

Сопоставление клинико-лабораторной характеристики и частоты фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С первого и третьего генотипов

М.А. Черепнин, В.В. Цуканов✉, gastro@imprn.ru, А.А. Савченко, А.В. Васютин, Э.В. Каспаров, Ю.Л. Тонких, А.Г. Борисов

Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Резюме

Введение. Существует дискуссия по поводу того, какой генотип вирусного гепатита С является наиболее агрессивным. Одни авторы полагают, что наиболее агрессивным является 1-й генотип, другие выделяют 3-й генотип ВГС как фактор, определяющий высокую активность патологического процесса. Решение этого вопроса имеет значение для оптимизации тактики ведения пациентов.

Цель. Сопоставить клинико-лабораторную характеристику и частоту фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) первого и третьего генотипов.

Материалы и методы. Было обследовано 297 пациентов с 1 генотипом ХВГС и 231 чел. с 3 генотипом ХВГС. Диагноз хронического вирусного гепатита С устанавливали по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, изданным в 2016 и 2018 гг. Фиброз печени изучался методом сдвиговой волновой транзитной эластометрии с оценкой по шкале METAVIR.

Результаты и обсуждение. Частота повышенного содержания АЛТ в крови превалировала у больных с 3-м генотипом ХВГС в сравнении с лицами с 1-м генотипом ХВГС (90,5 против 82,8%, $p = 0,02$). Содержание АЛТ выше 3 норм регистрировалась у 29,0% пациентов с 3-м генотипом и у 16,8% лиц с 1-м генотипом ХВГС ($p = 0,001$). Частота фиброза печени F2 по METAVIR составила 11,8% у больных с 1-м генотипом и 21,2% у лиц с 3-м генотипом ХВГС ($p = 0,005$), частота фиброза печени F3–F4 по METAVIR была равна 20,5% у пациентов с 1-м генотипом и 32,5% у больных с 3-м генотипом ХВГС ($p = 0,003$). Комбинация высокой вирусной нагрузки и высокой воспалительной активности, ассоциированная с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR, в обеих сравниваемых группах определялась у 16,9% больных с 3-м генотипом и только у 10,4% пациентов с 1-м генотипом ХВГС ($p = 0,04$).

Заключение. Полученные данные позволяют считать, что в обследованной популяции течение ХВГС с 3-м генотипом является отчетливо более агрессивным, чем у лиц с 1-м генотипом ХВГС.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, 1 и 3 генотипы хронического вирусного гепатита С, фиброз печени, вирусная нагрузка, воспалительная активность

Для цитирования: Черепнин М.А., Цуканов В.В., Савченко А.А., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л., Борисов А.Г. Сопоставление клинико-лабораторной характеристики и частоты фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С первого и третьего генотипов. *Медицинский совет*. 2022;16(7):98–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-98-103>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison of clinical and laboratory characteristics and frequency of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C of the first and third genotypes

Michail A. Cherepnin, Vladislav V. Tsukanov✉, gastro@imprn.ru, Andrey A. Savchenko, Alexander V. Vasyutin, Edward V. Kasparov, Julia L. Tonkikh, Aleksandr G. Borisov

Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. There is a discussion about which genotype of viral hepatitis C (HCV) is the most aggressive. Some authors consider that the 1st genotype is the most aggressive, others define the 3rd HCV genotype as a factor that determines the high activity of the pathological process. The solution of this issue is important for optimizing the tactics of patient management.

Aim. To compare the clinical and laboratory characteristics and the incidence of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C of the first and third genotypes.

Materials and methods. 297 patients with genotype 1 of HCV and 231 patients with genotype 3 of HCV were examined. The diagnosis of chronic viral hepatitis C was established according to the recommendations of the European Association for the Study of the Liver (2016, 2018). Liver fibrosis was studied by shear wave transient elastometry with METAVIR score.

Results and discussion. The frequency of elevated ALT in the blood prevailed in patients with HCV genotype 3 compared with persons with HCV genotype 1 (90.5% vs. 82.8%, $p = 0.02$). ALT levels above 3 norms were registered in 29.0% of patients with genotype 3 and in 16.8% patients with HCV genotype 1 ($p = 0.001$). The frequency of liver fibrosis F2 according to METAVIR was 11.8% in patients with genotype 1 and 21.2% in patients with genotype 3 of HCV ($p = 0.005$); the frequency of liver fibrosis F3–F4 according to METAVIR was 20.5% in patients with genotype 1 and 32.5% in patients with genotype 3 of HCV ($p = 0.003$). The combination of high viral load and high inflammatory activity, which was associated with liver fibrosis F3–F4 according to METAVIR in both compared groups, was determined in 16.9% of patients with genotype 3 and only in 10.4% of patients with genotype 1 of HCV ($p = 0.04$).

