от тяжести клинических проявлений (рис. 9.2) [137].

Аналоги нуклеозидов являются терапией первой линией для HBV-индуцированного криоглобулинемического васкулита легкой или средней степени тяжести [137]. Пегилированный ИФН может использоваться в качестве альтернативной схемы терапии, но следует учесть, что в ряде исследований констатирована неэффективность ИФН в коррекции HBV-индуцированного криоглобулинемического васкулита [137]. В случае тяжелого течения васкулита предполагается включение в схему лечения ритуксимаба в сочетании с базовым применением аналогов нуклеозидов [137].

Некоторые авторы, основываясь на своем клиническом опыте, не считают целесообразным назначать пациентам с HBV-ассоциированными внепеченочными проявлениями глюкокортикоиды в связи с их потенциальной способностью облегчать репликацию HBV [86].

Легкая степень тяжести
Пурпура, усталость, артралгия, субфебрильная температура

- Тенофовир/ энтекавир

Среднетяжелое - тяжелое течение
Язвы на коже, гломерулонефрит, периферическая невропатия

- Тенофовир/ энтекавир с:
- Плазмаферез с/ без высоких доз кортикостероидов
- Ритуксимаб при рефрактерном течении

Жизнеугрожающее течение
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит, геморрагический альвеолит, васкулит центральной нервной системы, синдром повышения вязкости крови

- Тенофовир/ энтекавир с:
- Плазмаферез с высокими дозами кортикостероидов
- Ритуксимаб при рефрактерном течении

Рис. 9.2. Алгоритм лечения HBV-ассоциированного криоглобулинемического васкулита (по C. Mazzaro et al., 2021 [137]).

Интересный вопрос рассматривался в систематическом обзоре 8 исследований, представленном L. Lia: может ли вакцинация против HBV предотвратить развитие лимфомы [126]. Анализ исследований, проведенных в разных странах, с различной эндемичностью в отношении HBV, отличающихся требованиями, предъявляемыми к проведению вакцинации и подходами к лечению, профилактике HBV, не выявил статистически значимых взаимосвязей между вакцинацией HBV и развитием лимфомы [126]. Несмотря на полученные негативные результаты, авторы предполагают, что вакцинация против HBV, вероятно, может предупредить возникновение патологии печени и косвенно снизить риск формирования лимфомы, в том числе НХЛ [126].

Ключевые положения

- Данные доказательной медицины представили убедительные доказательства благотворного влияния достижения УВО, эрадикации HCV или HBV на фоне приема ПППД на выраженность внепеченочных проявлений заболевания.
- У HCV-больных достижение УВО после терапии ПППД ассоциировано со снижением общей смертности, а также смертности, ассоциированной с поражением печени, и смертности, несвязанной с патологией печени.
- Эрадикация HBV сопровождается снижением вероятности развития терминальной стадии болезни почек у пациентов с сопутствующей ХБП.
- Пациентам с клинически значимыми HCV-ассоциированными внепеченочными проявлениями (симптоматический васкулит, ассоциированный с HCV-смешанной криоглобулинемией, HCV-индуцированной иммунной нефропатией и В-крупноклеточной НХЛ) необходимо без промедления назначать современную противовирусную терапию.
- Наиболее эффективной противовирусной терапией в отношении устранения внепеченочных проявлений HCV- и HBV-инфекции является назначение ПППД.

РАЗДЕЛ 10

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV- И HBV-ИНФЕКЦИЕЙ С ВНЕПЕЧЕНОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

10.1. Клиническое наблюдение пациентки с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, мезангиопролиферативным гломерулонефритом и синдромом Сикка

Пациентка Л., 47 лет, домохозяйка, обратилась на прием в клинику Национального научного медицинского центра с жалобами на выраженную слабость, тяжесть в правом подреберье, вздутие живота, отсутствие аппетита, сухость слизистой губ и полости рта, жажду, незначительный зуд кожных покровов, чувство «песка» в глазах, «летучие» боли в коленных суставах, онемение пальцев рук и ног.

Считает себя больной на протяжении нескольких месяцев, когда отметила появление вышеуказанных жалоб. В анамнезе жизни обращает на себя внимание неоднократно перенесенные оперативные (экстирпация матки с придатками по поводу миомы матки и доброкачественной кисты правого яичника, лапароскопическая холецистэктомия по поводу желчнокаменной болезни, геморроидэктомию по поводу комбинированного геморроя) и стоматологические (экстирпации зубов, установка имплантов) вмешательства. Страдает артериальной гипертонией, уровень артериального давления контролирует при помощи гипотензивных медикаментов на уровне 130-140/70-80 мм рт. ст. Пациентка отрицала различные инфекционные (вирусные гепатиты, туберкулез, малярия, ВИЧ-инфекция) и венерические заболевания, гомосексуальные контакты, СД, бронхиальную астму, переливания крови.

В ходе объективного осмотра констатировали правильное телосложение и удовлетворительное физическое состояние пациентки (рост 174 см, масса тела 71 кг, индекс массы тела – 25,0 кг/м^2 с преобладанием мышечной массы – 59,3%). Обращала на себя внимание некоторая сухость кожных покровов, белый налет на языке, чувствительность при пальпации слюнных желез с обеих сторон; при глубокой пальпации живота отмечена умеренная болезненность в правом подреберье, незначительная чувствительность и спазм отрезков толстой кишки. Состояние селезенки, поджелудочной железы, по данным пальпации, а также дыхательной, опорно-двигательной систем соответствовало традиционным представлениям о допустимой возрастной норме.

В клиническом анализе крови обнаружена минимальная лейкопения ($3,9\times10^9$/л при норме $4,0$-$9,0\times10^9$/л) с относительным лимфоцитозом (64%), незначительной тромбоцитопенией, тогда как все остальные показатели, включая абсолютное количество других форменных элементов, их размеры и ширину распределения, уровень СОЭ полностью соответствовали нормативным значениям. В рутинных биохимических исследованиях зафиксированы явления минимального цитолиза (АЛТ повышена в 2,5 раза, АСТ – 2,1 раза) и холестаза (щелочная фосфатаза повышена в 2,4 раза, гамма-глутамилтранспептидаза – в 1,2 раза, общий билирубин – в 3,2 раза), нарушение толерантности к глюкозе, некоторое возрастание уровня острофазовых показателей и незначительное снижение СКФ до 68 мл/мин/1,73 $м^2$.

В ходе дополнительного обследования исключены возможные аутоиммунные причины холестаза, первичный биллиарный холангит, метаболические заболевания печени, ВИЧ, HBV-инфекция, однако обнаружена РНК HCV, определен генотип вируса (2-й генотип) и уровень вирусной нагрузки ($5,2\times10^6$ МЕ). Иммунологически выявлена криоглобулинемия, в иммунограмме зафиксирована лейкоцитопения, антинуклеарные антитела не обнаружены. Иммунодефицитное состояние характеризовалось снижением количества CD3 и увеличением уровня IgG до 28,19 г/л (нормативные значения 7,00 – 16,00 г/л). В ходе УЗИ выявлены ультразвуковые признаки сиалоаденита, отсутствия желчного пузыря, явления гепатомегалии, диффузных изменений со стороны печени и поджелудочной железы без выраженного фиброза (F1 по шкале METAVIR), гломерулосклероза без поражения селезенки и гемодинамически значимого изменения кровотока в печеночных, селезеночных, почечных венах и артериях.

В биоптате слюнной железы обнаружены морфологические признаки сиалоаденита в виде отека, склероза стромы с очаговой лимфолейкоцитарной инфильтрацией, выраженными дистрофическими изменениями железистого эпителия. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала слюнной железы позволило зафиксировать внутриклеточные и внеклеточные аморфные включения коричневого цвета, что свидетельствовало об экспрессии антигенов HCV (рис. 10.1).

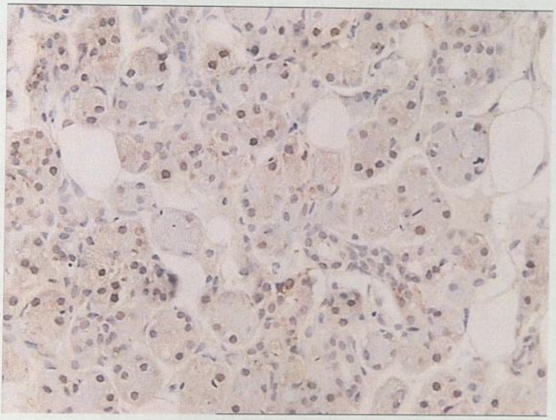


Рис. 10.1. Иммуногистохимическое исследование биоптата слюнной железы пациентки Л., 47 лет: экспрессии антигенов HCV (собственное наблюдение).

С целью определения генеза поражения почек, учитывая инфицированность HCV, выполнена пункционная биопсия почки. В биоптатах выявлены морфологические признаки мезангиопролиферативного гломерулонефрита (рис. 10.2).

Пациентка консультирована окулистом, ЛОР-врачом, нефрологом, ревматологом и невропатологом; смежные специалисты подтвердили вторичное HCV-ассоциированное поражение глаз, полости рта и почек, суставов и периферической нервной системы.

