

Клиническая эпидемиология внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С

В.В. Цветков^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5195-9316, e-mail: suppcolor@gmail.com

И.И. Токин^{1,3}, ORCID: 0000-0002-9824-3945, e-mail: ivan.i.tokin@rambler.ru

С.А. Позднякова², ORCID: 0000-0002-4812-1384, e-mail: msgremlins@gmail.com

¹ Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17

² Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Комитета по здравоохранению Ленинградской области; 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Внепеченочные проявления наблюдаются более чем у половины пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и могут представлять не меньшую опасность для здоровья и жизни больного, чем изолированная патология печени. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, часто сопровождается формированием нейрокогнитивных расстройств, клинически проявляющихся общей слабостью, быстрой утомляемостью и неспособностью длительно сохранять концентрацию внимания. У каждого пятого больного хроническим гепатитом С развивается депрессия. Развитие сахарного диабета 2 типа среди пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, наблюдается в 1,7 раз чаще, чем среди неинфицированных лиц. Смешанная криоглобулинемия наблюдается не менее чем у 30% больных, однако клинические проявления этой патологии развиваются лишь в 4,9% случаев, из которых поражение кожи составляет 69–89%, дистальная сенсорная и сенсомоторная полинейропатия – 19–44%, мембранопрролиферативный гломерулонефрит – 30%, поражение суставов – 28% случаев. Среди пациентов с хроническим вирусным гепатитом С отмечаются более высокие, чем среди неинфицированных лиц, показатели распространенности таких нозологий, как лимфома из клеток маргинальной зоны – в 2,47 раза, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома – в 2,24 раза, гипотиреозидизм – в 3,1 раза. Существенно более редко встречающимися внепеченочными проявлениями хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, являются поражения кожи, не связанные с развитием криоглобулинемического васкулита: приобретенная поздняя кожная порфирия, некролитическая акральная эритема и красный плоский лишай. Вопрос патогенетической связи хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, с сердечно-сосудистой патологией остается открытым.

Ключевые слова: хронический гепатит С, внепеченочное проявление, внепеченочная патология, депрессия, сахарный диабет, смешанная криоглобулинемия

Для цитирования: Цветков В.В., Токин И.И., Позднякова С.А. Клиническая эпидемиология внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. *Медицинский совет*. 2019;(21):248-253. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-248-253.

Конфликт интересов: работа проведена на базе и при поддержке ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Минздрава России. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Clinical epidemiology of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection

Valeriy V. Tsvetkov^{1,2}, ORCID: 0000-0001-5195-9316, e-mail: suppcolor@gmail.com

Ivan I. Tokin^{1,3}, ORCID: 0000-0002-9824-3945, e-mail: ivan.i.tokin@rambler.ru

Svetlana A. Pozdnjakova², ORCID: 0000-0002-4812-1384, e-mail: msgremlins@gmail.com

¹ Smorodintsev Research Institute of Influenza; 15/17, Professor Popova St., Saint-Petersburg, 197376, Russia

² Leningrad Region Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases; 16 Mira St., St. Petersburg, 197101, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Extrahepatic manifestations occur in more than half of patients with chronic hepatitis C virus infection and may be no less dangerous to the health and life of the patient than the isolated pathology of the liver. Chronic hepatitis C virus infection is often accompanied by the formation of neurocognitive disorders, clinically manifested by general weakness, fatigue and the inability to main-

tain concentration for a long time. Every fifth patient with chronic hepatitis C develops depression. The development of type 2 diabetes among patients with chronic hepatitis C virus infection is observed 1.7 times more often than among non-infected individuals. Mixed cryoglobulinemia is observed in at least 30% of patients, however, the clinical manifestations of this pathology develop only in 4.9% of cases, of which 69–89% of skin lesions, 19–44% of distal sensory and sensorimotor polyneuropathy, 30% of membranoproliferative glomerulonephritis, 28% of joint damage. Among patients with chronic hepatitis C virus infection, higher prevalence than among non-infected individuals is observed, the prevalence rates of such nosologies as lymphoma from cells of the marginal zone are 2.47 times, diffuse large cell B cell lymphoma – 2.24 times, hypothyroidism – 3.1 time. Significantly more rarely encountered extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection are skin lesions that are not associated with the development of cryoglobulinemic vasculitis: acquired late skin porphyria, necrolytic acral erythema and lichen planus. The question of the pathogenetic relationship of chronic hepatitis C virus infection with cardiovascular pathology remains open.

