

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРОВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

ГУСЕВ Денис Александрович,

доктор медицинских наук, профессор

РАССОХИН Вадим Владимирович

доктор медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВНЕПЕЧЁНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВГС- И ВГС/ВИЧ, РОЛИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ В РАЗВИТИИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	19
1.1. Вирусы гепатита С и иммунодефицита человека.....	19
1.2. Внепечёночные проявления хронической инфекции, вызванной ВГС и ВГС/ВИЧ: определение понятия, эпидемиология, клинический спектр, патогенез.....	30
1.3. Криоглобулинемия, история открытия и классификации, методика определения, взаимосвязь с вирусами гепатита С и вирусом иммунодефицита человека	41
1.4. Патогенез развития ассоциированной с вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека криоглобулинемии, клинические проявления	44
1.5. Подходы к организации лечения и лечению хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции, осложненной криоглобулиноассоциированными внепеченочными проявлениями	50
Заключение.....	60
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1. Характеристика обследованных больных.....	62
2.2. Методы исследования.....	66
2.2.1. Клинические методы исследования	66
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....	68

2.2.3. Инструментальные и морфологические методы исследования.....	71
2.3. Противовирусная терапия.....	72
2.4. Методы статистической обработки полученных данных.....	75
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА, КЛИНИЧЕСКАЯ ТЯЖЕСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС- И ВГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	77
3.1. Данные сравнительного клинико-лабораторного и инструментального обследования включенных в исследование пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ- инфекцией.....	77
3.2. Частота и тяжесть клинической манифестации внепеченочных проявлений ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции.....	82
3.3. Факторы риска развития внепеченочных проявлений у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией.....	95
ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ В РАЗВИТИИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ (ПОРАЖЕНИЙ СУСТАВОВ, ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ, ВАСКУЛИТА КОЖНЫХ ПОКРОВОВ, СИНДРОМА РЕЙНО, КСЕРОФТАЛЬМИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС- И ВГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....	103
4.1. Частота регистрации криоглобулинемии в изученной группе больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией	103
4.2. Значение криоглобулинемии в развитии внепеченочных проявлений у больных хронической ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекцией.....	108
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ, ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС- И ВГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗВИТИЕМ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ	123
5.1. Противовирусная терапия с использованием пегилированного интерферона альфа и рибавирина хронической ВГС-инфекции с	

криоглобулинемией и клиническими внепеченочными проявлениями.....	123
5.2. Противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия хронической ВГС-инфекции и ВГС/ВИЧ-инфекции с развитием смешанной криоглобулинемии и внепеченочными клиническими проявлениями	134
ГЛАВА 6. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ, РАЦИОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС- И ВГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ВНЕПЕЧЕНОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ, ОПОСРЕДОВАННЫМИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ	176
6.1. Анализ летальности и риска наступления летального исхода во времени у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепеченочными проявлениями, опосредованными криоглобулинемией	176
6.2. Совершенствование диагностики, рационального лечения, диспансерного наблюдения больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепеченочными проявлениями.....	184
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	196
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	213
ВЫВОДЫ	215
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	218
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	220
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	221
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	223

ВВЕДЕНИЕ

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 [5]. В Российской Федерации оценочное количество инфицированных ВГС может составлять 5 млн человек (4,1% населения) [206], и цели Всемирной организации здравоохранения по элиминации ВГС-инфекции к 2030г вряд ли будут достигнуты [207]. Медицинское и социально-экономическое бремя хронической ВГС-инфекции связано не только с прогрессирующим поражением печени [23,31,85,138,400, 447], которое усугубляется при коинфицировании ВИЧ [71,282], но и с развитием гепатоцеллюлярной карциномы печени [93,122,134,276], системных внепеченочных проявлений, выявляемых у 70-74% больных хроническим гепатитом С (ХГС) [87,274]. Экономические расчеты показывают, что в развитых странах ежегодно расходуются десятки миллионов бюджетных средств на лечение больных ХГС [86,238,439,442], причем до 79-87% медицинских расходов связаны с лечением внепечёночных проявлений [439].

В настоящее время хроническая ВГС-инфекция может быть определена как мультисистемный процесс с разнообразными внепечёночными клиническими проявлениями, нозологический спектр которых постоянно расширяется. Истинная частота развития внепечёночных проявлений ХГС до сих пор не определена, тем не менее, их можно разделить на 4 основных категории: аутоиммунные процессы (системные и органоспецифические), малигнизационные процессы, метаболические процессы и так называемую общую симптоматику [161]. Развитие внепечёночных проявлений ВГС-инфекции обусловлено рядом патогенетических механизмов: прямое цитопатическое повреждение клеток и тканей вирусом [225,226], депонирование иммунных комплексов, содержащих белки вируса и/или криоглобулины [359], хроническое воспаление и

эндотелиальная дисфункция [22, 221,308,415], инсулинорезистентность и метаболический синдром [253,281,325,331], системный атеросклероз [61,281]. Описываемые патогенетические нарушения характерны и для ВИЧ-инфекции [101,150,228,265, 275,310,387,415,431], что предполагает увеличение количества и более тяжёлое клиническое течение внепечёночных проявлений у коинфицированных ВГС/ВИЧ пациентов.

Одним из патологических внепеченочных процессов, встречающихся у пациентов с ХГС [24,33,46,87,88,99,105,152,203,204,227,250,260,309,389,419,430, 432] и рядом других инфекций, включая ВИЧ [83,237,346,374,430], является развитие смешанной криоглобулинемии (КГМ) – патологического состояния, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные к холодной преципитации [29]. 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 [45]. Наиболее часто КГМ манифестирует клиникой васкулита с поражением мелких сосудов кожи, суставов, железистых тканей, нервной системы, почек с рядом типичных проявлений: кожная геморрагическая сыпь, артралгии, полиневропатия, «сухой» синдром, мембранопролиферативный криоглобулинемический гломерулонефрит. Тяжесть течения внепечёночных опосредованных КГМ проявлений у больных ХГС варьирует и может достигать жизнеугрожающего уровня [333,337]. Внепечёночные проявления, опосредованные КГМ при коинфекции ВГС/ВИЧ, до настоящего момента изучены недостаточно.

Лечение пациентов с ВГС и внепечёночными проявлениями может представлять определённые трудности. Этиотропной терапией является противовирусная терапия (ПВТ) интерфероном [47,271], в том числе в сочетании с рибавирином [92,118,178] и ингибиторами протеазы [177,355], а также препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) [99,176,188, 353]. Достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) обеспечивает уменьшение риска развития тяжёлых и жизнеугрожающих внепечёночных

проявлений ХГС, в частности криоглобулинемического васкулита, гломерулонефрита и других ассоциированных с ВГС проявлений [262], увеличивает выживаемость пациентов [273,337]. Предполагается, что и в случаях коинфекции ВГС/ВИЧ будет иметь место аналогичный эффект противовирусной терапии ХГС.

Степень разработанности темы

Проведенные к настоящему времени популяционные исследования позволили разделить внепечёночные проявления по степени ассоциации с ВГС: строго ассоциированные, существенно (значимо) ассоциированные, возможно ассоциированные, ассоциированные на уровне разрозненных фактов [80]. Наиболее часто у пациентов с хронической ВГС-инфекцией описывают заболевания из групп строго, существенно или возможно ассоциированных с ВГС патологий: КГМ, артралгии, периферическую полинейропатию, кожные высыпания, «сухой» синдром, хроническую болезнь почек, синдром Рейно. Однако данные по частоте встречаемости существенно разнятся и зависят от географического региона и особенностей формирования выборок. В Российской Федерации теме внепечёночных проявлений уделяется незаслуженно мало внимания. Не было проведено ни одного популяционного исследования, частота развития внепечёночных проявлений и их клиническая тяжесть изучена лишь в контексте наличия/отсутствия КГМ в ограниченных выборках госпитализированных больных [32]. В то время как основная доля больных хронической ВГС-инфекцией вплоть до развития тяжелых внепечёночных или печеночных манифестаций наблюдается амбулаторно. К настоящему моменту недостаточно изучен в мировой практике и абсолютно не изучен в Российской Федерации вопрос вклада ВИЧ в частоту развития наиболее распространённых внепечёночных проявлений ВГС-инфекции у коинфицированных ВГС/ВИЧ. В связи с чем определение частоты и клинической тяжести вышеуказанных 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.

Проведенные к настоящему времени исследования показывают более высокую частоту регистрации артралгий, периферической полинейропатии, кожных высыпаний, «сухого» синдрома, синдрома Рейно, поражений почек у больных с развившейся КГМ [32]. Однако работ по сопоставлению частоты вышеуказанных проявлений у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с КГМ не проводилось.

Противовирусная терапия пациентов с внепеченочными проявлениями ХГС представляет определенные трудности. И до появления ПППД официально не рекомендовалась [170], или вопрос ПВТ пациентов с внепеченочными проявлениями не был освящен в принципе [139,140]. Внедрение в клиническую практику этиотропной ПВТ ХГС препаратами прямого противовирусного действия первоначально внушило оптимизм в исследователей благодаря хорошей переносимости схем и высокой вирусологической эффективности. В международные рекомендации внесли информацию, что пациенты с КГМ, особенно лица с клинически значимыми проявлениями КГМ должны быть пролечены от вируса гепатита С [141,142,334]. 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 [89,99,105,115,121,176,234], более того, есть указания на более частый релапс КГМ после ПВТ ПППД с достижением устойчивого вирусологического ответа, чем после терапии интерферонсодержащими схемами [113]. В связи с чем продолжается интенсивное изучение особенностей ведения пациентов с внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции.

Таким образом, к настоящему моменту, несмотря на значительное количество проведенных в мире исследований, посвященных различным аспектам изучения внепеченочных проявлений ХГС, их развитие, прогрессирование, опосредованность предшествующим развитием КГМ, подходы к выбору терапии,

а также эффективность ПВТ (вирусологическая, клиническая и иммунологическая) представляют собой значительную проблему для мирового здравоохранения. Аналогичные вопросы в отношении коинфицированных ВГС/ВИЧ практически не изучены. Многие эпидемиологические, клинические и патогенетические аспекты требуют уточнения. Во многом не решены вопросы лечения больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, протекающей с криоглобулиноопосредованными внепеченочными проявлениями.

Исследование изложенных выше проблем важно как для теоретического понимания значимости развития внепеченочных проявлений в клинической картине хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции, роли ВИЧ, места КГМ в развитии и прогрессировании системных проявлений ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции, так и для оптимизации подходов к диагностике, терапии и диспансерному наблюдению данной категории больных.

Цель исследования: На основании результатов комплексного сравнительного обследования пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией изучить частоту, клинико-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 смешанной криоглобулинемии в качестве самостоятельного внепеченочного проявления и патогенетического звена иных внепеченочных проявлений, оценка эффективности различных схем противовирусной терапии больных изучаемым заболеванием, изучение летальности и риска наступления летального исхода во времени у объекта исследования в зависимости от проведения противовирусной терапии, разработка рекомендаций по совершенствованию диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепеченочными проявлениями, опосредованными криоглобулинемией.

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 значительно 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

6. 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 конференции «Актуальные вопросы социально-значимых вирусных инфекций» (В.Новгород, 2009), XV Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2010), 12 Международном Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2010» (Санкт-Петербург, 2010), XVI Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2011), научно-практической конференции «Актуальные вопросы внутренних болезней» (Санкт-Петербург, 2011), 10-й Юбилейной Российско-Итальянской конференции «Актуальные вопросы социально-значимых вирусных инфекций» (Великий Новгород, 2011), 8-th International congress on autoimmunity (Grenada, Spain, 2012), круглом столе для врачей Красноярской краевой больницы (Красноярск, 2013), XVIII Международной конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 2013), V Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2013), Юбилейной научно-практической конференции, посвященная 100-летию ГБУЗ Пермского края «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (Пермь, 2013), научно-практической конференции – биеннале «Грипп: вирусология, эпидемиология, профилактика и лечение» (Санкт-Петербург, 2014), XIV Международном конгрессе «Доказательная медицина – основа современного здравоохранения» (Хабаровск, 2015), XV Всероссийском научном форуме с международным участием имени академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге» (Санкт-Петербург, 2015), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока (Иркутск, 2015), региональной междисциплинарной

научно-практической конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии и гепатологии» (Волгоград, 2015), втором междисциплинарном медицинском форуме «Актуальные вопросы совершенствования медицинской помощи» «Тверские чтения» (Тверь, 2015), научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфектологии и вакцинопрофилактики» (Волгоград, 2016), научно-практической конференции «Дни нефрологии в Санкт-Петербурге 2017» (Санкт-Петербург, 2017), научно-практической конференции «Мультидисциплинарные подходы к ведению трудной категории пациентов с хроническими вирусными гепатитами: поражение почек и аутоиммунные заболевания» (Санкт-Петербург, 2017), Национальных школах по инфекционным болезням (Самара, 2017; Новосибирск, 2017), Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни: наука, практика, обучение», посвященной 85-летию ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, с проведением Национальной школы по инфекционным болезням (Уфа, 2017), II Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции: современные аспекты профилактики, диагностики и лечения (Санкт-Петербург, 2017), научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы вирусных инфекций» (Бухара, Узбекистан, 2018), Национальных школах по инфекционным болезням (Ростов-на-Дону, 2018; Пермь, 2018; Новосибирск, 2018; Волгоград, 2018; Нижний Новгород, 2018), VII региональной междисциплинарной конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии и гепатологии» (Волгоград, 2018), V Юбилейном медицинском конгрессе «Актуальные вопросы врачебной практики» (Ялта, 2018), Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии» с проведением национальной школы по инфекционным болезням (Уфа, 2018), III Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (Санкт-Петербург, 2018), Научно-практическом семинаре «Диалог с экспертами: вирусный гепатит С – нерешенные вопросы» (Санкт-Петербург, 2019), III научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход в

гастроэнтерологии» (Санкт-Петербург, 2019), IV Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (Санкт-Петербург, 2019), конференции «Актуальные вопросы фундаментальной, клинической медицины и фармации» (Великий Новгород, 2019), Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2020), V Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции (Санкт-Петербург, 2020), семинаре «ХГС, в т.ч. в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Клиника, диагностика и лечение» (Великий Новгород, 2020), VII Внеочередном онлайн Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Санкт-Петербург, 2021), XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского (Москва, 2021), VI Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (Санкт-Петербург, 2021), XIV Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского (Москва, 2022), Международной научно-практической конференции «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии» (Гомель, Беларусь, 2022), VII Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием (Санкт-Петербург, 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 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).

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВНЕПЕЧЁНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЯХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВГС- И ВГС/ВИЧ, РОЛИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ В РАЗВИТИИ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Вирусы гепатита С и иммунодефицита человека

Вирус гепатита С

Генетическая последовательность вируса гепатита С была выделена в 1989 году группой учёных во главе с Michael Houghton [107]. Вирус оказал и продолжает оказывать столь значимое влияние на человечество, что в 2020 году за открытие ВГС была присуждена Нобелевская премия Харви Алтеру (Harvey J. Alter), Майклу Хоутону (Michael Houghton) и Чарльзу Райсу (Charles M. Rice) [35]. Основные элементы РНК ВГС были открыты в первое десятилетие после идентификации вируса, однако углубленное исследование отдельных последовательностей, а также механизмы взаимодействия белков вируса между собой, их роль в жизненном цикле вируса и патогенетические влияния на клетки хозяина изучаются по настоящее время. Согласно современной классификации вирус является представителем семейства *Flaviviridae* и относится к роду *Hepacivirus* [296]. Выделяют 7 генотипов вируса и 67 подтипов [388]. Рибонуклеиновая кислота ВГС – линейная однонитевая положительно заряженная молекула размером ~9,5-9,6 Кб, содержащая центральную транслируемую через одну открытую рамку считывания часть (с неё считывается полипептид-предшественник размером ~ 3010-3033 аминоксилот) и две боковые нетранслируемые области (UTR) – 5' и 3' (рисунок 1) [90,133,294,405,408]. Трансляция начинается из 5'- нетранслируемой области и небольшого участка РНК, кодирующей ядерный протеин (core, С-протеин), представляющих собой IRES (internal ribosome-entry site) – сайт для присоединения информационной РНК к рибосоме и инициации трансляции вирусного полипротеина [198,229,294,427].

Из синтезированного полипротеина-предшественника в результате посттрансляционного расщепления образуются структурные и неструктурные белки. Структурные белки формируют вирусную частицу и представлены ядерным протеином и двумя поверхностными белками E1 и E2 [268,341,362, 438]. Неструктурные белки (NS) необходимы для репликации ВГС и расщепления полипротеина-предшественника: p7 (NS1), NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B [95,254,293,363].

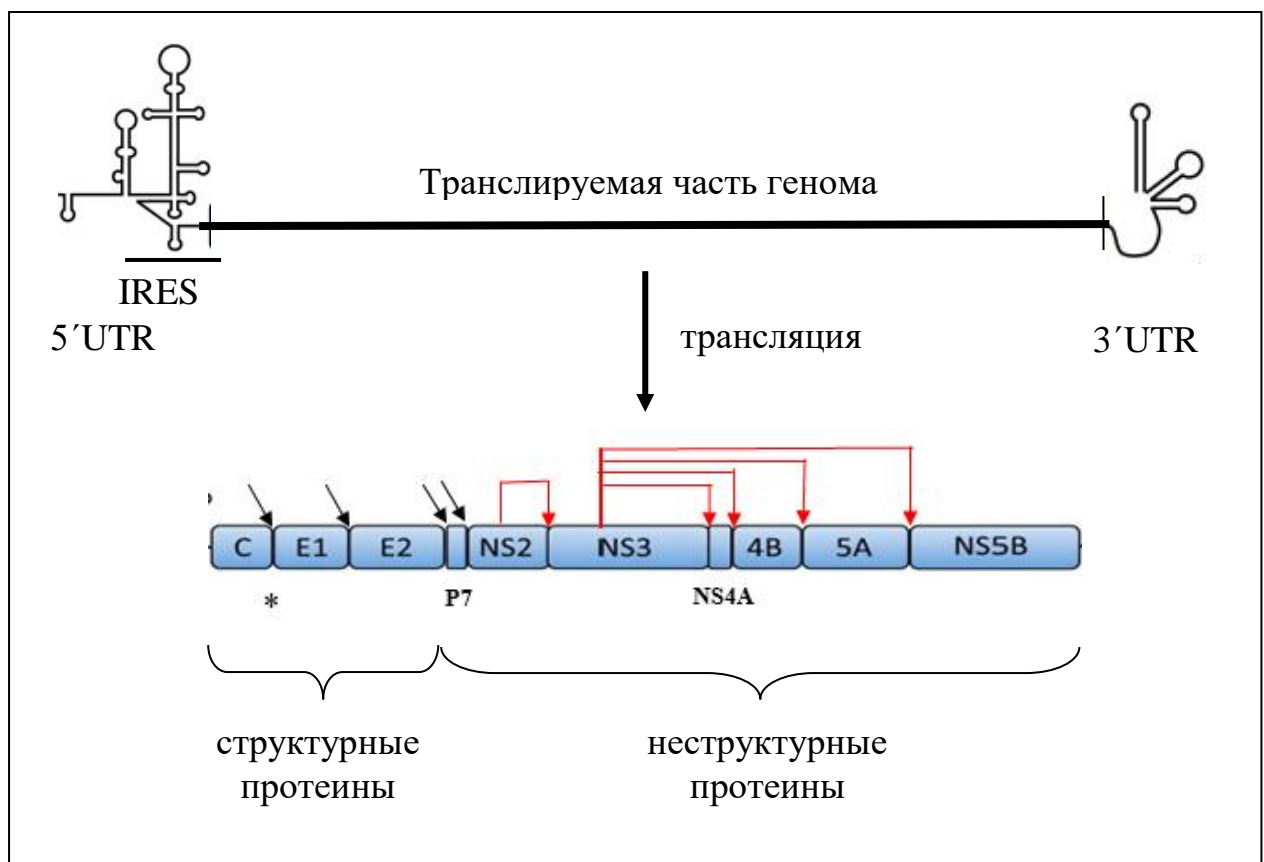


Рисунок 1 – РНК вируса гепатита С и транслированный полипротеин-предшественник. В транслируемой части закодирована информация о структурных и неструктурных протеинах вируса. После трансляции полипротеин-предшественник будет подвержен расщеплению: расщепление вирусной протеазой показано красными стрелками, расщепление клеточными сигнальными пептидазами показано черными стрелками, расщепление пептидазой клеточного сигнального пептида обозначено звездочкой

NS1 (nonstructural protein 1 – неструктурный протеин 1, белок p7) кодируется на полипротеине-предшественнике аминокислотами с 747 по 809 и содержит 63 аминокислотных остатка, объединенных в гидрофобные, гидрофильные и нейтральные сегменты [95]. Белку p7 предшествует гидрофобная последовательность на С-конце белка E2, которая может направлять его транслокацию в эндоплазматический ретикулум, позволяя расщеплять сайт E2/p7 пептидазой клетки хозяина [254]. Неструктурный протеин 1 регулирует свойства структурных белков в процессе связывания последних с асиалогликопротеиновыми рецепторами клеточных поверхностей, таким образом участвуя в проникновении вируса внутрь клетки [365] и последующем высвобождении вирусных частиц из клетки [168]. Также p7 участвует в модуляции электрохимических градиентов мембраны в инфицированных клетках [219].

NS2 (nonstructural protein 2 – неструктурный протеин 2) – содержит 277 аминокислотных остатков [398], имеет молекулярную массу 21-23 кДа [179]. Белок является многофункциональным и участвует в расщеплении полипротеина-предшественника и сборке вирусных частиц. Являясь димерной цистеиновой аутопротеазой с двумя составными активными центрами (NS2pro) [256], белок способствует аутопроцессингу полипротеина-предшественника между NS2 и NS3, нуждаясь при этом сам в активации NS3 протеином [211]. “Зрелая” форма NS2 локализуется в эндоплазматическом ретикулуме клетки хозяина [363], где, по всей видимости, наряду с NS5B участвует в «одевании» вируса в оболочку [450] и высвобождении из клетки [436]. Помимо перечисленного, протеин участвует в регуляции фосфорилирования NS5A-протеина ВГС [255].

NS3 (nonstructural protein 3 – неструктурный протеин 3) – содержит 609-631 аминокислотных остатков [249,398], имеет молекулярную массу 70 кДа [179]. Белок принимает участие в гиперфосфорилировании NS5A, репликации РНК и морфогенезе вириона [210,443]. Протеин состоит из нескольких доменов: аминоконцевой домен химотрипсинподобной сериновой протеиназы (расщепляет полипротеин-предшественник между NS3 и NS4A, NS4A и NS4B, NS4B и NS5A,

NS5A и NS5B) и карбокси-концевой домен хеликазы/нуклеотидтрифосфатазы (который способствует «разматыванию» вторичных структур РНК) [64,402]. С-концевая треониновая последовательность NS3 также участвует во внутреннем аутопротеолизе NS3-белка, обеспечивает правильную вставку NS4A кофактора сериновой протеиназы и предупреждает ингибирование продуктов реакции [428]. Отдельные участки NS3-протеина (аминокислотные остатки 1238-1279 и 1251-1270) сходны с доменом CH3 на Fc-части человеческого IgG (аминокислотные остатки 345-355), что предполагает возможность формирования аутореактивного IgM в ответ на NS3 протеин вируса в результате перекрестной реактивности, с последующим развитием аутопролиферативных внепеченочных проявлений [367]. На основании экспериментальных исследований предполагается значимая роль NS3 протеина в развитии В-клеточных лимфом у больных с ВГС-ассоциированной КГМ [94].

NS4 (nonstructural proteins 4 – неструктурные протеины 4) содержат 398 аминокислотных остатков [398]. Неструктурный протеин 4А имеет молекулярную массу ~8 кДа [179], состоит из 54 аминокислот и выполняет несколько функций: N-концевой домен закреплен на мембране и способствует прикреплению NS3 к внутриклеточным мембранам [249], центральная последовательность с 21 по 34 аминокислотный остаток в NS4А кодирует кофактор NS3-сериновой протеиназы [428], С-концевой домен необходим для сборки и оболочивания вируса. Количество NS4А контролирует гиперфосфорилиацию NS5А [60,255,363]. Протеин NS4В имеет молекулярную массу ~27 кДа [179]. Состоит из двух амфипатических α -спиралей, четырех трансмембранных α -спиралей и двух карбокси-концевых амфипатических α -спиралей [249]. Взаимодействия между NS4А и NS4В контролируют репликацию генома.

NS5А и NS5В (nonstructural proteins 5А and 5В – неструктурные протеины 5А и 5В) – содержат 977 аминокислотных последовательностей [398] и представляют собой фосфопротеины, которым необходимо предварительное фосфорилирование клеточными киназами для реализации своих функций [112]. Так, NS5А фосфорилируется в позиции серинов 225, 232 и 235 [443], переходя из

гипофосфорилированной 56 кДа формы в гиперфосфорилированную 58 кДа форму [338]. Фосфорилирование NS5A зависит не только от активности клеточных киназ, но и от помощи АТФ-связывающего участка хеликазы протеина NS3, который, предположительно, рекрутирует клеточную казеинкиназу для фосфорилирования NS5A [443]. Неструктурный протеин 5A является основным протеином, способствующим «искривлению» мембран эндоплазматического ретикулума в своеобразные «viral replication organelles» – органеллы вирусной репликации, на поверхности мембран которых и происходит образование компонентов вируса [249]. Белок модулирует активность РНК-зависимой РНК полимеразы, кодируемой NS5B посредством непосредственного взаимодействия [135,382]. Участок NS5A, названный «цинковым пальцем», специфически связывается с человеческими клеточными транскриптами, которые кодируют регуляторы клеточного роста и апоптоза, подавляя апоптоз и усиливая пролиферацию инфицированных вирусом клеток [183].

NS5B имеет молекулярную массу 65-68 кДа [69,179]. Протеин включает аминоконцевой каталитический домен, линкерную последовательность и С-концевой трансмембранный домен [249]. Функционально белок является РНК-зависимой РНК полимеразой [69]. Белок относится к интегральным мембранным белкам с хвостовым заякориванием, основная его часть фиксирована на мембране эндоплазматического ретикулума и модифицированных компартментов, произведенных в эндоплазматическом ретикулуме [213], однако белок обнаруживается и в цитозоле в небольшом количестве [245]. С-концевой домен NS5B содержит консервативные аминокислотные последовательности, характерные для всех представителей этой группы ферментов. Как в С-, так и в N-концевой последовательности NS5B идентифицированы РНК-связывающие сайты [103,169,209,245,347,441], необходимые для вирусной репликации.

NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B протеины, взаимодействуя между собой, формируют репликативный комплекс вируса гепатита С [249].

С-белок (core-протеин – ядерный протеин) – состоит из 114 аминокислот и имеет молекулярную массу ~21кДа, содержит большое количество аргининлизина

(23,5%) [179,398]. Белок формирует внутреннюю часть вириона: было показано, что он связан с РНК и полимеразой, формируя нуклеокапсид [268,362]. В последующем было обнаружено, что при транскрипции протеина С возможен сдвиг рамки считывания на один кодон (cor+1) с образованием нового, ранее не известного протеина [425], экспериментальный синтез которого показал, что сдвиг рамки возможен в диапазоне (-2/+1), а сам протеин был назван F протеином или ARFP (alternative reading frame protein), или cor+1 протеином [438]. В организме хозяина формы ядерного белка (особенно F) играют значительную роль в развитии ВГС-опосредованного оксидативного стресса, стеатоза печени, инсулинорезистентности, канцерогенезе, подавлении врождённого иммунитета хозяина [162,224,248,286,304,423]. В контексте внепеченочных проявлений со свойствами core-протеина связывают способность криоглобулинов к криопреципитации [360].

Белки E₁ и E₂ – поверхностные белки. Первоначально были описаны как единый трансмембранный белок E в 198 аминокислотных остатков и молекулярной массой 21,4 кДа [398]. В последующем было установлено, что белка два – E₁ (31 кДа) и E₂ (70 кДа), которые сильно модифицированы N-связанным гликозилированием [179]. Оба являются трансмембранными белками, содержат высокогликозилированные N-концевые эктодомены и консервативные C-концевые гидрофобные трансмембранные домены [109]. За счет белков E₁ и E₂ вирус взаимодействует с рецепторами на клеточных поверхностях [65-67,82,104,259,315-318,341,365,370,405,435] с последующим проникновением вируса внутрь клеток [145], а также избегает нейтрализации антителами организма хозяина с помощью мутаций в двух гипервариабельных областях HVR1 и HVR2 белков [48,197,324] и участвует в индукции хронического воспалительного процесса в организме хозяина [409]. Гликопротеин E₂ способен стимулировать экспансию В-клеток, экспрессирующих подсемейства VH и VL, играя важную роль в развитии ВГС-опосредованной криоглобулинемии и лимфолиферации [155,330,367].

Вирус иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита человека был выделен в 1983 году у больных с признаками синдрома приобретённого иммунодефицита человека (СПИДа) под руководством Люка Монтанье (L.Montagnier) во Франции, в Институте Пастера [63], и под руководством Роберта Галло (R.Gallo) в Национальном институте рака США [165]. В Институте Пастера вирус был назван lymphadenopathy-associated virus (LAV), в национальном институте рака – вирусом человеческой Т-клеточной лейкемии III типа – human T-cell leukemia virus (HTLV-III). Дальнейшие исследования показали, что это изоляты одного и того же вируса. В 1986 году Международный комитет экспертов по таксономии вирусов обозначил новый вирус как human immunodeficiency virus (HIV) – вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). В 1986г был открыт новый тип ВИЧ, названный ВИЧ-2, значительно отличающийся от ранее выявленного типа [108]. Согласно современной классификации ВИЧ относится к отряду *Ortervirales*, семейству *Retroviridae*, подсемейству *Orthoretrovirinae*, роду *Lentivirus* [296].

Геном ВИЧ представлен молекулой РНК, состоящей из 9719 нуклеотидов и включающей 9 генов, типичных для всех ретровирусов (рисунок 2). Транскрипция происходит посредством 3х открытых рамок считывания [196].

Гены *gag*, *pol*, *env* кодируют белки, входящие в состав вирионов (структурные). Остальные гены – *nef*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu* (у ВИЧ-2 – *vpx*) кодируют неструктурные белки, играющие роль в размножении вируса и взаимодействии с иммунной системой хозяина [117,196]. Белки ВИЧ в процессе реализации своих функций многократно физически и функционально взаимодействуют друг с другом [247]. На обоих концах цепи РНК находятся последовательности, не кодирующие никаких белков – длинные концевые повторы (*long terminal repeats* – LTR), расположенные с 1 по 634 (5' LTR) и с 9086 по 9719 (3' LTR) нуклеотид в нуклеотидной последовательности РНК [196]. Данные последовательности играют роль промоуторов транскрипции ВИЧ, а также необходимы для интеграции вируса в геном клетки хозяина [377,378]. Механизмы интеграции и

сайты интеграции в ДНК клетки хозяина в настоящее время активно изучаются [377,378].

Gag (group-specific antigen – группоспецифический антиген) протеины – p17 (матриксный протеин), p24 (капсидный протеин), p7 (нуклеокапсид), и p6 кодируются одноименным геном, расположенным с 790 по 2292 нуклеотид [196]. Все gag протеины синтезируются в виде единого предшественника p55 Gag, который после синтеза расщепляется протеазой на p17, p24, p7 и p6. Расщепление p55 также приводит к образованию двух небольших спейсеров p1 и p2 [196]. Белки p17, p24 и p7 составляют основу вирусных частиц, нарушения их структуры могут быть критичными для образования вирионов [160]. Матриксный протеин (p17) за счёт миристилированного N-концевого домена нацеливается и связывается с 4,5-бисфосфатом фосфатидилинозита (PI (4,5) P2) внутренней части плазматической мембраны, инициируя образование оболочки вирионов и сборку незрелых частиц [277,299]. Помимо этого, p17 совместно с vpr белком на ранней стадии ВИЧ инфекции обеспечивает транспорт преинтегративного комплекса ВИЧ в ядро клетки [192,321,449]. Капсидный (p24) протеин Gag играет критическую роль в проникновении вируса в ядро хозяйской клетки [70,455], формировании гексамерной решетки Gag в незрелом вирионе и образует коническое ядро зрелого вириона [269,297,322]. Нуклеокапсидный протеин (p7) за счёт наличия в структуре особых доменов – «цинковых пальцев» связывает и включает в капсид РНК, формируя центральную часть вириона – нуклеокапсид [284,394], белок также участвует во входе в ядро проинтегративного комплекса [444]. Богатый пролином белок p6 размером 6 кДа не является структурообразующим элементом, но необходим для образования, созревания [106,132,201,446] и высвобождения вирусных частиц [175].

Pol (от «polymerase» – полимеразы) протеины – p10 (протеаза), p66/p51 (обратная транскриптаза), p15, p31 (интеграза) кодируются геном pol, расположенным с 2085 по 5096 нуклеотид [196]. Поскольку ген pol частично перекрывается с геном gag (в области p6 gag), то белки pol синтезируются путём сдвига рамки считывания с игнорированием стоп-кодона во время транскрипции в

виде единой несплайсированной мРНК с последующей трансляцией общего полипротеина предшественника gag-pol (p160), при этом внутри gag-pol усеченный рbgag заменяется на трансрамочный домен (называемый рb* или рbrol), расположенный непосредственно перед р10 [196,214]. Все pol белки входят в состав вирусной частицы, поскольку они необходимы на ранних этапах жизнедеятельности ВИЧ в клетке хозяина. Обратная транскриптаза (p51), как только вирусная частица проникла в клетку и декапсулировалась, в цитоплазме производит обратную транскрипцию вирусной РНК в минус цепь ДНК, образуя гибридную двойную спираль РНК/ДНК. В последующем протеаза (p10) отщепляет исходную РНК цепь, а транскриптаза достраивает комплементарную ДНК. Интеграза (p31) способствует в совокупности с матриксным, капсидным и vrg протеинами транспорту проинтегративного комплекса в ядро хозяйской клетки, а затем встраивает ДНК в геном клетки [146].

Env (envelope – поверхностные) протеины – gp 120 и gp41, кодируются геном env, расположенным с 6225 по 8795 нуклеотид [196]. Поверхностные гликопротеины синтезируются в виде 856 аминокислотного полипротеина предшественника gp 160 из единой сплайсированной vpr/env мРНК на шероховатом эндоплазматическом ретикулуме [75,185,241,417]. Белки gp 120 и gp 41 обеспечивают связывание вирусной частицы с CD4 рецепторами и корецепторами клеточной поверхности (среди которых наиболее изучены CCR5, CXCR4) и последующее проникновение внутрь клетки [50,68,73,74,130,167,258].

Nef (negative factor – негативный фактор) – является вспомогательным фосфорилированным, N-миристоилированным мембрано-связанным цитоплазматическим белком 27 кДа (206 аминокислот) [184], кодируемым одноимённым высококонсервативным геном, расположенным на 3'LTR конце молекулы РНК с 8797 по 9417 нуклеотид [196]. Активность nef направлена на модулирование аутофагии [97], понижение уровня CD4 рецепторов на поверхности мембран уже инфицированных клеток за счёт их связывания и внутриклеточной лизосомальной деградации для предупреждения суперинфицирования клетки другими вирионами [72,102], снижение экспрессии

основных молекул комплекса гистосовместимости класса I [49,114,345,373] и CD28 комплексов [397] на поверхности клетки для защиты инфицированных клеток от цитотоксических Т-лимфоцитов (цитотоксические Т-лимфоциты лизируют инфицированные вирусом клетки, которые проявляют вирусные пептидные эпитопы в связи с молекулами комплекса гистосовместимости I класса на клеточной поверхности, CD28 осуществляют костимуляцию Т-лимфоцитов), преодолению SERINC3/5 факторов ограничения, которые значительно ухудшают инфекционность зарождающихся вирионов [348,390,410]. Белки nef некоторых изолятов ВИЧ-1 могут приобретать способность противодействовать тетерину [57,261].

Tat (transactivator of transcription, transcriptional activator protein – протеин активирующий транскрипцию) – небольшой 9-11 кДа регуляторный белок (86-101 аминокислоты), содержащий N-концевые богатые пролином и цистеином ядра, основные и C-концевые богатые глутамином области. Структурные исследования показывают, что tat не имеет определенной трехмерной структуры со стабильной конформацией и по существу является дезорганизованным белком [216,383]. Белок усиливает репликацию вирусной РНК [123,158] за счёт фосфорилирования C-концевого домена РНК-полимеразы на стадии элонгации [208,230]. В отсутствие tat базальная транскрипция генов ВИЧ может инициироваться из области LTR, но не может эффективно удлиняться [181,208, 223,230,305].

Rev (regulator of virus production – регулятор вирусной продукции) – 13 кДа, 116 аминокислотный регуляторный белок, генерируемый трансляцией полностью сплайсированной мРНК 2 Kb во время ранней фазы репликации вируса [335]. N-конец белка содержит два функциональных домена: сигнал ядерной локализации/домен связывания РНК (NSL/RBD) и домен мультимеризации rev. C-конец rev содержит третий, богатый лейцином функциональный домен, известный как сигнал ядерного экспорта (NES) [335]. Белок выполняет функции «челнока» – проникает обратно в ядро клетки, где связывается с мРНК вируса и срочно эвакуирует её из ядра, предотвращая тем самым сплайсинг мРНК

внутриядерными ферментами, что в итоге приводит к повышению продукции вируса [147,157,215,335,380].

Vif (virus infectivity factor – фактор вирусной инфекционности) – 23-кДа вспомогательный белок [164]. Протеин препятствует активности клеточных цитозин дезаминаз АРОВЕС3 (Apolipoprotein B mRNA-editing enzyme-catalytic polypeptide 3), в основном АРОВЕС3 D, F, G, H, которые участвуют в деградации ВИЧ на стадии кДНК [55,149,202,426]. Также изучается роль vif наряду с vpr в задержке клеточного цикла в стадии G2 (так называемом G2 аресте) [357,358,448].

Vpr (viral protein R, viral protein regulatory – вирусный регуляторный протеин) – 15-кДа, 96-аминокислотный вспомогательный белок необходимый для репликации ВИЧ и цитопатогенности в лимфоидных клетках [110,125,357,434]. Vpr в небольшом количестве упаковывается в вирионы вируса [287]. Основными и наиболее изученными эффектами vpr являются участие в транспорте генетического материала вируса (преинтегративного комплекса) в ядро клетки, что является необходимым условием существования вируса [192,163,217,295,321, 449], и задержка хозяйской клетки в стадии G2 клеточного цикла, что способствует увеличению продукции вирионов [189,218,320,336,357,449].

Vpu (у ВИЧ-2 – vpx) (viral protein U, viral protein unknown – неизвестный вирусный протеин) – вспомогательный протеин, идентифицированный в 1988 году [111], с неизвестным на период открытия значением, что отразилось в его названии. Белок vpu представляет собой 16-кДа, 81-аминокислотный интегральный мембранный фосфопротеин I типа, содержащий короткий гидрофобный N-концевой домен, 23-аминокислотный трансмембранный домен и длинную цитоплазматическую часть [264,392]. Белок локализуется в эндоплазматическом ретикулуме, комплексе Гольджи и поверхности клеточной мембраны [302,412]. Протеин способствует освобождению вируса из клетки [424], кроме того vpu-опосредованное снижение CD4 рецепторов и тетерина (известного также как bone marrow stromal antigen-2 (BST-2), cluster of differentiation 317 (CD 317), NM 1.24) помогает защите инфицированных клеток от уничтожения иммунной системой хозяина [58,232,261].

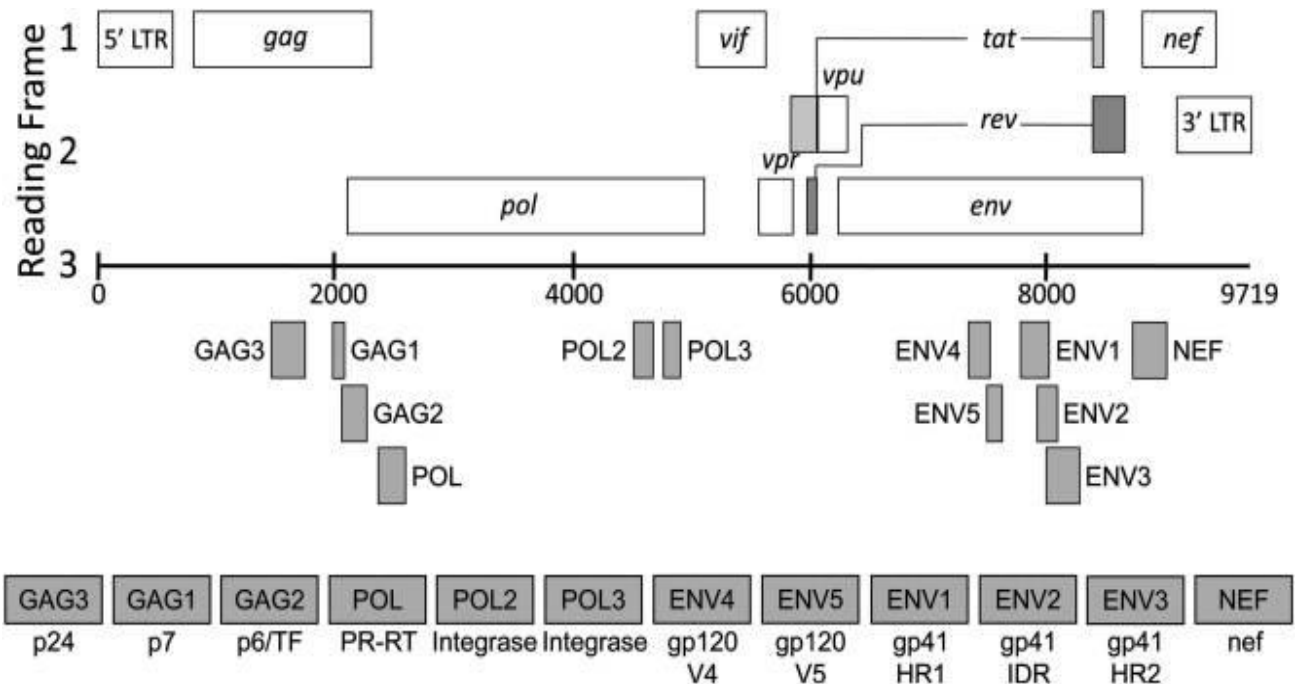


Рисунок 2 – Схематичное представление генома ВИЧ-1. Линия с нумерацией посередине рисунка обозначает нуклеотидную последовательность РНК вируса в 9719 нуклеотидов. Над линией нуклеотидной последовательности: в рамках обозначены гены вируса (*gag*, *pol*, *env*, *nef*, *tat*, *rev*, *vif*, *vpr*, *vpu*) и две нетранслируемые области 5'LTR и 3'LTR в приблизительном соответствии с их порядковым расположением в нуклеотидной последовательности вируса, *tat* и *rev* сплайсированные экзоны показаны в виде закрашенных прямоугольников. Под линией нуклеотидной последовательности расположены закрашенные прямоугольники основных генов и их приблизительное расположение в РНК вируса, а в нижней части рисунка ряд основных генов и кодируемые ими основные белки вируса. Адаптировано М.М.Cousins и соавт. по С.Kuiken и соавт.

[117]

1.2. Внепечёночные проявления хронической инфекции, вызванной ВГС и ВГС/ВИЧ: определение понятия, эпидемиология, клинический спектр, патогенез

Термин-словосочетание «внепеченочные проявления» появился в контексте вирусного гепатита не А не В еще до открытия вируса гепатита С. Так,

С.Н.Соринсон, описывая клинические проявления вирусных гепатитов В и не А не В, использовал термин-словосочетание «внепеченочные проявления» наряду со словосочетаниями «внепеченочные патологии», «внепеченочные системные поражения», к которым относил эндокринные расстройства, акне, не связанные с приемом глюкокортикостероидов, артралгии, крапивницу, гиперемию лица в виде «бабочки», напоминающую красную волчанку, синдром Шегрена, васкулиты, гломерулонефриты, фиброзирующий альвеолит [40]. R.S. Vollertsen использовал словосочетание «extrahepatic manifestations» применительно к проявлениям парентерального гепатита «non A non B» [422]. В настоящее время в отечественной литературе, в том числе в клинических рекомендациях «Хронический вирусный гепатит С» 2021г употребляются словосочетания «внепеченочные проявления», «внепеченочные иммунологически обусловленные состояния», а исходя из определения хронического гепатита С, которое звучит как «хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – хроническое воспалительное заболевание в течение более 6 месяцев с преимущественным поражением ткани печени вследствие инфицирования вирусом гепатита С....», словосочетание «внепеченочные поражения» тоже имеет право на существование [27]. В англоязычной литературе, в том числе в клинических рекомендациях, посвященных лечению хронического гепатита С, Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) активно используется аналог термина-словосочетания «внепеченочные проявления» – «extrahepatic manifestations» и словосочетание «immune complex-mediated manifestations» – «иммунокомплексно-опосредованные проявления» [143]. Иммунокомплексно-опосредованные манифестации – понятие, которое сужает спектр внепеченочных проявлений по патогенетическому признаку до заболеваний, основную роль в генезе которых играют иммунные комплексы. Ни в отечественных, ни в упомянутых европейских рекомендациях понятие «внепеченочные проявления» («extrahepatic manifestations») не имеет определения. Ряд зарубежных авторов использовали в своих публикациях понятие «криоглобулинемический синдром», подразумевая под ним КГМ с наличием внепеченочных проявлений, патогенетически связанных с КГМ, но выбранных

авторами в произвольном порядке [105,244,419]. В связи с вышесказанным, а также с отсутствием данного понятия в российских клинических рекомендациях и международных европейских и американских рекомендациях, в представляемом исследовании понятие «криоглобулинемический синдром» не использовано. Все обозначенные выше понятия применяются в случаях доказанной/предполагаемой патогенетической причинно-следственной взаимосвязи с ВГС на системном уровне. Широко используемые в медицинской литературе термины «коморбидность», «кластерные заболевания», «мультиморбидность», «мультипатология», «двойной диагноз» до настоящего времени, как показали в своей статье академик О.М.Драпкина и соавторы, имеют в принципе «неоднозначную смысловую составляющую», термины «коморбидность» и «мультиморбидность» во многих случаях как в России, так и зарубежом, неверно используются как синонимичные [6]. Английский термин «comorbidities» дословно переводится как «сопутствующие заболевания». Понятие в ФЗ 323 «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» имеет следующее определение: «сопутствующее заболевание - заболевание, которое не имеет причинно-следственной связи с основным заболеванием, уступает ему в степени необходимости оказания медицинской помощи, влияния на работоспособность, опасности для жизни и здоровья и не является причиной смерти» [42]. Таким образом, юридически не совсем правильно, употреблять термин-словосочетание «сопутствующее заболевание» и его прямое заимствование с английского «коморбидность» в отношении патогенетически связанных с ВГС и ВГС/ВИЧ заболеваний. Тем не менее, применительно к инфекционной патологии, в отечественных и зарубежных работах термин «коморбидность» часто используется при изучении любых инфекционных и неинфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных, патогенетически как не связанных, так и связанных с ВИЧ [3,307,351]. В отношении хронической ВГС-инфекции данный термин применяется в основном, когда речь идет об изучении более широкого спектра заболеваний, чем только заболевания с доказанной/предполагаемой патогенетической причинно-следственной взаимосвязью с ВГС на системном

уровне (т.е. более широко, чем внепеченочные проявления/ extrahepatic manifestations): сочетания хронической ВГС-инфекции со спектром заболеваний, включающих помимо внепеченочных проявлений, заболевания, сочетанные с ВГС (ВИЧ-инфекция, ВГВ-инфекция и т.д.) или патогенетически относящиеся к системным проявлениям цирроза (гепато-ренальный синдром, асцит-перитонит, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка и т.д.) [116,252,326]. Следует отметить, что в официальных международных рекомендациях, посвященных хроническому гепатиту С, с разграничением понятий «comorbidities» и «extrahepatic manifestations» тоже не все однозначно. Например, в клинических рекомендациях EASl 2020 года включен раздел «Treatment of chronic hepatitis C in patients with comorbidities» – «лечение пациентов с ХГС и сопутствующими заболеваниями», внутри которого подразделом включены рекомендации по лечению больных ВГС-инфекцией с иммунокомплексными внепеченочными проявлениями, наряду с подразделами, содержащими рекомендации по лечению пациентов на гемодиализе, коинфицированных ВГВ, страдающих гемопатиями и нарушением свертываемости [143]. В связи с вышеизложенным, в данной работе, посвященной изучению только патогенетически связанных с ВГС заболеваний и включающей исследование одного из патогенетических механизмов связи, решено было использовать термин-словосочетание «внепеченочные проявления», эпизодически англицизм «манифестации» и не использовать по отношению к описываемым в работе заболеваниям термин-словосочетание «сопутствующие заболевания» и его заимствование с английского - «коморбидности».

Идентификация вируса гепатита С повлекла за собой увеличение количества публикаций, посвященных вероятной патогенетической связи вируса с различными внепечёночными проявлениями [62,152,306]. В 1999г Р.Сасоуб и соавт., проведя многоцентровое исследование с включением 1614 больных хронической ВГС-инфекцией, установил 74% встречаемость внепеченочных проявлений [87]. Последующие исследования так и не установили истинную

частоту внепечёночных проявлений, потому что спектр манифестаций постоянно изменяется в сторону расширения, а выполняемые исследования значительно различаются по дизайну, включая лишь отдельные проявления.

В настоящее время даже наименование «ХГС» не успевает за движением времени, поскольку вызываемый ВГС процесс – мультисистемный с большим количеством и разнообразием внепечёночных проявлений. Причем внепеченочные манифестации часто могут быть первыми и единственными проявлениями хронической ВГС-инфекции. Схематически мультисистемность процесса представлена на рисунке 3. Можно выделить четыре основных категории: аутоиммунные (системные и органспецифические), малигнизационные, метаболические процессы, общую симптоматику, снижающую качество жизни пациента [161].

Аутоиммунные процессы и вирусные инфекции тесно связаны, вирусы были признаны этиологическими или запускающими агентами для многих аутоиммунных заболеваний [2]. В связи с чем первые публикации, посвящённые внепечёночным проявлениям ВГС-инфекции, описывали именно аутоиммунные нарушения. Так, ассоциация гломерулонефрита, смешанной КГМ и ХГС была впервые отмечена уже в 1990-1991 гг [124,306]. Последние исследования показывают связь хронической ВГС-инфекции с онкологическими заболеваниями, такими как гепатоцеллюлярная карцинома, рак желчных протоков, рак поджелудочной железы, колоректальные раки, миелодиспластический синдром, некоторые виды В-клеточных неходжкинских лимфом, рак щитовидной железы и некоторые другие виды рака [137,156,199,263, 393,451]; кардиоваскулярными и цереброваскулярными заболеваниями, риск развития которых у больных хронической ВГС-инфекцией выше, чем в популяции не инфицированных лиц в 1,38 и 1,48 раза, соответственно [52], инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом [253,281,325,331]. Некоторые симптомы общего профиля могут рассматриваться как «самостоятельные» внепечёночные проявления, однако в ряде случаев, углубленное обследование доказывает их опосредованность аутоиммунными,

малигнизационными или метаболическими процессами, запущенными ВГС-инфекцией. Например, фибромиалгии могут оказаться проявлениями аутоиммунной миопатии или миопатии на фоне онкологического процесса, в свою очередь ассоциированных с ВГС.



Рисунок 3 – Классификация внепечёночных проявлений, ассоциированных с хронической ВГС-инфекцией. Адаптировано по Flores-Chávez A. и соавт. [161]

Эпидемиологические данные, касающиеся отдельных внепечёночных клинических проявлений сильно разнятся. Наиболее часто у пациентов с хронической ВГС-инфекцией описывают артралгии – 18-23% [87,88,389], поражения периферических нервов – 9-19,9% [87,88,389], кожные проявления васкулита – 2-17,6% [87,88,222,389], боли в мышцах – 2-15% [87,88], синдром Шегрена – 6,6-38% [87,88,389,416], повреждение почек – 25% [389], синдром Рейно – 7-11,8% [88,389].

Среди лабораторных отклонений лидирующие позиции занимает КГМ, частота встречаемости которой колеблется от 19 до 71% [24,46,87,88,105,203,204,242,250,260,309,389,419,430,432], реже встречается повышение антинуклеарных антител – 10-41% [87,88,172,389], антигладкомышечных антител – 7-17% [87,88,172] и различных других аутоантител [87,88,172,389,430].

Сравнительных исследований, посвящённых регистрации внепечёночных проявлений у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией до настоящего времени проведено недостаточно. И сведения их противоречивы. Так, в 2000г Р.Сасоуб и соавт. сравнили результаты обследования 242 больных хронической ВГС-инфекцией и 74 ВГС/ВИЧ-инфицированных и установили, что среди коинфицированных реже, чем среди моноинфицированных гепатитом С встречаются системный васкулит (1% против 8%), боли в суставах или боли в мышцах (5% против 29%), «сухой» синдром (1% против 18%), в то время как лабораторные отклонения встречаются наоборот чаще – КГМ (81% против 51%), антинуклеарные антитела (7% против 2%), кантикардиолипиновые антитела (42% против 21%), тромбоцитопения (28% против 14%). Проведя множественный регрессионный логистический анализ, авторы выявили значимое влияние наличия ВИЧ инфекции только на развитие артралгий или миалгий [88]. Влияние ВИЧ на развитие артралгий и миалгий, а также головной боли было выявлено и J.I.Tsui с соавт., но у пациентов, имеющих также проблемы с алкоголем [406].

Проведенные к настоящему времени популяционные исследования позволили разделить внепечёночные проявления по степени ассоциации с ВГС: строго ассоциированные, существенно (значимо) ассоциированные, возможно

ассоциированные, ассоциированные на уровне разрозненных фактов [80]. К строго ассоциированным относят смешанную КГМ, В-клеточную неходжкинскую лимфому; к значимо ассоциированным – моноклональную гаммапатию, позднюю кожную порфирию, «сухой» синдром, красный плоский лишай, гломерулонефрит, аутоиммунный тиреоидит, папиллярный рак щитовидной железы, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые нарушения; к возможно ассоциированным – узелковый периартериит, миозит с включениями, зуд, остеосклероз, фибромиалгию, периферическую полинейропатию, лёгочный альвеолит; к ассоциированным на уровне разрозненных фактов – васкулит крупных сосудов, АНЦА-васкулит, дерматомиозит/полимиозит, антифосфолипидный синдром, болезнь Бехчета, хроническую крапивницу, псориаз, ползущую язву роговицы [80].

Существует классификация внепечёночных проявлений по степени тяжести [334]:

1. Лёгкие/среднетяжёлые манифестации:

- пурпура;
- единичные, спорадические кожные язвы;
- артралгия/артрит;
- не воспалительные мышечно-скелетные боли;
- общие нарушения (недомогание, температура).

2. Тяжёлые манифестации:

- рецидивирующие, множественные, незаживающие кожные язвы;
- ишемия пальцев;
- тяжёлая нейропатия (моторная или сенсорно-моторная);
- гломерулонефрит с/без значимого почечного повреждения/нефротического синдрома;
- интерстициальная болезнь лёгких (интерстициальный лёгочный фиброз);
- гастроинтестинальный васкулит (не некротизирующий);
- тяжёлая аутоиммунная цитопения (симптоматическая гемолитическая анемия/тромбоцитопения).

3. Жизнеугрожающие манифестации:

- быстро прогрессирующий гломерулонефрит;
- вовлеченность центральной нервной системы;
- острый интестициальный некротизирующий васкулит;
- альвеолярные геморрагии.

Патогенез развития системных проявлений многокомпонентен и не до конца изучен даже для заболеваний из категории строго ассоциированных с ВГС. Вирус может непосредственно проникать во многие клетки, органы и ткани: РНК ВГС обнаружена в клетках роговицы [191], положительная и отрицательная РНК ВГС обнаружены в марофагах [243], периферических мононуклеарах [96,270], клетках слизистой ротовой полости [59], клетках миокарда [440], эпителиальных клеток кишечных желез [440], эпителиальных клетках желез кишечника [440], ацинарных клетках поджелудочной железы и эпителиальных клетках панкреатического протока [440], различных популяциях клеток почек [440]; вирусный геном обнаруживают в периферических лимфоцитах [153]; положительная и отрицательная РНК ВГС, соg и NS3 белки были детектированы в островковых клетках поджелудочной железы *in vitro* [77]; положительная и отрицательная РНК ВГС, соg и NS5A белки *in vitro* обнаружены в клетках щитовидной железы [76]; положительная и отрицательная РНК ВГС, соg выявлены в потовых железах и кератиноцитах в биопсиях неповрежденных кожных покровов [301]; соg протеин обнаружен в супернатантах, а отрицательная цепь РНК ВГС в лизатах клеток щитовидной железы [186]; вирусный геном обнаруживают в ткани лёгких [153], положительная и отрицательная цепи РНК, а также структурные и неструктурные протеины детектируют в различных популяциях клеток слизистой желудочно-кишечного тракта, главным образом в стромальных клетках и в энтероэндокринных клетках [350].

Находясь внутри определённых тканей и органов, вирус и его белки, по всей видимости, способствуют в них воспалительным и фибротическим процессам, оказывают проонкогенное воздействие. Экспериментально показана

роль белков ВГС в инициации и поддержании хронического воспаления и онкогенезе. Неструктурные протеины 5A (NS5A), 3 (NS3) и core протеин, например, способствуют повышению уровней циклооксигеназы-2 и матричных металлопротеиназ 3 и 9 за счет активации их транскрипции [257,298], что способствует хроническому воспалению и фиброзу за счет производства различных простагландинов, а также усиливает инвазивность опухолей [257].

Таким образом, ВГС может вызывать хронический воспалительный процесс, запускать фибротические изменения на системном уровне (вирус находится в печени, но маркеры воспаления и фиброза начинают циркулировать по всему организму) и локально, находясь в конкретном органе или ткани, формируя там депозиты собственных белков с антителами к ним. В последнем случае реакция развивается на депонированные иммунные комплексы.

Аутоиммунные проявления при хроническом инфицировании ВГС могут быть связаны с перекрестными реактивными иммунными реакциями между эпитопами, обнаруженными на вирусном полипротеине и белках человека. Например, наличие гомологий между последовательностями цитохрома P450E1 (324-346) и последовательностями NS5b ВГС (NS5b (438-449) и NS5b (456-465) обуславливает производство антител, перекрестно реагирующих на цитохром [395]. Другим примером молекулярной мимикрии является гомология между NS5 областью и тремя синтазами оксида азота белка человека, тирозинкиназой-Lck, протоонкогеном и активатором фактора роста печени [413]. В результате сходства эпитопов ВГС с аутоантигенами человека, ВГС может быть иницирующим фактором для развития неорганоспецифических аутоантител, вызывающих повреждение ткани и способствующих воспалительным реакциям [399].

Вирус гепатита С способствует развитию эндотелиальной дисфункции [308], вызывая повышение маркеров эндотелиальной активации ICAM-1, sVCAM-1 в крови [221,308].

Вызывая инсулинорезистентность [253,281], ВГС способствует развитию и прогрессированию атеросклеротических изменений [61,281], которые в свою очередь вызывают повреждения органов и тканей.

Исходя из вышесказанного, например, патогенез развития ХБП можно представить следующим образом (рисунок 4):

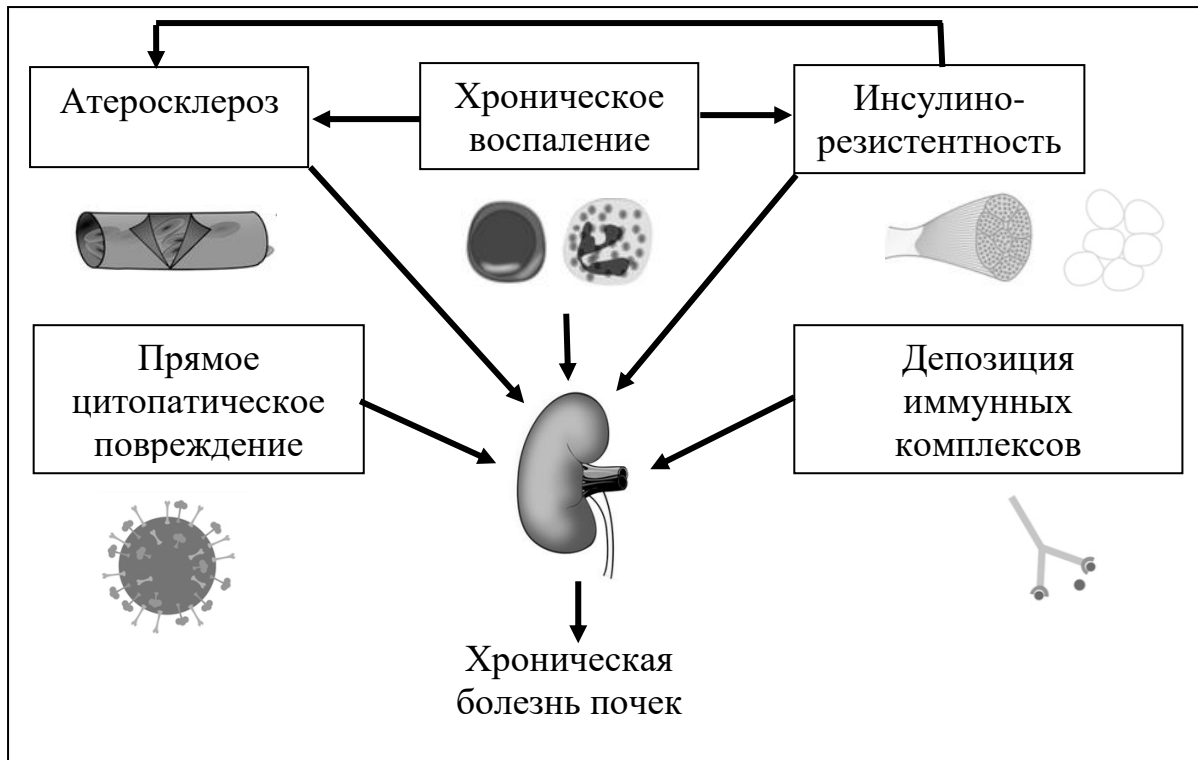


Рисунок 4 – Потенциальные механизмы развития хронической болезни почек у пациентов с ВГС- инфекцией. Адаптировано по J.V.Henson и M.E.Sise [193]

Вышеуказанные патогенетические аспекты (проникновение в различные органы и ткани [180,431], формирование иммунных комплексов [101], онкогенный потенциал, развитие хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции [150,265,275,387] инсулинорезистентность [310] и развитие атеросклероза [228]) обнаружены и при изучении течения ВИЧ-инфекции.

Один из механизмов развития внепечёночных проявлений при ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции опосредован развитием смешанной КГМ. Криоглобулинемия, являясь сама внепечёночным проявлением хронической ВГС-инфекции, может выступать патогенетическим звеном в развитии других внепечёночных проявлений.

1.3. Криоглобулинемия, история открытия и классификации, методика определения, взаимосвязь с вирусами гепатита С и ВИЧ

Криоглобулины представляют собой иммуноглобулины, которые подвергаются обратимому осаждению или гелеобразованию при воздействии температур ниже 37°C и снова растворяются при повторном нагревании [29,119, 182].

В 1933 г. M.Wintrobe и M.Buell впервые описали пациентку с «необычной» гиперпротеинемией в сыворотке — протеины начинали преципитировать сразу после забора сыворотки. Больная страдала множественной миеломой, синдром Рейно и кожными проявлениями васкулита [429].

В 1947 г. V.Lerner и G.Watson впервые употребили термин «криоглобулин» применительно к белкам, способным к холодной преципитации [246].

В 1974 г. J.C.Brouet и соавт. предложили первую классификацию КГМ, которую используют во всем мире по настоящее время [84]. Авторы на основании состава криопреципитата подразделили КГМ на три типа — I, II, III. В случае наличия в криопреципитате моноклональных иммуноглобулинов одного класса — IgM, IgG, реже IgA, КГМ относят к типу I. В случае наличия в криопреципитате иммуноглобулинов разных классов речь идет о II или III типах. Если выделен один моноклональный иммуноглобулин (обычно IgM, который часто обладает активностью РФ), который соединён с поликлональным иммуноглобулином другого класса (обычно IgG), то говорят о II типе. Если в составе криопреципитата выделены различные сочетания поликлональных иммуноглобулинов: IgM + IgG, IgG + IgM + IgA и т.д., то говорят о III типе. Чаще всего наблюдают сочетание IgG + IgM [29,84].

Применение более чувствительных методологий, таких как иммунофиксация, иммуноблоттинг и двумерный полиакриламидный геле-электрофорез, позволило идентифицировать пациентов, пораженных микрогетерогенными криоглобулинами. Микрогетерогенность — таксономический элемент, представляющий собой сочетание двух или более

олигоклональных полос в составе смешанной КГМ — поликлональный иммуноглобулин одного класса (чаще IgG) связан со смесью поликлонального и моноклонального иммуноглобулина другого класса (чаще IgM). Эта форма рассматривается как промежуточная стадия между КГМ II и III типа [182,290,401]. Впервые подобный иммуногистохимический профиль был описан у пациента, страдающего синдромом Шегрена, в криопреципитате которого определялся биклональный IgM-компонент и поликлональный IgG-компонент. Авторы предложили дополнительное разделение группы КГМ типа II на следующие две подгруппы в зависимости от количества моноклональных компонентов — тип IIa (один моноклональный компонент) и тип IIb (несколько моноклональных компонентов) [319].

Растворимость криоглобулинов зависит от многочисленных факторов, таких как концентрация, температура, pH, ионная сила раствора и полярность, которая зависит от аминокислот и остатков углеводов [29]. Однако биохимические механизмы, лежащие в основе этого процесса, не полностью изучены.

Методика определения КГМ включает три фазы: преаналитическая фаза, аналитическая фаза и характеристика криопреципитата [182]. От качества сбора материала и доставки в лабораторию в преаналитическую фазу и особенностей аналитической фазы во многом зависит результат, особенно в случаях малого количества криоглобулинов в сыворотке крови.

Криоглобулинемия встречается у больных лимфопролиферативными заболеваниями [354,429,445], аутоиммунными патологиями [56,78,91,173,379,404], различными инфекционными заболеваниями [194,200,233,237,267,272,292,300,303,340,374,437], может запускаться применением ряда лекарственных препаратов [313] и вакцин [420]. Идиопатическая КГМ описана [51,144,187,220,266], но в последующем у части больных причина КГМ все же может быть верифицирована [266]. Среди инфекционных патологий КГМ наиболее характерна для хронической ВГС-инфекции.

Криоглобулинемия и вирус гепатита С

Впервые ассоциация смешанной КГМ и хронической ВГС-инфекции была отмечена в 1990 году [306]. На настоящий момент КГМ относится к строго ассоциированным с ВГС заболеваниям и подтверждается высокой частотой выявления криоглобулинов у больных хронической ВГС-инфекцией, достигающей 71% [24,46,87,88,99,105,203,204,242,250,260,309,389,419,430,432]. В среднем частота развития КГМ составляет, по данным проведенного Z.Kayali et al. (2002) мета-анализа 19 исследований, 44% [227]. Вирус гепатита С обуславливает более 70% случаев КГМ [120].

У пациентов с хронической ВГС-инфекцией в основном выявляются низкие уровни криокрита ($\leq 4\%$), значительно реже средние (5-10%) и высокие (более 10%) [250,309]. Превалирование низких уровней криокрита, по всей видимости, связано с особенностями взаимодействия вируса с клетками иммунной системы, а именно, с незначительной общей пропорцией инфицированных ВГС клеток крови, по некоторым данным составляющей от 0,2 до 8,1% [288]. В связи с чем, вероятно, организм в большинстве случаев может сохранять способность к поддержанию равновесия между выработкой криоглобулинов и их элиминацией.

