

УДК 616.36-002.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103982>



ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Е.В. Крюков, Д.В. Черкашин, В.В. Салухов, К.В. Матюшенко, А.Д. Соболев, Н.Н. Щербина

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Хронические вирусные заболевания печени характеризуются частыми клиническими признаками внепеченочных проявлений. Инфекцию, вызванную вирусом гепатита С, следует рассматривать как системное расстройство, связанное с частым развитием различных внепеченочных проявлений, таких как криоглобулинемия, гломерулопатии, лимфопролиферативные заболевания, серонегативный артрит, сахарный диабет 2-го типа, красный плоский лишай и поздняя кожная порфирия. Часто внепеченочные проявления становятся основными в клинической картине заболевания, вынуждая пациентов обращаться за медицинской помощью к разным специалистам и затягивая время диагностики заболевания. В ряде случаев лечение именно пациентов с внепеченочными проявлениями становится самостоятельной сложной задачей, превосходящей собственно лечение хронического гепатита С. Взаимоотношение печеночных и внепеченочных проявлений вирусного гепатита С не является линейным и часто внепеченочные проявления опережают развитие поражения печени. Влияние вируса гепатита С на органы и системы организма обусловлено прямым воздействием вируса, патогенетически обусловленным развитием стеатоза/стеатогепатита, нарушением системной регуляции гепатокинов и цитокинов. Лечение хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, должно быть комплексным и включать противовирусную терапию, терапию метаболически ассоциированной жировой болезни печени и терапию внепеченочных проявлений заболевания. Противовирусная терапия препаратами прямого действия позволяет предотвратить развитие не только «печеночных», но и многих «внепеченочных» осложнений вируса гепатита С. Коморбидные состояния существенно утяжеляют естественное течение хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, равно как и, наоборот, вирус гепатита С усиливает клинические проявления сопутствующей патологии. В эпоху противовирусных препаратов прямого действия есть возможность элиминации вируса гепатита С, однако сама по себе элиминация в ряде случаев не останавливает процесс прогрессирования заболевания печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С; внепеченочные проявления; стеатоз/стеатогепатит; гепатокины и цитокины; метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; противовирусная терапия.

Как цитировать:

Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Салухов В.В., Матюшенко К.В., Соболев А.Д., Щербина Н.Н. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 341–352. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103982>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103982>

EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

E.V. Kryukov, D.V. Cherkashin, V.V. Saluhov, K.V. Matyushenko, A.D. Sobolev, N.N. Shcherbina

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Chronic viral diseases of the liver are frequently characterized by clinical signs of intrahepatic complications. Infection caused by the hepatitis C virus should be considered as a systemic disorder associated with the frequent development of various extrahepatic complications, such as cryoglobulinemia, glomerulopathy, lymphoproliferative diseases, seronegative arthritis, type 2 diabetes mellitus, lichen planus, and late cutaneous porphyria. Often, extrahepatic complications become the main features of the clinical disease picture, forcing patients to seek medical help from various specialists and delaying diagnosis. In some cases, the treatment of extrahepatic manifestations becomes an independent, complex task, surpassing the actual treatment of chronic hepatitis C. The relationship between hepatic and extrahepatic complications of viral hepatitis C is not linear; rather, extrahepatic manifestations often outstrip the development of liver damage. The effects of hepatitis C virus on the organs and systems of the body are caused by the direct action of the virus, pathogenetically induced by the development of steatosis/steatohepatitis, and by the disruption of system regulation of hepatokines and cytokines. Treatment of chronic hepatitis C virus infection should be comprehensive and should include antiviral therapy, treatment of metabolic-associated fatty liver disease and treatment of hepatic-related disorders. Antiviral therapy with preparations of direct antiviral action allows the prevention of not only liver complications but also of many extrahepatic complications of hepatitis C virus. Comorbid states significantly increase the natural progression of chronic hepatitis C infection and vice versa: the hepatitis C virus increases the clinical manifestations of co-pathology. In the age of direct antiviral drugs, it is possible to eliminate the hepatitis C virus, but in some cases, elimination alone does not arrest the progression of liver disease.

Keywords: chronic viral hepatitis C; extrahepatic manifestations; steatosis/steatohepatitis; hepatokines and cytokines; metabolic-associated liver fatty disease; antiviral therapy.

To cite this article:

Kryukov EV, Cherkashin DV, Saluhov VV, Matyushenko KV, Sobolev AD, Shcherbina NN. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis C. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):341–352. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103982>

Received: 01.03.2022

Accepted: 04.06.2022

Published: 25.06.2022

Проблема выявления и лечения вирусного гепатита С (ВГС) в последнее время — одна из наиболее актуальных в связи с повсеместной встречаемостью ВГС, многолетним скрытым протеканием заболевания, формированием длительных инфекционно-воспалительных изменений печеночной ткани и эксплицитностью неблагоприятных последствий — цирротической трансформации и злокачественных новообразований печени.

По разным оценкам, от 1 до 3% населения мира хронически инфицированы ВГС. Это серьезная проблема общественного здравоохранения: ежегодно во всем мире инфицируются примерно 3–4 млн человек, в то время как более 390 тыс. ежегодно погибают от связанных с ВГС поражений печени. Наиболее широко распространен ВГС в странах Юго-Западной Африки, Центральной и Восточной Азии. Несмотря на то что в Соединенных Штатах Америки отмечается низкий уровень распространения ВГС, он является одной из наиболее серьезных причин смерти, связанной с гепатологическими заболеваниями, и самым распространенным поводом для трансплантации печени.

