

Хроническая HCV-инфекция: взгляд интерниста (II часть)*

М.Л. ЗУБКИН^{1, 2}, В.И. ЧЕРВИНКО², Ю.В. ОВЧИННИКОВ², Е.В. КРЮКОВ³, О.Н. КОТЕНКО⁴

¹ФГБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия; ²Филиал Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Москва, Россия; ³Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия; ⁴городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Инфицирование вирусом гепатита С (HCV) приводит к возникновению не только хронического гепатита с последующими осложнениями в виде цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и значительного числа других заболеваний — так называемых внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции. Помимо лимфопролиферативных и аутоиммунных расстройств, рассмотренных в I части данного обзора, с хронической HCV-инфекцией оказались ассоциированы многие другие заболевания. Анализу связи хронической HCV-инфекции с развитием некоторых болезней эндокринной и таких как тиреоидит и сахарный диабет, а также сердечно-сосудистых заболеваний, посвящена II часть настоящего обзора. В ней также дается характеристика современных противовирусных препаратов и рассматриваются возможности их применения при внепеченочной манифестации хронической HCV-инфекции.

Ключевые слова: хроническая HCV-инфекция, внепеченочные проявления, препараты прямого противовирусного действия.

Chronic HCV infection: An internist's opinion (Part 2)

M.L. ZUBKIN^{1, 2}, V.I. CHERVINKO², Yu.V. OVCHINNIKOV², E.V. KRYUKOV³, O.N. KOTENKO⁴

¹G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; ²Branch, S.M. Kirov Military Medical Academy, Moscow, Russia; ³N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia; ⁴City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Hepatitis C virus (HCV) infection results in not only chronic hepatitis and subsequent complications as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, but also in a significant number of other diseases, the so-called extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. In addition to lymphoproliferative and autoimmune disorders discussed in Part 1 of this review, many other diseases turned to be associated with chronic HCV infection. Part 2 of this review is dedicated to the analysis of the relationship of chronic HCV-infection to the development of some endocrine diseases, such as thyroiditis and diabetes mellitus, and cardiovascular disorders. It also provides the characteristics of the currently available antiviral agents and considers whether they may be used in patients with extrahepatic manifestations of chronic HCV infection.

Keywords: chronic HCV infection, extrahepatic manifestations, direct-acting antiviral agents.

АГ — артериальная гипертония
ВКНХЛ — В-клеточная неходжкинская лимфома
ГН — гломерулонефрит
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
ИР — инсулинорезистентность
ИФН-γ — интерферон-γ
КГЕ — криоглобулинемия
КГЕ-В — криоглобулинемический васкулит
МПГН — мембранопротрофиеративный гломерулонефрит
ПВП — противовирусные препараты
ПВТ — противовирусная терапия
ППВД — прямое противовирусное действие
СД — сахарный диабет
СД-2 — сахарный диабет 2-го типа

СКГ — смешанная криоглобулинемия
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
УВО — устойчивый вирусологический ответ
УВО-12 — УВО через 12 нед
УВО-24 — УВО через 24 нед
ХГС — хронический гепатит С
ЦП — цирроз печени
ЩЖ — щитовидная железа
ЭД — эректильная дисфункция
HCV — вирус гепатита С
IL — интерлейкин
Peg-IFN — пег-интерферон
RBV — рибавирин
α-ФНО — α-фактор некроза опухоли

HCV-инфекция и эндокринная патология. Заболевания щитовидной железы (ЩЖ). Значительное количество исследований свидетельствует о связи между хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (HCV), и аутоиммунным тиреоидитом [1, 2], причем в ряде случаев на фоне смешанной криоглобулинемии (СКГ) [3, 4]. Частота выявления высокого уровня антитиреоидных антител у HCV-позитивных больных колеблется от 2 до 48% [5, 6].

Столь значительный разброс данных может объясняться как наличием генетической предрасположенности, так и влиянием факторов окружающей среды, в частности возможным дефицитом йода в регионе. В исследовании А. Antonelli и соавт. [1] установлена более высокая частота обнаружения антител к тиреоглобулину и тиреопироксидазе, а также более высокий уровень тиреотропного гормона у пациентов, инфицированных HCV, по сравнению с HBV-позитивными больными и неинфицированными лицами. Сходные результаты получены и в ряде других исследований [7, 8].

* I часть см. № 10, 2016 г.

Патогенез патологии ЩЖ в условиях хронической HCV-инфекции в значительной степени остается неясным. Предполагают триггерную роль вирусного белка E2, взаимодействующего с рецепторами CD81 тироцитов, и даже непосредственное инфицирование клеток вирусом [9, 10]. При этом возрастает продукция интерлейкина (IL) 8, а также экспрессия генов и секреция относящейся к группе хемокинов молекулы CXCL10. В частности, A. Antonelli и соавт. [11, 12], выявили достоверную связь более высокого уровня продукции CXCL10 в группе больных с криоглобулинемией (КГЕ) и аутоиммунным тиреоидитом в условиях хронической HCV-инфекции по сравнению с группой пациентов, имевших КГЕ без поражения ЩЖ, или группой больных с аутоиммунным тиреоидитом, не инфицированных HCV. Стимулирующее влияние на образование CXCL10 оказывают такие провоспалительные цитокины, как интерферон- γ (ИФН- γ), в первую очередь, и α -фактор некроза опухоли (α -ФНО), продуцируемые лимфоцитами под влиянием HCV [5, 13–15]. В свою очередь CXCL10 обеспечивает привлечение Т-хелперов 1-го типа и продукцию ими как указанных цитокинов, так и самой молекулы CXCL10, формируя патологический замкнутый круг — аутореактивную амплификационную петлю [6].

В ряде исследований продемонстрирована связь хронической HCV-инфекции с развитием папиллярного рака ЩЖ [16, 17]. В частности, A. Antonelli и соавт. [18] определили, что малигнизация развивалась статистически значимо чаще у 308 HCV-позитивных больных по сравнению с неинфицированными лицами в двух группах контроля, каждая из которых состояла из 616 человек, проживавших соответственно в йод-дефицитном и в йод-недефицитном регионах. По мнению некоторых авторов [18, 19], фактором риска онкогенеза является индуцированный HCV аутоиммунный тиреоидит, который может рассматриваться в качестве предракового состояния. Хотя группе шведских специалистов не удалось подтвердить связь HCV-виремии с развитием злокачественного процесса в ЩЖ [20], тем не менее в настоящее время преобладает точка зрения о необходимости периодического контроля за ее состоянием у инфицированных пациентов с целью ранней диагностики возможного папиллярного рака ЩЖ [5, 6, 18].

Инсулинорезистентность (ИР) и сахарный диабет 2-го типа (СД-2). В последние годы представлены убедительные доказательства связи хронической HCV-инфекции с развитием ИР и СД-2, причем не только в особой группе предрасположенных к этому больных [21–23]. S. Mehta и соавт. [24] установили, что в течение 9-летнего периода наблюдения угроза развития СД-2 у лиц, инфицированных HCV, возрастает в 11 раз.