Conclusion. The obtained data allow us to consider that in the surveyed population the course of chronic viral hepatitis C with genotype 3 is clearly more aggressive than in persons with genotype 1 of HCV.

Keywords: viral hepatitis C, genotypes 1 and 3 of HCV, liver fibrosis, viral load, inflammatory activity

For citation: Cherepnin M.A., Tsukanov V.V., Savchenko A.A., Vasyutin A.V., Kasparov E.V., Tonkikh J.L., Borisov A.G. Comparison of clinical and laboratory characteristics and frequency of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis C of the first and third genotypes. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(7):98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-98-103>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – одна из ведущих глобальных причин заболеваемости и смертности [1]. Каждый год в мире умирает 700 000 чел. от осложнений ХВГС, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [2]. Как известно, существует 7 основных генотипов вируса гепатита С (ВГС) [3]. Генотипы не только детерминируют ответ на лечение, но и являются предикторами прогресса заболевания [4]. Наиболее часто встречающимися генотипами ВГС являются 1-й и 3-й [5]. В последнее время возникла дискуссия о том, какой генотип ВГС чаще ассоциируется с фиброзом печени [6]. Одни авторы полагают, что наиболее агрессивным является 1-й генотип [7, 8], другие выделяют 3-й генотип ВГС как фактор, определяющий высокую активность патологического процесса [9–11].

Цель исследования – сравнительное изучение частоты и предикторов фиброза печени у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе гастроэнтерологического отделения клиники НИИ медицинских проблем Севера и ООО «Институт клинической иммунологии» (г. Красноярск). Всего было обследовано 528 больных ХВГС, из которых было 297 пациентов с 1-м генотипом ХВГС (159 мужчин и 138 женщин, средний возраст – 43,8 лет) и 231 человек с 3-м генотипом ХВГС (128 мужчин и 103 женщины, средний возраст – 43,6 лет).

Критериями включения явились объективно диагностированный ХВГС 1-го или 3-го генотипов при исключении других генотипов ВГС и других этиологических факторов заболеваний печени, а также возраст пациентов от 18 до 60 лет. Все больные подписали информирован-

ное согласие на обследование, верифицирующее их добровольное участие в работе. Критериями исключения из исследования были:

- 1) возраст младше 18 лет и старше 60 лет;
- 2) ВИЧ-инфекция;
- 3) онкологические заболевания;
- 4) другие хронические заболевания печени различной этиологии (др. вирусные гепатиты, описторхоз, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и др.);
- 5) туберкулез;
- 6) беременность;
- 7) выраженные хронические заболевания различных органов и систем;
- 8) отказ пациентов принять участия в научном исследовании.

Клиническая симптоматика изучалась с применением стандартной анкеты, разработанной на основании действующих международных классификаций. Диагностика диспепсии и синдрома раздраженного кишечника (СРК) осуществлялась на основании Римских критериев IV [12, 13].

Диагноз ХВГС устанавливался при помощи эпидемиологических и клинико-лабораторных данных при обнаружении специфических серологических маркеров и РНК ВГС по рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени [14, 15]. Определение содержания РНК ВГС осуществлялось методом количественной ПЦР в реальном времени на приборе Biorad CFX96 Real Time System (BioRad Laboratories, США) с помощью тест-системы Abbott RealTime HCV test® (Abbott, США). Генотип ВГС определялся с помощью набора VERSANT® HCV Amplification 2.0 (LiPA) (Siemens, Германия).

Для диагностики сопутствующих изменений и осложнений всем пациентам выполнялся клинический и биохимический анализы крови, а также ультразвуковое

исследование (УЗИ) печени и поджелудочной железы. Биохимическое исследование крови включало определение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамил транспептидазы (ГГТП), общего и прямого билирубина, железа, меди, при необходимости осуществлялось определение церулоплазмينا. Уровень активности вирусного гепатита С определяли по содержанию АЛТ и АСТ в крови на основании Лос-Анджелесской классификации гепатита [16]. При подозрении на наличие аутоиммунного гепатита проводилось определение в крови концентрации IgG и специфических аутоантител (ASMA, LKM-1, anti-LC1).