Проблема вирусного гепатита настолько серьезна, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сформировала глобальную стратегию ликвидации вирусного гепатита, предполагающую снижение к 2030 г. количества новых случаев инфекции на 90%, а случаев смерти от воспалительных процессов печени вирусной природы на 65%. По распространенности ВГС — самый частый инфекционный процесс, передающийся парентеральным путем. По различным данным, общее количество инфицированных ВГС в мире насчитывалось около 185 млн в 2013 г. [1, 2], тогда как в 2021 г. уже около 58 млн¹.

Общее число зарегистрированных в 2021 г. случаев инфицирования ВГС ниже, чем по предыдущим оценкам. Вероятно, подобная динамика является следствием как более широкого применения лабораторной диагностики выявления антител к ВГС, что снижает эпидемическую напряженность данного инфекционного процесса, так и исключения случаев заболевания, учтенных в более ранних исследованиях, проведенных на пике эпидемии ВГС [3].

Наиболее высокая распространенность инфицированных ВГС пациентов отмечена среди населения Узбекистана, Туркменистана, Пакистана, Монголии и стран Юго-Западной Африки. По оценкам ВОЗ, во всем мире в 2019 г. из 58 млн человек, инфицированных ВГС, только 21% (15,2 млн) знали свой диагноз, а из тех, у кого диагностирована хроническая форма ВГС, всего 62% (9,4 млн) человек к концу 2019 г. лечились пангенотипическими противовирусными препаратами прямого действия (DaaS) [3, 4].

Характерной особенностью ВГС является его широкая генетическая вариабельность, представляющая собой следствием значительной частоты и скорости мутаций

генома ВГС, что приводит к выраженной неоднородности популяции вируса. Так, в классификации P. Simmonds et al. [5] в 2005 г. были выделены 6 генотипов, более 90 субтипов, тогда как уже в 2015 г. О.В. Калинина [6] указывает на выделение 8 генотипов, более 100 субтипов и множества вариантов вируса, обозначаемых как квазивиды. В глобальном масштабе (оценка по результатам анализа данных 98 стран) генотип 1 (G1) был наиболее распространенным (46%), за ним следовали G3 (22%), G2 (13%) и G4 (13%). Значительная генетическая неоднородность и изменчивость ВГС обеспечивает его «уклонение» от факторов иммунной защиты человека и приводит к преимущественно (до 70%) первично хроническому течению инфекции при отсутствии на начальных этапах заболевания каких-либо клинических проявлений («ластовый убийца») [5].

Системность клинических проявлений вирусных гепатитов

Хронический гепатит и цирроз печени вирусной этиологии характеризуются распространением инфицирования на внепеченочно локализованные ткани организма и вовлекают в патологический процесс различные органы и системы [6]. Заслуживающим внимания является его частая внепеченочная репликация, что, собственно, и предполагает системность проявлений этого заболевания у 75% всех инфицированных ВГС (рис. 1).

Инфекцию, вызванную ВГС, следует рассматривать как системное расстройство, связанное с частым развитием различных внепеченочных проявлений (ВПП), таких как криоглобулинемия, гломерулопатии, лимфопролиферативные заболевания, серонегативный артрит, сахарный диабет 2-го типа, красный плоский лишай и поздняя кожная порфирия [7–9].

Системность клинических проявлений вирусных гепатитов предполагает необходимость их рассмотрения с точки зрения понятия «синдемии» — совокупности двух или более одновременных или последовательных эпидемий, или кластеров болезней в популяции с биологическими взаимодействиями, которые усугубляют прогноз и бремя болезни. ВПП хронического гепатита С (ХГС) развиваются, как правило, на уже измененных другими хроническим заболеваниями органах и системах. Внепеченочные проявления ВГС многообразны, их влияние способно вызывать усиление болезни, прогрессирование и отрицательное влияние на состояние здоровья [8–10] (рис. 2).

Наличие в клинической картине ХГС как печеночных, так и внепеченочных проявлений зачастую создает сложности в диагностике и лечении заболевания. Часто ВПП становятся основными в клинической картине заболевания, вынуждая пациентов обращаться за медицинской помощью к разным специалистам и затягивая время диагностики заболевания. С другой стороны, в ряде случаев лечение именно ВПП становится самостоятельной сложной задачей, превосходящей собственно лечение ХГС.

¹ www.who.int [интернет]: World Health Organisation [дата обращения: 14.02.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

Инфицирование вирусом гепатита С приводит к формированию гетерогенных клинических вариантов течения заболевания. Взаимоотношение печеночных и внепеченочных проявлений ВГС не является линейным и часто ВПП опережают развитие поражения печени. Манифестные внепеченочные проявления ВГС требуют отдельного внимания в плане как диагностики, так и лечения [11].

Первичные проявления инфекции, вызванной ВГС, могут манифестировать в виде криоглобулинемического васкулита, нарушений метаболизма глюкозы, поражений почек, нейрокогнитивной дисфункции, сердечно-сосудистой патологии, а также В-клеточной неходжкинской лимфомы [8, 9, 12].