Keywords: chronic hepatitis C, chronic hepatitis C virus infection, extrahepatic manifestation, extrahepatic pathology, depression, diabetes mellitus, mixed cryoglobulinemia

For citation: Tsvetkov V.V., Tokin I.I., Pozdnjakova S.A. Clinical epidemiology of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):248-253. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-248-253.

Conflict of interest: the work was carried out on the basis and with the support of the Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of Russia. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным The Global Burden of Disease, за последние десятилетия расчетное число случаев смерти от осложнений хронического вирусного гепатита С (ХВГС) в мире увеличилось с 333 тыс. в 1990 г. до 499 тыс. в 2010 г. и 704 тыс. в 2013 г. [1]. Между тем изолированное поражение печени является неединственным клиническим проявлением хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV-инфекция), а декомпенсированный цирроз печени или первичная гепатоцеллюлярная карцинома не являются единственными возможными осложнениями, способными привести к гибели больного. Развитие внепеченочных проявлений инфекции в ряде случаев может представлять не меньшую опасность для здоровья и жизни пациента, чем изолированная патология печени [2].

В основе патогенеза большинства внепеченочных поражений лежит развитие хронической иммунной патологии. Ключевую роль в этих процессах играют способность вируса гепатита С (ВГС) к репликации вне печени и высокая мутационная активность и гетерогенность молекулярных структур вируса, увеличивающая вероятность молекулярной мимикрии между чужеродными и собственными антигенами. Высокий уровень взаимоадаптации ВГС и организма хозяина посредством иммуноопосредованных механизмов обуславливает неизбежность персистенции инфекции с формированием локальных очагов хронической воспалительной реакции. В настоящее время продолжается накопление научных фактов, которые уже в ближайшем будущем могут позволить рассматривать хроническую HCV-инфекцию как системный патологический процесс, требующий использования новых алгоритмов обследования и ведения больных данной патологией.

Целью настоящего обзора литературы стало обобщение и систематизация имеющихся на сегодняшний день научных фактов в области клинической эпидемиологии внепеченочных проявления хронической HCV-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для составления настоящего обзора был проведен анализ отечественных и зарубежных литературных источников, посвященных проблемам внепеченочной патологии при хронической HCV-инфекции. Поиск научных публикаций осуществлялся в базах данных PubMed, Clinicalkey ELSEVIER и Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет. Для отбора публикаций, соответствующих заявленной теме, использовались следующие ключевые слова в различных комбинациях: хронический гепатит С, HCV-инфекция, вирус гепатита С, внепеченочное проявление, внепеченочная патология, заболеваемость, смертность. При анализе литературных источников предпочтение отдавалось публикациям, в которых приводились результаты метаанализа нескольких исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее распространенным внепеченочным проявлением хронической HCV-инфекции является депрессия. Согласно результатам последнего метаанализа, среди больных ХВГС депрессия наблюдается в 24,5% случаев против 17,2% среди неинфицированных лиц [3]. Кроме того, известно, что у большинства пациентов с хронической HCV-инфекцией наблюдаются те или иные нейрокогнитивные расстройства, которые клинически проявляются общей слабостью, быстрой утомляемостью и неспособностью длительно сохранять концентрацию внимания. Существуют убедительные данные, свидетельствующие о прямой патогенетической связи таких нейрокогнитивных расстройств непосредственно с хронической HCV-инфекцией [4]. Более того, с помощью визуальных методов функциональной диагностики продемонстрированы метаболические изменения с улучшением когнитивных функций головного мозга у пациентов с ХВГС, успешно прошедших курс противовирусной терапии [5]. Доказано, что ВГС обладает способностью к репликации в тканях центральной нервной системы, что,

