

Дунаева Наталья Викторовна

**ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВГС- И ВГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИИ:
ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

3.1.22. Инфекционные болезни

3.1.18. Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

Гусев Денис Александрович – доктор медицинских наук, профессор

Рассохин Вадим Владимирович – доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Жданов Константин Валерьевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) с клиникой инфекционных болезней, начальник кафедры (начальник клиники) – главный инфекционист Министерства обороны Российской Федерации

Вебер Виктор Робертович – доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого» Министерства науки и образования Российской Федерации, кафедра внутренних болезней, заведующий кафедрой

Тимченко Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра инфекционных заболеваний у детей им. профессора М.Г. Данилевича, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «17» октября 2023 г. в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.2.050.02. при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44, зал заседаний Ученого совета, ауд. 12, 6 этаж.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, и на сайте <http://1spbmgmu.ru>.

Автореферат разослан « 25 » мая 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Александров Альберт Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным Всемирной организации здравоохранения, количество лиц, живущих с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС) достигает 58 млн человек, что составляет ~0,7% от общей популяции; 2,3 млн инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) коинфицированы ВГС (<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>). В Российской Федерации (РФ) оценочное количество инфицированных ВГС может составлять 5 млн человек (4,1% населения) (Isakov V. et al., 2022). Медицинское и социально-экономическое бремя хронической ВГС-инфекции связано не только с прогрессирующим поражением печени (Лобзин Ю.В. и соавт., 1999; Жданов К.В. и соавт., 2011; Zeremski M. et al., 2016; Erman A. et al., 2019), которое усугубляется при коинфицировании ВИЧ (Benhamou Y. et al., 1999; Mohsen A.H. et al., 2003), развитием гепатоцеллюлярной карциномы печени (Canillas L. et al., 2022; Mbaga D.S. et al., 2022), но и с системными внепеченочными проявлениями, регистрируемыми у 70-74% больных хроническим гепатитом С (ХГС) (Sacoub P. et al., 1999; Mazzaro C. et al., 2021). Экономические расчеты показывают, что в развитых странах 79-87% расходов связаны с лечением внепеченочных проявлений (Yamazaki K. et al., 2019).

Хроническая ВГС-инфекция может быть определена как мультисистемный процесс с разнообразными внепеченочными клиническими проявлениями, истинная частота развития которых до сих пор не определена, а нозологический спектр постоянно расширяется. Выделяют аутоиммунные, малигнизационные, метаболические процессы и общую симптоматику (Flores-Chávez A. et al., 2017). Развитие внепеченочных проявлений ВГС-инфекции обусловлено рядом патогенетических механизмов: прямое цитопатическое повреждение клеток и тканей вирусом (Kato T. et al., 2001; Kato T. et al., 2005), депонирование иммунных комплексов (Sansanno D. et al., 2007), хроническое воспаление и эндотелиальная дисфункция (Veenhuis R.T. et al., 2017; Pavicic Ivelja M. et al., 2021), инсулинорезистентность и метаболический синдром (Lim T.R. et al., 2019; Qasim S.F. et al., 2020; Rajkumar P. et al., 2020), системный атеросклероз (Miyajima I. et al., 2013; Barakat A.A.E. et al., 2017). Описываемые патогенетические нарушения характерны и для ВИЧ-инфекции, что предполагает увеличение количества и более тяжёлое клиническое течение внепеченочных проявлений у коинфицированных пациентов.

Одним из патологических внепеченочных процессов, встречающимся у пациентов с ХГС (Aguilar M.F. et al., 2019, Cheng Y.T. et al., 2020, Chang M.L. et al., 2022) и рядом других инфекций, включая ВИЧ (Scotto G. et al., 2006; Rogalska-Płońska M. et al., 2015), является развитие смешанной криоглобулинемии (КГМ) – патологического состояния, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные к холодной преципитации (Константинова Н. А., 1999). В настоящее время КГМ рассматривается как самостоятельное внепеченочное проявление хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции, а также, как патогенетическое звено в развитии других внепеченочных проявлений: васкулита кожи, поражений суставов, железистых тканей, нервной системы, почек (Agnello V., 2000). Тяжесть течения опосредованных КГМ проявлений у больных ХГС варьирует и может достигать жизнеугрожающего

уровня (Retamozo S. et al., 2013). Внепечёночные проявления при коинфекции ВГС/ВИЧ изучены недостаточно.

Вирусологически эффективная противовирусная терапия (ПВТ) обеспечивает уменьшение риска развития тяжёлых и жизнеугрожающих внепечёночных проявлений ХГС (Mahale P. et al., 2018), увеличивает выживаемость пациентов (Retamozo S. et al., 2013; Mazzaro C. et al., 2018). Предполагается, что и в случаях коинфекции ВГС/ВИЧ будет иметь место аналогичный эффект ПВТ ХГС.

Степень разработанности темы

Проведенные к настоящему времени популяционные исследования позволили разделить внепечёночные проявления по степени ассоциации с ВГС: строго, существенно (значимо), возможно ассоциированные и ассоциированные на уровне разрозненных фактов (Bölig A. et al., 2020). Наиболее часто описывают заболевания из групп строго, существенно или возможно ассоциированных с ВГС патологий: КГМ, артралгии, периферическую полиневропатию, кожные высыпания, «сухой» синдром, хроническую болезнь почек (ХБП), синдром Рейно. Однако данные по частоте существенно разнятся. В РФ теме внепечёночных проявлений уделяется недостаточно внимания: не было проведено ни одного популяционного исследования, частота развития внепечёночных проявлений и их влияние на клинические проявления болезни изучены лишь в контексте наличия/отсутствия КГМ в ограниченных выборках госпитализированных больных (Милованова С.Ю., 2013). В то время как основная доля больных ВГС-инфекцией вплоть до развития тяжелых внепечёночных или печеночных манифестаций наблюдается амбулаторно. Требуется изучения вклад ВИЧ в развитие внепечёночных проявлений ВГС-инфекции у коинфицированных ВГС/ВИЧ. В связи с чем определение частоты развития и клинической тяжести внепечёночных патологий у больных ХГС, а также вклад в частоту их развития и клиническую тяжесть коинфицирования ВИЧ среди амбулаторных пациентов гепатологического центра крупного мегаполиса представляет значительный интерес для отечественного здравоохранения.

Выполненные исследования показывают высокую частоту регистрации артралгий, периферической полиневропатии, кожных высыпаний, «сухого» синдрома, синдрома Рейно, поражений почек у больных с развившейся КГМ (Милованова С.Ю., 2013). Вместе с тем работ по сопоставлению частоты вышеуказанных проявлений у инфицированных ВГС и ВГС/ВИЧ с КГМ не проводилось.

Противовирусная терапия пациентов с внепеченочными проявлениями ХГС до появления препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) официально не рекомендовалась (Ghany M.G. et al., 2009) или вопрос ПВТ пациентов с внепеченочными проявлениями не был освящен в принципе (EASL, 2011; EASL, 2014). После регистрации ПППД, в международные рекомендации внесли информацию о том, что пациенты с КГМ, особенно лица с клинически значимыми проявлениями КГМ, должны быть пролечены от ВГС (EASL, 2015; EASL, 2018). Однако последние работы показывают, что в группе пациентов с ВГС-ассоциированной КГМ при хорошей переносимости и высокой вирусологической эффективности терапии, клиническая и иммунологическая эффективность достигается не всегда (Kondili L.A. et al., 2022; Danishwar M. et al., 2022; Chang M.L. et

al., 2022), более того есть указания на более частый релапс КГМ после ПВТ ПППД с достижением УВО, чем после терапии схемами на основе интерферона (Colantuono S. et al., 2021). В связи с чем продолжается интенсивное изучение особенностей ведения пациентов с внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции.

Таким образом, к настоящему моменту развитие, прогрессирование клинических внепеченочных проявлений, опосредованность предшествующим развитием КГМ, подходы к выбору терапии, а также эффективность ПВТ (вирусологическая, клиническая и иммунологическая) представляют собой значительное бремя для мирового здравоохранения. Аналогичные вопросы в отношении коинфицированных ВГС/ВИЧ не изучены, эпидемиологические, клинические и патогенетические аспекты требуют уточнения. Дальнейшая разработка проблемы важна как для теоретического понимания значимости развития внепеченочных проявлений в клинической картине хронической ВГС-инфекции, роли коинфицирования ВИЧ, места КГМ в развитии и прогрессировании системных проявлений инфекции, так и для оптимизации подходов к ведению данной категории больных.

Цель исследования: На основании результатов комплексного сравнительного обследования пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией изучить частоту, клиничко-патогенетические механизмы и принципы диагностики внепеченочных проявлений, оценить эффективность различных вариантов противовирусной терапии и разработать предложения по оптимизации медицинской помощи данной категории больных.

Задачи исследования:

1. Проанализировать частоту, особенности клинического течения и факторы риска развития внепеченочных проявлений у пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией.
2. Изучить значение смешанной криоглобулинемии в развитии внепеченочных проявлений (поражения суставов и периферических нервов, васкулит, синдром Рейно, ксерофтальмия и хроническая болезнь почек) у больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией.
3. Оценить эффективность различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией и внепеченочными проявлениями.
4. Проанализировать летальность в группах больных с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией в зависимости от наличия смешанной криоглобулинемии и внепеченочных проявлений, а также от проведения противовирусной терапии.
5. Разработать предложения по оптимизации медицинской помощи больным хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепечёночными проявлениями.

Научная новизна работы

Впервые установлена более высокая частота внепеченочных проявлений у коинфицированных ВГС/ВИЧ-инфекцией в сравнении с моноинфицированными ВГС. Показано, что независимыми факторами риска развития внепечёночных проявлений являются: коинфицирование ВИЧ, возраст пациентов, наличие криоглобулинемии; при этом построение регрессионных моделей для каждого из внепечёночных проявлений (артралгии, полиневропатии, васкулит кожи, хроническая

болезнь почек, синдром Рейно, ксерофтальмия) отдельно определило коинфицирование ВИЧ в качестве независимого фактора риска только для развития хронической болезни почек, в то время как развитие криоглобулинемии играло роль независимого фактора риска для каждого из явлений (за исключением ксерофтальмии).

Тяжесть изученных внепечёночных проявлений у больных с криоглобулинемией статистически не различалась в группах больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией. Количество криоглобулинов коррелировало с активностью васкулита (интенсивностью кожных высыпаний, индексом гистологической активности) вне зависимости от наличия/отсутствия ВИЧ-инфекции, что подтверждает ведущую роль именно криоглобулинемии в патогенетическом механизме системных поражений при ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции.

В результате анализа эффективности различных схем противовирусной терапии хронического гепатита С определено, что терапия пегилированными интерферонами и рибавирином может применяться только у пациентов с низким уровнем криокрита (1-4%) и не имеет достаточной вирусологической эффективности у пациентов с умеренным (5-9%) и высоким ($\geq 10\%$) уровнем криокрита. В группе пациентов с высоким криокритом терапия содержащими интерферон схемами небезопасна (54% сняты с терапии из-за нежелательных явлений) и мало эффективна (УВО 15%). Терапия препаратами прямого противовирусного действия при высокой вирусологической эффективности (УВО 98%) и хорошей переносимости не способна устранить полностью клинические и иммунологические изменения, индуцированные вирусом гепатита С в течение лечения и 24 недель последующего наблюдения у части пациентов с низким и умеренным криокритом, и у большей части больных с ВГС-ассоциированной криоглобулинемией с исходно высокими цифрами криокрита.

Впервые показано, что противовирусная терапия хронического гепатита С позволяет снизить смертность больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепечёночными проявлениями в 3,7 раза.