В среднем внепеченочные проявления ВГС встречаются в 2 раза чаще, чем аналогичные изменения при вирусе гепатита В (ВГВ). Чаще всего встречаются аутоиммунные (CREST-синдром, миокардиты с последующей трансформацией в кардиомиопатию, антифосфолипидный синдром), нейромышечные (периферическая полинейропатия, синдром Гийена — Барре), суставные (артриты, артралгии), сосудистые (узелковый периартериит, некротизирующий васкулит), кожные (красный плоский лишай, поздняя кожная порфирия), эндокринные (сахарный диабет 2-го типа, аутоиммунный тиреоидит), гематологические (идиопатическая тромбоцитопения, смешанная криоглобулинемия, В-клеточная лимфома неходжкинского типа, макроглобулинемия, апластическая анемия, гиперэозинофильный синдром), почечные (хронический гломерулонефрит). Большая часть внепеченочных проявлений этих заболеваний идентична, но при хроническом гепатите В (ХГВ) встречаются также легочные (фиброзирующий альвеолит, легочный гранулематоз, легочный васкулит, плеврит) и экзокринные проявления (синдром Шегрена, острый и хронический панкреатит, хронический гастрит), которые не характерны для ВГС [8, 9, 13].

Патогенетические механизмы развития внепеченочных проявлений вирусных гепатитов

В настоящее время речь следует вести о трех основных механизмах развития как самого заболевания ХГС, так его ВПП. В первую очередь это уже «классические», ранее описанные иммунологические нарушения, с другой стороны, необходимо учитывать метаболические нарушения при ВГС, а также выявленные в последнее время нарушения гепатокиновой и цитокиновой регуляции.

Иммунологические нарушения при ВГС характеризуются продукцией аутоантител, высвобождением тканевых антигенов, продукцией вирусных антигенов, а также продукцией противовирусных антител, что в конечном итоге приводит к формированию иммунных комплексов, которые в последующем фиксируются в сосудистой стенке, синовиальной мембране и клубочковой мембране. Таким образом формируются аутоиммунный гепатит и первичный билиарный холангит, а также внепеченочные проявления

ВГС: аутоиммунные заболевания, васкулиты, артриты, гломерулонефрит [14].

В последние годы отдельной темой исследований стало изучение основных молекулярных механизмов стеатогенеза, специфичных для различных генотипов ВГС. В результате воздействия вируса гепатита С формируется стеатоз печени, который зависит от скорости репликации ВГС, увеличения липогенеза *de novo*, формирования инсулинорезистентности, нарушения окисления жирных кислот, а также окислительного стресса. При этом стеатоз печени рассматривается как особенность ХГС, а также как обязательное условие, определяющее персистенцию и репликацию ВГС, вызывает более быстрое прогрессирование фиброза печени и увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. С другой стороны, стеатоз вызывает развитие таких внепеченочных проявлений ВГС, как диабет, метаболический синдром и атеросклероз. Важным является тот факт, что наличие стеатоза снижает эффективность противовирусного лечения, в том числе с применением новых прямых противовирусных препаратов. Также стеатоз является маркером более высокого риска прогрессирования вирусного поражения печени, развития ВПП и более низкого терапевтического ответа на противовирусную терапию [15].

Впервые описанная в середине XIX в. жировая болезнь печени, при появлении новых научных данных, в своем названии претерпела закономерное изменение. Так, в 80-е годы прошлого века она называлась неалкогольной жировой болезнью печени, а в 2020 г. ее рекомендовано называть метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (что отражает патогенез ее развития). В будущем, скорее всего, стеатоз печени будет рассматриваться через призму нарушений образа жизни (нарушение диеты, прием алкоголя), нарушений микробиоценоза (в первую очередь кишечника), будут учитываться особенности генетики и эпигенетики и сформируется понятие о метаболическом здоровье [16–18].

В 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое клиничко-патогенетическое понятие — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП). По мнению авторов консенсуса, современная трактовка этого патологического процесса акцентирует внимание на многофакторности и системности поражения печеночной ткани (таких как взаимозависимости дисметаболических и алиментарно-токсических механизмов), и индивидуализирует подходы к диагностическим стандартам и терапевтическим мероприятиям при различных клинических вариантах МАЗБП-ассоциированной коморбидности [2, 4, 16, 17, 19].

Вирус гепатита С, под воздействием которого происходит изменение функционирования печени, изменяет естественную гепатокиновую и цитокиновую регуляцию, что способствует формированию системных проявлений заболеваний печени: кожных проявлений, изменений

костной системы, патологии системы кровообращения, приводит к ожирению, формированию гепаторенального синдрома, провоцирует формирование воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, вызывает психологические и когнитивные расстройства, снижение остроты зрения [20] (рис. 3).

Смешанная криоглобулинемия является частым ВПП хронической инфекции ВГС. Частота определения криоглобулинов среди инфицированных ВГС людей достигает 70%, однако клинические проявления криоглобулинемии развиваются не чаще, чем у 15 % из них [22–24].

Немаловажным является состав различных типов криоглобулина. Криоглобулин I типа состоит из моноклональных иммуноглобулинов (обычно IgM). Криоглобулины II типа состоят из комплексов моноклональных иммуноглобулинов с активностью ревматоидного фактора (RF) (обычно IgM) и связанного поликлонального иммуноглобулина (обычно IgG). Криоглобулины III типа состоят из комплексов поликлональных иммуноглобулинов с RF-активностью (обычно IgM) и связанного поликлонального иммуноглобулина (обычно IgG) [24]. Состав криоглобулинов отражается на клинических проявлениях заболевания. Так, криоглобулины I типа чаще выявляются при клинических проявлениях в виде патологии суставов, кожи, когнитивных расстройств, нарушений зрения и слуха, тогда как заболевания крови встречаются при всех видах криоглобулинемии [25].