в свою очередь, позволяет предполагать наличие патогенетической связи между хронической HCV-инфекцией и цереброваскулярными заболеваниями [6]. Развитие цереброваскулярной патологии может существенно влиять на прогноз и исход заболевания. Так, несколько независимых исследовательских групп пришли к заключению, что частота наступления летального исхода вследствие цереброваскулярных нарушений среди больных ХВГС как минимум в 2 раза выше, чем среди неинфицированных лиц [7, 8]. Результаты еще одного метаанализа последних исследований в данной области свидетельствуют о наличии высокого риска развития инсульта у больных хронической HCV-инфекцией (OR = 1,97; 95% ДИ: 1,64–2,30) [9].

Вторым по частоте встречаемости внепеченочным проявлением хронической HCV-инфекции является сахарный диабет 2-го типа. Развитие данной патологии наблюдается у 15% больных ХВГС, в то время как среди неинфицированных лиц данное заболевание встречается лишь в 10% случаев [3]. Частота развития сахарного диабета 2-го типа среди больных ХВГС выше, чем среди пациентов с классическими рисками, такими как пожилой возраст, ожирение, наличие фиброза печени и наследственной предрасположенности к данному заболеванию [10]. Также необходимо подчеркнуть, что фактором риска развития сахарного диабета является именно наличие хронической HCV-инфекции, а не поражения печени. В пользу этого факта свидетельствует достоверное увеличение частоты развития сахарного диабета 2-го типа среди пациентов с ХВГС по сравнению с больными хроническим вирусным гепатитом В [11]. Одной из возможных причин наличия такой патогенетической связи является развитие у пациентов с ХВГС метаболических нарушений, приводящих к формированию инсулинорезистентности.

Третье место по частоте встречаемости среди всех внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции занимают многочисленные проявления смешанной криоглобулинемии [3]. Данная клиническая патология классифицируется в группе лимфопролиферативных заболеваний и характеризуется наличием в сыворотке крови поликлонального иммуноглобулина G и моноклонального иммуноглобулина M со свойствами ревматоидного фактора, преципитирующих при температуре ниже 37 °C. Связь смешанной криоглобулинемии с хронической HCV-инфекцией стала изучаться практически сразу после идентификации ВГС. В настоящее время смешанную криоглобулинемию относят к специфическим иммунологическим маркерам HCV-инфекции. Известно, что у пациентов с диагностированной смешанной криоглобулинемией более чем в 90% случаев имеет место наличие ХВГС. Смешанная криоглобулинемия наблюдается не менее чем у 30,1% больных ХВГС, в то время как среди неинфицированных лиц данная патология встречается лишь в 1,9% случаев. Между тем наличие криоглобулинов в сыворотке крови далеко не всегда сопровождается клинической симптоматикой. Так, клинические проявления смешанной криоглобулинемии наблю-

даются лишь у 4,9% больных, в то время как среди неинфицированных лиц не встречаются вовсе [3].