В 10-летнем проспективном исследовании было показано, что у больных ХГС КГМ развивается с частотой 2,3% в год, частота развития криоглобулинемического синдрома составляет 0,3% в год [419]. В целом криоглобулинемический синдром в зависимости от региона наблюдается приблизительно у 2,9% — 15% [105]. Следует ещё раз отметить, что «криоглобулинемический синдром» — понятие, которое до настоящего времени не сформировано: M.Viganò и соавт. определяли криоглобулинемический синдром, как КГМ в сочетании с пальпируемой пурпурой, артралгиями и слабостью [419]; Y.T.Cheng и соавт. под криоглобулинемическим синдромом понимали наличие циркулирующих криоглобулинов с клиническими проявлениями в виде пурпуры, кожных язв, феномена Рейно, артралгий, «сухого» синдрома, желудочно-кишечного васкулита, неврологических поражений или поражения почек [105].

Развившаяся КГМ служит независимым предиктором риска смерти пациентов с ВГС-инфекцией [126].

Криоглобулинемия и ВИЧ

Криоглобулинемия у пациентов с ВИЧ-инфекцией без ХГС встречается с частотой 4-17 % [83,237,346,374,430], в сочетании с ХГС у 14-81 % [83,88,242,346,374,430].

Т.Kordosis и соавт. в проспективном 34-месячном исследовании показали, что КГМ является независимым предиктором риска смерти (relative risk 4,97; 95% ДИ 1,26-1,63) ВИЧ-1 инфицированных пациентов [235].

1.4. Патогенез развития ассоциированной с вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека криоглобулинемии, клинические проявления

Причины синтеза криоглобулинов при ВГС- и ВИЧ-инфекциях неизвестны. Наибольшее количество исследований, посвящённых исследованию патогенеза КГМ, проведено в популяциях больных ВГС-инфекцией без ВИЧ. Вследствие однонитчатости ВГС, его возможность встраивания в геном клеток резко ограничена [154]. Однако вирус способен связываться с В-лимфоцитами [131,239], причем в ряде случаев вирусные частицы за счет мутаций оболочечных белков приобретают повышенный лимфотропизм, в ряде случаев даже сопровождающийся потерей гепатотропности [131]. В многочисленных исследованиях ВГС был выявлен в различных популяциях иммунных клеток периферической крови [4,133,283,285,288,339]. Однако пока непонятно, способен ли вирус в В-лимфоцитах эффективно размножаться или только персистирует в них, поскольку, В-клетки не экспрессируют необходимую для репликации вируса гепатита С печеночно-специфическую микроРНК miR-122. На сегодняшний день основной причиной запуска выработки В-лимфоцитами поликлональных криоглобулинов и аутоантител, переключения на синтез моноклонального компонента, и в последующем малигнизации в В-клеточные неходжкинские

лимфомы, считается теория хронической стимуляции В-лимфоцитов, осуществляемая, вероятно, за счет внутриклеточной персистенции вируса [44,100,288]. Но конкретные механизмы стимуляции неясны [100]. Определенную роль в стимуляции В-клеток, по всей видимости, играет фактор активации В-клеток (B-cell activating factor, BAFF), экспрессия которого повышается под воздействием ВГС [251]. Стимулированные В-лимфоциты «приобретают» со временем мутации в генах, кодирующих иммуноглобулины, и начинают продуцировать изменённый репертуар вариантов иммуноглобулинов. Например, тяжелая цепь иммуноглобулинов в части случаев становится представлена V_H 51p1, а лёгкая – V_L kv325 [212]. Однако пациенты с отсутствием мутации в гене тяжелой цепи, определяющей синтез V_H 51p1, также зачастую продуцируют криоглобулины, что говорит о многокомпонентности и сложности ВГС-индуцированного мутагенеза в В-лимфоцитах [364]. Вирус гепатита С способен подавлять апоптоз инфицированных клеток, увеличивая циркуляцию патологических клонов В-лимфоцитов в организме, за счет запуска перегруппировки регулятора апоптоза bcl-2. Как было показано А. Zignego и соавт., ген bcl-2 транслоцируется с 18 хромосомы в область, смежную с областью гена, кодирующего тяжелую цепь иммуноглобулина на 14 хромосому (14q32) [452]. Среди больных ВГС-ассоциированной КГМ подобная транслокация выявляется в подавляющем большинстве случаев (71-86%) [171,231,452,453]. Определенную роль в предрасположенности к развитию криоглобулинемии играет комплекс гистосовместимости человека. Например, у пациентов с КГМ значимо чаще регистрируются мутации локуса DR3 HLA [203], DR6 HLA [375], а у пациентов с клиническими проявлениями КГМ – мутации локусов DR7 и DR15 HLA [414]. Простые однонуклеотидные полиморфизмы в гене интерферон лямбда 3 (ранее известном как IL28B) – IFNL3-rs12979860 и в гене ядерного транслокаторподобного белка 1 рецептора арилуглеводорода – ARNTL-rs6486122 были связаны с наличием КГМ; полиморфизмы в гене резистина – RETN-rs1423096 и в гене эндотелиального ингибитора активатора плазминогена – 1 - SERPINE1-rs6976053 были связаны с краткосрочной и долгосрочной

персистенцией криоглобулинемии после терапии у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом. Связи с РНК ВГС и иммуноассоциированными простыми однонуклеотидными полиморфизмами предполагают наличие иммунной реакции для удаления ВГС [98].

В 12-70% в составе криоглобулинов выявляется иммуноглобулин с активностью ревматоидного фактора [24,309,418]. Ревматоидный фактор может быть представлен любым классом иммуноглобулинов, поскольку представляет собой семейство аутоантител, взаимодействующих с Fc фрагментом иммуноглобулина G [396]. Чаще всего у больных ВГС-инфекцией выявляют РФ класса M, реагирующий с IgG, но были описаны РФ класса IgA и IgG. Например, РФ класса IgA, в основном в сочетании с РФ класса IgM могут продуцировать до 35% пациентов с ВГС-инфекцией [403]. Ревматоидный фактор с Wa cross-идиотипом экспрессируют 42-60% больных ВГС-ассоциированной КГМ II типа [174,403]. Подобный РФ обладает тяжелыми цепями, принадлежащими к генам V_H1-69 и V_H3-7, сопряженными с генами V_k3-20 и V_k3-15, ответственными за повышенную продукцию каппа цепей иммуноглобулинов [127].

Одним из параметров, определяемых в лаборатории, является определение РФ при 37°C и при 4°C. Если в состав криоглобулинов входит РФ, то преципитация криоглобулинов при понижении температуры приводит к уменьшению РФ в сыворотке.

Роль образовавшихся криоглобулинов в патогенезе развития системных проявлений

Образовавшиеся криоглобулины в системном кровотоке циркулируют в составе иммунных комплексов, в которые помимо иммуноглобулинов входят также компоненты вируса гепатита С (структурные и неструктурные белки, РНК). Подобные комплексы связываются с эндотелиоцитами сосудов за счет C1q рецепторов на поверхности эндотелиальной клетки. Фиксация осуществляется посредством сог протеина ВГС в составе КГМ-комплекса [361] или посредством

предварительно вошедшего в состав КГМ-комплекса C1q белка системы комплемента (рисунок 5) [359].

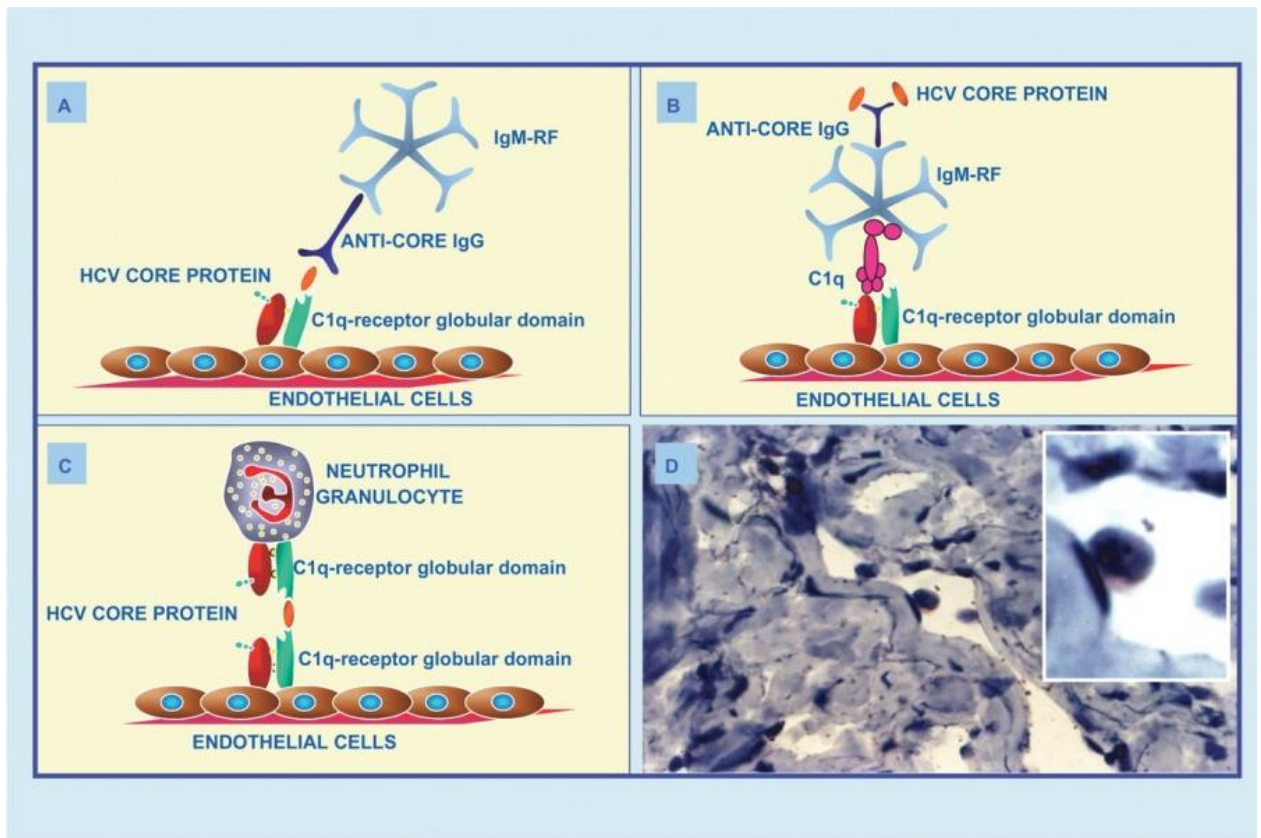


Рисунок 5 – А) ядерный протеин (core) имеет тропность к C1q рецепторам, расположенным на поверхности эндотелиальных клеток, связываясь с которыми протеин через выработанные к нему антитела (anti-core класса IgG) связывает с мембраной весь криоглобулинемический комплекс; В) другим вариантом связи криоглобулинемического комплекса с мембраной эндотелиоцитов является связь с C1q рецептором через его собственный лиганд – C1q белок системы комплемента, который предварительно связывается с криоглобулинемическим комплексом через IgM, обладающий активностью ревматоидного фактора; С) через ядерный протеин вируса гепатита С возможна фиксация нейтрофилов к мембранам эндотелиальных клеток; Д) электронная микроскопия биоптата кожного лоскута больного ассоциированной с вирусом гепатита С криоглобулинемией видны связанные с мембраной иммунные комплексы.

Адаптировано по D.Sansonno и соавт. [359]

Фиксация криоглобулинсодержащих комплексов на стенках сосудов микроциркуляторного русла приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и в конечном итоге повреждению эндотелия за счет увеличения экспрессии VCAM-1 клетками эндотелия, что было экспериментально подтверждено иммуногистохимическим исследованием кровеносных сосудов из биопсии нервов, проведенной у пациентов с тяжелым васкулитом [221]. При добавлении к эндотелиальным клеткам *in vitro* криопреципитата пациентов с ВГС-ассоциированной криоглобулинемией происходила индукция экспрессии VCAM-1, а также экспрессии ELAM и ICAM-1 [221].

Связывание криоглобулинсодержащих иммунных комплексов с C1q белком комплемента активирует систему комплемента, запущенная цепь реакций продолжается после оседания криоглобулинемических комплексов на поверхности эндотелиоцитов. Продукты цепи реакций активированного комплемента за счет хемотаксиса привлекают и активируют макрофаги и нейтрофилы из циркулирующей крови. Последние, вырабатывая провоспалительные цитокины, способствуют формированию местной и генерализованной (за счет разноса цитокинов кровотоком) воспалительной реакции. Развивается микротромбоз капилляров и реактивное утолщение мембраны сосудов. Процесс универсален для всего организма, но наиболее хорошо описан применительно к клубочкам почек. В которых местные (резидентные) эндотелиоциты и мезангиоциты в ответ на провоспалительные цитокины и мембранатакующий комплекс системы комплемента начинают пролиферировать и продуцировать ростовые факторы, вызывая увеличение объема мезангиального матрикса, появление зон склерозирования, удвоение базальных мембран с «замуровыванием» в них КГМ-содержащих комплексов [38].

Микрососуды печени реагируют на циркулирующие содержащие криоглобулины иммунные комплексы подобно микрососудам почек. В сосудах печени осевшие иммунные комплексы запускают активацию комплемента и реакцию местных клеток на медиаторы воспаления, в результате чего

формируются альтеративно-пролиферативные повреждения сосудов портальных трактов, что будет показано нами в ходе данного исследования и опубликовано по материалам исследования. Отечественные авторы, показали, что у 30,2% пациентов с КГМ по данным биопсии печени можно определить изменения мелких ветвей а. hepatica по альтеративному и пролиферативному типу [33]. В печени криоглобулины способны связываться не только с эндотелиоцитами, но и с гепатоцитами, что было продемонстрировано *in vitro*, и в последующем проникать внутрь гепатоцитов [195]. Однако *in vivo* возможность связывания криоглобулинов с гепатоцитами и последующее проникновение внутрь, а также возможные при этом реакции клеток и иммунной системы организма на клетки печени не исследованы. Согласно литературным данным, значимых различий в уровне аланинаминотрансферазы (АЛАТ) у пациентов с КГМ и без неё не установлено [227,372], тем не менее, указание на отсутствие связи между циркулирующими криоглобулинами и их уровнем и степенью распада клеток печени требует дополнительных морфологических исследований. Особенно в свете полученных отдельными авторами данных о зависимости между наличием и количеством криоглобулинов и некро-воспалительными изменениями в печёночной ткани [33,352,418].

Клинические проявления криоглобулинемии при хроническом гепатите С, ВИЧ-инфекции

Криоглобулинемия у больных хронической ВГС-инфекцией может клинически себя никак не проявлять, являясь лабораторной находкой [46,279, 419], а может проявляться разнообразными клиническими картинами. Клиническая манифестация обычно имеет место у пациентов с длительно текущей КГМ и высоким уровнем криокрита [45,384]. В лёгких случаях клинической манифестации заболевание ограничивается петехиальной сыпью, артралгиями без значимого повреждения суставов, лёгкой сенсорной полиневропатией. В тяжёлых случаях развивается тяжёлая прогрессирующая

полиневропатия, язвенные поражения кожи, поражение пальцев вплоть до гангрены, лёгочный васкулит, васкулит центральной нервной системы с инсультами и когнитивными нарушениями, васкулит желудочно-кишечного тракта с кровотечениями и болью в животе, поражения сердца с развитием инфарктов, почек, аутоиммунные проявления (синдром Рейно, Шегрена, дерматомиозит, системная красная волчанка) [43,46,120,126,187,190,236,240,311, 314,344,356,369,381,452]. Вирусный гепатит С может манифестировать с внепеченочной симптоматики, в ряде случаев резко и жизнеугрожающе [311]. Более того, в ряде случаев хроническая ВГС-инфекция диагностируется при обследовании по поводу манифестации внепеченочного проявления [311].

Развитие КГМ существенно увеличивает количество внепечёночных проявлений у пациентов с ХГС. Так, у пациентов с КГМ частота общей симптоматики в виде слабости достигает 57% [126], кожных высыпаний – 10-85% [33,46,120,126], суставного синдрома – 35-51% [33,46,120,126], периферической полиневропатии – 32-86% [33,46,120,126], синдрома Рейно – 20-33% [33,120,126], «сухого» синдрома – 17-35% [33,126], В-клеточных лимфом – 3-8% [33,126], патологии почек – 28-43% [33,46,120]. Подобные цифры внепечёночных проявлений значительно выше, чем выявляемость данных синдромов у пациентов без КГМ.

1.5. Подходы к организации лечения и лечению хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции, осложненной криоглобулиноассоциированными внепеченочными проявлениями

Лечение больных хронической ВГС-инфекцией, осложненной развитием КГМ и криоглобулиноопосредованных внепеченочных проявлений, особенно при значительной выраженности последних, до настоящего времени представляет определённые трудности в связи со сложностью и многогранностью клинических проявлений и необходимостью в ряде случаев сочетания ПВТ ВГС-инфекции и патогенетических препаратов, направленных на купирование уже развившихся

внепеченочных проявлений. Присутствие у пациента ВИЧ может вносить дополнительные трудности, поскольку коинфицирование, с одной стороны, требует начала безотлагательной терапии ХГС [27], с другой стороны, необходимо решить вопрос с антиретровирусной терапией ВИЧ, а это в ряде случаев требует предварительной химиопрофилактики оппортунистических инфекций [26], что с учётом тяжести внепеченочных манифестаций не всегда возможно.

Этиотропная (противовирусная) терапия хронической ВГС-инфекции с внепеченочными проявлениями многие годы была крайне затруднительна, и международными исследовательскими группами не рекомендовалась [170], или вопрос терапии пациентов с ВГС-инфекцией и внепеченочными проявлениями не был освящен в принципе. Так, в рекомендациях American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) – Американской ассоциации по изучению болезней печени 2009 года было написано, что к ситуациям, при которых терапия в настоящее время противопоказана, относятся «аутоиммунный гепатит или другое аутоиммунное заболевание, которое, как известно, усугубляется пегинтерфероном и рибавирином» [170]. В Европе первые клинические рекомендации, посвященные хроническому гепатиту С, под эгидой European Association for the Study of the Liver (EASL) – Европейской ассоциации изучения печени (основной исследовательской группой, предлагающей Клинические рекомендации для всего Европейского союза) по хроническому гепатиту С вышли в 2011г, затем в 2014г. В них вопрос терапии больных ХГС с внепеченочными проявлениями не фигурировал [139,140]. Нормативная документация в Российской Федерации по ведению больных ХГС на тот период существовала в виде разрозненных малодоступных широкому кругу врачей методических рекомендаций, созданных отдельными институтами страны. В них вопросы противовирусной терапии больных с внепеченочными проявлениями освящены не были. Однако попытки проведения противовирусной терапии больных хронической ВГС-инфекцией с внепеченочными проявлениями различной степени выраженности отдельными исследовательскими группами предпринимались с момента появления первых

противовирусных препаратов: монотерапией интерфероном короткого действия [47,271,280], интерфероном короткого действия в сочетании с рибавирином [92, 118], пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином [92,178], пегилированным интерфероном с рибавирином и ингибиторами протеазы [177, 355].

После выхода на фармацевтический рынок препаратов с прямым противовирусным действием (ПППД), наступил переломный момент для пациентов с внепеченочными проявлениями, поскольку ПППД имеют помимо высокой вирусологической эффективности хороший профиль безопасности. В клинических рекомендациях EASL 2015 года (с уровнем доказательности А, вне зависимости от уровня вирусной нагрузки и степени фиброза) пациентам с клинически значимыми внепечёночными проявлениями ВГС-инфекции, в том числе с ВГС-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом, нефропатией, ассоциированной с содержащими ВГС иммунными комплексами, было рекомендовано начинать ПВТ в приоритетном порядке. Во всех последующих рекомендациях EASL приоритетность терапии больных хронической ВГС-инфекцией с внепечёночными проявлениями сохраняется. В результате было опубликовано значительное количество работ, посвященных использованию ПППД в терапии больных ХГС с криоглобулиноассоциированными внепеченочными проявлениями различной степени выраженности [81,136,176,188,353,386]. Которые показали, что риск развития тяжелых внепеченочных манифестаций хронического гепатита С значимо снижается среди пациентов, достигших УВО [262]. Кроме того, проведение ПВТ с выраженными клинически внепеченочными проявлениями приводит к повышению выживаемости пациентов [337], а достижение УВО к снижению смертности от не ассоциированных с патологией печени причин [205].

Проведенные исследования показывают, что ПВТ в сложных и/или тяжелых случаях может проводиться совместно с патогенетической терапией (проведением криофильтрации и/или плазмаобмена, назначением глюкокортикостероидов и/или биологических препаратов [25,120,166,289,291,311,327,329,342].

Патогенетической терапией «первой линии» служат, согласно данным литературы, глюкокортикоиды. В тяжёлых и/или резистентных к терапии глюкокортикоидами случаях применяют ритуксимаб – химерное моноклональное антитело мыши и человека, направленное к CD20 рецепторам [289,342,328,329,343,360,421]. Рецепторы CD20 представлены на зрелых В-лимфоцитах, блокада данных рецепторов ритуксимабом позволяет прекратить выработку криоглобулинов и других продуцируемых В-лимфоцитами аутоантител. Использование ритуксимаба у больных КГМ с клиническими проявлениями приводит к снижению выраженности или полной редукции таких манифестаций как артралгии, периферическая полиневропатия, васкулит, а также к снижению количества криоглобулинов в сыворотке и активности РФ [151,411]. Однако применение ритуксимаба в ряде случаев сопровождается последующими вспышками криоглобулинемического васкулита, частота которых может достигать 3-18%, все они ассоциированы со смешанной КГМ II типа [128,376]. Иммунохимические анализы *in vitro* показывают, что ритуксимаб имеет и другие положительные эффекты у больных с КГМ – образует комплекс с криопреципитирующим IgM-карра, а также заметно ускоряет криопреципитацию [376]. В случаях резистентности к ритуксимабу могут быть применены иные биологические агенты, например, обинутузумаб [166].

В ряде случаев пациенты оказываются настолько тяжелыми, что этиотропную и патогенетическую терапии приходится проводить одновременно или последовательно (патогенетическая терапия – курс ПВТ – патогенетическая терапия) под надзором мультидисциплинарных команд [289,311].

Так, К. Муго с коллегами лечили 68-летнего пациента, с подросткового возраста страдавшего хроническим гепатитом С, но не получавшего ПВТ до момента резкого возникновения и прогрессирующего ухудшения функции почек – до постановки диагноза криоглобулинемический гломерулонефрит пациенту дважды требовался гемодиализ (рисунок 6). Также была проведена криофильтрация. После постановки диагноза еженедельно назначались преднизолон, глекапревир/пибрентасвир и ритуксимаб. Преднизолон был отменен

рано из-за ухудшения гликемического профиля (развития гипергликемии). На 53-ий день госпитализации пациент был выписан, хотя протеинурия сохранялась на уровне около 3 г/л. Вскоре после выписки протеинурия усилилась, был проведен сеанс плазмообмена с положительным эффектом. Протеинурия снизилась, но уровень РФ повысился, и комплемент С3 все еще потреблялся. После снижения дозы стероидов протеинурия снова усилилась. Соответственно, снова был проведен обмен плазмы, и доза метилпреднизолона была увеличена, что привело к уменьшению протеинурии. Хотя уровень РФ у пациента оставался высоким на протяжении всего клинического курса, протеинурия в конечном итоге снизилась примерно до 0,3 г/л [289].

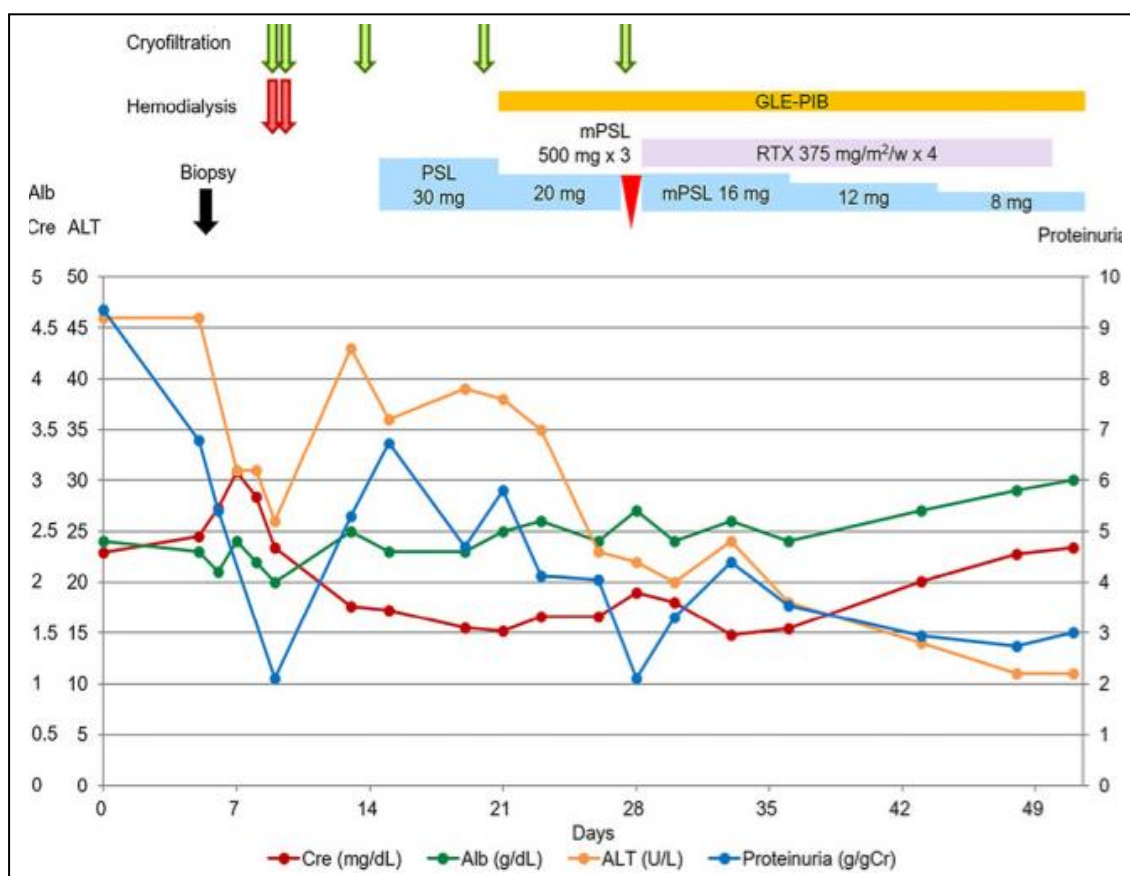


Рисунок 6 – Динамика состояния пациента в ходе госпитализации. mPSL – метилпреднизолон, PSL – преднизолон, RTX – ритуксимаб, GLE-PIB – глекапревир/пибрентасвир, Cre – уровень креатинина сыворотки, Alb – уровень альбумина сыворотки, ALT – уровень аланинаминотрансферазы [289].

Терапия криоглобулинопосредованных состояний у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией в ряде случаев должна начинаться с назначения антиретровирусной терапии, а затем лечения ХГС. В целом, этиотропная терапия ВГС/ВИЧ-инфицированных стала намного проще после появления ПППД [278].

Следует отметить, что лечение внепечёночных проявлений у пациентов с хронической ВГС-инфекцией ложится тяжёлым бременем на бюджет государства – в США в 2014г общие прямые медицинские расходы на внепеченочные проявления инфекции ВГС, по оценкам, составили 1 506 000 000 долларов США (95% ДИ 922 000 000 – 2 208 000 000 долларов США) [442].

Экономические расчеты показывают, что ПВТ больных с внепечёночными проявлениями приводит к значительной экономии средств в последующем, в первую очередь, за счет экономии на лечении внепечёночных проявлений. Так, M.R. Kraus и соавт. в 2018г на популяции жителей Германии показали, что лечение хронической ВГС-инфекции было связано со средней скорректированной экономией общих медицинских расходов в размере 1885 евро в год на одного пациента, причем значительная доля была связана с экономией затрат, связанных с необходимостью лечения внепечёночных проявлений (скорректированная разница, 1363 евро; $p < 0,01$). Хотя раннее инициирование лечения ХГС было экономически полезным по сравнению с поздним инициированием лечения, общая экономия затрат существенно не отличалась (среднегодовая скорректированная разница, 3831 евро; $p = 0,27$), но почти 60% этих сбережений были связаны с экономией на необходимости лечения внепечёночных проявлений (скорректированная разница, 2255 евро; $p < 0,01$) [238]. К. Yamazaki и соавт. в 2019г, проанализировав данные 100125 пациентов с ХГС, 12984 из которых были пролечены (рано: 8104, отсроченно: 4880), рассчитали, что у не получавших ПВТ пациентов были более высокие ежегодные медицинские расходы (5456 долларов США в год) по сравнению с пациентами, получавшими лечение ($p < 0,001$), разница обусловлена более высокими расходами на стационарное лечение. От 65% (получавшие ПВТ пациенты) до 70% (не получавшие ПВТ пациенты) медицинских расходов были связаны с лечением внепечёночных проявлений, в

то время как печеночная манифестация потребовала всего от 14% (не получавшие ПВТ пациенты) до 15% (получавшие ПВТ пациенты). Пациенты в группе с отсроченным лечением имели более высокие ежегодные медицинские расходы по сравнению с пациентами в группе с ранним лечением (на 1018 долл. США выше, $p < 0,001$). Около 95% этих затрат были связаны с внепечёночными проявлениями [439]. В целом проведение ПВТ, например, препаратами ПППД, полностью «окупается» через 3,8-7,7 лет за счет значимого снижения затрат на лечения внепечёночных проявлений и печеночных осложнений заболевания [439]. Снижение же цен на ПППД приведёт к ещё более быстрой окупаемости лечения для государства.

Р.Сасоуб и соавт в 2018г рассчитали, что в Европе ежегодно на лечение внепеченочных манифестаций тратится 2,17 млрд евро в совокупности и 899-1647 евро на одного пациента. Использование ПППД для лечения больных ХГС с внепеченочными проявлениями приведет к значимой экономии бюджета – 316 млн евро в год [86].

Экономических расчетов по лечению хронической ВГС-инфекции с внепеченочными проявлениями в Российской Федерации нами в электронной библиотеке данных найдено не было.

Организация медицинской помощи больным ХГС в Российской Федерации

В Российской Федерации основным документом, регламентирующим охрану здоровья граждан, является Федеральный закон № 323 от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», согласно статье 37 которого «медицинская помощь, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации, организуется и оказывается:

- 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;
- 2) в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, утверждаемыми уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и обязательными

для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями;

3) на основе клинических рекомендаций;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утверждаемых уполномоченным федеральным органом исполнительной власти» [42].

Определение «Клинические рекомендации» было внесено в ФЗ 323 в статью 2, пунктом 23 в 2018г Федеральным законом № 489 от 25.12.2018г. Согласно определению клинические рекомендации – это «документы, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, в том числе протоколы ведения (протоколы лечения) пациента, варианты медицинского вмешательства и описание последовательности действий медицинского работника с учетом течения заболевания, наличия осложнений и **сопутствующих заболеваний, иных факторов**, влияющих на результаты оказания медицинской помощи» [41].

Клинические рекомендации разрабатываются в соответствии с приказом Минздрава России № 103н от 28.02.2019г [33].

Клинические рекомендации в Российской Федерации лежат в основе пирамиды организационных решений по конкретным нозологиям. Так, И.В. Андреева и соавт. пишут, что внедрение Клинических рекомендаций позволяет предоставить информационную поддержку врачам в отношении принятия решений по оказанию медицинской помощи пациентам; обеспечить разработку единых критериев оценки качества медицинской помощи (на основании утвержденных клинических рекомендаций), создать стандарты медицинской помощи (на основании утвержденных клинических рекомендаций). Таким образом, роль клинических рекомендаций для практического здравоохранения не ограничивается только клиническими задачами, но также предусматривает и улучшение контроля качества оказания медицинской помощи, и оптимизацию оценки экономических затрат на здравоохранение, т. е. охватывает все важные аспекты организации здравоохранения [1].

В настоящее время порядок действий в отношении ВГС инфекции прописан в Клинических рекомендациях «Хронический гепатит С», утвержденных в 2021г и действующих по 2023г [27]. С нашей точки зрения, внепеченочным проявлениям в них уделено недостаточно внимания.

Согласно статье 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и разделу 6 «Организация оказания медицинской помощи» Клинических рекомендаций «Хронический гепатит С» 2021года медицинская помощь пациентам ХГС оказывается с учетом утвержденного стандарта медицинской помощи по конкретной нозологии.

Действующий в настоящее время стандарт специализированной медицинской помощи (07.11.2012 N 685н "Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С" (Зарегистрировано в Минюсте России 23.01.2013 N 26699)) был утвержден приказом Минздрава России 10 лет назад. В стандарте прописано несколько бóльший объём исследований для диагностики заболеваний, чем в клинических рекомендациях. Так, с частотой 1,0 прописаны: определение HCVAb классов M и G, молекулярно-биологическое исследование крови на наличие ВГС, определение антител классов M и G к вирусу гепатита A, определение HBsAg, определение антител к ВИЧ1 и ВИЧ2, определение реакции Вассермана, определение группы крови и Rh, общий клинический анализ крови развернутый, анализ крови биохимический терапевтический, анализ мочи общий, ЭКГ, ФЛГ. В качестве терапевтических препаратов прописаны с частотой назначения 1,0 имеющиеся в момент утверждения стандарта препараты: интерферон альфа и рибавирин. По всей видимости, в ближайшее время ожидается пересмотр стандарта специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С, для приведения его в соответствие с клиническими рекомендациями.

С целью улучшения качества оказания помощи больным хроническими вирусными гепатитами, в том числе ХГС, в г.Санкт-Петербург была создана централизованная система оказания медицинской помощи больным хроническими вирусными гепатитами – распоряжение Комитета по

здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 10.06.2016 г. №213-р «О маршрутизации пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С». Согласно распоряжению, в Санкт-Петербурге все пациенты с подозрением на хронические вирусные гепатиты В и С в возрасте 18 лет и старше, выявленные в различных лечебно-профилактических учреждениях Санкт-Петербурга (вне зависимости от профиля работы и формы собственности), направляются к врачу-инфекционисту поликлиники по месту регистрации (жительства) на первичную консультацию для проведения первичного обследования, установления предварительного диагноза, регистрации в отделе учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний ФБУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург" с получением эпидемиологического номера. Далее, с целью отбора пациентов для углубленного обследования и определения показаний к проведению ПВТ, больной должен быть направлен по районному принципу в СПб ГБУЗ "Центр СПИД и инфекционных заболеваний" или СПб ГБУЗ " Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина": 9 районов города курирует «Центр СПИД и инфекционных заболеваний», другие 9 районов — СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина». В амбулаторных отделениях этих учреждений врачи принимают решение: нужно ли проводить более углубленное обследование в условиях стационара. Если нужно, то пациент получает у участкового инфекциониста через единую электронную систему направление в стационар Центра СПИД и инфекционных заболеваний или Клиническую инфекционную больницу им.С.П.Боткина, где в условиях стационара или дневного стационара дообследуется. По результатам обследования при необходимости проведения ПВТ пациенты представляются на врачебную комиссию по хроническим вирусным гепатитам СПб ГБУЗ "Центр СПИД и инфекционных заболеваний" или СПб ГБУЗ "Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина", которая в соответствии с клиническими рекомендациями определяет срочность проведения терапии, схему терапии и длительность курса терапии.

В заключение необходимо подчеркнуть, что актуальность проблемы внепеченочных проявлений при ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции для здравоохранения Российской Федерации сложно переоценить. Она определяется, главным образом, многообразием возможных клинических проявлений, высокой частотой встречаемости отдельных из них, не до конца изученным патогенезом, сложностью в подборе этиотропной и патогенетической терапии, а также огромными экономическими затратами, связанными с диагностическими и лечебными процессами. Проведённые к настоящему времени работы показали отчётливую взаимосвязь между наличием у пациентов хронической ВГС-инфекции и развитием внепечёночных проявлений, однако сведения о частоте встречаемости отдельных внепеченочных проявлений сильно разнятся. Практически не изученной остаётся роль коинфицирования ВИЧ в частоте развития и клинической тяжести развившихся внепечёночных проявлений ВГС-инфекции, а также опосредованность внепечёночных проявлений у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией криоглобулинемией в случае её развития. Во многом неуточненными остаются аспекты клинического течения внепеченочных проявлений, особенно в контексте КГМ, у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, а также вопросы терапии пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией и криоглобулиноассоциированными внепеченочными проявлениями – эффективность (вирусологическая, клиническая и иммунологическая) терапии, летальность больных с криоглобулиноопосредованными внепеченочными проявлениями и влияние ПВТ на риск наступления летального исхода во времени.

Имеющиеся на сегодняшний день знания и опыт по данной проблеме требуют всестороннего анализа, глубокой систематизации, проведения комплексного сравнительного клинико-лабораторного и инструментального исследования в когорте ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфицированных пациентов амбулаторного профиля с целью изучения истинной частоты развития, патогенетических механизмов, принципов диагностики внепеченочных проявлений заболевания, а также оценки эффективности различных вариантов противовирусной терапии и влияния проведенной терапии на летальность и риск

наступления летального исхода во времени в зависимости от проведения ПВТ. Это позволит усовершенствовать оказание медицинской помощи больным ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепеченочными проявлениями, обеспечить полноценное медицинское сопровождение конкретного пациента. Указанному кругу вопросов и посвящено проведение настоящего диссертационного исследования.

По материалам данной главы опубликованы две работы [21,30].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных больных

Настоящее исследование было выполнено в период с 2009 по 2022 гг. в Санкт-Петербурге на базе ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Набор пациентов выполнен в СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и в ФГБУ «НИИ гриппа имени А.А.Сморodinцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации на популяции пациентов амбулаторного профиля, обратившихся с целью обследования и назначения противовирусной терапии.

Исследование было выполнено в соответствии с законодательством РФ, международными нормами проведения клинических исследований, одобрено локальным этическим комитетом. Все пациенты перед включением в исследование подписали информированное согласие, составленное в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 «Об охране здоровья граждан в Российской Федерации» в действующих редакциях на момент подписания согласия.

Проанализированы амбулаторные карты 554 пациентов, 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, двухкратным выявлением HCVAb с интервалом не менее 6 месяцев, а также выявлением РНК в ПЦР.

Пациенты были разделены на группы согласно задачам исследования.

Частота встречаемости, 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. Расчет объема выборки производили при помощи программы «Epi info™»: размер популяции – 2400 человек (количество непролеченных лиц, обратившихся в СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в год, предшествующий началу исследования и нуждавшихся в проведении ПВТ хронической ВГС-инфекции), ожидаемая частота – 50% (в связи с большим разбросом литературных данных по частоте внепеченочных проявлений среди больных хронической ВГС-инфекцией и неизвестной частотой среди ВГС/ВИЧ), уровень точности оценки – 5%. Расчетный объем необходимой выборки составил 331 человек. Пациентов включали выборочно, стихийно, по мере обращения в Центр в год начала исследования (ключевыми моментами было 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 противовирусной терапии ХГС до включения в исследование. Данные включенного в исследование 331 пациента с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией (254 пациента с ВГС и 77 – с ВГС/ВИЧ) изучались путём оценки жалоб, анамнестических данных, физикального и лабораторно-инструментального обследования. Медиана (Q25;Q75) возраста пациентов составила 43(36;54) года, Me(Q25;Q75) длительности инфицирования ВГС – 8(3;17) лет (минимум 1 год, максимум 44 года), 47% (155 человек) были

мужчинами и 53% (176 человек) женщинами, 26% (86 человек) к моменту включения в исследования достигли стадии цирроза печени.

Частота КГМ среди больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, а также значение развившейся КГМ и её количественных характеристик в развитии криоглобулиноассоциированных клинических внепечёночных проявлений изучена путём обследования вышеупомянутых 331 пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией (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 СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и не получающих по разным причинам АРВТ. В качестве второй группы сравнения была сформирована группа больных хроническим гепатитом В ± хроническим гепатитом Д (n=32: 7 человек ХГВ+ХГД, 25 человек ХГВ), не получавших до момента забора крови на криоглобулины противовирусной терапии. 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±SD(SE) – 52±11(2) лет).

Эффективность различных схем противовирусной терапии ХГС на течение внепеченочных проявлений у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией оценена на основании лечения 114 пациентов.

Терапия с использованием пегилированного интерферона (пегИНФ) альфа-2 и рибавирина была начата/проведена в период с 2009 по 2015гг 59 больным хронической ВГС-инфекцией (критерии включения были аналогичны критериям включения для выполнения первой задачи исследования), дополнительно пациенты обследовались на наличие КГМ и уровень криокрита перед стартом ПВТ и через 24 недели после завершения/досрочного прекращения ПВТ. Двадцать четыре процента (14 больных) не завершили полный курс этиотропной терапии. В зависимости от наличия КГМ больные были распределены на группы: без КГМ (n=24), и с КГМ (n=35). В последующем для более детального анализа группа больных с наличием криоглобулинов была разбита на 3 подгруппы в

зависимости от уровня криокрита (соотношения объёма криопреципитата к объёму сыворотки): с криокритом 1-4% (n=10), с криокритом 5-9% (n=12), с криокритом $\geq 10\%$ (n=13).

Терапия препаратами ПППД была проведена в период с 2015 по 2020г 55 больным хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией (44 пациента с ВГС-инфекцией и 11 пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией), осложнённой развитием смешанной КГМ с клиническими проявлениями. Пациенты обследовались перед включением в исследование, непосредственно после завершения лечения и в периоде последующего наблюдения (через 12 и 24 недели, далее отдельные пациенты также обследовались через 48, 72 и 96 недель). В целях более детального анализа группа была разбита на 3 подгруппы в зависимости от уровня криокрита: с криокритом 1-4% (n=11), с криокритом 5-9% (n=11), с криокритом $\geq 10\%$ (n=33).

Влияние ПВТ на летальность и риск наступления летального исхода во времени у пациентов с внепечёчными проявлениями исследована на популяции 92 пациентов с ВГС-инфекцией и 33 коинфицированных (всего 125 больных) с одним и более внепечёчным(и) проявлением(ями), такими как 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 выявил наличие ВИЧ-инфекции 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, цирротическая трансформация печени, проведение ПВТ, количество криоглобулинов.

В завершение был проведен анализ учётно-отчетной документации по заболеваемости ХГС и утвержденных в 2021г 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.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования

Клиническое обследование включало сбор и последующий анализ анамнестических данных о сроках инфицирования ВГС, ВИЧ, сроках развития внепеченочных проявлений, последующей динамики заболевания до момента включения в исследование. Анализировали пол, возраст в момент включения больного в исследование (годы), длительность инфицирования ВГС (период от постановки диагноза до включения в исследование), особенности инфицирования (употребление наркотиков, наличие оперативных вмешательств и т.д.), наличие симптомокомплексов: астеновегетативный синдром, под которым понимали наличие слабости, утомляемости, снижения работоспособности, головокружение, нарушение сна, эмоциональные нарушения, изменение памяти, нарушение потоотделения, снижение метеорезистентности и т.д.; геморрагический синдром; нарушение пигментного обмена; гепато- и спленомегалия; отёчно-асцитический синдром. Регистрировали следующие внепеченочные проявления: артралгии, кожные высыпания, полиневропатию, синдром Рейно, ксерофтальмию, клинико-анамнестические данные, отражающие особенности возникновения и развития нефрологической патологии. Регистрировали клинико-анамнестические данные, отражающие особенности возникновения и развития ВИЧ-инфекции: длительность течения ВИЧ-инфекции (от момента постановки диагноза до включения в исследование), срок от момента выявления ВИЧ до начала

диспансерного наблюдения, стадию ВИЧ-инфекции (по В.И. Покровскому), фазу ВИЧ-инфекции, длительность АРВТ.

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

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



Рисунок 7 – Шкала непереносимости боли

Ксерофтальмию оценивали на основании жалоб, осмотра офтальмолога и проведения пробы Ширмера без предварительной анестезии: полоски фильтровальной бумаги с загнутым краем заводили за нижнее веко на 5 минут. Промокание бумаги менее 10 мм считали признаком наличия ксерофтальмии.

Интенсивность кожных проявлений геморрагического васкулита оценивали в баллах: 4 балла – видимые язвенно-некротические изменения кожи, 3 балла –

геморрагические высыпания на нижних конечностях и за их пределами, 2 балла – 10 и более геморрагических элементов в пределах нижних конечностей, 1 балл – менее 10 геморрагических элементов в пределах нижних конечностей, 0 баллов – отсутствие высыпаний.

Наличие и тяжесть клинических проявлений синдрома Рейно оценивали путём сбора жалоб и выполнения холодной пробы. Выделяли 3 стадии: I стадия – ангиоспастическая (кратковременные спазмы сосудов концевых фаланг пальцев кисти или стопы, быстро сменяющиеся расширением сосудов с покраснением кожи); II стадия – ангиопаралитическая (цианотичность кисти и/или стопы, отечность и пастозность пальцев); III стадия – трофопаралитическая (наличие панарициев и язв, некроз мягких тканей концевых фаланг, длительно незаживающие язвы).

Диагноз хронической болезни почек и стадии ХБП устанавливали в соответствии с международными критериями [53], в последующем в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями по хронической болезни почек [28,39].

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Для оценки течения хронической ВГС-инфекции, ВИЧ-инфекции и внепечёночных патологий использовался ряд общепринятых лабораторных методов: общий анализ периферической крови, уровень общего билирубина крови, аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ – глутамиламинотрансферазы (ГГТП), щелочной фосфатазы, концентрацию альбумина, общего белка, белковые фракции крови, фибриноген, холестерин, протромбиновый индекс, уровень креатинина сыворотки (с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-ЕРІ 2009), уровень мочевины сыворотки, общий анализ мочи, при необходимости – суточная потеря белка.

Серологические методы: суммарные антитела к ВГС (НСVAb), антитела к вирусу иммунодефицита человека, вирусам гепатитов А, В, Д (НАVIgM, HBsAg,

HBsAb, HBcorAb, HDVAb) определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на тест системах фирмы «Вектор» (г. Новосибирск, Россия).

Молекулярно-биологические методы: РНК ВГС в плазме крови определяли с использованием качественной и количественной полимеразно-цепной реакции, проводили генотипирование вируса на тест-системах «Амплисенс» ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (Москва, Россия). Рибонуклеиновую кислоту ВИЧ типа 1 в плазме крови проводили методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией, применяли набор реагентов «АмплиСенс ® ВИЧ-Монитор-FRT»

Иммунологические методы обследования: определяли криоглобулины в сыворотке крови, количество РФ, состав криопреципитата, наличие неорганспецифических аутоантител, абсолютное и относительное количество CD4+Т-лимфоцитов.

Детекцию КГМ, количества РФ, состав криопреципитата, наличие неорганспецифических аутоантител выполняли на базе лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-Методического центра по молекулярной медицине МЗ РФ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова (заведующий – к.м.н. С.В.Лапин).

Криоглобулины определяли полуколичественным визуальным методом, оптимизированным нами для условий клиничко-диагностических лабораторий [34] с расчетом криокрита (отношения объёма криопреципитата к общему объёму сыворотки): забор крови в количестве не менее 5,0 мл проводили в утренние часы натощак (прием пищи более 4 часов назад) в предварительно нагретую путем помещения в термос с водой 40°C пробирку с плотно закрывающейся крышкой (Vacutainer (BD, США)); после забора крови пробирку немедленно помещали в термос с водой при температуре 40°C и в течение 1-2 часов доставляли для исследования в лабораторию; доставленная проба крови проходила преаналитический температурный контроль (производился замер температуры воды в термосе); затем пробирку ставили в термостат при температуре 37°C для

завершения процесса свертывания крови, который должен занимать не менее часа от момента забора крови; в последующем пробирку откручивали в термостатируемой центрифуге при 37°C в течение 10 минут при 1000-1200 об/мин и при 37°C отделяли сыворотку от сгустка; в полученную сыворотку добавляли раствор азиды натрия в концентрации 0,01%; сыворотку помещали в 2 стеклянные прозрачные трубочки диаметром не менее 5 мм, длиной не менее 5-6 см и объемом 0,8-1 мл, а также 2 микроцентрифужные пробирки объемом 1,5 мл; каждую пару, состоящую из трубочки и пробирки, маркировали и помещали в термостат при 37°C и холодильник при 4°C на 7 дней; окончательную оценку результата производили через 7 суток. Перед подсчетом криопреципитата (КП) трубочку и пробирку, которые находились при 4°C, центрифугировали 10 минут при 1200-1500 об/мин при 4°C. Криопреципитат рассчитывали по формуле:

$$\text{КП} = \frac{\text{осадок (см)}}{\text{осадок (см)} + \text{сыворотка (см)}} \times 100\%$$

В последующем в целях контроля трубочку и пробирку помещали в термостат на 2 часа и ожидали полного растворения криопреципитата.

Наличие и количество РФ оценивали на основании количественного турбидиметрического теста (Biosystems S.A., Испания). За норму принимали показатель <20 МЕ/мл.

Анализ состава криопреципитата осуществлялся методом электрофореза с иммунофиксацией (Hydragel 4 IF, «Sebia», Франция) на полуавтоматическом электрофоретическом анализаторе (Hydrasis, «Sebia», Франция).

Антинуклеарный фактор, антимитохондриальные антитела (АМА), антигладкомышечные антитела (АГМА), антитела к обкладочным клеткам желудка (АПКЖ), антитела к митохондриям печени и почек 1 типа (ЛКМ-1) определяли методом нРИФ. В качестве клеточных линий для определения АНФ использовали клетки аденокарциномы гортани человека Нер-2 (Euroimmun AG, Германия), для детекции АГМА, АМА, ЛКМ-1, АПКЖ применяли

криосрезы комбинации тканей крысы: желудка, почки и печени (Euroimmun AG, Германия). Минимальным положительным результатом считали детекцию АНФ в разведении 1:160, для остальных аутоантител (АГМА, АМА, LKM-1, АКПЖ) положительным результатом считали обнаружение антител в разведении 1:40 и выше.

Уровень CD4+Т-лимфоцитов в крови определяли методом проточной цитофлуориметрии.

2.2.3. Инструментальные и морфологические методы исследования

Инструментальные методы исследования: ультразвукографическое исследование (УЗИ) брюшной полости и почек, фиброэластометрия печени, фиброгастроуденоскопия. Ультразвукографическое исследование проводили на аппарате Toshiba Xario XG («Toshiba», Япония). Оценивали: косо-вертикальный ($N \leq 150$ мм), передне-задний ($N \leq 130$ мм) размеры правой доли печени; кранио-каудальный ($N \leq 100$ мм) и передне-задний ($N \leq 60$ мм) размеры левой доли печени; диаметр воротной вены ($N \leq 14$ мм), диаметр селезеночной вены ($N \leq 7$ мм), длину селезенки ($N \leq 120$ мм), ширину селезенки ($N \leq 70$ мм), эхогенность печени, контур печени и наличие изменений сосудистого рисунка. Исследование почек проводили в косо-боковой и задней позициях датчика. Оценивали в косо-боковой позиции датчика: длину почки (расстояние от верхнего до нижнего полюса), ширину почки (расстояние от медиального до латерального контура в средней ее трети), толщину медиальной и латеральной паренхимы в средней трети почки; в задней позиции (со стороны спины) оценивали: толщину почки (от латерального до медиального контура в средней трети). В иных позициях датчика (поперечные из боковых и задних доступов) оценивали состояние чашечно-лоханочной системы и почечной паренхимы, в том числе почечных пирамид (их размеры и форму), величину кортикального слоя почки (разницу между шириной латеральной паренхимы и размером пирамиды).

Оценка эхогенности кортикального слоя почки проводилась по методу, предложенному А.Т.Рosenfield в 1981 году.

Фиброэластометрию печени проводили на аппаратах FibroScan 502 или FibroScan 502 Touch («Echosens», Франция). Методика представляет собой оценку плотности печени (косвенный признак количества соединительной ткани внутри органа, т.е. степени фиброза) на основании скорости отражения тканью печени ультразвуковой волны низкой частоты и средней амплитуды. Методика не травматична, безопасна, и имеет мало ограничений, основными из которых являются препятствия для достижения ультразвуковой волны печени (избыточная подкожная клетчатка в области боковой поверхности верхней части живота (вес пациента более 140 кг), наличие жидкости в брюшной полости (асцит)).

Для проведения морфологических исследований тканей печени проводили прижизненную чрезкожную пункционную биопсию печени. Морфологические исследования проводили в отделе тканевых и патоморфологических методов исследования (заведующий отделом д.м.н. В.Е.Карев) ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА».

Морфологическое исследование ткани почек при необходимости верифицировать диагноз проводилось в специализированных нефрологических отделениях городских стационаров с последующим анализом заключений морфолога.

Морфологическое исследование кожного лоскута проводилось в ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им.И.П.Павлова Минздрава России или в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА» с последующим анализом заключений морфолога.

2.3. Противовирусная терапия

Противовирусную терапию проводили согласно рекомендациям Европейской ассоциации изучения печени (EASL) и национальным рекомендациям в действующих на момент проведения терапии редакциях.

Анализируя возможность применения интерферонсодержащих схем (пегИНФ альфа-2 и рибавирин) фиксировали:

- неответ на 12 неделе терапии – снижение уровня РНК ВГС в плазме крови на 12 неделе терапии менее чем в 100 раз по сравнению с исходной;
- неответ на 24 неделе терапии – определяемый уровень РНК ВГС в плазме крови на 24 неделе ПВТ;
- вирусологический прорыв – повторное появление РНК ВГС в плазме крови в течение ПВТ после первоначального исчезновения (оценивали у всех прошедших не менее 12 недель терапии);
- устойчивый вирусологический ответ – неопределяемый уровень РНК ВГС в плазме крови через 6 месяцев после прекращения терапии (показатель рассчитывали на всех включённых в исследование (n=59) и на всех, закончивших назначенный курс терапии (n=45));
- рецидив – повторное появление РНК ВГС в плазме крови в течение 6 месяцев после прекращения терапии (показатель рассчитывали на всех включённых в исследование (n=59)).

Применяли пегИНФ альфа-2а (Пегасис®, F. Hoffmann – La Roche Ltd., Швейцария, рег. удостоверение П N 013704/01), пегИНФ альфа-2b (ПегИнтрон®, Шеринг-Плау Лабо Н.В., Хейст-оп-ден-Берг, Бельгия, рег. удостоверение П N 012844/02) или цеппэгИНФ альфа 2b (Альгерон®, ЗАО «Биокад», Россия, рег. удостоверение ЛП-002017) и рибавирин (Рибавирин, Ozon Фармацевтика, Россия, рег. удостоверение ЛРС-002180/07 от 15.08.2007г.). Использованные дозировки: пегИНФ альфа-2а – 180 мкг/нед подкожно с использованием шприц-тюбика, пегИНФ альфа-2b – 15 мкг/кг/нед подкожно с использованием шприц-ручки или

шприца (если сам препарат был во флаконе в комплекте с растворителем), цеппэгИНФ альфа-2b – 15 мкг/кг/нед подкожно с использованием шприца, рибавирин – 15 мг/кг/сут per os после еды. Один пациент в связи с наличием ХБП 5 в отсутствии диализа рибавирин не получал.

Анализируя возможность использования ПППД оценивали:

- вирусологический ответ – устойчивый вирусологический ответ (УВО) – неопределяемый уровень РНК ВГС в сыворотке крови через 12 и 24 недели после прекращения терапии; вирусологический прорыв – повторное появление РНК ВГС в сыворотке крови в течение ПВТ после первоначального исчезновения;
- полный клинический ответ – отсутствие жалоб пациента, улучшение со стороны всех исходно задействованных в патологическом процессе органов; частичный клинический ответ – улучшение в некоторых, но не во всех органах, задействованных в патологическом процессе в начале исследования;
- иммунологический ответ полный – отсутствие криоглобулинов, РФ, моноклонального иммуноглобулина; иммунологический ответ частичный – снижение концентрации криоглобулинов и/или РФ, редукция одного параметра при сохранении другого.

Клинический и иммунологический ответы оценивали на момент завершения терапии, через 12 и 24 недели после завершения.

В зависимости от генотипа и доступности препарата применяли: софосбувир (Совальди®, Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания, рег. удостоверение ЛП-003527 от 25.03.16), даклатасвир (Даклинза®, Бристол-Майерс Сквибб Компани, США, рег. удостоверение ЛП-003088 от 14.07.15), асунапревир (Сунвепра®, Бристол-Майерс Сквибб Компани, США, рег. удостоверение ЛП-003022 от 03.06.15), Дасабувир; Омбитасвир+Паритапревир+Ритонавир (Викейра Пак®, ООО «ЭббВи», Россия, рег. удостоверение ЛП-002965 от 21.04.2015), рибавирин (Ребетол®, Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия, рег. удостоверение П Т011755/01), Гразопревир+Элбасвир (Зепатир®, ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, рег. удостоверение ЛП-005060 от 21.09.18), Глекапревир+Пибрентасвир (Мавирет®,

ООО «ЭббВи», Россия, рег. удостоверение ЛП-004804 от 13.04.18), велпатасвир + софосбувир (Эпклюза®, Гилеад Сайнсес Интернейшнл, Соединенное Королевство, рег. удостоверение ЛП-005703 от 08.08.2019). Три пациента получали даклатасвир и асунапревир, 14 пациентов – даклатасвир и софосбувир, 6 – Гразопревир+Элбасвир ± софосбувир, 9 – Глекапревир+Пибрентасвир, 19 – Дасабувир; Омбитасвир+Паритапревир+Ритонавир ± рибавирин, 4 – велпатасвир + софосбувир ± рибавирин.

2.4. Методы статистической обработки полученных данных

Расчет объема выборки для решения первой задачи исследования (изучение частоты, особенностей клинического течения и факторов риска развития внепеченочных проявлений) производили при помощи программы «Epi infoTM», версия 7.2.5.0. Полученные в процессе исследования данные вносили в базу данных статистической программы SPSS Statistics 26.0 (SPSS: An IBM Company, США) для последующей обработки. Количественные переменные описывали в зависимости от распределения в виде средних величин (M), стандартных отклонений (SD) и ошибок средних величин (SE) или в виде медианы и 25;75 квартилей – Me (Q25;Q75). Качественные переменные анализировали, применяя критерий χ^2 Пирсона или критерий Фишера для таблиц 2x2. Соответствие количественных переменных закону нормального распределения проводили при помощи теста Колмогорова-Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также с использованием теста Шапиро-Уилка. В последующем две независимые выборки с нормальным распределением анализировали, используя t тест Стьюдента, две независимые выборки с распределением, отличным от нормального, изучали с применением U теста Манна и Уитни. При исследовании более 2 выборок с распределениями, отличающимися от нормального, применяли критерий Краскала-Уоллиса. Связанные выборки изучали в зависимости от типа данных и количества выборок, используя тест Вилкоксона (для сравнения количественных переменных с ненормальным распределением), критерий знаков

(G-критерий) (для сравнения выборок, содержащих порядковые переменные), критерий МакНемара или Q критерий Кохрена (для сравнения выборок, содержащих качественные переменные (дихотомические)). Для определения силы связи в зависимости от типа данных использовали двухсторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена, Тау-b Кендалла, коэффициент ϕ , двухсторонний корреляционный анализ Пирсона. Доверительные интервалы для частот рассчитывали по методу Вилсона. Для выявления факторов, связанных с развитием внепечёночных проявлений, достижением УВО 12 и УВО 24 на схеме пегилированный интерферон и рибавирин, наступлением летального исхода применяли множественный пошаговый логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров. Зависимость риска наступления летального исхода от наличия ВИЧ-инфекции, цирроза печени, проведения ПВТ, уровня криоглобулинов применяли регрессионный анализ Кокса с обратным условным включением параметров; предварительная 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. Применяли 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.

Глава 3. ЧАСТОТА, КЛИНИЧЕСКАЯ ТЯЖЕСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС- И ВГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

С целью изучения частоты и факторов риска развития внепеченочных проявлений было выполнено выборочное сравнительное исследование с включением 331 пациента с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией (254 пациента с ВГС и 77 – с ВГС/ВИЧ). Частота внепеченочных проявлений и их клиническая тяжесть оценивались на основании жалоб с последующим подтверждением лабораторно-инструментальными методами.

3.1. Данные сравнительного клинико-лабораторного и инструментального обследования включенных в исследование пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией

Пациенты, включенные в исследование, в большинстве случаев были молодого или среднего возраста (Me(Q25;Q75) – 43(36;54) года), являлись представителями женского пола (53%), и были инфицированы ВГС в течение 1 – 44 лет (Me(Q25;Q75) – 8(3;17) лет). Эпидемиологический анамнез выявил употребление наркотиков в настоящем или прошлом у 28% лиц, наличие гемотрансфузий у 19%, оперативных вмешательств у 49%, принадлежность к медицинской профессии у 9%. Поводом для обследования на наличие HCVAb было: появление желтухи (5%), появление каких-либо жалоб, отличных от желтухи (в том числе, указывающих на развитие внепечёночных проявлений) (24%), превентивное обследование (71%). Острый гепатит С был документально зафиксирован у 6%.

Больные хронической ВГС-инфекцией и коинфицированные ВГС/ВИЧ были сопоставимы по возрасту. Пациенты с моно ВГС-инфекцией чаще принадлежали к женскому полу, имели меньшую медиану предположительной длительности инфицирования, в эпидемиологическом плане среди них

значительно реже встречались потребители парентеральных наркотиков в настоящем или прошлом, но чаще отмечались другие факторы риска инфицирования ВГС (гемотрансфузии, оперативные вмешательства, принадлежность к медицинской профессии), чаще документально фиксировался острый гепатит С. Больные хронической моно ВГС-инфекцией чаще, чем коинфицированные обследовались на наличие ВГС по причине каких-либо жалоб помимо желтушности кожных покровов/склер, и реже превентивно. Основные демографические и эпидемиологические характеристики пациентов с хронической ВГС-инфекцией и коинфицированных ВГС/ВИЧ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Демографические и эпидемиологические 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
1	2	3	4	5
Возраст, годы, Me (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
Предположительный срок инфицирования ВГС, Me (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
Наличие гемотрансфузий в анамнезе, % (n)	19 (62)	22 (57)	7 (5)	$\chi^2=9,872$, p=0,002
Наличие оперативных вмешательств в анамнезе, % (n)	49 (158)	59 (150)	12 (8)	$\chi^2=48,912$, p<0,001
Медицинская профессия, % (n)	9 (30)	11 (29)	1 (1)	$\chi^2=7,340$, p=0,007
Наличие острого гепатита в анамнезе, % (n)	6 (19)	6 (19)	0	p=0,010*
Причина обследования на наличие ВГС:				

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5
Желтуха, % (n)	5 (15)	6 (14)	1 (1)	p=0,207*
Наличие каких-либо жалоб помимо желтухи, % (n)	24 (80)	30 (75)	7 (5)	$\chi^2=17,105$, p<0,001
Превентивное обследование, % (n)	71 (236)	65 (166)	91 (70)	$\chi^2=18,856$, p<0,001

*2-сторонний критерий Фишера для таблиц 2*2; ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Жалобы на наличие астеновегетативного синдрома пациенты предъявляли чаще всего. Так, на наличие слабости разной степени выраженности жаловались 69% пациентов, на снижение работоспособности – 48%. Коинфицированные пациенты жаловались на наличие проявлений астеновегетативного синдрома статистически значимо чаще (таблица 2).

Таблица 2 – Проявления астеновегетативного синдрома 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
Слабость, % (n)	69 (228)	63 (158)	91 (70)	$\chi^2=22,388$, p<0,001
Снижение работоспособности, % (n)	48 (157)	44 (110)	61 (47)	$\chi^2=7,148$, p=0,008

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Пациенты, включенные в представляемое исследование, страдали в 59% случаев 1-ым генотипом ВГС (в 11% – 2-м и в 31% – 3-м), медиана их вирусной нагрузки была не высока и составляла $6,8 \cdot 10^5$ МЕ/мл плазмы, 26% (1/4) достигли стадии цирроза печени, 35% имели гепатомегалию и 40% спленомегалию по данным УЗИ, цитолитический синдром был в основном лёгким или умеренным (Ме (Q25;Q75) – 46(25;91) МЕ/л), холестатический отсутствовал или был лёгким. Сравнительный анализ пациентов с хронической ВГС-инфекцией и коинфицированных не выявил значимых различий в генотипической структуре

ВГС, вирусной нагрузке ВГС (количеству ВГС в мл плазмы), количеству лиц с циррозом печени, уровню ЩФ, но выявил различия в частоте гепато- и спленомегалии, уровнях таких биохимических маркеров как АЛАТ, билирубин, ГГТП и расчетной СКФ СКД-ЕРІ (2009) (таблица 3).

Таблица 3 – Данные лабораторных и инструментальных методов обследования включенных в исследование пациентов (n=331)

Клинический признак	Общая группа (n=331)	ВГС (n=254)	ВГС/ВИЧ (n=77)	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
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
Гепатомегалия по данным УЗИ, %	35	31	50	$\chi^2=7,649$, p=0,006
Спленомегалия по данным УЗИ, %	40	33	62	$\chi^2=15,813$, p<0,001
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
Щелочная фосфатаза, МЕ/л, Ме (Q25;Q75), мин-макс	91(66;126) 5-619	91(66;125) 5-619	91(73;128) 54-245	U=3182,500 z= 0,493 p=0,622
γ-глутамилтранспептидаза, МЕ/л, Ме (Q25;Q75), мин-макс	52(25;108) 8-2399	44(23;98) 8-2399	85(48;155) 19-474	U=4595,000 z= 3,581 p<0,001
СКФ СКД-ЕРІ (2009), мл/мин/1,73м ² , 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 – ультразвукография, СКФ СКД-ЕРІ (2009) – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (2009), МЕ – международная единица

Коинфицированные ВГС/ВИЧ пациенты в большинстве случаев много лет страдали ВИЧ-инфекцией (Ме(Q25;Q75) – 12(6;17) лет) и были классифицированы как больные 4 стадией ВИЧ-инфекции по В.И.Покровскому, у 1/3 больных (29%) зафиксирована стадия СПИДа (таблица 4).

Таблица 4 – Клинические показатели в обследованной группе больных инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (n=77)

Клиническо-лабораторный показатель	Значение
Срок от момента выявления ВИЧ до включения в данное исследование, годы, Ме (Q25;Q75), мин-макс	12 (6;17) 0-23
Срок от момента выявления ВИЧ до начала диспансерного наблюдения, годы, Ме (Q25;Q75)	1 (1;6) 0-16
Уровень CD4+Т-лимфоцитов, кл/мкл, Ме (Q25;Q75), мин-макс	427 (195;665) 4-1623
Уровень CD4+Т-лимфоцитов, %, Ме (Q25;Q75), мин-макс	21 (14;29) 1-44
Количество пациентов с уровнем CD4+Т-лимфоцитов <350 кл/мкл, % (n)	49 (38)
Выявление в сыворотке крови РНК ВИЧ, % (n)	39 (30)
Количество копий ВИЧ в сыворотке крови, копий/мл, Ме (Q25;Q75), мин-макс	40 (0;101) 0 - 980000
Стадия ВИЧ-инфекции (по В.И.Покровскому), % (n)	
3 стадия	3 (2)
4а стадия	54 (42)
4б стадия	14 (11)
4в стадия	29 (22)
Фаза прогрессирования ВИЧ-инфекции, % (n)	29 (17)
Приём АРВТ на момент обследования, % (n)	83 (64)
Длительность приёма АРВТ, годы, Ме (Q25;Q75), мин-макс	4 (2;7) 1-17

АРВТ – антиретровирусная терапия, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, РНК – рибонуклеиновая кислота.