Патогенетический механизм лимфопролиферативных и аутоиммунных расстройств при хронической инфекции ВГС включает в себя как иммунные звенья патогенеза, так и генетические aberrации и сосудистые механизмы воспаления и гиперкоагуляции [26]. Важным фактом влияния ВГС на генез гепатоцеллюлярной карциномы является то, что вызванная ВГС инициация онкогенеза не прекращается после успешного лечения прямыми противовирусными препаратами. Сохраняется персистенция онкогенеза, сохраняется эпигенетическая сигнатура и остается экспрессия генов онкогенеза, что отражает прогрессию развития гепатоцеллюлярной карциномы даже после успешной противовирусной терапии [27].

Воздействие инфекции ВГС на систему кровообращения

Связь хронической инфекции ВГС с развитием сердечно-сосудистой патологии обусловлена наличием единых звеньев патогенеза, которые приводят к формированию атеросклероза. Важными составляющими патогенеза развития атеросклероза при инфекции ВГС являются стеатоз печени, оксидативный стресс, инсулинорезистентность, влияние провоспалительных цитокинов и криоглобулинов, а также персистенция и репликация ВГС в атеросклеротической бляшке [28] (рис. 4).

Для ХВГ характерно формирование эндотелиальной дисфункции периферических артерий, которая выявляется у 64,2% пациентов, страдающих ХВГ, и у 76% пациентов

с вирусными циррозами печени. При этом проявления эндотелиальной дисфункции у больных ХВГ приводят к дилатации воротной и селезеночной вен, снижению усредненной по времени средней скорости кровотока в селезеночной вене, росту линейной скорости и объемной скорости кровотока по селезеночной артерии, уменьшению объемного кровотока по общей печеночной артерии.

У пациентов, страдающих вирусными циррозами печени, отмечаются расширение диаметров воротной и селезеночной вен, уменьшение линейных скоростей кровотока в них, дилатация общей печеночной, селезеночной артерий, чревного ствола, повышение объемного кровотока по селезеночной артерии, вене и чревному стволу. При хронических заболеваниях печени вирусной этиологии изменения гемодинамики связаны с иммунологическими нарушениями. Так, хронические заболевания печени вирусной этиологии характеризуются увеличением количества и активности Т-лимфоцитов, которые в свою очередь приводят к увеличению продукции фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , интерлейкина 2 и 4. Под воздействием увеличения указанных цитокинов формируется ремоделирование миокарда [29]. При достижении устойчивого вирусного ответа (УВО) снижается риск сердечно-сосудистых осложнений (рис. 5).

Воздействие ВГС на эндокринную систему

Сахарный диабет 2-го типа и иммуно-опосредованное поражение щитовидной железы встречаются у большого числа пациентов, инфицированных ВГС. ВГС реализует воспалительный процесс путем повышения экспрессии и секреции генов CXCL10 в щитовидной железе и β -клетках поджелудочной железы. CXCL10 путем воздействия на Th1-лимфоциты приводит к увеличению продукции интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α что способствует поддержанию воспалительного процесса. С другой стороны, эти провоспалительные цитокины индуцируют секрецию CXCL10 β -клетками поджелудочной железы и тироцитами, что таким образом взаимозависимо усиливает иммунный ответ. В результате реализации вышеуказанных патологических звеньев приводит к аутоиммунным нарушениям в поджелудочной и щитовидной железах у генетически предрасположенных субъектов [11].

Большинство исследований показали, что люди, страдающие хроническим ВГС, более склонны к развитию сахарного диабета 2-го типа по сравнению со здоровыми индивидуумами (по данным ВОЗ, в мире 170 млн людей инфицированы вирусом С, а 347 млн страдают сахарным диабетом) и имеют прогностические неблагоприятные риски, включая снижение уровня устойчивого вирусологического ответа, прогрессированием фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [30]. Поэтому особенно важно у данной категории пациентов достижение УВО, что позволит уменьшить риски нарушений углеводного обмена.

Хронические вирусные заболевания печени обращают на себя внимание характерными особенностями

клинической картины заболевания: нарушения цитоархитектоники печени и формирование цирроза вирусной этиологии приводит к формированию асцита, энцефалопатии, воздействие алкоголя приводит к неврологическим нарушениям, влияние ВГС к формированию ВПП приводит к формированию сахарного диабета 2-го типа, системными признаками заболевания являются повышенная утомляемость, депрессия, нарушения сна, нарушение когнитивных функций. Также стоит помнить о побочных эффектах проводимой терапии: гинекомастия на фоне применения спиронолактона, побочные эффекты терапии стероидами [31].

Вirus гепатита С формирует как печеночные, так и ВПП заболевания. К собственно печеночным относятся стеатоз, фиброз и цирроз печени, а также формирование гепатоцеллюлярной карциномы. При этом как под воздействием самого вируса, так и вследствие формирования печеночных проявлений заболевания (таких как стеатоз печени) формируются ВПП: нарушения липидного обмена, инсулинорезистентность, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Эффективная противовирусная терапия, приводящая к устойчивому вирусологическому ответу, снижает фиброзирование,



Рис. 4. Связь хронической инфекции вируса гепатита С (ВГС) с развитием атеросклероза

Fig. 4. Association of chronic HCV (hepatitis C virus) infection with the development of atherosclerosis