Роль ВГС в патогенезе смешанной криоглобулинемии подтверждается результатами исследований, направленных на выявление отдельных белков и РНК вируса в составе иммунных комплексов. В структуре белков ВГС (E2 и NS3) определены нуклеотидные мотивы, являющиеся субстратом для формирования молекулярной мимикрии [12]. В основе патогенеза всех клинических проявлений смешанной криоглобулинемии лежит повреждение эндотелия кровеносных сосудов мелкого и среднего калибра вследствие активации комплемента и развития локальной иммунопатологической реакции в ответ на образование иммунных комплексов. В зависимости от локализации патологического процесса клинические проявления смешанной криоглобулинемии могут быть обусловлены поражением кровеносных сосудов кожи, крупных суставов, периферических нервов или почек. Наиболее часто и раньше других органов в патологический процесс вовлекается кожа. Так, пурпура, язвы, гангрена или некроз кожи вследствие развития криоглобулинемического васкулита наблюдаются у 69–89% больных с клиническими проявлениями смешанной криоглобулинемии [13]. Реже, в 19–44% случаев, вследствие развития периневрального васкулита наблюдается дистальная сенсорная и сенсомоторная полинейропатия. В 30% случаев у пациентов с клиническими проявлениями смешанной криоглобулинемии развивается мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, в 28% случаев – поражение суставов, которое обычно носит симметричный характер, чаще поражаются коленные суставы и суставы рук. Ревматоидный фактор выявляется у абсолютного большинства пациентов со смешанной криоглобулинемией. Однако наличие ревматоидного фактора в сыворотке крови данной категории больных не коррелирует с наличием поражения суставов [14]. В отечественной литературе описан клинический случай развития васкулита легких, ассоциированного с ХВГС [15]. Уровень летальности больных хронической HCV-инфекцией, осложненной криоглобулинемическим васкулитом, согласно результатам исследований разных авторов, может составлять от 20 до 80% [16, 17].

Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит, патологически связанный со смешанной криоглобулинемией, является наиболее распространенной формой повреждения почек у пациентов с хронической HCV-инфекцией [14, 18]. Реже наблюдается развитие мембранозной нефропатии, IgA нефропатии, постинфекционных гломерулонефритов, а также фокальных и сегментарных гломерулосклерозов. В литературе продолжает обсуждаться возможность иммунокомплексных поражений почек у больных ХВГС без участия криоглобулинов. Прямая патогенетическая роль ВГС подтверждается обнаружением антигенов вируса непосредственно в сосудистых структурах клубочков, в мезангиальных клетках и сосудах интерстициальной ткани почек, а также в эндотелии сосудов почек [19]. Эти сведения позволяют рассматривать хроническую HCV-инфекцию

как независимый фактор риска развития хронической болезни почек и терминальной хронической почечной недостаточности. Результаты метаанализа девяти исследований подтверждают связь между наличием HCV-инфекции и развитием хронической болезни почек (ОР = 1,32; 95% ДИ 1,23–1,63), а также протеинурией (ОР = 1,51; 95% ДИ 1,19–1,89) [20]. Кроме того, известно, что наличие хронической HCV-инфекции ухудшает прогноз у пациентов, требующих проведения гемодиализа. Согласно результатам метаанализа 14 наблюдательных исследований, наличие антител к антигенам ВГС у пациентов, получавших длительную терапию гемодиализом, сопровождается увеличением риска смерти от любых причин в 1,35 раза (95% ДИ 1,25–1,47), смерти от печеночных осложнений в 3,82 раза (95% ДИ 1,92–7,61) и смерти от сердечно-сосудистых осложнений в 1,26 раза (95% ДИ 1,10–1,45) [21].

Лимфотропность ВГС обуславливает наличие патогенетической связи хронической HCV-инфекции с еще одной группой заболеваний, способных привести к гибели пациента. К таким заболеваниям относятся В-клеточные неходжкинские лимфомы. Сегодня известно, что лимфомы из клеток маргинальной зоны среди больных хронической HCV-инфекцией встречаются в 2,47 раз чаще, чем среди неинфицированных лиц, а диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома – в 2,24 раза чаще [3]. Ключевую роль в патогенезе злокачественных лимфо-пролиферативных заболеваний у пациентов с ХВГС играет длительная поли- и моноклональная пролиферация В-лимфоцитов, вызванная, с одной стороны, стимуляцией иммунокомпетентных клеток патогенассоциированными молекулярными паттернами ВГС, а с другой стороны, – лимфотропностью ВГС и ингибированием апоптоза В-лимфоцитов.