3.2. Частота и тяжесть клинической манифестации внепеченочных проявлений ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции

Среди обследованных больных (n=331) исследуемые внепеченочные проявления зарегистрированы со следующей частотой:

- Одно или более клиническое проявление (артралгии, кожный васкулит, периферическая полиневропатия, синдром Рейно, ксерофтальмия, ХБП) – 55% (95% ДИ 50-60%)
- Поражения суставов – 43% (95% ДИ 37-48%)
- Кожные проявления васкулита – 21% (95% ДИ 17-25%)
- Триада Мельтцера – 15% (95% ДИ 11-19%)
- Полиневропатия – 14% (95% ДИ 11-18%)
- Синдром Рейно – 4% (95% ДИ 3-7%)
- Ксерофтальмия – 5% (95% ДИ 3-8%)
- ХБП – 16% (95% ДИ 13-21%)

Сравнительный анализ частоты исследуемых внепеченочных манифестаций среди больных ВГС-инфекцией и коинфицированных ВГС/ВИЧ представлен в таблице 5. Из таблицы видно, что между группами ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфицированных значимая разница была только в частоте регистрации ХБП.

Таблица 5 – Частота выявления изучаемых внепеченочных проявлений в различных группах больных (n= 331)

Клинический признак	Общая группа (n=331)	ВГС (n=254)	ВГС/ВИЧ (n=77)	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
Одно или более клиническое проявление (артралгии, кожный васкулит, периферическая полиневропатия, синдром Рейно, ксерофтальмия, ХБП), % (n)	55 (182)	50 (128)	70 (54)	$\chi^2=9,299$, $p=0,002$
Поражения суставов, % (n)	43 (141)	42 (106)	46 (35)	$\chi^2=0,335$, $p=0,563$
Кожные проявления васкулита, % (n)	21 (69)	20 (50)	25 (19)	$\chi^2=0,892$, $p=0,345$
Триада Мельтцера, % (n)	15 (49)	16 (40)	12 (9)	$\chi^2=0,772$, $p=0,380$
Полиневропатия, % (n)	14 (47)	13 (34)	17 (13)	$\chi^2=0,593$, $p=0,441$
Синдром Рейно, % (n)	4 (14)	3 (8)	8 (6)	$\chi^2=3,144$, $p=0,076$
Ксерофтальмия, % (n)	5 (16)	5 (13)	4 (3)	$\chi^2=0,192$, $p=0,661$
ХБП, % (n)	16 (54)	11 (27)	35 (27)	$\chi^2=22,841$, $p<0,001$

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ХБП – хроническая болезнь почек

Среди изученных пациентов при обследовании перед включением в исследование или в процессе проспективного наблюдения (до старта этиотропной терапии ВГС-инфекции) были выявлены и подтверждены лабораторно-инструментальными методами и некоторые отличные от вышеописанных внепечёночные проявления: у 1,8% (6 больных) В-клеточная неходжкинская лимфома, у 0,6% (2 больных) воспалительная полимиопатия, 0,6% (2 больных) фиброзирующий альвеолит.

Поражения суставов

Наиболее часто из изучаемых внепечёночных проявлений встречались поражения суставов – 43% (n=141), которые были представлены интермиттирующими артралгиями разной степени выраженности без деформаций суставов и признаков воспалительных явлений. Реже болевой синдром носил постоянный характер с момента возникновения и до момента обследования, но с волнообразным изменением интенсивности болей. Сильных постоянных и очень сильных (непереносимых) болей в течение месяца до обследования пациенты не отмечали. Группы пациентов с хронической ВГС-инфекцией и коинфицированные не различались между собой по выраженности, а также выраженности и постоянству болевого синдрома (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристики суставного болевого синдрома в различных группах больных (n=141)

Клинический признак	Общая группа (n=141)	ВГС (n=106)	ВГС/ВИЧ (n=35)	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
Выраженность артралгий, Ме (Q25;Q75), баллы мин-макс	2(2;4) 1-6	2(2;4) 1-6	3(2;4) 1-6	U=2041,000 z=0,925 p=0,355
Выраженность и постоянство боли, % (n):				$\chi^2=1,950$, p=0,377
лёгкая непостоянная боль,	66 (92)	63 (67)	74 (26)	
умеренная непостоянная боль,	19 (27)	22 (23)	12 (4)	
умеренная постоянная боль,	15 (21)	15 (16)	14 (5)	
сильная постоянная боль,	0	0	0	
очень сильная боль	0	0	0	

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Кожные проявления васкулита

Кожный геморрагический васкулит встречался у 21% пациентов (n=69), в составе триады Мельтцера (сочетание пурпуры, общей слабости и артралгий) – у 15% (n=49).

Интенсивность сыпи была в основном на уровне 1-2 баллов (в пределах нижних конечностей без язвенно-некротических изменений). Анамнестически пациенты отмечали первичное появление сыпи и/или нарастание интенсивности высыпаний после переохлаждения общего или локального, длительной вертикальной статической нагрузки, физической нагрузки, авиаперелётов. Первично кожный васкулит в 60% стартовал с минимального количества самостоятельно проходивших геморрагических высыпаний, которым пациенты на момент дебюта не придавали значения (рисунок 8). В дальнейшем интенсивность высыпаний и частота появления высыпаний нарастала, после разрешения высыпаний оставалась гиперпигментация (рисунки 9 А,Б). Однако были отмечены случаи дебюта, внешне напоминающие крапивницу (рисунок 10).



Рисунок 8 – Единичные, возникающие в течение последнего года высыпания. На фотографии голеностопный сустав и тыльная поверхность стопы.

Пациентка Ш., 49 лет, ХГС в цирротической стадии. Криоглобулинемия (криокрит 4,7%) с активностью РФ.



Рисунок 9А,Б – Обильные геморрагические высыпания на фоне гиперпигментации. Пациентка Б, 67 лет, ХГС в цирротической стадии.

Криоглобулинемия (криокрит 42%) с активностью РФ



Рисунок 10 – Высыпания по типу крапивницы на фоне рецидива ВГС-инфекции. Больная Г., 33 года, ХГС с фиброзом 0 ст по данным фиброэластометрии печени. Криоглобулинемия (криокрит 14%) с активностью РФ

У трех пациентов с ВГС-инфекцией были отмечены язвенно-некротические дефекты (рисунок 11). Все пациенты с язвенно-некротическими дефектами длительно страдали васкулитом, криоглобулинемией и имели высокие цифры криокрита.



Рисунок 11 – Язвенный дефект голени на фоне длительно существующего васкулита. Пациентка А., 56 лет, ХГС в цирротической стадии. Криоглобулинемия (криокрит 35%) с активностью РФ

В целом пациенты с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекциями не различались по интенсивности кожных проявлений васкулита (таблица 7).

Таблица 7 – Интенсивность кожных проявлений геморрагического васкулита в различных группах больных (n=69)

Распространённость высыпаний	Общая группа (n=69)	ВГС (n=50)	ВГС/ВИЧ (n=19)	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
1 балл (<10 элементов на нижних конечностях), % (n)	30 (21)	22 (11)	53 (10)	$\chi^2=6,741$, $p=0,081$
2 балла (≥ 10 элементов в пределах нижних конечностей), % (n)	41 (28)	44 (22)	31 (6)	
3 балла (распространённые за пределы нижних конечностей высыпания), % (n)	25 (17)	28 (14)	16 (3)	
4 балла (наличие язвенно-некротических изменений), % (n)	4 (3)	6 (3)	0	

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

У 10 пациентов была выполнена биопсия кожного лоскута с последующим морфологическим исследованием биоптата, которое выявило у всех больных разной интенсивности изменения по типу альтеративно-экссудативного геморрагического васкулита с преимущественным поражением сосудов артериального и капиллярного типа. Морфолог наблюдал десквамацию эндотелия, разрыхление и нарушение целостности сосудистых стенок, различной степени распространённость лейкоцитарной (нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты) инфильтрации стенок сосудов и отек окружающей клетчатки, в ряде случаев с фокусами глыбчатого ядерного рексиса, деструкции отдельных изменённых сосудов, в части наблюдений – разную степень пролиферации эндотелия. Изменения преимущественно располагались в дерме, в более тяжёлых случаях также – в подлежащей жировой клетчатке. Придатки кожи (сальная и

потовые железы), как правило, изменению не подвергались. Морфологическая картина криоглобулинемического васкулита представлена на рисунке 12.

Частота сочетания васкулита кожи с другими внепеченочными манифестациями была следующей: с артралгиями – 73% (n=50/69), с полиневропатией – 39% (n=27/69), с синдромом Рейно – 15% (n=10/69), с ксерофтальмией – 10% (n=7/69), с ХБП – 15% (n=10/69). Частота регистрации внепеченочных проявлений среди пациентов без клинических проявлений васкулита была в основном статистически значимо реже. Так, артралгии у пациентов без васкулита кожи регистрировались в 35% (n=91/262, $\chi^2=31,798$, $p<0,001$), полиневропатия в 8% (n=20/262, $\chi^2=44,473$, $p<0,001$), синдром Рейно в 2% (n=4/262, $\chi^2=22,668$, $p<0,001$), ксерофтальмия в 3% (n=9/262, $\chi^2=5,345$, $p=0,021$). Чаще (статистически не значимо) встречалась лишь ХБП – 17% (n=44/262, $\chi^2=0,212$, $p=0,645$).

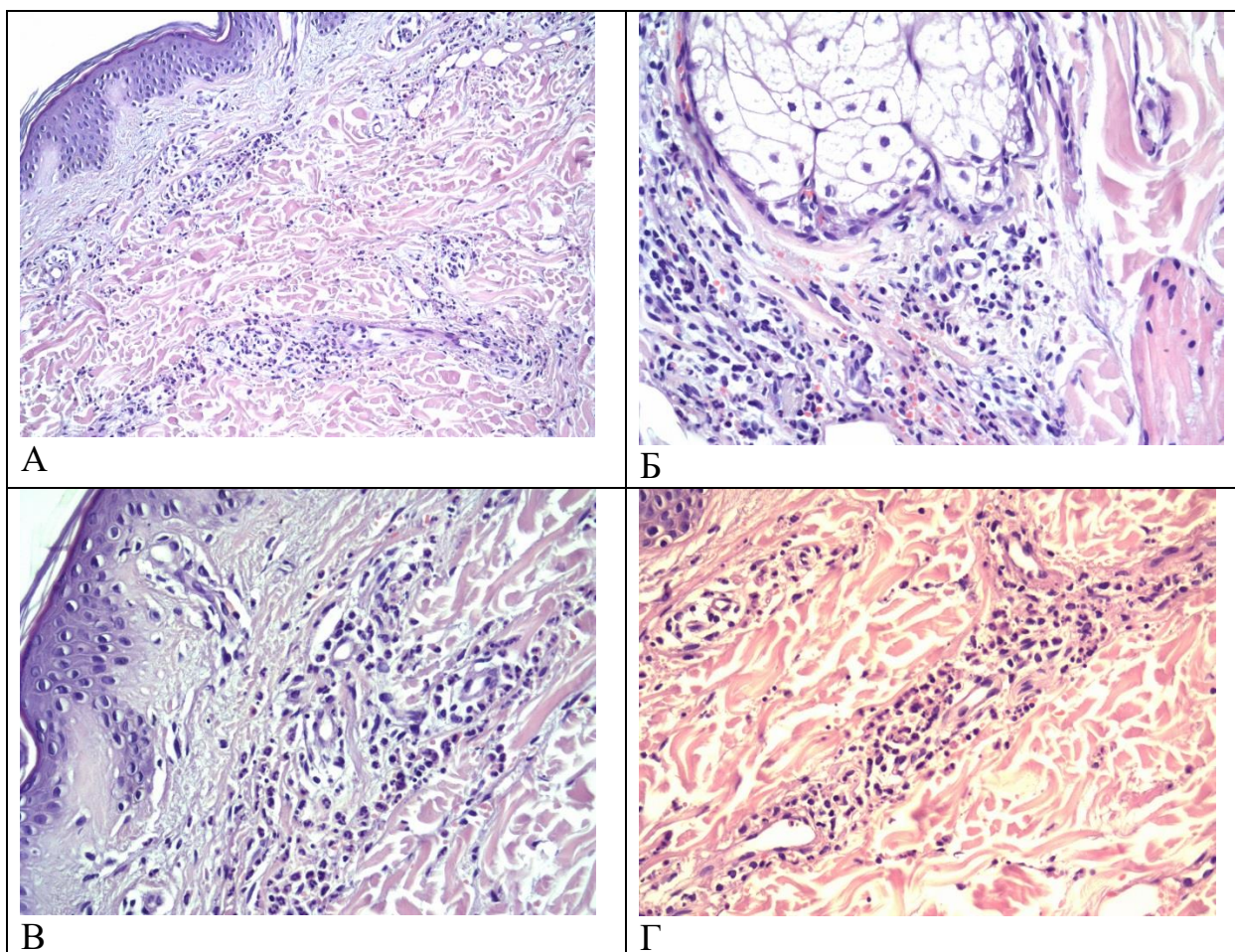


Рисунок 12 – Патологические изменения кожи пациентки с криоглобулинемическим геморрагическим васкулитом – острый альтеративно-экссудативный геморрагический васкулит кровеносных сосудов артериального и капиллярного типов дермы. Деструктивные изменения стенок сосудов и распространенная полиморфноклеточная (со значительной примесью нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов) периваскулярная инфильтрация (В) в глубоких и поверхностных отделах дермы (А), вокруг придатков кожи (сальной железы, Б) и дезорганизация коллагена дермы (Г). Окр. гематоксилином и эозином (А,Б,В), пикрофуксином по ван Гизону (Г); увеличение x200 (А), увеличение x400 (Б,В,Г).

Полиневропатия

Полиневропатия с наличием жалоб была выявлена у 14% (n=47). 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 ассиметричными расстройствами. Для объективизации восприятия больным интенсивности нарушений периферической нервной системы была применена количественная шкала (аналогичная применённой для оценки суставного болевого синдрома), которая показала меньшую выраженность по мнению пациентов симптоматики в группе микст-инфицированных (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристики полиневропатических изменений в различных группах больных (n= 47)

Полиневропатия	Общая группа (n=47)	ВГС (n=34)	ВГС/ВИЧ (n=13)	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
Выраженность нарушений (всех в совокупности), баллы, Me (Q25;Q75)	5(5;6)	5(4;7)	5(4;6)	U=185,500 z=-0,870 p=0,384
Выраженность и постоянство нарушений (всех в совокупности), % (n):				$\chi^2=9,965$, p=0,023
лёгкие непостоянные	4 (2)	0	15 (2)	
умеренные непостоянные	52 (24)	58 (19)	39 (5)	
умеренные постоянные	30 (14)	24 (8)	46 (6)	
сильные	13 (6)	18 (6)	0	
очень сильные	0	0	0	

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Стимуляционная электронейромиография, выполненная всем пациентам с полиневропатическими жалобами, показывала разной степени снижение или отсутствие сенсорного ответа, разной степени выраженности снижение М-ответов.

Ксерофтальмия

Ксерофтальмия с наличием жалоб и необходимостью эпизодически или постоянно использовать увлажняющие конъюнктиву капли была выявлена у 5% (n=16) обследованных. 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, кожные проявления васкулита и полиневропатия отсутствовали); у остальных больных присутствовали проявления суставного синдрома, васкулита кожных покровов или полиневропатия, в части случаев в сочетании с ХБП.

Синдром Рейно

Синдром Рейно с наличием жалоб был выявлен у 4% (n=14). Синдром Рейно, так же, как и ксерофтальмия, в изолированном виде не встречался. Выраженность синдрома Рейно была в основном лёгкой, классифицированные как проявления I стадии (ангиоспастической), рисунки 13, 14. Среди наших пациентов не было зафиксировано III стадии синдрома Рейно (трофопаралитической с некротическими изменениями). Распределение пациентов по стадиям синдрома Рейно представлено в таблице 9.

Таблица 9 – Стадии синдрома Рейно в различных группах больных (n=14).

Стадии синдрома Рейно	Общая группа (n=14)	ВГС (n=8)	ВГС/ВИЧ (n=6)	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
I стадия – ангиоспастическая, % (n)	70 (9)	75 (6)	50 (3)	$\chi^2=0,933$, $p=0,334$
II стадия – ангиопаралитическая, % (n)	30 (5)	25 (2)	50 (3)	
III стадия – трофопаралитическая, % (n)	0	0	0	-

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека



Рисунок 13 – Ангиоспастическая стадия синдрома Рейно. Пациентка Г., 45 лет. ХГС. Криоглобулинемия (криокрит 5%) с активностью РФ.



Рисунок 14 – Ангиоспастическая стадия синдрома Рейно. Пациентка У., 34г., ВГС/ВИЧ-инфекция. Криоглобулинемия (криолкрит 7%) с активностью РФ

Поражение почек

Поражение почек, ввиду частого отсутствия жалоб вплоть до возникновения критических ситуаций, а также включения определения креатинина и общего анализа мочи в стандарт первичной медико-санитарной помощи всем больным ВИЧ и необходимости, согласно международным и отечественным клиническим рекомендациям по ведению больных ХГС, расчета СКФ перед назначением рибавирина и содержащих софосбувир схем (софосбувир в отечественных клинических рекомендациях был разрешен всем больным хронической ВГС-инфекцией вне зависимости от СКФ только в 2021г), было единственным проявлением, которое уже на первоначальном этапе оценивалось с учётом как жалоб, так и лабораторно-инструментальных методов у всех включенных в исследование пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией и большей части с ВГС-инфекцией.

Чаще всего обнаруживались изменения в общем анализе мочи – протеинурия и микроэритроцитурия (> 5 клеток в поле зрения), которые были более характерны для микст-инфицированных пациентов (таблица 10).

Таблица 10 – Отклонения в общем анализе мочи (n=315)

Параметр	Общая группа	ВГС	ВГС/ВИЧ	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
Протеинурия в разовой порции мочи, % (n)	27 (86/315)	19 (46/238)	52 (40/77)	$\chi^2=31,190$, $p<0,001$
Протеинурия >3,0 г/л в разовой порции мочи, % (n)	7 (21/315)	5 (12/238)	12 (9/77)	$\chi^2=4,130$, $p=0,042$
Микроэритроцитурия (>5 клеток в поле зрения), % (n)	19 (59/308)	13 (31/231)	36 (28/77)	$\chi^2=19,630$, $p<0,001$

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Критериям ХБП соответствовало 16% пациентов (54/331). В группе пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией ХБП была выявлена в 35% случаев (27/77), в группе хронической ВГС-инфекции в 11% (27/254) ($\chi^2=22,841$, $p<0,001$). В группе больных с ВГС/ВИЧ-инфекцией чаще встречались более тяжелые стадии ХБП (таблица 11).

Таблица 11 – Стадии хронической болезни почек (n=54)

Стадия хронической болезни почек	Общая группа	ВГС	ВГС/ВИЧ	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
I стадия, % (n)	0	0	0	
II стадия, % (n)	6 (3)	11 (3)	0	$\chi^2=10,273$, $p=0,016$
III стадия, % (n)	67 (36)	78 (21)	55 (15)	
IV стадия, % (n)	20 (11)	11 (3)	30 (8)	
V стадия, % (n)	7 (4)	0	15 (4)	

Нефробиопсия была выполнена 21 больному: 20 больным с ВГС-инфекцией и 1 больному с ВГС/ВИЧ-инфекцией. У пациентов с ВГС выявлены: мезангиопролиферативный гломерулонефрит – 7 чел (35%), IgA нефропатия – 5 чел (25%), мембранопролиферативный (мезангиокапиллярный) гломерулонефрит – 4 чел (20%), гломерулонефрит с минимальными изменениями – 2 чел (10%), тромботическая микроангиопатия – 1 чел (5%), фокально-сегментарный

гломерулосклероз – 1 чел (5%). У коинфицированного ВГС/ВИЧ диагностирован мембранопролиферативный гломерулонефрит.

3.3. Факторы риска развития внепеченочных проявлений у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией

С целью выявления факторов риска развития одного и более внепеченочных проявлений (артралгий, васкулита кожи, периферической полиневропатии, синдрома Рейно, ксерофтальмии, ХБП), а также каждого из вышеуказанных проявлений в отдельности у больных ВГС-инфекцией применяли пошаговый логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров. В анализ включали следующие факторы: возраст, гендерная принадлежность (мужчина/женщина), срок инфицирования ВГС (годы), коинфицирование ВИЧ, наличие цирроза печени, наличие КГМ, повышение АЛАТ, повышение билирубина. Такие параметры как повышение или абсолютное значение ЩФ, повышение или абсолютное значение ГГТП, употребление наркотиков в прошлом, генотип ВГС, количество ВГС в мл плазмы не играли значимой роли в развитии клинических внепечёночных проявлений и ухудшали прогностическую значимость модели, поэтому в конечный вариант регрессионного анализа включены не были.

С развитием одного и более клинического внепечёночного проявления (артралгий, васкулита кожи, периферической полиневропатии, синдрома Рейно, ксерофтальмии, ХБП) в группе включенных в анализ пациентов (n=330) значимо и независимо были связаны следующие предикторы: КГМ (ОШ=6,596, 95% ДИ 3,642-11,947, $p<0,001$), коинфицирование ВИЧ (ОШ=66,634, 95% ДИ 8,946-496,331, $p<0,001$), возраст (ОШ=1,031, 95% ДИ 1,008-1,054, $p=0,007$) (таблица 12).

Таблица 12 – Факторы риска развития внепеченочных проявлений (результаты применения регрессионной модели на последнем шаге)

Параметр	Коэфф	Средне-квадратичная ошибка	Статистика Вальда χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Наличие КГМ	1,887	0,303	38,748	<0,001	6,596 (3,642-11,947)
Возраст	0,031	0,011	7,165	0,007	1,031 (1,008-1,054)
Повышение АЛАТ	-0,539	0,304	3,149	0,076	1,715 (0,945-3,111)
ВИЧ	4,199	1,025	16,799	<0,001	66,634 (8,946-496,331)
константа	-1,502	0,518	8,421	0,004	0,223

R^2 Nagelkerke 43,1%, модель корректно классифицировала 77,3 % случаев;

переменные, введенные на шаге 1: пол, наличие КГМ, возраст, повышение АЛАТ, повышение билирубина, длительность течения ВГС-инфекции, наличие цирроза, наличие ВИЧ. КГМ – криоглобулинемия, АЛАТ – аланинаминотрансфераза, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.

В последующем был выполнен пошаговый логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров для каждого из изучаемых внепечёночных проявлений отдельно, который выявил, что КГМ является независимым фактором риска для развития артралгий, периферической полиневропатии, синдрома Рейно, ХБП (таблицы 13 – 19), т.е. для всех изучаемых явлений за исключением ксерофтальмии. Вирус иммунодефицита человека играл значимую роль только в формировании ХБП.

Артралгии

С развитием артралгий из включенных в модель предикторов значимо связанными оказались: наличие КГМ ($p < 0,001$), которая увеличивала шанс развития артралгий в 4,9 раз, женский пол ($p = 0,040$) и возраст ($p < 0,001$) (таблица 13).

Таблица 13 – Факторы риска развития артралгий (результаты применения регрессионной модели на последнем шаге)

Параметр	Коэфф	Средне-квадратичная ошибка	Статистика Вальда χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Наличие КГМ	1,604	0,256	39,230	<0,001	4,975 (3,011-8,219)
Возраст	0,041	0,011	15,046	<0,001	1,042 (1,021-1,064)
Женский пол	0,524	0,254	4,237	0,040	1,688 (1,025-2,780)
константа	-3,300	0,527	39,193	<0,001	0,037

R^2 Nagelkerke 28,7%, модель корректно классифицировала 71,8 % случаев;

переменные, введенные на шаге 1: пол, наличие КГМ, возраст, повышение АЛАТ, повышение билирубина, длительность течения ВГС-инфекции, наличие цирроза, наличие ВИЧ. КГМ – криоглобулинемия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.

Периферическая полиневропатия

С развитием периферической полиневропатии из включенных в модель предикторов значимо связанными оказались: наличие КГМ ($p < 0,001$), которая увеличивала шанс развития полиневропатии в 11,2 раз и возраст больного ($p = 0,002$) (таблица 14).

Таблица 14 – Факторы риска развития полиневропатии (результаты применения регрессионной модели на последнем шаге)

Параметр	Коэфф	Средне-квадратичная ошибка	Статистика Вальда χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Наличие КГМ	2,422	0,542	19,995	<0,001	11,267 (3,898-32,573)
Возраст	0,044	0,014	9,854	0,002	1,045 (1,017-1,074)
константа	-5,637	0,836	45,430	<0,001	0,004

R^2 Nagelkerke 26,4%, модель корректно классифицировала 85,8 % случаев;

переменные, введенные на шаге 1: пол, наличие КГМ, возраст, повышение АЛАТ, повышение билирубина, длительность течения ВГС-инфекции, наличие цирроза,

наличие ВИЧ. КГМ – криоглобулинемия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, р – уровень значимости.

Васкулит кожи

С развитием васкулита кожи из включенных в модель предикторов значимо связанными оказались: наличие КГМ ($p < 0,001$), которая увеличивала шанс развития васкулита кожи в 6,9 раза, длительность течения ВГС-инфекции ($p = 0,002$), наличие цирроза печени ($p = 0,032$), возраст больного ($p = 0,033$), обратно связано повышение АЛАТ ($p = 0,010$) (таблица 15).

Таблица 15 – Факторы риска развития кожных проявлений васкулита (результаты применения регрессионной модели на последнем шаге)

Параметр	Коэфф	Средне-квadraticная ошибка	Статистика Вальда χ^2	р	ОШ (95% ДИ)
Наличие КГМ	1,939	0,387	25,022	<0,001	6,928 (3,245-14,790)
Возраст	0,029	0,013	4,535	0,033	1,029 (1,002-1,057)
Повышение АЛАТ	-0,836	0,326	6,600	0,010	0,433 (0,229-0,820)
Длительность течения ХГС	0,056	0,018	10,019	0,002	1,057 (1,021-1,094)
Наличие цирроза печени	0,701	0,327	4,596	0,032	2,015 (1,062-3,824)
константа	-4,398	0,689	40,801	<0,001	0,012

R^2 Nagelkerke 33,2%, модель корректно классифицировала 80,9 % случаев;

переменные, введенные на шаге 1: пол, наличие КГМ, возраст, повышение АЛАТ, повышение билирубина, длительность течения ВГС-инфекции, наличие цирроза, наличие ВИЧ. КГМ – криоглобулинемия, АЛАТ – аланинаминотрасфераза, ХГС – хронический гепатит С, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, р – уровень значимости.

Синдром Рейно

С развитием синдрома Рейно из включенных в модель предикторов значимо связанной оказалась только КГМ ($p=0,012$), которая увеличивала шанс развития синдрома Рейно в 13,8 раз (таблица 16).

Таблица 16 – Факторы риска развития синдрома Рейно (результаты применения регрессионной модели на последнем шаге)

Параметр	Коэфф	Средне-квадратичная ошибка	Статистика Вальда χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Наличие КГМ	2,628	1,045	6,322	0,012	13,852 (1,785-107,486)
Повышение билирубина	-18,220	4731,225	0,000	0,997	0,000 (0,000-.)
константа	-4,868	1,004	23,512	<0,001	0,008

R^2 Nagelkerke 18,5%, модель корректно классифицировала 95,8 % случаев;

переменные, введенные на шаге 1: пол, наличие КГМ, возраст, повышение АЛАТ, повышение билирубина, длительность течения ВГС-инфекции, наличие цирроза, наличие ВИЧ. КГМ – криоглобулинемия, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Ксерофтальмия

С развитием ксерофтальмии из включенных в модель предикторов значимо связанными оказался только возраст больного ($p=0,002$) (таблица 17).

Таблица 17 – Факторы риска развития ксерофтальмии (результаты применения регрессионной модели на последнем шаге)

Параметр	Коэфф	Средне-квадратичная ошибка	Статистика Вальда χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Возраст	0,067	0,21	9,751	0,002	1,069 (1,025-1,115)
константа	-6,285	1,186	28,082	<0,001	0,002

R^2 Nagelkerke 9,8%, модель корректно классифицировала 95,2 % случаев;

переменные, введенные на шаге 1: пол, наличие КГМ, возраст, повышение АЛАТ, повышение билирубина, длительность течения ВГС-инфекции, наличие цирроза,

наличие ВИЧ. ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.

Триада Мельтцера

С развитием триады Мельтцера из включенных в модель предикторов значимо связанными оказались: наличие КГМ ($p < 0,001$), которая увеличивала шанс развития триады Мельтцера в 14,5 раз, длительность течения ВГС-инфекции ($p = 0,002$) и возраст больного ($p = 0,012$) (таблица 18).

Таблица 18 – Факторы риска развития триады Мельтцера (результаты применения регрессионной модели на последнем шаге)

Параметр	Коэфф	Средне-квадратичная ошибка	Статистика Вальда χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Наличие КГМ	2,680	0,621	18,602	<0,001	14,590 (4,316-49,324)
Возраст	0,039	0,016	6,264	0,012	1,040 (1,008-1,072)
Женский пол	0,662	0,383	2,998	0,083	1,939 (0,916-4,104)
Длительность ХГС	0,061	0,020	9,758	0,002	1,063 (1,023-1,105)
константа	-6,813	0,975	48,828	<0,001	0,001

R^2 Nagelkerke 37,1%, модель корректно классифицировала 85,8 % случаев;

переменные, введенные на шаге 1: пол, наличие КГМ, возраст, повышение АЛАТ, повышение билирубина, длительность течения ВГС-инфекции, наличие цирроза, наличие ВИЧ. КГМ – криоглобулинемия, ХГС – хронический гепатит С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.

Хроническая болезнь почек

С развитием ХБП из включенных в модель предикторов значимо связанными оказались: наличие КГМ ($p = 0,036$), которая увеличивала шанс развития ХБП в 1,9 раза, коинфицирование ВИЧ ($p < 0,001$) (таблица 19).

Таблица 19 – Факторы риска развития хронической болезни почек (результаты применения регрессионной модели на последнем шаге)

Параметр	Коэфф	Средне-квадратичная ошибка	Статистика Вальда χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Наличие КГМ	0,683	0,325	4,405	0,036	1,980 (1,046-3,746)
Наличие цирроза печени	-0,618	0,388	2,541	0,111	0,539 (0,252-1,153)
ВИЧ	1,528	0,319	22,926	<0,001	4,608 (2,466-8,613)
константа	-2,364	0,285	69,020	<0,001	0,094

R^2 Nagelkerke 14,1 %, модель корректно классифицировала 83,6 % случаев;

переменные, введенные на шаге 1: пол, наличие КГМ, возраст, повышение АЛАТ, повышение билирубина, длительность течения ВГС-инфекции, наличие цирроза, наличие ВИЧ. КГМ – криоглобулинемия, ХГС – хронический гепатит С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.

Отдельно была построена регрессионная модель для коинфицированных пациентов с включением наряду с другими параметрами, введенными на шаге 1 (см.таблицу 19), приема АРВТ, которая не определило прием АРВТ как профилактический фактор для развития ХБП у больных ВГС-инфекции. Антиретровирусную терапию принимали 88% больных ВГС/ВИЧ-инфекцией без ХБП (n=44/50) и 82% больных с ХБП (n=22/27), $\chi^2=0,608$, p=0,435. Анемнестические данные показали, что употребление наркотиков в прошлом отмечали в группе инфицированных только ВГС: с ХБП – 11,1% (n=3/27), без ХБП – 10,6% (n=24/227), $\chi^2=0,007$, p=0,932; в группе коинфицированных: с ХБП – 89% (n=24/27), без ХБП – 80% (n=40/50), $\chi^2=0,987$, p=0,320).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных хронической ВГС-инфекцией, направляемых в специализированный гепатологический Центр для лечения гепатита, широко распространены внепеченочные проявления. Наиболее часто встречаются артралгии и кожный васкулит, реже ХБП, полиневропатия, синдром Рейно и ксерофтальмия.

Клинические внепечёночные проявления носят лёгкий и среднетяжёлый характер, ВИЧ-инфекция не утяжеляет их течение. Факторами риска того, что у пациента разовьется одно или более из изученных внепеченочных проявлений, являются: КГМ, ВИЧ-инфекция и возраст пациента. В то же время, анализируя риски развития каждого из внепеченочных проявлений в отдельности, установлено, что вирус иммунодефицита человека у больных ВГС-инфекцией является фактором риска развития только ХБП. В то время как КГМ является значимым и независимым фактором риска для каждого из изученных проявлений (кроме ксерофтальмии), по всей видимости, играя роль патогенетического звена в развитии внепечёночных проявлений хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции. Основные положения главы опубликованы [16,17,20].

Глава 4. ЗНАЧЕНИЕ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ В РАЗВИТИИ ВНЕПЕЧЁНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ (ПОРАЖЕНИЙ СУСТАВОВ, ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ, ВАСКУЛИТА КОЖНЫХ ПОКРОВОВ, СИНДРОМА РЕЙНО, КСЕРОФТАЛЬМИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК) У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС- И ВГС/ВИЧ- ИНФЕКЦИЕЙ

Криоглобулинемия, как было выяснено в предыдущей главе, является независимым фактором риска для каждого из изучаемых клинических внепечёночных проявлений (помимо ксерофтальмии) и их совокупности. В связи с чем была изучена частота встречаемости КГМ среди 254 больных хронической ВГС- и 77 больных ВГС/ВИЧ-инфекцией, направленных в специализированный гепатологический Центр для лечения гепатита, а также значение развившейся КГМ и её количественных характеристик в развитии внепечёночных проявлений.

4.1. Частота регистрации криоглобулинемии в изученной группе больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией

В обследованной группе больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией (n=331) КГМ выявлена в 167 случаях, что составило 51% (95% ДИ 45-56%). Среди коинфицированных частота регистрации КГМ была статистически незначимо выше, чем среди моноинфицированных ВГС, $\chi^2=0,672$, $p=0,412$ (таблица 20).

В качестве групп сравнения были сформированы группы больных ВИЧ-инфекцией без гепатитов (n=21) и больных ВГВ-инфекцией ± ВГД-инфекцией без ВГС или ВИЧ (n=32: 7 человек ВГВ+ВГД, 25 человек ВГВ)). В группе 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 встречаемости 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 ($\chi^2=6,338$, $p=0,012$) (таблица 20).

Таблица 20 – Частота выявления криоглобулинемии в различных группах больных (n= 384)

Нозологическая группа	Наличие криоглобулинемии % (95 ДИ), n
ВГС-инфекция	49% (95% ДИ 43-55%); 125 из 254 человек
ВГС/ВИЧ-инфекция	55% (95% ДИ 44-65%); 42 из 77 человек
ВИЧ-инфекция	10% (95% ДИ 3-29%); 2 из 21 человека
ВГВ	28% (95% ДИ 12-45%); 9 из 32 человек

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВГВ – вирус гепатита В, ДИ – доверительный интервал.

В состав криоглобулинов, как было показано в литературном обзоре, у пациентов с хронической ВГС-инфекцией часто входят иммуноглобулины, обладающие свойствами РФ, поэтому сыворотка больных, включенных в исследование, была исследована на наличие РФ при 37°С и при 4°С.

В общей группе пациентов (n=331) РФ при 37°С встречался у 136 человек – 41% (95% ДИ 36-47%), при 4°С у 119 человек – 36% (95% ДИ 31-41%). Наличие криоглобулинов коррелировало с наличием РФ при 37С° ($\phi=0,435$, $p<0,001$) и при 4С° ($\phi=0,377$, $p<0,001$).

Анализ частоты выявления РФ в различных нозологических группах пациентов показал, что РФ как при 37°С, так и при 4°С чаще встречается у пациентов с КГМ, чем без КГМ во всех группах. Обращает на себя внимание, что у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией и отсутствием КГМ повышение РФ встречается у 37% пациентов при 37С° и у 37% при 4С° (таблица 21).

Таблица 21 – Частота выявления ревматоидного фактора в различных группах больных (n= 352)

Температура сыворотки	ВГС			ВГС/ВИЧ		
	КГ+ n=125	КГ- n=129	сравнение групп	КГ+ n=42	КГ- n=35	сравнение групп
Повышение РФ при 37°С, %	65	15	$\chi^2=66,077$, $p<0,001$	52	37	$\chi^2=1,788$, $p=0,181$
Повышение РФ при 4°С, %	54	13	$\chi^2=48,094$, $p<0,001$	52	37	$\chi^2=1,788$, $p=0,181$

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, РФ – ревматоидный фактор, КГ – криоглобулины.

Количество криоглобулинов (криокрит) в основном был невысоким: Me(Q25;Q75) – 5(2;10)% с колебаниями от минимального уровня в 1%, зарегистрированного у 25 человек, до максимального в 97%, зарегистрированного у 1 больного. В дальнейшем пациенты были распределены по уровню криокрита на больных с низким уровнем (1-4%), средним/умеренным уровнем (5-9%) и высоким уровнем ($\geq 10\%$). Среди больных только ВГС-инфекцией в основном регистрировали низкий уровень, а среди коинфицированных с одинаковой частотой низкий и высокий (Рисунок 14).

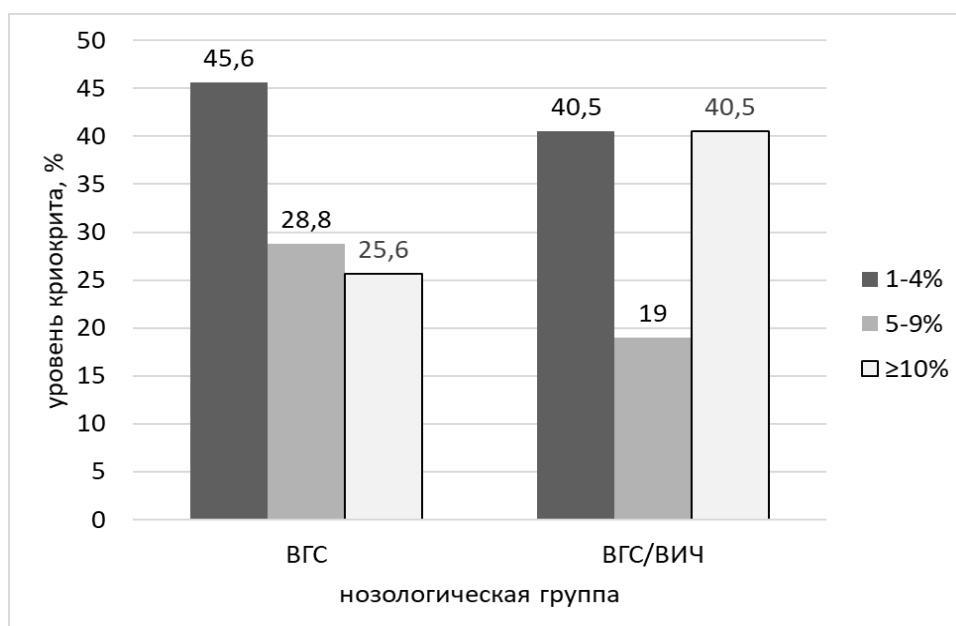


Рисунок 14 – Распределение пациентов в каждой нозологической группе по уровням выявленного криокрита, $\chi^2=3,692$, $p=0,158$ (n=167)

Динамическое наблюдение за пациентами с хронической ВГС-инфекцией до назначения ПВТ показало в случае отсутствия противовирусной терапии гепатита С, что уровень криокрита является не постоянной величиной, и у одних и тех же пациентов может существенно колебаться. При этом нарастание количества криоглобулинов клинически, как правило, проявляется усилением слабости, увеличением интенсивности кожных высыпаний, артралгий, нарастанием протеинурии и микрогематурии.

Количество криоглобулинов (криокрит), по данным 2-сторонней корреляции Спирмена, имело прямую корреляционную зависимость с количеством РФ как при 37°С ($r=0,251$, $p=0,008$), так и при 4°С ($r=0,236$, $p=0,002$).

Исследование клоанальности криоглобулинов выполнено у 74 человек. В большинстве случаев выявлен III тип КГМ – 81%, $n=60$ (таблица 22).

Таблица 22 – Результаты типирования криоглобулинемии в различных группах больных ($n=74$)

Нозологическая группа	Тип криоглобулинемии, % (n)		
	I тип	II тип	III тип
ВГС	0	24 (13)	76 (41)
ВГС/ВИЧ	0	5 (1)	95 (19)

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Второй тип КГМ был выявлен у 14 больных, у большинства из них моноклональный компонент был представлен IgMк – 86%, $n=12$. У одного пациента с моно ВГС-инфекцией был определен IgGλ, что составило 7%, и у одного, также с моно ВГС-инфекцией, – IgMλ, что также составило 7%. Криоглобулинемия IIb типа (с двумя моноклональными компонентами) была выявлена у двух человек, в одном случае имело место сочетание IgMк/ IgMλ, в другом – IgMк/IgGλ, рисунок 15. Больные со II типом КГМ имели высокие цифры криокрита (>10%) и различные клинические внепеченочные проявления.

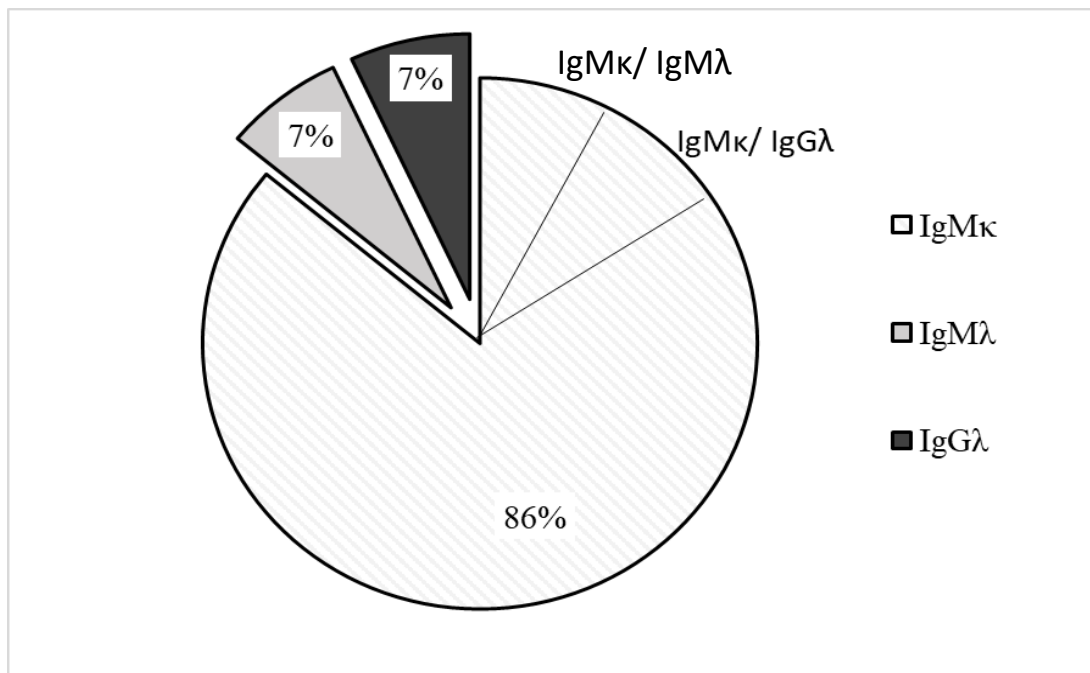


Рисунок 15 – Варианты моноклонального фактора у больных криоглобулинемией II типа, n=14

Следует отметить, что несмотря на отсутствие в заявленных целях исследования определения аутоантител, в сыворотках части больных, включенных в исследование, были определены неорганспецифические аутоантитела – антинуклеарный фактор, антигладкомышечные антитела, печеночно-почечные антитела 1 типа, антитела к обкладочным клеткам желудка. Наиболее часто детектировался антинуклеарный фактор – у трети пациентов (32%), среди пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией имела тенденция к увеличению частоты выявления антинуклеарного фактора (42% против 28%, $p=0,086$). Вторыми по частоте встречаемости были антигладкомышечные антитела – 7% (8% при ВГС/ВИЧ-инфекции и 6% при ВГС-инфекции). Статистически значимой разницы по встречаемости тех или иных аутоантител между группами больных ВГС-инфекцией и коинфицированных получено не было (таблица 23). Все исследуемые аутоантитела выявлялись в основном в небольшом количестве.

Таблица 23 – Результаты определения аутоантител в различных группах больных (n=172)

Клинический признак	Общая группа	ВГС	ВГС/ВИЧ	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
Антинуклеарные антитела, % (n)	32 (55/172)	28 (36/127)	42 (19/45)	$\chi^2=2,941$, p=0,086
Антимитохондриальные антитела, % (n)	1 (2/165)	2 (2/127)	0 (0/38)	p=1,0*
Антигладкомышечные антитела, % (n)	7 (11/166)	6 (8/128)	8 (3/38)	p=0,715*
Печеночно-почечные антитела 1 типа, % (n)	3 (4/128)	4 (4/90)	0 (0/38)	$\chi^2=1,743$, p=0,187
Антитела к обкладочным клеткам желудка, % (n)	1 (2/164)	2 (2/126)	0 (0/38)	p=1,0*

*– p 2х стороннего точного критерия Фишера; ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

4.2. Значение криоглобулинемии в развитии внепечёночных проявлений у больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией

В общей выборке все изучаемые внепечёночные проявления чаще встречались у больных с КГМ (таблица 24).

Таблица 24 – Частота выявления изучаемых внепеченочных проявлений в различных группах больных (n= 331)

Клинический признак	КГМ+ (n=167)	КГМ- (n=164)	Сравнение групп
1	2	3	4
Одно или более клиническое проявление (артралгии, кожный васкулит, периферическая полиневропатия, синдром Рейно, ксерофтальмия, ХБП), % (n)	86 (143)	50 (82)	$\chi^2=48,250$, p<0,001
Поражения суставов, % (n)	62 (105)	22 (36)	$\chi^2=55,126$, p<0,001
Кожные высыпания, % (n)	35 (59)	6 (10)	$\chi^2=41,558$, p<0,001

Продолжение таблицы 24

1	2	3	4
Триада Мельтцера, % (n)	27 (46)	2 (3)	$\chi^2=42,101$, $p<0,001$
Полиневропатия, % (n)	26 (43)	2 (4)	$\chi^2=36,901$, $p<0,001$
Синдром Рейно, % (n)	8 (13)	1 (1)	$\chi^2=10,515$, $p<0,001$
Ксерофтальмия, % (n)	7 (12)	2 (4)	$\chi^2=4,053$, $p=0,044$
Хроническая болезнь почек, % (n)	20 (34)	12 (20)	$\chi^2=4,040$, $p=0,044$

КГМ – криоглобулинемия, ХБП – хроническая болезнь почек

Пациенты с криоглобулинемией

Пациенты с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, осложненной развитием КГМ, значимо не различались между собой по частоте встречаемости совокупности изучаемых внепеченочных проявлений (74% против 79%, $p=0,521$) и различных нозологий в отдельности, за исключением ХБП, которая выявлялась у коинфицированных в 3 раза чаще (41% против 14%, $p<0,001$). Чаще всего встречался суставной синдром, за ним у больных ВГС-инфекцией следовали кожный васкулит, в том числе в составе триады Мельтцера и полиневропатия. У коинфицированных второе место занимала ХБП. Завершали список в обеих группах синдром Рейно и ксерофтальмия (таблица 25).

Таблица 25 – Частота выявления изучаемых внепеченочных проявлений в различных группах больных с криоглобулинемией (n= 167)

Клинический признак	ВГС (n=125)	ВГС/ВИЧ (n=42)	Сравнение групп
1	2	3	4
Одно или более клиническое проявление (артралгии, кожный васкулит, периферическая полиневропатия, синдром Рейно, ксерофтальмия, ХБП), % (n)	74 (92)	79 (33)	$\chi^2=0,413$, $p=0,521$
Суставной синдром, % (n)	63 (79)	62 (26)	$\chi^2=0,023$, $p=0,881$

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4
Кожные проявления васкулита, % (n)	38 (47)	29 (12)	$\chi^2=1,122$, $p=0,290$
Триада Мельтцера, % (n)	30 (38)	19 (8)	$\chi^2=2,030$, $p=0,154$
Полиневропатия, % (n)	25 (31)	29 (12)	$\chi^2=0,234$, $p=0,629$
Синдром Рейно, % (n)	6 (8)	12 (5)	$\chi^2=1,327$, $p=0,249$
Ксерофтальмия, % (n)	9 (11)	2 (1)	$\chi^2=1,942$, $p=0,163$
Хроническая болезнь почек, % (n)	14 (17)	41 (17)	$\chi^2=14,005$, $p<0,001$

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ХБП – хроническая болезнь почек

Суставной синдром у больных с криоглобулинемией

Суставной синдром, как было установлено ранее (см. III главу), в общей группе (n=331) был выявлен в 141 случае. Суставной синдром встречался в сочетании с КГМ в 75% случаев (n=105/141), без сочетания с КГМ – в 25 % (n=36/141), $\chi^2=56,670$, $p<0,001$.

Выраженность артралгий у больных с КГМ имела прямую умеренную корреляционную зависимость с количеством криоглобулинов (криокритом) по данным 2-сторонней корреляции Спирмена ($r=0,692$, $p<0,001$). Выраженность и постоянство боли (лёгкая непостоянная боль, умеренная непостоянная боль или умеренная постоянная боль) по данным Tau-b Кендалла также имело прямую умеренную корреляционную зависимость с криокритом ($r=0,457$, $p<0,001$). Следует отметить, что у больных с КГМ выраженность болевого синдрома была выше, чем у больных без КГМ: лёгкие непостоянные боли встречались в 54%, умеренные непостоянные в 26%, умеренные постоянные в 20% случаев, в то время как у больных без КГМ встречались только лёгкие непостоянные боли ($\chi^2=25,284$, $p<0,001$). Пациенты с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией,

осложненной развитием КГМ значимо не отличались между собой по выраженности артралгий, выраженности и постоянству боли (таблица 26).

Таблица 26 – Характеристики суставного болевого синдрома в различных группах больных с криоглобулинемией (n=105)

Клинический признак	Общая группа (n=105)	ВГС (n=79)	ВГС/ВИЧ (n=26)	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
Выраженность артралгий, Ме (Q25;Q75), баллы Мин-макс	3(2;5) 1-6	3(2;5) 1-6	3(3;5) 1-6	U=1104,500 z=-0,471 p=0,558
Выраженность и постоянство боли, % (n):				$\chi^2=1,889$, p=0,389
лёгкая непостоянная боль,	54 (56)	51 (40)	64 (16)	
умеренная непостоянная боль,	26 (27)	29 (23)	16 (4)	
умеренная постоянная боль,	20 (21)	20 (16)	20 (5)	
сильная постоянная боль,	0	0	0	
очень сильная боль	0	0	0	

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Кожный геморрагический васкулит у больных с криоглобулинемией

Кожный васкулит, как было установлено ранее (см III главу), в общей группе (n=331) был выявлен в 69 случаях, триада Мельтцера в 49 случаях. Васкулит встречался в сочетании с КГМ в 86% случаев (n=59/69), в составе триады Мельтцера – в 94% (n=46/49), что было значимо чаще, чем встречаемость синдрома в отсутствии КГМ (таблица 27).

Таблица 27 – Частота выявления кожных проявлений геморрагического васкулита и триады Мельтцера в различных группах больных

Нозологическая группа	КГМ+	КГМ-	Сравнение групп
Геморрагический васкулит, n=69			
Общая группа, % (n)	86 (59)	14(10)	$\chi^2=42,850$, p<0,001
Триада Мельтцера (слабость, васкулит, артралгии), n=49			
Общая группа, % (n)	94 (46)	6 (3)	$\chi^2=43,385$, p<0,001

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, КГМ – криоглобулинемия

Количество кожных высыпаний по данным Тау-в Кендалла имело прямую умеренную корреляционную зависимость с уровнем криокрита ($r=0,639$, $p<0,001$). Следует отметить, что больные с КГМ чаще имели распространённые высыпания, язвенно-некротические формы, в то время как больные без КГМ имели только единичные элементы в пределах нижних конечностей ($\chi^2=1,889$, $p<0,001$).

Пациенты с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией и КГМ значительно не отличались между собой по выраженности кожного васкулита (таблица 28).

Таблица 28 - Характеристика кожных проявлений геморрагического васкулита в различных группах больных с криоглобулинемией (n=69)

Распространённость высыпаний	Общая группа (n=59)	ВГС (n=47)	ВГС/ВИЧ (n=18)	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
Менее 10 элементов на нижних конечностях, % (n)	19 (11)	17 (8)	25 (3)	$\chi^2=1,189$, $p=0,756$
Более 10 элементов в пределах нижних конечностей, % (n)	47 (28)	47 (22)	50 (6)	
Распространённые высыпания, % (n)	29 (17)	30 (14)	25 (3)	
Наличие язв, % (n)	5 (3)	6 (3)	0	

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Геморрагический васкулит с поражением сосудов печени у больных с криоглобулинемией

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±SD(SE) – 52±11(2) лет).

Индекс гистологической активности колебался от 5 до 13 баллов, Me(Q25;Q75) – 10 (8;12) баллов. Стадия фиброза – от 1 до 4, Me(Q25;Q75) –

1(1;3); 17 человек (68%) имели фиброз 1 стадии, 1 человек (4%) – 2 стадии, 3 человека (12%) – 3 стадии, 4 человека (16%) – 4 стадии (цирроз печени).

Изменения мелких внутripечёночных артерий и вен по типу васкулита при светооптическом исследовании описаны у 68 % (n=17), ещё у двух человек изменения затрагивали только вены.

Светооптически мелкие ветви *a.hepatica* имели разной степени выраженности изменённые стенки за счет утолщения, отёка, пролиферативных изменений эндотелиальной выстилки и лимфоцитарной инфильтрации. В ряде случаев изменения затрагивали и структуры меди. Стенки печёночных вен имели разной степени выраженности фибротические изменения с перифокальной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией (рисунок 16 А,Б).

Корреляционной зависимости между наличием васкулита артерий и/или в печени и наличием кожных проявлений васкулита не было ($\phi=0,199$, $p=0,294$). Однако из 17 человек, имевших васкулит артерий и вен печени, у 10 были также и кожные проявления васкулита.

Криокрит по данным 2-сторонней корреляции Спирмена имел прямую корреляционную зависимость с ИГА ($r=0,608$, $p<0,001$) и не коррелировал с выраженностью фиброза ($r=0,313$, $p=0,127$).

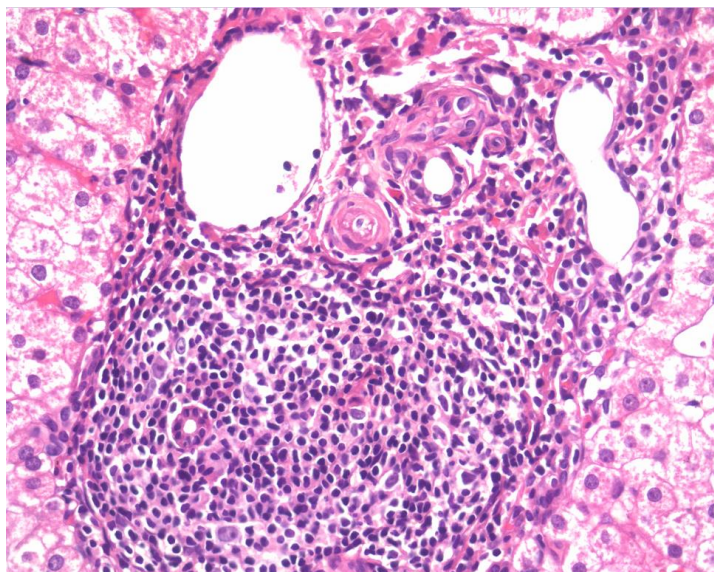


Рисунок 16А – Васкулит мелких ветвей *a.hepatica*. Окраска гематоксилин-эозин; увеличение x400

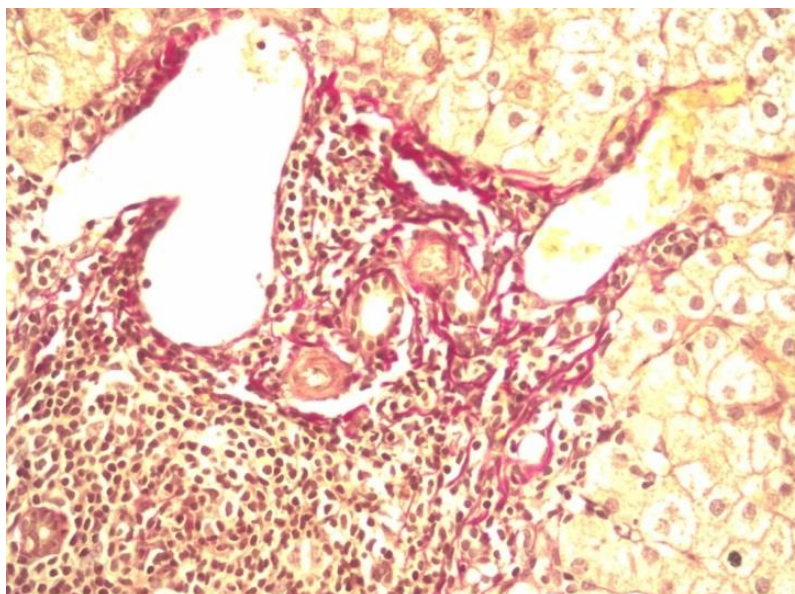


Рисунок 16Б – Васкулит мелких ветвей a.hepatica. Окраска Ван-Гизон, увеличение x400

Полиневропатия у больных с криоглобулинемией

Полиневропатия, как было установлено ранее (см III главу), в общей группе (n=331) была выявлена в 47 случаях. Полиневропатия встречалась в сочетании с КГМ в 92% (n=43/47), что было значительно чаще, чем встречаемость синдрома в отсутствии КГМ – 8% (n=4/47), $\chi^2=36,901$, $p<0,001$.

Выраженность полиневропатических нарушений у больных с КГМ не имела корреляционной зависимости с количеством криоглобулинов (криокритом) по данным 2-сторонней корреляции Спирмена ($r=1,0$). Выраженность и постоянство нарушений (лёгкие непостоянные, умеренные непостоянные, умеренные постоянные, сильные) по данным Тау-в Кендалла также не имели корреляционной зависимости с криокритом ($r=0,142$, $p=0,221$). Характеристики полиневропатических изменений в различных группах больных КГМ представлена в таблице 29.

Таблица 29 – Характеристики полиневропатических изменений в различных группах больных криоглобулинемией (n= 43)

Полиневропатия	Общая группа (n=43)	ВГС (n=31)	ВГС/ВИЧ (n=12)	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
Выраженность нарушений (всех в совокупности), баллы, Me (Q25;Q75), Мин-макс	5(5;6) 3-9	5(5;7) 4-9	6(4;6) 3-6	U=157,500 z=-0,796 p=0,446
Выраженность и постоянство нарушений (всех в совокупности), % (n):				$\chi^2=1,333$, p=0,248
лёгкие непостоянные,	2 (1)	0	8 (1)	
умеренные непостоянные,	51 (22)	55 (17)	42 (5)	
умеренные постоянные,	33 (14)	26 (8)	50 (6)	
сильные,	14 (6)	19 (6)	0	
очень сильные	0	0	0	

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Ксерофтальмия у больных с криоглобулинемией

Ксерофтальмия, как было установлено ранее (см III главу), в общей группе (n=331) была выявлена в 16 случаях. Ксерофтальмия встречалась в сочетании с КГМ в 75% (n=12/16), что было значимо чаще, чем встречаемость синдрома в отсутствии КГМ – 25% (4/16), $\chi^2=4,053$, p=0,044. Ксерофтальмия всегда сочеталась с ещё каким-либо клиническим внепеченочным проявлением. Отдельно тяжесть ксерофтальмии не изучалась.

Синдром Рейно у больных с криоглобулинемией

Синдром Рейно, как было установлено ранее (см III главу) в общей группе (n=331) был выявлен в 14 случаев. Синдром Рейно встречался в сочетании с КГМ в 93% (n=13/14), что было значимо чаще, чем встречаемость синдрома в отсутствии КГМ – 7% (n=1/14), $\chi^2=10,515$, p<0,001.

Синдром Рейно, так же, как и ксерофтальмия, в изолированном виде не встречался. В общей группе и у инфицированных только ВГС в основном

регистрировали ангиоспастическую стадию (I-ю) синдрома Рейно, у коинфицированных — II-ю стадию, стадию III не регистрировали ни у одного больного (таблица 30). Стадии заболевания (I или II) у больных с КГМ не имели корреляционной зависимости с количеством криоглобулинов (криокритом) по данным 2-сторонней корреляции Спирмена ($r=0,444$, $p=0,128$).

Таблица 30 – Стадии синдрома Рейно в различных группах больных с криоглобулинемией (n=13).

Стадии синдрома Рейно	Общая группа (n=13)	ВГС (n=7)	ВГС/ВИЧ (n=5)	p-value между ВГС и ВГС/ВИЧ
I стадия, % (n)	61,5 (8)	75 (6)	40 (2)	$\chi^2=1,593$, $p=0,207$
II стадия, % (n)	38,5 (5)	25 (2)	60 (3)	
III стадия, % (n)	0	0	0	-

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Поражение почек у больных с криоглобулинемией

Среди обследованных пациентов с КГМ протеинурия разной степени выраженности встречалась у 31% пациентов в основном, не достигая 1,0 г/л. У пациентов с хронической коинфекцией протеинурия любых уровней в разовом анализе мочи наблюдалась значимо чаще, однако по частоте встречаемости протеинурии более 3,0 г/л статистически значимой разницы получено не было. Микроэритроцитурия (>5 клеток в поле зрения) встречалась значимо чаще у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией (таблица 31).

Таблица 31 – Частота встречаемости отклонений в общем анализе мочи у больных с криоглобулинемией

Параметр	Общая группа	ВГС	ВГС/ВИЧ	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
Протеинурия в разовой порции мочи, % (n)	31 (50/160)	23 (27/118)	55 (23/42)	$\chi^2=14,653$, $p<0,001$
Протеинурия >3,0 г/л в разовой порции мочи, % (n)	8 (12/160)	6 (7/118)	12 (5/42)	$\chi^2=1,593$, $p=0,207$
Микроэритроцитурия (>5 клеток в поле зрения), % (n)	26 (41/157)	19 (22/115)	45 (19/42)	$\chi^2=10,868$, $p=0,001$

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Криокрит имел прямую низкую корреляционную зависимость с наличием белка в разовой порции мочи ($r=0,210$, $p=0,008$), микроэритроцитурией более 5 клеток в поле зрения ($r=0,313$, $p<0,001$) и не имел корреляционной зависимости с протеинурией более 3,0 г/л в разовой порции мочи ($r=0,112$, $p=0,157$) по данным 2-стороннего корреляционного анализа Спирмена.

Хроническая болезнь почек, как было установлено ранее (см III главу), в общей группе ($n=331$) была выявлена в 54 случаях. Хроническая болезнь почек в общей группе (ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфицированных) встречалась в сочетании с КГМ в 63% случаев ($n=34/54$), что было значимо чаще, чем встречаемость ХБП в отсутствии КГМ – 37 ($n=20/54$), $\chi^2=4,040$, $p=0,044$.

Таблица 32 – Стадии хронической болезни почек в различных группах больных с криоглобулинемией ($n=36$)

Стадия хронической болезни почек	Общая группа, $n=36$	ВГС, $n=19$	ВГС/ВИЧ, $n=17$	Сравнение групп ВГС и ВГС/ВИЧ
I стадия, % (n)	0	0	0	$\chi^2=7,327$, $p=0,062$
II стадия, % (n)	8 (3)	16 (3)	0	
III стадия, % (n)	72 (26)	79 (15)	65 (11)	
IV стадия, % (n)	14 (5)	5 (1)	23 (4)	
V стадия, % (n)	6 (2)	0	12 (2)	

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

Количество криоглобулинов (криокрит) не имело корреляционной зависимости со стадийностью ХБП ($r = -0,074$, $p = 0,668$) по данным 2-стороннего корреляционного анализа Спирмена.

Нефробиопсия была выполнена 10 больному с ВГС-инфекцией, осложненной развитием КГМ. Наиболее часто выявлялся криоглобулинемический мембранопролиферативный гломерулонефрит:

мембранопролиферативный гломерулонефрит – 3 чел (30%),

IgA нефропатия – 2 чел (20%),

гломерулонефрит с минимальными изменениями – 2 чел (20%),

мезангиопролиферативный гломерулонефрит – 1 чел (10%),

тромботическая микроангиопатия – 1 чел (10%),

фокальносегментарный гломерулосклероз – 1 чел (10%).

Клинический пример №1

Наиболее ярко естественное длительное течение хронической ВГС-инфекции с развитием внепеченочных проявлений продемонстрировано в клиническом примере:

Женщина 1947г/р. Перенесла острый посттрансфузионный гепатит в безжелтушной форме в 1970 гг. Геморрагический васкулит дебютировал в 1983 году, с этого же периода появились эпизодические артралгии. Систолическое артериальное давление повысилось до значений 150-170 мм рт. ст., при цифрах диастолического давления – 90-100 мм рт. ст. ~ в 1987г. Повышения трансаминаз никогда не выявляли. В 1990х гг была выполнен черезкожный забор ткани печени, исследование гепатобиоптата показало наличие тяжелых альтеративно-пролиферативных морфологических признаков хронического вирусного гепатита, более характерных для гепатита С с умеренной вирусной активностью, с текущей анулярной перестройкой печени, фиброзом 3-4 стадии по R.G.Knodell. Признаки поражения почек появились в 1995г. (протеинурия и микроэритроцитурия в разовых анализах мочи, которые постепенно прогрессировали). С 2000 года регистрировали снижение СКФ. Наблюдалась гематологами, в 2002 получала

патогенетическую терапию преднизолоном per os без значимого клинического улучшения. Терапия была отменена в связи с развитием тетании. С 2004г дебютировал васкулит кожи, появились умеренные постоянные артралгии, ухудшилось течение артериальной гипертензии (на фоне приема антигипертензивных препаратов систолическое давление стало достигать цифр 190-240 мм рт.ст., присоединилась диастолическая гипертензия с цифрами давления – 110-140 мм рт.ст.), ухудшилось течение патологии почек (протеинурия достигла 1,0 г/л, микроэритроцитурия 30-50 клеток в поле зрения, СКФ СКД-ЕРІ (2009) снизилась до 39 мл/мин/1,73м²).

В 2006г при первичном обращении беспокоили выраженная слабость, умеренные непостоянные артралгии (5 баллов), язвенно-некротическая форма кожного геморрагического васкулита (единичная язва диаметром до 4,0 см на фоне обильной гиперпигментации нижних конечностей и единичных свежих геморрагических высыпаний) (рисунки 17А,Б), ангиоспастическая стадия синдрома Рейно, отёчность стоп и голеней.

Обследована – выявлен ХГС, генотип 1b, По данным УЗИ определена портальная гипертензия: увеличение воротной вены 13-14 мм, селезёночной вены 15 мм, локация внутриселезёночных ветвей расширенной селезёночной вены, спленомегалия 250*100 мм, асцит минимальной выраженности. По данным фиброгастродуоденоскопии, варикозно расширенные вены пищевода I ст. Выявлена смешанная криоглобулинемия с активностью РФ (криокрит 35%, РФ при 37°С – 1280 Ме/мл, при 4°С – 0 МЕ/мл). В общем анализе крови небольшое снижение тромбоцитов, в остальном без особенностей. В биохимическом анализе крови трансаминазы не повышены, холестаза нет.