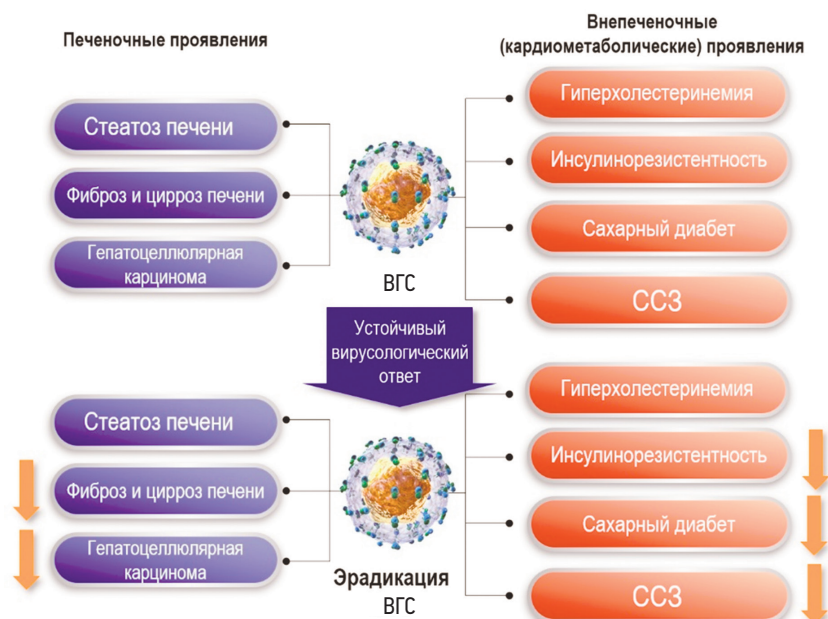


Рис. 5. Влияние устойчивого вирусологического ответа на печеночные и внепеченочные (кардиометаболические) проявления, связанные с инфекцией вируса гепатита С (ВГС)

Fig. 5. Impact of sustained virologic response on hepatic and extrahepatic (cardiometabolic) manifestations associated with HCV infection

цирротические изменения, гепатоцеллюлярную карциному. Вместе с этим уменьшаются кардиометаболические нарушения (инсулинорезистентность, сахарный диабет, дислипидемия и сердечно-сосудистые заболевания) [32].

Таким образом, поражение печени и органов и тканей организма (лимфатическая ткань, почки, поджелудочная железа, миокард, сосуды) под воздействием ВГС следует рассматривать в триединстве собственно цитопатического действия вируса (иммунные и воспалительные изменения печеночной и внепеченочной локализации), формирования метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена, развитие сахарного диабета 2-го типа) и нарушения гепатокиновой/цитокиновой регуляции (поражение кожи, костной системы, системы кровообращения, нарушения углеводного и липидного обмена, приводящие к ожирению, формированию гепато-ренального синдрома, участие в механизмах развития воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, приводит к психологическим и когнитивным расстройствам, а также к офтальмологическим нарушениям), что в конечном итоге способствует формированию системных проявлений заболевания, так называемых внепеченочных клинических признаков.

Мультидисциплинарный подход в лечении хронической инфекции ВГС

Лечение хронической инфекции ВГС должно быть комплексным и включать противовирусную терапию, терапию МАЖБП и терапию ВПП заболевания. Именно комплексное терапевтическое воздействие на ХГС, учитывающее каждую сферу патогенетических процессов, будет обеспечивать оптимальный лечебный результат.

Современная противовирусная терапия при ХГС предполагает применение безинтерфероновых схем для всех генотипов вируса гепатита С. Возможности противовирусной терапии при коморбидных состояниях ранее были ограничены. С появлением новых препаратов, комбинации пегилированного интерферона (пег-ИФН) с рибавирином (РБВ), показали свою эффективность УВО до 95%. После официальной регистрации безинтерфероновых схем лечения (комбинация препаратов даклатасвир и асунапревир) в 2015 г. оценка эффективности и частота достижения УВО их составила 90%, без выраженных нежелательных явлений. Сочетание даклатасвира с асунапревиром и софосбувиром показало их высокую эффективность при лечении больных с ранее неблагоприятными прогнозами. Противовирусная терапия гепатита С претерпела закономерные изменения, которые привели к появлению современных пероральных прямых противовирусных препаратов с эффективностью выше 95% [32]. Рекомендации по НАЖБП от 2021 г. включают необходимость применения гепатопротекторных средств, коррекции образа жизни и дисбиоза кишечника [33] (рис. 6).

В основе базисной иммуносупрессивной терапии при многообразии внепеченочных маркеров иммунного воспаления находятся глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон), которые подавляют синтез цитокинов. Наиболее обсуждаемыми вопросами остаются дозы препаратов и продолжительность терапии. Установлен клинический эффект при назначении метилпреднизолона от 0,5 г/сут до 1 г/сут с переходом на преднизолон 1 мг/кг/сут. На основании рекомендации EASL, которые были разработаны по результатам рандомизированного контролируемого исследования, было установлено, что для достижения снижения иммуновоспалительных реакций как альтернатива преднизолону целесообразно применение будесонида 9 мг/сут [34].

С целью уменьшения антипролиферативной активности, повышения иммуносупрессии и уменьшения осложнений кортикостероидов целесообразно включить в терапию метотрексат. Помимо этого, в рамках безинтерфероновой терапии имеется значительное количество оптимальных режимов лечения, применяющихся на различных стадиях фиброза [35].

При лечении криоглобулинемического васкулита высокой и средней активности целесообразно применение плазмафереза. Эффективнее всего на фоне плазмафереза купируются кожные проявления инфекции ВГС, тогда как полинейропатия традиционно устойчива к такой терапии [34].