На основании полученных данных диагностирована хроническая системная HCV-инфекция, хронический HCV-гепатит, фаза репликации (РНК HCV+), 2-й генотип, с минимальной степенью активности цитолитического, холестатического синдромов, F1 по шкале METAVIR; вторичный HCV-ассоциированный криоглобулинемический васкулит (хронический мезангиопролиферативный гломеруло-

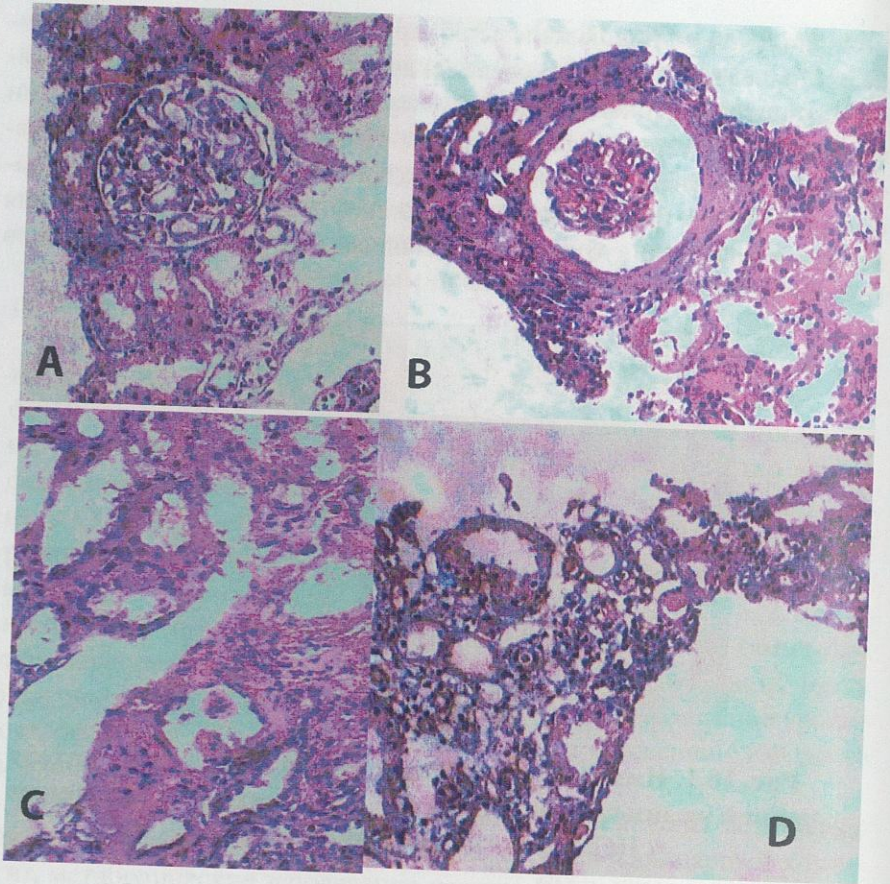


Рис. 10.2. Патоморфологическое исследование биоптатов почки пациентки Л., 47 лет (собственное наблюдение). А – запустевание отдельных капиллярных петель в почечных клубочках, набухание и разволокнение базальных мембран капилляров с феноменом «проволочной петли»; В – набухание и гомогенизация базальной мембраны капсулы клубочка; С – очаги фиброза в межуточной ткани почек; D – плотные белковые массы в просвете почечных канальцев. A-D – окраска гематоксилин-эозином, А – увеличение ×160, B-D – увеличение ×100.

нефрит с незначительным снижением СКФ, ХБП 0 ст., артрит коленных суставов, нарушение функции суставов 0-1 ст, периферическая сенсорная полиневропатия) с синдромом Сикка, нарушением толерантности к глюкозе.

Согласно действующим международным рекомендациям AASLD, EASL и Национальному казахскому протоколу лечения взрослых с HCV-гепатитом в качестве стартовой противовирусной терапии пациентке назначена комбинация софосбувира (400 мг/сут) и велпатасвира (100 мг/сут) на протяжении 12 недель. С целью нефропротекции, гипотензивного действия дополнительно рекомендован ингибитор ангиотензиноген-превращающего фермента; по рекомендации эндокринолога для предотвращения развития СД 2-го типа и уменьшения явлений инсулинорезистентности в схему лечения введен метформин в минимальной дозировке.

Спустя 12 недель после окончания приема противовирусных препаратов РНК HCV в плазме крови не обнаруживалась, на основании чего констатировано достижение УВО. В ходе контрольного обследования, проведенного спустя 12 недель после окончания лечения, признаки вторичного поражения слизистой полости рта, глаз отсутствовали. В клиническом анализе крови отметили нормализацию всех исследуемых показателей, а также уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина, несмотря на сохранение минимального количества криоглобулинов в плазме крови. Удовлетворительное самочувствие пациентки явилось решающим фактором, на основании чего больная решительно отказалась от проведения повторной биопсии почек и слюнных желез, поэтому состояние этих органов оценивали при помощи рутинных лабораторных и инструментальных методов исследований. В клиническом анализе мочи патологические отклонения отсутствовали, значения СКФ незначительно повысились до 74 мл/мин/1,73 м^2; ультразвуковые признаки прогрессирования сиалоаденита и хронического гломерулонефрита не обнаружены.

Представленный клинический случай подтверждает литературные данные, свидетельствующие о разрешении внепеченочных проявлений HCV при условии достижения УВО на фоне противовирусной терапии.

10.2. Клиническое наблюдение пациента с HBV-ассоциированными дерматологическими проявлениями

Пациент С., 32 лет, водитель-дальнобойщик, обратился на консультативный прием к гепатологу в клинику Национального научного медицинского центра с жалобами на кожные высыпания на лице, передней поверхности грудной клетки и бедер, онемение, синюшность и терпкость пальцев рук, выраженную слабость и тяжесть в правом подреберье.

Из анамнеза болезни известно, что три года назад у пациента выявлен HBsAg и диагностирован хронический HBV гепатит. Больному рекомендована специфическая противовирусная терапия, от проведения которой пациент категорически отказался. На протяжении последних двух эпизодически самостоятельно принимает гепатопротекторы. Последнее ухудшение самочувствия связывает с проведением стоматологического вмешательства, после которого (со слов больного) на коже лица, а затем туловища и бедер появились эритематозные высыпания. Пациент консультирован дерматологом, после надлежащего дерматологического обследования специалист исключил локальную патологию кожных покровов и настоятельно рекомендовал пациенту обратиться на консультативный прием к гепатологу. Из анамнеза жизни известно, что на протяжении 15 лет пациент курит по 2-3 пачки сигарет в сутки. Аллергологический и эпидемиологический анамнезы не отягощены; больной категорически отрицает различные инфекционные (туберкулез, малярия, ВИЧ-инфекция) и венерические заболевания, гомосексуальные контакты, переливания крови.

В ходе объективного осмотра на лице, передней поверхности туловища, бедер, пальцах рук обнаружили эритематозные узлы, пурпуру, сетчатое ливедо, единичные везикулы, синюшность пальцев рук. Дополнительно отметили некоторую сухость кожных покровов, бело-желтый налет на языке, умеренную гепатомегалию, аускультативно – признаки хронического необструктивного бронхита. Патологические отклонения со стороны сердца, селезенки, поджелудочной железы, опорно-двигательной системы не обнаружены. В клиническом анализе крови зафиксирована минимальная лейкопения ($3{,}8\times10^9$/л при норме $4{,}0$-$9{,}0\times10^9$/л) с относительным лимфоцитозом (59 %), повышением СОЭ до 35 мм/час, С-реактивного белка до 12 Ед/л, уровня АЛТ (3-кратное возрастание), АСТ (1,7-кратное увеличение). В плазме крови выявлены HBeAg и ДНК HBV, тогда как маркеры гепатита D, ВИЧ, HCV, аутоиммунных гепатитов не обнаружены. В ходе УЗИ печени отмечены диффузное изменение структуры печени, зернистость и повышение эхогенности органа; при проведении эластографии печени получены данные в пользу фиброза – F2 по шкале METAVIR. Проведенный скрининг ГЦК дал отрицательные результаты.

Для уточнения генеза поражения кожных покровов выполнена биопсия и на патоморфологическое исследование передан полученный кожно-мышечный лоскут. В полученном биопсийном материале в эпидермисе, наряду с дистрофическими изменениями клеток многослойного плоского эпителия идентифицированы утолщение базальной мембраны эпидермиса, набухание и фибриноидные изменения фиброзных волокон субэпидермального слоя дермы, воспалительная лимфоидно-клеточная реакция вокруг мелких сосудов в толще дермы, очаговая гиперплазия потовых и сальных желез, фибриноидные изменения стенки сосудов (рис. 10.3).

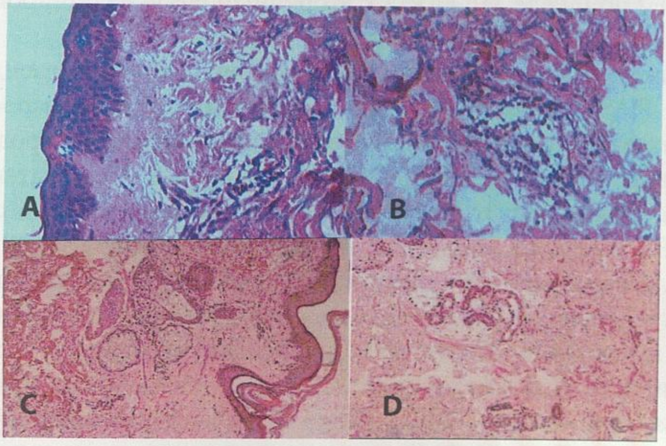


Рис. 10.3. Патоморфологическое исследование биоптата кожно-мышечного лоскута больного С., 32 лет (собственное наблюдение). А – фибриноидное набухание фиброзных волокон в субэпидермальном слое дермы; В – лимфоидно-клеточный периваскулярный воспалительный инфильтрат; С – очаговая гиперплазия сальных желез в толще дермы; D – очаговая гиперплазия потовых желез в толще дермы. A-D – увеличение ×100.