Важно отметить, что в большинстве указанных исследований анализировались больные с разной стадией хро-

нического гепатита С (ХГС), включая пациентов с циррозом печени (ЦП). Однако известно, что ЦП может являться дополнительным фактором риска развития СД [5, 25]. Поэтому особо значимыми оказались публикации A. Antonelli и соавт. [26, 27], обнаруживших связь хронической HCV-инфекции с СД-2 вне зависимости от наличия ЦП. Тем не менее специфичность HCV в роли этиологического фактора ИР и СД остается предметом дискуссии. Большинство исследователей подтверждают подобную связь вне зависимости от возраста и стадии хронического заболевания печени [28], в то же время подчеркивая, что HCV обладает подобной способностью в отличие от вируса гепатита В [21]. Установлено, что развитие ИР при хронической HCV-инфекции не зависит от уровня вирусной нагрузки [29, 30] и генотипа вируса [22, 31].

В настоящее время в литературе обсуждаются следующие механизмы ИР, индуцированной HCV. Во-первых, прямое влияние вируса на сигнальный внутриклеточный путь инсулина, лежащее в основе так называемого печеночного генеза ИР. Ответственным за развитие такой ИР, по-видимому, является вирусный белок core, воздействующий на клетку через различные пострецепторные механизмы [32]. Экспериментальным путем установлено снижение индуцированной инсулином активности протеинкиназы — ключевого звена, ответственного за большинство метаболических эффектов инсулина в печеночной ткани у HCV-инфицированных больных по сравнению с группой контроля [33].

Во-вторых, «печеночная» ИР может быть связана с повреждением проведения инсулинового сигнала в гепатоцитах в условиях воспаления в результате продукции таких провоспалительных цитокинов, как α -ФНО, IL-6, IL-8, IL-18 [22, 34–36], а также супрессоров цитокинового сигнала SOCS-3 и SOCS-7 [37–40]. Большое значение при этом также принадлежит молекуле CXCL10, уровень которой в сыворотке крови существенно увеличивается при хронической HCV-инфекции, осложнившейся развитием СД-2, по сравнению с HCV-инфицированными больными без СД и здоровыми лицами [5, 11, 15].

В-третьих, не менее, а возможно и более важную роль играет, так называемая периферическая ИР, связанная с нарушением процессов утилизации глюкозы в условиях окислительного стресса, возникающего в клетках поперечно-полосатой мускулатуры и, вероятно, жировой ткани под влиянием растворимых медиаторов (указанных выше провоспалительных цитокинов), секретируемых инфицированными гепатоцитами [22, 41, 42].

Несмотря на то что в настоящее время возможность непосредственного повреждения HCV островковых клеток поджелудочной железы в литературе не обсуждается, нельзя не принимать во внимание исследование M. Masini и соавт. [43], которые обнаружили вирусоподобные частицы на мембранах поврежденного аппарата Гольджи, а также изменение структуры эндоплазматической сети этих клеток. Авторы высказали предположение о повреждающем действии вируса на островковые клетки.

Контактная информация:

Зубкин Михаил Леонидович — д.м.н., проф., рук. клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, проф. каф. терапии неотложных состояний Филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, чл.-корр. РАЕН; тел.: +7(499)196-1953; e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Сведения об авторах:

Червинко Валерий Иванович — к.м.н., доцент каф. терапии неотложных состояний

Овчинников Юрий Викторович — д.м.н., проф., начальник каф. терапии неотложных состояний, главный терапевт МО РФ

Крюков Евгений Владимирович — д.м.н., проф., начальник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, засл. врач РФ

Котенко Олег Николаевич — к.м.н., зам. главного врача ГКБ №52, главный внештатный специалист по нефрологии Департамента здравоохранения Москвы

Убедительным подтверждением роли HCV-инфекции в развитии ИР и СД-2 является эффективность противовирусной терапии (ПВТ). С. Chien и соавт. [44] наблюдали статистически значимое снижение показателя HOMA-IR у 22 больных с ИР на фоне лечения пег-интерферон (Peg-IFN) и рибавирином (RBV). Авторам также удалось установить, что у больных с авиремией после терапии наблюдалось восстановление экспрессии инсулиновых рецепторов на поверхности гепатоцитов, что приводило к снижению выраженности ИР и уменьшению частоты развития СД-2 [45–47]. Особенно наглядно это показано в работе Т. Kawaguchi и соавт. [48], установивших методом иммуноблоттинга не только увеличение экспрессии субстрата инсулиновых рецепторов (IRS1/2) после эффективного противовирусного лечения, но и проиллюстрировавших этот эффект с помощью иммуногистохимического исследования у конкретных больных.

Как известно, ИР, ассоциированная с хронической HCV-инфекцией, негативно влияет на прогноз ХГС, способствуя ускоренному прогрессированию фиброза [49] и ухудшая результаты ПВТ интерфероном независимо от генотипа вируса [50, 51]. Показано также, что у инфицированных HCV больных с СД-2 частота выявления гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) возрастала в 2 раза по сравнению с таковой у пациентов без СД [52].

HCV-инфекция и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Описанные выше метаболические нарушения, ассоциированные с HCV-инфекцией, являются немаловажным фактором развития у этих больных ССЗ [53, 54]. Так, с использованием ангиографической техники установлена связь инфицирования HCV с более высокой частотой атеросклеротического повреждения сонных артерий, коронарного стеноза, а также атеросклероза периферических сосудов [30, 55]. В частности, установлен повышенный риск развития ишемического инсульта у инфицированных больных [56, 57].

N. Pothineni и соавт. [58] провели ретроспективный анализ большой когорты, включавшей 8251 больного с выявленными антителами к HCV (у 1434 из них также определялась вирусная РНК) и 14 799 человек, не инфицированных вирусом. При этом оказалось, что ишемическая болезнь сердца у анти-HCV-положительных пациентов встречалась статистически значимо чаще, чем в группе серонегативных больных. В то же время в условиях виремии достоверно возрастал риск развития коронарной патологии даже по сравнению с таковым у пациентов, у которых определялись исключительно антитела к вирусу. Более того, авторы установили связь инфицирования HCV с развитием артериальной гипертонии (АГ), ожирения и СД, которые, как известно, являются факторами риска развития ССЗ. Следует отметить, что при этом у больных с хронической HCV-инфекцией отмечался более низкий уровень холестерина в крови, и эти данные согласуются с другими исследованиями, в которых отмечено снижение уровня не только общего холестерина, но и липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, а также более высокий уровень липопротеидов высокой плотности [59, 60]. Таким образом, влияние HCV-инфекции на развитие атеросклероза, вероятно, реализуется иными — не только через ИР и гиперлипидемию — механизмами.

Получены доказательства непосредственного присутствия вируса в атеросклеротической бляшке сонных арте-

рий [61], а также в эндотелиальных клетках сосудов головного мозга [62], что позволяет предположить его повреждающее действие на сосудистую стенку, провоцирующее местную воспалительную реакцию, формирование и нестабильность атеросклеротической бляшки [63, 64]. Данная концепция согласуется с результатами исследования L. Adinolfi и соавт. [30], установивших связь вирусной нагрузки с выраженностью атеросклеротических изменений в сонных артериях.

Другим звеном патогенеза повреждения сосудов при хронической HCV-инфекции, по-видимому, является системное воздействие на стенку сосудов провоспалительных цитокинов, образующихся, как упоминалось ранее, у больных с хроническим вирусным гепатитом, а также развитие окислительного стресса [65, 66]. Важным аргументом в пользу такой концепции является связь между выраженностью атеросклероза сосудов и активностью маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и СОЭ [63].