В качестве перспективных схем лечения рассматривают биологическую терапию (блокаторы фактора некроза опухоли, ритуксимаб). Данных по эффективности и безопасности таргетных препаратов, основанных на клинических данных, недостаточно, а их использование основано на знаниях о повреждающих механизмах цитокинов на паренхиму печени. Продолжительность иммуносупрессии не определена и остается в рамках компетенции каждого конкретного специалиста. Биохимические и серологические показатели крови в данном случае не могут быть критерием ремиссии. Только после выполнения биопсии печени и получения гистологического заключения о ремиссии специалист может рекомендовать снижение доз иммуносупрессивной терапии.

Для достижения иммуновоспалительной ремиссии применяют противоопухолевые препараты — антрациклиновые антибиотики (даунорубомицин, доксорубоцин, идарубицин, эпирубицин, карминомицин, митоксантрон и др.). Их применение как противоопухолевых препаратов с антипролиферативным незначительным иммуносупрессивным действием основано на связи с нуклеиновыми кислотами и белками дезоксирибонуклеиновой кислоты, что нарушает их репликацию и приводит к нарушению белкового синтеза. Применение этих препаратов рассматривается при агрессивных формах В-клеточной неходжкинской лимфомы с действием. Препараты, блокирующие синтез цитокинов, можно использовать при внепеченочных иммуновоспалительных процессах, с учетом их блокирующего действия



Рис. 6. Методы терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП)

Fig. 6. Methods of therapy for metabolic-associated fatty liver disease



Рис. 7. Современная парадигма лечения вирусного гепатита — мультидисциплинарный подход

Fig. 7. Modern paradigm of viral hepatitis treatment—multidisciplinary approach

на синтез цитокинов, которые играют ключевую роль в патогенетических механизмах развития иммуновоспалительных реакций при ВГС [34].

К наиболее часто используемым таргетным препаратам относятся: моноклональные антитела (ритуксимаб, инфлисимаб), ингибиторы протеинкиназ (такролимус, mTOR-ингибиторы: рапамицин). Таргетные препараты разделяются на 2 группы:

1) действующие на пути ее передачи в клетке. При воздействии цитокинов на клетку вызывают ее дисрегуляцию. Препараты с подобным механизмом действия: такролимус, рапамицин, эверолимус;

2) действующие на фенотип пораженной клетки. При данном типе поражения применяются моноклональные антитела, которые имеют цитотоксическое действие на поврежденные клетки. Их применение целесообразно при лимфопролиферативных заболеваниях [34].

Таким образом, хронические вирусные заболевания печени характеризуются частыми клиническими признаками ВПП, связанными с особенностями гепатотропных вирусов и прежде всего ВГС. Влияние ВГС на органы и системы организма обусловлено прямым воздействием вируса, патогенетически обусловленным развитием стеатоза/стеатогепатита, нарушением системной регуляции гепатокинов и цитокинов. Лечение хронической инфекции, вызванной

ВГС, должно быть комплексным и включать противовирусную терапию, терапию МАЖБП и терапию внепеченочных проявлений заболевания (рис. 7).

Противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия позволяет предотвратить развитие не только «печеночных», но и многих «внепеченочных» осложнений ХГС. Наличие сопутствующей патологии значительно ухудшает самостоятельное течение хронической инфекции, вызванной ВГС, тогда как, с другой стороны, ХГС усиливает клинические проявления коморбидной патологии. Применение пероральных прямых противовирусных препаратов дает возможность эффективного контроля над уровнем ВГС, но при этом устойчивый вирусологический ответ не гарантирует (особенно при полиморбидных состояниях) прекращения процесса прогрессирования заболевания печени (стеатогенеза и фиброза).