В прилежащих к коже мягких тканях отмечено неравномерное полнокровие сосудов, отек и дезорганизация волокон соединительной ткани, выраженная продуктивная клеточная реакция вокруг сосудов с образованием, преимущественно, лимфоидноклеточных гранулем. Миоциты в мышечных волокнах были набухшими, с базофильной цитоплазмой, лишенные поперечной исчерченности, кроме того, встречались участки фрагментации мышечных волокон. Как в жировой, так и в мышечной ткани отмечались фибриноидные изменения стенки сосудов микроциркуляторного русла.

Полученные данные позволили трактовать кожные изменения как HBV-индуцированные внепеченочные проявления заболевания. Пациент консультирован ревматологом, дерматологом (повторно); смежные специалисты подтвердили вторичное HCV-ассоциированное поражение кожи и сосудов.

На основании полученных данных сформулирован следующий диагноз: хроническая системная HBV-инфекция, хронический HBV-гепатит без дельта-компонента, активная фаза, минимальная активность, фаза репликации (ДНК HBV+) с умеренно выраженным фиброзом (F2 по шкале METAVIR); вторичный HBV-ассоциированный нодозный полиартериит с синдромом Рейно.

Согласно действующим международным рекомендациям AASLD, EASL и Национальному протоколу лечения взрослых с HBV-гепатитом пациенту настоятельно рекомендовано проведение противовирусного лечения, от которого больной вновь категорически отказался. Следует отметить, что больной не верит в способность HBV вызывать поражение кожных покровов, сосудов и других органов, и намерен пойти на консультацию к другому специалисту-дерматологу для подбора иного способа лечения беспокоящих его кожных высыпаний. Несмотря на проведенную беседу, в ходе которой пациенту было доступно объяснены сопутствующие риски развития цирроза печени, ГЦК, а также внепеченочных неоплазий, пациент остался непреклонен в своем решении отложить проведение противовирусной терапии.

В настоящее время проводится активное динамическое наблюдение за состоянием больного, и мы не теряем надежды убедить пациента в необходимости приема специализированных препаратов, способных подавить репликативную активность HBV и предотвратить прогрессирующее поражение не только печени, но и внепеченочных органов.

Представленные наблюдения демонстрируют частое развитие внепеченочных проявлений у больных хронической HCV- и HBV-инфекцией, которые в ряде случаев могут доминировать в клинической картине заболевания и не сопровождаться выраженной «печеночной» симптоматикой. Знания о системности патологического процесса при инфицировании HCV и HBV, возможных внепеченочных проявлениях заболеваний могут использоваться для раннего выявления указанных нозологий и подтверждения заподозренного диагноза при помощи серологических методов исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические HCV- и HBV-инфекции следует рассматривать как системные заболевания, при которых помимо печени, являющейся основной мишенью, поражаются различные другие органы и ткани. Вероятность развития внепеченочных проявлений HCV- и HBV-инфекции трудно предсказать, т.к. их появление не зависит от тяжести поражения гепатоцитов и определяется целым рядом немодифицируемых факторов (возраст, пол, генетическая предрасположенность и др.).

Доказана достоверная взаимосвязь между хронической HCV-инфекцией и развитием криоглобулинемического васкулита, В-клеточной НХЛ.

В настоящее время данные доказательной медицины подтверждают причинно-следственную связь между хронической HCV-инфекцией и криоглобулинемическим васкулитом, В-клеточной НХЛ, ССЗ, депрессией, усталостью, синдромом Сикка, инсулинорезистентностью, СД 2-го типа, ХБП и хроническом гломерулонефритом, поздней кожной порфирией, красным плоским лишаем, аутоиммунной цитопенией [8, 20, 31, 39, 50, 180, 212]. Перечисленные внепеченочные проявления способны оказать значимое влияние на уровень заболеваемости, смертности, качество жизни больных, провоцируя резкое возрастание прямых и непрямых медицинских затрат [8, 20, 31, 39, 50, 180, 212].

Течение HBV-инфекции также ассоциируется с возникновением различных внепеченочных неопухолевых (криоглобулинемический васкулит, нодозный полиартериит, хронический гломерулонефрит, дерматит, артралгия, артрит, апластическая анемия) и неопластических (рак внепеченочных желчный протоков, неходжкинская лимфома, рак молочных желез, щитовидной железы, легких и кожи, поджелудочной железы и желудка) заболеваний [12, 132, 137, 196, 211].

Коинфекция или суперинфекция HCV/HBV может сопровождаться появлением внепеченочной симптоматики, в частности, признаками криоглобулинемического васкулита, СК, мембранопролиферативного гломерулонефрита [55, 59, 129], однако, наиболее распространенными внепеченочными проявлениями коинфекции и суперинфекции HBV/HCV являются опухолевые заболевания [43, 51, 106, 144, 192].

Разнообразные внепеченочные проявления могут возникать задолго до манифестации типичной «гепатологической» симптоматики хронической HCV- и HBV-инфекций, первоначально проявляясь различными неспецифическими симптомами, такими как недомогание, усталость, тошнота, снижение массы тела и летучие боли в опорно-двигательном аппарате [8, 20, 31, 39, 50, 180, 212]. Тот факт, что выраженность этих нарушений не обязательно коррелирует с тяжестью печеночной патологии, имеет большое клиническое значение, поскольку даже в случаях легкого течения активного хронического HCV- и/или HBV-ассоциированного гепатита возможно значительное нарушение общего состояния здоровья и качества жизни.

Действующие международные руководства, опубликованные различными авторитетными гепатологическими организациями, четко не регламентируют диагностический каскад для выявления и подтверждения внепеченочных проявлений HCV- и HBV-инфекций.

Широкое клиническое применение безопасных и эффективных ПППД можно сравнить со своеобразной терапевтической революцией, которая позволила добиться значимых успехов в эрадикации HCV и HBV у подавляющего большинства пациентов, а также накопить данные о способности современных схем лечения влиять как на гепатологические, так и внепеченочные проявления вирусных инфекций. Накопленный практический опыт позволил экспертам, разработавшим практические рекомендации по лечению HCV- и HBV-инфекций, единодушно настаивать на назначении ПППД инфицированным пациентам, т.к. их применение не только способствует эрадикации вирусов, улучшению функционального состояния печени, но и сопровождается значимым уменьшением степени выраженности системных проявлений вплоть до их полного разрешения (за исключением неопластических) [1, 4, 62, 78, 202].

Список использованной литературы

1. Клинический протокол диагностики и лечения Хронический гепатит С у взрослых. 2020. Электронный документ. Режим доступа: http://www.ewna.org/wp-content/uploads/2020/12/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB-%D0%BB%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%92%D0%93%D0%A1-%D1%83%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85-2020.pdf
2. Рахметова В. С. Поражение щитовидной и поджелудочной железы при хронических вирусных заболеваниях печени. Монография. 2013. 94 с.
3. Рахметова В. С. Системные внепеченочные проявления хронических заболеваний печени, вызванных вирусами гепатита различных генотипов. Диссертация на соискание ученой степени доктора мед. наук, 2009. 209 с.
4. AASLD/IDSA HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Clin Liver Dis 2018; 12: 117-117 [DOI: 10.1002/cld.791]
5. Adinolfi, L.E.; Restivo, L.; Zampino, R.; Guerrera, B.; Lonardo, A.; Ruggiero, L.; Riello, F.; Loria, P.; Florio, A. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. Atherosclerosis 2012, 221, 496–502
6. Aibekova L, Bexeitova A, Aldabergenova A, et al. Transmission of HIV and HCV within Former Soviet Union Countries. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2020;2020:9701920. Published 2020 Jul 15. doi:10.1155/2020/9701920
7. Aiza-Haddad I, Ballesteros-Amozurrutia A, Borjas-Almaguer OD, et al. The Mexican consensus on the treatment of hepatitis C. Consenso Mexicano para el Tratamiento de la Hepatitis C. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018;83(3):275-324. doi:10.1016/j.rgmx.2017.11.001
8. Alkrekshi A, Kassem A, Park C, Tse W. Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma in HCV Patients in the United States Between 2013 and

2020: A Population-Based Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(11):e832-e838. doi:10.1016/j.clml.2021.06.014

9. Allaire M, Nahon P, Layese R, et al. Extrahepatic cancers are the leading cause of death in patients achieving hepatitis B virus control or hepatitis C virus eradication. *Hepatology*. 2018;68(4):1245-1259. doi:10.1002/hep.30034

10. Amerzhanov D, Suleimenova I, Davlidova S, Nugmanova Z, Ali S. HBV Prevention and Treatment in Countries of Central Asia and the Caucasus. *Viruses*. 2020;12(10):1112. Published 2020 Sep 30. doi:10.3390/v12101112

11. Amirsardari Z, Rahmani F, Rezaei N. Cognitive impairments in HCV infection: From pathogenesis to neuroimaging. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2019;41(10):987-1000. doi:10.1080/13803395.2019.1652728

12. An J, Kim JW, Shim JH, et al. Chronic hepatitis B infection and non-hepatocellular cancers: A hospital registry-based, case-control study. *PLoS One*. 2018;13(3):e0193232. Published 2018 Mar 15. doi:10.1371/journal.pone.0193232

13. Angeletti A, Cantarelli C, Cravedi P. HCV-Associated Nephropathies in the Era of Direct Acting Antiviral Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:20. Published 2019 Feb 8. doi:10.3389/fmed.2019.00020

14. Babiker A., Jeudy J., Kligerman S., Khambaty M., Shah A., Bagchi S. (2017). Risk of Cardiovascular Disease Due to Chronic Hepatitis C Infection: A Review. *J. Clin. Transl Hepatol.* 5 (4), 1–20. 10.14218/jcth.2017.00021

15. Barreira DP, Marinho RT, Bicho M, Fialho R, Ouakinin SRS. Psychosocial and Neurocognitive Factors Associated With Hepatitis C – Implications for Future Health and Wellbeing. *Front Psychol*. 2019;9:2666. Published 2019 Jan 9. doi:10.3389/fpsyg.2018.02666

16. Begaidarova R, Asenova L, Alshynbekova G, et al. ASSESEMENT OF THE SEVERITY OF IMMUNODEFICIENCY IN PATIENTS OF ASIAN ETHNICITY WITH HIV/HCV CO-INFECTION. *Georgian Med News*. 2016;(254):53-56.