Диагноз: ХГС 1b генотип (РНК ВГС обнаружена, вирусная нагрузка не исследована), фиброз 4 ст (цирротическая стадия класс С, портальная гипертензия, варикозно-расширенные вены пищевода I ст, спленомегалия, вторичная тромбоцитопения (154*10(9)/л), с внепеченочными проявлениями (ВГС-ассоциированная КГМ (криокрит 35%, РФ при 37°С – 1280Ме/мл, при 4°С – 0 МЕ/мл), геморрагический васкулит с поражением кожи (язвенно-некротическая

форма), суставов (триада Мельтцера), почек (нефритический синдром, ХБПСЗа, СКФ СКD-EPI (2009) – 58 мл/мин/1,73м², сохранная азотовыделительная функция почек), синдром Рейно 1 стадия).

Получала гепатопротективную терапию, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, спиронолактон, торасемид. Асцит удалось купировать, но выросла тромбоцитопения, снизилась СКФ, выросла эритроцитурия. В 2007г предпринималась попытка терапии коротким интерфероном в сниженной в 2 раза дозе и рибавирином в течение 6 месяцев. Доза рибавирина корректировалась по уровню СКФ. Непосредственный вирусологический ответ, частичный клинический и иммунологический ответы были получены. Однако после завершения 24 недельного курса (завершен по совокупности причин: отсутствие финансирования, плохая психо-эмоциональная переносимость) пациентка имела рецидив ВГС-инфекции с иммунологическим и клиническим ухудшением. Через 1 год была предпринята попытка лечения пегилированным интерфероном и рибавирином, которая была завершена в течение 1 месяца в связи с плохой переносимостью. В последующем пациентка отказывалась от терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками, васкулит прогрессировал – язвенный дефект на фоне местной терапии увеличивался (рисунок 17В).

В 2009г больная погибла на фоне явлений нарастающей энцефалопатии в отсутствии при этом выраженной желтухи.



Рисунок 17 А,Б,В – Кожные проявления геморрагического васкулита у пациентки из клинического примера в динамике; (А) и (Б) – 2006г, (В) – 2008г

Таким образом, в результате проведенного исследования показано, что КГМ часто встречалась у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ- инфекцией амбулаторного профиля, значимо чаще, чем у больных ВИЧ-инфекцией без гепатитов или хронической ВГВ±ВГД инфекцией. В основном КГМ характеризовалась низкими

или умеренными цифрами криокрита, в 81% – поликлональным характером, в случаях развития II типа КГМ моноклональный компонент в 86% была представлена IgM-каппа. Частота развития изученных клинических внепеченочных проявлений (за исключением ХБП) у больных с КГМ и ВГС-инфекцией не зависела от коинфицирования ВИЧ. Развитие клинических внепеченочных проявлений (артралгий, кожных проявлений васкулита, триады Мельтцера, полиневропатии, синдрома Рейно, ксерофтальмии, ХБП) у больных в общей группе хронической ВГС-инфекции и коинфицированных ВИЧ значимо чаще регистрировалась у больных с КГМ, что косвенно подтвердило роль КГМ в патогенезе их развития. Приведенный клинический пример демонстрирует дебют хронического гепатита С с внепеченочной симптоматикой через 13 лет после острого посттрансфузионного гепатита, прогредиентное течение внепеченочных проявлений с нарастанием их количества (к артралгиям и васкулиту присоединились клинические проявления повреждения почек и синдром Рейно), ухудшением течения внепеченочных проявлений в динамике, а также сложности в подборе патогенетической и доступной на тот момент противовирусной интерферонсодержащей терапии, летальный исход вследствие прогрессирования патологических процессов на фоне невозможности подбора адекватной терапии.

Основные положения главы опубликованы [9,14,15,37].

Глава 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ, ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС- И ВГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ РАЗВИТИЕМ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ

Как было показано в главе 4, КГМ и опосредованные криоглобулинемией внепеченочные проявления широко встречаются у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, и при отсутствии адекватной терапии прогрессируют в динамике. В связи с чем следующим этапом работы было исследование эффективности и безопасности различных режимов ПВТ хронической ВГС-инфекции в группах пациентов с различными уровнями криокрита и криоглобулиноассоциированными внепеченочными проявлениями. В настоящее время общепринятыми являются единые подходы к ПВТ пациентов как с ВГС-, так и с ВГС/ВИЧ-инфекцией, поэтому в данной главе представлены обобщенные результаты.

5.1. Противовирусная терапия с использованием пегилированного интерферона альфа и рибавирина хронической ВГС-инфекции с криоглобулинемией и клиническими внепеченочными проявлениями

В проспективное терапевтическое исследование было включено 59 пациентов: 24 больных хронической ВГС-инфекцией без КГМ и клинических внепеченочных проявлений и 35 больных хронической ВГС-инфекцией с КГМ и как минимум одним клиническим внепеченочным проявлением (артралгиями, васкулитом кожи, периферической полиневропатией, синдромом Рейно, ксерофтальмией, ХБП). С целью углубленного анализа пациенты с КГМ были разделены на 3 подгруппы, в зависимости от количества криоглобулинов: с криокритом 1-4% (n=10), с криокритом 5-9% (n=12), с криокритом $\geq 10\%$ (n=13). Стадию фиброза определяли методом чрезкожной пункционной биопсии печени у

25 человек (14 из них с КГМ и 21 без КГМ), неинвазивным методом – выполнением фиброэластометрии у 34 человек.

Характеристика групп

Медиана (Q25;Q75) включенных в анализ пациентов с КГМ составили 7,5(4/23)%, минимальное значение 1%, максимальное 97%. Так же, как и в общей выборке, описанной в предыдущей главе, у больных с КГМ чаще, чем у больных без КГМ был повышен РФ: при 37°С в 77% против 21%, $\chi^2=18,188$, $p<0,001$, при 4°С в 66% против 13%, $\chi^2=16,375$, $p<0,001$. Криокрит положительно со средней вероятностью связи по данным корреляционного анализа Спирмена был связан с количеством РФ: при 37°С $r=0,634$, $p<0,001$, при 4°С $r=0,598$, $p<0,001$. Охлаждение сывороток с 37°С до 4°С вызывало значимое снижение количества РФ по данным критерия Вилкоксона для зависимых выборок: $z= -4,198$, $p<0,001$. Ревматоидный фактор встречался и у пациентов без КГМ, но с меньшей частотой (рисунок 18).

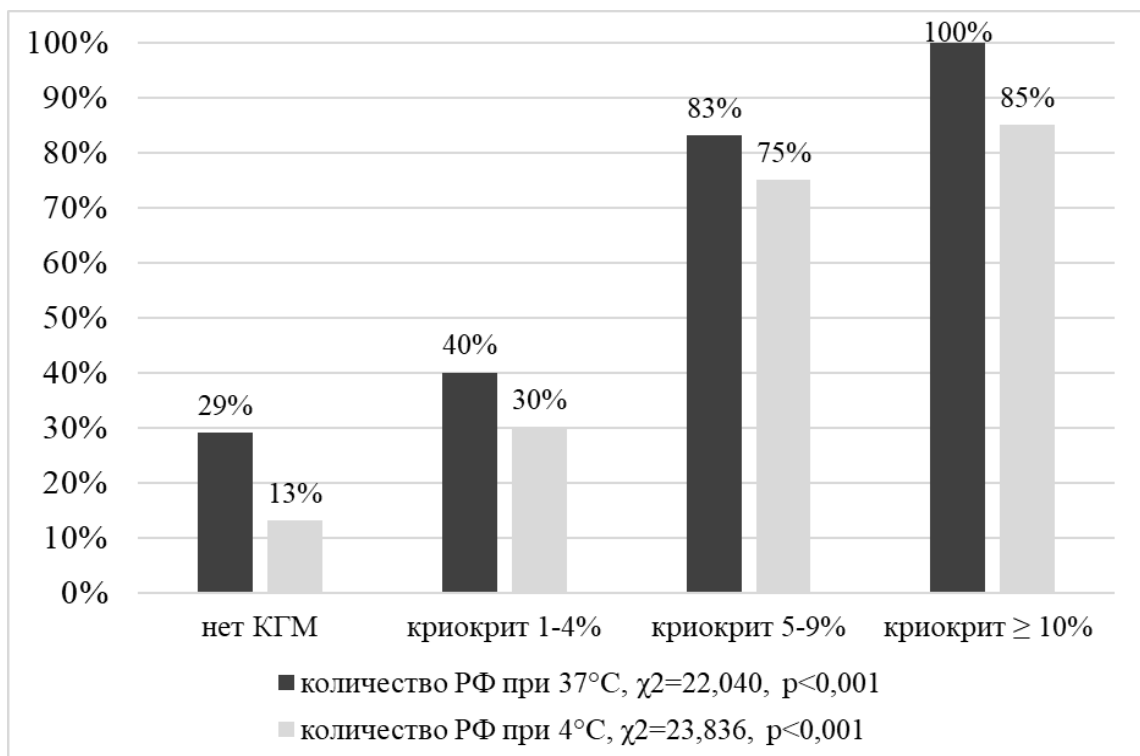


Рисунок 18 – Частота регистрации повышения ревматоидного фактора в различных группах

Возраст, гендерный состав, срок инфицирования ВГС, вирусная нагрузка по ВГС, распределение по стадиям фиброза печени значимо не различались во всех обследованных группах больных. Уровень АЛАТ, СКФ и генотипическая структура ВГС были значимо неоднородными (таблица 33). Следует отметить, что среди пациентов без КГМ 1й, 2й, 3й, не типизируемый генотипы встречались с частотой 58%, 4%, 38% и 0% соответственно, а среди всех пациентов с КГМ (n=35) – с частотой 60%, 14%, 23% и 3% ($\chi^2=3,185$, $p=0,364$). Таким образом, при объединении всех больных с КГМ в одну группу разница по генотипической структуре между больными с КГМ и без КГМ нивелировалась. Такая же ситуация была по АЛАТ – у больных без КГМ Me(Q25;Q75) составила 82(33;138), а у всех больных с КГМ – 58(27;123), U Манна-Уитни 359,000, $p=0,439$. А по СКФ при объединении всех больных с КГМ в одну группу, разница между пациентами без КГМ и с КГМ сохранялась: 101(87;109) против 84(69;101) мл/мин/1,73м², U Манна-Уитни 242,000, $p=0,006$.

Таблица 33 – Основные демографические и лабораторные показатели у пациентов перед стартом противовирусной терапии (n=59)

Показатель	Без криоглобулинов, n=24	Криокрит 1-4%, n=10	Криокрит 5-9%, n=12	Криокрит $\geq 10\%$, n=13	Сравнение групп
1	2	3	4	5	6
Возраст, годы, Me (Q25;Q75)	44(37;54)	42(37;54)	48(34;54)	55(38;63)	H=7,558 p=0,056*
Пол:					$\chi^2=0,545$ p=0,909
мужчины, % (n)	42 (10)	40 (4)	33 (4)	31 (3)	
женщины, % (n)	58 (14)	60(6)	67 (8)	69 (9)	
Срок инфицирования ВГС, годы, Me (Q25;Q75)	10(4;21)	11(4;15)	14(7;22)	17(11;26)	H=4,683 p=0,197*
Уровень РНК ВГС в плазме крови, МЕ/мл, Me (Q25;Q75)	857000 (221000; 2,79 млн)	490000 (199715; 2,36 млн)	710764 (115410; 2,71 млн)	203500 (47850; 1,01 млн)	H=2,788 p=0,425*

Продолжение таблицы 33

1	2	3	4	5	6
Генотип ВГС, % (n)	58 (14)	40 (4)	33 (4)	100 (13)	$\chi^2=20,154$ $p=0,017$
1 генотип	4 (1)	20 (2)	25 (3)	0	
2 генотип	38 (9)	40 (4)	33 (4)	0	
3 генотип	0	0	8 (1)	0	
Не типизируемый					
Уровень АЛАТ, МЕ/л, Ме (Q25;Q75) Мин-макс	82(33;138) 17-520	123(73;192) 16-669	75(29;152) 18-478	29(20;45) 17-110	H=10,857 $p=0,013^*$
СКФ СКД-ЕРІ, мл/мин/ 1,73м ² , Ме (Q25;Q75)	101(87;109)	86(79;105)	91(71;102)	72(58;92)	H=11,026 $p=0,012^*$
Стадия фиброза, % (n)					$\chi^2=6,559$ $p=0,361$
0-1 стадия	50 (12)	70 (7)	42 (5)	54 (7)	
2 стадия	17 (4)	20 (2)	8 (1)	0	
3-4 стадия	33 (8)	10 (1)	50 (6)	46 (6)	
Наличие цирроза печени, % (n)	21 (5)	10 (1)	42 (5)	31 (4)	$\chi^2=3,387$ $p=0,336$
АНФ % (n)	42 (8/19)	22 (2/9)	56 (5/9)	38 (3/8)	$\chi^2=2,149$ $p=0,542$
АМА % (n)	0	11(1/9)	0	0	-
АГМА % (n)	0	0	0	13 (1/8)	-
АПКЖ % (n)	0	0	11 (1/9)	0	-

ВГС – вирус гепатита С, РНК – рибонуклеиновая кислота, АНФ – антинуклеарный фактор, АМА – антимитохондриальные антитела, АГМА – антигладкомышечные антитела, АПКЖ – антитела к обкладочным клеткам желудка, АЛАТ – аланинаминотрансфераза, СКФ СКД-ЕРІ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ (2009). * – критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок с 3 степенями свободы.

Определение в сыворотке крови неорганспецифических аутоантител (АНФ, АМА, АГМА, АКПЖ, ЛКМ-1) выполнена 45 больным. Чаще всего регистрировали АНФ: 42% у больных без КГМ и 38% у больных с КГМ, $p=0,805$). В подавляющем большинстве случаев наблюдали АНФ в разведении 1:160-1:320,

тип свечения ядра был мелкогранулярным (в ряде случаев в сочетании с цитоплазматическим типом). Взаимосвязи между наличием у пациентов АНФ и достижением УВО как среди всех включённых в исследование ($\phi=-0,109$, $p=0,465$), так и среди закончивших полный курс ПВТ ($\phi=-0,150$, $p=0,361$) не было.

Частоте и выраженность клинических проявлений нарастала с появлением КГМ и ростом уровня криокрита (таблица 34).

Таблица 34 – Клинические проявления в группе пациентов перед стартом противовирусной терапии (n=59)

Показатель	Без криоглобулинов, n=24	Криокрит 1-4%, n=10	Криокрит 5-9%, n=12	Криокрит $\geq 10\%$, n=13	Сравнение групп
Слабость, % (n)	59 (14)	70 (7)	75 (9)	100 (13)	$\chi^2=7,476$ $p=0,058$
Нарушение работоспособности, % (n)	30 (7)	50 (5)	67 (8)	100 (13)	$\chi^2=17,922$ $p<0,001$
Артралгии, % (n)	17(4)	40 (4)	67 (4)	85 (11)	$\chi^2=18,339$ $p<0,001$
Кожные проявления васкулита, % (n)	0	20 (2)	25 (3)	85 (11)	$\chi^2=30,958$ $p=0,001$
Триада Мельтцера, % (n)	0	10 (1)	17 (2)	69 (9)	$\chi^2=20,067$ $p<0,001$
С-м Рейно, % (n)	0	0	0	23 (3)	$\chi^2=11,184$ $p=0,011$
Ксеростомия, % (n)	0	0	0	15(2)	$\chi^2=7,325$ $p=0,062$
Полинейропатия, % (n)	0	0	17 (2)	46 (6)	$\chi^2=17,216$ $p=0,001$
ХБП*, % (n)	17 (4)	30 (3)	33 (4)	69 (9)	$\chi^2=10,493$ $p=0,015$

*Морфологическая верификация нефрологического диагноза проведена в 7 случаях: 2 – фокально-сегментарный гломерулосклероз, 1 – мезангио-пролиферативный гломерулонефрит, 3 – мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, 1 – тромботическая микроангиопатия.

ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ СКD-EPI – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI (2009)

Вирусологическая эффективность ПВТ

Результаты вирусологической эффективности терапии представлены на рисунках 18 и 19. Все пациенты, достигшие УВО 12, достигли и УВО 24. Среди пациентов, завершивших терапию и вышедших в рецидив, рецидив инфекции во всех случаях происходил в первые 12 недель после завершения ПВТ.

Устойчивый вирусологический ответ к 12 неделе наблюдения составил 34% среди всех включенных в исследование пациентов с КГМ и был статистически значимо более низким, чем у пациентов без КГМ, у которых он составил 71%, $\chi^2=7,609$, $p=0,006$ (рисунок 18). Частота достижения УВО 12 снижалась с ростом криокрита: УВО 12 при криокрите 1-4% составил 50%, при 5-9% – 42%, при $\geq 10\%$ – 15%, $\chi^2= 3,447$, $p=0,172$ (рисунок 19).

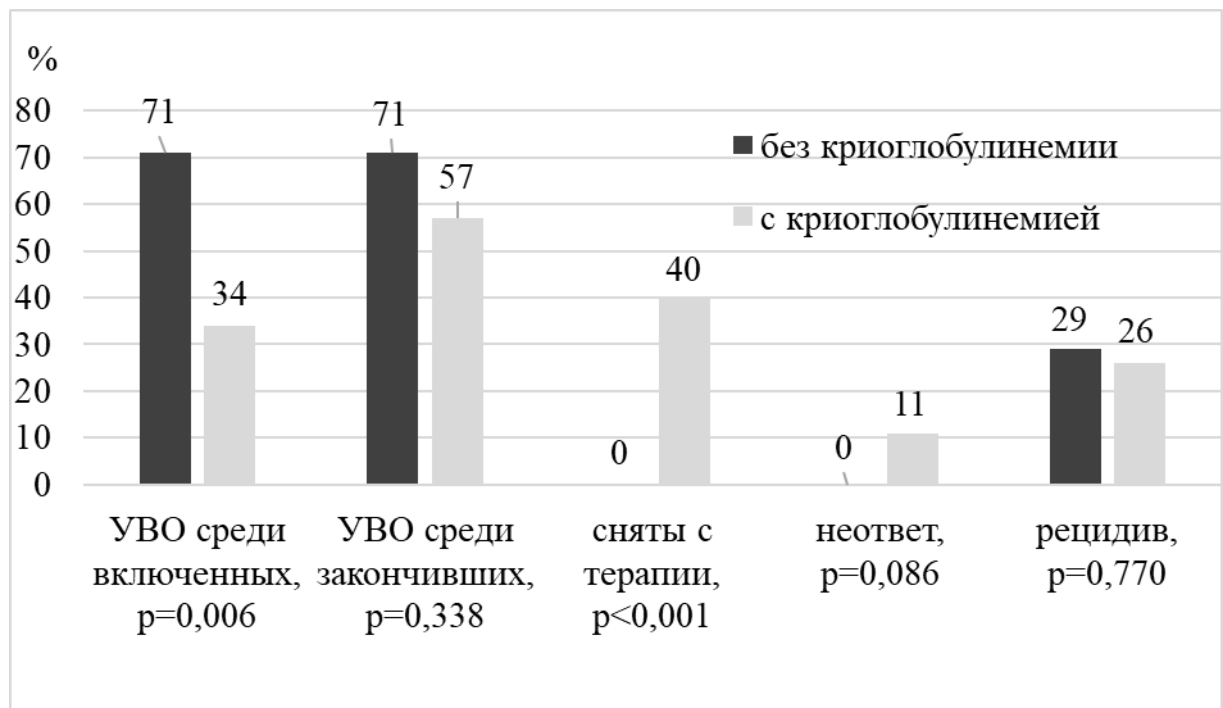


Рисунок 18 – Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов без криоглобулинемии и с наличием криоглобулинемии; варианты отсутствия ответа. УВО – устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после завершения противовирусной терапии. p-значение χ^2 - критерия Пирсона

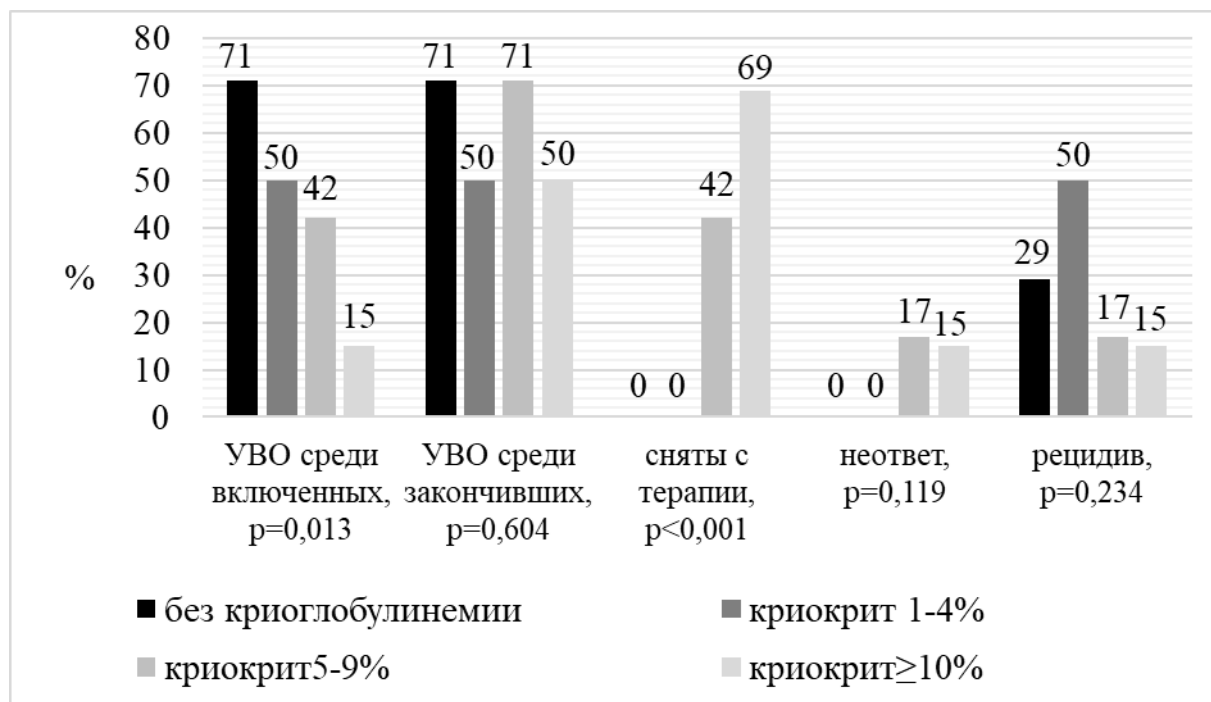


Рисунок 19 – Эффективность противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов без криоглобулинемии и с различными уровнями криокрита; варианты отсутствия ответа. УВО – устойчивый вирусологический ответ. р-значение χ^2 - критерия Пирсона

Характеристика пациентов, достигших УВО 12

С целью выявления факторов, связанных с достижением УВО пациентами, включенными в исследование (n=59), применяли пошаговый логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров. С достижением УВО значимо и независимо отрицательной связью были связаны следующие предикторы: наличие и количество криоглобулинов (нет, 1-4%, 5-9%, 10% и более) (ОШ 0,531, 95% ДИ 0,311-0,908, p=0,021), возраст пациентов на момент включения в исследование (ОШ=0,938, 95% ДИ 0,884-0,996, p=0,036), таблица 36. Модель объяснила 30,9 % (Nagelkerke R²) дисперсии в достижении УВО 12 и корректно классифицировала 77,6 % случаев.

Таблица 36 – Факторы, связанные с достижением УВО 12 (результаты применения регрессионной модели на последнем шаге)

Параметр	Коэфф	Средне-квадратичная ошибка	Статистика Вальда χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Наличие и количество криоглобулинов (нет, 1-4%, 5-9%, $\geq 10\%$)	-0,633	0,274	5,342	0,021	0,531 (0,311-0,908)
Возраст	-0,064	0,030	4,378	0,036	0,938 (0,884-0,996)
константа	3,782	1,438	6,914	0,009	43,908

Переменные, введенные на шаге 1: наличие и количество криоглобулинов (нет, 1-4%, 5-9%, 10% и более), возраст, пол, срок инфицирования ВГС, генотип ВГС (1ый или не 1ый), наличие цирроза печени, уровень АЛАТ, уровень СКФ (рассчитанному по СКD-EPI (2009); ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости.

Безопасность противовирусной терапии

Больные без КГМ переносили ПВТ удовлетворительно, и все завершили назначенный курс терапии. Были зарегистрированы следующие нежелательные явления лёгкой или средней тяжести, не потребовавшие госпитализации и/или прекращения терапии:

- появление/нарастание проявлений астено-вегетативного синдрома;
- гриппоподобный синдром;
- повышение ломкости волос;
- психо-неврологическая симптоматика;
- лабораторные отклонения в общем анализе крови: снижение гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов.

Больные с КГМ переносили ПВТ в зависимости от уровня криокрита. Больные с низким криокритом (1-4%) завершили запланированный курс в полном составе и в основном переносили терапию так же, как и пациенты без КГМ. Больные с умеренным криокритом (5-9%) не смогли в полном составе завершить

терапию – 42% из них были сняты с лечения ($n=5/12$), из них 2 человека сняты из-за отсутствия ответа, а 3 – из-за нежелательных явлений (падение гемоглобина ниже 85 г/л в 1 случае и психоневрологическая симптоматика (депрессия с суицидальными мыслями у 1 больного, выраженное головокружение и головная боль у 1 больного). Больные с высоким криокритом ($\geq 10\%$) переносили ПВТ хуже всех остальных групп – 69% ($n=9/13$) человек не завершили терапию, из них 2 пациента были сняты из-за отсутствия ответа, а 7 не завершили терапию из-за побочных реакций на ПВТ (падение гемоглобина ниже 85 г/л в 2-х случаях, кардиологические жалобы в 2-х случаях, неврологическая симптоматика в виде нарушений ориентации, страха выхода на улицу, невозможность перейти дорогу у 1 человека и плохое самочувствие с отказом продолжать терапию у 2-х больных). В конечном итоге мы сняли с терапии 23,7% больных ($n=14/59$). У одной пациентки с исходно высоким уровнем криокрита и выраженными явлениями васкулита (3 балла), 1b генотипом, которая завершила терапию и достигла УВО, на последних месяцах терапии развился синдром Меньера, подтвержденный в последующем в специализированном стационаре. Следует подчеркнуть, что в период проведения исследования в нашей стране не было зарегистрировано безинтерфероновых схем ПВТ и многие пациенты, особенно из группы с высоким криокритом и выраженными внепеченочными проявлениями, начали терапию в попытке предотвратить нарастание внепеченочной симптоматики в отсутствие этиотропной терапии. Морфологически верифицированная патология почек была у 7 человек из 20, имевших клинические признаки ХБП. Пациенты, страдавшие васкулитом кожи, которым стадия фиброза определялась биопсией ($n=14$), как показало исследование гепатобиоптата, страдали также и васкулитом мелких и средних сосудов печени, т.е. процесс носил генерализованный характер.

В таблице 37 перечислены причины досрочного завершения ПВТ включенными в исследование пациентами.

Таблица 37 – Причины прекращения противовирусной терапии, отдельные клинические и демографические параметры (n=14)

№	Причина прекращения ПВТ	Пол	Показатели на старте ПВТ			
			криокрит	генотип	степень фиброза	вирусная нагрузка (МЕ/мл)
1	Неответ на терапию (24 неделя)	муж	7%	1b	3*	3020000
2	Падение гемоглобина (24 неделя)	жен	30%	1b	1 *	500000
3	Кардиологические жалобы (12 неделя)	жен	14%	1b	0 *	217000
4	Неврологическая симптоматика (12 неделя)	жен	7%	3a	1 *	811527
5	Падение гемоглобина (36 неделя)	муж	8%	1b	4 **	>5млн
6	Неответ на терапию (12 неделя)	жен	20%	1b	3 *	50000
7	Кардиологические жалобы (12 неделя)	жен	20%	1b	3*	50000
8	Падение гемоглобина (16 неделя)	муж	23%	1b	1*	884000
9	Неврологическая симптоматика (8 неделя)	жен	9%	1b	0 **	4510000
10	Плохое самочувствие (12 неделя)	жен	27%	1b	0**	17300
11	Неврологическая симптоматика (4 неделя)	муж	97%	1b	4**	Более 1млн
12	Плохое самочувствие (4 неделя)	жен	35%	1b	4 **	Более 1млн
13	Неответ на терапию (12 неделя)***	муж	30%	1a	1 *	190000
14	Неответ на терапию (12 неделя)	жен	9,5%	1b	2 **	125868

Метод оценки фиброза печени: *биопсия, **фиброэластометрия, *** пациент с развитием тромботической микроангиопатии с поражением почек, резко сниженной СКФ, рибавирин не получал. ПВТ – противовирусная терапия, МЕ – международная единица.

Пациенты, не ответившие на ПВТ к 12 или 24 неделям, имели уменьшение дозировок пегилированного интерферона и/или рибавирина из-за развития нежелательных явлений, что, вероятно, сказалось на ответе на ПВТ.

Часть больных после регистрации в Российской Федерации ПППД, были перелечены схемой с симепревиrom с достижением УВО или схемами, не включавшими интерферон.

В течение ПВТ и последующем периоде наблюдения в 24 недели летальных исходов в этой группе больных не зафиксировано.

Клиническая и иммунологическая эффективность ПВТ ХГС

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 человек), после чего в группе пациентов с исходным криокритом 5-9% осталось 7 человек, а в группе с исходным криокритом $\geq 10\%$ – 4 человека;
- длительность курсов в зависимости от генотипа могла быть 24 или 48 недель, что ставило пациентов в неравные условия;
- в последующем часть завершивших терапию пациентов вышла в вирусологический рецидив, что ещё уменьшило объём каждой из выборок.

В связи с чем приводим в табличном варианте клинический и иммунологический ответы для пациентов, достигших УВО 24 с разными исходными значениями криокрита (таблица 38).

Таблица 38 – Клинический и иммунологический ответы через 24 недели после завершения противовирусной терапии в группах пациентов с различными исходными уровнями криокрита (n=13).

Вид ответа	Вариант ответа	Уровень криокрита		
		1-4% (n=6)	5-9% (n=5)	≥10% (n=2)
Клинический ответ, % (n)	Полный	100 (6)	100 (5)	0
	Частичный	0	0	100 (2)
	Отсутствие ответа	0	0	0
Иммунологический ответ, % (n)	Полный	90 (5)	80 (4)	0
	Частичный	10 (1)	20 (1)	100 (2)
	Отсутствие ответа	0	0	0

На момент использования в качестве ПВТ схем, содержащих интерферон, противовирусная терапия у пациентов с внепеченочными проявлениями, особенно клинически значимыми, требовала наблюдения мультидисциплинарной команды. В связи с чем вначале мы пролечили и проанализировали группу пациентов с ВГС-инфекцией без коинфицирования ВИЧ. В последующем, в связи с плохой переносимостью и появлением ПППД было принято решение завершить исследование эффективности и безопасности терапии пегилированным интерфероном альфа-2 и рибавирином хронической ВГС-инфекции с внепеченочными проявлениями в виде смешанной КГМ с клиническими проявлениями, и инфицированных ВГС/ВИЧ с внепеченочными проявлениями, особенно при умеренных и высоких цифрах криокрита, лечить ПППД.

5.2. Противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции с развитием смешанной криоглобулинемии и внепеченочными клиническими проявлениями

На данном этапе исследования была проведена ПВТ ПППД 44 пациентов с хронической ВГС-инфекцией, в последующем было пролечено 11 пациентов с

ВГС/ВИЧ-инфекцией (в основном с высокими исходными цифрами криокрита). Поскольку совмещение выборок не повлияло на результаты, а согласно современным клиническим рекомендациям общепринятыми являются единые подходы к ПВТ пациентов как с моно-ВГС- так и с ВГС/ВИЧ-инфекцией, в данном разделе исследования мы представляем обобщенные результаты терапии, проведенной в 2015-2021гг 55 больным хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с развитием смешанной КГМ и внепеченочными клиническими проявлениями. Пациенты углубленно обследовались на старте терапии, а также в момент завершения терапии, через 12 и 24 недели после завершения ПВТ. Отдельные больные в последующем прошли обследование через 48, 72 и 96 недель после завершения терапии.

В обследованной группе пациентов Me(Q25;75) уровня криокрита составили 10(7/25) %, с колебаниями от 2 до 70%. Одиннадцать пациентов (20%) имели низкий уровень криокрита (1-4%), 11 (20%) – умеренный (5-9%) и 33 человека (60%) – высокий ($\geq 10\%$). В 8 случаях (15%) был выявлен моноклональный компонент в составе криоглобулинемического комплекса, представленный в 5 случаях IIa типом КГМ (4 – IgM каппа, 1 – IgG лямбда, 1 – IgM лямбда), в 2 случаях IIb типом КГМ (1 – IgM каппа/ IgM лямбда, 1 – IgM каппа/ IgG лямбда), у остальных пациентов выявлена поликлональная КГМ (III тип).

В подавляющем большинстве случаев КГМ сопровождалась повышением количества РФ как при 37°C (76%, n=42)), так и при 4°C (67%, n=37). Медиана (Q25;Q75) РФ при 37°C составили 50(20;146) МЕ/мл с колебаниями от 0 МЕ/мл до 1980 МЕ/мл, при 4°C – 31(0/91) МЕ/мл с колебаниями от 0 МЕ/мл до 444 МЕ/мл. В группе включенных в исследование значимого нарастания частоты встречаемости РФ в группах с различными уровнями криокрита (1-4%, 5-9%, $\geq 10\%$) получено не было. Тип II КГМ незначимо чаще встречался у пациентов с высоким ($\geq 10\%$) уровнем криокрита (таблица 39).

Таблица 39 – Частота регистрации ревматоидного фактора и II типа криоглобулинемии в обследованных группах на момент старта ПВТ (n=55)

Показатель	Общая группа n=55	Криокрит 1-4%, n=11	Криокрит 5-9%, n=11	Криокрит ≥ 10%, n=33	Сравнение групп
РФ при 37°C, % (n)	76 (42)	73 (8)	73 (8)	79 (26)	$\chi^2=0,269$ $p=0,874$
РФ при 4°C, % (n)	67 (37)	73 (8)	64 (7)	67 (22)	$\chi^2=0,220$ $p=0,896$
II тип криоглобулинемии, % (n)	15 (8)	0	9 (1)	21 (7)	$\chi^2=3,316$ $p=0,191$

РФ – ревматоидный фактор

Большая часть включённых в исследование пациентов была среднего и пожилого возраста ($M \pm SD(SE) - 56 \pm 12(2)$ лет), женского пола (64%), длительно инфицированные ВГС ($Me (Q25;Q75) - 17(11;21)$ лет). Вирусная нагрузка в 40% случаев не превышала 700000 МЕ/мл. Большая часть пациентов (67%) была инфицирована 1 генотипом, 26% имели сформированную цирротическую трансформацию печени, 13% (7 человек) имели неудачный опыт предшествующей терапии (6 человек интерферонсодержащей, 1 – даклатасвир+асунапревир). Антинуклеарный фактор в титре 1:160-1:1280 был выявлен у 27% обследованных на наличие аутоантител, у 9% были выявлены также антигладкомышечные антитела (таблица 41).

Группы пациентов с низким (1-4%), умеренным (5-9%) и высоким ($\geq 10\%$) уровнем криокрита значимо отличались между собой по уровню АЛАТ и не различались по возрасту, половой структуре, предположительным срокам инфицирования, вирусной нагрузке, степени фиброза (в том числе доле лиц, достигших цирротической трансформации печени), а также доли лиц, имевших в прошлом неудачный опыт ПВТ. Основные демографические, эпидемиологические и клинические характеристики пациентов на старте ПВТ представлены в таблицах 40,41.

Таблица 40 – Основные демографические, эпидемиологические и клинические показатели в группе обследованных пациентов на момент старта пртивовирусной терапии (n=55)

Параметр	Общая группа, n=55	Криокрит 1-4%, n=11	Криокрит 5-9%, n=11	Криокрит ≥ 10%, n=33	Сравнение групп
1	2	3	4	5	6
Возраст, годы, Ме (Q25;Q75) Мин-макс	56(45;66) 30-79	54(44;63) 40-78	57(48;61) 40-71	55(45;69) 30-79	H=0,048 p=0,976*
Пол: муж, % (n) жен, % (n)	36(20) 64(35)	36(4) 64(7)	55(6) 45(5)	30(10) 70(23)	$\chi^2=0,872$ p=0,647
Предположительные сроки инфицирования, годы, Ме (Q25;Q75) Мин-макс	17(11;21) 3-43	16(8;23) 4-38	16(10;24) 4-34	17(11;21) 3-43	H=0,145 p=0,930*
Количество РНК ВГС в плазме, МЕ/мл, Ме (Q25; Q75) Мин-макс	$6,5 \cdot 10^5$ ($2,8 \cdot 10^5$; $1,7 \cdot 10^6$) 2200- $1,0 \cdot 10^7$	$7,0 \cdot 10^5$ ($3,9 \cdot 10^5$; $1,4 \cdot 10^6$) $3,1 \cdot 10^5$ - $2,4 \cdot 10^6$	$1,3 \cdot 10^6$ ($6,1 \cdot 10^5$; $4,1 \cdot 10^6$) $1,3 \cdot 10^5$ - $6,9 \cdot 10^6$	$5,1 \cdot 10^5$ ($1,1 \cdot 10^5$; $1,7 \cdot 10^6$) 2200- $1,0 \cdot 10^7$	H=3,760 p=0,153*
Вирусная нагрузка более 700000 МЕ/мл,% (n)	40(22/50)	46(5/11)	50(5/10)	41(12/29)	$\chi^2=0,236$ p=0,889
Генотипическая структура ВГС, % (n) 1 генотип 2 генотип 3 генотип	67(37) 9(5) 24(13)	64(7) 9(1) 27(3)	45,5(5) 9(1) 45,5(5)	76(25) 9(3) 15(5)	$\chi^2=4,435$ p=0,350
Уровень АЛАТ, МЕ/л, Ме (Q25;Q75), мин-макс	46(25;71) 10-478	56(46;99) 20-190	80(51;123) 40-478	32(21;54) 10-120	H=14,622 p=0,001*
СКФ СКД-ЕРІ (2009), мл/мин/1,73м ² , Ме (Q25;Q75) Мин-макс	79(69;96) 10-115	96(76;105) 49-113	92(72;103) 53-115	75(65;90) 10-114	H=8,316 p=0,016*

Продолжение таблицы 40

1	2	3	4	5	6
Стадия фиброза, % (n)					$\chi^2=3,021$ $p=0,554$
0-1	47(26)	55(6)	36(4)	49(16)	
2	9(5)	9(1)	0	12(4)	
3-4	44(24)	36(4)	64(7)	39(13)	
Наличие цирроза печени, % (n)	26(14)	18(2)	45(5)	21(7)	$\chi^2=2,938$ $p=0,230$
Опыт предшествующей терапии, % (n)	13(7)	18(2)	18(2)	9(3)	$\chi^2=0,982$ $p=0,612$
АНФ % (n/кол-во исследований)	27 (15/47)	20 (2/10)	20 (2/10)	41 (11/27)	$\chi^2=2,275$ $p=0,321$
АМА %	0	0	0	0	-
АГМА % (n/кол-во исследований)	9 (4/47)	10 (1/10)	0 (0/10)	11 (3/27)	-
АПКЖ %	0	0	0	0	-

ВГС – вирус гепатита С, РНК – рибонуклеиновая кислота, АНФ – антинуклеарный фактор, АМА – антимитохондриальные антитела, АГМА – антигладкомышечные антитела, АПКЖ – антитела к обкладочным клеткам желудка, СКФ СКD-EPI (2009) – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКD-EPI (2009). * – критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок с 2 степенями свободы

Преобладающим клиническим проявлением был астено-вегетативный синдром (94% предъявляли жалобы на слабость и 85% на снижение работоспособности), затем следовали артралгии, жалобы на наличие которых предъявляли 75% больных, и васкулит кожи, диагностированный у 62%. Васкулит кожи был в основном умеренной активности, лишь одна женщина страдала изъязвлениями на фоне геморрагических высыпаний в пределах нижних конечностей (рисунки 20А,Б,В).



Рисунок 20А,Б – Кожный васкулит, язвенно-некротическая форма, фото выполнено до начала противовирусной терапии. 20В – Постязвенные изменения

кожи (эпителизация дефекта произошла после курса терапии, в периоде наблюдения ~на 36 неделе). Пациентка не получала дополнительно патогенетической или симптоматической терапии по поводу васкулита кожи

Сорок два процента больных имели лабораторно-инструментально выявленные признаки ХБП (снижения СКФ в течение ≥ 3 месяцев, изменения в анализе мочи ≥ 3 месяцев, сонографически выявленную нефрологическую патологию). Биопсия почек была выполнена 4 больным, у 3 из которых выявлена гибель значительной части нефронов.

Группы пациентов с низким (1-4%), умеренным (5-9%) и высоким ($\geq 10\%$) уровнем криокрита в клиническом аспекте статистически значимо не различались между собой по частоте встречаемости проявлений астеновегетативного синдрома, синдрома Рейно и признаков вовлечения почек в патологический процесс. В то же время были выявлены статистически значимые отличия по частоте встречаемости артралгий, полиневропатии, ксеростомии, кожных проявлений васкулита, триады Мельтцера. Несмотря на то, что по частоте встречаемости ХБП статистической значимой разницы получено не было, уровень СКФ значимо снижался с ростом криокрита (таблица 40). Анализ группы из 11 пациентов с криокритом 1-4% на предмет причины столь высокой встречаемости артралгий показал, что, возможно, у части из них артралгии не были связаны с криоглобулинемией. Так, один пациент страдал тяжёлой формой гемофилии с поражением крупных суставов, один – верифицированным рентгенологически полиостеоартрозом. Однако оба этих пациента имели проявления васкулита низкой активности с поражением кожных покровов, что не позволило исключить их из исследования.

Таблица 41 – Клинические проявления в группе пациентов перед стартом противовирусной терапии (n=55)

Параметр	Общая группа (n=55)	Криокрит 1-4%, n=11	Криокрит 5-9%, n=11	Криокрит $\geq 10\%$, n=33	Сравнение групп
Слабость, % (n)	94 (52)	82 (9)	100 (11)	97 (32)	$\chi^2=4,466$ $p=0,107$
Нарушение работоспособности, % (n)	85 (47)	64 (7)	91 (10)	91 (30)	$\chi^2=5,266$ $p=0,072$
Артралгии, % (n)	75 (41)	92 (9)	46 (5)	82 (27)	$\chi^2=6,132$ $p=0,047$
Кожные проявления васкулита, % (n)	62 (34)	36 (4)	46 (5)	76 (25)	$\chi^2=6,984$ $p=0,030$
Триада Мельтцера, % (n)	40 (22)	9 (1)	9 (1)	61 (20)	$\chi^2=16,141$ $p<0,001$
С-м Рейно, % (n)	15 (8)	0	9 (1)	21 (7)	$\chi^2=3,316$ $p=0,191$
Ксеростомия, % (n)	15 (8)	0	0	24 (8)	$\chi^2=6,241$ $p=0,044$
Полиневропатия, % (n)	44 (24)	9 (1)	36 (4)	58 (19)	$\chi^2=8,181$ $p=0,017$
ХБП*, % (n)	42 (23)	27 (3)	27 (3)	52 (17)	$\chi^2=3,188$ $p=0,203$

*Хроническая болезнь почек подтверждена нефробиопсией в 4 случаях: криоглобулинемический мембранопролиферативный гломерулонефрит 2 случая, тромботическая микроангиопатия – 1 случай, фокально-сегментарный гломерулосклероз – 1 случай. РНК – рибонуклеиновая кислота; ВГС – вирус гепатита С; ПВТ – противовирусная терапия; ХБП – хроническая болезнь почек.

Вирусологическая эффективность терапии

Вирусологическая эффективность терапии была очень хорошей – регистрация УВО12 и УВО24 составила 98% (n=54). Лишь у одной больной из 55 включенных в исследование терапия оказалась вирусологически неэффективной. В одной из публикаций по результатам диссертационного исследования мы подробно описали данную больную: она получала ПВТ препаратами с низким генетическим барьером – даклатасвиром и асунапревиром, на 2 и 4 неделях у нее

сохранялась репликация вируса, прекратившаяся к 8 неделе ПВТ. Однако, на 20 неделе репликация возобновилась (зафиксирован вирусологический прорыв). Плазма крови пациентки была исследована на наличие мутаций к использованным препаратам, определены мутации D168E и L31V, вызывающие устойчивость к асунапревиру (блокатор белка NS3) и даклтасвиру (блокатор белка NS5A), соответственно. Мутаций к блокаторам NS5B не зафиксировано [19]. Таким образом, УВО12 зарегистрирован на схеме даклтасвир + асунапревир в 75% (1/3), на всех остальных использованных в исследовании схемах в 100%.

Отмечена хорошая безопасность и переносимость ПВТ ПППД во всех использованных режимах. Не было зафиксировано прекращения терапии, серьезных нежелательных явлений. Все пациенты были очень привержены и не допускали перерывов в приеме препаратов. Три человека в течение исследования один-два раза забывали принять препарат своевременно, однако возобновляли его прием в течение ближайших 12 часов.

Клиническая эффективность терапии

Клиническая эффективность терапии была в целом также хорошей: полного или частичного клинического ответа к концу ПВТ достигли 53 человека (96%), при этом 25 человек (45%) достигли полного клинического ответа. Все достигшие полного клинического ответа пациенты страдали КГМ III типа. Достижение полного клинического ответа имело обратную сильную корреляцию с цифрами криокрита на старте ПВТ по данным двухсторонней ранговой корреляции Спирмена ($r=-0,631$, $p<0,001$). Наибольшее количество лиц, достигших полного клинического ответа, наблюдалось в группе с низким (1-4%) уровнем криокрита – 91% (10/11), наименьшее - среди больных с высокими ($\geq 10\%$) цифрами криокрита – 21% (7/33) (таблица 42). Двадцать пациентов (36%) достигли частичного клинического ответа разной степени. Два человека (4%) клинического ответа не достигли, оба пациента из группы с исходным криокритом $\geq 10\%$. Отсутствие клинического ответа связано с тяжёлыми морфологически верифицированными

заболеваниями нефрологического профиля у данных больных и исходно плохим клиническим прогнозом:

– больной Т., мужчина, 37 лет, диагноз: ХГС, 1a генотип с умеренной гистологической активностью (ИГА 7 баллов, А2 по Metavir), с низкой стадией фиброза (1 стадия по данным биопсии печени) с внепеченочными проявлениями (смешанная КГМ III типа с высоким криокритом (30%), астено-вегетативный синдром, артралгии, васкулит с поражением печени (выраженные альтеративно-пролиферативные изменения эндотелия мелких сосудов печени), повреждение почек – тромботическая микроангиопатия, нефротический и нефритический синдромы, ХБП С4А3, азотемия, дизэлектролитемия, вторичная гиперурикемия, вторичная анемия легкой степени, вторичная злокачественная артериальная гипертензия). Анемнестически пациент в прошлом употреблял опиаты в/в, за два года до обращения в «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» проходил лечение в нефрологическом стационаре города в связи с впервые выявленной и стремительно прогрессирующей патологией почек, где были впервые выявлены криоглобулины и гистологическая картина острой и хронической тромботической микроангиопатии: повреждение эндотелия сосудов почек в виде выраженного диффузного эндотелиоза, тяжелого артериоло-артериосклероза с тотальной и субтотальной обтурацией просвета сосудов, полного склероза гломерул не было, сегментарный составил 11%, отмечено выраженное повреждение тубуло-интестинция, которое достигло 50%, и представляло собой умеренный диффузный тубуло-интерстициальный нефрит с «лимфоцитарным» тубулитом. Пациенту была назначена ПВТ пегилированным интерфероном альфа-2а без включения в схему рибавирина из-за выраженного снижения СКФ. Однако в скором времени, из-за развития нежелательных явлений, терапия была прекращена. В настоящем исследовании больной получал фиксированную комбинацию препаратов Дасабувир;Омбитасвир+Паритапревир+Ритонавир, а также 6 лекарственных препаратов для коррекции осложнений нефрологической патологии (все сочетались с назначенной схемой ПВТ). У пациента были получены

непосредственный вирусологический и частичный иммунологический ответы к концу терапии. Однако, к сожалению, функция почек на фоне проведения ПВТ продолжала ухудшаться: снижалась СКФ и нарастала потеря белка с мочой.

– больной Г., мужчина, 66 лет, диагноз: ХГС, 1b генотип с умеренной гистологической активностью (ИГА 12 баллов, А2 по Metavir), низкой стадией фиброза (1 стадия по данным биопсии печени) с внепеченочными проявлениями (смешанная КГМ II типа с наличием моноклонального компонента IgMκ и высоким криокритом (23%), астено-вегетативный синдром, васкулит с поражением кожи (геморрагический васкулит, активность I), печени (альтеративно-пролиферативный васкулит), повреждение почек – фокально-сегментарный гломерулосклероз «верхушечный» тип, нефротический и нефритический синдромы, ХБП С2А4 (суточная потеря белка до 16 г/сутки), вторичная злокачественная артериальная гипертензия). За полгода до обращения к инфекционисту появились отёки на нижних конечностях, был госпитализирован в нефрологический стационар, где и выявлен впервые хронический гепатит С, впервые выявлена КГМ (на тот момент III типа (!)), а также проведена нефробиопсия, которая показала: 16,67% полностью склерозированных клубочков и 16,67% клубочков с сегментарным склерозом («верхушечный» тип), наличие пенистых клеток в просвете капиллярных петель, отсутствие каких-либо отложений на и внутри базальной мембраны, отсутствие полулуний, незначительный тубуло-интерстициальный фиброз, единичные микротромбы в капиллярах клубочков, в клетках нефротелия иммуногистохимически отмечена очаговая экспрессия NS3-протеина ВГС. В настоящем исследовании больной получал фиксированную комбинацию препаратов Дасабувир; Омбитасвир+Паритапревир+Ритонавир, а также лозартан калия и спиронолактон. У пациента были получены непосредственный вирусологический и частичный иммунологический ответы к концу терапии. Однако, к сожалению, функция почек на фоне проведения ПВТ не улучшилась: сохранялась протеинурия на нефротическом уровне, снизился уровень СКФ до стадии ХБП С3а.

Таблица 42 – 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			Сравнение групп с разным криокритом
		1-4% (n=11)	5-9% (n=11)	≥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 для связанных выборок: старт – 12 нед – 24 нед	0,001	1,0	0,368	0,002	

ПВТ – противовирусная терапия

В период последующего наблюдения частота достижения полного клинического ответа среди всех пациентов к 12 неделе осталась на прежнем уровне – 45% (n=25/55), к 24 неделе наблюдения возросла до 58% (n=32/55) (p критерия Q Кокрена для связанных выборок 0,001). Анализ групп с исходно разными цифрами криокрита, показал статистически незначимое увеличение в динамике процента лиц, достигших полного клинического ответа в группах с исходными цифрами криокрита 1-4%, 5-9%, и статистически значимое увеличение в группе $\geq 10\%$ (таблица 42).

Состояние двух человек, которые не достигли полного или частичного клинического ответа к моменту завершения ПВТ, продолжило ухудшаться. В результате чего пациенту Т. (с поражением почек в виде тромботической микроангиопатии) на 16 неделе наблюдения была начата постоянная заместительная терапия методом хронического гемодиализа, пациенту Г. (с поражением почек в виде фокально-сегментарного гломерулосклероза) на 14

неделе наблюдения в связи с сохраняющейся высокой потерей белка через почки (15 г/сутки) была начата патогенетическая терапия преднизолоном в расчете 1 мг/кг и циклоспорином в дозе 150 мг/сутки. На фоне патогенетической терапии у пациента на 25 неделе наблюдения произошла тромбоэмболия мелких ветвей лёгочной артерии, развилась 2-х сторонняя пневмония, пациента спасти не удалось – наступил летальный исход.

Оставшиеся 36% (n=20/55) больных продолжали оставаться в группе больных с частичным клиническим ответом. В большинстве случаев причиной этому было отсутствие полной нормализации показателей по нефрологической патологии и/или наличие периодических кожных геморрагических необильных высыпаний и/или сохраняющиеся проявления полиневропатии.

Следует отметить, что через год после завершения терапии умерла от полиорганной недостаточности на фоне новой коронавирусной инфекции пациентка с ВИЧ-инфекцией, которая была взята на ПВТ с криокритом 21%, РФ при 37С° — 23 МЕ/Мл, при 4С° — 23 МЕ/мл, клиническими проявлениями васкулита кожных покровов лёгкой степени, выраженным фиброзом печени на старте ПВТ. В ходе терапии пациентка достигла частичных иммунологического и клинического ответов, к моменту завершения терапии (пациентка получала схему асунапревир+даклатасвир, курс терапии длился 24 недели) чувствовала себя хорошо. Однако коронавирусная инфекция сопровождалась тяжелым поражением легких и развитием полиорганной недостаточности, которые повлекли смерть пациентки.

Стадия фиброза была повторно оценена через 24 недели после завершения терапии методом фиброэластометрии у всех включенных в исследование пациентов. В большинстве случаев произошло снижение стадии фиброза как минимум на одну стадию по Metavir, у некоторых пациентов с циррозом печени и исходно высокими показателями плотности в кПа стадия фиброза не поменялась, но была положительная динамика по снижению кПа (рисунок 21).

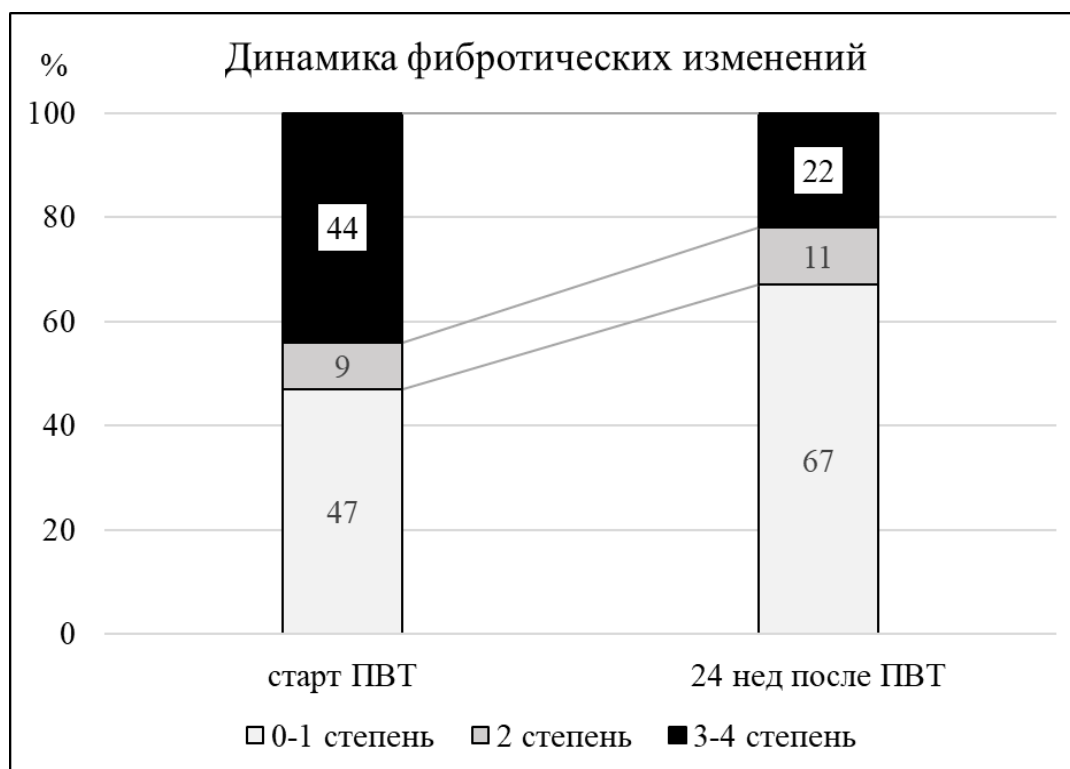


Рисунок 21 – Распределение пациентов по степени фиброза на старте терапии и через 24 недели после завершения ПВТ, р критерия знаковых рангов Вилкоксона $<0,001$ (n=55)

Иммунологическая эффективность терапии

Иммунологический ответ (полный или частичный) достигли 53 человека, что составило 96%. Полный иммунологический ответ (купирование криоглобулинемии и нормализация уровня РФ, отсутствие моноклонального компонента) к моменту завершения терапии достигли 23% (n=12/52) пациентов. Достижение полного иммунологического ответа имело умеренную обратную корреляцию с цифрами криокрита на старте ПВТ ($r = -0,423$, $p = 0,002$) по данным двухсторонней ранговой корреляции Спирмена. Так же, как и в случае полного клинического ответа, наименьшее количество лиц, достигших полного иммунологического ответа, наблюдалось в группе пациентов с исходно высокими ($\geq 10\%$) цифрами криокрита – 6% (n=2/32) (таблица 44). Снижение криокрита у двух больных (4% (n=2/52)) произошло на фоне нарастания количества РФ, в связи с чем было классифицировано как отсутствие иммунологического ответа (данные больные достигли непосредственного вирусологического ответа и

частичного клинического ответа). Оба пациента были из группы с исходно высокими уровнями криокрита. Остальные пациенты достигли частичного иммунологического ответа (снижения стартовых показателей разной степени).

В период последующего за курсом ПВТ наблюдения частота достижения полного иммунологического ответа среди всех пациентов значимо возросла и составила: 33% (n=18/55) к 12 неделе наблюдения, 42% (n=23/55) к 24 неделе наблюдения (р критерия Q Кокрена для связанных выборок 0,013). Анализ групп с исходно разными цифрами криокрита с использованием Q Кокрена для связанных выборок показал незначимое увеличение процента лиц, достигших полного иммунологического ответа, в группах с низким и умеренным криокритом и значимое в группе с высоким криокритом в динамике наблюдения (таблица 43).

Таблица 43 – 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			Сравнение групп с разным криокритом
		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
р значение критерия Q Кокрена для связанных выборок: старт – 12 нед – 24 нед	0,013	0,097	0,264	0,010	

ПВТ – противовирусная терапия

Следует отметить, что несколько человек после первоначальной элиминации криоглобулинов и РФ в последующем вновь демонстрировали появление незначительного количества РФ. Одна женщина имела возврат криоглобулинов в незначительном количестве. Одна женщина – снижение

криокрита к моменту завершения ПВТ, продолжившееся снижение криокрита к 12 неделе наблюдения и незначительный рост к 24 неделе наблюдения (старт – завершение – 12 неделя – 24 неделя: 70% – 60% – 51% – 66,5%) при нарастании активности РФ к концу терапии в сравнении со стартовым показателем и дальнейшей постоянной положительной динамикой по снижению РФ при 37°C (старт – завершение – 12 неделя – 24 неделя: 113 МЕ/мл – 319 МЕ/мл – 142 МЕ/мл – 92,9 МЕ/мл) и отсутствии РФ при 4С° исходно и в динамике. Криоглобулины и РФ не всегда исчезали одновременно, в большинстве случаев первыми переставали детектироваться криоглобулины, затем РФ.

Динамика распределения пациентов по наличию и уровням криокрита представлена в таблице 44 и на рисунке 22. Динамика основных исследованных иммунологических показателей в ходе исследования представлена в таблице 44.

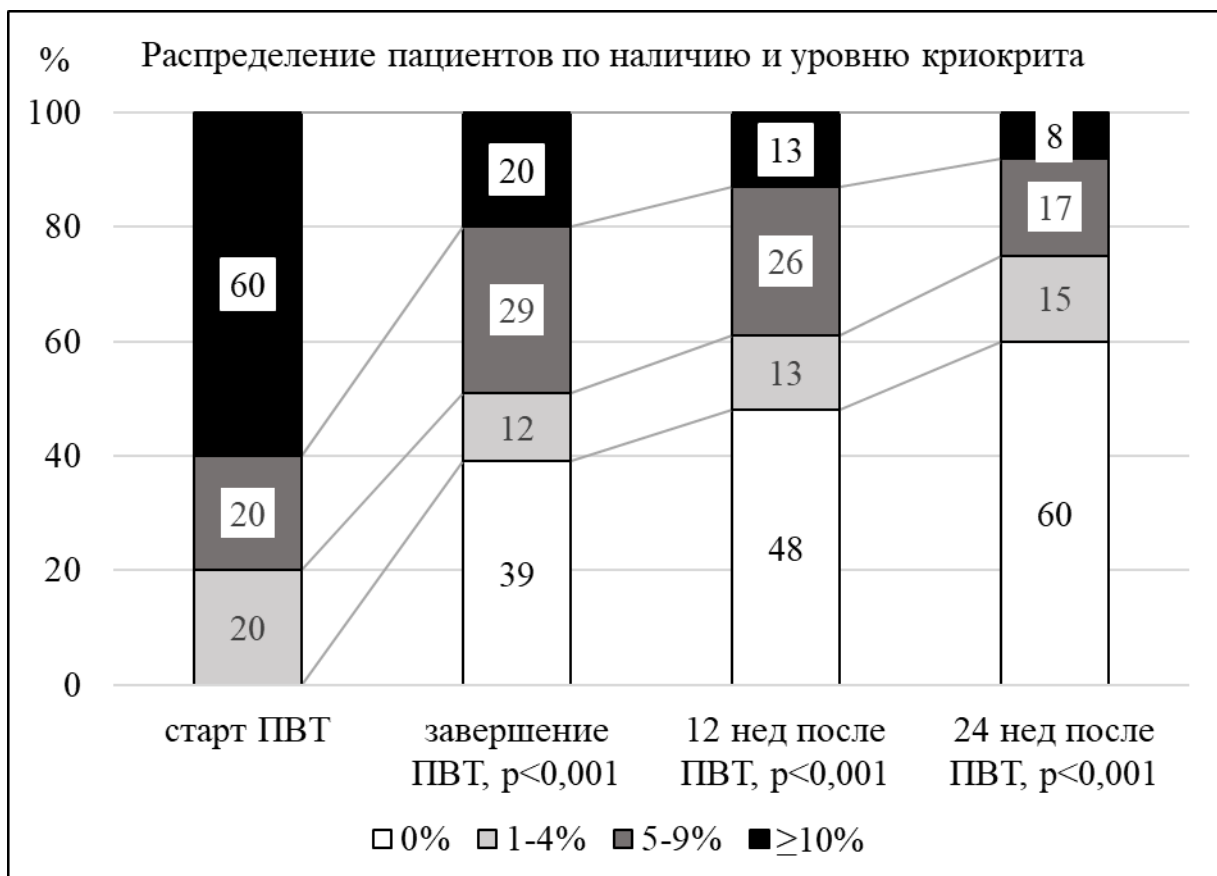


Рисунок 22 – Динамика распределения пациентов по наличию криоглобулинов и уровню криокрита, приведено значение p критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок (в сравнении со стартом ПВТ), n=55

Таблица 44 – Динамика основных иммунологических показателей в группе обследованных пациентов (n=55)

Показатель	Временные точки			
	старт ПВТ n=55	завершение ПВТ n=51	период наблюдения	
			12 нед n=55	24 нед n=55
Наличие криоглобулинов, % (n)	55 (100)	65(33) p<0,001*	53(29) p<0,001*	46(25) p<0,001*
Криокрит, %, Ме(Q25;Q75), Мин-макс	10 (6;25) 2-70	5(0;9) 0-60 p<0,001**	2(0;6) 0-51 p<0,001**	0(0;6) 0-67 p<0,001**
Распределение по уровням криокрита: 0, % (n) 1-4%, % (n) 5-9%, % (n) ≥ 10 %, % (n)	0 20 (11) 20 (11) 60 (33)	39 (20) 12 (6) 29 (15) 20 (10) p<0,001***	48 (26) 13 (7) 26 (14) 13 (7) p<0,001***	60 (29) 15 (7) 17 (8) 8 (4) p<0,001***
Повышение количества РФ при 37°C, % (n)	76 (42)	61 (31) p=0,039*	44 (24) p<0,001*	40 (22) p<0,001*
РФ при 37°C, МЕ/мл, Ме(Q25;Q75), Мин-макс	50(20;146) 0-1980	26(0;78) 0-1200 p<0,001**	0(0;79) 0-747 p=0,001**	0(0;27) 0-330 p<0,001**
Повышение количества РФ при 4°C, % (n)	67 (37)	51 (26) p=0,065*	44 (24) p<0,001*	38 (21) p<0,001*
РФ при 4°C, МЕ/мл, Ме(Q25;Q75), Мин-макс	31(0;91) 0-444	20(0;58) 0-490 p=0,013**	0(0;53) 0-360 p<0,001**	0(0;20) 0-132 p<0,001**
АНФ, % (n)	32 (15/47)	20 (9/45) p=0,250*	16 (7/45) p=0,063*	8 (4/52) p=0,001*
АМА, %	0	0	0	0
АГМА, % (n)	9 (4/47)	0	0	0
АПКЖ, %	0	0	0	0
СКФ СКД-ЕРІ (2009), мл/мин/1,73м ² , Ме(Q25;Q75), мин-макс	79(69;96) 10-115	82(69;94) 12-114 p=0,985**	88(74;100) 7-120 p=0,244**	83(72;98) 6-115 p=0,707**

ПВТ – противовирусная терапия; РФ – ревматоидный фактор; АНФ – антинуклеарный фактор; АМА – антимитохондриальные антитела; АГМА –

антигладкомышечные антитела; АПКЖ – антитела к обкладочным клеткам желудка; СКФ СКD-EPI (2009) – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКФ СКD-EPI (2009). * p-value критерия МакНемара для связанных выборок (в сравнении со стартом ПВТ), ** p-value критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок (в сравнении со стартом ПВТ), *** p-value критерия знаков (G-критерий) для сравнения связанных выборок, содержащих порядковые переменные (в сравнении со стартом ПВТ)

Криоглобулинемия II типа среди больных в данной выборке исходно была у 7 человек. Среди них две больные (обе с IgMκ) элиминировали IgMκ к 8 недели ПВТ и к 12 недели наблюдения, соответственно. Однако у одной из них IgMκ появился на 48 неделе повторно, более того, присоединился моноклональный IgMλ, таким образом, пациентка стала демонстрировать IIb тип криоглобулинемии. Один мужчина умер на 25 неделе наблюдения от двусторонней пневмонии на фоне тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, в данном исследовании он подробно описан в разделе клинического ответа. На момент смерти у него сохранялась КГМ и IgMκ, однако количество криоглобулинов и РФ было меньше, чем на старте терапии (т.е. был частичный иммунологический ответ). Ещё несколько человек (n=4) имели после первоначального снижения нарастание в динамике моноклонального компонента. В первом случае стартовый показатель (1,72 г/л) повысился (2,84 г/л) к завершению этиотропной терапии и снизился (0,93 г/л) через 24 наблюдательного периода, затем на 48 неделе вновь повысился (5,33 г/л). При этом криокрит стабильно постоянно снижался (с исходных 27% до 5,6% к 48 неделе наблюдательного периода). Во втором случае моноклональный компонент составлял 2,26 г/л на старте, 1,26 г/л по завершению ПВТ и затем 1,53 г/л к 12 неделя наблюдения. Как и в первом случае, синтез увеличился к концу периода наблюдения (24 неделя) и составил 5,97 г/л при элиминации криоглобулинов к 12 недели наблюдения (7% на старте → 6% в момент завершения ПВТ → 0% на 12 неделе наблюдения). В третьем случае моноклональный компонент (IgM κappa)

на старте составлял 3,22 г/л, затем снизился до 2,98 г/л к моменту завершения терапии, к 12 неделе наблюдения составлял 3,75 г/л, а к 24 неделе 3,35 г/л. В четвертом случае моноклональный компонент ((IgM каппа/IgG лямбда) также вначале снизился к моменту завершения ПВТ, затем вырос к 12 неделе терапии, причем IgM каппа при этом не превысил стартовые значения, а IgG лямбда превысил. Все пациенты с сохраняющимся моноклональным компонентом проконсультированы гематологом, который избрал наблюдательную тактику. Также была пациентка, у которой на старте и через 12 недель после завершения ПВТ моноклонального компонента не было, а через 2 года после завершения терапии появился IgMκ в количестве 0,24 г/л (при этом у пациентки не было полной элиминации криоглобулинов и РФ в течение всего периода лечения и последующего наблюдения, была отмечена лишь частичная иммунологическая ремиссия).