Следовательно, пациентам, страдающим ХГС, требуется как скорейшее начало противовирусной терапии пероральными прямыми противовирусными препаратами, так и обязательное применение комплексного патогенетического терапевтического подхода, с целью снижения рисков прогрессирования заболевания печени и клинических стигм внепеченочных проявлений заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hanafiah K.M., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence // *Hepatology*. 2013. Vol. 57, No. 4. P. 1333–1342. DOI: 10.1002/hep.26141
2. Cacoub P., Rosenthal E. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers // *Lupus*. 2015. Vol. 24, No. 4–5. P. 469–482. DOI: 10.1177/0961203314556140
3. Чернов В.С., Козлов К.В., Патлуков Е.П., Кузнецов П.Л. Хронический гепатит С: обзор современной литературы // *Уральский медицинский журнал*. 2019. № 9. С. 85–93. DOI: 10.25694/URMJ.2019.09.16
4. Жданов К.В., Яременко М.В., Козлов К.В., и др. Неинвазивная диагностика фиброза печени у больных хроническим гепатитом С и абдоминальным ожирением // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 1. С. 40–47. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-1-40-47
5. Simmonds P., Bukh J., Combet C., et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes // *Hepatology*. 2005. Vol. 42, No. 4. P. 962–973. DOI: 10.1002/hep.20819
6. Калинина О.В. Вирус гепатита С: механизмы изменчивости, классификация, эволюция // *Вопросы вирусологии*. 2015. Т. 60, № 5. С. 5–10.
7. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection // *J Gastrointest Liver Dis*. 2007. Vol. 16, No. 1. P. 65.
8. Крюков Е.В., Поп В.П., Рукавицын О.А. Особенности гематологических нарушений у пациентов при хронической HCV-инфекции и подходы к лечению // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 7, № 3. С. 95–101. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-13014
9. Крюков Е.В., Поп В.П., Рукавицын О.А. Влияние вирусов гепатитов на лимфоидную ткань и современные возможности терапии вирус-ассоциированных лимфом // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017. № 6. С. 53–61. DOI: 10.24411/2305-3496-2017-00005
10. Jukić L.V., Kralj D. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. In: Smolic M., Vcev A., Wu G.Y., editors. *Update on Hepatitis C*. London: IntechOpen, 2017. DOI: 10.5772/intechopen.70728
11. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D., et 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 Hepatol*. 2015. Vol. 7, No. 3. P. 327–343. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.327
12. Cacoub P., Desbois A.C., Isnard-Bagnis C., et al. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: time for reappraisal // *J Hepatol*. 2016. Vol. 65, No. 1. P. S82–S94. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.011
13. Kuna L., Jakab J., Smolic R., et al. HCV Extrahepatic Manifestations // *J Clin Transl Hepatol*. 2019. Vol. 7, No. 2. P. 172–182. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00049
14. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Shirokova E. Immune disorders and rheumatologic manifestations of viral hepatitis // *World J Gastroenterol*. 2021. Vol. 27, No. 18. P. 2073–2089. DOI: 10.3748/wjg.v27.i18.2073
15. Adinolfi L.E., Rinaldi L., Guerrera B., et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations // *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17, No. 6. P. 803. DOI: 10.3390/ijms17060803
16. Fouad Y., Waked I., Bollipo S., et al. What's in a name? Renaming NAFLD to MAFLD // *Liver International*. 2020. Vol. 40, No. 6. P. 1254–1261. DOI: 10.1111/liv.14478
17. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, No. 7. P. 1999–2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
18. Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23, No. 47. P. 8263–8276. DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263
19. Жданов К.В., Карякин С.С., Козлов К.В., и др. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. Основные аспекты патогенеза. Основные аспекты патогенеза // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018. № 1. С. 216–221. DOI: 10.17816/brmma12326
20. Wang F., So K.-F., Xiao J., Wang H. Organ-organ communication: The liver's perspective // *Theranostics*. 2021. Vol. 11, No. 7. P. 3317–3330. DOI: 10.7150/thno.55795
21. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia // *N Engl J Med*. 1992. Vol. 327. P. 1490–1495. DOI: 10.1056/NEJM199211193272104
22. Misiani R., Bellavita P., Fenili D., et al. Hepatitis C Virus Infection in Patients with Essential Mixed Cryoglobulinemia // *Ann Intern Med*. 1992. Vol. 117, No. 7. P. 573–577. DOI: 10.7326/0003-4819-117-7-573
23. Ferri C., Ramos-Casals M., Zignego A.L., et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement // *Autoimmun Rev*. 2016. Vol. 15, No. 12. P. 1145–1160. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.006
24. Damoiseaux J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome // *Autoimmun Rev*. 2014. Vol. 13, No. 4–5. P. 359–362. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.027
25. Muchtar E., Magen H., Gertz M.A. How I treat cryoglobulinemia // *Blood*. 2017. Vol. 129, No. 3. P. 289–298. DOI: 10.1182/blood-2016-09-719773
26. Dammaco F., Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369. P. 1035–1045. DOI: 10.1056/NEJMra1208642
27. Perez S., Kaspi A., Domovitz T., et al. Hepatitis C virus leaves an epigenetic signature post cure of infection by direct-acting antivirals // *PLoS Genetics*. 2019. Vol. 15, No. 6. ID e1008181. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008181
28. Adinolfi L.E., Zampino R., Restivo L., et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, No. 13. P. 3410. DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3410
29. Морозова Т.С. Клинико-патогенетические подходы к прогнозированию кардиоваскулярных осложнений у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2021. 50 с.
30. Alavi M., Law M.G., Valerio H., et al. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia // *J Hepatol*. 2019. Т. 71, No. 2. P. 281–288. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.014

31. Shengir M., Elgara M., Sebastiani G. Metabolic and cardiovascular complications after virological cure in hepatitis C: What awaits beyond // *World J Gastroenterol*. 2021. Vol. 27, No. 17. P. 1959–1972. DOI: 10.3748/wjg.v27.i17.1959
32. Manns M.P., Buti M., Gane E., et al. Hepatitis C virus infection // *Nature Reviews Disease Primers*. 2017. Vol. 3. ID 17006. DOI: 10.1038/nrdp.2017.6
33. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия //

- Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Т. 1, № 1. С. 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
34. Frosi A. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Infection. In: Rodrigo L., Martins I., Guo X., Qi X., editors. *Advances in Hepatology*. London: IntechOpen, 2021. DOI: 10.5772/intechopen.95995
35. Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Жабров С.С. Реальная клиническая практика и ближайшие перспективы безинтерфероновой терапии пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1) // *Инфекционные болезни*. 2018. Т. 16, № 2. С. 98–103. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-98-10