17. Boddi, M.; Abbate, R.; Chellini, B.; Giusti, B.; Giannini, C.; Pratesi, G.; Rossi, L.; Pratesi, C.; Gensini, G.F.; Paperetti, L.; et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. J. Clin. Virol. 2010, 47, 72–75.

18. Botheju WSP, Zghyer F, Mahmud S, Terlikbayeva A, El-Bassel N, Abu-Raddad LJ. The epidemiology of hepatitis C virus in Central

Asia: Systematic review, meta-analyses, and meta-regression analyses. *Sci Rep*. 2019;9(1):2090. Published 2019 Feb 14. doi:10.1038/s41598-019-38853-8
19. Braude MR, Phan T, Dev A, Sievert W. Determinants of Hepatitis C Virus Prevalence in People With Serious Mental Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2021;83(1):21r14079. Published 2021 Dec 14. doi:10.4088/JCP.21r14079
20. Bunchorntavakul C, Mitrani R, Reddy KR. Advances in HCV and Cryoglobulinemic Vasculitis in the Era of DAAs: Are We at the End of the Road?. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(1):81-94. doi:10.1016/j.jceh.2017.11.012
21. Butt AA, Yan P, Shuaib A, Abou-Samra AB, Shaikh OS, Freiberg MS. 2019. Direct-acting antiviral therapy for HCV infection is associated with a reduced risk of cardiovascular disease events. *Gastroenterology* 156: 987–996.e8. 10.1053/j.gastro.2018.11.022
22. Caccamo G, Saffioti F, Raimondo G. Hepatitis B virus and hepatitis C virus dual infection. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14559-14567. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14559
23. Cacoub P, Asselah T. Hepatitis B Virus Infection and Extra-Hepatic Manifestations: A Systemic Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(2):253-263. doi:10.14309/ajg.0000000000001575
24. Cacoub P, Buggisch P, Carrión JA, et al. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe. *J Viral Hepat*. 2018;25(7):811-817. doi:10.1111/jvh.12881
25. Cacoub P, Comarmond C, Desbois AC, Saadoun D. Rheumatologic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. *Clin Liver Dis*. 2017;21(3):455-464. doi:10.1016/j.cld.2017.03.002
26. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis*. 2016;3(1):3-14. doi:10.1177/2049936115585942
27. Cacoub P, Comarmond C, Vieira M, Régnier P, Saadoun D. HCV-related lymphoproliferative disorders in the direct-acting antiviral era: From mixed cryoglobulinaemia to B-cell lymphoma. *J Hepatol*. 2022;76(1):174-185. doi:10.1016/j.jhep.2021.09.023

28. Cacoub P, Comarmond C. Considering hepatitis C virus infection as a systemic disease. *Semin Dial*. 2019;32(2):99-107. doi:10.1111/sdi.12758
29. Cacoub P, Comarmond C. New insights into HCV-related rheumatologic disorders: A review. *J Adv Res*. 2017;8(2):89-97. doi:10.1016/j.jare.2016.07.005
30. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(11):2025-2034. doi:10.1136/gutjnl-2018-316234
31. Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1038-1052. doi:10.1056/NEJMra2033539
32. Cacoub P, Si Ahmed SN, Ferfar Y, Pol S, Thabut D, Hezode C, Alric L, Comarmond C, Ragab G, Quartuccio L, et al. 2019. Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 17: 518–526. 10.1016/j.cgh.2018.05.021
33. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, Saadoun D, Younossi Z. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection in France. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(1):123-128. doi:10.1111/apt.14382
34. Cammarota S, Citarella A, Guida A, et al. The inpatient hospital burden of comorbidities in HCV-infected patients: A population-based study in two Italian regions with high HCV endemicity (The BaCH study). *PLoS One*. 2019;14(7):e0219396. Published 2019 Jul 10. doi:10.1371/journal.pone.0219396
35. Carnovale C, Pozzi M, Dassano A, et al. The impact of a successful treatment of hepatitis C virus on glyco-metabolic control in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):341-354. doi:10.1007/s00592-018-1257-1
36. Caroleo B, Colangelo L, Donato M, et al. Direct-acting Antivirals Inducing HCV-RNA Sustained Suppression Improve Xerophthalmia in HCV-infected Patients. *Curr Rev Clin Exp Pharmacol*. 2022;17(2):156-160. doi:10.2174/2772432816666210903150454
37. Carrat F, Fontaine H, Dorival C, Simony M, Diallo A, Hezode C, De Ledinghen V, Larrey D, Haour G, Bronowicki JP, et al. 2019. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting

antiviral treatment: a prospective cohort study. *Lancet* 393: 1453–1464. 10.1016/S0140-6736(18)32111-1
38. Carvalho TL, Mertens Brainer de Queiroz Lima AC, de Araújo NS, et al. Aspects of cognitive assessments and spectroscopic magnetic resonance imaging in people with chronic hepatitis C: a systematic review [published online ahead of print, 2022 Jan 25]. *Psychol Health Med*. 2022;1-17. doi:10.1080/13548506.2022.2029915
39. Chaudhari R, Fouda S, Sainu A, Pappachan JM. Metabolic complications of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27(13):1267-1282. doi:10.3748/wjg.v27.i13.1267
40. Chemello L, Cavalletto L, Ferrari S, Monaco S. Impact of direct acting antivirals (DAA) on neurologic disorders in chronic hepatitis C. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021;67(3):234-243. doi:10.23736/S2724-5985.21.02865-5
41. Chen SY, Kao CF, Chen CM, Shih CM, Hsu MJ, Chao CH, et al. Mechanisms for inhibition of hepatitis B virus gene expression and replication by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem*. 2003;278:591–607. doi: 10.1074/jbc.M204241200.
42. Chen Y, Ji H, Shao J, et al. Different Hepatitis C Virus Infection Statuses Show a Significant Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2020;65(7):1940-1950. doi:10.1007/s10620-019-05918-7
43. Cho LY, Yang JJ, Ko KP, et al. Coinfection of hepatitis B and C viruses and risk of hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2011;128(1):176-184. doi:10.1002/ijc.25321
44. Chu CM, Yeh CT, Liaw YF. Low-level viremia and intracellular expression of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in HBsAg carriers with concurrent hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2084–2086.
45. Ciancio A. Impact of direct antiviral agents (DAAs) on B-cell non-Hodgkin's lymphoma in patients with chronic hepatitis C. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021;67(3):227-233. doi:10.23736/S2724-5985.21.02834-8
46. Comarmond C, Cacoub P, Saadoun D. Treatment of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia vasculitis at the era of direct-acting antivirals. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820942617. Published 2020 Jul 24. doi:10.1177/1756284820942617

47. Cozzani E, Herzum A, Burlando M, Parodi A. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021;156(1):5-12. doi:10.23736/S2784-8671.19.06488-5
48. Crespo J, Albillos A, Buti M, et al. Elimination of hepatitis C. Positioning document of the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). Eliminación de la hepatitis C. Documento de posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(9):579-592. doi:10.1016/j.gastrohep.2019.09.002
49. Cuesta-Sancho S, Márquez-Coello M, Illanes-Álvarez F, et al. Hepatitis C: Problems to extinction and residual hepatic and extrahepatic lesions after sustained virological response. *World J Hepatol*. 2022;14(1):62-79. doi:10.4254/wjh.v14.i1.62
50. Dammacco F, Lauletta G, Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements [published online ahead of print, 2022 Mar 28]. *Clin Exp Med*. 2022;1-18. doi:10.1007/s10238-022-00808-1
51. Darvishian M, Butt ZA, Wong S, et al. Elevated risk of colorectal, liver, and pancreatic cancers among HCV, HBV and/or HIV (co)infected individuals in a population based cohort in Canada. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835921992987. Published 2021 Feb 11. doi:10.1177/1758835921992987
52. Davlidova S, Haley-Johnson Z, Nyhan K, Farooq A, Vermund SH, Ali S. Prevalence of HIV, HCV and HBV in Central Asia and the Caucasus: A systematic review. *Int J Infect Dis*. 2021;104:510-525. doi:10.1016/j.ijid.2020.12.068
53. Dejean A, Lugassy C, Zafrani S, Tiollais P, Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in pancreas, kidney and skin of two human carriers of the virus. *J Gen Virol*. 1984;65 (Pt 3):651-655. doi:10.1099/0022-1317-65-3-651
54. Desikan P, Khan Z. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus co-infection in India: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Med Microbiol*. 2017;35(3):332-339. doi:10.4103/ijmm.IJMM_17_257
55. Desikan P, Rangnekar A, Khan Z, et al. Sero-Occurrence of HBV/HCV Co-infection and Levels of Liver Enzymes among Patients at a Tertiary Care Hospital in Central India: a Pilot Study. *Cent Asian J Glob Health*. 2019;8(1):313. Published 2019 Mar 29. doi:10.5195/cajgh.2019.313