Антинуклеарный фактор к 24 недели выявлялся только у пациентов, у которых исходный титр был 1:640-1:1280

Клинические примеры №2,3,4

Наиболее ярко эффективность (вирусологическая, клиническая и иммунологическая) и безопасность ПВТ ПППД хронической ВГС инфекции с развитием внепеченочных проявлений представлены в клинических примерах:

Клинический пример №2.

Противовирусная терапия и последующее динамическое наблюдение больной хронической ВГС-инфекцией с внепеченочными проявлениями (КГМ Па типа с наличием моноклонального компонента IgMκ, криоглобулинемическим васкулитом с поражением сосудов кожи, печени (альтеративно-пролиферативный васкулит), почек (мембранопротролиферативный гломерулонефрит III типа)).

Больная З., 1977 г/р (39 лет). Впервые ХГС выявлен в 27 лет во время обследования в I триместре беременности. Анамнез заражения выяснить не

удалось, наркотики пациентка не употребляла, гемотрансфузий не получала, из оперативных вмешательств были выполнены аппендектомия и медицинский аборт, острого гепатита не фиксировалось, половой партнер HCVAb не имел. После родов больная начала отмечать эпизоды произвольно разрешавшейся необильной геморрагической сыпи на нижних конечностях. С 30-ти летнего возраста высыпания стали регулярными, более обильными по количеству и начали оставлять за собой гиперпигментацию. В 37 лет васкулит перешёл в язвенно-некротическую форму – появились мелкие изъязвления в области голеней, по поводу которых пациентка лечилась симптоматически у хирурга по месту жительства. Язвы зарубцевались, однако через 2 месяца после авиаперелета больная заметила макрогематурию (спонтанно разрешившуюся через 1,5 недели). А ещё через 3 месяца повысилось артериальное давление, систолическое давление стало составлять 160 мм рт.ст. с подъёмами до 200 мм рт.ст., лабораторно была зафиксирована микрогематурия (40-50 клеток в п/зр). По поводу чего была направлена в нефрологический стационар. Следует отметить, что весь этот период пациентка наблюдалась участковым инфекционистом, однако никакого обследования помимо определения уровня трансаминаз, которые были в пределах нормальных значений, не получала. В нефрологическом стационаре пациентке была осуществлена нефробиопсия (рисунки 23,24), которая показала мембранопролиферативный криоглобулинемический гломерулонефрит III типа: клубочки имели резкое увеличение размеров, дольчатость, выраженную гиперклеточность мезангиального матрикса и просветов капилляров, обилие «псевдотромбов» в просвете микрососудов, диффузное удвоение контура базальной мембраны гломерул. В нефробиоптате не было зафиксировано полностью склерозированных гломерул, однако сегментарный склероз составил 40%, не было выявлено тубуло-интерстициального фиброза и атрофии канальцев почек. С целью определения иммунной составляющей патологических изменений была выполнена нРИФ. Были выявлены многочисленный иммунные отложения в субэндотелиальном и субэпителиальном пространстве клубочков, в

«псевдотромбах» в мезангиальном матриксе: IgG(3+), IgM(4+), C1q(+), C3(+), легкая цепь κ(4+), незначительное количество легкой цепи λ(+/-).

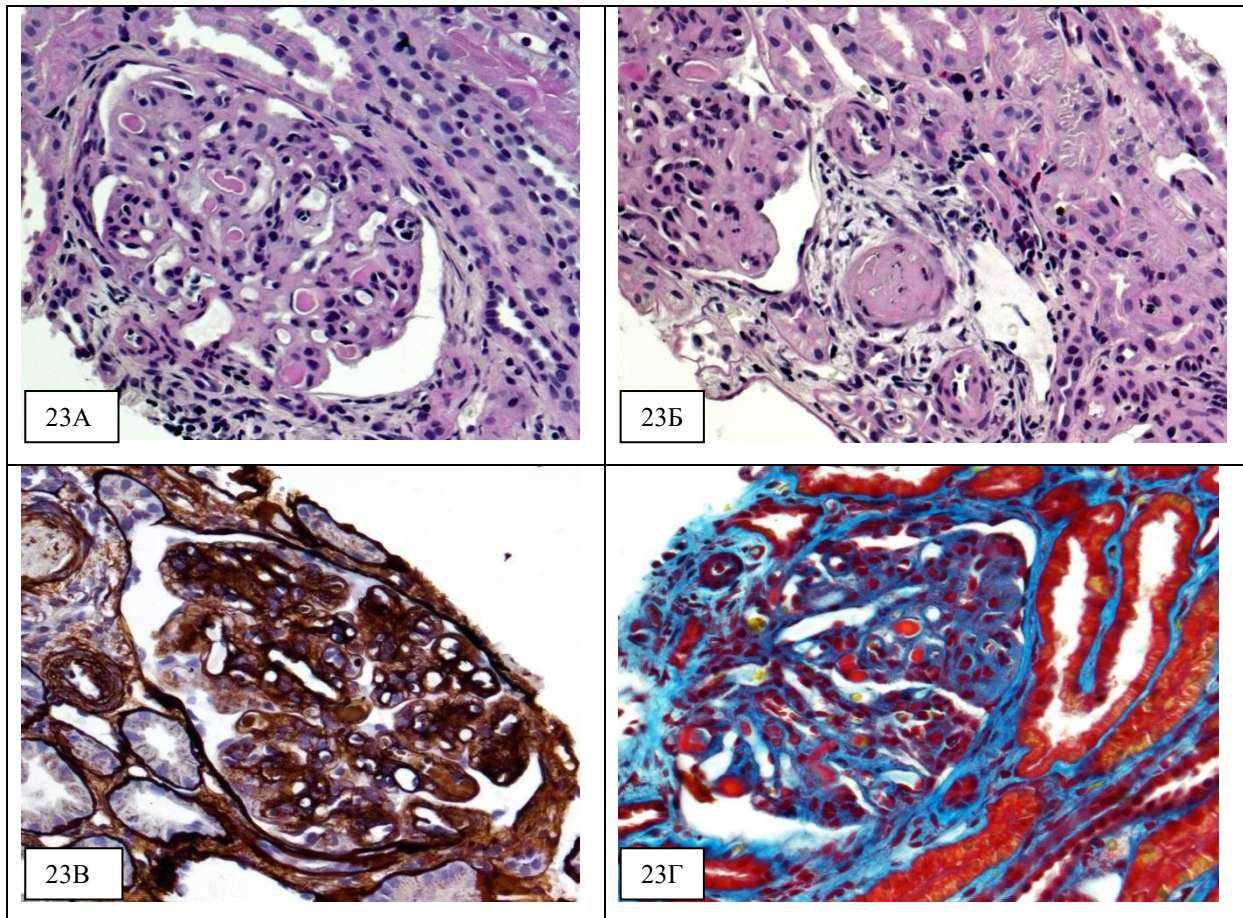


Рисунок 23 – А) Увеличенный в размерах клубочек, с выраженной мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, представленной преимущественно нейтрофильными лейкоцитами с очаговым кариорексисом. Утолщение стенки капилляров клубочка за счет субэндотелиальных PAS-позитивных депозитов, с формированием в просветах капилляров многочисленных PAS-позитивных «псевдотромбов». Окраска PAS-реакция. Световая микроскопия; увеличение x200.

Б) Незначительное утолщение стенок артериол за счет гипертрофии мышечного слоя, просвет одной из артериол обтурирован PAS-слабопозитивным «псевдотромбом». Окраска PAS-реакция. Световая микроскопия; увеличение x200.

В) Увеличенная гломерулла с мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, с резким утолщением капиллярной стенки. Гломерулярная базальная мембрана с отчетливым удвоением контура; в пространстве между контурами многочисленные мононуклеары. В просветах капилляров умеренно импрегнированные солями серебра «псевдотромбы». Просвет одной из прилежащих артериол обтурирован «псевдотромбом», не импрегнированным солями серебра. Окраска импрегнация солями серебра по Джонсу. Световая микроскопия; увеличение x200.

Г) Резко увеличенный клубочек с фуксинофильными субэндотелиальными депозитами, с их протрузией в просвет капилляров и формированием многочисленных фуксинофильных «псевдотромбов». Модифицированная окраска трихромом по Массону. Световая микроскопия; увеличение x200.

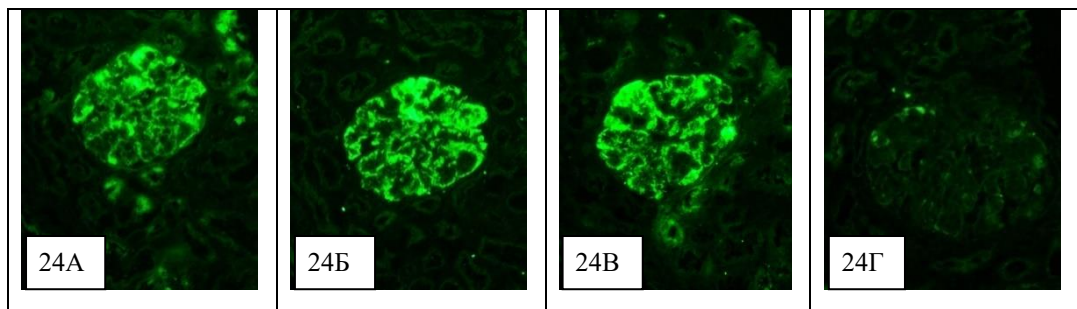


Рисунок 24 – Субэндотелиальная, мезангиальная и сегментарная субэпителиальная гранулярная массивная сливная экспрессия: А) IgG (3+) (Б) IgM (4+); В) легкой цепи κ (4+). Г) Рестрикция (следовая экспрессия) легкой цепи λ(+/-). Иммунофлюоресцентная микроскопия (свежезамороженные срезы); увеличение x200.

Комплексное обследование показало наличие смешанной криоглобулинемии Па типа с синтезом IgMκ, резкое снижение функции паренхимы почек (сцинтиграфия почек), снижение СКФ СКД-ЕРІ (2009) до 60 мл/мин, потерю белка через почки на уровне 2,2-2,71 г/л, эритроцитурию, железодефицитную анемию II степени (гемоглобин в общем анализе крови 82 г/л,

железо сыворотки 5,9 мкмоль/л), белково-энергетическую недостаточность (общий белок сыворотки 49 г/л, альбумин 27,1 г/л). При этом отмечалось небольшое превышение нормы АСАТ (45,3 МЕ/л), нормальные значения АЛАТ, ЩФ, билирубина, мочевины, калия, натрия, хлоридов, холестерина, отсутствие антител к ДНК, антинейтрофильных цитоплазматических антител. Пациентке назначили гипотензивную терапию и рекомендовали срочную консультацию инфекциониста, поскольку ситуацию правильно расценили как внепеченочное проявление ВГС-инфекции.

При обращении к инфекционисту пациентка жаловалась на геморрагическую сыпь на нижних конечностях с ежедневными подсыпаниями после минимальных физических нагрузок (передвижение по квартире, уборка, нахождении на ногах более 30 минут), слабость, артралгии умеренной выраженности, наличие эпизодов макрогематурии. Больная была в удовлетворительном состоянии, весила 66 кг при росте 158 см. На фоне небольшой бледности кожи отмечались геморрагические высыпания на 2 балла, диаметром 2-5 мм на нижних конечностях, гиперпигментация голеней и тыльной поверхности стоп (рисунок 25).

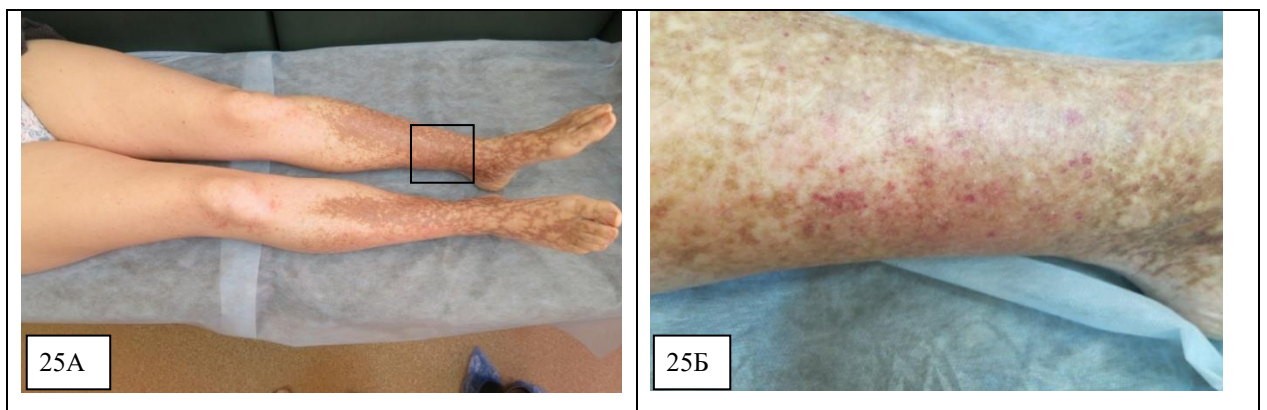


Рисунок 25А,Б – коричневая гиперпигментация голеней и стоп, свежие геморрагические высыпания (темно-розового цвета). Фотография выполнена перед началом этиотропной терапии ВГС-инфекции

Систолическое АД на фоне гипотензивной терапии было 140 мм рт.ст., диастолическое – 80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений – 76 уд. в мин.

Сонографически диффузные изменения печени, размеры внутренних органов брюшной полости не изменены.

Лабораторные данные представлены в таблице 45.

Выполнено вирусологическое дообследование – 1b генотип ВГС, 471000 МЕ ВГС в мл плазмы, текущей ВГВ инфекции, ВИЧ-инфекции не выявлено. Криокрит составил 32% с повышенным количеством РФ, наличием парапротеина IgMκ. Неорганоспецифические аутоантитела отсутствовали (АНФ, АМА, АГМА, LKM-1, АКПЖ, антитела к двухспиральной ДНК класса IgG, антитела к нуклеосомам класса IgG). Биопсия печени показала хронический вирусный гепатит со слабой гистологической активностью (ИГА R.G.Knodell 8 баллов, по Metavir A1), распространённые альтеративно-пролиферативные изменения билиарного эпителия без формирования дуктопии (вероятно, вторичные, в структуре вирусного гепатита), неравномерно выраженные явления нетяжёлого фиброза (1 балл по R.G.Knodell, по Metavir F1). Распространённые альтеративно-пролиферативные изменения артерий портальных трактов (рисунок 26).

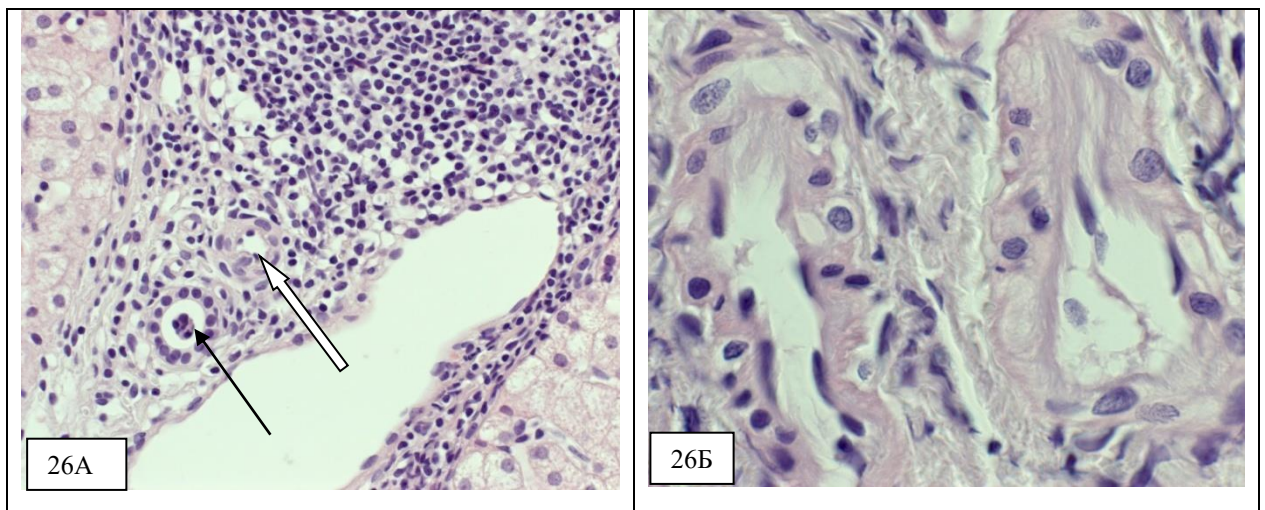


Рисунок 26 А) Обильная инфильтрация стромы расширенного портального тракта лимфоцитами. Десквамация клеток билиарного эпителия в просвет желчного протока (черная стрелка). Альтеративно-пролиферативные изменения стенки артерии (белая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Световая микроскопия; увеличение x200. Б) Извитость артерии портального тракта, утолщение стенок за счет отека, выраженной гиперплазии клеток меди, тяжелые

альтеративно-пролиферативные изменения эндотелиальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Световая микроскопия; увеличение x1000

На основании полученных данных больной был поставлен диагноз:

Хронический гепатит С 1b генотип, низкая вирусная нагрузка, слабая гистологическая активность процесса в печени (ИГА 8 баллов), фиброз 1 стадии (по данным биопсии печени), с внепеченочными проявлениями (смешанная КГМ IIa типа с активностью IgMк, криоглобулинемический геморрагический васкулит с поражением сосудов кожи (васкулит, активность II), суставов (артралгии), печени (альтеративно-пролиферативный васкулит), почек (мембранопролиферативный гломерулонефрит III типа, ХБП II ст, вторичная артериальная гипертензия 2 ст, вторичная железодефицитная анемия 2 ст))

Пациентке была модифицирована антигипертензивная терапия в целях лучшей совместимости с ПВТ (амлодипин и периндоприл (5+5 мг) заменён на фозиноприл 10 мг) и начата этиотропная терапия хронической ВГС-инфекции фиксированной схемой Дасабувир;Омбитасвир+Паритапревир+Ритонавир. Дополнительно для коррекции анемии назначен железа протеин сукцинат 800 мг/сут, фолиевая кислота 4 мг/сут и аскорбиновая кислота 100 мг/сут.

Больная переносила ПВТ очень хорошо. В первые 4 недели терапии отмечала лёгкий зуд кожи по ночам, который по данным лабораторных исследований сочетался с подъёмом уровня ЩФ до 2 норм и нормальными показателями билирубина и ГГТП. Со второго месяца терапии зуд прекратился и уровень ЩФ нормализовался.

Вирусологический ответ: пациентка достигла авиремии ко второй неделе ПВТ, непосредственного вирусологического ответа к моменту завершения терапии, в последующем достигла УВО 12 и УВО 24, а через 2 года после завершения терапии зафиксирован длительный вирусологический ответ.

Клинический ответ: пациентка к моменту завершения терапии достигла частичного клинического ответа (уменьшились слабость, боли в суставах, частота и обильность высыпаний, со стороны почек – СКФ СКD-EPI (2009)

восстановилась до 98 мл/мин/1,73м², протеинурия купировалась, микроэритроцитурия снизилась до 105 эритроцитов в п/зр). Также увеличился уровень гемоглобина до 109 г/л. К 12 неделе терапии жалобы сохранялись прежние, СКФ СКD-EPI (2009) увеличилась до 120 мл/мин/1,73м², протеинурия отсутствовала, микроэритроцитурия составляла 81 эритроцит в п/зр, уровень гемоглобина крови составил 117 г/л. К 24 недели наблюдения сохранялся частичный клинический ответ: слабость отсутствовала, боли в суставах сохранялись на минимальном уровне, свежие высыпания появлялись крайне редко, СКФ СКD-EPI (2009) была 84 мл/мин/1,73м², протеинурия отсутствовала, микроэритроцитурия – 112 эритроцитов в п/зр. В последующем, после 48 недель наблюдения был достигнут практически полный клинический ответ: отсутствие слабости, кожных высыпаний, артралгий, со стороны функции почек – минимальная микрогематурия (таблица 45). Следует отметить, что по данным нефробиопсии, у пациентки не было полностью склерозированных клубочков (был выявлен сегментарный склероз 40% гломерул), атрофии канальцев и интерстициального фиброза, что явилось благоприятным фактором. Вероятно, с этими исходными обстоятельствами связан достаточно хороший нефрологический клинический ответ у представленной пациентки. Рисунки 27А,Б показывают отсутствие свежих геморрагических высыпаний и значительную редукцию коричневой гиперпигментации кожи через 144 недели (3 года) после завершения ПВТ.

Иммунологический ответ: пациентка достигла частичного иммунологического ответа к моменту завершения терапии и полного через 96 недель после завершения терапии (таблица 45).

Таблица 45 – Данные лабораторных методов обследования в динамике в период противовирусной терапии и последующем периоде наблюдения

Показатель	Данные при обращении	ПВТ		Наблюдение после ПВТ, недели							
		старт	завершение	4	12	24	48	72	96	120	144
Креатинин, мкмоль/л	90,91	84	68	70	48	83,6	57	59	59	62	54
СКФ СКD-EPI (2009), мл/мин/1,73м ²	69	76	98	95	120	77	112	110	110	107	112
Криоглобулины, (%)	32	27	9	18	8	6	3	4	0	0	0
РФ 37°С, МЕ/мл (N<20)	125	77	61	62	29	49	40	35	<20	<20	<20
РФ 4°С, МЕ/мл (N<20)	<20	<20	58	<20	<20	<20	<20	24	<20	<20	<20
Парапротеин IgMкаппа, г/л	2,0	НД	3,02	1,53	0	0	0	0	0	0	0
Протеинурия, г/л (N<0,1)	5,0	1,12	0	<0,1	0	0	0	0	0	0	0
Эритроцитурия, кл/мкл (N 0-11)	1221	1182	105	56	81	112	33	27	58	56	30

АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АСАТ – аспартатаминотрансфераза, ВГС – вирус гепатита С, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, МЕ – международная единица, НД – нет данных, ПВТ – противовирусная терапия, РНК – рибонуклеиновая кислота, РФ – ревматоидный фактор, СКФ СКD-EPI – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI (2009), СОЭ – скорость оседания эритроцитов, ЩФ – щелочная фосфатаза

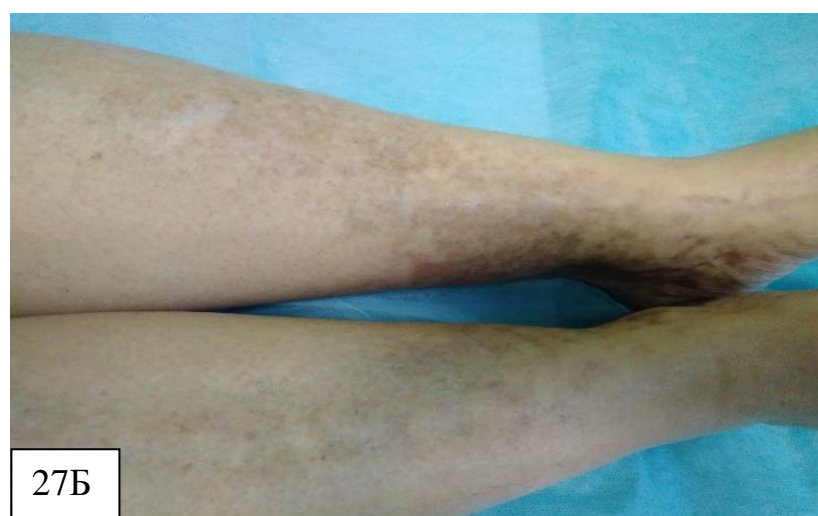


Рисунок 27 А,Б – Состояние через 3 года после противовирусной терапии. Коричневая гиперпигментация голеней значительно уменьшилась, свежих геморрагических высыпаний нет

В продемонстрированном клиническом примере на фоне вирусологически эффективной и перенесенной на хорошем уровне этиотропной терапии ПППД видны частичные клинический и иммунологический ответы: прекратился синтез криоглобулинов, РФ и парапротеина IgMκ, как следствие купировался васкулит кожи и произошло значительное улучшение функции почек, проявившиеся нормализацией СКФ, редукцией протеинурии субнефротического уровня и значимым снижением микроэритроцитурии.

Клинический пример № 3

Противовирусная терапия и последующее динамическое наблюдение больной хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями (криоглобулинемией II типа, криоглобулинемическим васкулитом с поражением сосудов кожи (геморрагический васкулит, активность I), суставов (артралгии), ксерофтальмией, ксеростомией, синдромом Рейно I стадии).

Пациентка У., 1965 г/р (54 года). Перенесла острый парентеральный гепатит в 1975г (после оперативного вмешательства). В 1985г перенесла острый гепатит А. Кожные геморрагические высыпания впервые появились в 2007г, боли в пястно-фаланговых суставах кистей, коленных суставах и слабость с 2017г. Тогда же впервые обследована на наличие гепатита С – выявлены HCVAb. Дообследования не проведено. С 2018г подъемы АД до 130-140/90-100 мм рт.ст., получает бисопролол 2,5 мг. С этого же периода при расспросе отмечает сухость в глазах и ротовой полости. При осмотре (2019г) рост 150 см, вес 55 кг, состояние удовлетворительное, сознание ясное, сколиоз грудного отдела выраженный, умеренная гиперпигментация голеней и стоп, единичные свежие геморрагические высыпания в пределах нижних конечностей, отёков нет, артериальное давление 168/110 мм рт.ст., пульс 76 ударов в минуту, печень у края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Выполнен тест Ширмера – выявлена ксерофтальмия, выполнена сиалометрия по М.М.Пожарницкой – выявлена выраженная ксеростомия (0,1 мл/мин при норме 0,4-0,5 мл/мин), выполнена холодовая проба – выявлен синдром Рейно I стадии.

Лабораторные показатели: АЛАТ 32 МЕ/л, АСАТ 74 МЕ/л, билирубин 11,6 мкмоль/л, креатинин сыворотки 62 ммоль/л, СКФ СКD-EPI (2009) 98 мл/мин/1,73м², в общем анализе крови тромбоцитопения до 150*10⁹/л (в остальном без особенностей), определен генотип вируса гепатита С – 2, вирусная нагрузка высокая 2,0*10⁶ МЕ/мл, анализ мочи общий без отклонений, микроальбуминурии нет. По данным УЗИ брюшной полости, печень и селезенка не увеличены, портальной гипертензии нет. Фиброэластометрия печени показала

фиброз 2 стадии (7,5 кПа). Исследование сыворотки крови выявило смешанную криоглобулинемию IIb типа (криокрит 20%, РФ при 37°C – 154 МЕ/мл, при 4°C < 20 МЕ/мл) с наличием моноклонального компонента IgMκ + IgMλ в общем количестве 1,77 г/л.

Пациентка консультирована ревматологом и гематологом, которые избрали наблюдательную тактику и лечение ХГС под контролем инфекциониста.

На основании полученных данных больной был поставлен диагноз:

хронический гепатит С 2 генотип, высокая вирусная нагрузка, умеренный фиброз (2 стадии по данным фиброэластометрии печени), с внепеченочными проявлениями (смешанная КГМ IIb типа с активностью IgMκ + IgMλ, криоглобулинемический геморрагический васкулит с поражением сосудов кожи (васкулит низкой степени активности), суставов (артралгии), ксерофтальмия, ксеростомия, синдром Рейно I стадии. Вторичная артериальная гипертензия II ст.

Пациентке был назначен Глекапревир+Пибрентасвир (100+40мг) по 3 таблетки в сутки на 8 недель. Дополнительно получала бисопролол 2,5 мг, периндоприл 4 мг, амлодипин 5 мг, капли sistein-ультра местно. Пациентка переносила терапию хорошо, нежелательных явлений не отмечала. Слабость уменьшилась, интенсивность артралгий и проявлений «сухого» синдрома снизились, свежих геморрагических высыпаний больная в период терапии не отмечала. Авиремия наступила с 4 недели терапии. К моменту завершения терапии снизился криокрит и активность РФ при 37°C, не определялся моноклональный компонент. Динамика клинических и иммунологических лабораторных данных в период терапии и последующего наблюдения представлена в таблице 46.

Таблица 46 – Динамика клинических и иммунологических показателей в период противовирусной терапии и последующего наблюдения

Показатель	ПВТ		Период наблюдения после ПВТ, недели							
	старт	завершение	12	24	48	72	96	120	168	192
АЛАТ, МЕ/л	32	24	18	20	16	22	20	18	19	20
АСАТ, МЕ/л	74	67	58	59	64	57	59	58	60	53
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	150	150	159	158	165	149	145	162	160	165
Криоглобулины, %	20	6	5,8	5,7	2,8	4,5	3,5	3,0	3,0	<2,0
РФ 37°С, МЕ/мл (N<20)	154	38	<20	<20	<20	<20	<20	25	23	<20
РФ 4°С, МЕ/мл (N<20)	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20	<20
Парапротеин, г/л	IgMκ + IgMλ 1,77	0	не исследовали		IgMκ 0,34 IgMλ 0,28	IgMκ 0,51 IgMλ 0,49	IgMκ 0,23 IgMλ 0,26	IgMκ 0,26 IgMλ 0	IgMκ 0,28 IgMλ 0	IgMκ 0,16 IgMλ 0

АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АСАТ – аспартатаминотрансфераза, ПВТ – противовирусная терапия, РФ – ревматоидный фактор, МЕ – международная единица

Таким образом, больная на фоне ПВТ достигла вирусологического ответа и частичного клинического и иммунологического ответов. В последующем пациентка продолжила наблюдения у инфекциониста и профильных специалистов. На 12 неделе наблюдения зафиксирован УВО 12. Повторная фиброэластометрия печени, выполненная на 24 неделе наблюдения, показала редукцию фиброза печени до 0 стадии (4,3 кПа). Клинический ответ: больную весь период наблюдения беспокоили небольшая слабость, лёгкие артралгии, проявления «сухого» синдрома и синдрома Рейно, в зимнее время в случаях длительного нахождения на морозе появлялись единичные геморрагические высыпания, а также усиливалась остальная перечисленная симптоматика. Иммунологический ответ: через 12 недель после завершения ПВТ активность РФ при 37°С пришла в норму, моноклональный компонент не исследовали; на 48 неделе наблюдения вновь появился парапротеин – IgMκ и присоединился IgMλ, сохранявшийся до 96 недели наблюдения. Профильные специалисты (ревматолог и гематолог) дополнительной патогенетической терапии в течение всего периода наблюдения не назначали.

Представленный клинический случай так же, как и в клиническом примере № 2, демонстрирует высокую вирусологическую эффективность ПВТ ПППД в отношении ВГС-инфекции, однако иммунологическая и клиническая эффективность в отношении патогенетически ассоциированных с вирусом проявлений умеренная и не вполне понятный прогноз дальнейшего течения запущенных ВГС внепеченочных проявлений.

Следующий клинический пример демонстрирует развитие нескольких внепеченочных проявлений аутоиммунного спектра у больной хроническим гепатитом С: из группы строго ассоциированных с ВГС – криоглобулинемии, а также из группы ассоциированных на уровне разрозненных фактов – полимиозита.

Клинический пример № 4.

Противовирусная терапия и последующее динамическое наблюдение больной хроническим гепатитом С, криоглобулинемией III типа и воспалительной миопатией с аутоантителами к сигнал распознающим частицам.

Пациентка Л., 1959 г/р. (54 года). Анемнестически дату инфицирования ВГС установить не удалось, больная не употребляла наркотики в прошлом, не делала татуировки или пирсинг, в 31 год ей удалили кисту яичника и в 28 лет – миндалины.

В 52 года начали беспокоить боли в суставах, обследована, данных за остеоартроз не получено, АНФ 1:640 (норма <1:160) с цитоплазматическим и мелкогранулярным типами свечения, выявлена хроническая ВГС-инфекция 1b генотипа с высокой вирусной нагрузкой ($6,2 \cdot 10^6$ МЕ/мл), фиброзом 1 стадии по Metavir (стадия фиброза определена методом фиброэластометрии) с внепеченочными проявлениями (смешанная КГМ III типа (криокрит 2-6% без повышения РФ). Приблизительно с этого же времени беспокоила слабость мышц пресса и шейно-грудного отдела. Пациентке ревматологом было рекомендовано лечение у инфекциониста, патогенетической/симптоматической терапии суставного синдрома не назначено. К 54 годам боли в суставах усилились, выросла слабость в мышцах – больной сложно было сесть в постели и поднять голову в положении лёжа. Однако поскольку пациентка страдала также остеохондрозом шейного отдела позвоночника (подтвержденным рентгенологически), то, несмотря на отсутствие болевого синдрома, связывала слабость мышц с остеохондрозом и не озвучивала их своевременно врачу-инфекционисту.

При осмотре пациентка весила 69,4 кг при росте 165 см, не имела каких-либо изменений кожных покровов, в том числе высыпаний. Систолическое артериальное давление составляло 129 мм рт.ст., диастолическое – 75 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 79 ударов в минуту, нижний край печени выступал на 1 см из-под рёберной дуги. Вирусная нагрузка была невысокой:

$1,9 \cdot 10^5$ МЕ/мл. В клиническом анализе крови отклонений не было, за исключением небольшого относительного лимфоцитоза (51,2%) при отсутствии абсолютного лимфоцитоза ($3,63 \cdot 10^9$ кл/л) и отсутствии повышения СОЭ (9 мм/час). Фибриноген был даже несколько ниже нормы. С-реактивный белок, антистрептолизин-О, мочевая кислота, мочевины, креатинин, мочевая кислота, глюкоза, тиреоидная панель, альфа-фетопротеин, электролиты крови в пределах нормальных значений. АНФ 1:320. Криокрит – 3%, РФ не детектировался. Исследование гена IL28В: в локусе rs12979860 определён генотип ТС, в локусе rs8099917 – ТТ.

На основании полученных данных больной был поставлен диагноз:

Хронический гепатит С 1b генотип, низкая вирусная нагрузка, фиброз 1 стадии (по данным фиброзаластометрии печени), с внепеченочными проявлениями (смешанная КГМ III типа с поражением суставов (артралгии), аутоиммунным перекрестом (?)) (повышение АНФ)).

Больной была начата этиотропная терапия ВГС-инфекции пегилированным альфа-2а в дозе 180 мкг п/к 1 раз в неделю и рибавирином 1000 мг/сутки, длившаяся 48 недель. Больная переносила терапию достаточно хорошо, снижения дозировок препаратов не потребовалось. Нежелательные явления: лёгкая слабость, субфебрильная температура первые 3 месяца лечения, с 10 недели эпизодически лёгкий кожный зуд с максимумом по вечерам, притупление вкуса. С 16 недели – повышенное выпадение волос.

Вирусологический ответ: авиремия с 8 недели, достигнут непосредственный вирусологический ответ.

Клинический ответ: боли в суставах и слабость мышц шеи перестали беспокоить в течение первых 3-4 месяцев ПВТ. Динамика основных показателей представлена на рисунке 28.

Иммунологический ответ: синтез криоглобулинов прекратился к 12 неделе ПВТ и в последующем не возобновлялся, синтез АНФ сохранялся весь период терапии (рисунок 28).

В периоде наблюдения после завершения этиотропной терапии к 12 неделе возник рецидив ВГС-инфекции, сопровождавшийся артралгиями в коленных суставах и суставах стоп, отёчностью и слабостью в проксимальных мышцах нижних конечностей, повышением титра АНФ до 1:2560 с мелкогранулярным типом свечения ядра. Было заподозрено повреждение мышц, и больная была направлена к ревматологу, которого не посетила. К 24 неделе наблюдения больная испытывала выраженные боли и слабость в мышцах проксимальных отделов нижних конечностей, боли при ходьбе, не могла подняться по лестнице без помощи посторонних лиц, встать с корточек, перестала поднимать голову в положении лёжа из-за слабости мышц шеи. В покое мышцы не болели (в этот момент пациентка сообщила врачу-инфекционисту, что слабость в мышцах шеи и пресса у неё были и перед курсом содержащей интерферон противовирусной терапии). Неврологическая симптоматика (дисфагия, одышка и т.д.) не беспокоили. Выявлено значительное повышение креатинфосфокиназы до 4361 ед/л и АНФ до 1:10240. Обследована на наличие полимиозита: детектированы антитела к SRP (signal-recognition particle – сигнал-распознающей частице), антител к Mi-2, Ku, PM-Scl 100, PM-Scl 75, антисинтетазных антител (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ), Ro-52, АНЦА, антиДНК, АМА, АГМА, LKM-1, антител к β 2гликопротеину, кардиолипину (IgM, IgG) выявлено не было. МРТ мягких тканей бёдер показала диффузные, практически симметричные зоны гиперинтенсивного сигнала (воспалительные изменения) промежуточных широких мышц обоих бёдер, длинной приводящей мышцы правого бедра, полуперепончатой мышцы правого бедра на всём протяжении без выпота в фасциальных футлярах и изменения чёткости контура мышц и бедренной кости.

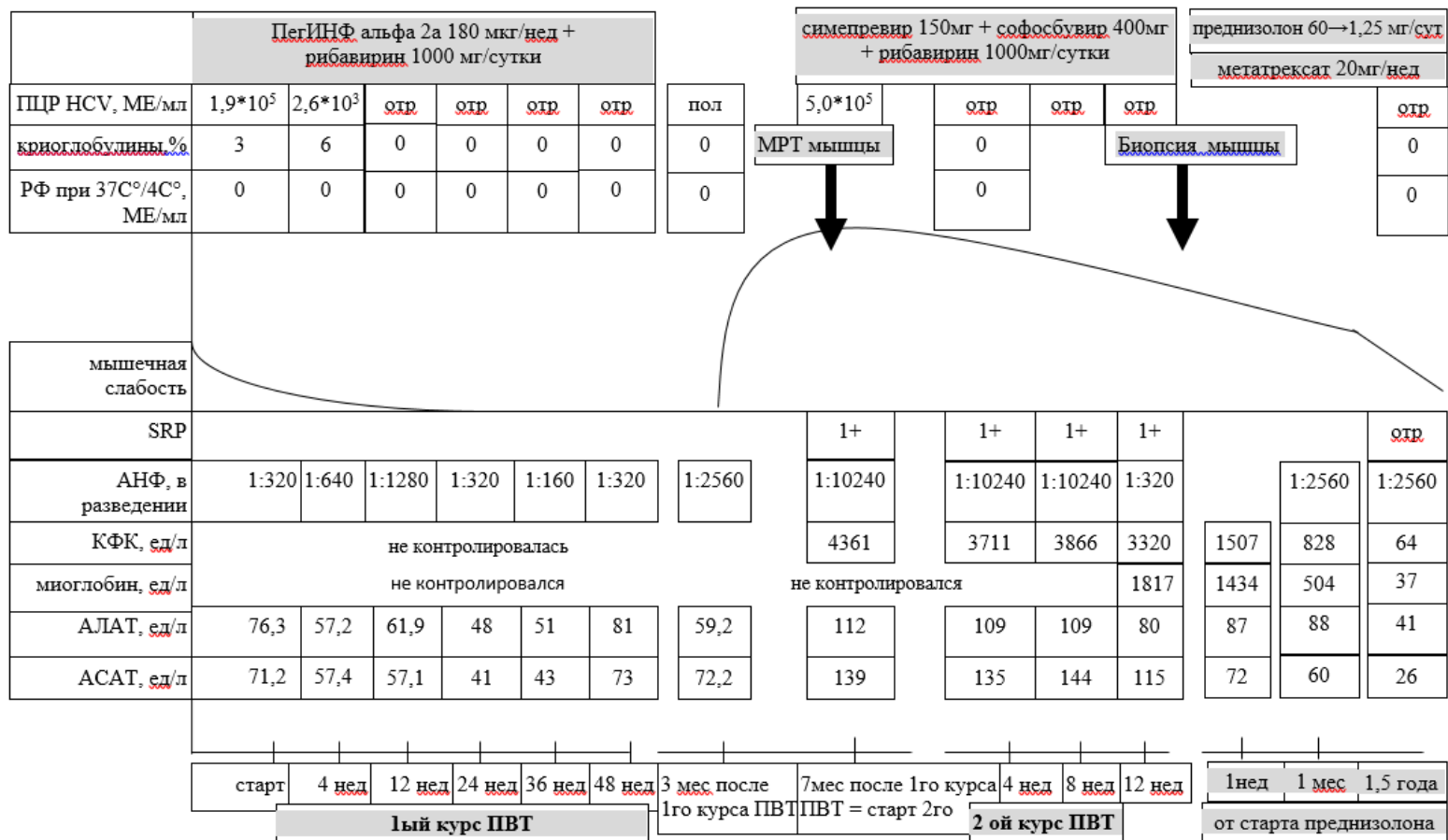


Рисунок 28 – Динамика основных клиничко-лабораторных показателей пациентки из клинического примера №4;
 АЛАТ – аланинаминотрансфераза, АНФ – антинуклеарный фактор, АСАТ – аспартатаминотрансфераза, КФК – креатинфософокиназа, ПВТ – противовирусная терапия, ПегИНФ – пегилированный интерферон МРТ – магниторезонансная томография, HCV – вирус гепатита С, SRP – антитела, реагирующие с сигнал-распознающей частицей

Проведен консилиум с ревматологической службой, решено начать повторный курс ПВТ ПППД (софосбувиром и симепревиrom) в сочетании с рибавирином 15 мг/кг веса длительностью 3 месяца без патогенетической поддержки глюкокортикоидами и/или цитостатиками.

Вирусологический ответ: авиремия достигнута с 7 дня терапии. В последующем достигнут непосредственный вирусологический ответ, УВО 12 и 24, длительный вирусологический ответ.

Клинический ответ: к концу первой недели ПВТ больная отметила облегчение при ходьбе. Однако слабость в мышцах и боли (значимо менее интенсивные, чем до терапии) сохранялись весь период ПВТ. Клиническое улучшение происходило на фоне снижения уровня креатинфосфокиназы с 4361 до 3320 ед/л.

Иммунологический ответ: АНФ с 1:10240 снизился к концу терапии до 1:320. Антитела к SRP сохранялись.

Динамика показателей представлена на рисунке 28.

После завершения курса этиотропной терапии ВГС-инфекции больная была госпитализирована в ревматологическое отделение, где произведен забор кожно-мышечного лоскута и светооптическое и иммуногистохимическое исследование, которое не выявило изменений эпидермиса и придатков кожи. В то же время были определены характерные для полимиозита изменения скелетной мышцы: округлые мышечные волокна с некрозами миоцитов, единичными регенератами мышечных волокон, атрофией мышечных волокон, внутриклеточных ядер до 3%, наличием воспалительных инфильтратов, представленных CD3+, CD45+, CD8+ клетками, наличием HLA-DR+, MHC1+ на сарколемме мышечных волокон местами, наличием вакуолей мышечных волокон без ободка. В зонах некротических изменений мышечных волокон выявлены CD68+ макрофаги. Фиброза и липоматоза эндомизия и перимизия выявлено не было. Отмечено нормальное распределение экспрессии быстрого миозина. Инфильтративно-продуктивный лимфоцитарный васкулит мелких артерий скелетной мышцы (рисунки 29,30).

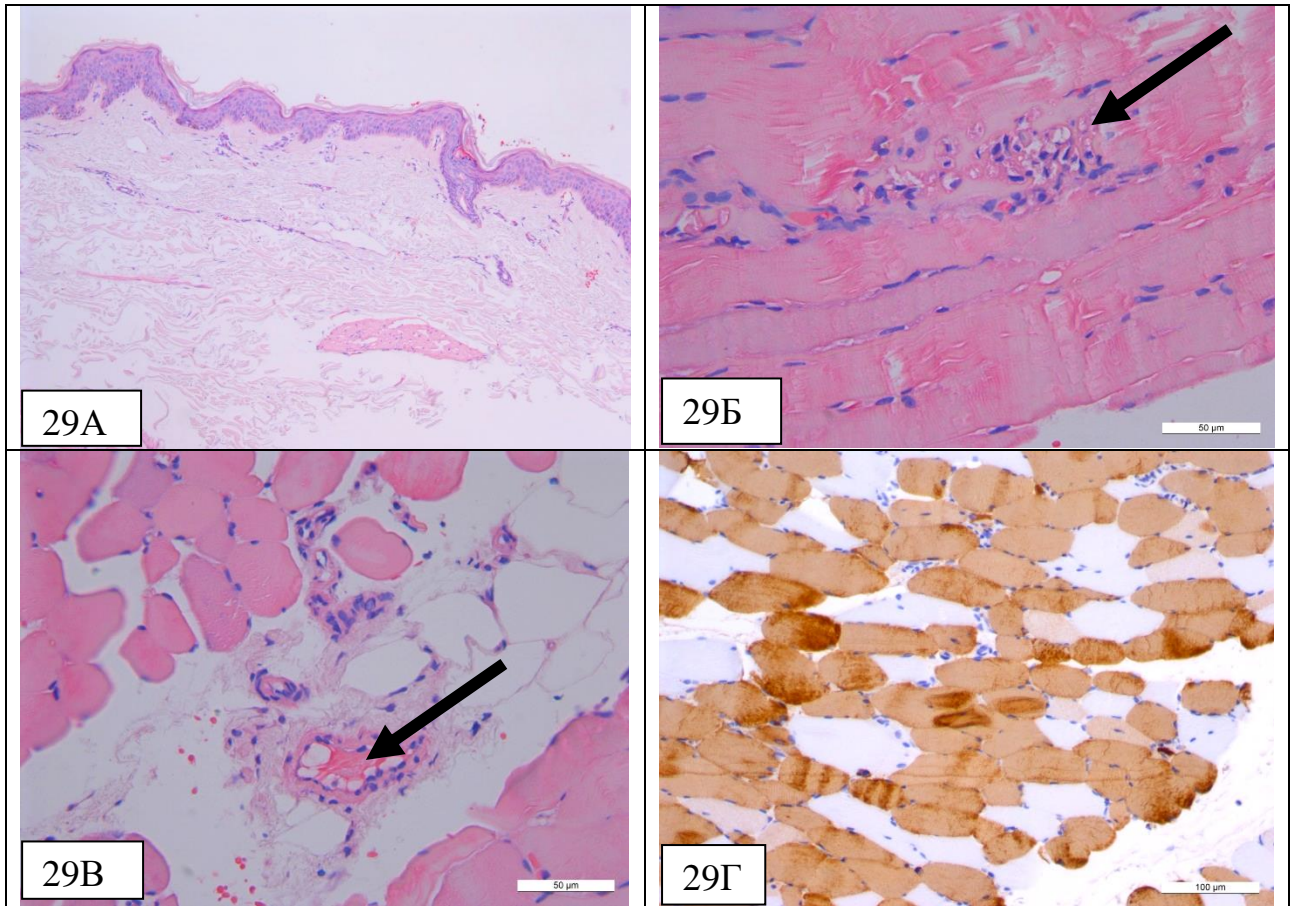


Рисунок 29 – А) Фрагмент кожи с неизмененным эпидермисом и сохранными придатками. Окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 100$. Б) Фрагмент скелетной мышцы с некрозом миоцитов и воспалительной реакцией (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 400$. В) Фрагмент скелетной мышцы с васкулитом мелкий артерий (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 400$. Г) Фрагмент скелетной мышцы. Отмечается нормальное распределение быстрого миозина (коричневое окрашивание). Иммуногистохимическое окрашивание с антителом к Fast myosin; увеличение $\times 200$.

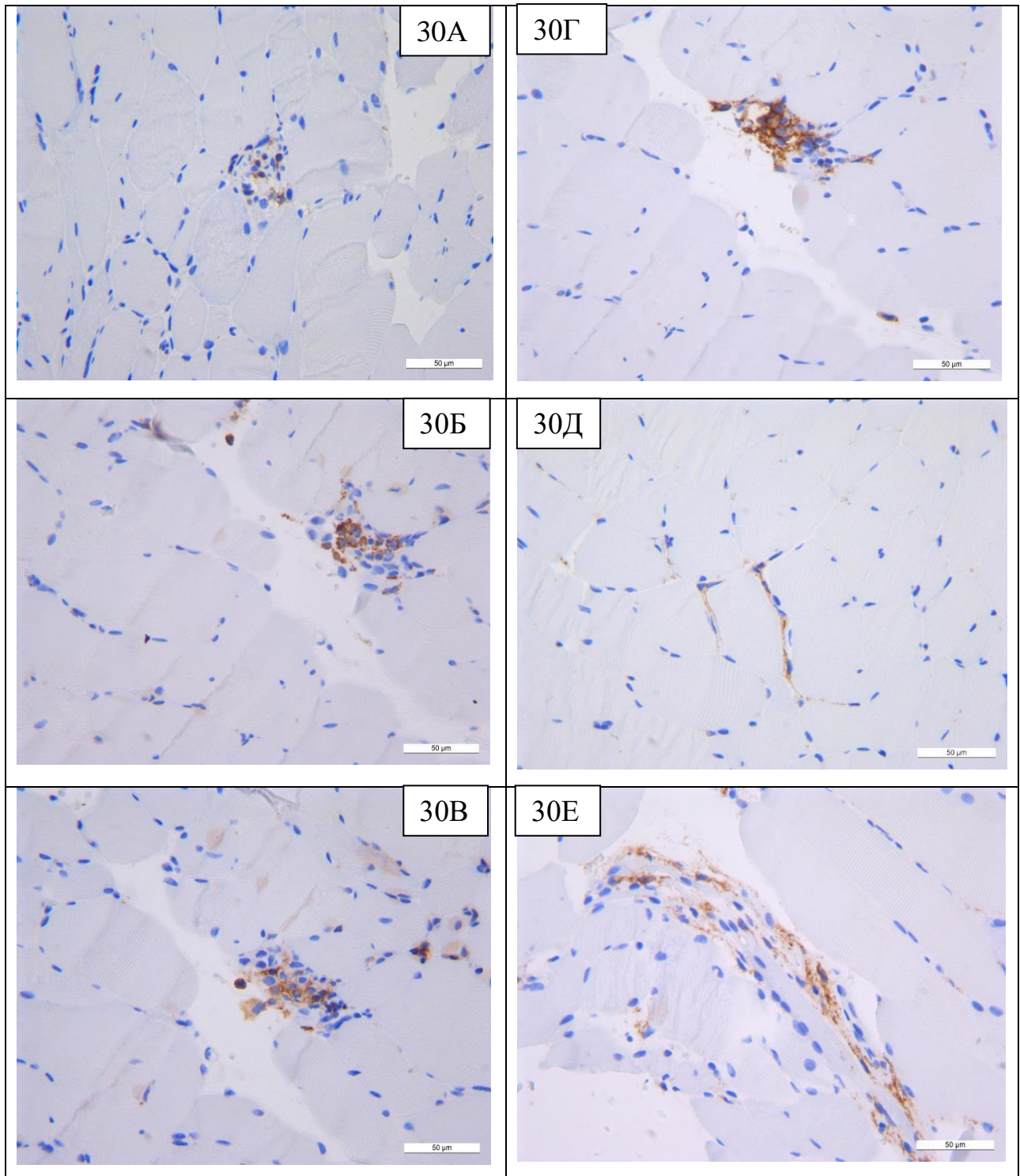


Рисунок 30 – фрагменты скелетной мышцы, увеличение $\times 400$: А) Фокальный $CD3^+$ лимфоцитарный инфильтрат. Б) Скопления лимфоцитов в зоне некроза миоцитов, $CD45^+$. В) Воспалительный инфильтрат с экспрессией HLA-DR. Г - скопление макрофагов в зоне некроза миоцитов, $CD68^+$. Д) Фокальная экспрессия МНС-I на сарколемме. Е) Сосуд с экспрессией HLA-DR на эндотелиоцитах и периваскулярном скопление клеток воспаления.

По результатам обследования был выставлен диагноз: полимиозит с поражением мышц плечевого и тазового пояса, активность 2.

Начата патогенетическая терапия таблетированным преднизолоном в дозе 60 мг/сут и метотрексатом 20 мг/нед. К сожалению, экспозицию дозы не удалось выдержать весь запланированный срок из-за развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы в виде приступов тахикардии до 180 ударов в минуту и перепадов артериального давления, через 4 недели от старта начали снижение дозы преднизолона. Патогенетическая терапия способствовала дальнейшему снижению слабости в мышцах, креатинфосфокиназа и миоглобин сыворотки пришли в норму через 5 месяцев терапии. Через 16 месяцев от старта патогенетической терапии больную беспокоили небольшая общая слабость, болей в мышцах не было, АНФ определялся в разведении 1:2560, антител к SRP в сыворотке не было. К этому времени больная получала 1,25 мг/сутки преднизолона и 20 мг/нед метотрексата. Однако 1,25 мг/сут преднизолона оказалось недостаточно для поддержания ремиссии, и у больной стала нарастать слабость в мышцах и повышаться мышечные ферменты. В связи с чем дозу увеличили до 10 мг/сутки.

Через 4 года после второго курса ПВТ у пациентки сохранялась авиремия, отсутствовали криоглобулины и антитела к SRP, онкопатологии не выявлено, принимала преднизолон в дозе 5мг в сутки.

Представленный клинический случай демонстрирует малоисследованное внепеченочное проявление у больных хронической ВГС-инфекцией – полимиозит, относящийся к группе состояний, в развитии которых роль ВГС предполагается, но требует дополнительного изучения. У нашей больной, несомненно, наличие хронической ВГС-инфекции было связано с развитием полимиозита, потому что слабость в мышцах у пациентки появилась после выявления ВГС-инфекции (но до начала терапии пегилированным интерфероном!); в ходе первого курса этиотропной терапии (несмотря на наличие в составе схемы пегилированного интерферона) на фоне подавления ВГС, пациентка отмечала уменьшение слабости в мышцах; рецидив ВГС-инфекции

сопровождался резким обострением полимиозита; второй курс этиотропной терапии ПППД в отсутствии патогенетической поддержки частично снизил клиническую выраженность полимиозита и снизил уровень креатинфосфокиназы (см. рисунок 28).

В представленном наблюдении мы не исследовали наличие РНК ВГС или белков вируса в скелетной мышце, потому что больная к моменту биопсии мышцы уже достигла авиремии.

Представленный клинический случай демонстрирует недостаточную эффективность схемы пегилированный интерферон + рибавирин (после завершения терапии возник рецидив вирусного процесса и обострение внепеченочной патологии аутоиммунного спектра (полимиозита) и очень хорошую вирусологическую, частичную клиническую и иммунологическую эффективность схемы на основе ПППД. Также пример демонстрирует, что в ряде случаев, особенно таких исходно сложных, как случай представленной пациентки, необходимо взаимодействие инфекционистов и специалистов других специальностей (в данном случае – ревматологов) для выбора оптимальной тактики ведения каждого пациента.

Таким образом, вирусологический, клинический и иммунологический ответ на этиотропную терапию хронической ВГС-инфекции с использованием пегилированного интерферона альфа-2а и рибавирина, рассчитанного на массу тела, у больных с ВГС- ассоциированной КГМ и клиническими внепеченочными проявлениями зависит от количественной характеристики КГМ (криокрита). Терапия с использованием пегилированного интерферона альфа-2а и рибавирина может быть применена для лечения больных без криоглобулинов и с низкими уровнем криокрита (1-4%). Данная схема недостаточно эффективна у пациентов с уровнем криокрита $\geq 5\%$ и крайне малоэффективна, а также небезопасна, у больных с исходно высоким уровнем криокрита ($\geq 10\%$). Лечение ПППД безопасно, хорошо переносится и имеет высокую вирусологическую эффективность у больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с КГМ и

клиническими внепеченочными проявлениями. Однако терапия ПППД оказалась не способной к моменту завершения и в течение 24 недель последующего наблюдения полностью редуцировать клинические и иммунологические изменения, запущенные ВГС у части больных; причем достижение полного клинического и иммунологического ответов напрямую обратно зависели от исходного уровня криокрита.

Основные положения главы опубликованы [7,8,10,11,12,13,19].

Глава 6. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ, РАЦИОНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ, ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС- И ВГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ С ВНЕПЕЧЕНОЧНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ, ОПОСРЕДОВАННЫМИ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ

Предпринятое исследование показало высокую частоту ряда внепечёночных проявлений у больных хронической ВГС-инфекцией, опосредованность внепечёночных проявлений развившейся КГМ, а также различия в вирусологической, клинической и иммунологической эффективности имеющихся схем ПВТ. В связи с чем была проанализирована летальность и риск наступления летального исхода у пациентов с внепечёночными проявлениями, ассоциированными с КГМ, в зависимости от проведения ПВТ; разработан алгоритм действий врачей-инфекционистов, а также врачей-терапевтов, врачей общей практики и узких специалистов в отношении больных с потенциальными внепеченочными проявлениями ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции; разработаны предложения для внесения изменений в имеющиеся в РФ клинические рекомендации по диагностике, лечению и диспансерному наблюдению больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепеченочными проявлениями, опосредованными КГМ.

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

В проспективное исследование было включено 92 инфицированных ВГС (74%) и 33 коинфицированных ВГС/ВИЧ (26%), $n=125$ из исходной выборки в 331 человек. Все больные были с КГМ и внепечёночными клиническими проявлениями (одним и более): болями в суставах, васкулитом кожи, периферической полиневропатией, синдром Рейно, ксерофтальмией, ХБП); у них был известен статус (жив/умер) в течение всего периода наблюдения. Семьдесят

семь пациентов после включения в исследование получили этиотропную терапию в различных режимах (в зависимости от доступности фармацевтических препаратов). Медиана периода наблюдения составила 57 месяцев, диапазон 1-170 месяцев.

Возраст больных, включенных в исследование, колебался от 20 до 78 лет, Me(Q25;Q75) составили 48(40;57) лет, преобладали лица женского пола (63%). В основном пациенты были инфицированы 1 генотипом (48%), реже встречался 3-й генотип (22%) и 2-й генотип (10%). Медиана (Q25;Q75) длительности инфицирования ВГС составила 12(6;19) лет, 35% достигли цирротической стадии. Противовирусную терапию получили 62% больных в период наблюдения. Медиана (Q25;Q75) уровня криокрита составила 7 (3;11)%. Треть пациентов (33%) имела высокий уровень криокрита. Пациенты, инфицированные ВГС и ВГС/ВИЧ, были объединены в одну группу, в связи с тем, что по ключевым параметрам, за исключением возраста, группы не различались (таблица 47). Кроме того, выполненный логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров не выявил наличие ВИЧ-инфекции в качестве значимого фактора риска наступления летального исхода в данной группе пациентов: шанс наступления летального исхода значимо увеличивал в 6,7 раза имеющийся у больного цирроз печени (ОШ=6,772, 95% ДИ 2,197-20,870, $p<0,001$) и в 3,0 раза отсутствие этиотропной терапии (ОШ=3,092, 95% ДИ 1,055-9,068, $p=0,040$). Такие включенные в анализ показатели как пол, возраст, наличие ВИЧ значимого влияния не оказывали. Константа уравнения регрессии -3,245 ($p<0,001$). Модель объяснила 23,8 % (Nagelkerke R^2) дисперсии в наступлении летального исхода и корректно классифицировала 84,8 % случаев.

Таблица 47 – Основные показатели в группе больных включенных в исследование (n=125)

Показатель	Общая группа (n=125)	ВГС (n=92)	ВГС/ВИЧ (n=33)	Сравнение групп
Возраст, годы, Me (Q25;Q75), Мин-макс	48 (40;57) 20-78	53 (43;59) 20-78	42 (38;48) 33-63	U=992,000 z=-3,340 p=0,001
Пол: мужской, % (n) женский, % (n)	37 (46) 63 (79)	34 (31) 66 (61)	46 (15) 54 (18)	$\chi^2=1,444$ p=0,229
Количество умерших, % (n)	15 (19)	13 (12)	21 (7)	$\chi^2=1,257$ p=0,262
Генотип ВГС, % (n), n=99 1 генотип 2 генотип 3 генотип	48 (60) 10 (12) 22 (27)	63 (46) 14 (10) 23 (17)	54 (14) 8 (2) 39 (10)	$\chi^2=2,455$ p=0,293
Длительность течения ВГС-инфекции, годы, Me(Q25;Q75), мин-макс	12 (6;19) 1-44	12 (5;19) 1-44	12 (7;17) 2-23	U=1556,500 z=0,216 p=0,829
ПВТ в период наблюдения, % (n)	62 (77)	64 (59)	55 (18)	$\chi^2=0,943$ p=0,331
Цирроз печени, % (n)	35 (44)	36 (33)	33 (11)	$\chi^2=0,068$ p=0,794
Криокрит, Me(Q25;Q75), % мин-макс	7 (3;11) 1-97	6 (2;10) 1-97	8 (4;15) 2-46	U=1747,000 z=1,285 p=0,199
Градация криокрита по уровням, % (n) 1-4% 5-9% ≥10%	41 (51) 26 (33) 33 (41)	43 (39) 27 (25) 30 (28)	37 (12) 24 (8) 39 (13)	$\chi^2=0,890$ p=0,641

ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ - вирус иммунодефицита человека, ПВТ – противовирусная терапия хронического гепатита С, Me(Q25;Q75) – медиана (25;75 квартили).

В изученной группе больных хронической ВГС-инфекцией и коинфицированных ВГС/ВИЧ (n=125) с КГМ и одним и более клиническими внепеченочными проявлениями (боли в суставах, васкулит кожи, периферическая

полиневропатия, синдром Рейно, ксерофтальмия, ХБП) нескорректированная летальность составила 15% (95% ДИ 10-23%), n=19/125.

Количество умерших пациентов было значимо больше в группе не получавших этиотропную терапию ВГС-инфекции – 25% (95% ДИ 15-39 %) (n=12/48) против 9% (95% ДИ 5-18%) (n=7/77) среди получавших терапию, $\chi^2=5,806$, p=0,016.

Регрессионный анализ Кокса с обратным условным включением параметров был применен для выявления зависимости риска наступления летального исхода во времени от следующих факторов: коинфицирование ВИЧ, наличие цирроза печени, проведение ПВТ, уровень криокрита (1-4%, 5-9%, $\geq 10\%$) на момент включения в исследование ($\chi^2=24,272$, p<0,001). Результат анализа показал, что относительный риск наступления летального исхода во времени в 5,3 раза увеличивается при наличии у больного цирроза печени (Отношение рисков (ОР)=5,336, 95% ДИ 1,888–15,083, p=0,002) и в 3,7 раза в отсутствии этиотропной терапии ВГС (ОР=3,710, 95% ДИ 1,326–10,383, p=0,013), таблица 48, рисунки 31-33.

Таблица 48 – Результаты регрессионного анализа Кокса для выявления зависимости времени наступления летального исхода от предикторных переменных

Переменная	Коэфф. В	Ст. ошибка	Статистика Вальда	p	ОР (95% ДИ)
Отсутствие ПВТ	1,311	0,525	6,234	0,013	3,710 (1,326–10,383)
Наличие цирроза	1,674	0,530	9,974	0,002	5,336 (1,888–15,083)
Криокрит 1–4%	-0,979	0,555	3,106	0,078	0,376 (0,126–1,116)
Криокрит 5–9%	-1,235	0,673	3,365	0,067	0,291 (0,078–1,088)

ОР – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, p – уровень значимости

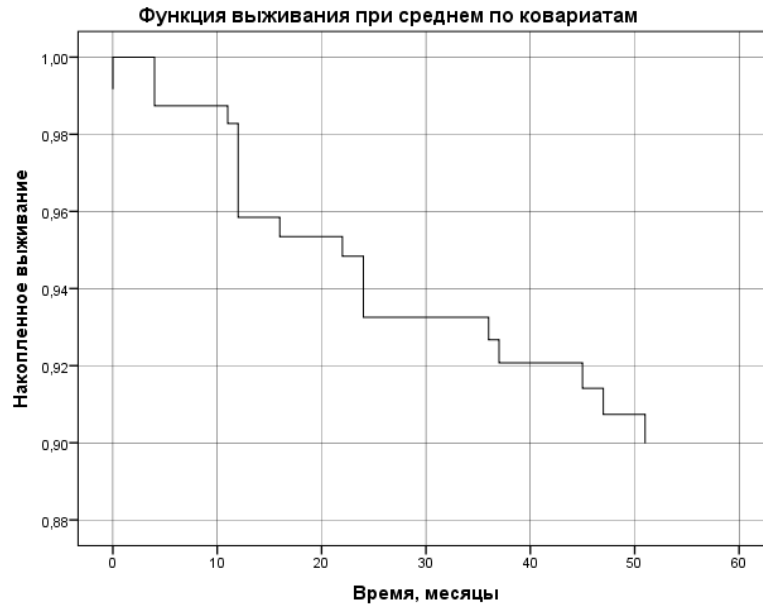


Рисунок 31 – График кумулятивной выживаемости в течение периода наблюдения. Регрессионный анализ Кокса.

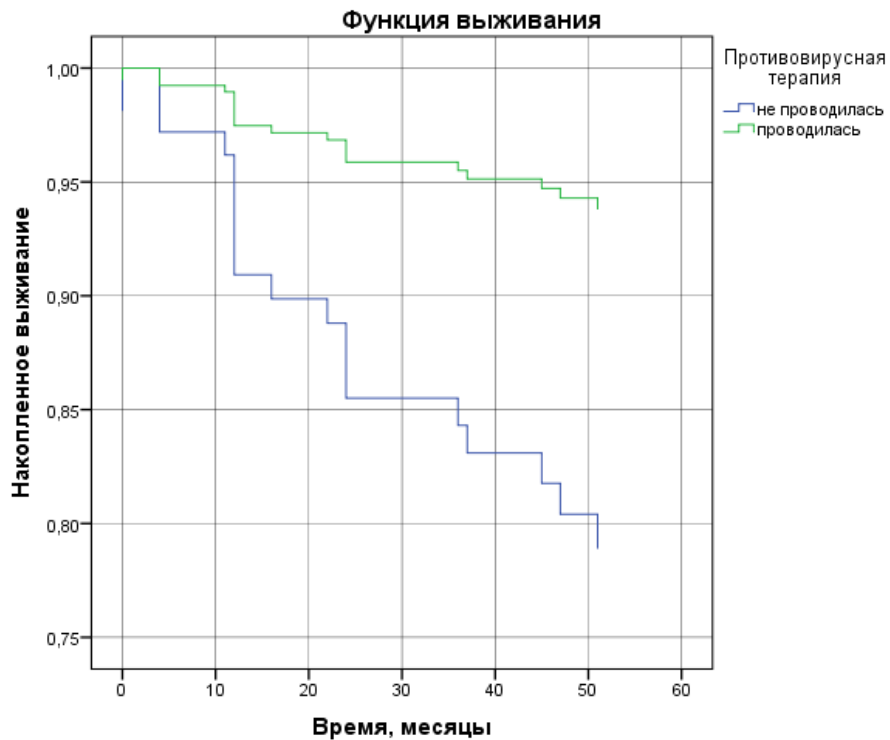


Рисунок 32 – График кумулятивной выживаемости в течение периода наблюдения в зависимости от наличия противовирусной терапии. Регрессионный анализ Кокса.