Фиброз печени определялся методом сдвигово-вой транзитной эластометрии с применением ультразвуковых систем Aixplorer (Франция) или Siemens Acuson S2000 (Германия). Оценка фиброза осуществлялась по шкале METAVIR [17]. Выделялись 4 степени фиброза в зависимости от выявляемых показателей эластичности печени: F0 – фиброз отсутствует ($\leq 5,8$ кПа); F1 – портальный и перипортальный фиброз без септ (5,9–7,2 кПа); F2 – портальный и перипортальный фиброз с единичными септами (7,3–9,5 кПа); F3 – портальный и перипортальный фиброз с множественными септами (мостовидными) или с порто-портальными и портоцентральными септами (9,6–12,5 кПа); F4 – цирроз ($\geq 12,6$ кПа).

Исследование проводилось с разрешения этического комитета Федерального исследовательского центра «Красноярский научный центр» Сибирского отделения РАН, обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (протокол от 02.08.2019 №4). Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований.

Результаты исследований оценивались согласно общепринятым методам статистического анализа. Статистическая обработка проводится на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ Statistica (версия 7,0) и SPSS v.12.0. Для анализа статистической значимости различий качественных признаков использовалось вычисление отношения шансов и доверительного интервала для ОШ. Достоверным считался уровень значимости при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота гастроэнтерологических симптомов не имела существенных отличий у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами. Астеновегетативный синдром, жалобы на боли в правом подреберье, артралгию, кожные высыпания, диспепсию и СРК регистрировались с одинаковой частотой и не зависели от генотипа ХВГС. В биохимическом анализе крови регистрировались достоверные отличия частоты повышенного содержания АЛТ, которая превалировала у больных ХВГС с 3-м генотипом в сравнении с лицами с ХВГС с 1-м генотипом (табл. 1). Содержание

● **Таблица 1.** Показатели биохимического анализа крови у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами вируса

● **Table 1.** Results of biochemical blood test in patients with chronic HCV genotypes 1 and 3

Показатели	Пациенты				ОШ; ДИ; р
	Больные ХВГС с 1-м генотипом вируса (n = 297)		Больные ХВГС с 3-м генотипом вируса (n = 231)		
	абс.	%	абс.	%	
Повышение АЛТ (выше 45 Ед/л)	246	82,8	209	90,5	0,51; 0,30–0,87; =0,02
Повышение АСТ (выше 40 Ед/л)	243	81,8	198	85,7	0,75; 0,47–1,21; =0,28
Повышение щелочной фосфатазы (выше 130 Ед/л)	1	0,3	1	0,4	0,78; 0,08–7,52; =0,59
Повышение общего билирубина (выше 21 мкмоль/л)	6	2,0	7	3,0	0,67; 0,23–1,94; =0,65
Тромбоцитопения (менее 150 *10 ⁹ /л)	3	1,0	4	1,7	0,60; 0,15–2,45; =0,74
Гипоальбуминемия (менее 35 г/л)	2	0,7	4	1,7	0,43; 0,09–2,03; =0,47

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов

● **Таблица 2.** Частота различных уровней АЛТ в крови у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами вируса

● **Table 2.** Frequency of different ALT levels in the blood of patients with chronic HCV genotypes 1 and 3

Уровни АЛТ	Пациенты				ОШ; ДИ; р
	Больные ХВГС с 1-м генотипом вируса (n = 297)		Больные ХВГС с 3-м генотипом вируса (n = 231)		
	абс.	%	абс.	%	
1–3 N	196	66,0	142	61,4	1,22; 0,85–1,74; =0,33
3–5 N	23	7,7	30	13,0	0,57; 0,32–1,00; =0,07
Более 5 N	27	9,1	37	16,0	0,53; 0,31–0,89; =0,02
Более 3 N	50	16,8	67	29,0	0,50; 0,33–0,75; =0,001

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов

АЛТ выше 3 норм наблюдалось у пациентов с 3-м генотипом в 1,7 раза чаще, чем у лиц с 1-м генотипом ХВГС ($p = 0,001$) (табл. 2). Это позволило высказать предположение о более агрессивном течении ХВГС с 3-м генотипом в сравнении с 1-м генотипом. Результаты инструмен-