REFERENCES

1. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–1342. DOI: 10.1002/hep.26141
2. Cacoub P, Rosenthal E. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. *Lupus*. 2015;24(4–5):469–482. DOI: 10.1177/0961203314556140
3. Chernov VS, Kozlov KV, Paltusov EP, Kuznetsov PL. Chronic hepatitis c: a review of the current literature. *Ural Medical Journal*. 2019. № 9. С. 85–93. (In Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2019.09.16
4. Zhdanov KV, Yaremenko MV, Kozlov KV, et al. Non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with CHC and obesity. *Journal Infectology*. 2020;12(1):40–47. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-1-40-47
5. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962–973. DOI: 10.1002/hep.20819
6. Kalinina OV. Hepatitis C virus: variability mechanisms, classification, evolution. *Problems of Virology*. 2015;60(5):5–10. (In Russ.).
7. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(1):65.
8. Kryukov EV, Pop VP, Rukavitsyn OA. Hematological disorders in patients with chronic hepatitis c and approaches to the treatment. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;(3):95–101. (In Russ.). DOI: 10.24411/2305-3496-2018-13014
9. Kryukov EV, Pop VP, Rukavitsyn OA. Interactions between hepatitis viruses and lymphoid tissue; modern possibilities of treatment of virus-associated lymphomas. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(6):53–61. (In Russ.). DOI: 10.24411/2305-3496-2017-00005
10. Jukić LV, Kralj D. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. In: Smolic M, Vcev A, Wu GY, editors. *Update on Hepatitis C*. London: IntechOpen; 2017. DOI: 10.5772/intechopen.70728
11. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et 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 Hepatol*. 2015;7(3):327–343. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.327
12. Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C, et al. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: time for reappraisal. *J Hepatol*. 2016;65(1):S82–S94. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.011
13. Kuna L, Jakab J, Smolic R, et al. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(2):172–182. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00049
14. Maslennikov R, Ivashkin V, Efremova I, Shirokova E. Immune disorders and rheumatologic manifestations of viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(18):2073–2089. DOI: 10.3748/wjg.v27.i18.2073
15. Adinolfi LE, Rinaldi L, Guerrera B, et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):803. DOI: 10.3390/ijms17060803
16. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What's in a name? Renaming NAFLD to MAFLD. *Liver International*. 2020;40(6):1254–1261. DOI: 10.1111/liv.14478
17. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
18. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263–8276. DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263
19. Zhdanov KV, Karyakin SS, Kozlov KV, et al. Chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. Main aspects of pathogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;20(1):216–221. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma12326
20. Wang F, So K-F, Xiao J, Wang H. Organ-organ communication: The liver's perspective. *Theranostics*. 2021;11(7):3317–3330. DOI: 10.7150/thno.55795
21. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992;327:1490–1495. DOI: 10.1056/NEJM199211193272104
22. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Hepatitis C Virus Infection in Patients with Essential Mixed Cryoglobulinemia. *Ann Intern Med*. 1992;117(7):573–577. DOI: 10.7326/0003-4819-117-7-573
23. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1145–1160. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.006
24. Damoiseaux J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):359–362. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.027
25. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129(3):289–298. DOI: 10.1182/blood-2016-09-719773
26. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:1035–1045. DOI: 10.1056/NEJMra1208642

27. Perez S, Kaspi A, Domovitz T, et al. Hepatitis C virus leaves an epigenetic signature post cure of infection by direct-acting antivirals. *PLoS Genetics*. 2019;15(6):e1008181. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008181
28. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3410. DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3410
29. Morozova TS. *Kliniko-patogeneticheskie podkhody k prognozirovaniyu kardiovaskulyarnykh oslozhnenii u patsientov s khronicheskimi virusnymi zabolevaniyami pecheni* [dissertation abstract]. Yekaterinburg, 2021. 50 p. (In Russ.).
30. Alavi M, Law MG, Valerio H, et al. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia. *J Hepatol*. 2019;71(2):281–288. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.014
31. Shengir M, Elgara M, Sebastiani G. Metabolic and cardiovascular complications after virological cure in hepatitis C: What awaits beyond. *World J Gastroenterol*. 2021;27(17):1959–1972. DOI: 10.3748/wjg.v27.i17.1959
32. Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17006. DOI: 10.1038/nrdp.2017.6
33. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. *Guidelines for therapists, third version. Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
34. Frosi A. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Infection. In: Rodrigo L, Martins I, Guo X, Qi X, editors. *Advances in Hepatology*. London: IntechOpen, 2021. DOI: 10.5772/intechopen.95995
35. Zhdanov KV, Kozlov KV, Sukachev VS, Zhabrov SS. Real-world clinical practice and future prospects of interferon-free therapy in patients with chronic hepatitis C (genotype 1). *Infectious Diseases*. 2018;16(2):98–103. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-98-10

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Дмитриевич Соболев**, преподаватель;
e-mail: sobolevmeda@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1908-7954;
eLibrary SPIN: 3831-6584

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867;
Researcher Id: AAO-9491-2020; eLibrary SPIN: 3900-3441

Дмитрий Викторович Черкашин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru;
ORCID: 0000-0009-1363-6860; eLibrary SPIN: 2781-9507

Владимир Владимирович Салухов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: vlasaluk@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-1851-0941; eLibrary SPIN: 4531-6011

Константин Витальевич Матюшенко, кандидат медицинских наук; e-mail: kvmat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7399-3694;
eLibrary SPIN: 8656-9671

Николай Николаевич Щербина, кандидат медицинских наук; e-mail: n.shcherbina@list.ru; ORCID: 0000-0003-4550-1514

AUTHORS INFO

***Alexey D. Sobolev**, teacher; e-mail: sobolevmeda@rambler.ru;
ORCID: 0000-0003-1908-7954; eLibrary SPIN: 3831-6584

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936;
SCOPUS: 57208311867; Researcher Id: AAO-9491-2020;
eLibrary SPIN: 3900-3441

Dmitry V. Cherkashin, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860;
eLibrary SPIN: 2781-9507

Vladimir V. Saluhov, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941;
eLibrary SPIN: 4531-6011

Konstantin V. Matyushenko, candidate of medical sciences;
e-mail: kvmat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7399-3694;
eLibrary SPIN: 8656-9671

Nikolaj N. Shcherbina, candidate of medical sciences;
e-mail: n.shcherbina@list.ru; ORCID: 0000-0003-4550-1514

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author