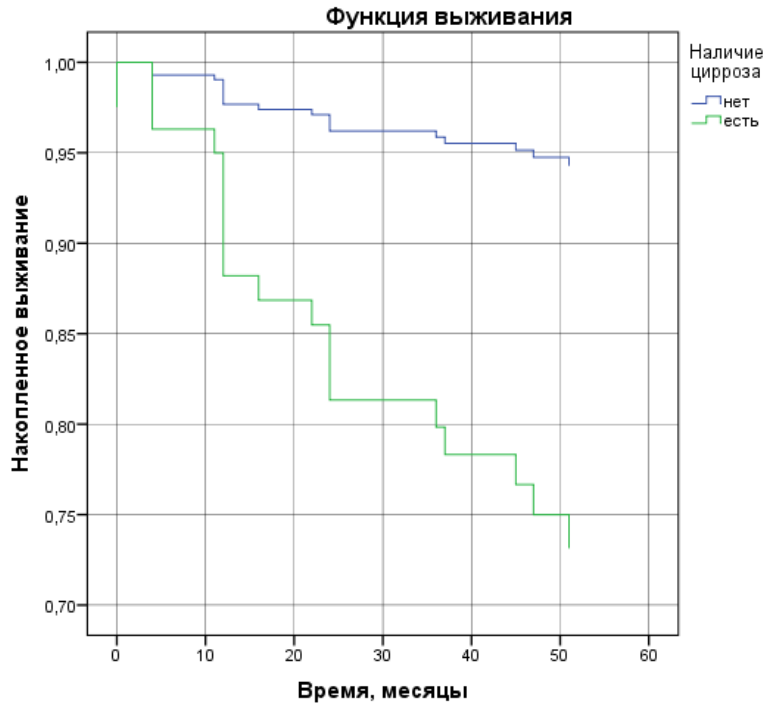


Рисунок 33 – График кумулятивной выживаемости в течение периода наблюдения в зависимости от наличия цирротической трансформации печени. Регрессионный анализ Кокса.

Пациенты, не получавшие этиотропную терапию, умерли в первые 1-24 месяца после включения в исследование, а пациенты, получившие после включения в исследование терапию, в первые 16-54 месяца, U Манна-Уитни 80,000, $z=3,247$, $p=0,001$ (таблица 49). Причинами смерти явились непосредственные осложнения цирроза печени (кровотечение или прогрессирующая энцефалопатия) у 26% ($n=5$) и не ассоциированные с циррозом печени причины у 69% ($n=13$), в одном случае причину смерти установить не удалось. Не ассоциированные с патологией печени причины были следующими: почечная недостаточность ($n=4$), острая сердечно-сосудистая недостаточность ($n=5$), септическое состояние с полиорганной недостаточностью на фоне язвенно-некротического васкулита ($n=2$), прогрессия лимфомы ($n=1$), новая коронавирусная инфекция – Covid-19 с полиорганной недостаточностью ($n=1$), таблица 49, рисунок 34.

Таблица 49 – Таблица дожития пациентов во времени и причина смерти

(n=19)

№ события	Криокрит, %	Пол	ВИЧ	Возраст, годы	Причина смерти	Время до летального исхода, месяцы
Пациенты, не получавшие противовирусную терапию						
1	3	М	+	48	Острая ССН	1
2	46	М	+	35	Острая ССН	1
3	30	Ж	+	33	Почечная недостаточность	4
4	9	Ж	-	35	Сепсис, полиорганная недостаточность	12
5	58	Ж	-	62	Сепсис, полиорганная недостаточность	12
6	10	М	-	53	Прогрессия лимфомы	12
7	2	Ж	-	20	Цирроз, кровотечение	12
8	5	Ж	-	49	Цирроз, кровотечение	12
9	4	М	+	43	Причина не известна	13
10	1	Ж	-	44	Цирроз, кровотечение	22
11	2	Ж	-	57	Цирроз, кровотечение	24
12	5	М	+	33	Почечная недостаточность	24
Пациенты, получавшие противовирусную терапию						
1*	2	М	+	39	Почечная недостаточность	16
2	35	Ж	-	61	Острая ССН	24
3	20	М	-	62	Острая ССН	36
4	35	Ж	-	56	Цирроз, прогрессирующая энцефалопатия	37
5	3	Ж	-	43	Острая ССН	46
6	97	М	-	55	Почечная недостаточность	48
7*	21	Ж	+	48	Новая коронавирусная инфекция- covid-19, полиорганная недостаточность	54

*– достигшие устойчивого вирусологического ответа пациенты, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, Ж – женщина, М – мужчина, ССН – сердечно-сосудистая недостаточность; возраст и криокрит представлены на момент включения в исследование

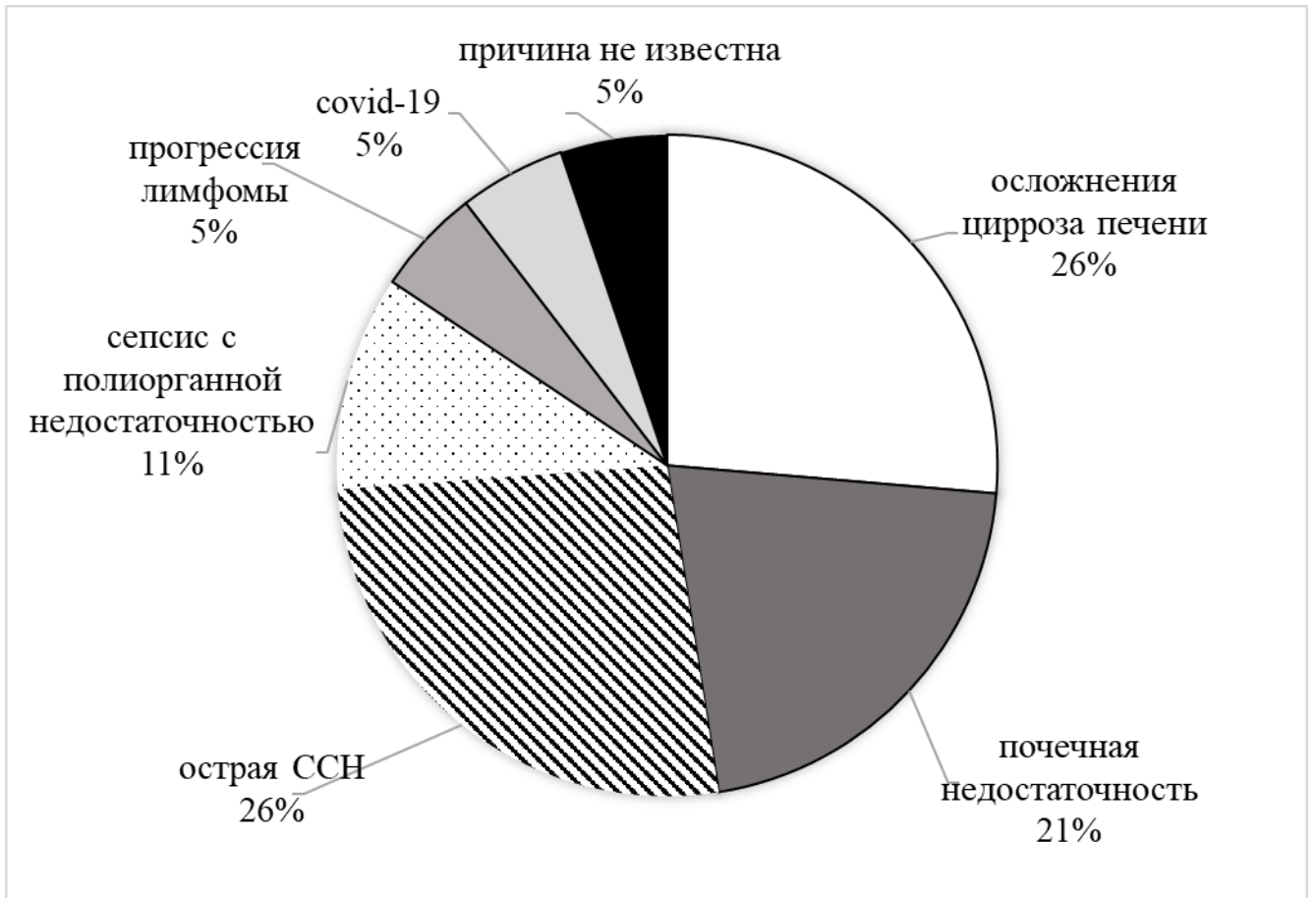


Рисунок 34 – Причины смерти больных в периоде наблюдения; ССН – сердечно сосудистая недостаточность; n=19

Среди семи погибших больных, которым успели провести этиотропную терапию ВГС-инфекции, двое больных были пролечены ПППД и пятеро пегилированным интерфероном и рибавирином. Пролеченные ПППД больные (мужчина и женщина) относились к группе коинфицированных, на старте ПВТ имели фиброз 3 стадии, оба достигли непосредственного вирусологического ответа. Однако мужчина имел выраженное повреждение почек, лишь незначительно улучшившееся на фоне ПВТ (частичный клинический ответ), погиб через 16 недель после включения в исследование (через 12 после завершения ПВТ) от прогрессирующей почечной недостаточности. Женщина страдала генерализованной формой криоглобулинемического васкулита с поражением кожи (геморрагический васкулит, активность I), печени (альтеративно-пролиферативный васкулит), и, вероятно, лёгких (были изменения

на спирограмме); пациентка достигла частичных иммунологического (снижение уровня криокрита и количества РФ) и клинического ответов, но в начале пандемии SARS-Cov-2 заразилась и погибла от Covid-19. Получавшие пегилированный интерферон и рибавирин больные плохо переносили лечение, четверым из пяти лечение было завершено раньше запланированного срока, одному лечение удалось закончить, но были снижения дозировок пегилированного интерферона. Устойчивый вирусологический ответ к 12 неделе наблюдения никто из них не достиг.

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

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 у пациентов с криоглобулиноопосредованными внепеченочными проявлениями определена значительная летальность, увеличивающаяся в 3,7 раза в отсутствие противовирусной терапии. Полученные данные трактуют необходимость изменения потенциальных 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 нами разработан алгоритм ведения пациентов, соблюдение которого будет способствовать своевременному выявлению внепеченочных проявлений ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции, своевременному дообследованию данных пациентов и максимально быстрому назначению ПВТ, а также, в случае коинфекции, АРВТ (рисунок 35). Согласно алгоритму врач-инфекционист у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией целенаправленно обращает внимание на наличие или появление жалоб и признаков внепеченочных проявлений (артралгий, геморрагического васкулита

кожи, полиневропатии, ксерофтальмии, синдрома Рейно, хронической болезни почек), в обязательном порядке обследует пациентов на наличие криоглобулинов при первичном обращении и повторно в случае появления симптомов вышеперечисленных патологий у динамически наблюдаемых пациентов. В случае выявления внепеченочных проявлений и/или КГМ необходимо, если клиническая ситуация позволяет, принять меры к незамедлительному началу/возобновлению АРВТ у коинфицированных (в случаях, когда АРВТ еще не проводится или прервана) и началу ПВТ хронической ВГС-инфекции. 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 манифестации внепеченочного проявления 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, как правило, 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 (если пациент не получает АРВТ) с последующим подключением ПВТ ВГС-инфекции. Пациентам, инфицированным только ВГС совместно профильным специалистом и врачом-инфекционистом решается вопрос о времени старта этиотропной терапии гепатита.

В случае, если пациент имеет жалобы на наличие артралгий, геморрагические кожные высыпания, изменения 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 методом иммуноферментного анализа, при положительном результате которого, параллельно профильному обследованию, направляется к врачу-инфекционисту для дообследования по ВГС- и/или ВИЧ-инфекции. Далее действия проводятся по описанному в предыдущем абзаце сценарию.

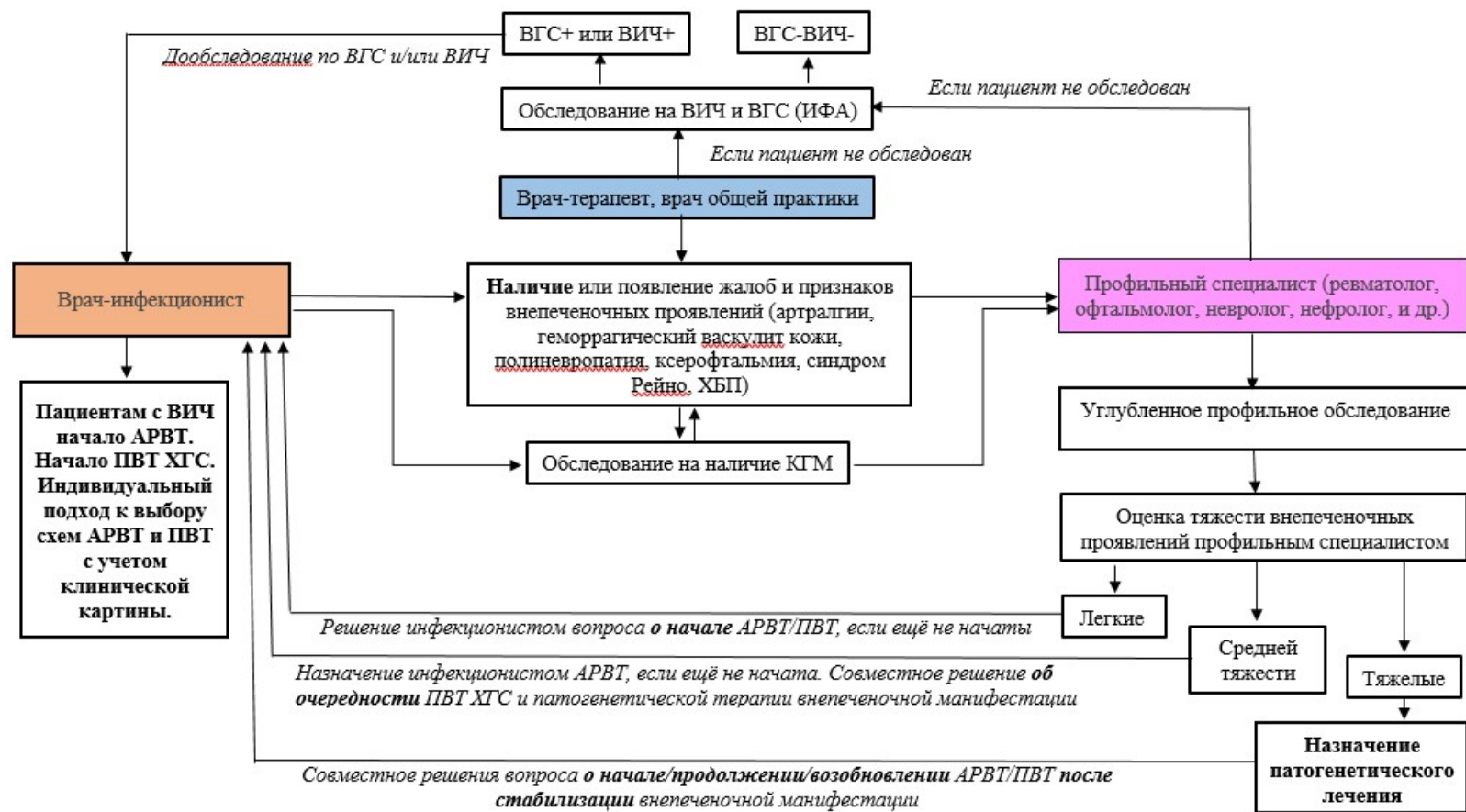


Рисунок 35 – Алгоритм ведения пациентов с внепеченочными проявлениями.

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

Оптимизация медицинской помощи больным хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией невозможна без анализа нормативной организационно-распорядительной документации по оказанию медицинской помощи данной категории больных. В этой связи был проведен анализ имеющейся нормативной медицинской документации. Сам же подход к оптимизации, согласно законодательной базе РФ, в настоящее время довольно узок: подача предложений на внесение изменений в существующие законодательные акты (в первую очередь в профильные медицинские профессиональные некоммерческие организации по отдельным заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний) на внесение изменений в клинические рекомендации при очередном их пересмотре) на основе проведенных и опубликованных исследований.

Анализ нормативной организационно-распорядительной медицинской документации

В Клинических рекомендациях «Хронический гепатит С» 2021г [27], в разделе 2 «Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики», в части «На этапе скрининга», в п.2.1. «Жалобы и анамнез» указано, что «в ряде случаев первыми проявлениями заболевания выступают иммунологически обусловленные внепеченочные проявления», а в п.2.2. «Физикальное обследование», что «при развитии иммунологически обусловленных внепеченочных проявлений имеют место соответствующие изменения». Таким образом, на какие симптомы и признаки обращать внимание при сборе жалоб и анамнеза, осмотре пациента в плане диагностики внепеченочных проявлений не указано.

Интересен раздел групп повышенного риска, которые необходимо обследовать на наличие HCVAb для выявления потенциально инфицированных. В этот раздел включены пациенты по принципу повышенного риска получения ВГС вследствие особенностей профессии, наличия предшествующих парентеральных

вмешательств, особенностей социального поведения, а также по принципу повышенного риска передачи ВГС другим лицам (беременные; реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей; персонал медицинских организаций; пациенты центров и отделений гемодиализа, пересадки почки, сердечно-сосудистой и лёгочной хирургии, гематологии; пациенты наркологических и кожно-венерологических кабинетов; опекаемые и персонал учреждений с круглосуточным пребыванием детей или взрослых; контактные лица в очагах острого и хронического гепатита С; потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры; лица, оказывающие услуги сексуального характера, и их половые партнеры; мужчины, практикующие секс с мужчинами; лица с большим количеством случайных половых партнеров; лица, сделавшие татуаж; лица, находящиеся в местах лишения свободы; доноры крови (ее компонентов), органов и тканей, спермы; пациенты с иммунодефицитом (пациенты с онкологическими заболеваниями, пациенты на гемодиализе, пациенты на лечении иммунодепрессантами и др.); пациенты с заболеваниями печени неясной этиологии (в процессе первичного клинико-лабораторного обследования)). Таким образом, пациенты с заболеваниями, которые потенциально могут оказаться внепеченочными проявлениями ХГС не включены в данные клинические рекомендации как пациенты, которых необходимо обследовать на наличие HCVAb для выявления потенциально инфицированных.

В п.2.2 и п.2.4. в части «На этапе постановки диагноза» указано, что необходимыми исследованиями всем пациентам являются: исследование HCVAb, далее в случае наличия HCVAb выполняется исследование РНК ВГС или HCVcAg (кóрового антигена). В случае выявления РНК ВГС или HCVcAg выставляется диагноз ХГС и проводится дообследование: генотипирование (только при планировании генотипспецифических схем ПБТ), биохимический анализ (АЛАТ, АСАТ), альфа-фетопроtein при F3-F4, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, УЗИ брюшной полости, неинвазивная диагностика фиброза, фиброгастроуденоскопия (при циррозе печени), компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным

болюсным контрастированием или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (при обнаружении в печени образования по результатам сонографии). Дополнительно всем пациентам с ХГС с исходом в цирроз печени и/или признаками внепеченочных проявлений (лимфопролиферативные заболевания) рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого, а при планировании схем ПВТ, содержащих софосбувир – оценка функции почек (креатинин). Никаких иных обследований, которые позволили бы выявить внепеченочные проявления, в клинических рекомендациях не прописано.

Далее в разделе 2, п.2.2 в части обследования «На этапе ПВТ» рекомендуется пациентов не обследовать, за исключением пациентов, получающих в схеме ПВТ рибавирин, которым следует 1 раз в 2-4 недели контролировать показатели общего анализа крови на предмет развития рибавирин-индуцированной анемии. В п.2.2. и 2.4 «На этапе диспансерного наблюдения» после ПВТ рекомендуется определение РНК вируса через 12 недель после завершения ПВТ, а пациентам с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR) и с циррозом печени определение уровня альфа-фетопротеина и УЗИ брюшной полости 1 раз в полгода для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, пациентам с циррозом печени – фиброгастродуоденоскопию 1 раз в год «для динамического наблюдения, выполнение неинвазивной диагностики стадии фиброза печени (эластометрия печени, при ее недоступности – сывороточные расчетные некоммерческие тесты APRI, FIB-4) 1 раз в год». Таким образом, в настоящее время, в соответствии с имеющимися клиническими рекомендациями, пациенты с внепеченочными проявлениями в ходе ПВТ и после ПВТ наблюдаются по общему алгоритму.

В разделе 3 «Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения» цель лечения указана как «элиминация ВГС для профилактики осложнений ХГС (включая цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному, смерть), улучшение качества жизни и

предотвращение дальнейшей передачи ВГС в популяции». Какого-либо акцента на внепеченочные проявления нет.

Выбирая тактику лечения, согласно клиническим рекомендациям, врачу необходимо ориентироваться на «стадию фиброза печени, наличие цирроза печени и его класс; генотип ВГС; наличие некоторых сопутствующих заболеваний; опыт предыдущей ПВТ (если есть); прием лекарственных средств по поводу сопутствующей патологии». Какие конкретно сопутствующие заболевания имеются в виду не указано, но есть ссылка на обзорную статью 2017 г. Z.Yan и Y.Wang, в которой описаны стеатоз, инсулинорезистентность и метаболический синдром как негативные предикторы эффективности лечения, каких-либо иных заболеваний или внепеченочных проявлений в статье не упомянуто.

В п 3.1 «Показания к началу противовирусной терапии» написано, что «противовирусное лечение рекомендуется проводить всем пациентам с ХГС, независимо от наличия цирроза печени, с целью излечения от инфекции (эрадикации ВГС). Безотлагательно терапию рекомендуется рассмотреть в первую очередь у пациентов: с ХГС с исходом в цирроз печени (включая декомпенсированный цирроз печени); с выраженным фиброзом (F3 по METAVIR); с клинически значимыми внепеченочными проявлениями; с рецидивом ХВГС после трансплантации печени; с риском быстрого развития заболевания печени по причине сопутствующих заболеваний (хронический вирусный гепатит В, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет и др., после трансплантации других органов кроме печени); с высоким риском передачи инфекции». Следует отметить, что термин «клинически значимые внепеченочные проявления» в разделе «Термины и определения» клинических рекомендаций не расшифрован. А понятие «клиническая значимость» до настоящего времени не имеет официального определения применительно к текущим заболеваниям. Клиническая значимость – понятие, которое используется в статистической обработке данных.

В пункте 3.8 «Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С» раздела, посвященного лечению, указано, что пациентам с внепеченочными

иммунологически обусловленными проявлениями ХГС рекомендуется назначить ПППД по общепринятым схемам. В качестве комментария отмечено, что ХГС «может проявиться внепеченочными иммунологически обусловленными состояниями (криоглобулинемический васкулит, в том числе с синдромом Рейно, интерстициальные заболевания легких, гломерулонефрит, синдром Шегрена, артрит и другие), а также неходжкинскими В-клеточными лимфомами. Во всех случаях следует назначить ПППД по описанным выше схемам. Раннее начало ПВТ значительно снижает риск развития внепеченочных проявлений».

Противовирусную терапию ХГС у больных, коинфицированных ВИЧ, рекомендуется проводить с использованием тех же схем ПВТ, что и для лечения моноинфекции ВГС, с целью эрадикации ВГС (п. 3.9.1 «Коинфекция ВГС/ВИЧ»).

В Клинических рекомендациях отдельно выделены пациенты с хронической болезнью почек (п. 3.10 «Пациенты с хронической болезнью почек»), которых, в том числе с СКФ менее 30 мл/мин/1,73м², с учетом накопленного опыта также предлагается лечить по общим схемам, в том числе с использованием софосбувира без коррекции доз препаратов. В то же время указано, что пациентам с тяжелой ХБП (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м²) для ПВТ рекомендуется, по возможности, отдавать предпочтение схемам, не содержащим софосбувир: Глекапревир+пибрентасвир для всех генотипов, Дасабувир;омбитасвир+паритапревир+ритонавир для генотипа 1, Элбасвир+гразопревир для генотипов 1 и 4. Пациентам с декомпенсированным циррозом печени (класс В или С по Child-Pugh) и тяжелой ХБП (СКФ менее 30 мл/мин/1,73м²) рекомендуется назначать велпатасвир+софосбувир на 24 недели вне зависимости от генотипа.

Клинические рекомендации редуцировали последующее за ПВТ диспансерное наблюдение до 12 недель (п.5.3 «Диспансерное наблюдение»): «не рекомендуется диспансерное наблюдение пациентам без фиброза печени, со слабовыраженным и умеренным фиброзом печени (F0-F2 по METAVIR) после достижения УВО12 (пациенты с anti-HCV, у которых отсутствует РНК ВГС после проведенной ПВТ ХГС в течение 12 недель, считаются излечившимся от ХГС и подлежат снятию с диспансерного наблюдения)». Исключение составляют

пациенты с выраженным и тяжелым фиброзом печени (F3-F4 по METAVIR), получившие ПВТ ХГС, которым даже после достижения УВО12 в связи с продолжающимся риском развития гепатоцеллюлярной карциномы рекомендовано контроль альфа-фетопротеина крови и УЗИ брюшной полости комплексное каждые полгода.

Медицинская помощь пациентам ХГС оказывается в соответствии с утвержденным стандартом специализированной медицинской помощи (п.б. «Организация оказания медицинской помощи»).

Таким образом, в настоящее время в Клинических рекомендациях, утвержденных в 2021г, не раскрыто понятие «внепеченочные проявления» и понятие «клиническая значимость» применительно к внепеченочным проявлениям. В качестве внепеченочных проявлений упомянуты только криоглобулинемический васкулит, в том числе с синдромом Рейно, интерстициальные заболевания легких, гломерулонефрит, синдром Шегрена, артрит, а также неходжкинская В-клеточная лимфома. Все остальные скрыты за термином «и другие». Ни одно из внепеченочных проявлений, в том числе упомянутые выше, не включено в список групп повышенного риска, которые необходимо обследовать на наличие HCVAb для выявления потенциально инфицированных. Сбор жалоб, анамнеза и физикальный осмотр не предусматривает даже минимального акцента на выявление внепеченочных проявлений. Лабораторное и инструментальное обследование настолько оптимизировано под основную нозологию (ХГС), что позволит заподозрить только лимфому в случае выявления лимфоузлов по данным УЗИ брюшной полости. Следует отметить, что диагностировать лимфому по общему анализу крови невозможно. На основании развернутого общего анализа крови можно выявить только косвенные показатели, которые отражают напряженную работу костного мозга (анемию, повышение СОЭ, изменение популяций лимфоцитов). Оценку функции почек предлагается выполнять лишь при планировании софосбувир-содержащих схем и только по определению уровня креатинина. Уровень креатинина с последующим расчетом СКФ однократно не позволит

выявить повреждение почек, особенно на ранних этапах. Клинические рекомендации не отражают что делать с пациентами с внепеченочными проявлениями после проведения ПВТ. Все вышеизложенное трактует необходимость доработать имеющиеся клинические рекомендации к 2023г, усовершенствовав помощь пациентам с внепеченочными проявлениями хронической ВГС-инфекции.

На основании проведенного исследования, с учетом риска развития и прогрессирования внепеченочных проявлений у больных хронической ВГС-инфекцией, опосредованность ряда внепечёночных проявлений криоглобулинемией и плохой прогноз в случае отсутствия ПВТ, при пересмотре в 2023г необходимо внести изменения в клинические рекомендации, которые будут способствовать оптимизации медицинской помощи конкретным 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 случае первичного обращения пациентов с подобной симптоматикой к терапевтам или узким специалистам по профилю жалоб (ревматологам, неврологам, офтальмологам, нефрологам, онкогематологам) в случае постановки профильного диагноза всех подобных пациентов обследовать на наличие HCVAb и РНК ВГС);
- в п.2.2 и п.2.4. в части «На этапе постановки диагноза» включить определение наличия криоглобулинемии, 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 (гематологам, ревматологам, неврологам, офтальмологам, нефрологам, гематологам, онкогематологам) для решения вопроса о дальнейшей тактике в отношении имевшегося на старте противовирусной терапии внепеченочного проявления.

Основные положения главы опубликованы [18].

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Хронический вирусный гепатит С является важной медико-социальной проблемой в связи с высокой распространенностью [5], латентным прогредиентным течением заболевания [23,85,138,400,447], ускоряющимся в случаях коинфицирования ВИЧ [71,282], высокой частотой и разнообразным спектром внепеченочных проявлений [87,161,274], которые в ряде случаев определяют клиническую картину и ближайший прогноз [159,311,333,337,433]. Латентность течения процесса в печени в сочетании с ограниченным доступом к ПВТ приводит к пассивному наблюдению за пациентами с периодической «гепатопротективной» терапией или смещает процесс лечения в сторону купирования внепечёночных манифестаций, которое проводится в зависимости от доминирующего внепечёночного проявления специалистами неинфекционного профиля (гематологами, неврологами, ревматологами, нефрологами и иными специалистами), зачастую требует больших экономических затрат, значительно превышающих затраты на лечение печеночных манифестаций [439]. В то же время вирусный процесс без адекватной противовирусной терапии прогрессирует, приводя к росту летальности и инвалидизации пациентов, в том числе за счет прогрессирования внепечёночной симптоматики, которую невозможно полностью купировать, не санировав организм от пускового агента – ВГС. Вышеперечисленные факторы выводят проблему развития и прогрессирования внепеченочных проявлений у больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией на передний план здравоохранения во всем мире.

К настоящему времени установлена высокая частота внепеченочных проявлений у больных хронической ВГС-инфекцией, однако конкретные цифры сильно разнятся. Разброс данных обусловлен рядом причин:

- неоднородностью применяемых для диагностики внепеченочных проявлений критериев (например, ХБП могут диагностировать на основании только снижения СКФ (причем пользуясь различными формулами или прямым клиренсовым методом) или с учетом наличия альбуминурии, индекса альбумин/креатинин,

индекса протеин/креатинин, морфологического исследования биоптатов или аутоптатов и т.д.);

- неоднородностью исследуемых выборок по расовому составу, возрасту, полу, длительности течения ВГС-инфекции, степени фиброза, социально-экономическому статусу, доли больных с развившейся КГМ и т.д.

Эпидемиология внепеченочных проявлений у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией практически не описана, исследований по сопоставлению частоты встречаемости отдельных внепеченочных проявлений у больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации не проводилось, данные из единичных зарубежных исследований требуют проверки ввиду неоднородности результатов. Крайне неоднозначно описана у больных ХГС и фактически не описана у коинфицированных ВГС/ВИЧ и тяжесть клинической манифестации внепеченочных проявлений: описывают как лёгкие, так и крайне тяжелые клинические манифестации, в ряде случаев – жизнеугрожающие [159,333,337, 433]. Патогенез развития внепеченочных проявлений хронической ВГС-инфекции ежегодно пополняется новыми сведениями, при этом неизученных моментов в связи с его бесконечной многогранностью меньше не становится. С учетом проведённых к настоящему времени исследований, как уже говорилось в главе 1 (обзор литературы), можно выделить несколько механизмов формирования внепечёночных проявлений с доминированием в каждом индивидуальном случае того или иного компонента [59,61,96,153,191,221,225,226,243,270,281, 301,308,359,361,415,440], каждый из которых описан и при ВИЧ-инфекции [101,150,228,265,275,310,387,415,431], что дало основания предполагать увеличение количества внепечёночных проявлений и нарастание тяжести их клинической манифестации у коинфицированных ВГС/ВИЧ пациентов. Тем более, что ранее в единичных исследованиях с использованием логистического регрессионного анализа [88] или анализа отношения шансов [406] было отмечено влияние ВИЧ-инфекции на развитие артралгий и миалгий. Мы изучили частоту встречаемости и тяжесть клинических внепеченочных проявлений у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией амбулаторного звена Центра, специализирующегося

на лечении ВИЧ инфекции и вирусных гепатитов, и проверили гипотезу о возможном увеличении частоты встречаемости и нарастании клинической тяжести внепеченочных проявлений у коинфицированных пациентов. Параллельно мы проверили и другую гипотезу – о роли развившейся КГМ в качестве одного из патогенетических механизмов, приводящих к персистирующему повреждению органов и развитию отдельных клинических внепеченочных проявлений при ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции (см. главу 3).

В ходе нашего исследования была установлена высокая частота встречаемости клинических внепечёночных проявлений ВГС-инфекции среди ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфицированных пациентов – как минимум одно из изучаемых проявлений (артралгии, кожные проявления васкулита, полиневропатия, синдром Рейно, ксерофтальмия или ХБП) было выявлено у 55% пациентов (у 50% больных хронической ВГС-инфекцией и у 70% коинфицированных, $p=0,002$). Встречаемость отдельных изучаемых нозологий у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией была статистически сопоставимой за исключением ХБП и составляла: поражения суставов – 42% против 46%, кожные проявления васкулита – 20% против 25% (в составе триады Мельтцера – 16% против 12%), полиневропатия – 13% против 17%, синдром Рейно – 3% против 8%, ксерофтальмия – 5% против 4%, ХБП – 11% против 35% ($p<0,001$). Согласно литературным данным, у пациентов с хронической ВГС-инфекцией описывают артралгии с частотой 18-51% [87,88,120,389], кожные высыпания – 2-28% [87,88,222,332,389], периферическую полинейропатию – 9-63% [87,88,120,389], «сухой» синдром или его отдельные проявления – 7-38% [87,88,389,416], синдром Рейно – 7-33% [88,120,389], повреждение почек – до 33% [120,389]. В проведенном нами исследовании клиническая манифестация изученных внепеченочных проявлений была в основном лёгкой и средней тяжести, без значимой разницы по тяжести проявлений между пациентами с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией. Небольшая доля тяжелых форм частично объясняется особенностями набора пациентов (включались пациенты амбулаторного звена Центра инфекционного профиля) и является прогностически благоприятным для включенных в исследование

пациентов. Крайне тяжелые пациенты с доминированием той или иной внепеченочной симптоматики попадают исходно в специализированные отделения (ревматологические, неврологические, офтальмологические, нефрологические и т.д.), где обследуются и получают патогенетическую терапию, а уже потом, если выживают, оказываются в поле зрения инфекциониста. Наше исследование показывает, что значительное число пациентов имеет то или иное внепеченочное проявление, но его тяжесть позволяет на момент обращения в Центр в большинстве случаев обойтись без патогенетической терапии (цитостатиков, глюкокортикостероидов, биологических препаратов), это упрощает лечение пациентов, поскольку инфекционист может оперативно провести ПВТ, предупредив тем самым прогрессирование внепеченочной манифестации. Полученные данные крайне важны для практического здравоохранения.

В обследованной нами выборке были зафиксированы заболевания из группы редко встречающихся. Так, фиброзирующий альвеолит, относящийся к возможно ассоциированным с ВГС-инфекцией патологиям [80], среди наших пациентов встретился 2 раза, что составило 0,6%. Следует отметить, что, несмотря на относительную редкость развития фиброзирующего альвеолита, ранее была показана высокая частота развития неспецифических нарушений функции лёгких у пациентов с ХГС – 55,6% (130/234), независящая от такого традиционного фактора как курение в настоящем или прошлом (56,2% – среди курящих, 55,3% – среди никогда не куривших, $p=0,507$). Присутствие неспецифических нарушений функции лёгких увеличивалось со стадиями фиброза от F1 до F4, $p<0,001$ [454]. Воспалительную миопатию мы наблюдали у 2 пациентов, одна из них описана в главе 3 (клинический пример № 4). Как отмечают коллеги, в основном воспалительная миопатия встречается в сочетании с другими внепечёночными проявлениями [153], что, собственно, было и у обоих наших пациентов.

Проведя сравнение групп с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с использованием критерия χ^2 , мы выявили разницу по частоте встречаемости изученных

внепеченочных проявлений в совокупности между группами (у 50% больных хронической ВГС-инфекцией и у 70% коинфицированных, $p=0,002$), но не выявили разницы по частоте встречаемости каждой из нозологических форм в отдельности (за исключением ХБП). Затем мы подтвердили полученные результаты проведением логистического регрессионного анализа, используемого в статистике для определения факторов риска. Регрессионный анализ в качестве факторов риска выявления одной и более из изучаемых клинических внепечёночных патологий определил наличие ВИЧ-инфекции (ОШ=66,634, 95% ДИ 8,946-496,331, $p<0,001$), наличие КГМ (ОШ=6,596, 95% ДИ 3,642-11,947, $p<0,001$) и возраст пациентов (ОШ=1,031, 95% ДИ 1,008-1,054, $p=0,007$). Подобный разброс в ДИ значения ВИЧ-инфекции объясняется тем, что при наличии ВИЧ-инфекции крайне высока вероятность, что какое-либо проявление разовьется, но какое это будет конкретно проявление из изученных у конкретного больного неизвестно. Построение моделей для каждого из изучаемых внепечёночных проявлений отдельно определило ВИЧ-инфекцию в качестве одного из факторов риска только для развития ХБП, в то время как КГМ была выявлена в качестве независимого фактора риска для каждого из изученных параметров (за исключением ксерофтальмии). Таким образом, гипотеза о значимости КГМ в развитии внепеченочных проявлений у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией подтвердилась. Полученный результат патогенетически закономерен и может быть объяснен изученной D.Sansonno и соавторами способностью криоглобулинов в составе иммунных комплексов закрепляться на стенках микрососудов с последующей активацией системы комплемента [359] и формированием эксудативно-воспалительной реакции в местах «оседания» криоглобулинов [361].

В последующем была изучена частота развития КГМ как самостоятельного внепеченочного проявления хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции и детализирована ее роль в качестве патогенетического звена в развитии клинических внепеченочных проявлений (см. главу 4).

В ходе исследования КГМ была зарегистрирована у значительного процента инфицированных ВГС (49% (95% ДИ 43-55%)) и ВГС/ВИЧ (55% (95% ДИ 44-65%)) лиц, без достижения статистической значимости различий. Согласно данным проведенного в 2002г мета-анализа частота обнаружения криоглобулинов у пациентов с ВГС составляет 44 % [227], что вполне согласуется с полученными нами данными, однако колебания в отдельных исследованиях высоки – от 19 до 71% [24,46,87,88,105,203,204,242,250,260,309,389,419,430,432]. Среди коинфицированных ВГС/ВИЧ частота обнаружения КГМ также сильно колеблется и составляет 14 – 81% [88,242,346,374]. Мы считаем, что подобные колебания так же, как и в случае с колебаниями частоты выявления клинических внепеченочных проявлений, связаны с разнородностью выборок в изученных исследованиях. Мы не получили статистически значимой разницы между встречаемостью КГМ у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией. Тем не менее, у больных ВГС/ВИЧ частота КГМ была несколько выше. Возможно объяснение кроется в более длительной инфицированности ВГС в группе коинфицированных (Me(Q25;Q75) – 13(8/17) лет против 7(2/16) лет у моноинфицированных, $p < 0,001$). Тем более, что проведенные ранее исследования показывают взаимосвязь наличия криоглобулинов с длительностью инфицирования ВГС [33].

Выявление в представляемом исследовании у значительной части больных РФ и наличия корреляции между развившейся КГМ и детекцией РФ было ожидаемым, и ранее уже было отмечено нашими коллегами [33,54,309]. В основе выявления РФ, как и в основе развития КГМ, лежит хроническая стимуляция В-лимфоцитов, с их поликлональной, а в ряде случаев и моноклональной активацией [44,98]. Среди наших пациентов, которым было выполнено исследование клональности криоглобулинов преобладал III тип (81%), II тип был выявлен в 19% случаев (в основном представленный IgM), причем в 2х случаях – IIb тип, что согласуется с данными коллег. Так, Н.Х.Нап и соавт в 2021г выявили IgM моноклональный компонент у 88,5% пациентов со II типом КГМ (54/61) [187]. Согласно литературным данным, пациенты с ВГС и ВГС/ВИЧ инфекцией в

основном демонстрируют II или III тип, реже I тип, характерный для лимфопролиферативных заболеваний [279,419].

В итоге формирования эксудативно-воспалительной реакции в мелких сосудах после осаждения в них криоглобулинсодержащих иммунных комплексов развиваются явления криоглобулинемического васкулита мелких сосудов кожи, сосудов, питающих суставной хрящ, питающих периферические нервы, конъюнктиву, сосудов различных структур почек и т.д. с характерными клиническими проявлениями, такими как артралгии, кожные геморрагические высыпания, полиневропатия, ксерофтальмия и прочее. В связи с чем выявленная нами значимо более высокая частота обнаружения всех изучаемых нозологических форм внепеченочных проявлений у больных с КГМ в сравнении с больными без КГМ (поражения суставов (62% против 22%, $p < 0,001$), кожные геморрагические высыпания (35% против 6%, $p < 0,001$), триада Мельтцера (27% против 2%, $p < 0,001$), полиневропатия (26% против 2%, $p < 0,001$), синдром Рейно (8% против 1%, $p < 0,001$), ксерофтальмия (7% против 2%, $p = 0,044$), хроническая болезнь почек (20% против 12%, $p = 0,044$)) выглядит закономерно с патогенетической точки зрения и служит эпидемиологическим подтверждением опосредованности их развития КГМ. Связь значимого повышения частоты обнаружения изучаемых клинических внепечёночных проявлений у больных с ВГС-ассоциированной КГМ обнаружена и нашими коллегами [33,46,126,332]. При этом подчеркнем, что нами в группе пациентов с КГМ между больными с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией не было получено статистически значимой разницы ни по одному из изучаемых внепеченочных проявлений, кроме ХБП, которая встречалась значимо чаще у больных с КГМ и ВГС/ВИЧ (41%), чем у больных ВГС (14%), $p < 0,001$. По всей видимости, в развитии ХБП у коинфицированных ВГС/ВИЧ значимую роль играют помимо КГМ и другие патогенетические механизмы. Частота выявления у пациентов с ВГС-инфекцией и КГМ артралгий составила 63%, кожных высыпаний 38% (в составе триады Мельтцера – 30%), полиневропатии 25%, синдрома Рейно 6%, ксерофтальмии 9%, ХБП 14%. Согласно данным литературы у лиц, инфицированных только ВГС и развившейся

КГМ, частота кожных высыпаний колеблется в диапазоне 10-82% [33,46,126,332], суставного синдрома – 43-46 % [33,44,46,126], периферической полиневропатии – 26-86 % [33,44,46,126], синдрома Рейно 14-22% [33,44,126], «сухого» синдрома 6-32% [33,44,126], вовлеченности почек в патологический процесс – 9-43% [33,44,46,126]. Что касается больных ВГС/ВИЧ-инфекцией и КГМ, то частота развития у них вышеописанных внепеченочных проявлений вплоть до настоящего момента фактически не была исследована. Мы выявили артралгии у 62%, кожные проявления васкулита у 29% (в составе триады Мельтцера – 19%), полиневропатию у 29%, синдром Рейно у 12%, ксерофтальмию у 2%, хроническую болезнь почек у 41%. Отечественных исследований, посвященных данному вопросу, мы в национальной электронной библиотеке не обнаружили, зарубежные – единичны. Так, М. Ramos-Casals выявили кожную пурпуру у 10% коинфицированных ВГС/ВИЧ с КГМ [332], А.Н. Dimitrakopoulos и соавт. в крайне малой выборке выявили кожную пурпуру у 3 из 6 (50%), артралгии у 1 из 6 (17%), мононеврит у 1 из 6 (17%) коинфицированных ВГС/ВИЧ и КГМ [129].

Далее мы оценили и сопоставили тяжесть клинической манифестации изучаемых внепеченочных проявлений у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-ассоциированной КГМ. Было показано, что тяжесть клинических проявлений не зависит от коинфицирования ВИЧ, но для большинства проявлений имеет корреляционную зависимость с количеством криоглобулинов (криокритом). Так, уровень криокрита имеет прямую корреляционную связь с выраженностью ($r=0,692$, $p<0,001$) и постоянством артралгий ($r=0,457$, $p<0,001$), распространённостью кожных высыпаний ($r=0,639$, $p<0,001$), индексом гистологической активности ($r=0,608$, $p<0,001$) и не имеет корреляционной связи с выраженностью полиневропатических болей ($r=1,0$), стадийностью синдрома Рейно ($r=0,444$, $p=0,128$). В контексте патологии почек было установлено, что количество криоглобулинов имело прямую корреляционную связь с наличием белка в разовой порции мочи ($r=0,210$, $p=0,008$), протеинурией более 1,0 г/л ($r=0,208$, $p=0,008$), микроэритроцитурией более 5 клеток в поле зрения ($r=0,313$, $p<0,001$), но не имело корреляционной связи со стадиями ХБП ($r= -0,074$,

$p=0,668$). В более ранних исследованиях уровень криокрита был связан с развитием жизнеугрожающих проявлений васкулита [333] и расценен как фактор риска наступления летального исхода во времени [126].

Таким образом, в 4 главе исследования мы подтвердили гипотезу о высокой частоте развития КГМ как самостоятельного внепеченочного проявления хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции у больных амбулаторного звена Центра инфекционного профиля крупного мегаполиса и детализировали роль КГМ в качестве важного патогенетического звена в развитии клинических внепеченочных проявлений у ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфицированных. Представленная часть исследования была исходно спланирована как сплошное срезное одномоментное сравнительное исследование, однако в конце мы приводим клинический пример (клинический пример №1), наглядно демонстрирующий, что развившиеся криоглобулиноассоциированные внепеченочные проявления ВГС-инфекции могут приобретать прогредиентное течение с нарастанием количества (у представленной пациентки к артралгиям и васкулиту присоединились клинические проявления повреждения почек и синдром Рейно), ухудшением течения в динамике, а также непреодолимыми сложностями в подборе патогенетической и доступной на тот момент противовирусной интерферонсодержащей терапии. Полученный результат крайне важен с практической точки зрения, поскольку трактует необходимость обследования на криоглобулинемию всех пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией для начала незамедлительной ПВТ во избежание развития новых и прогрессирования имеющихся криоглобулиноопосредованных внепеченочных проявлений.

Следующим этапом нашего исследования стала оценка эффективности и безопасности различных вариантов противовирусной терапии больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией. В 2009г, проанализировав доступную литературу, мы предположили, что вирусологическая эффективность и безопасность ПВТ зарегистрированными на тот период в Российской Федерации

препаратами (пегилированный интерферон альфа-2 и рибавирин) у ряда пациентов может быть безопасна и достаточно эффективна.

В период с 2009 по 2015гг было спланировано и проведено (см. главу 5) изучение эффективности и безопасности ПВТ с использованием пегилированного интерферона альфа-2 и рибавирина у 59 больных хронической ВГС-инфекцией (без признаков коинфекции ВИЧ, вирусом гепатита В). Пациенты были распределены на группы: без криоглобулинемии (n=24), и с криоглобулинемией (n=35). Следует отметить, что в первые годы мы проводили терапию в основном пациентам с низкими и умеренными цифрами криокрита. В последующем, после внесения в международные клинические рекомендации возможности проведения ПВТ ХГС с внепеченочными проявлениями под контролем мультидисциплинарных команд, были включены пациенты с криокритом $\geq 10\%$.

Вирусологическая эффективность терапии пегилированным интерфероном альфа-2 и рибавирином больных ХГС с криоглобулиноассоциированными клиническими проявлениями оказалась невысокой. Устойчивый вирусологический ответ к 12 неделе наблюдения составил 34% среди всех включенных в исследование пациентов с КГМ и был статистически значимо более низким, чем у пациентов без КГМ, у которых он составил 71%, $p=0,006$. Частота достижения УВО 12 снижалась с ростом криокрита: УВО 12 при криокрите 1-4% составил 50%, при 5-9% – 42%, при $\geq 10\%$ – 15%. Ранее, в 2015 г., L. Gragnani и соавт. представили данные проспективного, контролируемого, открытого когортного исследования, с включением 424 больных ХГС, из которых проанализировали данные 411 пациентов: 132 – с асимптоматической КГМ (средний криокрит $3,5\pm 5,4$); 121 – с активным криоглобулинемическим васкулитом (средний криокрит $8,2\pm 7,2\%$), без тяжёлых поражений (прогрессирующего почечного повреждения, множественных мононевритов, язв на коже или дистальных некрозов, быстро прогрессирующего нефрита, моторной невропатии, вовлечения пищеварительного тракта или лёгких и других опасных для жизни осложнений); 158 – без КГМ. Пациенты получали в ходе исследования пегилированный интерферон альфа-2а (180мкг/нед или альфа-2b 1,5мкг/кг/нед) и

рибавирин 800-1200 мг/сут в зависимости от веса, иммуносупрессивной терапии не получали. Неответившие на ПВТ больные из группы с клиническими проявлениями КГМ не участвовали в периоде наблюдения, т.к. получили другие опции – кортикостероиды, плазмообмен, ритуксимаб, препараты прямого противовирусного действия. Среди включённых в исследование больных УВО был достигнут у 69,8% пациентов с ВГС без КГМ, у 55% пациентов с асимптоматической КГМ ($p=0,017$ в сравнении с пациентами без КГМ) и с 57% у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом ($p=0,033$ в сравнении с пациентами без КГМ) [178]. В метаанализе, проведённом F.Fabrizi и соавт. в 2013 г., частота УВО среди больных ВГС-ассоциированной КГМ, получавших пегилированную форму интерферона альфа-2 и рибавирин (5 исследований) составила 52% с большой гетерогенностью по исследованиям (от 26 до 71%). Таким образом, в целом, полученные L. Gragnani и соавт. и F.Fabrizi данные не противоречат нашим результатам.

Отрицательными значимыми предикторами достижения УВО у наших больных были наличие и количество криоглобулинов (нет, 1-4%, 5-9%, 10% и более) (ОШ 0,531, 95% ДИ 0,311-0,908, $p=0,021$), возраст пациентов на момент включения в исследование (ОШ=0,938, 95% ДИ 0,884-0,996, $p=0,036$) (данные регрессионного анализа). Криоглобулинемия была независимым предиктором отсутствия ответа на терапию и в исследовании L. Gragnani и соавт. [178].

Переносимость и безопасность ПВТ ХГС, согласно нашим данным, у пациентов без КГМ и с крикритом 1-4% вполне удовлетворительная (серьёзных нежелательных явлений и снятия с терапии не было); у пациентов с криокритом 5-9% (42% сняты с терапии) и $\geq 10\%$ (69% сняты с терапии) – не удовлетворительная. В подробно описанном выше исследовании L. Gragnani и соавт. не закончили терапию 28,9% пациентов с КГМ (и 12% без КГМ), однако в указанном исследовании в целом уровень криокрита был ниже, не было пациентов со значимой почечной патологией [178].

В последующем, в связи с регистрацией в Российской Федерации ПППД было принято решение завершить исследование эффективности и безопасности

терапии пегилированным интерфероном альфа-2 и рибавирином хронического гепатита С, осложнённого развитием смешанной КГМ. Перейти к изучению эффективности и безопасности терапии с использованием ПППД. Пациентов с ВГС/ВИЧ-инфекцией и внепеченочными проявлениями, особенно при умеренных и высоких цифрах криокрита, лечить ПППД.

С 2015г было начато изучение эффективности и безопасности ПВТ у больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, осложнённой развитием смешанной КГМ с клиническими проявлениями. В общей сложности в представляемом исследовании обобщены результаты терапии 55 больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией (44 больных хронической ВГС-инфекцией и 11 больных ВГС/ВИЧ-инфекцией).

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой вирусологической эффективности ПВТ препаратами ППД хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции с клиническими проявлениями КГМ – УВО 12 и УВО 24 достигли 98% пациентов, а на схемах с высоким генетическим барьером – 100%; при этом не было зафиксировано серьезных нежелательных явлений и досрочного прекращения терапии. Наши данные сопоставимы с результатами зарубежных исследований, в которых продемонстрирована 100% эффективность схем с высоким генетическим барьером и несколько более низкая при использовании препаратов с пониженным генетическим барьером, отсутствие прерываний терапии по причине плохой переносимости лечения [81,89,115,136,176,188,353,386].

Клинический ответ у наших пациентов имел значимую умеренную обратную корреляцию с исходным уровнем криокрита. Мы получили статистически значимые различия по количеству пациентов, достигших полного клинического ответа, между группами с исходными цифрами криокрита 1-4%, 5-9% и $\geq 10\%$ к моменту завершения терапии. Наши коллеги также не зафиксировали 100% полного клинического ответа по окончании терапии в своих выборках [81,136,176,188,234,353,386]. Отсутствие клинического ответа у части пациентов, в основном у больных с более высокими исходными цифрами

криокрита, связано, по всей видимости, с необратимостью развившихся у них клинических проявлений. Так, например, сложно ожидать полное восстановление функции почек после проведения ПВТ у пациентов, морфологическое исследование нефробиоптатов которых показало ещё до старта терапии гибель значительного количества нефронов.

Иммунологический ответ среди включенных в исследование пациентов имел сходные с клиническим ответом особенности: умеренную обратную корреляцию с цифрами криокрита на старте ПВТ, значительно различался по частоте в группах с исходными цифрами криокрита 1-4%, 5-9% и $\geq 10\%$. Связи иммунологического ответа с исходными цифрами криокрита [81] и персистенцию криоглобулинов после завершения ПВТ фиксировали и другие авторы [105,121,166,188,386], причем в ряде случаев длительность персистенции может достигать 8 лет и более [105]. А. Schiavinato и соавт., на основании выполненного исследования, предполагают, что причина остаточной персистенции криоглобулинов кроется в сохранении у части больных длительной циркуляции патологически активированных В-лимфоцитов, синтезирующих криоглобулины [371]. У одной пациентки мы наблюдали релапс КГМ. Причины релапсов не известны, но уже были отмечены иностранными коллегами [113,148,234,385], причем развиваются они после терапии ПППД даже чаще, чем после терапии интерферонсодержащими схемами [113].

Таким образом, в результате проведенного исследования мы получили данные, свидетельствующие о том, что терапия ПППД у больных хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией, осложнённой развитием смешанной КГМ с клиническими проявлениями имеет высокую вирусологическую эффективность и хорошую переносимость. Терапия ПППД может назначаться в этой категории пациентов независимо от уровня криокрита и тяжести клинической манифестации. Однако терапия ПППД оказалась не способной устранить полностью клинические и иммунологические изменения, индуцированные вирусом гепатита С, в течение всего курса терапии и 24 недель последующего

наблюдения у части пациентов с низким и умеренным криокритом и у бóльшей части пациентов с исходном высокими цифрами криокрита.

Следующим этапом нашего исследования был анализ летальности и изучение риска наступления летального исхода во времени в зависимости от таких предикторных переменных как цирроз печени и проведение ПВТ у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией с внепеченочными проявлениями, опосредованными КГМ (глава 6).

Нескорректированная летальность среди включенных в исследование 92 инфицированных ВГС и 33 коинфицированных ВГС/ВИЧ пациентов с КГМ и одним и более клиническим внепечёночным проявлениям составила 15% (95% ДИ 10-23%), летальный исход наступил в интервале от 1 до 170 месяцев наблюдения (медиана 57 мес). Среди зарубежных публикаций мы встретили несколько представительных работ по изучению летальности среди больных с ВГС-ассоциированной криоглобулинемией, в большинстве случаев пациенты были с клиническими проявлениями [244,273,312,337,419]. В исследовании G.Lauletta и соавт., выполненном в 1990-2010гг (n=141), все больные были с разной интенсивности КГМ-ассоциированными клиническими проявлениями, 5-ти летняя летальность составила 11,3%, 10-ти летняя – 20,5%, 15-ти летняя 29,7% [244]. В исследовании S.Retamozo и соавт., включавшем как данные собственных пациентов (n=30), наблюдаемых в 1995-2010гг, так и данные из ранее опубликованных работ других авторов (n=249), больные были более тяжелыми (все с жизнеугрожающими КГМ-ассоциированными внепеченочными манифестациями), погибло 22% больных в интервале 3-120 месяцев (медиана 14 месяцев) [337]. В работе С.Mazzaro и соавт., выполненной в 1999-2013гг на выборке больных (n=246), большая часть которых имела клинические КГМ-ассоциированные проявления разной интенсивности, погибло 29% за 9,2 года наблюдения [273]. В работу М.Viganò и соавт. были включены больные ХГС с выявленной в 1994-1995гг КГМ и наблюдаемые в течение последующих 10 лет (17-130 месяцев), летальность составила 18% [419]. В исследовании А.Pérez de José и соавт, включавшим 139 больных с КГМ и внепеченочными проявлениями

из различных нефрологических департаментов, в том числе 47% – с морфологически верифицированным криоглобулинемическим мембранопролиферативным гломерулонефритом, большая часть которых (n=124) получили в ходе наблюдения ПВТ в различных режимах, многие получали патогенетическую терапию нефрологической патологии, летальность за 138 месяцев наблюдения (Q25;75 – 70;251) составила 16,5% [312]. Помимо исследования летальности вышеупомянутые авторы показали ухудшение выживаемости больных при наличии развившегося цирроза печени [419], при отсутствии проведения этиотропной терапии [244,273,312,337], при II типе КГМ (в сравнении с III типом) [273], при повреждении почек, кишечника, лёгких или нескольких органов сразу [337]. Углубленный анализ показал, что выборки авторов отличались между собой по количеству больных с тем или иным типом КГМ, тяжести криоглобулиноассоциированных внепеченочных клинических манифестаций, пропорции достигших/не достигших цирротической стадии пациентов, количеству больных, получивших этиотропную терапию ВГС-инфекции, эффективности ПВТ (достижению УВО среди получивших этиотропную терапию) и другим факторам риска наступления летального исхода. Акцентируем внимание на наличие среди наших больных 26% коинфицированных ВГС/ВИЧ пациентов (n=33/125). Из вышеуказанных исследований ВИЧ-инфицированные (в меньшем соотношении) были включены только в одно исследование [337], остальные же были выполнены без включения ВИЧ-инфицированных пациентов [244,273,312,419]. Кроме того, в нашей выборке из-за ограниченной доступности этиотропной терапии ВГС-инфекции, ПВТ была назначена в основном пациентам более старшего возраста, чем в анализируемых работах, более длительно инфицированным ВГС и с бóльшим количеством криоглобулинов в сыворотке крови: в г.Санкт-Петербург на бесплатную ПВТ имеют право претендовать только ВГС-инфицированные жители с постоянной пропиской и установленной инвалидностью, коинфицированные ВИЧ. Однако в последнем случае больные обеспечиваются этиотропной терапией за счет федерального обеспечения лекарственными препаратами ВИЧ-инфицированных,

которые закупаются в объеме меньше необходимого и назначаются первоначально более тяжелым больным (с выраженным фиброзом/циррозом печени или клинически значимыми внепеченочными проявлениями).

В представляемом исследовании выявлена зависимость наступления летального исхода во времени от цирроза печени (ОР увеличивается в 5,3 раза) и отсутствия ПВТ (ОР увеличивается в 3,7 раза). Связь с отсутствием/достижением УВО мы не анализировали из-за малого количества умерших среди достигших УВО (n=2). Связь летальности с проведением ПВТ исследовали и наши зарубежные коллеги, многие из которых выявили значимое положительное влияние проведения этиотропной терапии на продолжительность жизни больных [244,273,312,337]. При этом А.Рérez de José и соавт. отметили лучшую выживаемость среди пациентов с УВО [312], G.Lauletta [244] и S.Retamozo [337] выявили связь назначенной ПВТ с выживаемостью пациентов без учета УВО, а С. Mazzaго и соавт. показали, что даже вирусологически неудачная этиотропная терапия интерферонсодержащими схемами значимо увеличивает выживаемость пациентов в сравнении с пациентами, получавшими только патогенетическую, подавляющую иммунные реакции терапию [273].

Естественное развитие хронической ВГС-инфекции предполагает постепенное развитие и прогрессирование фиброза и смерть от осложнений цирротической стадии заболевания печени. Однако все меняется в случае развития и прогрессирования КГМ-ассоциированных клинических внепеченочных проявлений. Среди наших больных осложнения цирроза печени привели к летальному исходу лишь 26% больных, а 69% умерли от не ассоциированных с циррозом печени причин. Анализ данных литературы показал, что в основном больные с внепеченочными клиническими проявлениями погибают от внепеченочных причин, которые составляют от 77 до 94% летальных исходов [126,244,337,419]. Лишь в одном исследовании с минимальным перевесом (53%) преобладала летальность, связанная с прогрессированием цирроза печени [273]. Так же, как и мы, коллеги отмечали большое количество смертей от прогрессирующей патологии почек – 11-33% [244,273], сепсиса – 14,3-

41,3% [244,273,337], повреждений сердечно-сосудистой системы – 14,3-16% [244,273], несколько реже основной причиной выступают респираторные и иные причины [244,273,337]. Ситуация объясняется возможностью развития и прогрессирования внепеченочных проявлений в отсутствие значимого повреждения печени, в подобной ситуации внепеченочные проявления становятся доминирующими в картине заболевания и определяют прогноз [337]. Проведенные экономические исследования в развитых странах азиатского и европейского регионов, ещё более акцентируют внимание ученых на внепеченочных проявлениях хронической ВГС-инфекции: от 79% (пациенты без этиотропной терапии) до 87% (получившие этиотропную терапию) медицинских расходов тратятся на купирование внепечёночных проявлений [439]; на купирование внепеченочных проявлений в Европе затрачивается 2 170 000 000 евро (2,17 млрд) в год, 899 - 1647 евро на одного пациента [86]. Ожидается, что использование ПППД, несмотря на их высокую стоимость позволит экономить 316 млн. евро в год, именно за счет необходимости лечения внепеченочных проявлений [86].

На завершающем этапе нашего исследования мы проанализировали введенные в действие в 2021г Российские Клинические рекомендации «Хронический гепатит С» и сформулировали предложения по совершенствованию обследования, лечения и последующего ведения пациентов, введение которых в последующие редакции Клинических рекомендаций позволит внести значительный вклад в улучшение качества оказания медицинской помощи пациентам с внепеченочными проявлениями хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при проведении диссертационного исследования было установлено, что внепечёночные проявления часто регистрировались у больных, направленных в специализированный гепатологический Центр для лечения гепатита С. Наиболее часто встречались артралгии и кожный васкулит, реже ХБП, полиневропатия, синдром Рейно и ксерофтальмия. Клинические внепечёночные проявления носили лёгкий и среднетяжёлый характер, ВИЧ инфекция не утяжеляла их течение. Как фактор риска ВИЧ-инфекция играла роль в риске развития той или иной внепеченочной патологии из изученных, и конкретно в развитии ХБП у больных хронической ВГС-инфекцией. Криоглобулинемия оказывала значимое влияние как на совокупность развития изученных внепеченочных проявлений, так и на каждое из них в отдельности (помимо ксерофтальмии). Криоглобулинемия часто встречалась у больных как ВГС-, так и ВГС/ВИЧ- инфекцией, значимо чаще, чем у больных ВИЧ-инфекцией без гепатитов или больных хронической ВГВ±ВГД инфекцией. Вирусологическая эффективность противовирусной терапии ХГС с использованием пегилированного интерферона альфа-2а и рибавирина у пациентов с КГМ зависела от количества криоглобулинов в сыворотке на старте терапии (криокрита): была безопасна и относительно эффективна среди больных без КГМ и с низким содержанием криоглобулинов в сыворотке (1-4%), мало эффективна и небезопасна у больных с криокритом $\geq 5\%$, особенно у больных с криокритом ($\geq 10\%$), среди которых терапию удалось закончить лишь 31%, а достичь УВО – 15%. Тем не менее, проведение ПВТ части включенных в исследование больным позволило достигнуть частичной или полной клинической ремиссии. Терапия ПППД при высокой вирусологической эффективности и хорошей переносимости у пациентов с внепеченочными криоглобулинассоциированными проявлениями оказалась не способной 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 случаев ВГС-ассоциированной КГМ с исходно высокими цифрами криокрита. Частота наступления летальных исходов среди пациентов с внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции, ассоциированными с КГМ, в течение периода наблюдения с медианой 57 месяцев составила 15%. В $\frac{3}{4}$ случаев причины смерти среди больных с внепеченочными проявлениями ВГС-инфекции были не ассоциированы с патологией печени. Проведение ПВТ позволило снизить летальность в 3,7 раза. Таким образом, 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 противовирусной терапии 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 тяжёлыми.
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 внепечёночной 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 отсутствии 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 клинико-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 СОКРАЩЕНИЙ

АЛАТ	– аланинаминотрансфераза
АСАТ	– аспартатаминотрансфераза
АРВТ	– антиретровирусная терапия
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВГВ	– вирус гепатита В
ВГС	– вирус гепатита С
ВГД	– вирус гепатита Д
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГН	– гломерулонефрит
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
КГ	– криоглобулины
КГМ	– криоглобулинемия
МЕ	– международная единица
ПВТ	– противовирусная терапия
ПППД	– препараты прямого противовирусного действия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РФ	– ревматоидный фактор
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
УЗИ	– ультрасонография
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХГВ	– хронический гепатит В
ХГС	– хронический гепатит С
ХГД	– хронический гепатит Д
ЩФ	– щелочная фосфатаза
НАVIgM	– антитела к вирусу гепатита А класса IgM

HBcorAb – антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В общие (классов IgM и IgG)

HBsAb – антитела к HBsAg

HBsAg – «австралийский антиген» вируса гепатита В

HCVAb – общие антитела к вирусу гепатита С

HDVAb – антитела к вирусу гепатита D общие (классов IgM и IgG)

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева, И.В. Клинические рекомендации: что нужно знать практикующему врачу / И.В.Андреева, О.У.Стецюк, О.А.Егорова // РМЖ. – 2020. – N 5. – С 21-25.
2. Беляева, И.Б. Диффузные болезни соединительной ткани: рук. для врачей / И.Б.Беляева, Е.Г.Зоткин, А.М.Ли́ла, В.И.Мазуров, И.А.Онущенко; под общ.ред. В.И.Мазурова. – М.: Медицинская книга, 2011. – 248 с.
3. Беляков, Н.А. Коморбидные состояния при ВИЧ-инфекции / Н.А.Беляков, В.В.Рассохин, О.В.Азовцева, М.Р.Бобкова, Е.В.Боева, Н.В.Васильева, В.Е.Жолобов, Н.Н.Климко, А.Ю.Ковеленов, А.С.Колбин, О.Н.Леонова, З.А.Лисицина, Н.Г.Незnanов, А.М.Пантелеев, А.В.Самарина, Н.В.Сизова, Е.В.Степанова, Т.Н.Трофимова, Н.Б.Халезова – Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2019. – 252 с.
4. Вишневская, Т.В. Выявление маркеров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С / Т.В.Вишневская, О.В.Масалова, С.В.Альховский, А.В.Пичугин, Т.В.Шкурко, Е.И.Келли, Р.И.Атауллаханов, Н.П.Блохина, А.А.Куц // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, N 4-5. – С. 397-404.
5. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
6. Драпкина, О.М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? / О.М.Драпкина, А.М.Шутов, Е.В.Ефремова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Том 18, N 2. – С. 65-69.
7. 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.
8. 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.

9. 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.

10. 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 // Журнал Инфектологии. – 2016. – Том 8, N 2. – С. 40-47.

11. 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.

12. 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 // Журнал Инфектологии. – 2018. – Том 10, N 4. – С. 53-63.

13. 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.: Медицинские науки. – 2022. – N 4 (129). – С. 27-31.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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, N 4. – С. 87-94.

18. 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 // Журнал Инфектологии. – 2022. – Том 14, N 2. – С. 87-95.

19. 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 // Журнал Инфектологии. – 2020. – Том 12, N 1. – С. 104-110.

20. 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.

21. Дунаева, Н.В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С / Н.В.Дунаева,

Е.В.Эсауленко // Журнал Инфектологии. – 2011. – Том 3, N 2. – С. 15-20.

22. Жданов, К.В. Экспрессия хемокинов и их рецепторов в крови и ткани печени при хроническом вирусном гепатите С / К.В.Жданов, Д.А.Гусев, В.С.Чирский, К.А.Сысоев, Л.А.Якубовская, Д.М.Шахманов, Арег А.Тотолян // Медицинская иммунология. – 2007. – Том 9, N 4-5. – С. 379-388.

23. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В.Жданов, Ю.В.Лобзин, Д.А.Гусев, К.В.Козлов. – СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с.