Повреждение миокарда при хронической HCV-инфекции подтверждено в недавно опубликованном метаанализе [67], основанном на оценке 22 публикаций, в котором показано, что риск смерти от ССЗ у инфицированных HCV пациентов оказался, достоверно выше, чем у неинфицированных, и даже более значимым, чем у больных СД и артериальной гипертонией.

Тем не менее влияние персистирующей виремии на возникновение ССЗ нуждается в дальнейшем изучении, поскольку имеются публикации с результатами, противоречащими указанной концепции [68, 69].

Большое значение имеют полученные в последние годы данные, свидетельствующие об уменьшении риска возникновения и выраженности ССЗ после эффективной ПВТ ХГС, что становится весомым аргументом в пользу неблагоприятной роли вируса при возникновении этих расстройств. Так, в недавно опубликованном крупном исследовании из Тайваня сравнили частоту развития внепеченочных осложнений хронической HCV-инфекции в зависимости от применения комбинации Peg-IFN и RBV [70]. Число больных, получавших лечение, составило 12 384, тогда как группа сравнения (пациенты без лечения) включала 24 768 пациентов. Убедительно доказано, что ПВТ позволила снизить общую смертность этих больных, а также частоту развития 5-й (терминальной) стадии хронической болезни почек, острого коронарного синдрома и ишемического инсульта. При этом следует отметить, что указанные результаты получены авторами без учета связи с элиминацией вируса. О благоприятных последствиях в отношении уменьшения риска развития ишемического инсульта после успешного лечения ХГС сообщалось и в ряде других публикаций [71, 72].

Связь виремии с состоянием перфузии миокарда в зависимости от эффективности лечения Peg-IFN и RBV убедительно продемонстрирована S. Maruyama и соавт. [73]. Так, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с таллием-201, выполненной в динамике у пациентов с положительным ответом на ПВТ, отмечалось статистически значимое улучшение перфузии миокарда, тогда как у больных, не ответивших на терапию, подобный эффект не наблюдался. В группе с рецидивом виремии после кратковременного исчезновения вируса состояние перфузии улучшалась только на период отсутствия HCV. Механизм ухудшения перфузии миокар-

да при HCV-инфекции в настоящее время неизвестен. Авторы выдвигают две гипотезы такой связи: первая — нарушение функционирования калиевого насоса кардиомиоцитов в условиях персистенции вируса в организме, и вторая — непосредственное повреждение вирусом эндотелиальных клеток. Косвенным подтверждением этих версий является обнаружение белка core и участков РНК HCV в клетках миокарда [74].

Проявлением сочетанных нейроваскулярных и эндокринных нарушений служит эректильная дисфункция (ЭД), которая, по мнению ряда авторов, также может быть связана с хронической HCV-инфекцией [6]. По оценке С. Ferrti и соавт. [75], ЭД у инфицированных пациентов наблюдалась статистически значимо чаще (39%), чем в группе контроля (14%). При этом оказалось, что уровень тестостерона в крови при хронической HCV-инфекции достоверно ниже именно в группе больных с ЭД.

Современная ППВТ хронической HCV-инфекции. С появлением в 2014 г. препаратов прямого противовирусного действия (ППВД) началась новая эпоха в терапии хронической HCV-инфекции, что позволило внедрить в клиническую практику так называемые безинтерфероновые схемы лечения [76].

Целью ППВТ является эрадикация вируса для предотвращения печеночных и внепеченочных проявлений и осложнений HCV-инфекции [77]. Критерием эффективности лечения служит достижение устойчивого вирусологического ответа, под которым подразумевают отсутствие вируса в крови через 12 нед (УВО-12) или 24 нед (УВО-24) после окончания терапии при условии применения высокочувствительных методов детекции с нижним порогом определения вируса ≤ 15 МЕ/мл [77, 78]. По мнению большинства экспертов, позитивные результаты лечения препаратами ППВД, достигнутые в этих конечных точках, совпадают в 99% случаев [79] и поэтому в отличие от терапии с применением интерферона эффективность новых препаратов принято оценивать по показателю УВО-12.

Как известно, в геноме HCV идентифицировано несколько структурных и неструктурных генов на единственной рамке считывания (*core*, *E1*, *E2*, *NS2*, *NS3*, *NS4A*, *NS4B*, *NS5A* и *NS5B*). Кодированные неструктурными генами белки, к числу которых относятся фермент протеаза (NS3/NS4A), белки NS5A и NS5B (РНК-зависимая РНК-полимераза), играют решающую роль в процессе репликации вируса [80]. В частности, белок NS3 представляет собой сериновую протеазу, которая, образуя комплекс с белком NS4A (ко-фактор), осуществляет так называемый полипротеиновый процессинг, расщепляя посттрансляционный HCV-полипротеин на отдельные структурные и неструктурные белки. NS5A является основой репликативного комплекса NS5A—NS5B, в котором NS5B — РНК-зависимая РНК-полимераза отвечает за копирование новых нитей вирусной мРНК [81, 82].

Действие современных препаратов ППВД направлено на подавление важных этапов жизненного цикла HCV, препятствуя образованию новых вирусных частиц. В зависимости от характера мишеней выделяют несколько групп этих лекарственных средств (рис. 1).

Ингибиторы NS3/NS4A (ингибиторы протеазы). Название этих препаратов определяется наличием суффикса «-превир» (симепревир, асунапревир, паритапревир, гразопревир, нарлапревир). Их действие основано на блоки-

ровании ферментов, обеспечивающих начальный этап цикла репликации вируса, в результате чего нарушается расщепление собранного в процессе трансляции на рибосоме полипротеина до отдельных структурных и неструктурных белков.

Ингибиторы NS5A. Препараты данной группы, в названии которых используется суффикс «-асвир» (омбитасвир, даклатасвир, ледипасвир, велпатасвир, элбасвир), блокируют основной белок комплекса репликации NS5A, тем самым подавляя репликацию вирусной РНК и сборку вирусных частиц.

Ингибиторы NS5B (РНК-зависимой РНК-полимеразы). В названии используется суффикс «-бувир»; этот класс препаратов делится на нуклеозидные (софосбувир) и нуклеозидные (дасабувир, беклабувир). Препараты ингибируют активность фермента РНК-зависимой РНК-полимеразы, обеспечивающего репликацию вирусной РНК.

Необходимо подчеркнуть, что препараты ППВД не применяются в виде монотерапии, поэтому современные схемы лечения представляют собой их комбинацию с учетом различных точек приложения. В некоторых клинических ситуациях действие препаратов ППВД может быть усилено добавлением RBV.

Фармакологическими компаниями предложены определенные устойчивые варианты таких комбинаций. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы следующие препараты: асунапревир (сунвепра), даклатасвир (даклинза); комбинация препаратов паритапревир, усиленный ритонавиром + омбитасвир + дасабувир (викейра-пак); софосбувир (совальди), симепревир (совриад), нарлапревир (арланса). В США и Европейском Союзе также зарегистрированы комбинации препаратов софосбувир + ледипасвир (harvony); гразопревир + элбасвир (zepatier).

Комбинация препаратов даклатасвир и асунапревир применяется только у пациентов с 1b генотипом HCV, викейра-пак (в сочетании с RBV или без него) назначается при 1-м (1a и 1b) генотипе вируса.