● **Таблица 3.** Данные инструментальных методов обследования у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами вируса

● **Table 3.** Findings of instrumental tests in patients with chronic HCV genotypes 1 and 3

Данные	Пациенты				ОШ; ДИ; р
	Больные ХВГС с 1-м генотипом вируса (n = 297)		Больные ХВГС с 3-м генотипом вируса (n = 231)		
	абс.	%	абс.	%	
Гепатомегалия	62	20,9	66	28,6	0,66; 0,44– 0,98; =0,05
Спленомегалия	11	3,7	10	4,3	0,85; 0,36– 1,99; =0,89
Признаки хронического холецистита	26	8,8	19	8,2	1,06; 0,58– 1,96; >0,9
Камни в желчном пузыре	2	0,7	1	0,4	1,30; 0,17–9,91; =0,83
Язвенная болезнь	1	0,3	1	0,4	0,78; 0,08–7,52; =0,59

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов

тального обследования пациентов подтвердили эту идею. По данным УЗИ гепатомегалия определялась в 1,4 раза чаще у больных с 3-м генотипом ХВГС в сравнении с лицами с 1-м генотипом ($p = 0,05$) (табл. 3).

Фиброз печени F3–F4 по METAVIR отмечался у 32,5% пациентов с 3-м генотипом ХВГС и только у 20,5% лиц с 1-м генотипом ХВГС ($p = 0,003$). Частота фиброза печени F2 по METAVIR была выше в 1,8 раза у больных с 3-м генотипом ХВГС в сравнении с лицами с 1-м генотипом ($p = 0,005$). Отмечено, что фиброз печени F2–F3–F4 по METAVIR регистрировался у 53,7% лиц с 3-м генотипом и только у 32,3% больных с 1-м генотипом ХВГС ($p < 0,001$) (табл. 4). Эти данные позволяют верифицировать взгляд о более агрессивном течении ХВГС с 3-м генотипом в сравнении с 1-м генотипом.

Было проведено изучение ассоциации комбинации высокой вирусной нагрузки (более 800 000 МЕ/мл) и высокой воспалительной активности (АЛТ больше 3 норм) с выраженностью фиброза печени. В обеих сравниваемых группах сочетание высокой вирусной нагрузки и высокой воспалительной активности наблюдалось в 2,1–2,4 раза чаще у больных с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR в сравнении с комбинацией низкой вирусной нагрузки и низкой воспалительной активности (табл. 5). Необходимо отметить, что комбинация высокой вирусной нагрузки и высокой воспалительной активности определялась у 16,9% (39 из 231) больных ХВГС с 3-м генотипом и только у 10,4% (31 из 297) пациентов с 1-м генотипом (ОШ = 1,74, ДИ 1,05–2,87, $p = 0,04$).

● **Таблица 4.** Частота фиброза печени различной степени выраженности у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипами вируса

● **Table 4.** Prevalence of liver fibrosis with varied severity in patients with chronic HCV genotypes 1 and 3

Пациенты	Фиброз печени					
	Пациенты с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR		Пациенты с фиброзом печени F2 по METAVIR		Пациенты с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные ХВГС с 1-м генотипом вируса (n = 297)	201	67,7	35	11,8	61	20,5
Больные ХВГС с 3-м генотипом вируса (n = 231)	107	46,3	49	21,2	75	32,5
ОШ; ДИ; р	2,42; 1,70–3,45; <0,001		0,50; 0,31–0,80; =0,005		0,54; 0,36–0,80; =0,003	

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов

● **Таблица 5.** Зависимость сочетания вирусной нагрузки и активности гепатита от стадии фиброза печени у больных ХВГС с 1-м и 3-м генотипом вируса

● **Table 5.** Dependence of viral load combined with hepatitis activity on the stage of liver fibrosis in patients with chronic HCV genotypes 1 and 3