24. Иванова, И.В. Вовлечение почек в патологический процесс при HCV инфекции / И.В.Иванова, Е.В.Волчкова, М.Н.Аленов, А.Н.Сундукова, Е.В.Петрова // Проблема инфекции в клинической медицине: мат. науч. конф. / ВМедА. – СПб., 2003. – С. 138.

25. Игнатова, Т.М. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения / Т.М. Игнатова, Л.В. Козловская, Н.Б. Гордовская, О.А. Чернова, С.Ю. Милованова, П.И. Новиков, Т.П. Некрасова, Т.В. Бекетова, Н.А. Мухин // Терапевтический архив. – 2017. – Т. 89, N 5. – С. 46-52.

26. Клинические рекомендации «ВИЧ-инфекция у взрослых» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1

27. Клинические рекомендации «Хронический гепатит С» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/516_2.

28. Клинические рекомендации «Хроническая болезнь почек» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2.

29. Константинова, Н.А. Криоглобулины и патология / Н.А.Константинова. – М.: Медицина, 1999. – 176 с.

30. 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.

31. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты / Ю.В.Лобзин, К.В.Жданов, В.М.Волжанин. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. – 104 с.

32. Милованова, С.Ю. Смешанная криоглобулинемия, ассоциированная с

хроническим гепатитом С: значение в развитии внепеченочных проявлений, методы лечения: автореф. дис. ... д.м.н: 14.01.04 / Милованова Светлана Юрьевна. – М., 2013. – 49 с.

33. Милованова, С.Ю. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С / С.Ю.Милованова, Л.В.Козловская, Н.В.Гордовская // Альманах клинической медицины. – 2014. – N 30. – С. 46-51.

34. Неустроева, Ю.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории / Ю.А.Неустроева, Т.А.Тихомирова, Н.В.Дунаева, С.В.Лапин, Арег А.Тотолян // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – N 1. – С. 37-41.

35. Нобелевская премия в области физиологии и медицины за 2020г [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/summary/>

33. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019г «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 № 54588). В редакции от 23.06.2020г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/553937038>.

37. 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 // Медицинская иммунология. – 2013. – Том 15, N 4. – С. 351-360.

38. Смирнов, А.В. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита / А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, В.Г.Сиповский, И.И.Трофименко, И.А.Пирожков,

И.Г.Каюков, К.И.Лебедев // Нефрология. – 2014. – Т. 18, N 6. – С. 82-93.

39. Смирнов, А.В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А.В.Смирнов, Е.М.Шилов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, И.Н.Бобкова, М.Ю.Швецов, А.Н.Цыгин, А.М.Шутов // Нефрология. – 2012. – Том 16, N 1. – С. 89-115.

40. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты / С.Н.Соринсон. – Л.: Медицина, 1987. – 264 с.

41. Федеральный закон «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций» от 25.12.2018 № 489-ФЗ [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314269.

42. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323 ФЗ [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895.

43. Чернецова, О.В. Синдром Шегрена при хроническом гепатите С: клинические особенности и диагностика / О.В.Чернецова, Т.Н.Лопаткина, И.В.Попова, А.А.Воробьёв, О.Ю.Шипулина, Т.Н.Сафонова, А.Б.Пономарёв // Тер. архив. – 2003. – N 4. – С. 33-37.

44. Agnello, V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection / V.Agnello // Springer Semin. Immunopathol. – 1997. – Vol. 19, N 1. – P. 111-129.

45. AgnelloV. Mixed cryoglobulinemia and other extrahepatic manifestation HCV infection // Hepatitis C / Ed. by T.J.Liang, J.H.Hoofnagle. – San Diego, CA, Academic, 2000. – P. 295-313.

46. Aguiar, M.F. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients / M.F.Aguiar, A.L.Faria-Janes, G.I.Garcia-Brandes, C.Takemi-Emori, M.L.G.Ferraz, L.E.C.Andrade, A.W.S.de Souza // Ann

Hepatol. – 2019. – Vol. 18, N 5. – P. 685-692.

47. Akriviadis, E.A. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha / E.A.Akriviadis, I.Xanthakis, C.Navrozidou, A.Papadopoulos // J Clin Gastroenterol. – 1997. – Vol. 25, N 4. – P.612-618.

48. Alhammad, Y. Monoclonal antibodies directed toward the hepatitis C virus glycoprotein E2 detect antigenic differences modulated by the N-terminal hypervariable region 1 (HVR1), HVR2, and intergenotypic variable region / Y.Alhammad, J.Gu, I.Boo, D.Harrison, K.McCaffrey, P.T.Vietheer, S.Edwards, C.Quinn, F.Coulibaly, P.Poumbourios, H.E.Drummer // J Virol. 2015. – Vol. 89, N 24. – P. 12245-12261.

49. Ali, A. Novel HIV-1 Nef mutation in a primary pediatric isolate impairs MHC-class I downregulation and cytopathicity / A.Ali, R.L.Furler, L.Pedroza-Martins, A.D.Colantonio, D.Anisman-Posner, Y.Bryson, O.O.Yang, C.H.Uittenbogaart // AIDS Res Hum Retroviruses. – 2020. – Vol. 36, N 2. – P. 122-130.

50. Alkhatib, G. HIV coreceptors: from discovery and designation to new paradigms and promise / G.Alkhatib, E.A.Berger // Eur J Med Res. –2007. –Vol. 12, N 9. – P.375-384.

51. Almirall, J. Type II essential mixed cryoglobulinemia and renal disease. Hepatitis C virus association / J.Almirall, M.J.Amengual, T.Lopez, X.Andreu, J.Oristrell, M.Sala, J.Luelmo, B.Dalmau // Nefrologia. – 2002. – Vol. 22, N 6. – P. 531-539.

52. Ambrosino, P. The risk of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with hepatitis C: A systematic review and meta-analysis / P.Ambrosino, R.Lupoli, A.Di Minno, L.Tarantino, G.Spadarella, P.Tarantino, A.Nasto, A.Celentano, M.N.Di Minno // Int J Cardiol. – 2016. – Vol. 15, N 221. – P. 746-754.

53. Anonymous. Part 1. Executive summary // Am J Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39, Suppl. 1. – P.17-31.

54. Antonescu, C. Hepatitis C virus (HCV) infection: serum rheumatoid factor activity and HCV genotype correlate with cryoglobulin clonality / C.Antonescu, C.Mayerat, A.Mantegani, P.C.Frei, F.Spertini, J-D.Tissot // Blood. – 1998. – Vol. 92, N 9. – P. 3486-3488.

55. Ara, A. Mechanism of enhanced HIV restriction by virion coencapsidated cytidine deaminases APOBEC3F and APOBEC3G / A.Ara, R.P.Love, T.B.Follack, K.A.Ahmed, M.B.Adolph, L.Chelico // *J Virol.* – 2017. – Vol. 91, N 3. - e02230-16.
56. Argyropoulou, O.D. Cryoglobulinemic vasculitis in primary Sjögren's Syndrome: Clinical presentation, association with lymphoma and comparison with Hepatitis C-related disease [published online ahead of print, 2020 Jul 27] / O.D.Argyropoulou, V.Pezoulasc, L.Chatzisa, E.Critselisd, S.Gandolfoe, F.Ferrof, L.Quartuccioe, V.Donatif, E.Treppoe, C.R.Bassolig, A.Venetsanopouloua, E.Zampelii, M.Mavrommatik, P.V.Voulgaril, T.E.Exarchosm, C.P.Mavraganih, C.Baldinig, F.N.Skopoulij, M.Gallig, D.I.Fotiadisc, S.De Vitae, H.M.Moutsopouloasi, A.G.Tzioufasa, A.V.Goules // *Semin Arthritis Rheum.* – 2020. Vol. 50, N 5. – P.846-853.
57. Arias, J.F. Tetherin antagonism by HIV-1 group M Nef proteins / J.F.Arias, M.Colomer-Lluch, B.von Bredow, J.M.Greene, J.MacDonald, D.H.O'Connor, R.Serra-Moreno, D.T.Evans // *J Virol.* – 2016. –Vol. 90, N 23. – P. 10701-10714.
58. Arias, J.F. Tetherin antagonism by Vpu protects HIV-infected cells from antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity / J.F.Arias, L.N.Heyer, B.von Bredow, K.L.Weisgrau, B.Moldt, D.R.Burton, E.G.Rakasz, D.T.Evans // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2014. – Vol. 111, N 17. – P. 6425–6430.
59. Arrieta, J.J. Detection of hepatitis C virus replication by In situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus / J.J.Arrieta, E.Rodriguez-Inigo, M.Casqueiro, J.Bartolomé, F.Manzarbeitia, M.Herrero, M.Pardo, V.Carreno // *Hepatology.* – 2000. – Vol. Vol. 32, N 1. – P.97-103.
60. Asabe, S.I. The N-terminal region of hepatitis C virus-encoded NS5A is important for NS4A-dependent phosphorylation / S.I.Asabe, Y.Tanji, S.Satoh, T. Kaneko, K.Kimura, K.Shimotohno // *J Virol.* – 1997. – Vol. 71, N 1. – P. 790-796.
61. Barakat, A.A.E. Atherosclerosis in chronic hepatitis C virus patients with and without liver cirrhosis/ A.A.E.Barakat, F.M.Nasr, A.A.Metwaly, S.Morsy, M.Eldamarawy // *Egypt Heart J.* – 2017. – Vol. 69, N 2. – P.139-147.
62. Barkhuizen, A. Fibromyalgia: a prominent feature in patients with musculoskeletal problems in chronic hepatitis C: a report of 12 patients / A.Barkhuizen, G.S.Schoepflin,

R.M.Bennett // *J Clin Rheumatol.* – 1996. – Vol. 2, N 4. – P.180-184.

63. Barre-Sinoussi, F. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) / F.Barré-Sinoussi, J.C.Chermann, F.Rey, M.T.Nugeyre, S.Chamaret, J.Gruet, C.Dauguet, C.Axler-Blin, F.Vézinet-Brun, C.Rouzioux, W.Rozenbaum, L.Montagnier // *Science.* – 1983. – Vol. 220, N 4599. – P. 868-871.

64. Bartenschlager, R. Nonstructural protein 3 of the hepatitis C virus encodes a serine-type proteinase required for cleavage at the NS3/4 and NS4/5 junctions / R.Bartenschlager, L.Ahlborn-Laake, J.Mous, H.Jacobsen // *J Virol.* – 1993. – Vol. 67, N 7. – P. 3835-3844.

65. Barth, H. Scavenger receptor class B type I and hepatitis C virus infection of primary Tupaia hepatocytes / H.Barth, R.Cerino, M.Arcuri, M.Hoffmann, P.Schürmann, M.I.Adah, B.Gissler, X.Zhao, V.Ghisetti, B.Lavezzo, H.E.Blum, F.von Weizsäcker, A.Vitelli, E.Scarselli, T.F.Baumert // *J Virol.* – 2005. – Vol. 79, N 9. – P. 5774-5785.

66. Barth, H. Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate / H.Barth, C.Schäfer, M.I.Adah, F.Zhang, R.J.Linhardt, H.Toyoda, A.Kinoshita-Toyoda, T.Toida, T.H.van Kuppevelt, E.Depla, F.von Weizsäcker, H.E.Blum, T.F.Baumert // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278, N 42. – P. 41003-41012.

67. Bartosch, B. Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor / B.Bartosch, A.Vitelli, C.Granier, C.Goujon, J.Dubuisson, S.Pascale, E.Scarselli, R.Cortese, A.Nicosia, F-L.Cosset // *J Biol Chem.* – 2003. – Vol. 278, N 43. – P. 41624-41630.

68. Bazan, H.A. Patterns of CCR5, CXCR4, and CCR3 Usage by Envelope Glycoproteins from Human Immunodeficiency Virus Type 1 Primary Isolates / H.A.Bazan, G.Alkhatib, C.C.Broder, E.A.Berger // *Journal of Virology.* –1998. – Vol. 72, N 5. – P.4485-4491.

69. Behrens, S.E. Identification and properties of the RNA-dependent RNA polymerase of hepatitis C virus / S.E.Behrens, L.Tomei, R.De Francesco // *EMBO J.* – 1996. – Vol.

15, N 1. – P. 12-22.

70. Bejarano, D.A. HIV-1 nuclear import in macrophages is regulated by CPSF6-capsid interactions at the nuclear pore complex / D.A.Bejarano, K.Peng, V.Laketa, K.Börner, K.L.Jost, B.Lucic, B.Glass, M.Lusic, B.Müller, H.G.Kräusslich // *Elife*. – 2019. – Vol. 8. – e41800.

71. Benhamou, Y. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group / Y.Benhamou, M.Bochet, V.Di Martino, F.Charlotte, F.Azria, A.Coutellier, M.Vidaud, F. Bricaire, P.Opolon, C.Katlama, T.Poynard // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 30, N 4. – P. 1054-1058.

72. Benson, R.E. Downregulation of cell-surface CD4 expression by simian immunodeficiency virus Nef prevents viral super infection / R.E.Benson, A.Sanfridson, J.S.Ottinger, C.Doyle, B.R.Cullen // *J Exp Med*. – 1993. – Vol. 177, N 6. – P. 1561-1566.

73. Berger, E.A. Finding Fusin/CXCR4, the first "2nd receptor" for HIV entry / E.A.Berger // *Front Immunol*. – 2015. – Vol. 6. – P. 283.

74. Berger, E.A. HIV gp120 interactions with coreceptors: insights from studies with CCR5-based peptides / E.A.Berger, G.Alkhatib // *Eur J Med Res*. – 2007. – Vol. 12, N 9. – P. 403-407.

75. Berman, P.W. Expression of membrane-associated and secreted variants of gp160 of human immunodeficiency virus type 1 in vitro and in continuous cell lines / P.W.Berman, W.M.Nunes, O.K.Haffar // *J Virol*. – 1988. – Vol. 62, N 9. – P. 3135-3142.

76. Blackard, J.T. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis / J.T.Blackard, L.Kong, A.K.Huber, Y.Tomer // *Thyroid*. – 2013. – Vol. 23, N 7. – P. 863-870.

77. Blackard, J.T. A preliminary analysis of hepatitis C virus in pancreatic islet cells / J.T.Blackard, L.Kong, A.Lombardi, D.Homann, S.S.Hammerstad, Y.Tomer // *Virology*. – 2017. – Vol. 14, N 1. – P. 237.

78. Bnatig, F. Mixed cryoglobulinemia in a patient with juvenile idiopathic arthritis / F.Bnatig, L.Raddaoui, T.Hijji, L.El Kibbi // *Case Rep Rheumatol*. – 2019. – Vol. 2019. –

P. 5858106.

79. Boglione, L. Telbivudine in the treatment of hepatitis B-associated cryoglobulinemia / L.Boglione, A.D'Avolio, G.Cariti, G.Di Perri // *J. Clin. Virol.* – 2013. – Vol. 56, N 2. – P. 167-169.

80. Bölig, A. Extrahepatic manifestations of chronic HCV. *Hepatology: A clinical textbook. Tenth Edition* / A.Bölig, K-Ph.Puchner, T.Berg; Ed. By S.Mauss, T.Berg, J.Rockstroh, Ch.Sarazin, H.Wedemeyer. – 2020. – Chap.13. – P.325-355.

81. Bonacci, M. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals / M.Bonacci, S.Lens, M.C.Londoño, Z.Mariño, M.C.Cid, M.Ramos-Casals, J.M.Sánchez-Tapias, X.Forns, J.Hernández-Rodríguez // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 15, N 4. – P. 575-583.e1.

82. Bonander, N. Structural characterization of CD81-Claudin-1 hepatitis C virus receptor complexes / N.Bonander, M.Jamshad, K.Hu, M.J.Farquhar, Z.Stamataki, P.Balfe, J.A.McKeating, R.M.Bill // *Biochem Soc Trans.* –2011. –Vol. 39, N 2. – P. 537-540.

83. Bonnet, F. Prevalence of cryoglobulinemia and serological markers of autoimmunity in human immunodeficiency virus infected individuals: a cross-sectional study of 97 patients / F.Bonnet, J.J.Pineau, J.L.Taupin, A.Feyler, M.Bonarek, S.de Witte, N.Bernard, D.Lacoste, P.Morlat, J.Beylot // *J Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30, N 9. – P. 2005-2010.

84. Brouet, J.C. Biological and clinical significance of crioglobulins: a report of 86 cases / J.C.Brouet, J.P.Clauvel, F.Danon, M.Klein, M.Seligmann // *Am. J. Med.* – 1974. – Vol. 57. – P. 775-788.

85. Butt, A.A. ERCHIVES (Electronically Retrieved Cohort of HCV Infected Veterans) Study Team. Liver fibrosis progression in hepatitis C virus infection after seroconversion / A.A.Butt, P.Yan, Re Lo V 3rd, D.Rimland, M.B.Goetz, D.Leaf, M.S.Freiberg, M.B.Klein, A.C.Justice, K.E.Sherman // *JAMA. – Intern Med.* – 2015. – Vol. 175, N 2. – 178-185.

86. Cacoub, P. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe / P.Cacoub, P.Buggisch, J.A.Carrión, G.S.Cooke, A.L.Zignego, R.Beckerman, Z.Younossi // *J Viral Hepat.* – 2018. – Vol. 25, N 7. – P. 811-817.
87. Cacoub, P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C / P.Cacoub, T.Poynard, P.Ghillani, F.Charlotte, M.Olivi, J.C.Piette, P.Opolon // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42, N 10. – P. 2204-2212.
88. Cacoub, P. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C / P.Cacoub, C.Renou, E.Rosenthal, P.Cohen, I.Loury, V.Loustaud-Ratti, A.M.Yamamoto, A.C.Camproux, P.Hausfater, L.Musset, P.Veyssier, G.Raguin, J.C.Piette // *Medicine (Baltimore).* – 2000. – Vol. 79, N 1. – P. 47-56.
89. Cacoub, P. Long-term efficacy of interferon-free antiviral treatment regimens in patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia vasculitis / P.Cacoub, S.N.Si Ahmed, Y.Ferfar, S.Pol, D.Thabut, C.Hezode, L.Alric, C.Comarmond, G.Ragab, L.Quartuccio, M.Hegazy, T.Poynard, M.Resche Rigon, D.Saadoun // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 17, N 3. – P. 518-526.
90. Cai, Z. Effect of mutations of the initiation nucleotides on hepatitis C virus RNA replication in the cell / Z.Cai, T.J.Liang, G.Luo // *J Virol.* – 2004. – Vol. 78, N 7. – P. 3633-3643.
91. Cajiao, K. Coexistence of antiphospholipid syndrome and cryoglobulinemia in a patient with rheumatoid arthritis / K.Cajiao, J.A.Gómez-Puerta // *Clin Rheumatol.* – 2020. – Vol. 39, N 9. – P. 2833-2835.
92. Calleja, J.L. Sustained response to interferon-alpha or to interferon-alpha plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinaemia / J.L.Calleja, A.Albillos, R.Moreno-Otero, I.Rossi, G.Cacho, F.Domper, M.Yebra, P.Escartín // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1999. – Vol. 13, N 9. – P. 1179-1186.
93. Canillas, L. Prevalence and characteristics of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma in a Spanish university hospital / L.Canillas, M.Parcerisa, S.Coll, M.García-

- Retortillo, F.Macià, X.Bessa, X.Castells, M.Puigvehí, M.Posso // *Cancer Epidemiol.* – 2022. – Vol. 78. – P. 102142.
94. Canioni, D. In Situ Hepatitis C NS3 Protein Detection Is Associated with High Grade Features in Hepatitis C-Associated B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas / D.Canioni, J.M.Michot, P.Rabiega, T.J.Molina, F.Charlotte, T.Lazure, F.Davi, C.Settegrana, F.Berger, L.Alric, P.Cacoub, B.Terrier, F.Suarez, D.Sibon, J.Dupuis, C.Feray, H.Tilly, S.Pol, B.Deau Fischer, S.Roulland, C.Thieblemont, V.Leblood, F.Carrat, O.Hermine, C.Besson; national ANRS HC13 LymphoC study // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, N 6. – e0156384.
95. Carrère-Kremer, S. Subcellular localization and topology of the p7 polypeptide of hepatitis C virus / S.Carrère-Kremer, C.Montpellier-Pala, L.Cocquerel, C.Wychowski, F.Penin, J.Dubuisson // *J Virol.* – 2002. – Vol. 76, N 8. – P. 3720-3730.
96. Castillo, I. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection / I.Castillo, E.Rodríguez-Iñigo, J.Bartolomé, S.de Lucas, N.Ortíz-Movilla, J.M.López-Alcorocho, M.Pardo, V.Carreño // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, N 5. – P. 682-685.
97. Castro-Gonzalez, S. HIV-1 Nef counteracts autophagy restriction by enhancing the association between BECN1 and its inhibitor BCL2 in a PRKN-dependent manner / S.Castro-Gonzalez, Y.Shi, M.Colomer-Lluch, Y.Song, K.Mowery, S.Almodovar, A.Bansal, F.Kirchhoff, K.Sparrer, C.Liang, R.Serra-Moreno // *Autophagy.* – 2021. – Vol. 17, N 2. – P. 553-577.
98. Chang, M.L. Genetic association of hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia: a 10-year prospective study of asians treated with antivirals / M.L.Chang, S.W.Chang, S.C.Chen, R.N.Chien, C.L.Hsu, M.Y.Chang, C.S.J.Fann // *Viruses.* – 2021. – Vol. – Vol. 13, N 3. – P. 464.
99. Chang, M.L. Evolution of cryoglobulinemia in direct-acting antiviral-treated asian hepatitis C patients with sustained virological responses: a 4-year prospective cohort study / M.L.Chang, J.S.Cheng, Y.H.Chuang, L.H.Pao, T.S.Wu, S.C.Chen, M.Y.Chang, R.N.Chien // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 823160.

100. Charles, E.D. Somatic hypermutations confer rheumatoid factor activity in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia / E.D.Charles, M.I.Orloff, E.Nishiuchi, S.Marukian, C.M.Rice, L.B.Dustin // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65, N 9. – P. 2430-2440.
101. Charu, V. Membranous nephropathy in patients with HIV: a report of 11 cases / V.Charu, N.Andeen, V.Walavalkar, J.Lapasia, J.Y.Kim, A.Lin, R.Sibley, J.Higgins, M.Troxell, N.Kambham // *BMC Nephrol.* – 2020. – Vol. 21, N. 1. – P. 401.
102. Chaudhuri, R. Downregulation of CD4 by human immunodeficiency virus type 1 Nef is dependent on clathrin and involves direct interaction of Nef with the AP2 clathrin adaptor / R.Chaudhuri, O.W.Lindwasser, W.J.Smith, J.H.Hurley, J.S.Bonifacino // *J Virol.* – 2007. – Vol. 81, N 8. – P. 3877-3890.
103. Cheng, J.C. Specific interaction between the hepatitis C virus NS5B RNA polymerase and the 3' end of the viral RNA / J.C.Cheng, M.F.Chang, S.C.Chang // *J Virol.* – 1999. – Vol. 73, N 8. – P. 7044-7049.
104. Cheng, J.J. CD36 is a co-receptor for hepatitis C virus E1 protein attachment / J.J.Cheng, J.R.Li, M.H.Huang, L.L.Ma, Z.Y.Wu, C.C.Jiang, W.J.Li, Y.H.Li, Y.X.Han, H.Li, J.H.Chen, Y.X.Wang, D.Q.Song, Z.G.Peng, J.D.Jiang // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 21808.
105. Cheng, Y.T. Rheumatoid factor and immunoglobulin M mark hepatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: an 8-year prospective study / Y.T.Cheng, J.S.Cheng, C.H.Lin, T.H.Chen, K.C.Lee, M.L.Chang // *Clin Microbiol Infect.* – 2020. – Vol. 26, N 3. – P. 366-372.
106. Chiu, H.C. Effects of human immunodeficiency virus type 1 transframe protein p6* mutations on viral protease-mediated Gag processing / H.C.Chiu, F.D.Wang, Y.M.Chen, C.T.Wang // *J Gen Virol.* – 2006. – Vol. 87, Pt 7. – P. 2041-2046.
107. Choo, Q.L. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome / Q.L.Choo, G.Kuo, A.J.Weiner, L.R.Overby, D.W.Bradley, M.Houghton // *Science.* – 1989. – Vol. 244, N 4902. – P. 359-362.
108. Clavel, F. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS / F.Clavel, D.Guétard, F.Brun-Vézinet, S.Chamaret, M.A.Rey, M.O.Santos-

Ferreira, A.G.Laurent, C.Dauguet, C.Katlama, C.Rouzioux // *Science*. – 1986. – Vol. 233, N 4761. – P. 343-346.

109. Cocquerel, L. Charged residues in the transmembrane domains of hepatitis C virus glycoproteins play a major role in the processing, subcellular localization, and assembly of these envelope proteins / L.Cocquerel, C.Wychowski, F.Minner, F.Penin, J.Dubuisson // *J Virol*. – 2000. – Vol. 74, N 8. – P. 3623-3633.

110. Cohen, E.A. Identification of HIV-1 vpr product and function / E.A.Cohen, E.F.Terwilliger, Y.Jalinoos, J.Proulx, J.G.Sodroski, W.A.Haseltine // *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988). – 1990. – Vol. 3, N 1. – P. 11-18.

111. Cohen, E.A. Identification of a protein encoded by the vpu gene of HIV-1 / E.A.Cohen, E.F.Terwilliger, J.G.Sodroski, W.A.Haseltine // *Nature*. – 1988. – Vol. 334, N 6182. – P. 532-534.

112. Coito, C. High-throughput screening of the yeast kinome: identification of human serine/threonine protein kinases that phosphorylate the hepatitis C virus NS5A protein / C.Coito, D.L.Diamond, P.Neddermann, M.J.Korth, M.G.Katze // *J Virol*. – 2004. – Vol. 78, N 7. – P. 3502-3513.

113. Colantuono, S. Clinico-immunological outcomes of HCV-cured cryoglobulinemia: Lower relapse rate with interferon-based than interferon-free therapy / S.Colantuono, R.Marrapodi, M.Del Padre, G.Collalti, G.Garzi, A.De Santis, M.Fiorilli, S.Basili, M.Visentini, M.Casato // *Liver Int*. – 2021. – Vol. 41, N 1. – P. 70-75.

114. Collins, K.L. HIV-1 Nef protein protects infected primary cells against killing by cytotoxic T lymphocytes / K.L.Collins, B.K.Chen, S.A.Kalams, B.D.Walker, D.Baltimore // *Nature*. – 1998. – Vol. 391, N 6665. – P. 397-401.

115. Comarmond, C. Treatment of chronic hepatitis C-associated cryoglobulinemia vasculitis at the era of direct-acting antivirals / C.Comarmond, P.Cacoub, D.Saadoun // *Therap Adv Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 13. – P. 1756284820942617.

116. Cooper, C.L. HCV-infected individuals have higher prevalence of comorbidity and multimorbidity: a retrospective cohort study / C.L.Cooper, C.Galanakis, J.Donelle, J.Kwong, R.Boyd, L.Boucher, C.E.Kendall // *BMC Infect Dis*. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 712. Erratum in: *BMC Infect Dis*. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 889.

117. Cousins, M.M. Impact of mutation type and amplicon characteristics on genetic diversity measures generated using a high-resolution melting diversity assay / M.M.Cousins, D.Donnell, S.H.Eshleman // *J Mol Diagn.* – 2013. – Vol. 15, N 1. – P. 130–137.
118. D'Amico, E. Effects of combined antiviral therapy on asymptomatic mixed cryoglobulinemia in naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a preliminary study / E.D'Amico, C.Chincoli, P.Cacciatore, G.di Pasqua, L.Cosentino, G.Riario-Sforza, E.Pennese, F.Capani, C.Palazzi // *Dig Dis Sci.* – 2005. – Vol. 50, N 12. – P. 2344-2347.
119. D'Amico G. Cryoglobulinemia / Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's *The kidney* / G.D'Amico, A.Fornasieri; ed. by H.R.Brady, C.S.Wilcox. – USA: W.B.Saunders Company, 1999. – Chap.18. – P.125-129.
120. Dammacco F. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements / F.Dammacco, G.Lauletta, A.Vacca // *Clin Exp Med.* – 2022 – P. 1–18. Advance online publication.
121. Danishwar, M. Persistence of cryoglobulinemic vasculitis after DAA induced HCV cure / M.Danishwar, Z.Jamil, S.Khan, M.Nakhla, I.Ahmad, M.A.Ali, D.T.Y.Lau // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, N 4. – P. 984.
122. Dash, S. Hepatocellular carcinoma mechanisms associated with chronic HCV infection and the impact of direct-acting antiviral treatment / S.Dash, Y.Aydin, K.E.Widmer, L.Nayak // *J Hepatocell Carcinoma.* – 2020. – Vol.7. – P. 45-76.
123. Dayton, A.I. The trans-activator gene of the human T cell lymphotropic virus type III is required for replication / A.I.Dayton, J.G.Sodroski, C.A.Rosen, W.C.Goh, W.A.Haseltine // *Cell.* – 1986. – Vol. 44, N 6. – P. 941-947.
124. De Bandt, M. Type II IgM monoclonal cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection / M.De Bandt, P.Ribard, O.Meyer, E.Palazzo, M.F.Kahn, A.Elias, P.Marcellin // *Clin Exp Rheumatol.* – 1991. – Vol. 9, N 6. – P. 659-660.
125. Dedera, D. Viral protein R of human immunodeficiency virus types 1 and 2 is dispensable for replication and cytopathogenicity in lymphoid cells / D.Dedera, W.Hu,

N.Vander Heyden, L.Ratner // *J Virol.* – 1989. – Vol. 63, N 7. – P. 3205–3208.

126. Della Rossa, A. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinaemia: the impact of hepatitis C virus / A.Della Rossa, A.Tavoni, A.D'Ascanio, E.Catarsi, F.Marchi, W.Bencivelli, S.Salvadori, P.Migliorini, S.Bombardieri // *Scand J Rheumatol.* – 2010. – Vol. 39, N 2. – P. 167-170.

127. de Re, V. Characterization of antibodies directed against the immunoglobulin light kappa chain variable chain region (VK) of hepatitis C virus-related type-II mixed cryoglobulinemia and B-cell proliferations / V.de Re, M.P.Simula, A.Pavan, M.Garziera, D.Marin, R.Dolcetti, S.de Vita, D.Sansonno, S.Geremia, G.Toffoli // *Ann N Y Acad Sci.* – 2009. – Vol. 1173. – P. 152-160.

128. Desbois, A.C. Rituximab-associated Vasculitis Flare: Incidence, Predictors, and Outcome / A.C.Desbois, L.Biard, D.Sène, I.Brocheriou, P.Rouvier, B.Lioger, L.Musset, S.Candon, T.Zenone, M.Resche-Rigon, J.C.Piette, N.Benameur, P.Cacoub, D.Saadoun // *J Rheumatol.* – 2020. – Vol. 47, N 6. – P. 896-902.

129. Dimitrakopoulos, A.N. Mixed cryoglobulinemia in HIV-1 infection: the role of HIV-1 / A.N.Dimitrakopoulos, T.Kordosis, A.Hatzakis, H.M.Moutsopoulos // *Ann Intern Med.* – 1999. – Vol. 130, N 3. – P. 226-230.

130. Doms, R.W. Beyond receptor expression: the influence of receptor conformation, density, and affinity in HIV-1 infection / R.W.Doms // *Virology.* – 2000. – Vol. 276, N 2. – P. 229-237.

131. Douam, F. Specialization of hepatitis C virus envelope glycoproteins for B lymphocytes in chronically infected patients / F.Douam, L.M.Bobay, G.Maurin, J.Fresquet, N.Calland, C.Maisse, T.Durand, F.L.Cosset, C.Féray, D.Lavillette // *J Virol.* – 2015. – Vol. 90, N 2. – P. 992-1008.

132. Dubois, N. The C-terminal p6 domain of the HIV-1 Pr55(Gag) precursor is required for specific binding to the genomic RNA / N.Dubois, K.K.Khoo, S.Ghossein, T.Seissler, P.Wolff, W.J.McKinstry, J.Mak, J.C.Paillart, R.Marquet, S.Bernacchi // *RNA Biol.* – 2018. – Vol. 15, N 7. – P. 923-936.

133. Ducoulombier, D. Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes / D.Ducoulombier, A-M.Roque-Afonso, G.Di Liberto, F.Penin, R.Kara, Y.Richard, E.Dussaix, C.Feray // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, N 3. – P. 817-825.
134. Duffell, E. Estimating the attributable fraction of cirrhosis and hepatocellular carcinoma due to hepatitis B and C / E.Duffell, H.Cortez-Pinto, M.Simonova, O.Dalgard, E.H.Dahl, C.de Martel, A.Mozalevskis, M.Buti, S.Pavlova, T.Hadzhilova, C.Simões, K.Katzarov, O.Mardh // *J Viral Hepat.* – 2021. – Vol. 28, N 8. – P. 1177-1189.
135. Dujardin, M. Interaction study between HCV NS5A-D2 and NS5B using ¹⁹F NMR / M.Dujardin, F.X.Cantrelle, G.Lippens, X.Hanouille // *J Biomol NMR*. – 2018. – Vol. 70, N 1. – P. 67-76.
136. Emery, J.S. Efficacy and safety of direct acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia / J.S.Emery, M.Kuczynski, D.La, S.Almarzooqi, M.Kowgier, H.Shah, D.Wong, H.L.A.Janssen, J.J.Feld // *Am J Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 112, N 8. – P. 1298-1308.
137. Engels, E.A. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study / E.A.Engels, N.Chatterjee, J.R.Cerhan, S.Davis, W.Cozen, R.K.Severson, D.Whitby, J.S.Colt, P.Hartge // *Int J Cancer*. – 2004. – Vol. 111, N 1. – P. 76-80.
138. Erman, A. Estimation of fibrosis progression rates for chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis update / A.Erman, M.D.Krahn, T.Hansen, J.Wong, J.M.Bielecki, J.J.Feld, W.W.L.Wong, P.Grootendorst, H.H.Thein // *BMJ Open*. – 2019. – Vol. 9, N 11. – e027491.
139. European Association for Study of Liver (2014). EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // *J Hepatol.* – 2014. – Vol. 60, N 2. – P. 392-420.
140. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection // *J Hepatol.* – 2011. – Vol. 55, N 2. – P. 245-264.

141. European Association for Study of Liver (2015). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. 63, N 1. – P. 199-236.
142. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, & European Association for the Study of the Liver (2018). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // *J Hepatol.* – 2018. – Vol. 69, N 2. – P. 461-511.
143. 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. – Vol. 73, N 5. – P. 1170-1218.
144. Fakh, H.A. Coronary artery bypass grafting in a patient with active idiopathic cryoglobulinemia: revisiting the issue / H.A.Fakh, E.Elueze, R.Vij // *J Community Hosp Intern Med Perspect.* – 2016. – Vol. 6, N 1. – P. 30351.
145. Falkowska, E. Hepatitis C Virus envelope glycoprotein E2 glycans modulate entry, CD81 binding, and neutralization / E.Falkowska, F.Kajumo, E.Garcia, J.Reinus, T.Dragic // *J Virol.* – 2007. – Vol.81, N 15. – P. 8072-8079.
146. Fanales-Belasio, E. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview / E.Fanales-Belasio, M.Raimondo, B.Suligo, S.Buttò // *Ann Ist Super Sanita.* – 2010. – Vol. 46, N 1. – P. 5-14.
147. Fang, X. An unusual topological structure of the HIV-1 Rev response element / X.Fang, J.Wang, I.P.O'Carroll, M.Mitchell, X.Zuo, Y.Wang, P.Yu, Y.Liu, J.W.Rausch, M.A.Dyba, J.Kjems, C.D.Schwieters, S.Seifert, R.E.Winans, N.R.Watts, S.J.Stahl, P.T.Wingfield, R.A.Byrd, S.F.Le Grice, A.Rein, Y.X.Wang // *Cell.* – 2013. – Vol. 155, N 3. – P. 594-605.
148. Fayed, A. Relapse of HCV-Cryoglobulinemic Vasculitis Following Sustained Viral Response after Interferon-free Direct-Acting Antivirals / A.Fayed, M.T.Hegazy, L.Biard, M.Vieira, T.El Shabony, D.Saadoun, M.Casato, M.Visentini, G.Ragab, P.Cacoub // *Am J Gastroenterol.* – 2022. – Vol. 117, N 4. – P. 627-636.
149. Feng, Y. Suppression of APOBEC3-mediated restriction of HIV-1 by Vif / Y.Feng,

T.T.Baig, R.P.Love, L.Chelico // *Front Microbiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 450.

150. Feria, M.G. HIV replication is associated to inflammasomes activation, IL-1 β , IL-18 and caspase-1 expression in GALT and peripheral blood / M.G.Feria, N.A.Taborda, J.C.Hernandez, M.T.Rugeles // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, N 4. – e0192845.

151. Ferri, C. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature / Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, Scaini P, Sebastiani M, Tavoni A, Zignego AL, De Vita S. // *Autoimmun Rev.* – 2011. – Vol. 11, N 1. – P. 48-55.

152. Ferri, C. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia [see comment] / C.Ferri, F.Greco, G.Longombardo, P.Palla, A.Moretti, E.Marzo, A.Mazzoni, G.Pasero, S.Bombardieri, P.Highfield // *Clin Exp Rheumatol.* – 1991. – Vol. 9, N 6. – P. 621-624.

153. Ferri, C. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection / C.Ferri, L.La Civita, P.Fazzi, S.Solfanelli, F.Lombardini, E.Begliomini, M.Monti, G.Longombardo, G.Pasero, A.L.Zignego // *Br J Rheumatol.* – 1997. – Vol. 36, N 3. – P. 360-365.

154. Ferri, C. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / C.Ferri, D.Giuggioli, M.Cazzato, M.Sebastiani, M.T.Mascia, A.L.Zignego // *Clin Exp Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21, N 6 (Suppl. 32). – S. 78-84.

155. Ferri, S. Detailed analysis of the E2-IgM complex in hepatitis C-related type II mixed cryoglobulinaemia / S.Ferri, F.Dal Pero, G.Bortoletto, F.B.Bianchi, M.Lenzi, A.Alberti, M.Gerotto // *J Viral Hepat.* – 2006. – Vol. 13, N 3. – P. 166-176.

156. Fiorino, S. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review / S.Fiorino, L.Bacchi-Reggiani, D.de Biase, A.Fornelli, M.Masetti, A.Tura, F.Grizzi, M.Zanello, L.Mastrangelo, R.Lombardi, G.Acquaviva, L.di Tommaso, A.Bondi, M.Visani, S.Sabbatani, L.Pontoriero, C.Fabbri, A.Cuppini, A.Pession, E.Jovine // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, N 45. – P. 12896-12953.

157. Fischer, U. The HIV-1 Rev activation domain is a nuclear export signal that accesses an export pathway used by specific cellular RNAs / U.Fischer, J.Huber, W.C.Boelens, I.W.Mattaj, R.Lührmann // *Cell*. – 1995. – Vol 82, N 3. – P. 475-483.
158. Fisher, A.G. The trans-activator gene of HTLV-III is essential for virus replication / A.G.Fisher, M.B.Feinberg, S.F.Josephs, M.E.Harper, L.M.Marselle, G.Reyes, M.A.Gonda, A.Aldovini, C.Debouk, R.C.Gallo // *Nature*. – 1986. – Vol. 320, N 6060. – P. 367-371.
159. Fisher, M.E. A women with chronic hepatitis C infection and nephrotic syndrome who developed multiple renal lesions after interferon alfa therapy / M.E.Fisher, M.Rossini, E.Simmons, R.C.Harris, G.Moeckel, R.Zent // *Am J Kidney Dis*. – 2004. – Vol. 44, N 3. – P. 567-573.
160. Fitzon, T. Proline residues in the HIV-1 NH₂-terminal capsid domain: structure determinants for proper core assembly and subsequent steps of early replication / T.Fitzon, B.Leschonsky, K.Bieler, C.Paulus, J.Schröder, H.Wolf, R.Wagner // *Virology*. – 2000. – Vol. 268, N 2. – P. 294-307.
161. Flores-Chávez, A. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection / A.Flores-Chávez, J.A.Carrion, X.Forns, M.Ramos-Casals // *Rev Esp Sanid Penit*. – 2017. – Vol. 19, N 3. – P. 87-97.
162. Fujinaga, H. Hepatocarcinogenesis in hepatitis C: HCV shrewdly exacerbates oxidative stress by modulating both production and scavenging of reactive oxygen species / H.Fujinaga, T.Tsutsumi, H.Yotsuyanagi, K.Moriya, K.Koike // *Oncology*. – 2011. – Vol. 81, suppl 1. – P. 11-17.
163. Gallay, P. Role of the karyopherin pathway in human immunodeficiency virus type 1 nuclear import / P.Gallay, V.Stitt, C.Mundy, M.Oettinger, D.Trono // *J Virol*. – 1996. – Vol. 70, N 2. – P. 1027–1032.
164. Gallerano, D. Biophysical characterization of recombinant HIV-1 subtype C virus infectivity factor / D.Gallerano, S.C.Devanaboyina, I.Swoboda, B.Linhart, I.Mittermann, W.Keller, R.Valenta // *Amino Acids*. – 2011. – Vol. 40, N 3. – P. 981-989.
165. Gallo, R.C. Isolation of Human T-cell Leukemia Virus in Acquired Immune

Deficiency Syndrome (AIDS) / R.C.Gallo, P.S.Sarin, E.P.Gelmann, M.Robert-Guroff, E.Richardson, V.S.Kalyanaraman, D.Mann, G.D.Sidhu, R.E.Stahl, S.Zolla-Pazner, J.Leibowitch, M.Popovic // *Science*. – 1983. – Vol. 220, N 4599. – P. 865-867.

166. Genest DS, Pelletier K, Dallaire G, Faucher G, Troyanov S. Obinutuzumab rescue in rituximab resistant mixed cryoglobulinemia / D.S.Genest, K.Pelletier, G.Dallaire, G.Faucher, S.Troyanov // *Kidney Int Rep*. – 2021. – Vol. 6, N 3. – P. 865-866.

167. Geng, X. Conserved residue Asn-145 in the C-terminal heptad repeat region of HIV-1 gp41 is critical for viral fusion and regulates the antiviral activity of fusion inhibitors / X.Geng, Z.Liu, D.Yu, B.Qin, Y.Zhu, S.Cui, H.Chong, Y.He // *Viruses*. – 2019. – Vol. 11, N 7. – P. 609.

168. Gentsch, J. Hepatitis C virus p7 is critical for capsid assembly and envelopment / J.Gentsch, C.Brohm, E.Steinmann, M.Friesland, N.Menzel, G.Vieyres, P.M.Perin, A.Frentzen, L.Kaderali, T.Pietschmann // *PLoS Pathog*. – 2013. – Vol. 9, N 5. – e1003355.

169. Gerresheim, G.K. Ribosome pausing at inefficient codons at the end of the replicase coding region is important for hepatitis C virus genome replication / G.K.Gerresheim, C.S.Hess, L.A.Shalamova, M.Fricke, M.Marz, D.E.Andreev, I.N.Shatsky, M.Niepmann // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21, N 18. – P. 6955.

170. Ghany, M.G. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update / M.G.Ghany, D.B.Strader, D.L.Thomas, L.B.Seeff // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, N 4. – P. 1335-1374.

171. Giannelli, F. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation / F.Giannelli, S.Moscarella, C.Giannini, P.Caini, M.Monti, L.Gragnani, G.Romanelli, V.Solazzo, G.Laffi, G.La Villa, P.Gentilini, A.L.Zignego // *Blood*. – 2003. – Vol. 102, N 4. – P. 1196-1201.

172. Gilman, A.J. Autoantibodies in chronic hepatitis C virus infection: impact on clinical outcomes and extrahepatic manifestations / A.J.Gilman, A.K.Le, C.Zhao, J.Hoang, L.A.Yasukawa, S.C.Weber, J.M.Vierling, M.H.Nguyen // *BMJ Open Gastroenterol*. – 2018. – Vol 5, N 1. – e000203.

173. Gouveia, PADC. Autoimmune Hepatitis Associated With Cryoglobulinemic

Vasculitis / PADC. Gouveia, MTSP. Leal, S.Rampche // *ACG Case Rep J.* – 2022. – Vol. 9, N 7. – e00804.

174. Gorevic, P.D. Mixed cryoglobulinemia cross-reactive idiotypes: implications for the relationship of MC to rheumatic and lymphoproliferative disease / P.D.Gorevic, B.Frangione // *Semin Hematol.* – 1991. - Vol. 28, N 2. – P. 79-94.

175. Gottlinger, H.G. Effect of mutations affecting the p6 gag protein on human immunodeficiency virus particle release / H.G.Gottlinger, T.Dorfman, J.G.Sodroski, W.A.Haseltine // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1991. – Vol. 88, N 8. – P. 3195-3199.

176. Gragnani, L. Interferon-free therapy in hepatitis C virus mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled, clinical and quality of life analysis / L.Gragnani, G.Cerretelli, S.Lorini, C.Steidl, A.Giovannelli, M.Monti, L.Petraccia, S.Sadalla, T.Urraro, P.Caini, A.Xheka, A.Simone, U.Arena, M.Matucci-Cerinic, D.Vergani, G.Laffi, A.L.Zignego // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 48, N 4. – P. 440-450.

177. Gragnani, L. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study / L.Gragnani, A.Fabbrizzi, E.Triboli, T.Urraro, B.Boldrini, E.Fognani, A.Piluso, P.Caini, J.Ranieri, M.Monti, G.Laffi, A.L.Zignego // *Dig Liver Dis.* – 2014. – Vol. 46, N 9. – P. 833-837.

178. Gragnani, L. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study / L.Gragnani, E.Fognani, A.Piluso, B.Boldrini, T.Urraro, A.Fabbrizzi, C.Stasi, J.Ranieri, M.Monti, U.Arena, C.Iannacone, G.Laffi, A.L.Zignego; MaSVE Study Group. // *Hepatology.* – 2015. – Vol. 61, N 4. – P. 1145-1153.

179. Grakoui, A. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products / A.Grakoui, C.Wychowski, C.Lin, S.M.Feinstone, C.M.Rice // *J Virol.* – 1993. – Vol. 67, N 3. – P. 1385-1395.

180. Gray, L.R. Is the central nervous system a reservoir of HIV-1? / L.R.Gray, M.Roche, J.K.Flynn, S.L.Wesselingh, P.R.Gorry, M.J.Churchill // *Curr Opin HIV AIDS.* – 2014. – Vol. 9, N 6. – P. 552-558.

181. Gu, J. Crystal structure of HIV-1 Tat complexed with human P-TEFb and AFF4 / J.Gu, N.D.Babayeva, Y.Suwa, A.G.Baranovskiy, D.H.Price, T.H.Tahirov // *Cell Cycle*. – 2014. – Vol. 13, N 11. – P. 1788-1797.
182. Gulli, F. Cryoglobulin test and cryoglobulinemia hepatitis C-virus related / F.Gulli, S.A.Santini, C.Napodano, P.Bottoni, K.Pocino, G.L.Rapaccini, U.Basile // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. – 2017. – Vol. 9, N 1. – e2017007.
183. Guo, L. The hepatitis C viral nonstructural protein 5A stabilizes growth-regulatory human transcripts / L.Guo, S.D.Sharma, J.D.Debes, D.Beisang, B.Rattenbacher, I.Vlasova-St Louis, D.L.Wiesner, C.E.Cameron, P.R.Bohjanen // *Nucleic Acids Res*. – 2018. – Vol. 46, N 5. – P. 2537-2547. Erratum in: *Nucleic Acids Res*. – 2020. – Vol. 48, N 3. – P.1599.
184. Guy, B. HIV F/3' orf encodes a phosphorylated GTP-binding protein resembling an oncogene product / B.Guy, M.P.Kieny, Y.Riviere, C.Le Peuch, K.Dott, M.Girard, L.Montagnier, J.P.Lecocq // *Nature*. – 1987. – Vol. 330, N 6145. – P. 266-269.
185. Haffar, O.K. Topogenic analysis of the human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoprotein, gp160, in microsomal membranes / O.K.Haffar, D.J.Dowbenko, P.W.Berman // *J Cell Biol*. – 1988. – Vol. 107, N 5. – P. 1677-1687.
186. Hammerstad, S.S. Hepatitis C virus infection of human thyrocytes: metabolic, hormonal, and immunological implications / S.S.Hammerstad, J.T.Blackard, A.Lombardi, R.P.Owen, E.Concepcion, Z.Yi, W.Zhang, Y.Tomer // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2020. – Vol. 105, N 4. – P. 1157–1168.
187. Han, H.X. Clinical characteristics and outcome of patients with type II cryoglobulinemia / H.X.Han, X.X.Cao, W.Su, K.N.Shen, L.Zhang, D.B.Zhou, J.Li // *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. – 2021. – Vol. 42, N 6. – P. 447-451. Chinese.
188. Hassan, A.M. Sofosbuvir-daclatasvir improves hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia: Upper Egypt experience / A.M.Hassan, H.A.Osman, H.S.Mahmoud, M.H.Hassan, A.A.Hashim, H.H.Ameen // *Infect Drug Resist*. – 2018. – Vol. 11. – P. 895-901.
189. He, J. Human immunodeficiency virus type 1 viral protein R (Vpr) arrests cells in the G2 phase of the cell cycle by inhibiting p34cdc2 activity / J.He, S.Choe, R.Walker,

P.Di Marzio, D.O.Morgan, N.R.Landau // *J Virol.* – 1995. – Vol. 69, N 11. – P. 6705–6711.

190. He, K. Clinical characteristics of cryoglobulinemia with cardiac involvement in a single center / K.He, Y.Zhang, W.Wang, Y.Wang, Y.Sha, X.Zeng // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 8. – P. 744648.

191. Heck, E. Viral HCV RNA reactivity of corneal cells in plasma HCV nucleic acid-positive eye donors / E.Heck, A.Dingrando, C.Proctor, H.D.Cavanagh // *Cornea.* – 2013. – Vol. 32, N 4. – P. 506-567.

192. Heinzinger, N.K. The Vpr protein of human immunodeficiency virus type 1 influences nuclear localization of viral nucleic acids in nondividing host cells / N.K.Heinzinger, M.I.Bukrinsky, S.A.Haggerty, A.M.Ragland, V.Kewalramani, M.A.Lee, H.E.Gendelman, L.Ratner, M.Stevenson, M.Emerman // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1994. – Vol. 91, N 15. – P. 7311–7315.

193. Henson, J.B. The association of hepatitis C infection with the onset of CKD and progression into ESRD / J.B.Henson, M.E.Sise // *Semin Dial.* – 2019. – Vol. 32, N 2. – P. 108-118.

194. Hepner, Y. Cryoglobulinemia and endocarditis as a presentation of coxiella burnetii (Q-fever) infection / Y.Hepner, N.Nacasch, A.Natur, Y.Levy // *Harefuah.* – 2019. – Vol. 158, N 9. – P. 579-582.

195. Hilgard, P. Cryoglobulin-associated uptake of hepatitis C virus into human hepatocytes / P.Hilgard, U.Treichel, V.Dries, H.P.Dienes, G.Gerken // *Hepatogastroenterology.* – 2005. – Vol. 52, N 65. – P. 1534-1540.

196. HIV Sequence Compendium / Edited by C.Kuiken, B.Foley, T.Leitner, C.Apetrei, B.Hahn, I.Mizrachi, J.Mullins, A.Rambaut, S.Wolinsky, B.Korber. – Los Alamos.: NM, Los Alamos National Laboratory, Theoretical Biology and Biophysics, 2010. – P. 4. Available online at: <http://www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HIV/COMPENDIUM/2010compendium.html>.

197. Hjalmarsson, S. Sequence evolution and cross-reactive antibody responses to hypervariable region 1 in acute hepatitis C virus infection / S.Hjalmarsson, J.Blomberg, L.Grillner, R.Pipkorn, T.Allander // *J. Med. Virol.* – 2001. – Vol. 64, N 2. – P. 117-124.

198. Honda, M. Natural variation in translational activities of the 5' nontranslated RNAs of hepatitis C virus genotypes 1a and 1b: evidence for a long-range RNA-RNA interaction outside of the internal ribosomal entry site / M.Honda, R.Rijnbrand, G.Abell, D.Kim, S.M.Lemon // *J Virol.* – 1999. – Vol. 73, N 6. – P. 4941-4951.
199. Hong, C.Y. Incidence of extrahepatic cancers among individuals with chronic hepatitis B or C virus infection: A nationwide cohort study / C.Y.Hong, D.H.Sinn, D.Kang, S.W.Paik, E.Guallar, J.Cho, G.Y.Gwak // *J Viral Hepat.* – 2020. – Vol. 27, N 9. – P. 896-903.
200. Horvatits, T. Significance of Anti-Nuclear Antibodies and Cryoglobulins in Patients with Acute and Chronic HEV Infection / T.Horvatits, J.Schulze Zur Wiesch, S.Polywka, G.Buescher, M.Lütgehetmann, E.Hussey, K.Horvatits, S.Peine, F.Haag, M.M.Addo, A.W.Lohse, C.Weiler-Normann, S.Pischke // *Pathogens.* – 2020. – Vol. 9, N 9. – P. 755.
201. Huang, M. p6Gag is required for particle production from full-length human immunodeficiency virus type 1 molecular clones expressing protease / M.Huang, J.M.Orenstein, M.A.Martin, E.O.Freed // *J Virol.* – 1995. – Vol. 69, N 11. – P. 6810-6818.
202. Hultquist, J.F. Human and rhesus APOBEC3D, APOBEC3F, APOBEC3G, and APOBEC3H demonstrate a conserved capacity to restrict Vif-deficient HIV-1 / J.F.Hultquist, J.A.Lengyel, E.W.Refsland, R.S.LaRue, L.Lackey, W.L.Brown, R.S.Harris // *J Virol.* – 2011. – Vol. 85, N 21. – P. 11220-11234.
203. Hwang, S.-J. Genetic predispositions for the presence of cryoglobulinemia and serum autoantibodies in Chinese patients with chronic hepatitis C / S.-J.Hwang, C.-W.Chu, D.-F.Huang, K.-H.Lan, F.-Y.Chang, S.-D.Lee // *Tissue Antigens.* – 2002. – Vol. 59, N 1. – P. 31-37.
204. Iagnocco, A. Joint sonography in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis / A.Iagnocco, G.Coari, M.Mammarella, S.Basili, L.Donnarumma, G.Valesini, V.Paoletti // *Clin. Exp. Rheumatology.* – 2004. – Vol. 22, N 1. – P. 43-48.
205. Innes, H.A. Toward a more complete understanding of the association between a hepatitis C sustained viral response and cause-specific outcomes / H.A.Innes,

S.A.McDonald, J.F.Dillon, S.Allen, P.C.Hayes, D.Goldberg, P.R.Mills, S.T.Barclay, D.Wilks, H.Valerio, R.Fox, D.Bhattacharyya, N.Kennedy, J.Morris, A.Fraser, A.J.Stanley, P.Bramley, S.J.Hutchinson // *Hepatology*. – 2015. – Vol. 62, N 2. – P. 355-364.

206. Isakov, V. Elimination of HCV in Russia: barriers and perspective / V.Isakov, D.Nikityuk // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, N 4. – P. 790.

207. Isakov, V. Is elimination of hepatitis C virus realistic by 2030: Eastern Europe / V.Isakov, V.Tsyркunov, D.Nikityuk // *Liver Int*. – 2021. – Vol. 41, Suppl 1. – P. 50-55.

208. Isel, C. Direct evidence that HIV-1 Tat stimulates RNA polymerase II carboxyl-terminal domain hyperphosphorylation during transcriptional elongation / C.Isel, J.Karn // *J Mol Biol*. – 1999. – Vol. 290, N 5. – P. 929-941.

209. Ishii, K. Expression of hepatitis C virus NS5B protein: characterization of its RNA polymerase activity and RNA binding / K.Ishii, Y.Tanaka, C.C.Yap, H.Aizaki, Y.Matsuura, T.Miyamura // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 29, N 4. – P. 1227-1235.

210. Isken, O. Characterization of a multipurpose NS3 surface patch coordinating HCV replicase assembly and virion morphogenesis / O.Isken, M.T.Pham, H.Schwanke, F.Schlotthauer, R.Bartenschlager, N.Tautz // *PLoS Pathog*. – 2022. – Vol. 18, N 10. – e1010895.

211. Isken, O. Identification of NS2 determinants stimulating intrinsic HCV NS2 protease activity / O.Isken, T.Walther, L.Wong-Dilworth, D.Rehders, L.Redecke, N.Tautz // *PLoS Pathog*. – 2022. – Vol. 18, N 6. – e1010644.

212. Ivanovski, M. Somatic hypermutation, clonal diversity, and preferential expression of the V_H 51p1/ V_Lkv325 immunoglobulin gene combination in hepatitis C virus – associated immunocytomas / M.Ivanovski, F.Silvestri, G.Pozzato, S.Anand, C.Mazzaro, O.Burrone, D.G.Efremov // *Blood*. – 1998. – Vol. 91, N 7. – P. 2433-2442.

213. Ivashkina, N. The hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase membrane insertion sequence is a transmembrane segment / N.Ivashkina, B.Wölk, V.Lohmann, R.Bartenschlager, H.E.Blum, F.Penin, D.Moradpour // *J Virol*. – 2002. – Vol. 76, N 24. – P. 13088-13093.

214. Jacks, T. Characterization of ribosomal frameshifting in HIV-1 gag-pol expression

- / T.Jacks, M.D.Power, F.R.Masiarz, P.A.Luciw, P.J.Barr, H.E.Varmus // *Nature*. – 1988. – Vol. 331, N 6153. – P. 280-283.
215. Jackson, P.E.H. Sequence and functional variation in the HIV-1 Rev regulatory axis / P.E.H.Jackson, G.Dzhivhuho, D.Rekosh, M.L.Hammarskjold // *Curr HIV Res*. – 2020. – Vol. 18, N 2. – P. 85-98.
216. Jeang, K.T. Multifaceted activities of the HIV-1 transactivator of transcription, Tat / K.T.Jeang, H.Xiao, E.A.Rich // *J Biol Chem*. – 1999. – Vol. 274, N 41. – P. 28837-28840.
217. Jenkins, Y. Characterization of HIV-1 vpr nuclear import: analysis of signals and pathways / Y.Jenkins, M.McEntee, K.Weis, W.C.Greene // *J Cell Biol*. – 1998. – Vol. 143, N 4. – P. 875-885.
218. Jowett, J.B. The human immunodeficiency virus type 1 vpr gene arrests infected T cells in the G2 + M phase of the cell cycle / J.B.Jowett, V.Planelles, B.Poon, N.P.Shah, M.L.Chen, I.S.Chen // *J Virol*. – 1995. – Vol. 69, N 10. – P. 6304-6313.
219. Kalita, M.M. Genotype-specific differences in structural features of hepatitis C virus (HCV) p7 membrane protein / M.M.Kalita, S.Griffin, J.J.Chou, W.B.Fischer // *Biochim Biophys Acta*. – 2015. – Vol. 1848, N 6. – P. 1383-1392.
220. Kamel, M. Idiopathic nonviral cryoglobulinemia treated successfully with rituximab / M.Kamel, B.Thajudeen, E.Bracamonte, M.Madhrira // *Am J Ther*. – 2016. – Vol. 23, N 2. – e617-e620.
221. Kaplanski, G. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) plays a central role in the pathogenesis of severe forms of vasculitis due to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia / G.Kaplanski, T.Maisonobe, V.Marin, S.Grès, S.Robitail, C.Farnarier, J.R.Harlé, J.C.Piette, P.Cacoub // *J Hepatol*. – 2005. – Vol. 42, N 3. – P. 334-340.
222. Karlsberg, P.L. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia / P.L.Karlsberg, W.M.Lee, D.L.Casey, C.J.Cockerell, P.D.Cruz Jr. // *Arch Dermatol*. – 1995. – Vol. 131, N 10. – P. 1119-1123.

223. Karn, J. Tackling Tat / J.Karn // *J Mol Biol.* – 1999. – Vol. 293, N 2. – P. 235-254.
224. Kassela, K. High prevalence of antibodies to core+1/ARF protein in HCV-infected patients with advanced cirrhosis / K.Kassela, I.Karakasiliotis, S.Charpantidis, J.Koskinas, T.Mylopoulou, K.Mimidis, C.Sarrazin, G.Grammatikos, P.Mavromara // *J Gen Virol.* – 2017. – Vol. 98, N 7. – P. 1713-1719.
225. Kato, T. Nonhepatic cell lines HeLa and 293 support efficient replication of the hepatitis C virus genotype 2a subgenomic replicon / T.Kato, T.Date, M.Miyamoto, Z.Zhao, M.Mizokami, T.Wakita // *J Virol.* – 2005. – Vol. 79, N 1. – P. 592-596.
226. Kato, T. Sequence analysis of hepatitis C virus isolated from a fulminant hepatitis patient / T.Kato, A.Furusaka, M.Miyamoto, T.Date, K.Yasui, J.Hiramoto, K.Nagayama, T.Tanaka, T.Wakita // *J Med. Virol.* – 2001. – Vol. 64, N 3. – P. 334-339.
227. Kayali, Z. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis / Z.Kayali, V.E.Buckwold, B.Zimmerman, W.N.Schmidt // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, N 4. – P. 978-985.
228. Kearns, A. HIV-1-associated atherosclerosis: unraveling the missing link / A.Kearns, J.Gordon, T.H.Burdo, X.Qin // *J Am Coll Cardiol.* – 2017. – Vol. 69, N 25. – P. 3084-3098.
229. Kieft, J.S. Mechanism of ribosome recruitment by hepatitis C IRES RNA / J.S.Kieft, K.Zhou, R.Jubin, J.A.Doudna // *RNA.* – 2001. – Vol. 7, N 2. – P. 194-206.
230. Kim, Y.K. Phosphorylation of the RNA polymerase II carboxyl-terminal domain by CDK9 is directly responsible for human immunodeficiency virus type 1 Tat-activated transcriptional elongation / Y.K.Kim, C.F.Bourgeois, C.Isel, M.J.Churcher, J.Karn // *Mol Cell Biol.* – 2002. – Vol. 22, N 13. – P. 4622-4637.
231. Kitay-Cohen, Y. Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II / Y.Kitay-Cohen, A.Amiel, N.Hilzenrat, D.Buskila, Y.Ashur, M.Fejgin, E.Gaber, R.Safadi, R.Tur-Kaspa, M.Lishner // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, N 8. – P. 2910-2912.

232. Kmiec, D. Vpu-mediated counteraction of tetherin is a major determinant of HIV-1 interferon resistance / D.Kmiec, S.S.Iyer, C.M.Stürzel, D.Sauter, B.H.Hahn, F.Kirchhoff // *mBio*. – 2016. – Vol. 7, N 4. – e00934-16.
233. Kolli, H. Case of cryoglobulinaemia associated with chronic hepatitis B / H.Kolli, M.J.Ali, K.J.Campoverde Reyes, D.T.Lau // *BMJ Case Rep*. – 2022. – Vol. 15, N 5. – e249630.
234. Kondili, L.A. A prospective study of direct-acting antiviral effectiveness and relapse risk in HCV cryoglobulinemic vasculitis by the Italian PITER cohort / L.A.Kondili, M.Monti, M.G.Quaranta, L.Graghani, V.Panetta, G.Brancaccio, C.Mazzaro, M.Persico, M.Masarone, I.Gentile, P.Andreone, S.Madonia, E.Biliotti, R.Filomia, M.Puoti, A.L.Fracanzani, D.Laccabue, D.Ieluzzi, C.Coppola, M.G.Rumi, A.Benedetti, G.Verucchi, B.Coco, L.Chemello, A.Iannone, A.Ciancio, F.P.Russo, F.Barbaro, F.Morisco, L.Chessa, M.Massari, P.Blanc, A.L.Zignego // *Hepatology*. – 2022. – Vol. 76, N 1. – P. 220-232.
235. Kordossis, T. Mixed cryoglobulinemia is associated with increased risk for death, or neoplasia in HIV-1 infection / T.Kordossis, N.V.Sipsas, A.Kontos, U.Dafni, H.M.Moutsopoulos // *Eur J Clin Invest*. – 2001. – Vol. –31, N 12. – P. 1078-1082.
236. Koskinas, J. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon-a2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study / J.Koskinas, C.Kilidireas, N.Karandreas, D.Kountouras, S.Savvas, E.Hadziyannis, A.J.Archimandritis // *Liver Int*. – 2007. – Vol. 27, N 3. – P. 414-420.
237. Kosmas, N. Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients / N.Kosmas, A.Kontos, G.Panayiotakopoulos, A.Dimitrakopoulos, T.Kordossis // *J Med Virol*. – 2006. – Vol.78, N 10. – P. 1257-1261.
238. Kraus, M.R. Improvement of hepatic and extrahepatic complications from chronic hepatitis C after antiviral treatment: A retrospective analysis of German Sickness Fund Data / M.R.Kraus, H.Kleine, S.Thönnies, M.Pignot, Y.Sanchez Gonzalez // *Infect Dis Ther*. – 2018. – Vol. 7, N 3. – P. 339-352.

239. Kronenberger, B. Interferon alfa down-regulates CD81 in patients with chronic hepatitis C / B.Kronenberger, B.Rüster, R.Elez, S.Weber, A.Piiper, J-H.Lee, W.K.Roth, S.Zeuzem // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33, N 6. – P. 1518-1526.
240. Lamprecht, P. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection / P.Lamprecht, O.Gutzeit, E.Csernok, A.Gause, G.Longombardo, A.L.Zignego, W.L.Gross, C.Ferri // *Clin Exp Rheumatol*. – 2003. – Vol. 21, N 6 (Suppl. 32). – S. 89-94.
241. Land, A. Folding of HIV-1 envelope glycoprotein involves extensive isomerization of disulfide bonds and conformation-dependent leader peptide cleavage / A.Land, D.Zonneveld, I.Braakman // *FASEB J*. – 2003. – Vol. 17, N 9. – P. 1058-1067.
242. Lapinski, T.W. Prevalence of cryoglobulinaemia in hepatitis C virus- and hepatitis C virus/human immunodeficiency virus-infected individuals: implications for renal function / T.W.Lapinski, A.Parfieniuk, M.Rogalska-Plonska, J.Czajkowska, R.Flisiak // *Liver Int*. – 2009. – Vol. 29, N 8. – P. 1158-1161.
243. Laskus, T. Human immunodeficiency virus facilitates infection/ replication of hepatitis C virus in native human macrophages / T.Laskus, M.Radkowski, J.Jablonska, K.Kibler, J.Wilkinson, D.Adair, J.Rakela // *Blood*. – 2004. – Vol. 103, N 10. – P. 3854-3859.
244. Lauletta, G. Impact of cryoglobulinemic syndrome on the outcome of chronic hepatitis C virus infection: a 15-year prospective study / G.Lauletta, S.Russi, V.Conteduca, L.Sansonno, F.Dammacco, D.Sansonno // *Medicine (Baltimore)*. – 2013. – Vol. 92, N 5. – P. 245-256.
245. Lee, K.J. The C-terminal transmembrane domain of hepatitis C virus (HCV) RNA polymerase is essential for HCV replication in vivo / K.J.Lee, J.Choi, J.Ou, M.M.C.Lai // *J Virol*. – 2004. – Vol. 78, N 7. – P. 3797-3802.
246. Lerner, V. Studies of cryoglobulins. I. Unusual purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin) / V.Lerner, G.Watson // *Am J Med Sci*. – 1947. – Vol. 214, N 4. – P. 410-415.
247. Li, G. HIV genome-wide protein associations: a review of 30 years of research / G.Li, E.De Clercq // *Microbiol Mol Biol Rev*. – 2016. – Vol. 80, N 3. – P. 679–731.