На основе комплексного изучения внепеченочных проявлений представлены рекомендации по совершенствованию медицинской помощи больным хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, широкое внедрение которых позволит улучшить качество оказания медицинской помощи больным с внепечёночными проявлениями, опосредованными криоглобулинемией, существенно снизить смертность больных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведённой работы указывают на значительную распространённость таких внепечёночных проявлений как суставной синдром, кожный васкулит, хроническая болезнь почек, полиневропатия в популяции пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, в связи с чем целесообразно проведение широкого скрининга наличия данных нарушений у этой категории пациентов. Криоглобулинемия является объективным немодифицируемым фактором риска, определять наличие которой необходимо с целью прогнозирования развития ассоциированных с нею внепеченочных проявлений и своевременного начала противовирусной терапии.

Разработаны рекомендации по совершенствованию обследования, лечения и последующего ведения пациентов. Пациентам с ВГС-инфекцией рекомендуется

тщательно собирать и отражать в медицинской документации анамнез наличия/отсутствия внепечёночной симптоматики в прошлом или настоящем, определять наличие криоглобулинов в сыворотке крови, и при выявлении клинических внепеченочных проявлений и/или криоглобулинемии, безотлагательно начинать противовирусную терапию вне зависимости от клинической выраженности проявлений во избежание ухудшения клинической ситуации. При высоком содержании криоглобулинов изначально планировать безинтерфероновые схемы терапии, которые высокоэффективны вирусологически и значимо менее опасны у данной категории пациентов. В связи с тем, что в ходе терапии, как правило, не удаётся достичь полной клинической и иммунологической ремиссии, необходимо продолжать активное наблюдение пациентов с ВГС-ассоциированной смешанной криоглобулинемией после завершения противовирусной терапии, при необходимости с привлечением специалистов смежных специальностей (гематологов, ревматологов, неврологов, офтальмологов, нефрологов, онкогематологов) в зависимости от профиля сохраняющихся проявлений.

Полученные данные могут быть использованы для принятия управленческих решений (руководителями федерального министерства здравоохранения и региональных министерств, руководителями лечебно-профилактических учреждений, работающих с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфицированными больными), для совершенствования качества оказания медицинской помощи.

Методология и методы исследования

Представляемая работа является смешанным клиническим исследованием, включающим элементы качественного и описательного количественного нерандомизированного исследования, основанного на сборе первичной информации. Объектом проведенного исследования являлись больные хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, направляемые в специализированный гепатологический Центр для лечения гепатита; предметом – внепеченочные проявления ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции. Область исследования включала изучение частоты и факторов риска развития, клинической манифестации предмета исследования, значение КГМ в качестве самостоятельного внепеченочного проявления и патогенетического звена иных внепеченочных проявлений, оценка эффективности различных схем ПВТ больных изучаемым заболеванием, изучение летальности и риска наступления летального исхода во времени у объекта исследования в зависимости от проведения ПВТ, разработка рекомендаций по совершенствованию диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепеченочными проявлениями, опосредованными КГМ.

В исследовании использованы общенаучные (наблюдение, сравнение, дедукция) и специальные методы исследования, используемые в медицине и статистике.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Течение хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции более, чем в половине случаев осложняется развитием внепечёночных проявлений – поражением суставов, васкулитом кожи, полиневропатией, синдромом Рейно, ксерофтальмией, хронической болезнью почек. Частота развития совокупности изученных внепеченочных проявлений выше у коинфицированных пациентов, при этом встречаемость каждого из внепеченочных проявлений в отдельности значимо не зависит от коинфицирования

ВИЧ, за исключением хронической болезни почек. Внепечёночные проявления носят в основном лёгкий и среднетяжёлый характер, тяжесть клинической манифестации изученных внепечёночных проявлений не зависит от наличия ВИЧ, за исключением хронической болезни почек.

2. Основным независимым фактором риска развития внепечёночных проявлений является смешанная криоглобулинемия, которая чаще носит поликлональный характер, моноклональный компонент в случаях его появления преимущественно представлен IgM-каппа.

3. Пациенты с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией и криоглобулинемией значимо не различаются между собой по частоте встречаемости изучаемых внепеченочных проявлений и степени их тяжести.

4. У больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепеченочными проявлениями и криоглобулинемией уровень криокрита имеет прямую корреляционную зависимость с выраженностью и постоянством артралгий, распространённостью кожных высыпаний, индексом гистологической активности и не имеет корреляционной зависимости с выраженностью полиневропатических болей и стадийностью синдрома Рейно, стадиями хронической болезни почек

5. Противовирусная терапия ХГС с использованием пегилированного интерферона альфа-2а и рибавирина, а также препаратов прямого противовирусного действия показана всем пациентам с внепеченочными проявлениями. Учитывая более высокую эффективность и лучший профиль безопасности, приоритет в назначении должен отдаваться схемам на основе препаратов прямого противовирусного действия

Летальность больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, с внепеченочными проявлениями составляет 15% за период с медианой 57 месяцев (1-170 мес) и в 2/3 случаев наступает от не ассоциированных с патологией печени причин, при этом отсутствие противовирусной терапии более чем в 3 раза увеличивает риск наступления летального исхода.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным числом наблюдений, строгим соблюдением критериев включения и исключения из исследования, использованием адекватных стандартных методик, применением современных методов обработки информации и статистического анализа.

Основные положения диссертационного исследования были представлены на 47 различных конференциях, форумах и конгрессах: VII Российско-итальянской конф. «Актуальные вопросы социально-значимых вирусных инфекций» (В.Новгород, 2009), XV и XVI Рос. конф. «Гепатология сегодня» (Москва, 2010; Москва, 2011), 12 Междунар. Славяно-Балтийском науч. форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2010» (СПб, 2010), науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы внутренних болезней» (СПб, 2011), 10-й Юбилейной Российско-Итальянской конф. «Актуальные вопросы социально-значимых вирусных инфекций» (В.Новгород, 2011), 8-th International congress on autoimmunity (Grenada, Spain, 2012), круглом столе для врачей Красноярской краевой больницы (Красноярск, 2013), XVIII Междунар. конф. «Гепатология сегодня» (Москва, 2013), V Ежегодном Всерос. конгр. по инфекционным болезням (Москва, 2013), Юбилейной науч.-практич. конф., посвященной 100-летию ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая

инфекционная больница» «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Пермь, 2013), науч.-практич. конф. – биеннале «Грипп: вирусология, эпидемиология, профилактика и лечение» (СПб, 2014), XIV Междунар. конгр. “Доказательная медицина – основа современного здравоохранения» (Хабаровск, 2015), XV Всероссийском науч. форуме с междунар. участием им. акад. В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (СПб, 2015), Всерос. науч.-практич. конф. с междунар. участием "Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока (Иркутск, 2015), региональной междисциплинарной науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы гастроэнтерологии и гепатологии» (Волгоград, 2015), втором междисциплинарном мед. форуме «Актуальные вопросы совершенствования мед. помощи» «Тверские чтения» (Тверь, 2015), науч.-практич. конф. «Актуальные вопросы инфектологии и вакцинопрофилактики» (Волгоград, 2016), науч.-практич. конф. «Дни нефрологии в Санкт-Петербурге 2017» (СПб, 2017), науч.-практич. конф. «Мультидисциплинарные подходы к ведению трудной категории пациентов с хроническими вирусными гепатитами: поражение почек и аутоиммунные заболевания» (СПб, 2017), Нац. школах по инфекционным болезням (Самара, 2017; Новосибирск, 2017; Ростов-на-Дону, 2018; Пермь, 2018; Новосибирск, 2018; Волгоград, 2018; Н.Новгород, 2018), Всерос. науч.-практич. конф. «Инфекционные болезни: наука, практика, обучение», посвященной 85-летию ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, с проведением Нац. школы по инфекционным болезням (Уфа, 2017), II Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции: современные аспекты профилактики, диагностики и лечения (СПб, 2017), науч.-практич. конф. с междунар. участием «Актуальные проблемы вирусных инфекций» (Бухара, Узбекистан, 2018), VII региональной междисциплинарной конф. «Актуальные вопросы гастроэнтерологии и гепатологии» (Волгоград, 2018), V Юбилейном мед. конгр. «Актуальные вопросы врачебной практики» (Ялта, 2018), Междунар. науч.-практич. конф. «Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии» с проведением нац. школы по инфекционным болезням (Уфа, 2018), III и IV Санкт-Петербургских форумах по ВИЧ-инфекции с междунар. участием (СПб, 2018; СПб, 2019), Науч.-практич. семинаре «Диалог с экспертами: вирусный гепатит С – нерешенные вопросы» (СПб, 2019), III науч.-практич. конф. с междунар. участием «Мультидисциплинарный подход в гастроэнтерологии» (СПб, 2019), конф. «Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации» (В.Новгород, 2019), Всерос. терапевтическом конгр. с междунар. участием «Боткинские чтения» (СПб, 2020), V Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции (СПб, 2020), семинаре «ХГС, в т. ч. в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Клиника, диагностика и лечение» (В.Новгород, 2020), VII Внеочередном онлайн Конгр. Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (СПб, 2021), XIII Ежегодном Всерос. Конгр. по инфекционным болезням им. акад. В.И.Покровского (Москва, 2021), VI и VII Санкт-Петербургских форумах по ВИЧ-инфекции с междунар. участием (СПб, 2021; СПб, 2022), XIV Ежегодном Всерос. Конгр. по инфекционным болезням им. акад. В.И.Покровского (Москва, 2022), Междунар. науч.-практич. конф. «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии» (Гомель, Беларусь, 2022), заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова (2022), заседании проблемной комиссии

«Инфекционные болезни и коморбидные состояния» (2022), совместном заседании проблемных комиссий «Внутренние болезни» и «Инфекционные болезни и коморбидные состояния» (2023).

Основные научные результаты диссертации опубликованы в виде 17 статей в рецензируемых научных изданиях (из них 16 статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов диссертационных работ на соискание ученой степени доктора медицинских наук) и 16 тезисов в материалах общероссийских и международных конференций.

Личный вклад автора в проведенное исследование заключался в планировании исследования, непосредственном участии в клиническом обследовании больных, организации проведения всех лабораторных, инструментальных и гистологических исследований, самостоятельном выполнении фиброэластометрии печени практически всем больным, мониторинге эффективности и безопасности противовирусной терапии (в качестве лечащего врача). Автор лично сформировала базу данных, провела статистическую обработку данных и обобщила полученные результаты, написала научные статьи и тезисы для публикации, диссертацию и автореферат.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования используются в работе клинических отделений СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-Методического центра по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова; внедрены в практику лечебной работы клинических отделений стационара и консультативно-диагностического поликлинического отделения городской инфекционной больницы №30 им. С.П. Боткина (Санкт-Петербург), научной работы кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии и практику учебной работы кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии ПСПбГМУ им. акад. И.П.Павлова (Санкт-Петербург).

Структура и объем диссертации

Материалы исследования изложены на 280 страницах компьютерного набора, включают введение, обзор литературы, характеристику обследованных больных и описание методов исследования, 4 главы собственных наблюдений, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Работа иллюстрирована 49 таблицами и 35 рисунками. Библиографический указатель включает 455 источников (43 отечественных и 412 иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Настоящее исследование было выполнено в период с 2009 по 2022 гг. в Санкт-Петербурге на базе ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Набор пациентов выполнен в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и в ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России.

Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских

организаций, одобрены локальным этическим комитетом. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

Проанализированы амбулаторные карты 554 пациентов, обратившихся с целью обследования и назначения ПВТ, из которых отобрано 384 пациента: 254 пациента с хронической ВГС-инфекцией, 77 – с ВГС/ВИЧ-инфекцией, 21 – с ВИЧ-инфекцией без ВГС и 32 пациента с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (ВГВ) ± вирусом гепатита Д (ВГД) без ВГС или ВИЧ (7 человек ВГВ+ВГД, 25 человек ВГВ). Проведено 952 исследования криоглобулинов сыворотки, 53 биопсии печени, 375 фиброэластометрий печени и проанализированы протоколы 21 нефробиопсии. Диагноз ХГС был подтверждён, как минимум, двукратным выявлением HCVAb с интервалом ≥ 6 месяцев, а также выявлением рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС в ПЦР. Пациенты были разделены на группы согласно задачам исследования.

Частота, тяжесть клинической манифестации и факторы риска развития клинических внепеченочных проявлений в совокупности и отдельно для каждого проявления (артралгии, васкулит кожи, полиневропатия, синдром Рейно, ксерофтальмия, ХБП) у больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ инфекцией, были изучены на основании клинического исследования со смешанной методологией: качественного и описательного количественного нерандомизированного исследования, основанного на сборе первичной информации. Пациентов включали выборочно стихийно по мере обращения в Центр. Критерии включения: согласие на обследование на наличие криоглобулинов в сыворотке, отсутствие клинико-лабораторных признаков гепатитов В или Д, верифицированных на момент включения в исследование аутоиммунных или онкологических патологий, сахарного диабета, текущего микобактериального процесса или иных оппортунистических инфекций (требующих приёма специфической терапии), отсутствие злоупотребления алкоголем, отсутствие активной наркотизации (ремиссия не менее 6 мес.), отсутствие ПВТ ХГС до включения в исследование.

Частота КГМ среди больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, а также значение развившейся КГМ и её количественных характеристик в развитии криоглобулинассоциированных внепечёночных проявлений изучена путём обследования вышеупомянутых 331 пациентов (254 пациента с ВГС и 77 – с ВГС/ВИЧ). В качестве группы сравнения была сформирована группа больных ВИЧ-инфекцией без гепатитов ($n=21$) из пациентов, наблюдаемых в СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и не получающих по разным причинам антиретровирусную терапию (АРВТ). В качестве второй группы сравнения была сформирована группа больных ХГВ ± ХГД ($n=32$), не получавших до момента забора крови на криоглобулины ПВТ. Биопсия печени была выполнена 26 пациентам с ВГС-ассоциированной КГМ (25 с ВГС и 1 с ВГС/ВИЧ) и криокритом от 2 до 40% (Me(Q25;Q75) – 8(4;20)%), в возрасте от 35 до 72 лет ($M \pm SD(SE) - 52 \pm 11(2)$ лет).

Влияние различных схем ПВТ ХГС на течение внепеченочных проявлений у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией оценено на основании лечения 114 пациентов: 59 больных получали пегилированный интерферон (пегИНФ) альфа-2 и рибавирин (24 без КГМ и 35 с КГМ), 55 больных – ПППД.

Влияние ПВТ на летальность и риск наступления летального исхода во времени у пациентов с внепечёночными проявлениями исследовано на популяции 92 пациентов с ВГС-инфекцией и 33 коинфицированных (n=125) с одним и более внепечёночным(и) проявлением(ями): артралгии, васкулит кожи, периферическая полиневропатия, синдром Рейно, ксерофтальмия, ХБП, а также наличием КГМ на момент включения в исследование. Ключевым моментом было наличие информации о статусе пациента (жив/умер) в течение всего периода наблюдения. Пациенты с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией обсчитывались совместно в связи с тем, что предварительно выполненный регрессионный анализ не определил ВИЧ-инфекцию в качестве значимого фактора риска наступления летального исхода в данной группе пациентов. Изучали нескорректированную летальность – отношение умерших к общему количеству пациентов в выборке, а также зависимость риска наступления летального исхода во времени от таких предикторов как ВИЧ-инфекция, цирроз печени, проведение ПВТ, количество криоглобулинов.

В завершение был проведен анализ учетно-отчетной документации по заболеваемости ХГС и утвержденных в 2021 г. Клинических рекомендаций «Хронический вирусный гепатит С», на основании чего разработаны предложения по оптимизации медицинской помощи пациентам с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией и внепеченочными проявлениями, в том числе опосредованными КГМ.

Для выявления периферической полиневропатии пациенты осматривались неврологом. При подозрении на наличие полиневропатии, пациентам рекомендовалось выполнение стимуляционной электронной миографии. Выраженность и постоянство полиневропатических нарушений (всех в совокупности) в течение последнего месяца до включения в исследование оценивались самим пациентом по десятибалльной шкале: 0 б. – нет признаков полиневропатий, 1-2 б. – лёгкие непостоянные признаки, 3-4 б. – умеренные непостоянные, 5-6 б. – умеренные постоянные, 7-8 б. – сильный постоянные, 9-10 б. – очень сильные.

Выраженность и постоянство артралгий в течение последнего месяца до включения в исследование оценивались самим пациентом по десятибалльной шкале непереносимости боли: 0 б. – нет артралгий, 1-2 б. – лёгкая непостоянная боль, 3-4 б. – умеренная непостоянная боль, 5-6 б. – умеренная постоянная боль, 7-8 б. – сильная постоянная боль, 9-10 б. – очень сильная боль (непереносимая).

Ксерофтальмию оценивали на основании жалоб, осмотра офтальмолога и проведения пробы Ширмера без предварительной анестезии. Промокание бумаги менее 10 мм за 5 минут считали признаком наличия ксерофтальмии.

Выраженность геморрагических высыпаний оценивали в баллах: 0 б. – отсутствие высыпаний, 1 б. – наличие менее 10 элементов, 2 б. – более 10 элементов на нижних конечностях, 3 б. – распространенные высыпания с выходом за пределы нижних конечностей, 4 б. – язвенно-некротические изменения кожи.

Синдром Рейно выявлялся на основании жалоб и холодной пробы. Выделяли 3 стадии: I стадия – ангиоспастическая; II стадия – ангиопаралитическая; III стадия – трофопаралитическая.

Диагноз ХБП и стадии ХБП устанавливали в соответствии с действующими международными и отечественными рекомендациями (КР ХБП, 2021).

Детекцию КГМ, количества ревматоидного фактора, состав криопреципитата, наличие неорганспецифических аутоантител выполняли на базе лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Криоглобулины определяли визуальным полуколичественным методом (Неустроева Ю.А. и соавт., 2007) с расчетом криокрита (отношения объёма криопреципитата к общему объёму сыворотки). Детекцию ревматоидного фактора проводили с использованием количественного турбидиметрического теста (Biosystems S.A., Испания). Анализ состава криопреципитата осуществлялся методом электрофореза с иммунофиксацией с использованием коммерческого набора Hydragel 4 IF (Sebia, Франция).

Морфологическое исследования биоптатов печени проводили в отделе тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА». При необходимости верифицировать диагноз в специализированных нефрологических отделениях городских стационаров проводилось морфологическое исследование ткани почек с последующим анализом заключений. Морфологическое исследование кожного лоскута проводили в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России или в ФГБУ «ДНКЦИБ ФМБА» с последующим анализом заключений морфолога.

Расчёт объема выборки для решения первой задачи исследования производили при помощи программы «Epi infoTM», версия 7.2.5.0: размер популяции – 2400 человек (количество непролеченных лиц, обратившихся в Центр в год, предшествующий началу исследования, и нуждавшихся в проведении ПВТ ХГС), ожидаемая частота – 50% (в связи с большим разбросом литературных данных по частоте внепеченочных проявлений среди инфицированных ВГС и неизвестной частотой среди ВГС/ВИЧ), уровень точности оценки – 5%. Расчетный объём выборки составил 331 человек. Полученные данные обрабатывали с помощью лицензионного пакета прикладных статистических программ SPSS 26.0. Характеристики выборок представлены в виде средних величин (M), стандартных отклонений (SD) и ошибок средних величин (SE) или в виде медианы и 25;75 квартилей – Me(Q25;Q75). Проверка закона распределения количественных переменных проводилась при помощи теста Колмогорова-Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также тест Шапиро-Уилка. В дальнейшем использовали статистические критерии в зависимости от распределения, количества групп и типа данных. Доверительные интервалы для частот рассчитаны по методу Вилсона. Для выявления факторов, связанных с развитием внепечёночных проявлений, достижением УВО 12 и УВО 24 на схеме пегИНФ и рибавирин, наступлением летального исхода применяли множественный пошаговый логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров. Для выявления зависимости риска наступления летального исхода от наличия ВИЧ-инфекции, цирроза печени, проведения ПВТ, уровня криоглобулинов применяли регрессионный анализ Кокса с обратным условным включением параметров; проверка условий проведения регрессионного анализа Кокса показала отсутствие тесной корреляции предикторов модели между собой, риск наступления события в любой интервал времени был пропорциональным, все переменные линейно влияли на логарифм функции наступления события. Применялось правостороннее цензурирование – стартовой точкой была дата обследования на наличие

криоглобулинов, конечной точкой – дата летального исхода (в случае его наступления), временной интервал выражен в месяцах. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Частота, клиническая тяжесть и факторы риска развития внепеченочных проявлений у пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией

Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторные показатели в обследованной группе пациентов (n=331)

Клинический признак	Общая группа (n=331)	ВГС (n=254)	ВГС/ВИЧ (n=77)	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
Возраст, годы, Ме (Q25; Q75), мин-макс	43 (36;54) 18-78	45 (35;55) 18-78	41 (37;48) 29-63	U=8952,500 z= -1,124 p=0,261
Пол: женщины, % (n) мужчины, % (n)	53 (176) 47 (155)	56 (143) 44 (111)	43 (33) 57 (44)	$\chi^2=4,288$, p=0,038
Срок инфицирования ВГС, Ме (Q25; Q75), годы Мин-макс	8 (3;17) 1-44	7 (2;16) 1-44	13 (8;17) 1-23	U=12575,500 z= 3,806 p<0,001
Наличие наркотизации в анамнезе, % (n)	28 (91)	11 (27)	83 (64)	$\chi^2=155,747$, p<0,001
Генотип ВГС (n=228), % (n): 1 генотип 2 генотип 3 генотип	59 (134) 11 (24) 31 (70)	62 (106) 11 (18) 28 (47)	49 (28) 11(6) 40 (23)	$\chi^2=3,509$, p=0,173
Количество вируса гепатита С в мл плазмы (вирусная нагрузка), МЕ/мл, Ме (Q25;Q75), мин-макс	$6,8*10^5$ ($1,9*10^5$; $1,8*10^6$) 249- $3,8*10^7$	$6,1*10^5$ ($1,4*10^5$; $1,8*10^6$) 249- $9,9*10^6$	$9,3*10^5$ ($3,3*10^5$; $2,3*10^6$) 1349- $3,8*10^7$	U=2226,000 z= 1,300 p=0,194
Наличие цирроза печени, % (n)	26 (86)	25 (64)	29 (22)	$\chi^2=0,350$, p=0,554
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л, Ме (Q25;Q75), мин-макс	46(25;91) 7-958	51(28;101) 8-958	41(18;62) 7-272	U=7502,500 z= -3,095 p=0,002
Билирубин, мкмоль/л, Ме (Q25;Q75), мин-макс	13 (9;19) 2-238	14 (10;20) 3-238	10 (9;15) 2-82	U=6874,000 z= -3,949 p<0,001
СКФ СКD-EPI (2009), мл/мин/1,73м2, Ме (Q25;Q75), мин-макс	87(69;102) 8-147	90(73;103) 16-147	71(46;99) 8-124	U=6703,000 z= -4,182 p<0,001

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, УЗИ – ультрасонография, СКФ СКD-EPI (2009) – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI (2009), МЕ – международная единица

Длительность ВИЧ-инфекции у коинфицированных составила 12(6;17) лет. Количество CD4+Т-лимфоцитов в крови – 427(195;665) кл/мкл, при этом у 49%

количество CD4+Т-лимфоцитов было менее 350 кл/мкл. У 39% пациентов фиксировали вирусную нагрузку ВИЧ, однако количество РНК ВИЧ было не высоким (Me(Q25;Q75) – 40(0;101) коп/мл). У 3% пациентов диагностировали 3 стадию ВИЧ-инфекции, у 54% – 4А стадию, у 14% – 4Б, у 29% – 4В (по В.И. Покровскому). АРВТ получали 83% больных, продолжительностью 4(2;7) года, в фазе прогрессирования ВИЧ-инфекции находились 29% пациентов.