56. Dias JD, Sarica N, Cournac A, Koszul R, Neuveut C. Crosstalk between Hepatitis B Virus and the 3D Genome Structure. *Viruses*. 2022;14(2):445. Published 2022 Feb 21. doi:10.3390/v14020445
57. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370–98.
58. EASL. Hepatitis C scientists in the limelight: Nobel Prize 2020. https://easl.eu/news/nobel-prize-2020/
59. ERMis F, UYANIKOGLU A, AKYÜZ3 F. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis: possible associated complications must not be forgotten in daily clinical practice. Akademik gastroenteroloji dergisi, 2012; 11 (3): 110-112
60. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
61. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018; 69: 461-511 [PMID: 29650333 DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026]
62. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair:; EASL Governing Board representative:; Panel members:. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series☆. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170-1218. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.018
63. Fabiani S, Fallahi P, Ferrari SM, Miccoli M, Antonelli A. Hepatitis C virus infection and development of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(4):405-420. doi:10.1007/s11154-017-9440-1
64. Fabrizi F, Cerutti R, Alfieri CM, Ridruejo E. Impact of antiviral therapy with direct acting antiviral agents (DAAs) on kidney disease in patients with chronic hepatitis C. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021;67(3):244-253. doi:10.23736/S2724-5985.21.02849-X
65. Fabrizi F, Cerutti R, Ridruejo E. Hepatitis B virus infection as a risk factor for chronic kidney disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(9):867-874. doi:10.1080/17512433.2019.1657828
66. Fabrizi F, Dixit V, Messa P. Antiviral therapy of symptomatic HCV-associated mixed cryoglobulinemia: meta-analysis of clinical studies. *J Med Virol*. 2013;85(6):1019-1027. doi:10.1002/jmv.23562

67. Fabrizi F, Donato FM, Messa P. Association Between Hepatitis C Virus and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol*. 2018;17(3):364-391. doi:10.5604/01.3001.0011.7382
68. Faccioli J, Nardelli S, Gioia S, Riggio O, Ridola L. Neurological and psychiatric effects of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27(29):4846-4861. doi:10.3748/wjg.v27.i29.4846
69. Feld J, Janssen HL, Abbas Z, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guideline Hepatitis B: September 2015. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(9):691-703. doi:10.1097/MCG.0000000000000647
70. Ferri C, Colaci M, Fallahi P, Ferrari SM, Antonelli A, Giuggioli D. Thyroid Involvement in Hepatitis C Virus-Infected Patients with/without Mixed Cryoglobulinemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:159. Published 2017 Jul 7. doi:10.3389/fendo.2017.00159
71. Ferri C, Feld JJ, Bondin M, Cacoub P. Expert opinion on managing chronic HCV in patients with non-Hodgkin lymphoma and other extrahepatic malignancies. *Antivir Ther*. 2018;23(Suppl 2):23-33. doi:10.3851/IMP3250
72. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1145-1160. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.006
73. Ferri C, Zignego AL, Pileri SA. Cryoglobulins. J Clin Pathol. 2002;55:4–13.
74. Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, de Biase D, et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(45):12896-12953. doi:10.3748/wjg.v21.i45.12896
75. Fiorino S, Chili E, Bacchi-Reggiani L, et al. Association between hepatitis B or hepatitis C virus infection and risk of pancreatic adenocarcinoma development: a systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2013;13(2):147-160. doi:10.1016/j.pan.2013.01.005
76. Flores-Chávez A, Carrion JA, Forns X, Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Rev Esp Sanid Penit*. 2017;19(3):87-97. doi:10.4321/S1575-06202017000300004
77. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for

250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. Lancet 2018;392:2052-90.
78. Ghany MG, Morgan TR; AASLD-IDSA Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*. 2020;71(2):686-721. doi:10.1002/hep.31060/
79. Gill K, Ghazinian H, Manch R, Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: reaching beyond the liver. *Hepatol Int*. 2016;10(3):415-423. doi:10.1007/s12072-015-9684-3
80. Global hepatitis report. Geneva: World Health Organization, 2017
81. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: actions for impact. Web Annex 1: Key data at a glance. World Health Organization 2021. http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342808/9789240030985-eng.pdf
82. Gragnani L, Lorini S, Martini L, et al. Rapid improvement of psychiatric stigmata after IFN-free treatment in HCV patients with and without cryoglobulinemic vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(1):147-157. doi:10.1007/s10067-021-05877-3
83. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
84. *Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection*. Geneva: World Health Organization; July 2018.
85. Guntipalli P, Pakala R, Kumari Gara S, Ahmed F, Bhatnagar A, Endaya Coronel MK, Razzack AA, Solimando AG, Thompson A, Andrews K, Enebong Nya G, Ahmad S, Ranaldo R, Cozzolongo R, Shahini E. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. Acta Gastroenterol Belg. 2021 Oct-Dec;84(4):637-656. doi: 10.51821/84.4.015.
86. Han J, Wang S, Kwong TNY, Liu J. Dermatomyositis as an extrahepatic manifestation of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(33):e11586. doi:10.1097/MD.0000000000011586
87. Hashiani AA, Sadeghi F, Ayubi E, et al. Prevalence of HIV, Hepatitis B and C Virus Co-infections among Iranian High-Risk Groups:

A Systematic Review and Meta-Analysis. *Malays J Med Sci*. 2019;26(3):37-48. doi:10.21315/mjms2019.26.3.3

88. Haykal M, Matsumori A, Saleh A, et al. Diagnosis and treatment of HCV heart diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(6):493-499. doi:10.1080/14779072.2021.1917383
89. Henson JB, Sise ME. The association of hepatitis C infection with the onset of CKD and progression into ESRD. *Semin Dial*. 2019;32(2):108-118. doi:10.1111/sdi.12759
90. ***Hepatitis B. Key facts. 2021. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b***
91. Hepatitis C. Key facts 2021. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c
92. Hong SW, Choi WM, Hwang HW, et al. Chronic Viral Hepatitis Is Associated with Colorectal Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(11):3715-3724. doi:10.1007/s10620-020-06745-x
93. Hope V., Eramova I., Capurro D., Donoghoe M. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: A review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. [(accessed on 24 June 2020)];*Epidemiol. Infect.* 2014 142:270–286. doi: 10.1017/S0950268813000940.
94. Houghton M. Hepatitis C Virus: 30 Years after Its Discovery. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(12):a037069. doi:10.1101/cshperspect.a037069
95. Huang CE, Chang JJ, Wu YY, et al. Different impacts of common risk factors associated with thrombocytopenia in patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus infection [published online ahead of print, 2021 Sep 8]. *Biomed J*. 2021;S2319-4170(21)00113-X. doi:10.1016/j.bj.2021.09.001
96. Huang CF, Lai HC, Chen CY, et al. Extrahepatic Malignancy Among Patients With Chronic Hepatitis C After Antiviral Therapy: A Real-World Nationwide Study on Taiwanese Chronic Hepatitis C Cohort (T-COACH). *Am J Gastroenterol*. 2020;115(8):1226-1235. doi:10.14309/ajg.0000000000000606
97. Huang, H.; Kang, R.; Zhao, Z. Hepatitis C Virus Infection and Risk of Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2013, 8, e81305.

98. Idilman R, Baykam N, Kaymakoğlu S, et al. Turkey 2017 Clinical Practice Guidelines on recommendations for screening diagnosing and managing hepatitis C virus. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(Suppl 2):90-93. doi:10.5152/tjg.2017.21
99. Igissinov N, Kulmirzayeva D, Sibinga CT, Turgambayeva A. Epidemiological Aspects of Hepatitis B and C Markers in Blood Donors in Kazakhstan; 2000-2011. *Iran J Public Health*. 2014;43(2):156-161
100. Ilyas SZ, Tabassum R, Hamed H, Rehman SU, Qadri I. Hepatitis C Virus-Associated Extrahepatic Manifestations in Lung and Heart and Antiviral Therapy-Related Cardiopulmonary Toxicity. *Viral Immunol*. 2017;30(9):633-641. doi:10.1089/vim.2017.0009
101. Iorga R. A., Bacalbasa N., Bratu O. G., Ionita Radu F., Diaconu C. C. (2020). The Impact of Infection with Hepatitis C Virus on Cardiovascular Risk. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 10 (3), 201–206
102. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(12):1017-1029. doi:10.1016/j.cgh.2010.08.026
103. Jaquet A, Boni SP, Boidy K, et al. Chronic viral hepatitis, HIV infection and Non-Hodgkin lymphomas in West Africa, a case-control study. *Int J Cancer*. 2021;149(8):1536-1543. doi:10.1002/ijc.33709
104. Javaid MM, Khatri P, Subramanian S. Should antiviral monotherapy with nucleotide analogs be the primary treatment option for focal segmental glomerulosclerosis-related nephrotic syndrome in chronic hepatitis B infection?. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(3):714-718. doi:10.4103/1319-2442.235166
105. Kamimura H, Setsu T, Kimura N, et al. Renal Impairment in Chronic Hepatitis B: A Review. *Diseases*. 2018;6(2):52. Published 2018 Jun 19. doi:10.3390/diseases6020052
106. Kamiza AB, Su FH, Wang WC, Sung FC, Chang SN, Yeh CC. Chronic hepatitis infection is associated with extrahepatic cancer development: a nationwide population-based study in Taiwan. *BMC Cancer*. 2016;16(1):861. Published 2016 Nov 8. doi:10.1186/s12885-016-2918-5
107. Kanda T, Lau GKK, Wei L, et al. APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation. *Hepatol Int*. 2019;13(6):649-661. doi:10.1007/s12072-019-09988-7

108. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):978-985. doi:10.1053/jhep.2002.35620
109. Khoury J, Nassar G, Kramsky R, Saadi T. Extrahepatic Malignancies After Treatment with Direct Antiviral Agents for Chronic HCV Infection. *J Gastrointest Cancer*. 2020;51(2):584-590. doi:10.1007/s12029-019-00293-y
110. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. Kidney Int 2008;73(Suppl 109):S1–99.
111. Kim SE, Jang ES, Ki M, et al. Chronic Hepatitis B Infection Is Significantly Associated with Chronic Kidney Disease: a Population-based, Matched Case-control Study. *J Korean Med Sci*. 2018;33(42):e264. Published 2018 Sep 12. doi:10.3346/jkms.2018.33.e264
112. Ko K, Akita T, Satake M, Tanaka J. Epidemiology of viral hepatitis C: Road to elimination in Japan. *Glob Health Med*. 2021;3(5):262-269. doi:10.35772/ghm.2021.01069
113. Kondili LA, Monti M, Quaranta MG, et al. A prospective study of direct-acting antiviral effectiveness and relapse risk in HCV cryoglobulinemic vasculitis by the Italian PITER cohort [published online ahead of print, 2021 Dec 16]. *Hepatology*. 2021;10.1002/hep.32281. doi:10.1002/hep.32281
114. Konstantinou D, Deutsch M. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viralinteractions and management. *Ann Gastroenterol.* 2015;28:221–228.
115. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). 2017 KASL clinical practice guidelines management of hepatitis C: Treatment of chronic hepatitis C. *Clin Mol Hepatol*. 2018;24(3):169-229. doi:10.3350/cmh.2018.1004
116. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(2):172-182. doi:10.14218/JCTH.2018.00049
117. Lazarus J.V., Shete P.B., Eramova I., Merkinaite S., Matic S. HIV/hepatitis coinfection in eastern Europe and new pan-European approaches to hepatitis prevention and management. [(accessed on 24 June 2020)];*Int. J. Drug Policy.* 2007 18:426–432. doi: 10.1016/j.drugpo.2007.01.011.

118. Leslie J, Geh D, Elsharkawy AM, Mann DA, Vacca M. Metabolic dysfunction and cancer in HCV: Shared pathways and mutual interactions [published online ahead of print, 2022 Feb 12]. *J Hepatol*. 2022;S0168-8278(22)00076-9. doi:10.1016/j.jhep.2022.01.029
119. Letendre S, Paulino AD, Rockenstein E, Adame A, Crews L, Cherner M, et al. Pathogenesis of hepatitis C virus coinfection in the brains of patients infected with HIV. J Infect Dis 2007;196:361–370. doi: 10.1086/519285.
120. Leumi S, Bigna JJ, Amougou MA, Ngouo A, Nyaga UF, Noubiap JJ. Global Burden of Hepatitis B Infection in People Living With Human Immunodeficiency Virus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;71(11):2799-2806. doi:10.1093/cid/ciz1170
121. Li HC, Yang CH, Lo SY. Cellular factors involved in the hepatitis C virus life cycle. *World J Gastroenterol*. 2021;27(28):4555-4581. doi:10.3748/wjg.v27.i28.4555
122. Li J, Gordon SC, Zhou Y, et al. Sex Differences in Extrahepatic Outcomes After Antiviral Treatment for Hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(3):576-583. doi:10.14309/ajg.0000000000001095
123. Li L, Lan X. Association between hepatitis B virus/hepatitis C virus infection and primary hepatocellular carcinoma risk: A meta-analysis based on Chinese population. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(Supplement):C284-C287. doi:10.4103/0973-1482.200763
124. Li M, Li J, Li P, et al. Hepatitis B virus infection increases the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis and systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(10):1561-1568. doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07207.x
125. Li S.J., Xu S.T., Chen H.P., Zhang M.C., Xu F., Cheng S.Q., Liu Z.H. Clinical and morphologic spectrum of renal involvement in patients with HBV-associated cryoglobulinaemia. *Nephrology*. 2017;**22**:449–455. doi: 10.1111/nep.12795.
126. Lia L, Grima D, Amici F, Manzi L, Monaci A, Torre G. The Possible Protective Effect of Hepatitis B Vaccine Against Lymphomas: A Systematic Review [published online ahead of print, 2022 Jan 13]. *Curr Pharm Biotechnol*. 2022;10.2174/138920102366622011 3111946. doi:10.2174/1389201023666220113111946
127. Lim SH, Lee S, Lee YB, et al. Increased prevalence of transfusion-transmitted diseases among people with tattoos: A systematic re-

view and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262990. Published 2022 Jan 27. doi:10.1371/journal.pone.0262990
128. Lin MS, Chen PH, Wang PC, et al. Association between hepatitis C virus infection and osteoporotic fracture risk among postmenopausal women: a cross-sectional investigation in Taiwan. *BMJ Open*. 2019;9(1):e021990. Published 2019 Jan 15. doi:10.1136/bmjopen-2018-021990
129. Lin PY, Chen SC, Lo TC, Kuo HW. Dual Infection with Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Correlated with Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(1):38-42. doi:10.1055/a-0794-6135
130. Liu R, Kong W, Deng M, Lin G, Dai T, Ye L. Association between hepatitis B virus infection and colorectal liver metastasis: a meta-analysis. *Bioengineered*. 2021;12(1):736-744. doi:10.1080/21655979.2021.1890871
131. Liu Z, Zhao F, He JJ. Hepatitis C virus (HCV) interaction with astrocytes: nonproductive infection and induction of IL-18. J Neurovirol 2014;20: 278–293. doi: 10.1007/s13365-014-0245-7.
132. Mahale P, Engels EA, Koshiol J. Hepatitis B virus infection and the risk of cancer in the elderly US population. *Int J Cancer*. 2019;144(3):431-439. doi:10.1002/ijc.31643
133. Mahmoud B, Moneim AA, Mabrouk D. The impact of HCV eradication on hyperglycemia, insulin resistance, cytokine production, and insulin receptor substrate-1 and 2 expression in patients with HCV infection [published online ahead of print, 2021 Nov 10]. *Clin Exp Med*. 2021;10.1007/s10238-021-00773-1. doi:10.1007/s10238-021-00773-1
134. Masarone M, Persico M. Hepatitis C virus infection and non-hepatocellular malignancies in the DAA era: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2019;39(7):1292-1306. doi:10.1111/liv.14119
135. Mason A, Wick M, White H, Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 1993;18(4):781-789. doi:10.1002/hep.1840180406
136. Mavilia MG, Wu GY. HBV-HCV Coinfection: Viral Interactions, Management, and Viral Reactivation. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(3):296-305. doi:10.14218/JCTH.2018.00016
137. Mazzaro C, Dal Maso L, Gragnani L, et al. Hepatitis B Virus-Related Cryoglobulinemic Vasculitis: Review of the Literature and Long-

Term Follow-Up Analysis of 18 Patients Treated with Nucleos(t)ide Analogues from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC). *Viruses*. 2021;13(6):1032. Published 2021 May 30. doi:10.3390/v13061032

138. Mazzaro C, Dal Maso L, Mauro E, et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis: A review of the role of the new direct antiviral agents (DAAs) therapy. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102589. doi:10.1016/j.autrev.2020.102589
139. Mazzaro C, Dal Maso L, Visentini M, et al. Hepatitis B virus-related cryogobulinemic vasculitis. The role of antiviral nucleot(s)ide analogues: a review. *J Intern Med*. 2019;286(3):290-298. doi:10.1111/joim.12913
140. Mazzaro C, Dal Maso L, Visentini M, et al. Recent news in the treatment of hepatitis B virus-related cryogobulinemic vasculitis. *Minerva Med*. 2020;111(6):566-572. doi:10.23736/S0026-4806.20.06771-3
141. Mazzaro C, Mauro E, Ermacora A, et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *Minerva Med*. 2021;112(2):175-187. doi:10.23736/S0026-4806.20.07120-7
142. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses*. 2021;13(11):2249. Published 2021 Nov 9. doi:10.3390/v13112249
143. Mazzaro C., Dal Maso L., Mauro E., Gattei V., Ghersetti M., Bulian P., Moratelli G., Grassi G., Zorat F., Pozzato G. Survival and prognostic factors in mixed cryoglobulinemia: Data from 246 cases. *Diseases*. 2018;**6**:35. doi: 10.3390/diseases6020035.
144. Mbaga DS, Kenmoe S, Kengne-Ndé C, et al. Hepatitis B, C and D virus infections and risk of hepatocellular carcinoma in Africa: A meta-analysis including sensitivity analyses for studies comparable for confounders. *PLoS One*. 2022;17(1):e0262903. Published 2022 Jan 21. doi:10.1371/journal.pone.0262903
145. Mert D, Merdin A, Ceken S, Dal MS, Ertek M, Altuntas F. Evaluation of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus seroprevalence in patients with diffuse large B cell lymphoma and Hodgkin's lymphoma. *J Cancer Res Ther*. 2021;17(4):951-955. doi:10.4103/jcrt.JCRT_465_19
146. Monaco S, Mariotto S, Ferrari S, et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advanc-

es in 2015. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):11974-11983. doi:10.3748/wjg.v21.i42.11974

147. Monti G, Galli M, Invernizzi F, et al. Cryoglobulinaemias: a multicentre study of the early clinical and laboratory manifestations of primary and secondary disease. GISC. Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemias. *QJM*. 1995;88(2):115-126.