Софосбувир с даклатасвиром представляют собой универсальную (пангенотипичную) комбинацию, которая может применяться при всех генотипах HCV.

В отношении возможности применения препаратов интерферона в новых условиях единое мнение среди экспертов отсутствует. В то время как американские гепатологи считают использование этих препаратов уже неприемлемым, их европейские коллеги допускают назначение интерферона в сочетании с рибавирином и софосбувиром при всех генотипах HCV в режиме укороченного курса терапии продолжительностью 12 нед.

Преимущества и недостатки современных препаратов ППВД указаны на рис. 2. Внедрение их в клиническую практику позволило добиться достижения УВО в 90—100% случаев.

Учитывая преимущественно печеночный путь метаболизма всех зарегистрированных в настоящее время ППВ (за исключением софосбувира), любой из них можно использовать при тяжелых нарушениях функции почек (хроническая болезнь почек 5-й стадии, включая лиц, получающих лечение гемодиализом). В соответствии с инструкцией по применению назначение софосбувира ограничено скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин [83].

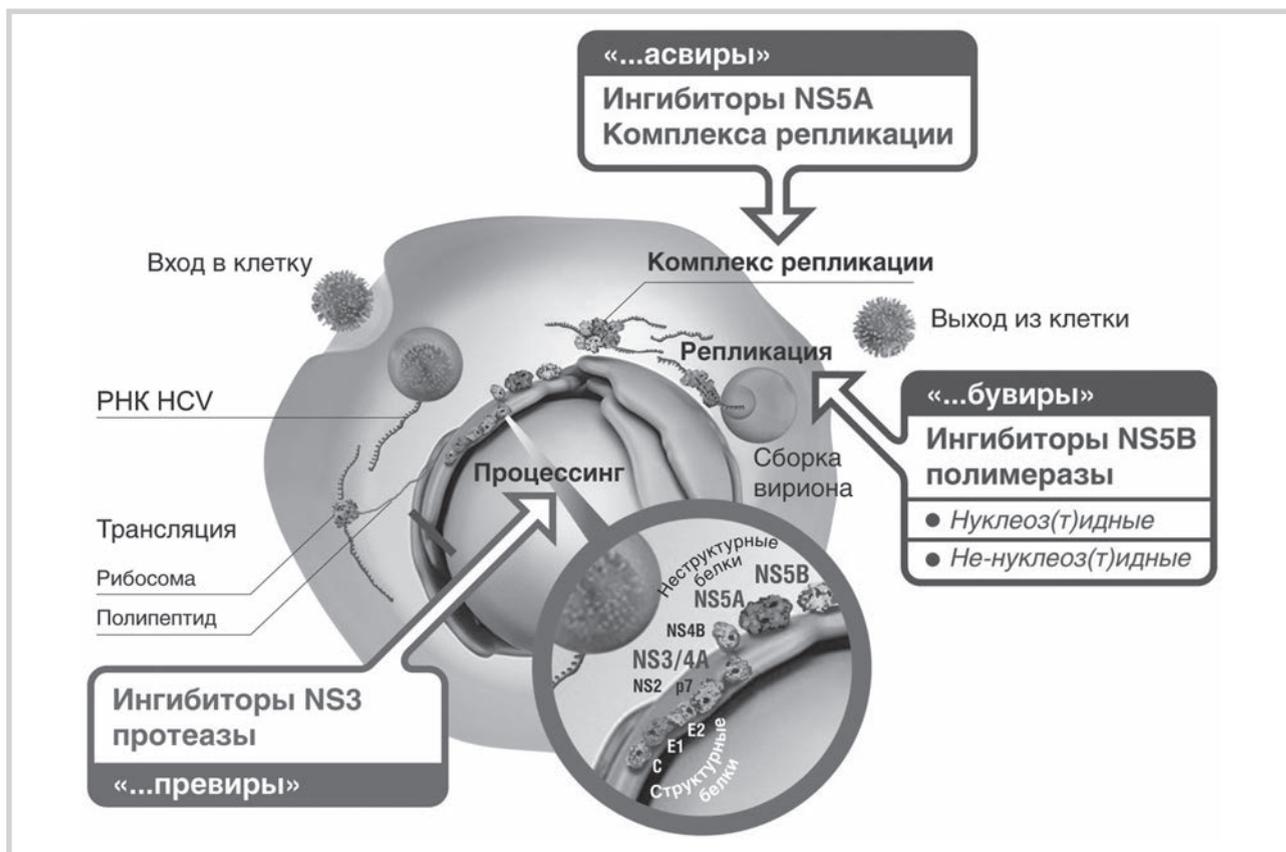


Рис. 1. Точки приложения препаратов ППВД при хронической HCV-инфекции.



Рис. 2. Преимущества и недостатки ППВД в сравнении с комбинацией Peg-IFN + RBV.

Одним из важнейших преимуществ некоторых препаратов ППВД (софосбувир, даклатасвир и ледипасвир) является возможность их использования даже при ЦП класса В и С по шкале Child—Pugh [84].

Рекомендации EASL [77] и AASLD/IDSA [78] определяют приоритетность назначения современной ПВТ в за-

висимости от степени тяжести и наличия внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции. Лечение препаратами ППВД в первую очередь показано больным следующих категорий:

— с 3—4-й стадией печеночного фиброза (F3—F4), в особенности с декомпенсированным ЦП;

— с заболеваниями, в основе которых лежат процессы лимфопротиперации (криоглобулинемический васкулит — КГЕ-В и В-клеточная не-Ходжкинская лимфома — ВКНХЛ);

— с мембранопротиперативным гломерулонефритом — МПГН, особенно с клиническими проявлениями нефротического или нефритического синдромов;

— после трансплантации органов.

ПВТ препаратами ППВД у больных с внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции («скромный опыт сегодняшнего дня»). В настоящее время в мире накоплено большое число наблюдений за больными с исключительно печеночными проявлениями хронической HCV-инфекции, получавшими лечение препаратами ППВД. В то же время опыт применения этих средств у больных с внепеченочными проявлениями пока невелик.

Наиболее заметным является исследование VASCUVALDIC [85], в котором у 24 пациентов с КГЕ-В, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией, проанализированы результаты современной ПВТ. У 80% больных определялся 2-й тип СКГ. Клиническая картина заболевания была представлена пурпурой и периферической невропатией у $\frac{2}{3}$ пациентов; артралгией — чуть больше чем у 50%, гломерулонефритом (ГН) — у $\frac{1}{5}$ и кожными язвами — у 12% больных. У 14 (58%) пациентов определялась 3—4-я стадия фиброза печени (F3—F4).

ПВТ была представлена комбинацией софосбувира в суточной дозе 400 мг с RBV (200—1400 мг/сут) и проводилась в течение 24 нед. Помимо этого 7 (29%) больных получали различные варианты иммуносупрессивной терапии (преднизолон, циклофосфамид) ± ритуксимаб и/или плазмаферез. УВО-12 констатирован у 74% пациентов. Ответ на терапию отсутствовал у 2 больных, еще у 4 произошел рецидив виремии. Следует отметить преобладание в исследуемой группе больных с 1-м генотипом вируса (50%), а также с 4-м и 5-м генотипами HCV (17%), для которых комбинация софосбувира с RBV не является оптимальной.