В обследованной группе (n=331) изучаемые внепеченочные проявления были зафиксированы в 55% (95% ДИ 50-60%) случаев. Поражения суставов выявлены у 43% (95% ДИ 37-48%), кожный васкулит у 21% (95% ДИ 17-25%), триада Мельтцера у 15% (95% ДИ 11-19%), полиневропатия у 14% (95% ДИ 11-18%), синдром Рейно у 4% (95% ДИ 3-7%), ксерофтальмия у 5% (95% ДИ 3-8%), ХБП у 16% (95% ДИ 13-21%). Частота изученных внепеченочных проявлений была ниже среди больных ВГС в сравнении с коинфицированными ВГС/ВИЧ: 50% против 70%, $\chi^2=9,299$, $p=0,002$. Однако по частоте отдельных внепеченочных проявлений между больными ВГС и ВГС/ВИЧ не было статистической разницы, за исключением ХБП: поражения суставов встречались в 42 и 46% случаев ($\chi^2=0,335$, $p=0,563$), кожный васкулит в 20 и 25% ($\chi^2=0,892$, $p=0,345$), триада Мельтцера в 16 и 12% ($\chi^2=0,772$, $p=0,380$), полиневропатия в 13 и 17% ($\chi^2=0,593$, $p=0,441$), синдром Рейно в 3 и 8% ($\chi^2=3,144$, $p=0,076$), ксерофтальмия в 5 и 4% ($\chi^2=0,192$, $p=0,661$), ХБП в 11 и 35% ($\chi^2=22,841$, $p<0,001$).

Клинически внепечёночные проявления носили в основном лёгкий и среднетяжёлый характер, ВИЧ инфекция утяжеляла течение только ХБП и не влияла на клиническую тяжесть остальных изучаемых проявлений.

Артралгии носили в основном интермиттирующий характер (реже постоянный с волнообразным изменением интенсивности болей), с выраженностью от 1 до 6 баллов по десятибалльной шкале боли), не сопровождались деформацией суставов и воспалительными явлениями. Сильных постоянных и очень сильных (непереносимых) болей в течение месяца до обследования пациенты не отмечали. Выраженность артралгий (Me(Q25;Q75) у больных ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекцией составила: 2(2;4) и 3(2;4) балла, $p=0,355$. Лёгкая непостоянная боль встречалась у 63 и 74%, умеренная непостоянная у 22 и 12%, умеренная постоянная у 15 и 14%, сильной и очень сильной постоянной боли пациенты не отмечали ($\chi^2=1,950$, $p=0,377$). Кожные высыпания локализовались преимущественно на коже нижних конечностей. Пациенты с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекциями не различались по интенсивности кожных проявлений васкулита: менее 10 элементов на нижних конечностях имели 22 и 53%, более 10 элементов в пределах нижних конечностей – 44 и 31%, распространенные за пределы нижних конечностей высыпания – 28 и 16%, наличие язв – 6 и 0% ($\chi^2=6,741$, $p=0,081$). Биопсия кожи выполнена 10 пациентам. Светооптическое исследование показало разной степени выраженности геморрагический васкулит с преимущественным поражением сосудов артериального и капиллярного типа в виде десквамации эндотелия, разрыхления и нарушения целостности стенок, с разной степени распространённости лейкоцитарной инфильтрацией стенок и отеком окружающей клетчатки, в ряде образцов с фокусами деструкции отдельных изменённых сосудов, в некоторых случаях с разной степенью пролиферации эндотелия. Изменения преимущественно располагались в дерме, в

более тяжёлых случаях также – в подлежащей жировой клетчатке. Сальные и потовые железы, как правило, изменению не подвергались. Полиневропатия клинически проявлялась разной интенсивности парестезиями (покалыванием, жжением), снижением чувствительности, онемением, болями в дистальных отделах рук и ног. Полиневропатия могла проявляться симметричными (в основном) или асимметричными расстройствами. Выраженность полиневропатических нарушений у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией была сопоставимой (Me(Q25;Q75) – 5(4;7) и 5(4;6) баллов, $p=0,384$). Стимуляционная электронейромиография показывала разной степени снижение или отсутствие сенсорного ответа, разной степени выраженности снижение М-ответов. Ксерофтальмия в качестве единственного из изучаемых внепечёночных проявлений не встречалась: у одного пациента помимо ксерофтальмии были выявлены синдром Рейно и морфологически верифицированный гломерулонефрит с минимальными изменениями ХБП С3 (артралгии, васкулит кожи и полиневропатия отсутствовали); у остальных больных присутствовали проявления суставного синдрома, васкулит кожи или полиневропатия, в части случаев в сочетании с ХБП. Синдром Рейно, так же, как и ксерофтальмия, в изолированном виде не встречался. Статистической разницы по тяжести проявлений синдрома Рейно между пациентами с ВГС- и ВГС/ВИЧ получено не было: ангиоспастическая стадия зафиксирована у 75 и 50%, ангиопаралитическая у 25 и 50%, трофопаралитическая у 0 и 0% ($\chi^2=0,933$, $p=0,334$). Пациенты с ХБП находились во II-V стадиях, I стадии зафиксировано не было. Среди пациентов с ВГС-инфекцией распределение по стадиям было следующим: II – 11%, III – 78%, IV – 11%, V – 0%; среди коинфицированных: II – 0%, III – 55%, IV – 30%, V – 15% ($\chi^2=10,273$, $p=0,016$). Нефробиопсия была выполнена 21 больному: 20 больным с ВГС-инфекцией и 1 больному с ВГС/ВИЧ. У пациентов с ВГС выявлены: мезангиопролиферативный гломерулонефрит – 7 чел. (35%), IgA нефропатия – 5 чел. (25%), мембранолиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит – 4 чел. (20%), гломерулонефрит с минимальными изменениями – 2 чел. (10%), тромботическая микроангиопатия – 1 чел. (5%), фокально-сегментарный гломерулосклероз – 1 чел. (5%). У больного с ВГС/ВИЧ диагностирован мембранолиферативный гломерулонефрит.

С развитием клинических внепечёночных проявлений (артралгий, кожных высыпаний, полиневропатии, синдрома Рейно, ксерофтальмии, ХБП) были связаны наличие КГМ (ОШ=6,596, 95% ДИ 3,642-11,947, $p<0,001$), наличие ВИЧ-инфекции (ОШ=66,634, 95% ДИ 8,946-496,331, $p<0,001$), возраст (ОШ=1,031, 95% ДИ 1,008-1,054, $p=0,007$), при коррекции модели по полу, предположительной длительности инфицирования ВГС, наличию цирроза печени, повышению АЛАТ, повышению билирубина. Константа уравнения регрессии -1,502 ($p=0,004$). Модель объяснила 43,1 % (Nagelkerke R^2) дисперсии в развитии внепечёночных проявлений и корректно классифицировала 77,3 % случаев. На этапе создания регрессионной модели в модель проводили попытки включить и другие изученные параметры в разном сочетании (ЩФ, ГГТП, наличие наркотизации в анамнезе, генотип ВГС, вирусную нагрузку по ВГС), однако они не играли значимой роли в развитии внепечёночных проявлений и ухудшали прогностическую значимость. Построение моделей для каждого из изучаемых внепечёночных проявлений отдельно определило развитие КГМ в

качестве независимого фактора риска для каждого из явлений (за исключением ксерофтальмии), в то время как коинфицирование ВИЧ играло роль только для развития ХБП. Построение регрессионной модели отдельно для ВГС/ВИЧ-инфицированных с включением такого параметра как прием АРВТ не выявило значимой роли приема АРВТ в развитии ХБП в вышеуказанной группе. В группе пациентов с ХБП АРВТ принимали 82% пациентов (n=22/27), без ХБП – 88% (n=44/50), $\chi^2=0,608$, $p=0,435$. Наркотики в прошлом употребляли сопоставимое количество пациентов с ХБП и без ХБП как в группе ВГС-инфицированных (11,1% (n=3/27) и 10,6% (n=24/227), $\chi^2=0,007$, $p=0,932$), так и в группе ВГС/ВИЧ-инфицированных (89% (n=24/27) и 80% (n=40/50), $\chi^2=0,987$, $p=0,320$).

Значение КГМ в развитии внепеченочных проявлений (поражений суставов, периферической полиневропатии, васкулита кожных покровов, синдрома Рейно, ксерофтальмии и ХБП) у больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией

Криоглобулинемия была выявлена в 51% (95% ДИ 45-56%) случаев, n=167/331. Среди коинфицированных КГМ детектировали незначимо чаще, чем среди моноинфицированных ВГС: 55% против 49%, $\chi^2=0,672$, $p=0,412$. В группе сравнения больных ВИЧ-инфекцией без гепатитов частота встречаемости КГМ составила 10% (95% ДИ 3-29%) и была значимо меньше, чем у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией ($\chi^2=13,519$, $p<0,001$) или инфицированных только ВГС ($\chi^2=12,064$, $p=0,001$). В группе инфицированных ВГВ частота КГМ составила 28% (95% ДИ 12-45%) и была значимо меньше, чем у инфицированных ВГС ($\chi^2=4,892$, $p=0,027$) или ВГС/ВИЧ ($\chi^2=6,338$, $p=0,012$).

Разницы в регистрации низкого (1-4%), умеренного (5-9%) и высокого ($\geq 10\%$) уровней криокрита между инфицированными ВГС и ВГС/ВИЧ получено не было: 46,5%, 28,8%, 25,6% против 40,5%, 19%, 40,5% ($\chi^2=3,692$, $p=0,158$).

Криокрит прямо коррелировал с количеством ревматоидного фактора как при 37°C ($r_{\text{Spearman}}=0,251$, $p=0,008$), так и при 4°C ($r_{\text{Spearman}}=0,236$, $p=0,002$). В большинстве случаев был выявлен III тип КГМ – 81%, n=60/74. Среди 14 пациентов со II типом КГМ у большинства был определён IgMκ – 86%, также встречались IgGλ – 7% и IgMλ – 7%. Два человека страдали КГМ IIb типа (с двумя моноклональными компонентами: один – IgMκ/IgMλ, другой – IgMκ/IgGλ). Все пациенты со II типом КГМ имели высокие цифры криокрита ($>10\%$) и различные клинические внепеченочные проявления.