Широко известным в профессиональном кругу врачей-инфекционистов внепеченочным проявлением ХВГС также является поражение щитовидной железы. Согласно результатам метаанализа, опубликованным в 2016 г., гипотиреозидизм среди пациентов с ХВГС встречается в 3,1 раза чаще, чем среди неинфицированных лиц (95% ДИ 2,19–4,40) [22]. В исследовании Blackard с соавторами продемонстрирована возможность инфицирования ВГС клеток щитовидной железы линии ML1, на поверхности которых представлен ключевой рецептор вируса – CD81 [23].

Существенно более редко встречающимися внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции являются поражения кожи, не связанные с развитием криоглобулинемического васкулита. К такой патологии можно отнести три самостоятельных состояния: приобретенная поздняя кожная порфирия, некролитическая акральная эритема и красный плоский лишай.

Распространенность поздней кожной порфирии в общей популяции составляет 1:5000–25000 населения. Однако среди пациентов с хронической HCV-инфекцией данная нозология встречается гораздо чаще, а доля больных ХВГС среди всех больных поздней кожной порфирией может достигать 50%. В основе патогенеза поздней

кожной порфирии лежит снижение активности фермента биосинтеза гема – печеночной уропорфириноген декарбоксилазы. Порфирины накапливаются в печени и с кровью поступают в кожу, обуславливая ее светочувствительность. Частичный генетически обусловленный дефицит активности фермента у гетерозиготных пациентов обычно не приводит к формированию клинических проявлений, однако воздействие дополнительных факторов, способствующих окислению уропорфириногенов и образованию ингибиторов фермента, может приводить к развитию приобретенной поздней кожной порфирии. К таким факторам относятся: повышение уровня железа в печени, употребление алкоголя, воздействие галогенированных углеводородов. Сегодня не подлежит сомнению тот факт, что хроническая HCV-инфекция также является фактором риска развития приобретенной поздней кожной порфирии, однако механизм такой взаимосвязи остается неизвестным.

Некролитическая акральная эритема встречается практически только среди пациентов с ХВГС. Между тем развитие некролитической акральной эритемы наблюдается лишь у 1,7% больных ХВГС, однако специфичность данного симптома почти абсолютная [24]. Сегодня известно, что наиболее вероятной причиной развития некролитической акральной эритемы у больных ХВГС является нарушение метаболизма цинка [25].

Первый клинический случай наблюдения больного красным плоским лишаем, ассоциированным с ХВГС, был описан еще в 1991 г. Частота выявления красного плоского лишая у пациентов с ХВГС варьирует в зависимости от географического региона: от 1,5% в Бразилии и 4% в Египте до 20% в Шотландии [26]. Наиболее частой формой заболевания, наблюдаемой у больных ХВГС, является оральная. Согласно результатам метаанализа ретроспективных исследований, проведенных в период с 1990 по 2011 г., распространенность ХВГС среди пациентов с оральной формой красного плоского лишая в 3–9 раз выше, чем среди населения в целом [27].

Нельзя отрицать взаимосвязь хронической HCV-инфекции с такими иммуноопосредованными заболеваниями глаз, как язва роговицы Мурена и ксерофтальмия («сухой глаз»). Так, сухость во рту и сухость глаз наблюдаются у 20–30% пациентов с хронической HCV-инфекцией [14]. Однако данные клинические проявления являются скорее имитацией синдрома Шегрена и гистологически характеризуются преимущественно прекапиллярной лимфоцитарной инфильтрацией железистой ткани без повреждения эпителия выводных протоков [18].

Важным с точки зрения влияния на уровень летальности больных ХВГС является вопрос сердечно-сосудистой патологии и ее непосредственной патогенетической связи с хронической HCV-инфекцией. В исследованиях последних лет установлено, что сердечно-сосудистые заболевания среди пациентов с ХВГС встречаются гораздо чаще, чем среди неинфицированных лиц [28], а сердечно-сосудистая смертность в различных когортах больных ХВГС превышает соответствующие показатели