248. Li, H.C. Production and pathogenicity of hepatitis C virus core gene products / H.C.Li, H.C.Ma, C.H.Yang, S.Y.Lo // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, N 23. – P. 7104-7122.
249. Li, H.C. Hepatitis C viral replication complex / H.C.Li, C.H.Yang, S.Y.Lo // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13, N 3. – P.520.
250. Liakina, V. Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection / V.Liakina, D.Speiciene, A.Irnius, J.Naraskeviciene, A.Barakauskiene, T.Semuchiniene // *Med. Sci. Monitor.* – 2002. – Vol. 8, N 1. – P. 31-36.
251. Liao, T.L. Hepatitis C virus-induced exosomal microRNAs and toll-like receptor 7 polymorphism regulate B-cell activating factor / T.L.Liao, Y.M.Chen, S.L.Hsieh, K.T.Tang, D.Y.Chen, Y.Y.Yang, H.J.Liu, S.S.Yang // *mBio.* – 2021. – Vol. 12, N 6. – e0276421.
252. Licata, A. Comorbidities impact and de-prescribing in elderly with HCV-related liver disease: analysis of a prospective cohort / A.Licata, M.G.Minissale, L.Giannitrapani, F.A.Montalto, C.Lombardo, L.Mirarchi, S.Amodeo, M.Soresi, G.Montalto // *Intern Emerg Med.* – 2022. – Vol. 17, N 1. – P. 43-51.
253. Lim, T.R. Hepatitis C virus infection is associated with hepatic and adipose tissue insulin resistance that improves after viral cure / T.R.Lim, J.M.Hazlehurst, A.I.Oprescu, M.J.Armstrong, S.F.Abdullah, N.P.Davies, R.Flintham, P.Balfe, D.J.Mutimer, J.A.McKeating, J.W.Tomlinson // *Clin Endocrinol (Oxf).* – 2019. – Vol. 90, N 3. – P. 440-448.
254. Lin, C. Processing in the hepatitis C virus E2-NS2 region: identification of p7 and two distinct E2-specific products with different C termini / C.Lin, B.D.Lindenbach, B.M.Pragai, D.W.McCourt, C.M.Rice // *J Virol.* – 1994. – Vol. 68, N 8. – P. 5063-5073.
255. Liu, Q. The hepatitis C virus NS2 protein generated by NS2-3 autocleavage is required for NS5A phosphorylation / Q.Liu, R.A.Bhat, A.M.Prince, P.Zhang // *Biochem Biophys Res Commun.* – 1999. – Vol. 254, N 3. – P. 572-577.
256. Lorenz, I.C. Structure of the catalytic domain of the hepatitis C virus NS2-3 protease / I.C.Lorenz, J.Marcotrigiano, T.G.Dentzer, C.M.Rice // *Nature.* – 2006. – Vol. 442, N 7104. – P. 831-835.

257. Lu, L. Hepatitis C virus NS3 protein enhances cancer cell invasion by activating matrix metalloproteinase-9 and cyclooxygenase-2 through ERK/p38/NF- κ B signal cascade / L.Lu, Q.Zhang, K.Wu, X.Chen, Y.Zheng, C.Zhu, J.Wu // *Cancer Lett.* – 2015. – Vol. 356, 2 Pt B. – P. 470-478.
258. Lu, W. The Polar Region of the HIV-1 Envelope Protein Determines Viral Fusion and Infectivity by Stabilizing the gp120-gp41 Association / W.Lu, S.Chen, J.Yu, R.Behrens, J.Wiggins, N.Sherer, S.L.Liu, Y.Xiong, S.H.Xiang, L.Wu // *J Virol.* –2019. – Vol. 93, N 7. – e02128-18.
259. Ludwig, I.S. Hepatitis C virus targets DC-SIGN and L-SIGN to escape lysosomal degradation / I.S.Ludwig, A.N.Lekkerkerker, E.Depla, F.Bosman, R.J.P.Musters, S.Depraetere, Y.van Kooyk, T.B.H.Geijtenbeek // *J Virol.* – 2004. – Vol. 78, N 15. – P. 8322-8332.
260. Lunel, F. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage / F.Lunel, L.Musset, P.Cacoub, P.Frangeul, P.Cresta, M.Perrin, P.Grippon, C.Hoang, J.C.Piette, J-H.Hureau, P.Opolon // *Gastroenterology.* – 1994. – Vol. 106, N 5. – P. 1291-1300.
261. Mack, K. Efficient Vpu-mediated tetherin antagonism by an HIV-1 Group O strain / K.Mack, K.Starz, D.Sauter, S.Langer, F.Bibollet-Ruche, G.H.Learn, C.M.Stürzel, M.Leoz, J.C.Plantier, M.Geyer, B.H.Hahn, F.Kirchhoff // *J Virol.* –2017. – Vol. 91, N 6. – e02177-16.
262. Mahale, P. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection / P.Mahale, E.A.Engels, R.Li, H.A.Torres, L.Y.Hwang, E.L.Brown, J.R.Kramer // *Gut.* – 2018. – Vol. 67, N 3. – P. 553-561.
263. Mahale, P. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study / P.Mahale, H.A.Torres, J.R.Kramer, L.Y.Hwang, R.Li, E.L.Brown, E.A.Engels // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123, N 7. – P. 1202-1211.
264. Maldarelli, F. Human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein is an oligomeric type I integral membrane protein / F.Maldarelli, M.Y.Chen, R.L.Willey, K.Strebel // *J Virol.* – 1993. – Vol. 67, N 8. – P. 5056-5061.

265. Marincowitz, C. Vascular endothelial dysfunction in the wake of HIV and ART / C.Marincowitz, A.Genis, N.Goswami, P.De Boever, T.S.Nawrot, H.Strijdom // FEBS J. – 2019. – Vol. 286, N 7. – P. 1256-1270.
266. Mascia, M.T. Non HCV-related mixed cryoglobulinemia / M.T.Mascia, D.Ferrari, D.Campioli, G.Sandri, C.Mussini, C.Ferri // Dig Liver Dis. – 2007. – Vol. 39, Suppl 1. – S61-64.
267. Martín Moyano, J. Cryoglobulinemic purpura and COVID-19 infection / J.Martín Moyano // Med Clin (Barc). – 2022. – Vol. 159, N 10. – e68-e69.
268. Matsumoto, M. Homotypic interaction and multimerization of hepatitis C virus core protein / M.Matsumoto, S.B.Hwang, K.S.Jeng, N.Zhu, M.M.Lai // Virology. – 1996. – Vol. 218, N 1. – P. 43-51.
269. Mattei, S. The structure and flexibility of conical HIV-1 capsids determined within intact virions / S.Mattei, B.Glass, W.J.Hagen, H.G.Kräusslich, J.A.Briggs // Science. – 2016. – Vol. 354, N 6318. – P. 1434-1437.
270. Mazur, W. Positive and negative strands of HCV-RNA in sera and peripheral blood mononuclear cells of chronically hemodialyzed patients / W.Mazur, U.Mazurek, M.Jurzak, T.Wilczok, Z.Bułanowski, Z.Gonciarz // Med Sci Monit. – 2001. – Vol. 7, N 1. – P. 108-115.
271. Mazzaro, C. Interferon therapy in HCV-positive mixed cryoglobulinaemia: viral and host factors contributing to efficacy of the therapy / C.Mazzaro, G.S.Carniello, R.Colle, P.Doretto, G.Mazzi, M.Crovatto, G.F.Santini, P.Tulissi, M.Gregoretto, L.Mazzoran, A.Russo, F.Silvestri, G.Pozzato // Ital J Gastroenterol Hepatol. – 1997. – Vol. 29, N 4. – P. 343-350.
272. Mazzaro, C. 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) / C.Mazzaro, L.Dal Maso, L.Gragnani, M.Visentini, F.Saccardo, D.Filippini, P.Andreone, A.L.Zignego, V.Gattei, G.Monti, M.Galli, L.Quartuccio // Viruses. – 2021. – Vol. 13, N 6. – P. 1032.

273. Mazzaro, C. Survival and Prognostic Factors in Mixed Cryoglobulinemia: Data from 246 Cases / C.Mazzaro, L.Dal Maso, E.Mauro, V.Gattei, M.Ghersetti, P.Bulian, G.Moratelli, G.Grassi, F.Zorat, G.Pozzato // *Diseases*. – 2018. – Vol. 6, N 2. – P. 35.
274. Mazzaro, C. A review on extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection and the impact of direct-acting antiviral therapy / C.Mazzaro, L.Quartuccio, L.E.Adinolfi, D.Roccatello, G.Pozzato, R.Nevola, M.Tonizzo, S.Gitto, P.Andreone, V.Gattei // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, N 11. – P. 2249.
275. Mazzuca, P. HIV-1 infection, microenvironment and endothelial cell dysfunction / P.Mazzuca, A.Caruso, F.Caccuri // *New Microbiol*. – 2016. – Vol. 39, N 3. – P. 163-173.
276. Mbagwa, D.S. 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 / D.S.Mbagwa, S.Kenmoe, C.Kengne-Ndé, J.T.Ebogo-Belobo, G.Mahamat, J.R.Foe-Essomba, M.Amougou-Atsama, S.Tchatchouang, I.Nyebe, A.F.Feudjio, G.I.Kame-Ngasse, J.N.Magoudjou-Pekam, K.L.M.Fokou, D.Meta-Djoms, M.Maïdadi-Foudi, S.A.Touangnou-Chamda, A.G.Daha-Tchoffo, A.A.Selly-Ngaloumo, R.A.Nayang-Mundo, J.F.Yéngué, J.B.Taya-Fokou, R.Kenfack-Momo, E.Atembeh Noura, C.P.Demeni Emoh, H.R.Tazokong, A.Bowo-Ngandji, C.S.Sake, E.Atenguena Okobalemba, J.Njiki Bikoi, R.Njouom, S.H.Riwom Essama // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17, N 1. – e0262903.
277. Mercredi, P.Y. Structural and molecular determinants of membrane binding by the HIV-1 matrix protein / P.Y.Mercredi, N.Bucca, B.Loeliger, C.R.Gaines, M.Mehta, P.Bhargava, P.R.Tedbury, L.Charlier, N.Floquet, D.Muriaux, C.Favard, C.R.Sanders, E.O.Freed, J.Marchant, M.F.Summers // *J Mol Biol*. – 2016. – Vol. 428, N 8. – P. 1637-1655.
278. Mialhes, P. Benefit of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus (HCV) in monoinfected and HIV-HCV-coinfected patients with mixed cryoglobulinaemia / P.Mialhes, K.Hartig-Lavie, V.Virlogeux, P.Pradat, M.Diakite, A.C.Uhres, F.Zoulim, M.N.Sarda // *Clin Microbiol Infect*. – 2018. – Vol. 24, N 11. – P. 1215.e1-1215.e4.

279. Minopetrou, M. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile / M.Minopetrou, E.Hadziyannis, M.Deutsch, M.Tampaki, A.Georgiadou, E.Dimopoulou, D.Vassilopoulos, J.Koskinas // *Clin Vaccine Immunol.* – 2013. – Vol. 20, N 5. – P. 698-703.
280. Misiani, R. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus / R.Misiani, P.Bellavita, D.Fenili, O.Vicari, D.Marchesi, P.L.Sironi, P.Zilio, A.Vernocchi, M.Massazza, G.Vendramin, E.Tanzi, A.Zanetti // *N Engl J Med.* – 1994. – Vol. 330, N 11. – P. 751-756.
281. Miyajima, I. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area / I.Miyajima, T.Kawaguchi, A.Fukami, Y.Nagao, H.Adachi, S.Sasaki, T.Imaizumi, M.Sata // *J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, N 1. – P. 93-100.
282. Mohsen, A.H. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients / A.H.Mohsen, P.J.Easterbrook, C.Taylor, B.Portmann, R.Kulasegaram, S.Murad, M.Wiselka, S.Norris // *Gut.* – 2003. – Vol.52, N 7. – P. 1035-1040.
283. Moldvay, J. Detection of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of infected patients by in situ hybridization / J.Moldvay, P.Deny, S.Pol, C.Brechot, E.Lamas // *Blood.* – 1994. – Vol. 83, N 1. – P. 269-273.
284. Morellet, N. Determination of the structure of the nucleocapsid protein NCp7 from the human immunodeficiency virus type 1 by ¹H NMR / N.Morellet, N.Jullian, H.De Rocquigny, B.Maigret, J.L.Darlix, B.P.Roques // *EMBO J.* – 1992. – Vol. 11, N 8. – P. 3059-3065.
285. Morsica, G. Replication of hepatitis C virus in B lymphocytes (CD19+) / G.Morsica, G.Tambussi, G.Sitia, R.Novati, A.Lazzarin, L.Lopalco, S.Mukenge // *Blood.* – 1999. – Vol. 94, N 3. – P. 1138-1139.
286. Moustafa, S. Hepatitis C Virus core+1/ARF Protein Modulates the Cyclin D1/pRb Pathway and Promotes Carcinogenesis / S.Moustafa, I.Karakasiliotis, P.Mavromara // *J Virol.* – 2018. – Vol. 92, N 9. – e02036-17.

287. Müller, B. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr protein is incorporated into the virion in significantly smaller amounts than gag and is phosphorylated in infected cells / B.Müller, U.Tessmer, U.Schubert, H.G.Kräusslich // *J Virol.* – 2000. – Vol. 74, N 20. – P. 9727–9731.
288. Muratori, L. Quantification of hepatitis C virus- infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction / L.Muratori, D.Gibellini, M.Lenzi, M.Cataleta, P.Muratori, M.C.Morelli, F.B.Bianchi // *Blood.* – 1996. – Vol. 88, N 7. – P. 2768-2774.
289. Muro, K. The successful treatment of a case of HCV-associated cryoglobulinemic glomerulonephritis with rituximab, direct-acting antiviral agents, plasmapheresis and long-term steroid despite serologically persistent cryoglobulinemia / K.Muro, N.Toda, S.Yamamoto, M.Yanagita // *Intern Med.* – 2021. – Vol. 60, N 4. – P. 583-589.
290. Musset, L. Characterization of cryoglobulins by immunoblotting / L.Musset, M.C.Diemert, F.Taibi, L.Thi Huong Du, P.Cacoub, J.M.Leger, G.Boissy, O.Gaillard, J.Galli // *Clin Chem.* – 1992. – Vol. 38, N 6. – P. 798-802.
291. Naciri Bennani, H. Cryoglobulinemia and double-filtration plasmapheresis: Personal experience and literature review / H.Naciri Bennani, A.T.Banza, F.Terrec, J.Noble, T.Jouve, L.Motte, P.Malvezzi, L.Rostaing // *Ther Apher Dial.* – 2023. – Vol. 27, N 1. – P. 159-169.
292. Nassih, H. Hepatitis A Virus Infection Associated with Cryoglobulinemic Vasculitis / H.Nassih, A.Bourrahouat, I.A.Sab // *Indian Pediatr.* – 2020. – Vol. 57, N 1. – P. 71-72.
293. Neddermann, P. The nonstructural proteins of the hepatitis C virus: structure and functions / P.Neddermann, L.Tomei, C.Steinkühler, P.Gallinari, A.Tramontano, R.De Francesco // *Biol Chem.* – 1997. – Vol. 378, N 6. – P. 469-476.
294. Niepmann, M. Hepatitis C Virus Translation Regulation / M.Niepmann, G.K.Gerresheim // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21, N 7. – P. 2328.
295. Nitahara-Kasahara, Y. Novel nuclear import of Vpr promoted by importin alpha is crucial for human immunodeficiency virus type 1 replication in macrophages / Y.Nitahara-Kasahara, M.Kamata, T.Yamamoto, X.Zhang, Y.Miyamoto, K.Muneta,

- S.Iijima, Y.Yoneda, Y.Tsunetsugu-Yokota, Y.Aida // *J Virol.* – 2007. – Vol. 81, N 10. – P. 5284-5293.
296. [No authors listed.] Taxonomy. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Available online at: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/> (2020).
297. Novikova, M. Identification of a structural element in HIV-1 Gag required for virus particle assembly and maturation / M.Novikova, L.J.Adams, J.Fontana, A.T.Gres, M.Balasubramaniam, D.C.Winkler, S.B.Kudchodkar, F.Soheilian, S.G.Sarafianos, A.C.Steven, E.O.Freed // *mBio.* – 2018. – Vol. 9, N 5. – e01567-18.
298. Núñez, O. Increased intrahepatic cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 2, and matrix metalloproteinase 9 expression is associated with progressive liver disease in chronic hepatitis C virus infection: role of viral core and NS5A proteins / O.Núñez, A.Fernández-Martínez, P.L.Majano, A.Apolinario, M.Gómez-Gonzalo, I.Benedicto, M.López-Cabrera, L.Boscá, G.Clemente, C.García-Monzón, P.Martín-Sanz // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, N 11. – P. 1665-1672.
299. Ono, A. Phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate regulates HIV-1 Gag targeting to the plasma membrane / A.Ono, S.D.Ablan, S.J.Lockett, K.Nagashima, E.O.Freed // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2004. – Vol. 101, N 41. – P. 14889-14894.
300. Ortiz, M. Glomerulonephritis and cryoglobulinemia: first manifestation of visceral leishmaniasis / M.Ortiz, C.Mon, J.Herrero, A.Oliet, I.Rodríguez, O.Ortega, P.Gallar, J.Hinostroza, G.Cobo, M.del Alamo, J.Jiménez, R.Torres, C.Digiogia, J.San Martin, A.I.Vigil, J.Blanco // *Clin Nephrol.* – 2015. – Vol. 83, N 6. – P. 370-377.
301. Ortiz-Movilla, N. Hepatitis C virus replicates in sweat glands and is released into sweat in patients with chronic hepatitis C / N.Ortiz-Movilla, P.Lázaro, E.Rodríguez-Iñigo, J.Bartolomé, I.Longo, M.Lecona, M.Pardo, V.Carreño // *J Med Virol.* – 2002. – Vol. 68, N 4. – P. 529-536.

302. Pacyniak, E. Identification of a region within the cytoplasmic domain of the subtype B Vpu protein of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) that is responsible for retention in the golgi complex and its absence in the Vpu protein from a subtype C HIV-1 / E.Pacyniak, M.L.Gomez, L.M.Gomez, E.R.Mulcahy, M.Jackson, D.R.Hout, B.J.Wisdom, E.B.Stephens // *AIDS Res Hum Retroviruses*. – 2005. – Vol. 21, N 5. – P. 379-394.
303. Padrón Romero, M. Membranoproliferative glomerulonephritis and mixed cryoglobulinemia as a form of presentation of visceral leishmaniasis / M.Padrón Romero, M.M.Acevedo Ribó, F.J.Ahijado Hormigos, F.Díaz Crespo, L.Cueto Bravo, C.Herraiz Corredor, M.A.Fernández Rojo, R.Díaz-Tejeiro Izquierdo // *Am J Case Rep*. – 2020. – Vol. 21. – e921445.
304. Park, S.B. Hepatitis C virus frameshift/alternate reading frame protein suppresses interferon responses mediated by pattern recognition receptor retinoic-acid-inducible gene-I / S.B.Park, S.Seronello, W.Mayer, D.M.Ojcius // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 7. – e0158419.
305. Parua, P.K. A Cdk9-PP1 switch regulates the elongation-termination transition of RNA polymerase II / P.K.Parua, G.T.Booth, M.Sansó, B.Benjamin, J.C.Tanny, J.T.Lis, R.P.Fisher // *Nature*. – 2018. – Vol. 558, N 7710. – P. 460-464.
306. Pascual, M. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinaemia type II / M.Pascual, L.Perrin, E.Giostra, J.Schifferli // *J Infect Dis*. – 1990. - Vol. 162, N 2. – P. 569-570.
307. Paudel, M. Comorbidity and comedication burden among people living with HIV in the United States / M.Paudel, G.Prajapati, E.K.Buysman, S.Goswami, J.Mao, K.McNiff, P.Kumar // *Curr Med Res Opin*. – 2022. – Vol. 38, N 8. – P. 1443-1450.
308. Pavicic Ivelja, M. Blood markers of endothelial dysfunction and their correlation to cerebrovascular reactivity in patients with chronic hepatitis C infection / M.Pavicic Ivelja, K.Dolic, L.Tandara, N.Perkovic, A.Mestrovic, I.Ivic // *PeerJ*. – 2021. – Vol. 9. – e10723.
309. Pawlotsky, J-M. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study / J-M.Pawlotsky, M.Ben Yahia, C.Andre, M-C.Voisin,

L.Intrator, F.Roudot-Thoraval, L.Deforges, C.Duvoux, E-S.Zafrani, J.Duval, D.Dhumeaux // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 19, N 4. – P. 841-848.

310. Pedro, M.N. Insulin resistance in HIV-patients: causes and consequences / M.N.Pedro, G.Z.Rocha, D.Guadagnini, A.Santos, D.O.Magro, H.B.Assalin, A.G.Oliveira, R.J.Pedro, M.J.A.Saad // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 9. – P. 514.

311. Pelletier, K. Persistent mixed cryoglobulinemia despite successful treatment of hepatitis C, aggressive B-cell-directed therapies, and long-term plasma exchanges / K.Pelletier, V.Royal, F.Mongeau, R.S.Meunier, D.Dion, K.Jao, S.Troyanov // *Kidney Int Rep*. – 2019. – Vol. 4, N 8. – P. 1194-1198.

312. Pérez de José, A. Direct-acting antiviral therapy improves kidney survival in hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia: the RENALCRYOGLOBULINEMIC study / A.Pérez de José, J.Carbayo, A.Pocurull, T.Bada-Bosch, C.M.Cases Corona, A.Shabaka, N.Ramos Terrada, L.Martinez Valenzuela, A.Huerta, L.Fernandez Lorente, T.G.Malek-Marín, M.Goicoechea // *Clin Kidney J*. – 2020. – Vol. 14, N 2. – P. 586-592.

313. Perinkulam Sathyanarayanan, S. Trimethoprim-Sulfamethoxazole-Induced Type 2 Cryoglobulinemia and Leukocytoclastic Vasculitis / S.Perinkulam Sathyanarayanan, K.Hamid, S.Narayana Gowda, K.Hoerschgen // *Am J Ther*. – 2022. – Vol. 29, N 5. – e592-e594.

314. Perlemuter, G. Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case-control study / G.Perlemuter, P.Cacoub, A.Sbaï, P.Hausfater, V.Thibault, T.H.Le, B.Wechsler, C.Buffet, J.C.Piette // *J Rheumatol*. – 2003. – Vol. 30, N 7. – P. 1473-1478.

315. Petracca, R. Structure-function analysis of hepatitis C virus envelope-CD81 binding / R.Petracca, F.Falugi, G.Galli, N.Norais, D.Rosa, S.Campagnoli, V.Burgio, E.Di Stasio, B.Giardina, M.Houghton, S.Abrignani, G.Grandi // *J Virol*. – 2000. – Vol. 74, N 10. – P. 4824-4830.

316. Pileri, P. Binding of hepatitis C virus to CD 81 / P.Pileri, Y.Uematsu, S.Campagnoli, G.Galli, F.Falugi, R.Petracca, A.J.Weiner, M.Houghton, D.Rosa, G.Grandi, S.Abrignani // *Science*. - 1998. – Vol. 282, N 5390. – P. 938-941.

317. Ploss, A. Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells / A.Ploss, M.J.Evans, V.A.Gaysinskaya, M.Panis, H.You, Y.P.de Jong, C.M.Rice // *Nature*. – 2009. – Vol. 457, N 7231. – P. 882-886.
318. Pöhlmann, S. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR / S.Pöhlmann, J.Zhang, F.Baribaud, Z.Chen, G.J.Leslie, G.Lin, A.Granelli-Piperno, R.W.Doms, C.M.Rice, J.A.McKeating // *J Virol*. – 2003. – Vol. 77, N 7. – P. 4070-4080.
319. Pontet, F. Biclonal immunoglobulin M dysglobulinaemia: evolving aspects in a case of primary Sjögren's syndrome / F.Pontet, C.Halimi, A.Brocard, T.Delacour // *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. – 1997. – Vol. 35, N 4. – P. 287-290.
320. Poon, B. Cell cycle arrest by Vpr in HIV-1 virions and insensitivity to antiretroviral agents / B.Poon, K.Grovit-Ferbas, S.A.Stewart, I.S.Y.Chen // *Science*. – 1998. – Vol. 281, N 5374. – P. 266–269.
321. Popov, S. Viral protein R regulates nuclear import of the HIV-1 preintegration complex / S.Popov, M.Rexach, G.Zybarth, N.Reiling, M.A.Lee, L.Ratner, C.M.Lane, M.S.Moore, G.Blobel, M.Bukrinsky // *EMBO J*. – 1998. – Vol. 17, N 4. – P. 909–917.
322. Pornillos, O. Atomic-level modelling of the HIV capsid / O.Pornillos, B.K.Ganser-Pornillos, M.Yeager // *Nature*. – 2011. – Vol. 469, N 7330. – P. 424-427.
323. Pouteil-Noble, C. Glomerular disease associated with hepatitis C virus infection in native kidneys / C.Pouteil-Noble, H.Maiza, F.Dijoud, B.MacGregor // *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol. 15, Suppl 8. – P. 28-33.
324. Prentoe, J. HVR1-mediated antibody evasion of highly infectious in vivo adapted HCV in humanised mice / J.Prentoe, L.Verhoye, R.Velázquez Moctezuma, C.Buysschaert, A.Farhoudi, R.Wang, H.Alter, P.Meuleman, J.Bukh // *Gut*. – 2016. – Vol. 65, N 12. – P. 1988-1997.
325. Qasim, S.F. Frequency of metabolic syndrome in chronic hepatitis C patients: findings from a lower middle income country / S.F.Qasim, A.Jami, P.Imran, R.Mushtaque, R.N.Khan // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, N 12. – e11975.
326. Quaranta, M.G., Clinical features and comorbidity pattern of HCV infected migrants compared to native patients in care in Italy: A real-life evaluation of the PITER

cohort / M.G.Quaranta, L.Ferrigno, X.Tata, F.D'Angelo, M.Massari, C.Coppola, E.Biliotti, A.Giorgini, D.Laccabue, A.Ciancio, P.L.Blanc, M.Margotti, D.Ieluzzi, M.R.Brunetto, F.Barbaro, F.R.Russo, I.Beretta, G.Morsica, G.Verucchi, A.Saracino, M.Galli, L.A.Kondili; PITER Collaborating Group // *Dig Liver Dis.* – 2021. – Vol. 53, N 12. – P. 1603-1609.

327. Quartuccio, L. Management of mixed cryoglobulinemia with rituximab: evidence and consensus-based recommendations from the Italian Study Group of Cryoglobulinemia (GISC) / L.Quartuccio, A.Bortoluzzi, C.A.Scirè, A.Marangoni, G.Del Frate, E.Treppo, L.Castelnovo, F.Saccardo, R.Zani, M.Candela, P.Fraticelli, C.Mazzaro, P.Renoldi, P.Scaini, D.A.Filippini, M.Visentini, S.Scarpato, D.Giuggioli, M.T.Mascia, M.Sebastiani, A.L.Zignego, G.Lauletta, M.Fiorilli, M.Casato, C.Ferri, M.Pietrogrande, P.E.Pioltelli, S.De Vita, G.Monti, M.Galli // *Clin Rheumatol.* – 2022. – Sep 28. Epub ahead of print. Erratum in: *Clin Rheumatol.* 2022 Oct 20.

328. Quartuccio, L. Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: Long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study / L.Quartuccio, F.Zuliani, L.Corazza, P.Scaini, R.Zani, M.Lenzi, A.Tavoni, M.Sebastiani, S.Baldovino, T.Urraro, F.Saccardo, C.Sbreglia, C.Mazzaro, P.Pioltelli, P.Fraticelli, D.Filippini, A.Gabrielli, O.Perrella, S.Scarpato, D.Roccatello, A.L.Zignego, C.Ferri, S.Bombardieri, M.Pietrogrande, G.Monti, M.Galli, S.De Vita // *J Autoimmun.* – 2015. – Vol. 63. – P. 88-93.

329. Quartuccio, L. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids / L.Quartuccio, G.Soardo, G.Romano, F.Zaja, C.A.Scott, G.De Marchi, M.Fabris, G.Ferraccioli, S.De Vita // *Rheumatology.* – 2006. – Vol. 45, N 7. – P. 842-846.

330. Quinn, E.R. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis / E.R.Quinn, C.H.Chan, K.G.Hadlock, S.K.Foung, M.Flint, S.Levy // *Blood.* – 2001. – Vol. 98, N 13. – P. 3745-3749.

331. Rajkumar, P. The association between metabolic syndrome and Hepatitis C virus infection in the United States / P.Rajkumar, A.K.Dwivedi, C.A.Dodoo, N.K.Shokar,

J.Salinas, R.Lakshmanaswamy // *Cancer Causes Control*. – 2020. – Vol. 31, N 6. – P. 569-581.

332. Ramos-Casals, M. Cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection / M.Ramos-Casals, X.Forns, P.Brito-Zerón, A.Vargas, M.Ruiz, M.Laguno, J.Yagüe, J.M.Sánchez-Tapias, J.M.Gatell, J.Font // *J Viral Hepat*. – 2007. – Vol. 14, N 10. – P. 736-742.

333. Ramos-Casals, M. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases / M.Ramos-Casals, A.Robles, P.Brito-Zerón, N.Nardi, J.M.Nicolás, X.Forns, J.Plaza, J.Yagüe, J.M.Sánchez-Tapias, J.Font // *Semin Arthritis Rheum*. – 2006. – Vol. 36, N 3. – P. 189-196.

334. Ramos-Casals, M. Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection / M.Ramos-Casals, A.L.Zignego, C.Ferri, P.Brito-Zerón, S.Retamozo, M.Casato, P.Lamprecht, A.Mangia, D.Saadoun, A.G.Tzioufas, Z.M.Younossi, P.Cacoub; International Study Group of Extrahepatic Manifestations related to HCV (ISG-EHCV) // *J Hepatol*. – 2017. – Vol. 66, N 6. – P. 1282-1299.

335. Rausch, J.W. HIV Rev assembly on the Rev response element (RRE): a structural perspective / J.W.Rausch, S.F.Le Grice // *Viruses*. – 2015. – Vol. 7, N 6. – P. 3053-3075.

336. Re, F. Human immunodeficiency virus type 1 Vpr arrests the cell cycle in G2 by inhibiting the activation of p34cdc2-cyclin B / F.Re, D.Braaten, E.K.Franke, J.Luban // *J Virol*. – 1995. – Vol. 69, N 11. – P. 6859-6864.

337. Retamozo, S. Life-threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients / S.Retamozo, C.Díaz-Lagares, X.Bosch, A.Bové, P.Brito-Zerón, M.E.Gómez, J.Yagüe, X.Forns, M.C.Cid, M.Ramos-Casals // *Medicine (Baltimore)*. – 2013. – Vol. 92, N 5. – P. 273-284.

338. Reyes, G. The nonstructural NS5A protein of hepatitis C virus: an expanding, multifunctional role in enhancing hepatitis C virus pathogenesis / G.Reyes // *J Biomedical Sci*. – 2002. – Vol. 9, N 3. – P. 187-197.

339. Revie, D. Human cell types important for hepatitis C virus replication in vivo and

- in vitro: old assertions and current evidence / D.Revie, S.Z.Salahuddin // *Viol J.* – 2011. – Vol. 8. – P. 346.
340. Rizos, E. Cryoglobulinemic purpura in visceral leishmaniasis / E.Rizos, G.Dimos, E.N.Liberopoulos, M.S.Elisaf, A.A.Drosos // *Rheumatol Int.* – 2005. – Vol. 25, N 6. – P. 469-471.
341. Roccasecca, R.M. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2 / R.M.Roccasecca, H.Ansuini, A.Vitelli, A.Meola, E.Scarselli, S.Acali, M.Pezzanera, B.B.Ercole, J.McKeating, A.Yagnik, A.Lahm, A.Tramontano, R.Cortese, A.Nicosia // *J Virol.* – 2003. – Vol. 77, N 3. – P. 1856-1867.
342. Roccatello, D. Improved (4 Plus 2) rituximab protocol for severe cases of mixed cryoglobulinemia: a 6-Year observational study / D.Roccatello, S.Sciascia, S.Baldovino, D.Rossi, M.Alpa, C.Naretto, D.Di Simone, E.Menegatti // *Am J Nephrol.* – 2016. – Vol. 43, N 4. – P. 251-60.
343. Roccatello, D. The challenge of treating hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis in the era of anti-CD20 monoclonal antibodies and direct antiviral agents / D.Roccatello, S.Sciascia, D.Rossi, L.Solfietti, R.Fenoglio, E.Menegatti, S.Baldovino // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, N 25. – P. 41764-41777.
344. Roccatello, D. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis / D.Roccatello, A.Fornasieri, O.Giachino, D.Rossi, A.Beltrame, G.Banfi, R.Confalonieri, A.Tarantino, S.Pasquali, A.Amoroso, S.Savoldi, V.Colombo, C.Manno, A.Ponzetto, L.Moriconi, A.Pani, R.Rustichelli, G.B.Di Belgiojoso, C.Comotti, M.I.Quarenghi // *Am J Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 49, N 1. – P. 69-82.
345. Roeth, J.F. HIV-1 Nef disrupts MHC-I trafficking by recruiting AP-1 to the MHC-I cytoplasmic tail / J.F.Roeth, M.Williams, M.R.Kasper, T.M.Filzen, K.L.Collins // *J Cell Biol.* – 2004. – Vol. 167, N 5. – P. 903-913.
346. Rogalska-Płońska, M. Influence of HCV and HIV on development of cryoglobulinemia / M.Rogalska-Płońska, T.W.Lapinski, A.Grzeszczuk, A.Parfieniuk-Kowerda, R.Flisiak // *Viral Immunol.* – 2015. – Vol. 28, N 3. – P. 145-152.

347. Romero-López, C. The HCV genome domains 5BSL3.1 and 5BSL3.3 act as managers of translation / C.Romero-López, P.Ríos-Marco, B.Berzal-Herranz, A.Berzal-Herranz // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 16101.
348. Rosa, A. HIV-1 Nef promotes infection by excluding SERINC5 from virion incorporation / A.Rosa, A.Chande, S.Ziglio, V.De Sanctis, R.Bertorelli, S.L.Goh, S.M.McCauley, A.Nowosielska, S.E.Antonarakis, J.Luban, F.A.Santoni, M.Pizzato // *Nature.* – 2015. – Vol. 526, N 7572. – P. 212-217.
349. Rosenfield, A.T. Renal parenchymal disease: Histopathologic-sonographic correlation / A.T.Rosenfield, N.Segal // *Am J Rentgenol.* – 1981. – Vol. 137, N 4. – P. 793-798.
350. Russelli, G. HCV replication in gastrointestinal mucosa: Potential extra-hepatic viral reservoir and possible role in HCV infection recurrence after liver transplantation / G.Russelli, P.Pizzillo, G.Iannolo, F.Barbera, F.Tuzzolino, R.Liotta, M.Traina, G.Vizzini, B.Gridelli, E.Badami, P.G.Conaldi // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, N 7. – e0181683.
351. Ruzicka, D.J. Greater burden of chronic comorbidities and co-medications among people living with HIV versus people without HIV in Japan: A hospital claims database study / D.J.Ruzicka, K.Imai, K.Takahashi, T.Naito // *J Infect Chemother.* – 2019. – Vol. 25, N 2. – P. 89-95.
352. Saadoun, D. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C / D.Saadoun, T.Asselah, M.Resche-Rigon, F.Charlotte, P.Bedossa, D.Valla, J.C.Piette, P.Marcellin, P.Cacoub // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43, N 6. – P. 1337-1345.
353. Saadoun, D. Efficacy and safety of sofosbuvir plus daclatasvir for treatment of HCV-associated cryoglobulinemia vasculitis / D.Saadoun, S.Pol, Y.Ferfar, L.Alic, C.Hezode, S.N.Si Ahmed, L.de Saint Martin, C.Comarmond, A.S.Bouyer, L.Musset, T.Poynard, M.Resche Rigon, P.Cacoub // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 153, N 1. – P. 49-52.e5.
354. Saadoun, D. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia / D.Saadoun, J.Sellam, P.Ghillani-

Dalbin, R.Crecel, J-C.Piette, P.Cacoub // *Arch Intern Med.* – 2006. – Vol. 166, N 19. – P. 2101-2108.

355. Saadoun, D. PegIFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis / D.Saadoun, M.R.Rigon, S.Pol, V.Thibault, F.Blanc, G.Pialoux, A.Karras, D.Bazin-Kara, C.Cazorla, D.Vittecoq, L.Musset, J.Peltier, O.Decaux, J-M.Ziza, O.Lambotte, P.Cacoub // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. 62, N 1. – P. 24-30.

356. Sabry, A.A. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy / A.A.Sabry, M.A.Sobh, W.L.Irving, A.Grabowska, B.E.Wagner, S.Fox, G.Kudesia, A.M.El Nahas // *Nephrol Dial Transplant.* – 2002. – Vol. 17, N 2. – P. 239-245.

357. Sakai, K. The Vif and Vpr accessory proteins independently cause HIV-1-induced T cell cytopathicity and cell cycle arrest / K.Sakai, J.Dimas, M.J.Lenardo // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2006. – Vol. 103, N 9. – P. 3369-3374.

358. Salamango, D.J. HIV-1 Vif triggers cell cycle arrest by degrading cellular PPP2R5 phospho-regulators / D.J.Salamango, T.Ikeda, S.A.Moghadas, J.Wang, J.L.McCann, A.A.Serebrenik, D.Ebrahimi, M.C.Jarvis, W.I.Brown, R.S.Harris // *Cell Rep.* – 2019. – Vol. 29, N 5. – P. 1057–1065.e4.

359. Sansonno, D. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond / D.Sansonno, A.Carbone, V.De Re, F.Dammacco // *Rheumatology (Oxford).* – 2007. – Vol. 46, N 4. – P. 572-578.

360. Sansonno, D. Non-enveloped HCV core protein as constitutive antigen of cold-precipitable immune complexes in type II mixed cryoglobulinaemia / D.Sansonno, G.Lauletta, L.Nisi, P.Gatti, F.Pesola, N.Pansini, F.Dammacco // *Clin Exp Immunol.* – 2003. – Vol. 133, N 2. – P. 275-282.

361. Sansonno, D. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage / D.Sansonno, F.A.Tucci, B.Ghebrehiwet, G.Lauletta, E.I.Peerschke, V.Conteduca, S.Russi, P.Gatti, L.Sansonno, F.Dammacco // *J Immunol.* – 2009. – Vol. 183, N 9. – P. 6013-6020.

362. Santolini, E. Biosynthesis and biochemical properties of the hepatitis C virus core

- protein / E.Santolini, G.Migliaccio, N.La Monica // *J Virol.* – 1994. – Vol. 68, N 6. – P. 3631-3641.
363. Santolini, E. The NS2 protein of hepatitis C virus is a transmembrane polypeptide / E.Santolini, L.Pacini, C.Fipaldini, G.Migliaccio, N.Monica // *J Virol.* – 1995. – Vol. 69, N 12. – P. 7461-7471.
364. Sasso, E.H. Effect of 51p1-related gene copy number (V1-69 locus) on production of hepatitis C-associated cryoglobulins / E.H.Sasso, P.Ghillani, L.Musset, J.C.Piette, P.Cacoub // *Clin Exp Immunol.* – 2001. – Vol. 123, N 1. – P. 88-93.
365. Saunier, B. Role of the asialoglycoprotein receptor in binding and entry of hepatitis C virus structural proteins in cultured human hepatocytes / B.Saunier, M.Triyatni, L.Ulianich, P.Maruvada, P.Yen, L.D.Kohn // *J Virol.* – 2003. – Vol. 77, N 1. – P. 546-559.
366. Sautto, G. Molecular signatures of hepatitis C virus (HCV)-induced type II mixed cryoglobulinemia (MCII) / G.Sautto, N.Mancini, M.Clementi, R.Burioni // *Viruses.* – 2012. – Vol. 4, N 11. – P. 2924-2944.
367. Sautto, G. HCV proteins and immunoglobulin variable gene (IgV) subfamilies in HCV-induced type II mixed cryoglobulinemia: a concurrent pathogenetic role / G.Sautto, N.Mancini, L.Solforosi, R.A.Diotti, M.Clementi, R.Burioni // *Clin Dev Immunol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 705013.
368. Sawabe, T. Remission of hepatitis B virus-related vasculitis with lamivudine / T.Sawabe, T.Uenotsuchi, S.Imafuku, H.Kohno, J.Arima, T.Horiuchi // *Ann Intern Med.* – 2004. – Vol. 140, N 8. – P. 672-673.
369. Scarpato, S. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinaemia: clinical assessment and therapeutic approach / S.Scarpato, G.Galassi, G.Monti, C.Mazzaro, M.T.Mascia, P.Scaini, D.Filippini, M.Pietrogrande, M.Galli; Italian Group for the Study of Cryoglobulinaemia (GISC). // *Clin Exp Rheumatol.* – 2020. – Vol. 38, N 6. – P. 1231-1237.

370. Scarselli, E. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus / E.Scarselli, H.Ansuini, R.Cerino, R.M.Roccasecca, S.Acali, G.Filocamo, C.Traboni, A.Nicosia, R.Cortese, A.Vitelli // *EMBO*. – 2002. – Vol. 21, N 19. – P. 5017-5025.
371. Schiavinato, A. Polyclonal and monoclonal B lymphocytes response in HCV-infected patients treated with direct-acting antiviral agents / A.Schiavinato, A.Zanetto, G.Pantano, F.Tosato, M.Nabergoj, P.Fogar, E.Piva, M.Gambato, E.Franceschet, A.Floreani, F.Farinati, P.Burra, F.P.Russo, M.Plebani // *J Viral Hepat*. – 2017. – Vol. 24, N 12. – P. 1168-1176.
372. Schmidt, W.N. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology / W.N.Schmidt, J.T.Stapleton, D.R.LaBrecque, F.A.Mitros, P.A.Kirby, M.J.Phillips, D.L.Brashear // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31, N 3. – P. 737-744.
373. Schwartz, O. Endocytosis of major histocompatibility complex class I molecules is induced by the HIV-1 Nef protein / O.Schwartz, V.Maréchal, S.Le Gall, F.Lemonnier, J.M.Heard // *Nat Med*. – 1996. – Vol. 2, N 3. – P. 338-342.
374. Scotto, G. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection / G.Scotto, D.C.Cibelli, A.Saracino, R.Prato, E.Palumbo, V.Fazio, T.Scarabaggio, L.Monno, G.Angarano // *J Infect*. – 2006. – Vol. 52, N 4. – P. 294-299.
375. Sebastiani, G.D. Association of extrahepatic manifestations with HLA class II alleles and with virus genotype in HCV infected patients / G.D.Sebastiani, F.Bellisai, C.Caudai, P.Rottoli, P.E.Valensin, L.Pippi, G.Morozzi, G.Porciello, A.Donvito, R.Bilenchi, F.Giannini, M.Galeazzi // *J Biol Regul Homeost Agents*. – 2005. – Vol. 19, N 1-2. – P. 17-22.
376. Sène, D. Rituximab may form a complex with IgMkappa mixed cryoglobulin and induce severe systemic reactions in patients with hepatitis C virus-induced vasculitis / D.Sène, P.Ghillani-Dalbin, Z.Amoura, L.Musset, P.Cacoub // *Arthritis Rheum*. – 2009. – Vol. 60, N 12. – P. 3848-3855.
377. Serrao, E. Amplification, Next-generation sequencing, and genomic DNA mapping

- of retroviral integration sites / E.Serrao, P.Cherepanov, A.N.Engelman // *J Vis Exp.* – 2016. – Vol. 109. – P. 53840.
378. Serrao, E. Sites of retroviral DNA integration: From basic research to clinical applications / E.Serrao, A.N.Engelman // *Crit Rev Biochem Mol Biol.* – 2016. – Vol. 51, N 1. – P. 26–42.
379. Shachaf, S. The correlation between antiphospholipid syndrome and cryoglobulinemia: case series of 4 patients and review of the literature / S.Shachaf, M.Yair // *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* – 2016. – Vol. 56, N 1. – P. 2-7.
380. Sherpa, C. Evolution of the HIV-1 Rev response element during natural infection reveals nucleotide changes that correlate with altered structure and increased activity over time / C.Sherpa, P.E.H.Jackson, L.R.Gray, K.Anastos, S.F.J.Le Grice, M.L.Hammarskjold, D.Rekosh // *J Virol.* – 2019. – Vol. 93, N 11. – e02102-18.
381. Shibazaki, K. Paradoxical brain embolism associated with HCV-related type II mixed cryoglobulinemia / K.Shibazaki, Y.Iguchi, K.Kimura, K.Wada, Y.Ueno, Y.Sunada // *J Clin Neurosci.* – 2007. – Vol. 14, N 8. – P. 780-782.
382. Shimakami, T. Effect of interaction between hepatitis C virus NS5A and NS5B on hepatitis C virus RNA replication with the hepatitis C virus replicon / T.Shimakami, M.Hijikata, H.Luo, Y.Y.Ma, S.Kaneko, K.Shimotohno, S.Murakami // *J Virol.* – 2004. – Vol. 78, N 6. – P. 2738-2748.
383. Shojania, S. HIV-1 Tat is a natively unfolded protein: the solution conformation and dynamics of reduced HIV-1 Tat-(1-72) by NMR spectroscopy / S.Shojania, J.D.O'Neil // *J Biol Chem.* – 2006. – Vol. 281, N 13. – P. 8347-8356.
384. Siagris, D. Cryoglobulinemia and progression of fibrosis in chronic HCV infection: cause or effect? / D.Siagris, M.Christofidou, A.Tsamandas, A.Lekkou, K.Thomopoulos, C.Labropoulou-Karatza // *J Infect.* – 2004. – Vol. 49, N 3. – P. 236-241.
385. Sikorska-Wiśniewska, M. Recurrence of cryoglobulinemia secondary to hepatitis C in a patient with HCV RNA (-) negative in the serum / M.Sikorska-Wiśniewska, K.Sikorska, A.Wróblewska, T.Liberek, A.Perkowska-Ptasińska, A.Dębska-Ślizień // *Case Rep Nephrol Dial.* – 2021. – Vol. 11, N 2. – P. 110-115.
386. Sise, M.E. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with

- direct-acting antiviral agents / M.E.Sise, A.K.Bloom, J.Wisocky, M.V.Lin, J.L.Gustafson, A.L.Lundquist, D.Steele, M.Thiim, W.W.Williams, N.Hashemi, A.Y.Kim, R.Thadhani, R.T.Chung // *Hepatology*. – 2016. – Vol. 63, N 2. – P. 408-417.
387. Slim, J. A Review of management of inflammation in the HIV population / J.Slim, C.F.Saling // *Biomed Res Int*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 3420638.
388. Smith, D.B. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource / D.B.Smith, J.Bukh, C.Kuiken, A.S.Muerhoff, C.M.Rice, J.T.Stapleton, P.Simmonds // *Hepatology*. – 2014. – 59, N 1. – P. 318-327.
389. Stefanova-Petrova, D.V. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients / D.V.Stefanova-Petrova, A.H.Tzvetanska, E.J.Naumova, A.P.Mihailova, E.A.Hadjiev, R.P.Dikova, M.I.Vukov, K.G.Tchernev // *World J Gastroenterol*. – 2007. – Vol. 13, N 48. – P. 6518-6528.
390. Stoneham, C.A. A conserved acidic-cluster motif in SERINC5 confers partial resistance to antagonism by HIV-1 Nef / C.A.Stoneham, P.W.Ramirez, R.Singh, M.Suarez, A.Debray, C.Lim, X.Jia, Y.Xiong, J.A.Guatelli // *J Virol*. – 2020. – Vol. 94, N7. – e01554-19.
391. Strebel, K. The HIV 'A'(sor) gene product is essential for virus infectivity / K.Strebel, D.Daugherty, K.Clouse, D.Cohen, T.Folks, M.A.Martin // *Nature*. – 1987. – Vol. 328, N 6132. – P. 728-730.
392. Strebel, K. A novel gene of HIV-1, vpu, and its 16-kilodalton product / K.Strebel, T.Klimkait, M.A.Martin // *Science*. – 1988. – Vol. 241, N 4870. – P. 1221-1223.
393. Su, F.H. Patients with chronic Hepatitis C virus infection are at an increased risk of colorectal cancer: a nationwide population-based case-control study in Taiwan / F.H.Su, C.H.Bai, T.N.Le, C.H.Muo, S.N.Chang, A.Te, F.C.Sung, C.C.Yeh // *Front Oncol*. – 2021. – Vol.10. – P. 561420.
394. Summers, M.F. Nucleocapsid zinc fingers detected in retroviruses: EXAFS studies of intact viruses and the solution-state structure of the nucleocapsid protein from HIV-1 / M.F.Summers, L.E.Henderson, M.R.Chance, J.W.Bess Jr, T.L.South, P.R.Blake,

- I.Sagi, G.Perez-Alvarado, R.C.Sowder 3rd, D.R.Hare // *Protein Sci.* – 1992. – Vol. 1, N 5. – P. 563-574.
395. Sutti, S. Breaking self-tolerance toward cytochrome P4502E1 (CYP2E1) in chronic hepatitis C: possible role for molecular mimicry / S.Sutti, M.Vidali, C.Mombello, M.Sartori, M.Ingelman-Sundberg, E.Albano // *J Hepatol.* – 2010. – Vol. 53, N 3. – P. 431-438.
396. Sutton, B. The structure and origin of rheumatoid factors / B.Sutton, A.Corper, V.Bonagura, M.Taussig // *Immunol Today.* – 2000. – Vol. 21, N 4. – P. 177-183.
397. Swigut, T. Mechanism for down-regulation of CD28 by Nef / T.Swigut, N.Shohdy, J.Skowronski // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20, N 7. – P. 1593-1604.
398. Takamizawa, A. Structure and organization of the hepatitis C virus genome isolated from human carriers / A.Takamizawa, C.Mori, I.Fuke, S.Manabe, S.Murakami, J.Fujita, E.Onishi, T.Andoh, I.Yoshida, H.Okayama // *J Virol.* – 1991. – Vol. 65, N 3. – P. 1105-1113.
399. Tampaki, M. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection / M.Tampaki, J.Koskinas // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol 20, N 35. – P. 12372-12380.
400. Thein, H.H. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression / H.H.Thein, Q.Yi, G.L.Dore, M.D.Krahn // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 48, N 2. – P. 418-431.
401. Tissot, J.D. Clinical implications of the types of cryoglobulins determined by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis / J.D.Tissot, M.Pietrogrande, L.Testoni, F.Invernizzi // *Haematologica.* – 1998. – Vol. 83, N 8. – P. 693-700.
402. Tomei, L. Characterization of the inhibition of hepatitis C virus RNA replication by nonnucleosides / L.Tomei, S.Altamura, L.Bartholomew, M.Bisbocci, C.Bailey, M.Bosserman, A.Cellucci, E.Forte, I.Incitti, L.Orsatti, U.Koch, R.De Francesco, D.B.Olsen, S.S.Carroll, G.Migliaccio // *J Virol.* – 2004. – Vol. 78, N 2. – P. 938-946.
403. Toubi, E. IgA rheumatoid factor in patients with chronic HCV infection: prevalence and clinical correlations / E.Toubi, E.Zuckerman, A.Kessel, M.Rozenbaum, I.Rosner // *Clin Exp Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21, N 4. – P. 524.

404. Trejo, O. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases / O.Trejo, M.Ramos-Casals, A.Lopez-Guillermo, M.Garcia-Carrasco, J.Yague, R.Cervera, J.Font, M.Ingelmo // *Semin Arthritis Rheum.* – 2003. – Vol. 33, N 1. – P. 19-28.
405. Triyatni, M. Interaction of hepatitis C virus- like particles and cells: a model system for studying viral binding and entry / M.Triyatni, B.Saunier, P.Maruvada, A.R.Davis, L.Ulianich, T.Heller, A.Patel, L.D.Kohn, T.J.Liang // *J Virol.* – 2002. – Vol. 76, N 18. – P. 9335-9344.
406. Tsui, J.I. Hepatitis C virus infection is associated with painful symptoms in HIV-infected adults / J.I.Tsui, D.M.Cheng, H.Libman, C.Bridgen, J.Samet // *AIDS Care.* – 2012. – Vol. 24, N 7. – P. 820-827.
407. Tsui, J.I. Relationship between hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / J.I.Tsui, E.Vittinghoff, M.G.Shlipak, A.M.O'Hare // *J Am Soc Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, N 4. – P. 1168-1174.
408. Tsukiyama-Kohara, K. Internal ribosome entry site within hepatitis C virus RNA / K.Tsukiyama-Kohara, N.Iizuka, M.Kohara, A.Nomoto // *J Virol.* – 1992. – Vol. 66, N 3. – P. 1476-1483.
409. Urbaczek, A.C. Inflammatory response of endothelial cells to hepatitis C virus recombinant envelope glycoprotein 2 protein exposure / A.C.Urbaczek, L.C.Ribeiro, V.F.Ximenes, A.Afonso, C.T.Nogueira, W.C.Generoso, J.V.Alberice, M.Rudnicki, R.Ferrer, L.M.Fonseca, P.I.Costa // *Mem Inst Oswaldo Cruz.* – 2014. – Vol. 109, N 6. – P. 748-756.
410. Usami, Y. SERINC3 and SERINC5 restrict HIV-1 infectivity and are counteracted by Nef / Y.Usami, Y.Wu, H.G.Göttlinger // *Nature.* – 2015. – Vol. 526, N 7572. – P. 218-223.
411. Vacchi, C. Safety and effectiveness of biosimilar of Rituximab CT-P10 in the treatment of cryoglobulinemic vasculitis: the MARBLE study (Mixed cryoglobulinemia Rituximab BiosimiLar) / C.Vacchi, M.Visentini, L.Gragani, P.Fraticelli, A.Tavoni, D.Filippini, F.Saccardo, G.Lauletta, S.Colantuono, F.Atzeni, P.Pioltelli, A.Manfredi, M.Casato, A.L.Zignego, G.Monti, M.Pietrogrande, M.Galli, M.Sebastiani // *Intern*

Emerg Med. – 2021. – Vol. 16, N 1. – P. 149-156.

412. Varthakavi, V. The pericentriolar recycling endosome plays a key role in Vpu-mediated enhancement of HIV-1 particle release / V.Varthakavi, R.M.Smith, K.L.Martin, A.Derdowski, L.A.Lapierre, J.R.Goldenring, P.Spearman // *Traffic*. – 2006. – Vol. 7, N 3. – P. 298-307.

413. Vasiljević, N. Gene similarity between hepatitis C virus and human proteins--a blood transfusion problem / N.Vasiljević, L.Marković // *Med Pregl*. – 2005. – Vol. 58, N 11-12. – P. 582-586. Serbian.

414. Vassilopoulos, D. Study of host and virological factors of patients with chronic HCV infection and associated laboratory or clinical autoimmune manifestations / D.Vassilopoulos, Z.M.Younossi, E.Hadziyannis, N.Boparai, B.Yen-Lieberman, E.His, A.Villa-Forte, E.Ball, R.P.Kimberly, L.H.Calabrese // *Clin Exp Rheumatol*. – 2003. – Vol. 21, N 6 (Suppl. 32). – S. 101-111.

415. Veenhuis, R.T. Systemic elevation of proinflammatory interleukin 18 in HIV/HCV coinfection versus HIV or HCV mono-infection / R.T.Veenhuis, J.Astemborski, M.A.Chattergoon, P.Greenwood, M.Jarosinski, R.D.Moore, S.H.Mehta, A.L.Cox // *Clin Infect Dis*. – 2017. – Vol. 64, N 5. – P. 589-596.

416. Verbaan, H. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjögren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients / H.Verbaan, J.Carlson, S.Eriksson, A.Larsson, R.Liedholm, R.Manthorpe, H.Tabery, A.Widell, S.Lindgren // *J Intern Med*. – 1999. – Vol. 245, N 2. – P. 127-132.

417. Veronese, F.D. Characterization of gp41 as the transmembrane protein coded by the HTLV-III/LAV envelope gene / F.D.Veronese, A.L.DeVico, T.D.Copeland, S.Oroszlan, R.C.Gallo, M.G.Sarngadharan // *Science*. – 1985. – Vol. 229, N 4720. – P. 1402-1405.

418. Vigani, A.G. The association of cryoglobulinaemia with sustained virological response in patients with chronic hepatitis C / A.G.Vigani, A.Macedo de Oliveira, R.Tozzo, M.H.Pavan, E.S.Gonçales, V.Fais, N.S.Gonçales, F.L.Gonçales // *J Viral Hepat*. – 2011. – Vol. 18, N 4. – e91-98.

419. Viganò, M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients / M.Viganò, P.Lampertico, M.G.Rumi, C.Folli, L.Maggioni, A.Morabito, E.Del Ninno, M.Cicardi, M.Colombo // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133, N 3. – P. 835-842.
420. Visentini, M. Flares of mixed cryoglobulinaemia vasculitis after vaccination against SARS-CoV-2 / M.Visentini, L.Graggani, S.A.Santini, T.Urraro, A.Villa, M.Monti, A.Palladino, L.Petraccia, F.La Gualana, S.Lorini, S.Marri, F.Madia, L.Stefanini, S.Basili, M.Fiorilli, C.Ferri, A.L.Zignego, M.Casato // *Ann Rheum Dis*. – 2022. – Vol. 81, N 3. – P. 441-443.
421. Visentini, M. Efficacy of low-dose rituximab for the treatment of mixed cryoglobulinemia vasculitis: Phase II clinical trial and systematic review / M.Visentini, C.Tinelli, S.Colantuono, M.Monti, S.Ludovisi, L.Graggani, M.Mitreviski, J.Ranieri, E.Fognani, A.Piluso, M.Granata, A.De Silvestri, V.Scotti, M.U.Mondelli, A.L.Zignego, M.Fiorilli, M.Casato // *Autoimmun Rev*. – 2015. – Vol. 14, N 10. – P. 889-896.
422. Vollertsen, R.S. Non-A, Non-B hepatitis with necrotizing vasculitis and other extrahepatic manifestations / R.S.Vollertsen, W.J.Tremaine // *J Rheumatol*. – 1985. – Vol. 12, N 4. – P. 818-820.
423. Vrazas, V. A Proteomic Approach to Study the Biological Role of Hepatitis C Virus Protein Core+1/ARFP / V.Vrazas, S.Moustafa, M.Makridakis, I.Karakasiliotis, A.Vlahou, P.Mavromara, K.R.Katsani // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, N 8. – P. 1694.
424. Waheed, A.A. The viral protein U (Vpu)-interacting host protein ATP6V0C down-regulates cell-surface expression of tetherin and thereby contributes to HIV-1 release / A.A.Waheed, M.Swidorski, A.Khan, A.Gitzen, A.Majadly, E.O.Freed // *J Biol Chem*. – 2020. – Vol. 295, N 21. – P. 7327-7340.
425. Walewski, J.L. Evidence for a new hepatitis C virus antigen encoded in an overlapping reading frame / J.L.Walewski, T.R.Keller, D.D.Stump, A.D.Branch // *RNA*. – 2001. – Vol. 7, N 5. – P. 710-721.
426. Wang, J. The Role of RNA in HIV-1 Vif-Mediated Degradation of APOBEC3H / J.Wang, J.T.Becker, K.Shi, K.V.Lauer, D.J.Salamango, H.Aihara, N.M.Shaban, R.S.Harris // *J Mol Biol*. – 2019. – Vol. 431, N 24. – P. 5019-5031.

427. Wang, T.H. Core protein-coding sequence, but not core protein, modulates the efficiency of cap-independent translation directed by the internal ribosome entry site of hepatitis C virus / T.H.Wang, R.S.Rijnbrand, S.M.Lemon // *J Virol.* – 2000. – Vol. 74, N 23. – P. 11347-11358.
428. Wang, W. Conserved C-terminal threonine of hepatitis C virus NS3 regulates autoproteolysis and prevents product inhibition / W.Wang, F.C.Lahser, M.Yi, J.Wright-Minogue, E.Xia, P.C.Weber, S.M.Lemon, B.A.Malcolm // *J Virol.* – 2004. – Vol. 78, N 2. – P. 700-709.
429. Wintrobe, M. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease / M.Wintrobe, M.V.Buell // *Bulletin of the John Hopkins Hospital.* – 1933. – Vol. 52. – P. 156-165.
430. Woitas, R.P. Hepatitis C-associated autoimmunity in patients coinfecting with HIV / R.P.Woitas, B.Stoschus, B.Terjung, M.Vogel, B.Kupfer, H.H.Brackmann, J.K.Rockstroh, T.Sauerbruch, U.Spengler // *Liver Int.* – 2005. – Vol. 25, N 6. – P. 1114-1121.
431. Wong, J.K. Tissue reservoirs of HIV / J.K.Wong, S.A.Yukl // *Curr Opin HIV AIDS.* – 2016. – Vol. 11, N 4. – P.362-370.
432. Wong, V.S. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection / V.S.Wong, W.Egner, T.Elsey, D.Brown, G.J.Alexander // *Clin Exp Immunol.* – 1996. – Vol. 104, N 1. – P. 25-31.
433. Wong, W. Hepatitis C, proteinuria and renal insufficiency / W.Wong, M.Denton, H.G.Rennke, J.Lin // *Am J Kidney Dis.* – 2004. – Vol. 44, N 5. – P. 924-929.
434. Wong-Staal, F. Human immunodeficiency virus: the eighth gene / F.Wong-Staal, P.K.Chanda, J.Ghrayeb // *AIDS Res Hum Retroviruses.* – 1987. – Vol. 3, N 1. – P. 33-39.
435. Wünschmann, S. Characterization of hepatitis C virus (HCV) and HCV E2 interactions with CD81 and the low-density lipoprotein receptor / S.Wünschmann, J.D.Medh, D.Klinzmann, W.N.Schmidt, J.T.Stapleton // *J Virol.* – 2000. – Vol. 74, N 21. – P. 10055-10062.

436. Xiao, F. Interactions between the hepatitis C virus nonstructural 2 protein and host adaptor proteins 1 and 4 orchestrate virus release / F.Xiao, S.Wang, R.Barouch-Bentov, G.Neveu, S.Pu, M.Beer, S.Schor, S.Kumar, V.Nicolaescu, B.D.Lindenbach, G.Randall, S.Einav // *mBio*. – 2018. – Vol. 9, N 2. – e02233-17.
437. Xu, W. Hepatitis B virus-associated cryoglobulinaemia diffuse endocapillary proliferative glomerulonephritis: a case report and literature review / W.Xu, Y.Han // *J Int Med Res*. – 2022. – Vol. 50, N 11. – P. 3000605221131136.
438. Xu, Z. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift / Z.Xu, J.Choi, T.S.B.Yen, W.Lu, A.Strohecker, S.Govindarajan, D.Chien, M.J.Selby, J.Ou // *EMBO*. – 2001. – Vol. 20, N 14. – P. 3840-3848.
439. Yamazaki, K. Clinical and economic burden of patients with chronic hepatitis C with versus without antiviral treatment in Japan: an Observational Cohort Study Using Hospital Claims Data / K.Yamazaki, D.Macaulay, Y.Song, Y.Sanchez Gonzalez // *Infect Dis Ther*. – 2019. – Vol. 8, N 2. – P. 285-299.
440. Yan, F.M. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C / F.M.Yan, A.S.Chen, F.Hao, X.P.Zhao, C.H.Gu, L.B.Zhao, D.L.Yang, L.J.Hao // *World J Gastroenterol*. – 2000. – Vol. 6, N 6. – P.805-811.
441. You, S. A cis-acting replication element in the sequence encoding the NS5B RNA-dependent RNA polymerase is required for hepatitis C virus RNA replication / S.You, D.D.Stump, A.D.Branch, C.M.Rice // *J Virol*. – 2004. – Vol. 78, N 3. – P. 1352-1366.
442. Younossi, Z. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden / Z.Younossi, H.Park, L.Henry, A.Adeyemi, M.Stepanova // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150, N 7. – P.1599-1608.
443. Yu, C.C. Sequential phosphorylation of hepatitis C virus NS5A protein requires the ATP-binding domain of NS3 helicase / C.C.Yu, P.C.Lin, C.H.Chiang, S.T.Jen, Y.L.Lai, S.C.Hsu, L.C.Lo, J.J.Lin, N.L.Chan, M.J.Yu // *J Virol*. – 2022. – Vol. 96, N 7. – e0010722.
444. Yu, K.L. HIV-1 nucleocapsid protein localizes efficiently to the nucleus and nucleolus / K.L.Yu, S.H.Lee, E.S.Lee, J.C.You // *Virology*. – 2016. – Vol. 492. – P. 204-212.

445. Yu, P. Confirmed cryoglobulinemia and hyperviscosity syndrome secondary to multiple myeloma-IgA kappa from routine blood test: a case report / P.Yu, J.Zhang, W.Tian, Y.Kang // *Clin Lab.* – 2020. – Vol. 66, N 6. Available online at: <https://www.clin-lab-publications.com/article/3394>
446. Yu, F.H. Amino acid substitutions at the HIV-1 transframe region significantly impair virus infectivity / F.H.Yu, K.J.Huang, C.T.Wang // *PLoS One.* – 2022. – Vol. 17, N 1. – e0262477.
447. Zeremski, M. Fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C virus infection / M.Zeremski, R.B.Dimova, J.Pillard, Y.P.de Jong, I.M.Jacobson, A.H.Talal // *J Infect Dis.* – 2016. – Vol. 214, 8. – P. 1164-1170.
448. Zhao, K. Evolutionarily conserved pressure for the existence of distinct G2/M cell cycle arrest and A3H inactivation functions in HIV-1 Vif / K.Zhao, J.Du, Y.Rui, W.Zheng, J.Kang, J.Hou, K.Wang, W.Zhang, V.A.Simon, X.F.Yu // *Cell Cycle.* – 2015. – Vol. 14, N 6. – P. 838-847.
449. Zhao, R.Y. HIV-1 accessory proteins: VpR / R.Y.Zhao, M.I.Bukrinsky // *Methods Mol Biol.* – 2014. – Vol. 1087. – P. 125-134.
450. Zheng, F. Adaptive mutations promote hepatitis C virus assembly by accelerating core translocation to the endoplasmic reticulum / F.Zheng, N.Li, Y.Xu, Y.Zhou, Y.P.Li // *J Biol Chem.* – 2021. – Vol. 296. – P. 100018.
451. Zhu, X. Hepatitis C virus infection is a risk factor for non-Hodgkin lymphoma: A MOOSE-compliant meta-analysis / X.Zhu, L.Jing, X.Li // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, N 11. – e14755.
452. Zignego, A. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas / A.Zignego, C.Ferri, F.Giannelli, C.Giannini, P.Caini, M.Monti, M.Marrocchi, E.Di Pietro, G.La Villa, G.Laffi, P.Gentilini // *Ann Intern Med.* – 2002. – Vol. 137, N 7. – P. 571-580.
453. Zignego, A.L. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection / A.L.Zignego, F.Giannelli, M.E.Marrocchi, A.Mazzocca, C.Ferri, C.Giannini, M.Monti, P.Caini, G.La Villa, G.Laffi, P.Gentilini // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31, N 2. – P. 474-479.

454. Zuberi, F.F. Non-specific impairment of lung function on spirometry in patients with chronic hepatitis-C / F.F.Zuberi, B.F.Zuberi, T.Rasheed, Z.Nawaz // *Pak J Med Sci.* – 2019. – Vol. 35, N 2. – P. 360-364.
455. Zuliani-Alvarez, L. Identifying a nuclear passport for HIV / L.Zuliani-Alvarez, G.J.Towers // *Elife.* – 2019. – Vol. 8. – e45580.