Частота изученных внепеченочных проявлений у больных с КГМ была значимо выше, чем у больных без КГМ – 86% против 50% ($\chi^2=48,250$, $p<0,001$), каждое из изученных внепеченочных проявлений по отдельности также значимо чаще встречалось у больных с КГМ: поражения суставов – 62% против 22% ($\chi^2=55,126$, $p<0,001$), васкулит кожи – 35% против 6% ($\chi^2=41,558$, $p<0,001$), полиневропатия – 26% против 2% ($\chi^2=36,901$, $p<0,001$), ХБП 20% против 12% ($\chi^2=4,040$, $p=0,044$), синдром Рейно – 8% против 1% ($\chi^2=10,515$, $p<0,001$), ксерофтальмия – 7% против 2% ($\chi^2=4,053$, $p=0,044$). Инфицированные ВГС и ВГС/ВИЧ с КГМ значимо не различались между собой по частоте изучаемых внепеченочных проявлений (74% против 79%, $\chi^2=0,413$, $p=0,521$) и различных нозологий в отдельности, за исключением ХБП: артралгии встречались в 63% и 62% ($\chi^2=0,023$, $p=0,881$), кожный васкулит в 38% и 29% ($\chi^2=1,122$,

$p=0,290$), полиневропатия в 25% и 29% ($\chi^2=0,234$, $p=0,629$), синдром Рейно в 6% и 12% ($\chi^2=1,327$, $p=0,249$), ксерофтальмия в 9% и 2% ($\chi^2=1,942$, $p=0,163$), ХБП в 14 и 41% ($\chi^2=14,005$, $p<0,001$). Клиническая тяжесть изученных внепечёночных проявлений у больных с КГМ среди пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией статистически не различалась.

Сравнительный анализ эффективности различных схем противовирусной терапии у больных хронической ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекцией, осложненной развитием криоглобулинемии

Вирусологическая эффективность терапии пегИИФ альфа-2 и рибавирином больных ХГС с КГМ и внепеченочными клиническими проявлениями оказалась не высокой: УВО12 составил 34% среди всех включенных в исследование пациентов с КГМ и был статистически значимо ниже, чем у пациентов без КГМ, у которых он составил 71%, $\chi^2=7,609$, $p=0,006$ (рис. 1). Частота УВО12 снижалась с ростом криокрита: при криокрите 1-4% составила 50%, при 5-9% – 42%, при $\geq 10\%$ – 15%, $\chi^2=3,447$, $p=0,172$ (рис. 2).

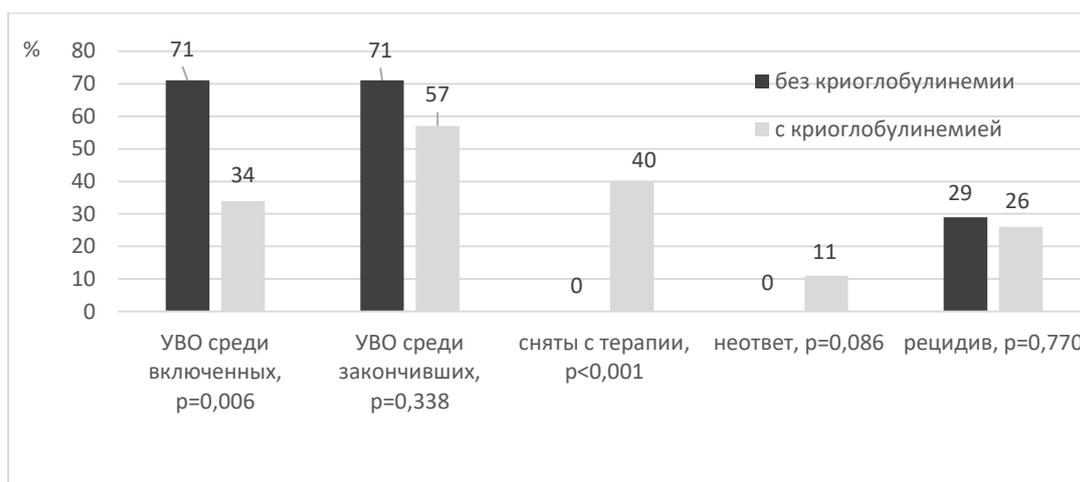


Рисунок 1 – Эффективность противовирусной терапии больных ХГС; варианты отсутствия ответа. УВО - устойчивый вирусологический ответ через 12 нед. после завершения ПВТ. p -value χ^2 - критерия Пирсона

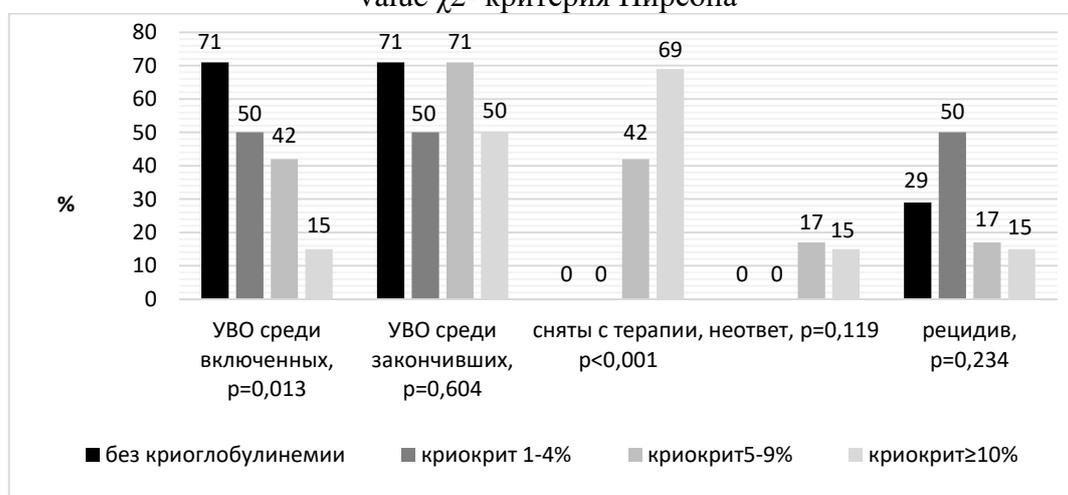


Рисунок 2 – Эффективность противовирусной терапии больных ХГС с различными уровнями криокрита; варианты отсутствия ответа. УВО - устойчивый вирусологический ответ. p-value χ^2 - критерия Пирсона

С достижением УВО12 отрицательно были связаны наличие и количество криоглобулинов (нет, 1-4%, 5-9%, 10% и более) (ОШ 0,531, 95% ДИ 0,311-0,908, $p=0,021$) и возраст пациентов на момент включения в исследование (ОШ=0,938, 95% ДИ 0,884-0,996, $p=0,036$), при коррекции модели по полу, сроку инфицирования ВГС, генотипу ВГС (1ый или не 1ый), наличию/отсутствию цирроза, уровню АЛАТ, уровню СКФ. Константа уравнения регрессии 3,782 ($p=0,009$). Модель объяснила 30,9 % (Nagelkerke R^2) дисперсии в достижении УВО12 и корректно классифицировала 77,6 % случаев.

Переносимость и безопасность ПВТ ХГС у пациентов без КГМ и с криокритом 1-4% была удовлетворительной (серьёзных нежелательных явлений и снятия с терапии не было); у пациентов с криокритом 5-9% (42% сняты с терапии, из них 25% из-за нежелательных явлений) и $\geq 10\%$ (69% сняты с терапии, из них 54% из-за нежелательных явлений) – неудовлетворительной.

Адекватную статистическую обработку клинической и иммунологической эффективности терапии провести не представилось возможным в связи с тем, что значительная часть пациентов с КГМ в разные сроки была снята с терапии из-за неответа или нежелательных явлений (14 из 35 чел.), после чего в группе пациентов с исходным криокритом 5-9 % осталось 7 чел., а в группе с исходным криокритом $\geq 10\%$ – 4 чел.

Вирусологическая эффективность ПВТ ПППД была высокой – УВО12 и УВО24 достигли 98% пациентов.

Количество пациентов, достигших полного клинического ответа и полного иммунологического ответа в группах с различными исходными цифрами криокрита, значимо различалось (таблица 2, таблица 3).

Динамика распределения пациентов по наличию и уровням криокрита представлена на рис. 3.

Таблица 2 – Частота достижения полного клинического ответа в группах пациентов с различными исходными уровнями криокрита (n=55).

Точка обследования	Общая группа n=55	Уровень криокрита на старте терапии			p значение между группами с разным криокритом
		1-4% (n=11)	5-9% (n=11)	$\geq 10\%$ (n=33)	
Завершение ПВТ, полный клинический ответ, % (n)	45 (25)	91 (10)	73 (8)	21 (7)	$\chi^2=20,289$ p<0,001
12 неделя наблюдения, полный клинический ответ, % (n)	45 (25)	91 (10)	73 (8)	21 (7)	$\chi^2=20,289$ p<0,001
24 неделя наблюдения, полный клинический ответ, % (n)	58 (32)	91 (10)	82 (9)	39 (13)	$\chi^2=12,156$ p=0,002
p значение критерия Q Кокрена: старт – 12 нед – 24 нед	0,001	1,0	0,368	0,002	

ПВТ – противовирусная терапия

Несколько человек после элиминации криоглобулинов и ревматоидного фактора, в последующем вновь демонстрировали появление незначительного

количества ревматоидного фактора. Криоглобулины и ревматоидный фактор не всегда исчезали одновременно, в большинстве случаев первыми переставали детектироваться криоглобулины, затем ревматоидный фактор.

Таблица 3 – Частота достижения полного иммунологического ответа в группах пациентов с различными исходными уровнями криокрита (n=55).

Точка обследования	Общая группа n=55	Уровень криокрита на старте терапии			p - значение
		1-4% (n=11)	5-9% (n=11)	≥10% (n=33)	
Завершение ПВТ, % (n)	23 (12/52)	46 (5)	56 (5/9)	6 (2/32)	$\chi^2=13,555$ p=0,001
12 недель наблюдения после ПВТ, % (n)	33 (18)	73 (8)	46 (5)	15 (5)	$\chi^2=13,433$ p=0,001
24 недели наблюдения после ПВТ, % (n)	42 (23)	64 (7)	64 (7)	23 (9)	$\chi^2=7,174$ p=0,028
p значение критерия Q Кокрена: старт – 12 нед – 24 нед	0,013	0,097	0,264	0,010	

ПВТ- противовирусная терапия

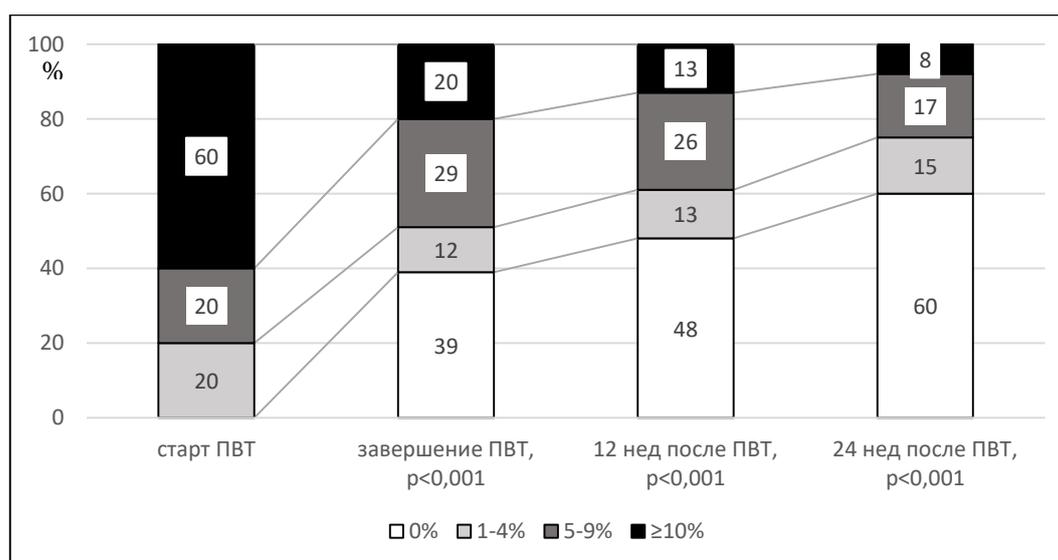


Рисунок 3 – Динамика распределения пациентов по наличию криоглобулинов и уровню криокрита, приведено значение p критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок (в сравнении со стартом ПВТ), n=55

Анализ летальности и риска наступления летального исхода у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепеченочными проявлениями, опосредованными криоглобулинемией

В исследуемой выборке пациентов с ВГС- или ВГС/ВИЧ-инфекцией (n=125) и наличием опосредованных КГМ внепеченочных проявлений (артралгии, кожный васкулит, полиневропатия, синдром Рейно, ксерофтальмия, ХБП), в интервале от 1 до 170 месяцев (медиана 57 мес) умерло 19 больных, нескорректированная летальность составила 15% (95% ДИ 10-23%).