по населению в 1,5–25 раз [29]. Более того, известно, что частота развития острого коронарного синдрома и инфаркта миокарда у пациентов с хронической HCV-инфекцией резко снижается после успешного проведения курса противовирусной терапии [30]. Между тем говорить о наличии прямой связи между хронической HCV-инфекцией и сердечно-сосудистыми заболеваниями на сегодняшний день преждевременно. Наиболее изученным патогенетическим механизмом развития сердечно-сосудистой патологии у больных ХВГС является атеросклеротическое повреждение кровеносных сосудов. Частота развития атеросклероза сонной артерии среди пациентов с ХВГС может достигать 38–64%, что в 4 раза выше, чем среди неинфицированных лиц [18, 31]. С другой стороны, результаты крупного метаанализа, включающего данные 11 исследований, свидетельствуют об отсутствии прямой связи между двумя заболеваниями [32]. В этой связи уместно рассматривать хроническую HCV-инфекцию как один из факторов риска развития атеросклероза. Наиболее вероятными механизмами развития атеросклероза у пациентов с ХВГС являются повышение экспрессии молекул адгезии на поверхности иммунокомпетентных клеток и клеток эндотелия сосудов, продукция антител к клеткам эндотелия сосудов, локальное развитие оксидативного стресса и развитие резистентности к инсулину [33]. Тот факт, что РНК ВГС обнаруживается в атеросклеротических бляшках, может свидетельствовать о вероятном развитии локального инфекционного процесса непосредственно в эндотелии сосуда [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологический процесс, сопровождающий течение хронической HCV-инфекции, носит системный характер и сопровождается формированием локальных очагов воспаления в различных органах и тканях. У абсолютного большинства больных хронической HCV-инфекцией имеет место поражение тканей печени. Вместе с тем более чем у половины больных ХВГС может наблюдаться развитие внепеченочной патологии, требующей применения дополнительных методов диагностики и лечения. Наиболее часто встречающимися внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции являются нейрокогнитивные расстройства и депрессия, сахарный диабет 2-го типа, а также многочисленные клинические проявления смешанной криоглобулинемии. Тяжесть внепеченочной патологии при хронической HCV-инфекции может определять прогноз и исход заболевания, а также являться основанием для проведения противовирусной терапии вне зависимости от стадии поражения печени. С целью повышения качества оказания медицинской помощи больным ХВГС, а также снижения уровней инвалидизации и летальности, ассоциированных с хронической HCV-инфекцией, целесообразным представляется разработка и внедрение в клиническую практику новых алгоритмов ведения данной категории больных с учетом всех возможных проявлений инфекции.



Поступила / Received 13.11.2019
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2019
Принята в печать / Accepted 29.11.2019