148. Moradpour, D., Penin, F. & Rice, C. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007;**5**:453–463. https://doi.org/10.1038/nrmicro1645

149. Moretti R, Giuffrè M, Merli N, et al. Hepatitis C Virus-Related Central and Peripheral Nervous System Disorders. *Brain Sci*. 2021;11(12):1569. Published 2021 Nov 27. doi:10.3390/brainsci11121569

150. Mukhatayeva A, Mustafa A, Dzissyuk N, et al. Hepatitis B, Hepatitis C, tuberculosis and sexually-transmitted infections among HIV positive patients in Kazakhstan [published correction appears in Sci Rep. 2021 Sep 7;11(1):18123]. *Sci Rep*. 2021;11(1):13542. Published 2021 Jun 29. doi:10.1038/s41598-021-92688-w

151. Naing C, Mak JW, Ahmed SI, Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(14):1642-1651. doi:10.3748/wjg.v18.i14.1642

152. Negro F, Forton D, Craxì A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroenterology 2015;149: 1345–1360. doi: 10.1053/j.gastro.2015.08.035.

153. Negro F. Natural History of Hepatic and Extrahepatic Hepatitis C Virus Diseases and Impact of Interferon-Free HCV Therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020;10(4):a036921. Published 2020 Apr 1. doi:10.1101/cshperspect.a036921

154. Nersesov A, Gusmanov A, Crape B, et al. Seroprevalence and risk factors for hepatitis B and hepatitis C in three large regions of Kazakhstan. *PLoS One*. 2021;16(12):e0261155. Published 2021 Dec 16. doi:10.1371/journal.pone.0261155

155. Nersesov A., Berkinbaev S., Dzhunusbekova H., Dzhumabayeva A., Novitskaya M., Kuanish N. Rasprostranennost' Virusnyx Gepatitov Sredi Zhiteleĭ I͡uzhno-Kazaxstanskoĭ Oblasti [Prevalence of Viral Hepatitis among Residents of the South Kazakhstan Region] [(accessed on 24 June 2020)];*Medicine.* 2016 9:30–33. Available

online: http://www.medzdrav.kz/index.php/журнал-медицина/94-2016/№-9-171-2016/1197-распространенность-вирусных-гепатитов-среди-жителей-южно-казахстанской-области.

156. Nevola R, Acierno C, Pafundi PC, Adinolfi LE. Chronic hepatitis C infection induces cardiovascular disease and type 2 diabetes: mechanisms and management. *Minerva Med*. 2021;112(2):188-200. doi:10.23736/S0026-4806.20.07129-3
157. Nevola R, Rinaldi L, Zeni L, et al. Metabolic and renal changes in patients with chronic hepatitis C infection after hepatitis C virus clearance by direct-acting antivirals. *JGH Open*. 2020;4(4):713-721. Published 2020 Mar 20. doi:10.1002/jgh3.12324
158. Nurgalieva ZZ, Hollinger FB, Graham DY, Zhangabylova S, Zhangabylov A. Epidemiology and transmission of hepatitis B and C viruses in Kazakhstan. *World J Gastroenterol*. 2007;13(8):1204-1207. doi:10.3748/wjg.v13.i8.1204
159. Pastore F, Martocchia A, Stefanelli M, et al. Hepatitis C virus infection and thyroid autoimmune disorders: A model of interactions between the host and the environment. *World J Hepatol*. 2016;8(2):83-91. doi:10.4254/wjh.v8.i2.83
160. Patel S, Jinjuvadia R, Patel R, Liangpunsakul S. Insulin Resistance is Associated With Significant Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(1):80-84. doi:10.1097/MCG.0000000000000400
161. Paulino AD, Ubhi K, Rockenstein E, Adame A, Crews L, Letendre S, et al. Neurotoxic effects of the HCV core protein are mediated by sustained activation of ERK via TLR2 signaling. J Neurovirol 2011;17:327–340. doi: 10. 1007/s13365-011-0039-0.
162. Pennisi G, Spatola F, DI Marco L, DI Martino V, DI Marco V. Impact of direct-acting antivirals (DAAs) on cardiovascular diseases in patients with chronic hepatitis C. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021;67(3):254-263. doi:10.23736/S2724-5985.21.02875-8
163. Petruzziello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824-7840. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7824
164. Petta S, Craxì A. Extrahepatic Manifestations of Chronic Viral C Hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(2):347-360. doi:10.1016/j.gtc.2020.01.012

165. Petta S, Maida M, Macaluso FS, et al. Hepatitis C Virus Infection Is Associated With Increased Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gastroenterology*. 2016;150(1):145-e16. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.007
166. Pietschmann T, Brown RJP. Hepatitis C Virus. *Trends Microbiol*. 2019;27(4):379-380. doi:10.1016/j.tim.2019.01.001
167. Pol S, Vallet-Pichard A, Hermine O. Extrahepatic cancers and chronic HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(5):283-290. doi:10.1038/nrgastro.2017.172
168. Poller W, Haghikia A, Kasner M, et al. Cardiovascular Involvement in Chronic Hepatitis C Virus Infections – Insight from Novel Antiviral Therapies. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(2):161-167. doi:10.14218/JCTH.2017.00057
169. Ponvilawan B, Charoenngam N, Rujirachun P, et al. Chronic Hepatitis C Virus Infection is Associated with an Increased Risk of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung*. 2020;198(4):705-714. doi:10.1007/s00408-020-00365-y
170. Pozzato G, Mazzaro C, Dal Maso L, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: Meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *World J Hepatol*. 2016;8(2):107-116. doi:10.4254/wjh.v8.i2.107
171. Pozzato G, Mazzaro C, Gattei V. Hepatitis C virus-associated non-Hodgkin lymphomas: the endless history. *Minerva Med*. 2021;112(2):215-227. doi:10.23736/S0026-4806.20.07184-0
172. Priora M, Realmuto C, Parisi S, et al. Rheumatologic manifestations of hepatitis C in the era of direct-acting antiviral agents. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2020;66(3):280-289. doi:10.23736/S1121-421X.20.02680-X
173. Ragab G, Hussein MA. Vasculitic syndromes in hepatitis C virus: A review. *J Adv Res*. 2017;8(2):99-111. doi:10.1016/j.jare.2016.11.002
174. Raimondo G, Brunetto MR, Pontisso P, et al. Associazione Italiana Studio Fegato Cooperative Group. Longitudinal evaluation reveals a complex spectrum of virological profiles in hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfected patients. *Hepatology*. 2006;43:100–107.
175. Ranković I, Milivojević V, Pavlović Marković A, Bezmarević M. Interplay between chronic hepatitis B and atherosclerosis: Innovative perspectives and theories. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):497-499. doi:10.3748/wjg.v28.i4.497

176. Rashti R, Alavian SM, Moradi Y, et al. Global prevalence of HCV and/or HBV coinfections among people who inject drugs and female sex workers who live with HIV/AIDS: a systematic review and meta-analysis. *Arch Virol*. 2020;165(9):1947-1958. doi:10.1007/s00705-020-04716-1
177. Rashti R, Sharafi H, Alavian SM, Moradi Y, Mohamadi Bolbanabad A, Moradi G. Systematic Review and Meta-Analysis of Global Prevalence of HBsAg and HIV and HCV Antibodies among People Who Inject Drugs and Female Sex Workers. *Pathogens*. 2020;9(6):432. Published 2020 May 31. doi:10.3390/pathogens9060432
178. Reau N, Vekeman F, Wu E, Bao Y, Gonzalez YS. Prevalence and economic burden of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus are underestimated but can be improved with therapy. *Hepatol Commun*. 2017;1(5):439-452. Published 2017 May 23. doi:10.1002/hep4.1049
179. Recommendations and guidance on hepatitis C virus self-testing. 2021. https://www.who.int/publications/i/item/9789240031128
180. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, et al. al. Impact of DAA Treatment on Cardiovascular Disease Risk in Chronic HCV Infection: An Update. *Front Pharmacol*. 2021;12:678546. Published 2021 May 11. doi:10.3389/fphar.2021.678546
181. Roguljic H, Nincevic V, Bojanic K, et al. Impact of DAA Treatment on Cardiovascular Disease Risk in Chronic HCV Infection: An Update. *Front Pharmacol*. 2021;12:678546. Published 2021 May 11. doi:10.3389/fphar.2021.678546
182. Romano C, Cuomo G, Ferrara R, et al. Uncommon immune-mediated extrahepatic manifestations of HCV infection. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1089-1099. doi:10.1080/1744666X.2018.1538790
183. Sagnelli E, Coppola N, Messina V, et al. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology.* 2002;36:1285–1291
184. Salari N, Darvishi N, Hemmati M, et al. Global prevalence of hepatitis C in prisoners: a comprehensive systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2022 Feb 14]. *Arch Virol*. 2022;10.1007/s00705-022-05382-1. doi:10.1007/s00705-022-05382-1
185. Salari N, Kazeminia M, Hemati N, Ammari-Allahyari M, Mohammadi M, Shohaimi S. Global prevalence of hepatitis C in general