Нескорректированная летальность среди пациентов, получавших ПВТ составила 9% (95% ДИ 5-18%) (n=7/77), не получавших – 25% (95% ДИ 15-39 %) (n=12/48), $\chi^2=5,806$, p=0,016.

Значимо и независимо по данным регрессионного анализа Кокса с обратным условным включением параметров ($\chi^2=24,272$, p<0,001) с наступлением летального исхода было связано наличие цирроза печени (ОР=5,336, 95% ДИ 1,888–15,083, p=0,002) и отсутствие ПВТ (ОР=3,710, 95% ДИ 1,326–10,383, p=0,013). Таким образом, риск летального исхода увеличивается в 5,3 раза при наличии цирроза печени и в 3,7 раз при отсутствии ПВТ.

Летальный исход среди пациентов, которым ПВТ не проводилась, наступил в интервале от 1 до 24 мес., а среди получивших ПВТ – в интервале от 16 до 54 мес. Основными причинами смерти были осложнения цирроза печени (кровотечение или прогрессирующая энцефалопатия) – 5 чел. (26%), почечная недостаточность – 4 чел. (21%), острая сердечно-сосудистая недостаточность – 5 чел. (26%), септическое состояние с полиорганной недостаточностью на фоне язвенно-некротического васкулита – 2 чел. (11%), прогрессия лимфомы – 1 чел. (5%), Covid-19 с полиорганной недостаточностью – 1 чел. (5%), причина не известна – 1 чел. (5%). Таким образом, не ассоциированные с патологией печени причины смерти составили 69%.

Среди 7 умерших пациентов, получивших ПВТ, 2 пациента получили терапию ПППД, 5 – схемами на основе пегИНФ и рибавирина. Среди пациентов, получивших ПППД: первый (с ВГС/ВИЧ-инфекцией) получал ПППД и достиг УВО12, однако он имел тяжелую патологию почек, клинического ответа не достиг и умер от прогрессирующей почечной недостаточности; вторая (с ВГС/ВИЧ-инфекцией) достигла и УВО12 и частичных иммунологического (снижение уровня криокрита и количества ревматоидного фактора) и клинического ответов, умерла от Covid-19. Остальные 5 больных получали схемы на основе пегИНФ с модификацией доз (4 были сняты с терапии досрочно, 1 терапию завершил), УВО12 ни у кого достигнут не был.

Совершенствование диагностики, рационального лечения, диспансерного наблюдения больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепеченочными проявлениями, опосредованными криоглобулинемией

На основании выполненного исследования установлена высокая частота внепеченочных клинических проявлений у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, которая увеличивается в случае наличия КГМ, а также определена значительная летальность пациентов с КГМ-опосредованными внепеченочными проявлениями, увеличивающаяся в 3,7 раза в отсутствие ПВТ. Полученные данные трактуют необходимость изменения подходов к диагностике, лечению и последующему динамическому наблюдению ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции с клиническими проявлениями, которые потенциально могут являться внепеченочной манифестацией инфекционного процесса. В связи с чем разработан алгоритм ведения пациентов, нацеленный на своевременное выявление внепеченочных проявлений ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции, дообследование данных пациентов и максимально быстрое назначение ПВТ, а также, в случае коинфекции, АРВТ (рис. 4).

Согласно алгоритму врач-инфекционист, обследуя пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, целенаправленно обращает внимание на наличие жалоб и признаков внепеченочных проявлений (артралгий, васкулита кожи,

полиневропатии, ксерофтальмии, синдрома Рейно, ХБП), в обязательном порядке обследует больных на наличие КГМ при первичном обращении и повторно в динамике в случае появления симптомов вышеперечисленных патологий. При выявлении внепеченочных проявлений и/или КГМ, если клиническая ситуация позволяет, необходимо начать ПВТ ХГС. Одновременно необходимо отправить пациента к профильному специалисту (в зависимости от дебютировавшего проявления: ревматологу, неврологу, офтальмологу или нефрологу) для проведения углубленного профильного обследования с установлением степени тяжести проявления. Дальнейшая тактика должна определяться в зависимости от тяжести внепеченочной манифестации совместно инфекционистом и профильным специалистом. Пациенты с лёгкими клиническими проявлениями в случае, если по тем или иным причинам не получают АРВТ ВИЧ-инфекции (в случаях коинфицирования) и ПВТ ВГС-инфекции, возвращаются для начала АРВТ и ПВТ, одновременно продолжая динамически наблюдаться у профильного специалиста. Такие пациенты не нуждаются в патогенетической терапии системными глюкокортикоидами и/или цитостатиками, но им может параллельно проводиться симптоматическая терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями по конкретным нозологиям. Пациентам с внепеченочными манифестациями средней степени тяжести в случае коинфицирования должна быть незамедлительно начата АРВТ, и совместно врачом-инфекционистом и профильным специалистом решён вопрос об очередности ПВТ хронической ВГС-инфекции и патогенетической терапии внепеченочной манифестации. Пациентам с тяжелыми и жизнеугрожающими внепеченочными проявлениями проводится стабилизация состояния в многопрофильном или специализированном по профилю манифестации стационаре. Подобные пациенты ведутся совместно профильным специалистом и врачом-инфекционистом, и при первой возможности коинфицированным начинается/возобновляется АРВТ с последующим подключением ПВТ хронической ВГС-инфекции.

В случае, если пациент имеет жалобы на наличие артралгий, геморрагические высыпания, изменение периферической чувствительности, проявления ксерофтальмии, синдрома Рейно или ХБП и первично обращается к терапевту или профильному специалисту, то одновременно с дообследованием по профилю обращения пациент обследуется на наличие антител к ВГС и ВИЧ, при положительном результате, параллельно профильному обследованию, направляется к врачу-инфекционисту для дообследования по ВГС- и/или ВИЧ-инфекции. Далее действия проводятся по описанному выше сценарию.

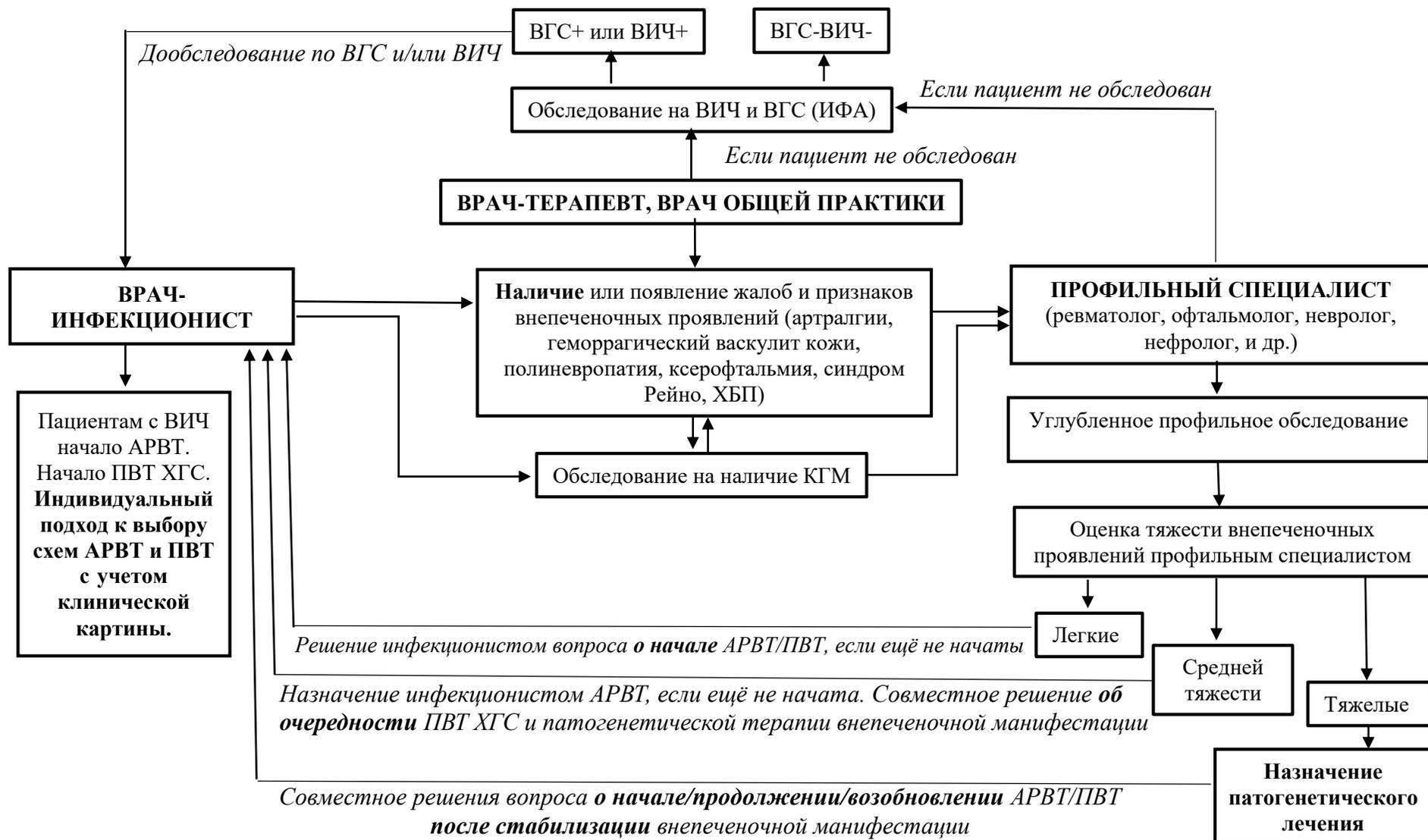


Рисунок 4 – Алгоритм ведения пациентов с внепеченочными проявлениями.

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВГС – вирус гепатита С, АРВТ – антиретровирусная терапия, ПВТ – противовирусная терапия, КГМ – криоглобулинемия, ХГС – хронический гепатит С, ИФА – иммуноферментный анализ, ХБП – хроническая болезнь почек.