Список литературы / References

- Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117–171. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- Lee M.H., Yang H.I., Lu S.N., Jen C.L., You S.L., Wang L.Y., et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J. Infect. Dis.* 2012;206(4):469–477. doi: 10.1093/infdis/jis385.
- Younossi Z., Park H., Henry L., Adeyemi A., Stepanova M. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden. *Gastroenterology*. 2016;150(7):1599–1608. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039.
- Monaco S., Mariotto S., Ferrari S., Calabrese M., Zanusso G., Gajofatto A., et al. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21(42):11974–11983. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.11974.
- Byrnes V., Miller A., Lowry D., Hill E., Weinstein C., Alsop D., et al. Effects of anti-viral therapy and HCV clearance on cerebral metabolism and cognition. *Journal of Hepatology*. 2012;56(3):549–556. doi: 10.1016/j.jhep.2011.09.015.
- Morgello S., Murray J., Van Der Elst S., Byrd D. HCV, but not HIV, is a risk factor for cerebral small vessel disease. *Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation*. 2014;1(3):e27. doi: 10.1212/NXI.0000000000000027.
- Enger C., Forssen U.M., Bennett D., Theodore D., Shantakumar S., McAfee A. Thromboembolic events among patients with hepatitis C virus infection and cirrhosis: a matched-cohort study. *Advances in Therapy*. 2014;31(8):891–903. doi: 10.1007/s12325-014-0138-4.
- Liao C.C., Su T.C., Sung F.C., Chou W.H., Chen T.L. Does hepatitis C virus infection increase risk for stroke? A population-based cohort study. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31527. doi: 10.1371/journal.pone.0031527.
- Huang H., Kang R., Zhao Z. Hepatitis C virus infection and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(11):e81305. doi: 10.1371/journal.pone.0081305.
- Wong R.J., Gish R.G. Metabolic manifestations and complications associated with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology and Hepatology*. 2016;12(5):293–299. Available at: <https://www.gastroenterologyandhepatology.net/archives/may-2016/metabolic-manifestations-and-complications-associated-with-chronic-hepatitis-c-virus-infection/>
- Naing C., Mak J.W., Ahmed S.I., Maung M. Relationship between hepatitis C virus infection and type 2 diabetes mellitus: meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(14):1642–1651. doi: 10.3748/wjg.v18.i14.1642.
- Chandra P.K., Hazari S., Poat B., Gunduz F., Prabhu R., Liu G., et al. Intracytoplasmic stable expression of IgG1 antibody targeting NS3 helicase inhibits replication of highly efficient hepatitis C Virus 2a clone. *Viral J.* 2010;7:118. doi: 10.1186/1743-422X-7-118.
- Ostojic P., Jeremic I.R. Managing refractory cryoglobulinemic vasculitis: challenges and solutions. *Journal of Inflammation Research*. 2017;10:49–54. doi: 10.2147/JIR.S114067.
- Cacoub P., Comarmond C., Domont F., Savy L., Desbois A.C., Saadoun D. Extrahepatic manifestation of chronic hepatitis C virus infection. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2016;3(1):3–14. doi: 10.1177/2049936115585942.
- Степльмах В.В., Козлов В.К., Суханов Д.С., Скипский И.М. Васкулит легких как клиническая «маска» HCV-инфекции: эффективность безинтерфероновой противовирусной терапии. Терапевтический архив. 2014;11:87–92. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-366020141117>.
- Stelmah V.V., Kozlov V.K., Sukhanov D.S., Skipskij I.M. Pulmonary vasculitis as a clinical mask of HCV infection: Efficiency of interferon-free antiviral therapy. *Therapeutic archive = Terapevticheskij arkhiv*. 2014;11:87–92. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/terapevticheskij-arkhiv/2014/11/030040-366020141117>.
- Retamozo S., Díaz-Lagares C., Bosch X., Bové A., Brito-Zerón P., Gómez M.E., et al. Life-