Полная клиническая ремиссия, под которой подразумевалось уменьшение выраженности всех клинических проявлений васкулита, наблюдалась у 86,9% пациентов. В меньшей степени улучшились показатели иммунологической активности болезни: криоглобулины исчезли лишь в 41,6% случаев. Авторы отмечают в целом относительную безопасность терапии, несмотря на то что хотя бы одно нежелательное явление определялось у 14 (58%) пациентов, а у 2 больных лечение прервано в связи с серьезными нежелательными явлениями.

В исследовании E. Sise и соавт. [86] 12 больных получали лечение с применением схем, содержащих софосбувир. Из них софосбувир с симепревиrom в течение 12 нед получали 8 пациентов, софосбувир с рибавирином 12 нед — 2, софосбувир с RBV 24 нед — еще 2 больных. У всех наблюдавшихся пациентов был 2-й тип СКГ. У 8 (75%) больных определялся 1-й генотип вируса, ЦП — у 6 (50%). Вовлечение почек отмечалось в 58%, пурпура и артралгии — в 50%, невропатия — в 33% и синдром Рейно — в 17% случаев. У 5 из 7 пациентов с поражением почек выполнена пункционная биопсия и диагностирован МПГН с отложением криоглобулинов по данным электронной микроскопии. В 6 случаях ПВТ предшествовало назначение иммуносупрессивных препаратов в виде комбинации

преднизолона, ритуксимаба, а также плазмафереза. УВО-12 достигнут у 10 (83%) из 12 больных. При этом исчезновение криоглобулинов (иммунологический ответ) наблюдалось у 44% пациентов. Во всех случаях с прослеженной динамикой протеинурии до и после противовирусного лечения наблюдалось ее снижение, но не нормализация показателей.

Особенно неблагоприятным оказался иммунологический ответ в канадской популяции [87]. Несмотря на то что из 17 больных с КГЕ-В у 15 (88%) в условиях применения безинтерфероновой ПВТ достигнут УВО-12, полное исчезновение криоглобулинов наблюдалось только в 4 (27%) случаях. При бессимптомной СКГ УВО-12 констатирован у 44 (92%) из 48 больных, а исчезновение криоглобулинов — только у 23 (54%) из 48.

В рамках программы раннего доступа нами оценена эффективность комбинации асунапревира и даклатасвира у 2 пациентов с тяжелым КГЕ-В, ассоциированным с хронической HCV-инфекцией (неопубликованные данные). В обоих случаях имелось поражение почек по типу ГН. У одной пациентки заболевание протекало особенно тяжело и проявлялось также поражением легких и нервной системы, что обусловило необходимость применения ритуксимаба. Применение ПВТ в комбинации с ритуксимабом и кортикостероидами привело к развитию УВО-12, а также к полному клиническому и иммунологическому ответу.

Персистенция КГЕ у значительного числа пациентов после успешного курса ПВТ свидетельствует о сохраняющейся продукции антител с активностью ревматоидного фактора, образующих криоглобулинемический комплекс даже в условиях прекращения стимуляции В-лимфоцитов вирусными частицами или вирусными белками, т.е. о прохождении некой точки невозврата в процессе лимфопротиперации. По мнению ряда авторов [41, 88], в этом случае лимфопротиперация теряет зависимость от антигена, превращаясь в антиген-независимую. Это определяет необходимость по-прежнему использовать комплексный подход к лечению больных с КГЕ-В даже в условиях применения современных ПВП (алгоритм лечения в зависимости от активности васкулита представлен на **рис. 3**).

Опубликованы первые результаты применения препаратов ППВД у больных с ассоциированными с HCV ВКНХЛ. В исследовании P. Carrieg и соавт. [89] схемы, содержащие софосбувир, получали 5 пациентов. Софосбувир с даклатасвиrom назначены 2 больным с диффузной В-крупноклеточной лимфомой после курса химиотерапии. Комбинацию софосбувира с симепревиrom получал пациент с лимфомой маргинальной зоны после лечения ритуксимабом. Еще двум больным с лимфомой маргинальной зоны противовирусное лечение в одном случае софосбувиrom с даклатасвиrom, а в другом софосбувиrom с симепревиrom проведено в качестве терапии первого ряда. У всех больных достигнуты УВО и полная клиническая ремиссия основного заболевания. Сходные результаты получены у 2 бельгийских пациентов: у одного с лимфомой маргинальной зоны кожи УВО и полная клиническая ремиссия достигнуты в результате лечения софосбувиrom и симепревиrom, а у второго с диффузной В-крупноклеточной лимфомой — после комбинированного курса ПВТ (софосбувир и даклатасвир) и ритуксимаба [90].



Рис. 3. Алгоритм терапии КГЕ-В, ассоциированного с хронической HCV-инфекцией.

* — при нормальной активности аланинаминотрансферазы. ПВП — противовирусные препараты.

Возможности безинтерфероновых режимов ПВТ хронической HCV-инфекции в отношении коррекции ИР оценили в процессе I фазы клинических испытаний ингибитора NS3/NS4A (протеазы) — данопревира. Под наблюдением были 50 больных, из которых 40 в течение 14 дней получали различные дозы препарата, а 10 — плацебо. Удалось установить отчетливую корреляцию между уровнем вирусной нагрузки и ИР, рассчитанной на основании оценки уровня глюкозы и инсулина в плазме (НОМА-IR индекс) [91]. Полученные данные свидетельствуют о возможности восстановления чувствительности к инсулину при хронической HCV-инфекции в случае эффективности лечения препаратами ППВД. В отличие от случаев с применением интерферона, частота УВО у волонтеров, получавших данопревир, не зависела от наличия ИР на момент начала лечения. Аналогичные результаты получены при применении другого ингибитора протеазы — телупревира, назначавшегося в комбинации с интерфероном и рибавирином [92, 93].

Таким образом, наиболее четко этиологическая роль хронической HCV-инфекции прослеживается при СКГ и ВКНХЛ. Возникающие лимфопролиферативные и аутоиммунные расстройства являются следствием многофакторного и многоэтапного патогенетического процесса. Выявлена связь персистенции HCV с развитием МПГН и эндокринной патологии, в частности аутоиммунным тиреоидитом, ИР и СД-2. При этом следует отметить, что роль вируса в патогенезе эндокринных расстройств изучена недостаточно. В условиях инфицирования HCV метаболические нарушения наряду с влиянием ряда других факторов, в первую очередь воспаления, определяют риск развития ССЗ.

Применение современных препаратов ППВД открывает новые возможности лечения внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции, однако место и режимы этой терапии в алгоритме тактики лечения таких больных нуждаются в дальнейшем уточнении.

М.Л. Зубкин является лектором компаний «Бристол-Майерс Сквибб», «ЭббВи», «МСД Фармасьютикалс».