С учетом риска развития и прогрессирования внепеченочных проявлений у больных хронической ВГС-инфекцией, значения КГМ, плохого прогноза в случае отсутствия ПВТ при пересмотре в 2023 г. необходимо внести изменения в клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит С», которые будут способствовать оптимизации медицинской помощи пациентам:

- в раздел «Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики» на этапе скрининга рекомендовать тщательно собирать и отражать в медицинской документации анамнез наличия/отсутствия внепечёночной симптоматики в прошлом или настоящем: артралгий, геморрагических кожных высыпаний, «сухого» синдрома, синдрома Рейно, полиневропатии, хронической болезни почек, В-клеточной неходжкинской лимфомы;
- в п.2.2 и п.2.4. в части «На этапе постановки диагноза» включить определение наличия КГМ, общего анализа мочи с определением альбуминурии/ протеинурии, уровня креатинина с расчетом СКФ всем больным ХГС;
- в п 3.1 «Показания к началу противовирусной терапии» фразу «с клинически значимыми внепеченочными проявлениями» изменить на «с внепеченочными проявлениями», убрав «клинически значимыми»;
- в п.5.3 «Диспансерное наблюдение» внести рекомендацию после завершения наблюдения отправлять пациентов с исходно имевшими место внепеченочными проявлениями к узким специалистам по профилю внепеченочного проявления для решения вопроса о дальнейшей тактике в отношении имевшегося на старте ПВТ внепеченочного проявления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования решена научная междисциплинарная проблема, имеющая важное медицинское значение – изучена частота, механизмы развития и принципы диагностики внепеченочных проявлений хронической ВГС-инфекции с учетом вклада ВИЧ, а также оценены вирусологическая, клиническая и иммунологическая эффективность различных вариантов ПВТ у больных с внепеченочными проявлениями, ассоциированными с КГМ и летальность больных с КГМ-ассоциированными клиническими внепеченочными проявлениями.

Выполненное исследование позволило на научной основе разработать предложения по совершенствованию обследования, лечения и последующего ведения пациентов, введение которых в последующие редакции Клинических рекомендаций внесет значительный вклад в качество оказания медицинской помощи пациентам с внепеченочными проявлениями хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией внепеченочные проявления были выявлены в 55% случаев: поражения суставов в 43%, кожи в 21%, почек в 16%, полиневропатия в 14%, синдром Рейно в 4% и ксерофтальмия в 5%. Внепеченочные проявления у пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ развивались чаще (70%), чем среди инфицированных ВГС (50%), характеризовались лёгким и среднетяжёлым течением, независимо от наличия ВИЧ-инфекции, за исключением

хронической болезни почек, клинические проявления которой при коинфекции были более тяжелыми.

2. Независимыми факторами риска внепечёночных проявлений явились возраст пациентов ($p=0,007$), коинфицирование ВИЧ и развившаяся криоглобулинемия ($p<0,001$); при этом построение моделей для каждого из изученных внепечёночных проявлений отдельно определило развитие криоглобулинемии в качестве независимого фактора риска для каждого из них (за исключением ксерофтальмии), в то время как коинфицирование ВИЧ играло роль только для развития хронической болезни почек.

3. Хроническая ВГС-инфекция осложнилась развитием криоглобулинемии в 49%, ВГС/ВИЧ-инфекция – в 55% случаев, что было значимо выше, чем развитие криоглобулинемии при ВИЧ-инфекции без гепатитов (10%) или при ВГВ±ВГД-инфекции (28%). Криоглобулинемия носила преимущественно поликлональный характер (81%), в случаях развития криоглобулинемии II типа моноклональный компонент у большинства пациентов (86%) был представлен IgM-каппа.

4. Частота встречаемости внепеченочных поражений у пациентов с криоглобулинемией была значимо выше (86%), чем без криоглобулинемии (50%) ($p<0,001$), как в сочетании, так и по отдельности развития клинических проявлений. Отмечено, что сочетанное инфицирование ВГС/ВИЧ у пациентов при наличии криоглобулинемии не привело к увеличению количества внепеченочных проявлений и различных нозологических форм в отдельности, за исключением хронической болезни почек, которую при коинфицировании выявляли в 3 раза чаще, чем при инфицировании только ВГС: 41% против 14%, $\chi^2=14,005$ ($p<0,001$).

5. У пациентов хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с криоглобулинемией клиническая тяжесть развившихся внепечёночных поражений статистически не различалась, при этом уровень криокрита в крови имел прямую корреляционную зависимость с выраженностью и постоянством артралгий ($p<0,001$), распространённостью кожных высыпаний ($p<0,001$), индексом гистологической активности ($p<0,001$) и не имел корреляционной зависимости с выраженностью полиневропатических болей, характером течения синдрома Рейно, хронической болезни почек.

6. Вирусологическая эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином у пациентов с криоглобулинемией была низкой, зависела от уровня криокрита: УВО12 у пациентов с криокритом 1-4% был достигнут в 50%, криокритом 5-9% – в 42%, $\geq 10\%$ – в 15% случаев. В группе пациентов с высоким криокритом ($\geq 10\%$) терапия содержащими интерферон схемами была небезопасна, привела к досрочному прекращению терапии у 54% пациентов из-за нежелательных явлений.

7. Противовирусная терапия пациентов с хроническим гепатитом С и криоглобулинемией с применением препаратов прямого противовирусного действия независимо от тяжести внепечёночных проявлений и уровня криокрита позволила достичь УВО12 в 98% случаев. Клиническая эффективность в группах с низким, умеренным и высоким уровнем криокрита была 91%, 73% и 21% соответственно ($p<0,001$), на 24 неделе наблюдения – 91%, 82% и 39% ($p=0,002$). Отмечено, что

количество пациентов, достигших полного клинического ответа после завершения терапии, нарастало в период динамического наблюдения до 24 недели наблюдения.

8. В когорте пациентов с внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции, ассоциированными с криоглобулинемией, в интервале от 1 до 170 месяцев летальность от всех причин составила 15%, причем в отсутствии противовирусной терапии ХГС в обеих группах пациентов оказалась значимо выше, чем в случае проведения ПВТ (25% против 9%, $p=0,016$). Риск летального исхода увеличивался в 5,3 раза при наличии цирроза печени и в 3,7 раз в отсутствии ПВТ. В 69% причины смерти не были ассоциированы с патологией печени.

9. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о прогрессирующем течении заболевания и высокой частоте летальных исходов у пациентов с внепеченочными проявлениями хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции, определяют необходимость в совершенствовании рекомендаций, оптимизации реализуемого в клинической практике комплекса междисциплинарной медицинской высокотехнологичной помощи, оказываемой в практическом здравоохранении. Наличие популяции инфицированных людей с вторичными соматическими заболеваниями и поражениями определяет необходимость подготовки врачей терапевтического профиля по вопросам лечения пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с последующим вовлечением их в диагностический и лечебный процессы у этой категории больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с высокой частотой встречаемости внепеченочных проявлений у пациентов с ВГС-инфекцией рекомендуется тщательно собирать и отражать в медицинской документации анамнез наличия/отсутствия внепеченочной симптоматики (наличие артралгий, полиневропатии, васкулита кожных покровов, синдрома Рейно, ксерофтальмии и хронической болезни почек), их появление расценивать как признак развития внепеченочных проявлений вирусной инфекции.

2. Пациентам с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией в отсутствие или с клиническими признаками внепеченочных поражений следует проводить диагностику криоглобулинемии, наличие которой рассматривать как самостоятельное внепеченочное проявление и/или как патогенетическое звено в развитии вышеуказанных органных и системных поражений.

3. Выявление клинических внепеченочных поражений и/или криоглобулинемии требует детального специализированного обследования в зависимости от профиля внепеченочного проявления. Целесообразно их совместное ведение инфекционистом и профильным специалистом: ревматологом, гематологом, неврологом, офтальмологом, нефрологом.

4. Пациентам с внепеченочными проявлениями любой степени выраженности, а также с выявленной криоглобулинемией без клинических проявлений необходимо безотлагательно начать противовирусную терапию; которая должна быть проведена с преимущественным применением препаратов прямого противовирусного действия.

5. При первичном обращении пациентов с поражениями суставов, периферических нервов, васкулита кожи, синдромом Рейно, ксерофтальмией и хронической болезнью почек к врачам различных специальностей неинфекционного профиля включать в

перечень обследования исследования на ВГС- и ВИЧ-инфекцию, что ускорит процесс выявления данных вирусных инфекций и начало противовирусной терапии. После завершения противовирусной терапии, пациенты с отсутствием полного клинического и/или иммунологического ответов должны продолжить наблюдение у специалистов смежных специальностей.

6. Обучение специалистов, принимающих участие в оказании комплексной медицинской помощи пациентам ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, должно осуществляться на специализированных учебных циклах и включать информирование о патогенезе внепеченочных проявлений, факторах риска развития и тяжелого течения внепеченочных манифестаций, возможностях этиотропной и патогенетической терапии. Ведение пациентов этой категории обуславливает привлечение врачей первичного звена, стационаров и высокотехнологических клиничко-диагностических центров неинфекционного профиля, что позволит повысить качество оказания медицинской помощи.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Хроническая ВГС-инфекция, в том числе у ВИЧ-инфицированных, является мультисистемным процессом с разнообразными внепеченочными клиническими проявлениями. В рамках проведенного исследования был сделан упор на манифестации аутоиммунного спектра по классификации A.Flores-Chávez et al., 2017. Однако малигнизационные и метаболические нарушения, так называемая «общая симптоматика», запущенные ВГС также требуют изучения.

2. Дальнейшего исследования требуют механизмы патогенеза отдельных нозологических форм аутоиммунных внепеченочных проявлений, поскольку КГМ является во многом основополагающим, но не единственным патогенетическим механизмом их развития. На сегодняшний день малоизученным остается вопрос скорости прогрессирования внепеченочных патологий – у одних пациентов наблюдается медленное прогрессирование в отсутствие ПВТ, у других процесс дебютирует в угрожающей жизни форме и в первые месяцы и даже недели от возникновения приводит к летальному исходу.

3. Как было показано в проведенном исследовании, использование ПВТ ПППД у больных ХГС с развитием смешанной КГМ и внепеченочными проявлениями приводит к элиминации вируса, но не приводит к 100% иммунологическому и клиническому ответам. Причины персистенции криоглобулинов в отсутствие вируса требуют продолжения исследований в этой области. Для пациентов с неполным клиническим и/или иммунологическим ответами или их отсутствием требуется разработка карт индивидуальной маршрутизации в пределах региона и разработка персонализированных схем дальнейшей патогенетической терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией:

1. Дунаева, Н.В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С / Н.В.Дунаева, Е.В.Эсауленко // Ж Инфектологии. – 2011. – Том 3, N 2. – С. 15-20.
2. Райхельсон, К.Л. Встречаемость аутоантител у больных с аутоиммунными заболеваниями печени и хроническим гепатитом С / К.Л.Райхельсон,