- threatening cryoglobulinemic patients with hepatitis C: clinical description and outcome of 279 patients. *Medicine*. 2013;92(5):273–284. doi: 10.1097/MD.0b013e3182a5cf71.
17. Terrier B., Cacoub P. Renal involvement in HCV-related vasculitis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2013;37(4):334–339. doi: 10.1016/j.clinre.2013.02.002
 18. Tang L., Marcell L., Kottlil S. Systemic manifestations of hepatitis C infection. *Infectious Agents and Cancer*. 2016;11:29. doi: 10.1186/s13027-016-0076-7.
 19. Perico N., Cattaneo D., Bikbov B., Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases. *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.* 2009;4(1):207–220. doi: 10.2215/CJN.03710708.
 20. Fabrizi F., Verdesca S., Messa P., Martin P. Hepatitis C virus infection increases the risk of developing chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2015;60(12):3801–3813. doi: 10.1007/s10620-015-3801-y.
 21. Fabrizi F., Dixit V., Messa P. Impact of hepatitis C on survival in dialysis patients: a link with cardiovascular mortality? *J Viral Hepat.* 2012;19(9):601–607. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01633.x.
 22. Shen Y., Wang X.L., Xie J.P., Shao J.G., Lu Y.H., Zhang S., Qin G. Thyroid disturbance in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases*. 2016;25(2):227–234. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.chc.
 23. Blackard J.T., Kong L., Huber A.K., Tomer Y. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of HCV and thyroiditis analysis. *Thyroid*. 2013;23(7):863–870. doi: 10.1089/thy.2012.0507.
 24. Raphael B.A., Dorey-Stein Z.L., Lott J., Amorosa V., Lo Re V 3rd, Kovarik C. Low prevalence of necrolytic acral erythema in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(5):962–968. doi: 10.1016/j.jaad.2011.11.963.
 25. Moneib H.A.M., Salem S.A.M., Darwish M.M. Evaluation of zinc level in skin of patients with necrolytic acral erythema. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):476–480. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09820.x.
 26. Raslan H.M., Ezzat W.M., Abd El Hamid M.F., Emam H., Amre K.S. Skin manifestation of chronic hepatitis C virus infection in Cairo, Egypt. *East Mediterr Health J*. 2009;15(3):692–700. Available at: <http://www.emro.who.int/emhj-volume-15-2009/volume-15-issue-3/skin-manifestations-of-chronic-hepatitis-c-virus-infection-in-cairo-egypt.html>.
 27. Petti S., Rabiei M., De Luca M., Scully C. The magnitude of the association between hepatitis C virus infection and oral lichen planus: meta-analysis and case control study. *Odontology*. 2011;99(2):168–178. doi: 10.1007/s10266-011-0008-3.
 28. Pothineni N.V., DeLongchamp R., Vallurupalli S., Ding Z., Dai Y., Hagedorn C.H., Mehta J.L. Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *American Journal of Cardiology*. 2014;114(12):1841–1845. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.09.020.
 29. Gill K., Ghazianian H., Manch R., Gish R. Hepatitis C virus as a systemic disease: Reaching beyond the liver. *Hepatology International*. 2016;10(3):415–423. doi: 10.1007/s12072-015-9684-3.
 30. Hsu Y.C., Ho H.J., Huang Y.T., Wang H.H., Wu M.S., Lin J.T., Wu C.Y. Association between antiviral treatment and extrahepatic outcomes in patients with hepatitis C virus infection. *Gut*. 2015;64(3):495–503. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308163.
 31. Domont F., Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? *Liver International*. 2016;36(5):621–627. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26763484>.
 32. Huang H., Kang R., Zhao Z. Is hepatitis C associated with atherosclerotic burden? A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e106376. doi: 10.1371/journal.pone.0106376.
 33. Adinolfi L.E., Zampino R., Restivo L., Lonardo A., Guerrera B., Marrone A., et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(13):3410–3417. doi: 10.3748/wjg.v20.i13.3410.
 34. Boddi M., Abbate R., Chellini B., Giusti B., Giannini C., Pratesi G., et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *Journal of Clinical Virology*. 2010;47(1):72–75. doi: 10.1016/j.jcv.2009.10.005.

Информация об авторах:

Цветков Валерий Владимирович, к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17; врач-инфекционист, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Комитета по здравоохранению Ленинградской области; 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16; e-mail: suppcolor@gmail.com

Токин Иван Иванович, к.м.н., заведующий отделением экспериментальной терапии вирусных гепатитов, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17; доцент кафедры инфекционных болезней, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Позднякова Светлана Анатольевна, врач-эпидемиолог, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Комитета по здравоохранению Ленинградской области; 197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 16

Information about the authors:

Valeriy V. Tsvetkov, Cand. of Sci, (Med), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popova St., Saint-Petersburg, 197376, Russia; Infectionist, Leningrad Region Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases; 16, Mira St., St. Petersburg, 197101, Russia; e-mail: suppcolor@gmail.com

Ivan I. Tokin, Cand. of Sci, (Med), Head of the Department of Experimental Therapy of Viral Hepatitis, Federal State Budgetary Institution «Smorodintsev Research Institute of Influenza» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15/17, Professor Popova St., Saint-Petersburg, 197376, Russia; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

Svetlana A. Pozdnjakova, Epidemiologist, Leningrad Region Center for Prevention and Control of AIDS and Communicable Diseases; 16, Mira St., St. Petersburg, 197101, Russia