ЛИТЕРАТУРА

1. Antonelli A, Ferri C, Pampana A, Fallahi P, Nesti C, Pasquini M, Marchi S, Ferrannini E. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med.* 2004;117(1):10-13.
doi:10.1016/j.amjmed.2004.01.023
2. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Ghinoi A, Rotondi M, Ferrannini E. Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid.* 2006;16(6):563-572.
doi:10.1089/thy.2006.16.563
3. Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, Giunti M, Pileri SA, Zignego AL. B-cells and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmunity Rev.* 2007;7(2):114-120.
doi:10.1016/j.autrev.2007.02.019
4. Mao XR, Zhang LT, Chen H, Xiao P, Zhang YC. Possible factors affecting thyroid dysfunction in hepatitis C virus-infected untreated patients. *Exper Ther Med.* 2014;8(1):133-140.
doi:10.3892/etm.2014.1709

5. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Colaci M, Sansonno D, Fallahi P. Endocrine manifestations of hepatitis C virus infection. *Nature Clin Practice Endocrinol Met.* 2009;5(1):26-34. doi:10.1038/ncpendmet1027
6. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Colaci M, Fallahi P, Piluso A, Antonelli A, Zignego AL. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepat.* 2015;7(3):327-343. doi:10.4254/wjh.v7.i3.327
7. Hadziyannis SJ. Nonhepatic manifestations and combined diseases in HCV infection. *Digestive Dis Sci.* 1996;41:63-74. doi:10.1007/bf02087878
8. Rodríguez-Torres M, Ríos-Bedoya CF, Ortiz-Lasanta G, Marxuach-Cuéstara AM, Jiménez-Rivera J. Thyroid dysfunction (TD) among chronic hepatitis C patients with mild and severe hepatic fibrosis. *Ann Hepatol.* 2008;7(1):72-77.
9. Akeno N, Blackard JT, Tomer Y. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity. *J Autoimmunity.* 2008; 31(4):339-344. doi:10.1016/j.jaut.2008.08.001
10. Blackard JT, Kong L, Huber AK, Tomer Y. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis. *Thyroid.* 2013;23(7):863-870. doi:10.1089/thy.2012.0507
11. Antonelli A, Ferri C, Ferrari SM, Colaci M, Fallahi P. Immunopathogenesis of HCV-related endocrine manifestations in chronic hepatitis and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmunity Rev.* 2008;8(1):18-23. doi:10.1016/j.autrev.2008.07.017
12. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Frascerra S, Sebastiani M, Franzoni F, Galetta F, Ferrannini E. High values of CX-CL10 serum levels in patients with hepatitis C associated mixed cryoglobulinemia in presence or absence of autoimmune thyroiditis. *Cytokine.* 2008;42(1):137-143. doi:10.1016/j.cyto.2008.01.002
13. Murata M, Nabeshima S, Maeda N, Nakashima H, Kashiwagi S, Hayashi J. Increased frequency of IFN- γ -producing peripheral CD8⁺ T cells with memory phenotype in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol.* 2002;67:162-170. doi:10.1002/jmv.2205
14. Matskevich AA, Strayer DS. Exploiting hepatitis C virus activation of NF κ B to deliver HCV responsive expression of interferons α and γ . *Gene Ther.* 2003;10(22):1861-1873. doi:10.1038/sj.gt.3302091
15. Antonelli A, Pistello M. New Therapies, Markers and Therapeutic Targets in HCV Chronic Infection and HCV Extrahepatic Manifestations. *Cur Drug Targets.* 2015;16:1-5. doi:10.2174/1389450116666151102095708
16. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Nesti C, Zignego AL, Maccheroni M. Thyroid cancer in HCV-related mixed cryoglobulinemia patients. *Clin Exper Rheumatol.* 2002;20(5):693-696.
17. Montella M, Pezzullo L, Crispo A, Izzo F, Amore A, Marone U, Tamburini M, Ronga D, Chiofalo MG, Chiappetta G, Mozzillo N. Risk of thyroid cancer and high prevalence of hepatitis C virus. *Oncol Reports.* 2003;10(1):133-136. doi:10.3892/or.10.1.133
18. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Barani L, Marchi S, Ferrannini E. Thyroid cancer in HCV-related chronic hepatitis patients: a case-control study. *Thyroid.* 2007;17:447-451. doi:10.1089/thy.2006.0194
19. Okayasu I, Fujiwara M, Hara Y, Tanaka Y, Rose NR. Association of chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid papillary carcinoma: a study of surgical cases among Japanese, and white and African Americans. *Cancer.* 1995;76(11):2312-2318. doi:10.1002/1097-0142(19951201)76:11
20. Duberg AS, Nordström M, Turner A, Reichard O, Strauss R, Janzon R, Back E, Ekdahl K. Non-Hodgkin's lymphoma and other nonhepatic malignancies in Swedish patients with hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2005;41(3):652-659. doi:10.1002/hep.20608
21. White DL, Ratziu V, El-Serag HB. Hepatitis C infection and risk of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2008;49(5):831-844. doi:10.1016/j.jhep.2008.08.006
22. Vanni E, Abate ML, Gentilecore E, Hickman I, Gambino R, Cas-sader M, Smedile A, Ferrannini E, Rizzetto M, Marchesini G, Gastaldelli A, Bugianesi E. Sites and mechanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2009;50(3):697-706. doi:10.1002/hep.23031
23. Younossi ZM, Stepanova M, Nader F, Younossi Z, Elsheikh E. Associations of chronic hepatitis C with metabolic and cardiac outcomes. *Alimentary Pharmacol Ther.* 2013;37(6):647-652. doi:10.1111/apt.12234
24. Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, Szklo M, Thomas DL. Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology.* 2003;38(1):50-56. doi:10.1053/jhep.2003.50291
25. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol.* 2009;15(3):280-288. doi:10.3748/wjg.15.280
26. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Sebastiani M, Nesti C, Barani L, Barale R, Ferrannini E. Type 2 diabetes in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia patients. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 43(2):238-240. doi:10.1093/rheumatology/keh011
27. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Goglia F, Ferrannini E. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2548-2550. doi:10.2337/diacare.28.10.2548
28. Visnegarwala F, Chen L, Raghavan S, Tedaldi E. Prevalence of diabetes mellitus and dyslipidemia among antiretroviral naive patients co-infected with hepatitis C virus (HCV) and HIV-1 compared to patients without co-infection. *J Infect.* 2005;50(4):331-337. doi:10.1016/j.jinf.2004.06.001
29. Petta S, Di Marco V, Di Stefano R, Cabibi D, Cammà C, Marchesini G, Craxi A. TyG index, HOMA score and viral load in patients with chronic hepatitis C due to genotype 1. *J Viral Hepatitis.* 2011;18(7):372-380. doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01439.x
30. Adinolfi LE, Restivo L, Zampino R, Guerrero B, Leonardo A, Ruggiero L, Riello F, Loria P, Florio A. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis. *Atherosclerosis.* 2012;221:496-502. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.01.051
31. Fattovich G, Covolo L, Bibert S, Askarieh G, Lagging M, Clément S, Malerba G, Pasino M, Guido M, Puoti M, Gaeta GB, Santantonio T, Raimondo G, Bruno R, Bochud PY, Donato F, Negro F; ITAHEC Study Group. IL28B polymorphisms, IP-10 and viral load predict virological response to therapy in

- chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011;33:1162-1172.
doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04635.x
32. Kaddai V, Negro F. Current understanding of insulin resistance in hepatitis C. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5(4):503-516.
doi:10.1586/egh.11.43
33. Aytug S, Reich D, Sapiro LE, Bernstein D, Begum N. Impaired IRS-1/PI3-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes. *Hepatology*. 2003;38(6):1384-1392.
doi:10.1016/j.hep.2003.09.012
34. Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stepien A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2002;87(10):4602-4606.
doi:10.1210/jc.2002-020135
35. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Investigat*. 2006;116(7):1793-1801.
doi:10.1172/jci29069
36. Kim CS, Park HS, Kawada T, Kim JH, Lim D, Hubbard NE, Kwon BS, Erickson KL, Yu R.. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes*. 2006;30(9):1347-1355.
doi:10.1038/sj.ijo.0803259
37. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M.. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signalling 3. *Am J Pathol*. 2004;165(5):1499-1508.
doi:10.1016/S0002-9440(10)63408-6
38. Persico M, Russo R, Persico E, Svelto M, Spano D, Andolfo I, La Mura V, Capasso M, Tiribelli C, Torella R, Iolascon A. SOCS3 and IRS-1 gene expression differs between genotype 1 and genotype 2 hepatitis C virus-infected HepG2 cells. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(10):1217-1225.
doi:10.1515/CCLM.2009.280
39. Paziienza V, Vinciguerra M, Andriulli A, Mangia A. Hepatitis C virus core protein genotype 3a increases SOCS-7 expression through PPAR- in Huh-7 cells. *J General Virol*. 2010;91(7):1678-1686.
doi:10.1099/vir.0.020644-0
40. Vanni E, Bugianesi E, Saracco G. Treatment of type 2 diabetes mellitus by viral eradication in chronic hepatitis C: Myth or reality? *Digest Liver Dis*. 2016;48(2):105-111.
doi:10.1016/j.dld.2015.10.016
41. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology*. 2015;49(6):1345-1360.
doi:10.1053/j.gastro.2015.08.035
42. Milner KL, van der Poorten D, Trenell M, Jenkins AB, Xu A, Smythe G, Dore GJ, Zekry A, Weltman M, Fragomeli V, George J, Chisholm DJ. Chronic hepatitis C is associated with peripheral rather than hepatic insulin resistance. *Gastroenterology*. 2010;138(3):932-941.
doi:10.1053/j.gastro.2009.11.050
43. Masini M, Campani D, Boggi U, Menicagli M, Funel N, Pollera M, Lupi R, Del Guerra S, Bugliani M, Torri S, Del Prato S, Mosca F, Filipponi F, Marchetti P. Hepatitis C virus infection and human pancreatic β -cell dysfunction. *Diabetes Care*. 2005;28(4):940-941.
doi:10.2337/diacare.28.4.940
44. Chien CH, Lin CL, Hu CC, Chang JJ, Chien RN. Clearance of Hepatitis C Virus Improves Insulin Resistance During and After Peginterferon and Ribavirin Therapy. *J Interferon Cytokine Res*. 2015;35(12):981-989.
doi:10.1089/jir.2014.0200
45. Kawaguchi Y, Mizuta T, Oza N, Takahashi H, Ario K, Yoshimura T, Eguchi Y, Ozaki I, Hisatomi A, Fujimoto K. Eradication of hepatitis C virus by interferon improves whole-body insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic hepatitis C. *Liver International*. 2009;29(6): 871-877.
doi:10.1111/j.1478-3231.2009.01993.x
46. Delgado-Borrego A, Jordan SH, Negre B, Healey D, Lin W, Kamegaya Y, Christofi M, Ludwig DA, Lok AS, Chung RT;. Reduction of insulin resistance with effective clearance of Hepatitis C infection: results from the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):458-562.
doi:10.1016/j.cgh.2010.01.022
47. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, De Nicola S, Degasperis E, Grancini V, Colombo M. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2012;56(5):1681-1687.
doi:10.1002/hep.25867
48. Kawaguchi T, Ide T, Taniguchi E, Hirano E, Itou M, Sumie S, Nagao Y, Yanagimoto C, Hanada S, Koga H, Sata M. Clearance of HCV improves insulin resistance, beta-cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):570-576.
doi:10.1111/j.1572-0241.2006.01038.x
49. Hui JM, Sud A, Farrell GC, Bandara P, Byth K, Kench JG, McCaughan GW, George J. Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C virus infection and fibrosis progression. *Gastroenterology*. 2003;125(3):1695-1704.
doi:10.1053/j.gastro.2003.08.032
50. Khattab M, Eslam M, Sharwa MA, Shatat M, Ali A, Hamdy L.. Insulin resistance predicts rapid virologic response to peginterferon/ribavirin combination therapy in hepatitis C genotype 4 patients. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(9):1970-1977.
doi:10.1038/ajg.2010.110
51. Eslam M, Aparcero R, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Khattab MA, Romero-Gomez M. Meta-analysis: insulin resistance and sustained virological response in hepatitis C. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2011;34(3):297-305.
doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04716.x
52. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, Hiraoka M, Ikeda K, Kumada H. Sustained virological response reduces incidence of onset of type 2 diabetes in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2009;49(3):739-744.
doi:10.1002/hep.22703
53. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, Wu MS, Liu YY, Wu CY. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology*. 2014;59(4):1293-1302.
doi:10.1002/hep.26892
54. Mostafa A, Mohamed MK, Saeed M, Saeed M, Hasan A, Fontanet A, Godslan I, Coady E, Esmat G, El-Hoseiny M, Abdul-Hamid M, Hughes A, Chaturvedi N. Hepatitis C infection and clearance: impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors. *Gut*. 2010;59(8):1135-1140.
doi:10.1136/gut.2009.202317
55. Petta S, Torres D, Fazio G, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, Licata A, Marchesini G, Mazzola A, Parrinello G, Novo S, Licata G,