Пациенты		Фиброз печени					
		Пациенты с фиброзом печени F0–F1 по METAVIR		Пациенты с фиброзом печени F2 по METAVIR		Пациенты с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные ХВГС с 1-м генотипом	1. Высокая вирусная нагрузка + высокая активность (n = 31)	15	48,4	4	12,9	12	38,7
	2. Низкая вирусная нагрузка + низкая активность (n = 143)	103	72,0	17	11,9	23	16,1
Больные ХВГС с 3-м генотипом	3. Высокая вирусная нагрузка + высокая активность (n = 39)	11	28,2	9	23,1	19	48,7
	4. Низкая вирусная нагрузка + низкая активность (n = 100)	56	56,0	21	21,0	23	23,0
ОШ; ДИ; P ₁₋₂		0,37; 0,17–0,80; =0,02		1,18; 0,39–3,61; =0,88		3,29; 1,42–7,59; =0,009	
ОШ; ДИ; P ₃₋₄		0,32; 0,14–0,70; =0,006		1,15; 0,48–2,75; >0,9		3,14; 1,45–6,80; =0,006	
ОШ; ДИ; P ₁₋₃		2,33; 0,88–6,17; =0,14		0,53; 0,15–1,81; =0,44		0,67; 0,26–1,73; =0,55	
ОШ; ДИ; P ₂₋₄		2,01; 1,18–3,44; =0,01		0,51; 0,26–1,02; =0,08		0,64; 0,34–1,22; =0,23	

Достоверность различий показателей вычислена при помощи отношения шансов

ОБСУЖДЕНИЕ

Ускоренное развитие фиброза печени у пациентов с 3-м генотипом ХВГС является известным фактом. Первыми обратили на это внимание авторы швейцарского когортного исследования, в котором наблюдалась 1 189 человек. В результате было показано, что 3-й генотип ХВГС является независимым фактором риска развития фиброза печени, превосходящим по своему действию другие генотипы [18]. Этот взгляд был подтвержден в метаанализе, включившем 8 исследований с биопсией печени (2 349 больных) [19]. В работе G. Nkontchou et al. было продемонстрировано, что при наблюдении в течение 13 лет вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных с 3-м генотипом ХВГС в 2 раза выше, чем при других генотипах этой патологии [20]. Аналогичные выводы были получены на Аляске при обследовании когорты 1 080 больных ХВГС в течение 17 лет [21]. Наблюдение за 28 769 пациентами с ХВГС позволило сделать вывод о том, что пациенты с 3-м генотипом имеют более высокий риск гепатологической смертности в сравнении с пациентами с 1-м генотипом ХВГС [10]. Мнение о повышенной агрессивности течения ХВГС с 3-м генотипом в сравнении с другими генотипами поддерживают авторы современных обзоров [9, 22]. В результате метаанализа, включившего 34 исследования и объединившего данные 7 328 пациентов, авторы пришли к заключению, что устойчивый вирусологический

ответ противовирусной терапии у больных с 3-м генотипом ХВГС является более низким, чем при других генотипах этой патологии [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют считать, что течение ХВГС с 3-м генотипом является отчетливо более агрессивным, чем у лиц с 1-м генотипом ХВГС. Частота фиброза печени F2 по METAVIR составила 11,8% у больных ХВГС с 1-м генотипом и 21,2% у лиц с ХВГС с 3-м генотипом вируса ($p = 0,005$), в свою очередь, частота фиброза печени F3–F4 по METAVIR была равна 20,5% у пациентов с 1-м генотипом ХВГС и 32,5% у больных с 3-м генотипом ХВГС ($p = 0,003$). В обеих обследованных группах больных сочетание высокой вирусной нагрузки и повышенного уровня АЛТ было ассоциировано с фиброзом печени F3–F4 по METAVIR, но вышеуказанная комбинация регистрировалась у 16,9% лиц с ХВГС с 3-м генотипом и только у 10,4% пациентов с 1-м генотипом ($p = 0,04$).

Результаты данного исследования будут полезны практическим врачам для оптимизации тактики ведения больных. Очевидно, что больные с 3-м генотипом ХВГС нуждаются в особенно тщательном выборе схемы лечения патологии и во внимательной диагностике фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы.