population: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2022 Jan 8]. *Travel Med Infect Dis*. 2022;46:102255.
186. Saracco GM. Long-term benefits of viral clearance on extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: the light at the end of the tunnel?. *Minerva Gastroenterol.* 2021;67(3):215-217. doi:10.23736/S2724-5985.21.02924-7.
187. Saraceni C, Birk J. A Review of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Immunopathogenesis. *J Clin Transl Hepatol*. 2021;9(3):409-418. doi:10.14218/JCTH.2020.00095
188. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. Hepatol Int 2016;10:1–98.
189. Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, et al. S3-Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV) -Infektion" [Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection – AWMF-Register-No.: 021/012]. *Z Gastroenterol*. 2018;56(7):756-838. doi:10.1055/a-0599-1320
190. Savchuk T., Greenwald E., Ilyasova N. Rezul'taty Avtomatizat͡sii Laboratornogo Skrininga Donorskoĭ Krovi na Gemotransmissivnye Infekt͡sii v Respublike Kazaxstan. [(accessed on 24 June 2020)];*Res. Prod. Cent. Transfus.* 2015 **29** Available online: https://spct.kz/specialist/публикации.
191. Shahab O, Golabi P, Younossi ZM. Chronic kidney disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(4):376-382. doi:10.23736/S1121-421X.18.02466-2
192. Sheen IS, Liaw YF, Lin DY, Chu CM. Role of hepatitis C and delta viruses in the termination of chronic hepatitis B surface antigen carrier state: a multivariate analysis in a longitudinal follow-up study. *J Infect Dis.* 1994;170:358–361.
193. Sherman AC, Sherman KE. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection: navigating CHASM. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(3):353-361. doi:10.1007/s11904-015-0274-8.
194. Shih YF, Liu CJ. Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Co-Infection. *Viruses*. 2020;12(7):741. Published 2020 Jul 10. doi:10.3390/v12070741
195. Skorikova S.V., Burkitbaev L., Savchuk T., Zhiburt E. Rasprostranennost' VICH-, VGS-, VGV-infekt͡siĭ u donorov krovi g. Astany [Prevalence of HIV, HCV, HBV Infections among Blood Donors in Astana]

[(accessed on 24 June 2020)];*Voprosy Virusologii.* 2015 **60** Available online: https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-vich-vgs-vgv-infektsiy-u-donorov-krovi-g-astany.

196. Song C, Lv J, Liu Y, et al. Associations Between Hepatitis B Virus Infection and Risk of All Cancer Types. *JAMA Netw Open*. 2019;2(6):e195718. Published 2019 Jun 5. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.5718
197. Tagliapietra M, Monaco S. Neuroimaging Findings in Chronic Hepatitis C Virus Infection: Correlation with Neurocognitive and Neuropsychiatric Manifestations. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2478. Published 2020 Apr 2. doi:10.3390/ijms21072478
198. Takahashi H, Nakahara T, Kogiso T, et al. Eradication of hepatitis C virus with direct-acting antivirals improves glycemic control in diabetes: A multicenter study. *JGH Open*. 2020;5(2):228-234. Published 2020 Dec 19. doi:10.1002/jgh3.12474
199. Tan JH, Zhou WY, Zhou L, Cao RC, Zhang GW. Viral hepatitis B and C infections increase the risks of intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(3):246-256. doi:10.5152/tjg.2020.19056
200. Tanaka J, Kumada H, Ikeda K, et al. Natural histories of hepatitis C virus infection in men and women simulated by the Markov model. *J Med Virol*. 2003;70(3):378-386. doi:10.1002/jmv.10406
201. Tegtmeyer B, Vieyres G, Todt D, et al. Initial HCV infection of adult hepatocytes triggers a temporally structured transcriptional program containing diverse pro- and anti-viral elements [published online ahead of print, 2021 Mar 3]. *J Virol*. 2021;95(10):e00245-21. doi:10.1128/JVI.00245-21.
202. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800
203. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/summary/
204. Thomas DL. Global Elimination of Chronic Hepatitis. *N Engl J Med*. 2019;380(21):2041-2050. doi:10.1056/NEJMra1810477
205. Tian T, Song C, Jiang L, et al. Hepatitis B virus infection and the risk of cancer among the Chinese population. *Int J Cancer*. 2020;147(11):3075-3084. doi:10.1002/ijc.33130

206. Treppo E, Quartuccio L, Ragab G, DE Vita S. Rheumatologic manifestations of Hepatitis C Virus. *Minerva Med*. 2021;112(2):201-214. doi:10.23736/S0026-4806.20.07158-X
207. Tsai YF, Liu YC, Yang CI, et al. Poor Prognosis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Hepatitis C Infection. *J Pers Med*. 2021;11(9):844. Published 2021 Aug 27. doi:10.3390/jpm11090844
208. Tseng CW, Liu WC, Chen CY, Chang TT, Tseng KC. Impact of HCV viremia on HBV biomarkers in patients coinfected with HBV and HCV. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):351. Published 2022 Apr 9. doi:10.1186/s12879-022-07326-1
209. Umar M, Khan AG, Abbas Z, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: diagnosis, management and prevention of hepatitis C. Upadte 2017. *https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/hepatitis-c/hepatitis-c-english*
210. Vidali, M.; Tripodi, M.-F.; Ivaldi, A.; Zampino, R.; Occhino, G.; Restivo, L.; Sutti, S.; Marrone, A.; Ruggiero, G.; Albano, E.; et al. Interplay between oxidative stress and hepatic steatosis in the progression of chronic hepatitis C. J. Hepatol. 2008, 48, 399–406.
211. Virlogeux, V., Trépo, C. Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis B Infection. *Curr Hepatology Rep* **17,** 156–165 (2018). https://doi.org/10.1007/s11901-018-0403-0
212. Voulgaris T, Sevastianos VA. Atherosclerosis as Extrahepatic Manifestation of Chronic Infection with Hepatitis C Virus. *Hepat Res Treat*. 2016;2016:7629318. doi:10.1155/2016/7629318
213. Wang CC, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(2):216-230. doi:10.1111/apt.15575
214. Wang CR, Tsai HW. Human hepatitis viruses-associated cutaneous and systemic vasculitis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(1):19-36. doi:10.3748/wjg.v27.i1.19
215. Wang H, Liu Y, Zhao Y. The association of hepatitis C virus infection and thyroid disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2021;36(4):3-9. doi:10.1177/17246008211056959
216. Wei XL, Luo HY, Li CF, et al. Hepatitis B virus infection is associated with younger median age at diagnosis and death in cancers. *Int J Cancer*. 2017;141(1):152-159. doi:10.1002/ijc.30719
217. Wen B., Zhang J., Liu W., Tang P., Xie T., Huang L., Hu Y., Jin K., Zhang P., Liu Z., et al. HBV coinfection with HCV alters circulat-

ing Tfh cell distribution and impairs HCV neutralizing antibody responses. *J. Viral. Hepat.* 2019;**26**:1002–1010. doi: 10.1111/jvh.13106.

218. Wongtrakul W, Charoenngam N, Ponvilawan B, et al. Hepatitis B virus infection and risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2021 Jul 9]. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021;10.23736/S2724-5985.21.02946-6. doi:10.23736/S2724-5985.21.02946-6
219. World Health Organization. Global Hepatitis Report. 2017. Available at .http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/. Accessed August 20, 2018.
220. Xue R, Elbendary A, Wu T. Necrolytic acral erythema in a Chinese patient with hepatitis C and hepatitis B virus coinfection. *An Bras Dermatol*. 2019;94(4):446-448. Published 2019 Oct 17. doi:10.1590/abd1806-4841.20197257
221. Yang Y, Jiang Z, Wu W, et al. Chronic Hepatitis Virus Infection Are Associated With High Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Cumulative Analysis. *Front Oncol*. 2021;11:703558. Published 2021 Jul 8. doi:10.3389/fonc.2021.703558
222. Yang Y, Ma YP, Chen DP, Zhuo L, Li WG. A Meta-Analysis of Antiviral Therapy for Hepatitis B Virus-Associated Membranous Nephropathy. *PLoS One*. 2016;11(9):e0160437. Published 2016 Sep 6. doi:10.1371/journal.pone.0160437
223. Yang YC, Yang HC. Recent Progress and Future Prospective in HBV Cure by CRISPR/Cas. *Viruses*. 2021;14(1):4. Published 2021 Dec 21. doi:10.3390/v14010004
224. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. Gastroenterology. 2016;150:1599–1608.
225. Younossi ZM, Henry L, P Ong J, et al. Systematic review with meta-analysis: extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus-infected patients in East Asia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(6):644-653. doi:10.1111/apt.15131
226. Yu ML, Chen PJ, Dai CY, et al. 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: Part (II) special populations. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(7):1135-1157. doi:10.1016/j.jfma.2020.04.002.

227. Yu S, Yu C, Li J, Liu S, Wang H, Deng M. Hepatitis B and hepatitis C prevalence among people living with HIV/AIDS in China: a systematic review and Meta-analysis. *Virol J*. 2020;17(1):127. Published 2020 Aug 24. doi:10.1186/s12985-020-01404-z
228. Zanone MM, Marinucci C, Ciancio A, et al. Peripheral neuropathy after viral eradication with direct-acting antivirals in chronic HCV hepatitis: A prospective study. *Liver Int*. 2021;41(11):2611-2621. doi:10.1111/liv.15002
229. Zignego AL, Ramos-Casals M, Ferri C, et al. International therapeutic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic disorders. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):523-541. doi:10.1016/j.autrev.2017.03.004

ВЕНЕРА САМЕТОВНА РАХМЕТОВА

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

Подписано в печать 15.03.2023.
Бумага мелованная. Печать цифровая. Усл. печ. л. 9,5.

Отпечатано в типографии ТОО «Регис-СТ Полиграф».
Республика Казахстан, 010000, г. Астана, ул. Ш. Айманова, 13.

200T2