- Craxi A. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology*. 2012;55(5):1317-1323.
doi:10.1002/hep.25508
56. Liao CC, Su TC, Sung FC, Chou WH, Chen TL. 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
57. He 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
58. Pothineni NV, Delongchamp R, Vallurupalli S, Ding Z, Dai Y, Hagedorn CH, Mehta JL. Impact of hepatitis C seropositivity on the risk of coronary heart disease events. *Am J Cardiol*. 2014;114(12):1841-1845.
doi:10.1016/j.amjcard.2014.09.020
59. Dai CY, Chuang WL, Ho CK, et al. Associations between hepatitis C viremia and low serum triglyceride and cholesterol levels: a community-based study. *J Hepatol*. 2008;49(1):9-16.
doi:10.1016/j.jhep.2008.03.016
60. Butt AA, Xiaoqiang W, Budoff M, Leaf D, Kuller LH, Justice AC. Hepatitis C virus infection and the risk of coronary disease. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):225-232.
doi:10.1086/599371
61. Boddi M, Abbate R, Chellini B, Giusti B, Giannini C, Pratesi G, Rossi L, Pratesi C, Gensini GF, Paperetti L, Zignego AL. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J Clin Virol*. 2010;47(1):72-75.
doi:10.1016/j.jcv.2009.10.005
62. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, Stamataki Z, Meredith LW, Rowe IA, Luo G, Lopez-Ramirez MA, Baumert TF, Weksler B, Couraud PO, Kim KS, Romero IA, Jopling C, Morgello S, Balfe P, McKeating JA. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology*. 2012;142:634-643.
doi:10.1053/j.gastro.2011.11.028
63. Adinolfi LE, Restivo L, Guerrero B, Sellitto A, Ciervo A, Iuliano N, Rinaldi L, Santoro A, Li Vigni G, Marrone A. Chronic HCV infection is a risk factor of ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2013;231(1):22-26.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.003
64. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrero B, Marrone A, Nascimbeni F, Florio A, Loria P. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3410-3417.
doi:10.3748/wjg.v20.i13.3410
65. Vivona N, Bivona G, Noto D, Sasso BL, Cefalù AB, Chiarello G, Falletta A, Ciaccio M, Averna MR. C-reactive protein but not soluble CD40 ligand and homocysteine is associated to common atherosclerotic risk factors in a cohort of coronary artery disease patients. *Clin Biochem*. 2009;42(16-17):1713-1718.
doi:10.1016/j.clinbiochem.2009.08.014
66. Oliveira CP, Kappel CR, Siqueira ER, Lima VM, Stefano JT, Michalczuk MT, Marini SS, Barbeiro HV, Soriano FG, Carrilho FJ, Pereira LM, Alvaes-da-Silva MR. Effect of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study. *Int J Cardiol*. 2013;164(2):221-226.
doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.016
67. Pateria P, Jeffrey GP, MacQuillan G, Speers D, Ching H, Chinaraatha MA, Watts GF, Adams LA. The association between chronic hepatitis C infection and cardiovascular risk. *Int J Med J*. 2016;46(1):63-70.
doi:10.1111/imj.12936
68. Bilora F, Campagnolo E, Rinaldi R, Rossato A, Arzenton M, Petrobelli F. Carotid and femoral atherosclerosis in chronic hepatitis C: a 5-year follow-up. *Angiology* 2008;59(6):717-720.
doi:10.1177/0003319707311536
69. Forde KA, Haynes K, Troxel AB, Trooskin S, Osterman MT, Kimmel SE, Lewis JD, Lo Re V. Risk of myocardial infarction associated with chronic hepatitis C virus infection: a population-based cohort study. *J Viral Hepatitis*. 2012;19:271-277.
doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01545.x
70. Hsu Y-C, Ho HJ, Huang YT, Wang HH, Wu MS, Lin JT, Wu CY. 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
71. Hsu C-S, Kao JH, Chao YC, Lin HH, Fan YC, Huang CJ, Tsai PS. Interferon-based therapy reduces risk of stroke in chronic hepatitis C patients: a population-based cohort study in Taiwan. *Alimentary Pharmacol Ther*. 2013;38(4):415-423.
doi:10.1111/apt.12391
72. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrero B, Marrone A, Nascimbeni F, Florio A, Loria P. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3410-3417.
doi:10.3748/wjg.v20.i13.3410
73. Maruyama S, Koda Ma, Oyake N, Sato H, Fujii Y, Horie Y, Murawaki Y. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol*. 2013;58(1):11-15.
doi:10.1016/j.jhep.2012.07.045
74. Omura T, Yoshiyama M, Hayashi T, Nishiguchi S, Kaito M, Horiike S, Fukuda K, Inamoto S, Kitaura Y, Nakamura Y, Teragaki M, Tokuhisa T, Iwao H, Takeuchi K, Yoshikawa J. Core protein of hepatitis C virus induced cardiomyopathy. *Circulation Res*. 2005;96(2):148-150.
doi:10.1161/01.res.0000154263.70223.13
75. Ferri C, Bertozzi MA, Zignego AL. Erectile dysfunction and hepatitis C virus infection. *JAMA*. 2002;288(6):698-699.
doi:10.1001/jama.288.6.698
76. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Тихонов И.Н., Федосына Е.А., Павлов Ч.С. *Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Справочные материалы*. М.: МЕД-пресс-информ; 2016.
77. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol*. 2015;63(1):199-236.
doi:10.1016/j.jhep.2015.03.025
78. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62(3):932-954.
doi:10.1002/hep.27950
79. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault MP, Boyer N, Leclere L, Castelnau C, Giuily N, El Ray A, Cardoso AC, Mouchari R, Asselah T, Marcellin P. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010;51(4):1122-1126.
doi:10.1002/hep.23444

80. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int.* 2014;34(1):69-78.
doi:10.1111/liv.12423
81. Pawlowsky JM, Chevaliez S, McHutchison JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology.* 2007;132(5):1979-1998.
doi:10.1053/j.gastro.2007.03.116
82. Shah N, Pierce T, Kowdley KV. Review of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis C. *Expert Opin Investigat Drugs.* 2013; 22(9):1107-1121.
doi:10.1517/13543784.2013.806482
83. Maruyama A, Partovi N, Yoshida EM, Erb SR, Azalgar VM, Hussaini T. A review of direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C in patients with advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;0:1-6.
doi:10.1093/ndt/gfv361
84. Hill L. Hepatitis C Virus Direct-Acting Antiviral Drug Interactions and Use in Renal and Hepatic Impairment. *Topics Antiviral Med.* 2015;23(2):92-96.
85. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L Mallet M, Guillaud C, Izzedine H, Plaisier A, Fontaine H, Costopoulos M Le Garff-Tavernier M, Hezode C, Pol S, Musset L, Poynard T, Cacoub P. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. *Ann Rheum Dis.* 2015;0:1-6.
doi:10.1136/annrheumdis-2015-208339
86. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, Steele D, Thiim M, Williams WW, Hashemi N, Kim AY, Thadhani R, Chung RT. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology.* 2016; 63(2):408-417.
doi:10.1002/hep.28297
87. Emeri JS, Kuczynski M, La D, Kowgier M, Feld J. Treatment of hepatitis C associated mixed cryoglobulinemia with direct acting antiviral therapy. *J Hepatol.* 2016 64(2):779.
88. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* 2015;128(9):950-955.
doi:10.1016/j.amjmed.2015.02.017
89. Carrier P, Jaccard A, Jacques J, Tabouret T, Debette-Gratien M, Abraham J, Mesturoux L, Marquet P, Alain S, Sautereau D, Essig M, Loustaud-Ratti V. *Liver Int.* 2015;35(10):2222-2227.
doi:10.1111/liv.12897
90. de Clerck F, Geerts A, Brochez L, Speeckaert R, Boterberg T, Van Vlierberghe H, Verhelst X. Successful Treatment of HCV-associated B-Cell Non-Hodgkin Lymphomas With Direct-acting Antiviral Agents. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50(5):438.
doi:10.1097/MCG.0000000000000506
91. Moucari R, Forestier N, Larrey D, Guyader D, Couzigou P, Benhamou Y, Voitot H, Vidaud M, Seiwert S, Bradford B, Zeuzem S, Marcellin P. Danoprevir, an HCV NS3/4A protease inhibitor, improves insulin sensitivity in patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Gut* 2010;59(12):1694-1698.
doi:10.1136/gut.2010.219089
92. Serfaty L, Fornis X, Goeser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, Drenth JP, Lonjon-Domanec I, DeMasi R, Picchio G, Beumont M, Marcellin P. Insulin resistance and response to telaprevir plus peginterferon alpha and ribavirin in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1. *Gut.* 2012;61(10):1473-1480.
doi:10.1136/gutjnl-2011-300749
93. Younossi Z, Negro F, Serfaty L, Pol S, Diago M, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz EJ, Roberts S, Focaccia R, Foster GR, Horban A, Lonjon-Domanec I, Coate B, DeMasi R, Picchio G, Witek J. Homeostasis model assessment of insulin resistance does not seem to predict response to telaprevir in chronic hepatitis C in the REALIZE trial. *Hepatology.* 2013;58(6):1897-1906.
doi:10.1002/hep.26437

Поступила 14.06.2016