Поступила / Received 10.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 09.03.2022

Принята в печать / Accepted 11.03.2022

Список литературы / References

- Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2016;388(10049):1081–1088. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30579-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30579-7).
- Spearman C.W., Dusheiko G.M., Hellard M., Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet*. 2019;394(10207):1451–1466. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32320-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32320-7).
- Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff A.S., Rice C.M., Stapleton J.T., Simmonds P. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318–327. <https://doi.org/10.1002/hep.26744>.
- Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461(7262):399–401. <https://doi.org/10.1038/nature08309>.
- Thrift A.P., El-Serag H.B., Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):122–132. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.176>.
- Бацких С.Н., Морозов С.В., Чуланов В.П., Покровский В.И. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный». *Терапевтический архив*. 2012;84(11):4–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18757889>.
- Batsikh S.N., Morozov S.V., Chulanov V.P., Pokrovsky V.I. Hepatitis C virus genotype 3: that "simple", yet that "complex". *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012;84(11):4–10. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=18757889>.
- Silini E., Bono F., Cividini A., Cerino A., Bruno S., Rossi S. et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology*. 1995;21(2):285–290. <https://doi.org/10.1002/hep.1840210204>.
- Шаницына С.Е., Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Филатова А.Л., Моисеев С.В., Мухин Н.А. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):59–66. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000082>.
- Shchanitsyna S.E., Burnevich E.Z., Nikulkina E.N., Filatova A.L., Moiseev S.V., Mukhin N.A. Risk factors of unfavorable prognosis of chronic hepatitis C. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2019;91(2):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000082>.
- Shahnazarian V., Ramai D., Reddy M., Mohanty S. Hepatitis C virus genotype 3: clinical features, current and emerging viral inhibitors, future challenges. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):541–551. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0281>.
- McCombs J., Matsuda T., Tonnu-Mihara I., Saab S., Hines P., Litalien G. et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):204–212. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12505>.
- Wu N., Rao H.-Y., Yang W.-B., Gao Z.-L., Yang R.-F., Fei R. et al. Impact of hepatitis C virus genotype 3 on liver disease progression in a Chinese national cohort. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(3):253–261. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000629>.
- Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
- Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *J Hepatol*. 2017;66(1):153–194. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69(2):461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
- Ludwig J. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(8 Suppl):S177–S181. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8048409/>.
- Poynard T., Bedossa P., Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet*. 1997;349(9055):825–832. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07642-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07642-8).
- Bochud P.Y., Cai T., Overbeck K., Bochud M., Dufour J.-F., Müllhaupt B. et al. Genotype 3 is associated with accelerated fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2009;51(4):655–666. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.05.016>.
- Probst A., Dang T., Bochud M., Egger M., Negro F., Bochud P.Y. Role of hepatitis C virus genotype 3 in liver fibrosis progression – a systematic review

- and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2011;18(11):745–759. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01481.x>.
20. Nkontchou G., Zirol M., Aout M., Lhabadie M., Baazia Y., Mahmoudi A. et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2011;18(10):e516–e522. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2011.01441.x>.
 21. McMahon B.J., Bruden D., Townshend-Bulson L., Simons B., Spradling P., Livingston S. et al. Infection With Hepatitis C Virus Genotype 3 Is an Independent Risk Factor for End-Stage Liver Disease, Hepatocellular Carcinoma, and Liver-Related Death. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(3):431–437.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.012>.
 22. Chan A., Patel K., Naggie S. Genotype 3 Infection: The Last Stand of Hepatitis C Virus. *Drugs.* 2017;77(2):131–144. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0685-x>.
 23. Zhuang L., Li J., Zhang Y., Ji S., Li Y., Zhao Y. et al. Real-World Effectiveness of Direct-Acting Antiviral Regimens against Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 3 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Hepatol.* 2021;23:100268. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2020.09.012>.

Информация об авторах:

Черепнин Михаил Александрович, младший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; mikhail.cherepnin@yandex.ru

Цуканов Владислав Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточно-молекулярной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

Васютин Александр Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

Каспаров Эдуард Вильямович, д.м.н., профессор, директор «Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера», заместитель директора, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; clinic@impn.ru

Тонких Юлия Леонгардовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Борисов Александр Геннадьевич, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии, Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru

Information about the authors:

Michail A. Cherepnin, Junior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; mikhail.cherepnin@yandex.ru

Vladislav V. Tsukanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>; gastro@impn.ru

Andrey A. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5829-672X>; aasavchenko@yandex.ru

Alexander V. Vasyutin, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>; alexander@kraslan.ru

Edward V. Kasparov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the "Scientific Research Institute of medical problems of the North", Deputy Director, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>; clinic@impn.ru

Julia L. Tonkikh, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Clinical Department of the Digestive System Pathology of Adults and Children, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>; tjulia@bk.ru

Aleksandr G. Borisov, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Separate Subdivision "Scientific Research Institute of medical problems of the North"; 3g, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9026-2615>; 2410454@mail.ru