- У.А.Мительглик, А.С.Зубарева, Н.В.Дунаева, Т.В.Булгакова, С.В.Лапин, А.Ю.Барановский, А.А.Тотолян // Мед. иммунология. – 2013. – Том 15, N 4. – С. 351-360.
3. Дунаева, Н.В. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с хроническим гепатитом В: клинические наблюдения и обзор литературы / Н.В.Дунаева, О.Е.Никитина, Б.В.Стуков, В.Е.Карев, А.В.Мазинг, М.Ю.Лернер, С.В.Лапин, Арег А.Тотолян // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Том 4, N 3. – С. 284-292.
4. Дунаева, Н.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложнённого системным криоглобулинемическим васкулитом / Н.В.Дунаева, В.Е.Карев, О.А.Воробьёва, А.В.Мазинг, С.В.Лапин, А.В.Смирнов, Д.А.Гусев // Ж Инфектологии. – 2016. – Том 8, N 2. – С. 40-47.
5. Дунаева, Н.В. Опыт терапии пегилированным интерфероном альфа и рибавирином хронического гепатита С, осложнённого развитием смешанной криоглобулинемии / Н.В.Дунаева, М.А.Гезей, Е.Ю.Колпащикова, С.Ю.Романова, Ю.И.Шевчик, Ю.В.Дроздова, А.В.Мазинг, С.В.Лапин, Е.И.Архипова, Д.А.Гусев, Н.Е.Стуколкина // Вестник НовГУ. – 2017. – N 8 (106). – С. 75-82.
6. Дунаева, Н.В. Воспалительная миопатия с аутоантителами к сигнал распознающим частицам у больной хроническим гепатитом С / Н.В.Дунаева, М.А.Гезей, С.Ю.Романова, П.В.Коновалов, Л.Б.Митрофанова, А.В.Мазинг, С.В.Лапин, Д.А.Гусев // Инфекционные болезни. – 2018. – Том 16, N 2. – С.109-115.
7. Дунаева, Н.В. Терапия препаратами прямого противовирусного действия хронического гепатита С, осложнённого развитием смешанной криоглобулинемии / Н.В.Дунаева, Е.Ю.Колпащикова, С.Ю.Романова, С.Н.Кижло, С.В.Лапин, Д.А.Гусев // Ж Инфектологии. – 2018. – Том 10, N 4. – С. 53-63.
8. Дунаева, Н.В. Смешанная криоглобулинемия у пациентов с ВИЧ или ВИЧ/ВГС и признаками хронической болезни почек / Н.В.Дунаева, М.А.Гезей, А.В.Мазинг, Е.А.Суркова, О.А.Воробьёва, С.В.Лапин, Д.А.Гусев // Нефрология и диализ. – 2019. – Том 21, N 1. – С. 49-57. (входит в Scopus)
9. Лиознов, Д.А. Хронический гепатит С: современное состояние проблемы / Д.А.Лиознов, Н.В.Дунаева, Н.Х.Чунг, О.В.Горчакова, Т.В.Антонова // Нефрология. – 2019. – Том 23, N 4. – С. 36-46.
10. Дунаева, Н.В. Эрадикация вируса гепатита С у пациентки с криоглобулинемическим васкулитом и наличием мутаций D168E, L31V / Н.В.Дунаева, М.А.Чирская, Е.Ю.Колпащикова, С.Ю.Романова, С.В.Лапин, В.Е.Карев, Д.А.Гусев // Ж Инфектологии. – 2020. – Том 12, N 1. – С. 104-110.
11. Дунаева, Н.В. Хроническая болезнь почек у ВИЧ-инфицированных пациентов / Н.В.Дунаева, М.А.Чирская, С.В.Лапин, Ю.И.Улитина, Д.А.Гусев // Нефрология и диализ. – 2021. – Том 23, N 1, Приложение. – С. 32-41. (входит в Scopus)
12. Дунаева, Н.В. Частота встречаемости и факторы риска развития внепеченочных проявлений у пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией / Н.В.Дунаева, М.Ю.Первакова, А.В.Мазинг, С.В.Лапин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т.13, N 4. – С. 53-63.
13. Дунаева, Н.В. Частота регистрации смешанной криоглобулинемии и её значение в развитии внепеченочных проявлений при хроническом гепатите С и при

коинфекции хронический гепатит С/ВИЧ-инфекция / Н.В.Дунаева, А.В.Мазинг, С.В.Лапин, Д.А.Гусев // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2022. – Т.11, N 2. – С. 69-76.

14. Дунаева, Н.В. Анализ смертности и риска наступления летального исхода у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепечёночными проявлениями / Н.В.Дунаева, Ю.И.Улитина, Е.Ю.Колпащикова, С.Ю.Романова, Д.А.Гусев // Ж Инфектологии. – 2022. – Том 14, N 2. – С. 87-95.

15. Дунаева, Н.В. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия в терапии ВГС-инфекции с клиническими проявлениями криоглобулинемии / Н.В.Дунаева, Е.Ю.Колпащикова, С.Ю.Романова, И.А.Дубина, С.В.Лапин, Д.А.Гусев // Инфекционные болезни. – 2022. – Том 2, N2. – С. 48-55.

16. Дунаева, Н.В. Встречаемость, факторы риска, тяжесть клинических проявлений васкулита кожи у пациентов с вирусом гепатита С и вирусом гепатита С/ВИЧ-инфекцией / Н.В.Дунаева, С.Ю.Романова, И.А.Дубина, С.В.Лапин, В.В.Рассохин, Д.А.Гусев // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2022. – Том. 37. № 4. – С. 87–94.

Статья в рецензируемом научном издании

1. Дунаева, Н.В. Персистенция смешанной криоглобулинемии после вирусологически удачной противовирусной терапии хронического гепатита С: результаты 2-х летнего исследования / Н.В.Дунаева, С.В.Лапин, В.В.Рассохин, Д.А.Гусев // Вестник НовГУ. Сер.: Мед. науки – 2022. – N 4 (129). – С. 27-31.

Тезисы

1. Дунаева, Н.В. Частота встречаемости аутоантител у больных циррозом печени в исходе хронического гепатита С / Н.В.Дунаева, О.Е.Никитина, Р.А.Ганченко // Мат. V Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням, Москва, 25-27 марта 2013г / Инфекционные болезни. – 2013. – Том 11, Прил. 1. – С.134.

2. Дунаева, Н.В. Распространённость аутоантител у больных вирусными гепатитами / Н.В.Дунаева, А.П.Шелестова, Ю.Н.Заблоцкая, А.А.Ефименко, Р.В.Ганченко, Е.В.Эсауленко, А.В.Мазинг, С.В.Лапин // Мат. XVIII Российского конгр. «Гепатология сегодня», Москва, 25-27 марта 2013г / Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Том 23, N 1, Прил. 40. – С. 30.

3. Дунаева, Н.В. Криоглобулинемия, ассоциированная с хроническим гепатитом С. Противовирусная терапия / Н.В.Дунаева, В.Е.Карев, О.А.Воробьёва, А.В.Мазинг, С.В.Лапин, Д.А.Гусев // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2016: мат. конгр. с междунар. участием. – СПб, 2016. – С.77-79.

4. Дунаева, Н.В. Случай хронического гепатита С, осложнённого полимиозитом / Н.В.Дунаева, С.Ю.Романова, С.В.Лапин, А.В.Мазинг, Д.А.Гусев // Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции: мат. науч.-практич. конф. / Ж Инфектологии. – 2016. – Том 8, N 4, Прил. – С.87-88.

5. Дунаева, Н.В. Двойная интерферонсодержащая терапия хронического гепатита С (ХГС), осложнённого развитием вторичной криоглобулинемии / Н.В.Дунаева, Е.В.Власова, Е.Ю.Колпащикова, С.Ю.Романова, Д.А.Гусев // Мат. II-го Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции: современные аспекты профилактики, диагностики и лечения / Ж Инфектологии. – 2017. – Том 9, N 4, Прил. 1. – С. 108.

6. Дунаева, Н.В. Изучение степени фиброза и стеатоза печени у пациентов с наличием антител к вирусу гепатита С, получающих заместительную почечную терапию методом хронического гемодиализа / Н.В.Дунаева, С.В.Мартыненко, Д.А.Гусев // Мат. II-го Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции: современные аспекты профилактики, диагностики и лечения / Ж Инфектологии. – 2017. – Том 9, N 4, Прил. 1. – С. 108-109.
7. Дунаева, Н.В. Повреждение почек у больных ВИЧ-инфекцией / Н.В.Дунаева, М.А.Гезей, Д.А.Гусев // Мат. II-го Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции: современные аспекты профилактики, диагностики и лечения / Ж Инфектологии. – 2017. – Том 9, N 4. Прил. 1. – С. 109.
8. Дунаева, Н.В. ВИЧ-инфекция и трансплантация почки / Н.В.Дунаева, М.В.Гезей, Д.А.Гусев // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XI Ежегодного Всероссийского Конгр. по инфекционным болезням с междунар. участием, Москва, 1-3 апреля 2019г / под ред. акад. РАН В.И.Покровского. – М.: Мед. маркетинговое Агентство, 2019. – С. 54 - 55.
9. Дунаева, Н.В. Результаты обследования пациентов с гемофилией и наличием HCVAb / Н.В.Дунаева, Т.А.Андреева, Д.А.Гусев // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XI Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням с междунар. участием, Москва, 1-3 апреля 2019г / под ред. акад. РАН В.И.Покровского. – М.: Мед. маркетинговое Агентство, 2019. – С. 55.
10. Дунаева, Н.В. Системные внепечёночные проявления у больных хронической ВГС-инфекцией и ВГС/ВИЧ-инфекцией / Н.В.Дунаева, Д.А.Гусев // VII Внеочередной онлайн конгр. Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, 19-21 мая 2021г: мат. конгресса / Ж Инфектологии. – 2021. – Том 13, N 2, Прил. 1. – С. 35-36.
11. Дунаева, Н.В. Артралгии у больных хронической ВГС и ВГС/ВИЧ- инфекцией / Н.В.Дунаева, Е.В.Власова, Д.А.Гусев // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням им. акад. В.И.Покровского, Москва, 24–26 мая 2021г. – М.: Мед. маркетинговое агентство, 2021. – С. 57.
12. Дунаева, Н.В. Результаты морфологического исследования биопсий печени у больных хронической ВГС-инфекцией и криоглобулинемией / Н.В.Дунаева, В.Е.Карев, Д.А.Гусев // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням им. акад. В.И.Покровского, Москва, 24–26 мая 2021г. – М.: Мед. маркетинговое агентство, 2021. – С. 58.
13. Дунаева, Н.В. Частота встречаемости криоглобулинемии у больных хроническим гепатитом С и ко-инфицированных вирусом иммунодефицита человека / Н.В.Дунаева, С.В.Лапин, Д.А.Гусев // Мат. VI Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции с междунар. участием, СПб, 30 сентября - 01 октября 2021г / Ж Инфектологии. – 2021. – Том 13, N 3. Прил. 1. – С. 134-135.
14. Дунаева, Н.В. Анализ смертности больных хроническим гепатитом С и внепеченочными проявлениями, опосредованными криоглобулинемией / Н.В.Дунаева, Е.В.Власова, Е.Ю.Колпащикова, С.Ю.Романова, Д.А.Гусев // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы:

сборник трудов XIV Ежегодного Всероссийского конгр. по инфекционным болезням им. акад. В.И.Покровского. – М.: Мед. маркетинговое агентство, 2022. – С. 58.

15. Дунаева, Н.В. Хроническая болезнь почек у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, значение криоглобулинемии / Н.В.Дунаева, Д.А.Гусев // Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии: Мат. междунар. науч.-практич. конф., Гомель, Беларусь, 14-15 сентября 2022 года / Ж Инфектологии. – 2022. – Том 14, N 4. Прил. 4. – С. 33-34.

16. Дунаева, Н.В. Клиническая и иммунологическая эффективность противовирусной терапии ВГС-инфекции с клиническими проявлениями криоглобулинемии: результаты 24 недельного наблюдения / Н.В.Дунаева, С.Ю.Романова, Д.А.Гусев // Мат. VII Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции с междунар. участием, СПб, 6-7 октября 2022г. / Ж Инфектологии. – Том 14, N 5. Прил. 1. – С. 92.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРВТ – антиретровирусная терапия	ПППД – препараты прямого
ВГС – вирус гепатита С	противовирусного действия
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека	РНК – рибонуклеиновая кислота
КГМ – криоглобулинемия	РФ – Российская Федерация
ПВТ – противовирусная терапия	УВО – устойчивый вирусологический ответ
пегИНФ – пегилированный интерферон	ХБП – хроническая болезнь почек
	ХГС – хронический гепатит С

Подписано в печать 24.05.2023 г. Формат 60x84 ¹/₁₆ Цифровая печать
Печ. л. 1,9 Тираж 150 экз. Заказ № 17/05

Типография «Фалкон Принт»
197101, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, д. 41, литер Б,
Тел. 8 (812) 313-26-39, сайт: falconprint.ru