

УДК 616.005:616.36-022.6:616.36-002.2

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-53-63>

## ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВГС- И ВГС/ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

© <sup>1</sup>Н. В. Дунаева\*, <sup>2</sup>М. Ю. Первакова, <sup>2</sup>А. В. Мазинг, <sup>2</sup>С. В. Лапин<sup>1</sup>Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Россия

**Цель:** изучить встречаемость и факторы риска развития внепеченочных проявлений — артралгий, кожных проявлений васкулита, полиневропатии, ксерофтальмии, синдрома Рейно, хронической болезни почек (ХБП) у больных хронической ВГС-инфекцией и ВГС/ВИЧ-ко-инфекцией.

**Материалы и методы.** В выборочное исследование был включен 331 пациент: 254 человека с ВГС, 77 — с ВГС/ВИЧ.

**Результаты.** Какое-либо из изученных внепеченочных проявлений выявлено у 50% больных ВГС и 70% больных ВГС/ВИЧ,  $p=0,002$ . Наиболее часто у пациентов с ВГС и ВГС/ВИЧ встречались поражения суставов (42% против 46%,  $p=0,563$ ), кожные высыпания (20% против 25%,  $p=0,345$ ), полиневропатия (13% против 17%,  $p=0,441$ ), ХБП (11% против 35%,  $p<0,001$ ), реже синдром Рейно (3% против 8%,  $p=0,076$ ) и ксерофтальмия (5% против 4%,  $p=0,661$ ). Построение логистической регрессионной модели выявило значимую связь развития одного и более изученных внепеченочных проявлений у больных хронической ВГС-инфекцией с криоглобулинемией ( $p<0,001$ ), наличием ВИЧ-инфекции ( $p<0,001$ ) и возрастом ( $p=0,007$ ). Однако построение аналогичных моделей для каждого из изученных проявлений выявило значимое влияние ВИЧ-инфекции только на развитие ХБП ( $p<0,001$ ), в то время как наличие криоглобулинемии являлось значимым фактором риска для каждого из изученных проявлений, за исключением ксерофтальмии.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте встречаемости внепеченочных проявлений у больных хронической ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекцией, значимой роли ко-инфицирования ВИЧ для развития ХБП и роли криоглобулинемии в развитии всех изученных внепеченочных проявлений, кроме ксерофтальмии.

**Ключевые слова:** криоглобулинемия, внепеченочные проявления, хронический гепатит С, ВИЧ

\*Контакт: Дунаева Наталья Викторовна, [nvch@mail.ru](mailto:nvch@mail.ru)

## INCIDENCE AND RISK FACTORS OF EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HCV AND HCV/HIV INFECTION

© <sup>1</sup>N. V. Dunaeva\*, <sup>2</sup>M. Yu. Pervakova, <sup>2</sup>A. S. Mazing, <sup>2</sup>S. V. Lapin<sup>1</sup>Centers for AIDS and Other Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

**Purpose.** To study the incidence and risk factors for the development of extrahepatic manifestations like arthralgias, cutaneous manifestations of vasculitis, polyneuropathy, xerophthalmia, Raynaud's syndrome, chronic kidney disease (CKD) in patients with chronic HCV infection, and HCV/HIV co-infection.

**Materials and methods.** The cohort study included 331 patients: 254 people with HCV, 77 — with HCV/HIV.

**Results.** Extrahepatic manifestations were detected in 50% of HCV patients and 70% of HCV/HIV patients ( $p=0,002$ ). Among patients with HCV and HCV/HIV the most common were joint lesions (42% vs 46%,  $p=0,563$ ), skin rashes (20% vs 25%,  $p=0,345$ ), polyneuropathy (13% vs 17%,  $p=0,441$ ), CKD (11% vs 35%,  $p<0,001$ ), less often Raynaud's syndrome (3% vs 8%,  $p=0,076$ ) and xerophthalmia (5% vs 4%,  $p=0,661$ ). The logistic regression model revealed a significant relationship between the development of one or more extrahepatic manifestations in patients with chronic HCV infection with cryoglobulinemia ( $p<0,001$ ), the presence of HIV infection ( $p<0,001$ ), and age ( $p=0,007$ ). However, logistic regression models tested for each of the studied manifestations revealed a significant effect of HIV infection only on the development of CKD ( $p<0,001$ ), while cryoglobulinemia possessed significant risk factors for each of the manifestations, except xerophthalmia.

*Conclusion.* The data obtained indicate a high incidence of extrahepatic manifestations in patients with chronic HCV and HCV/HIV infection, also a significant role of HIV co-infection for the development of CKD, and the role of cryoglobulinemia in the development of extrahepatic manifestations, except xerophthalmia.

**Key words:** cryoglobulinemia, extrahepatic manifestations, chronic hepatitis C, HIV

\*Contact: *Dunaeva Natalia Viktorovna, nvch@mail.ru*

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Дунаева Н.В., Первакова М.Ю., Мазинг А.В., Лапин С.В. Частота встречаемости и факторы риска развития внепеченочных проявлений у пациентов с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 4. С. 53–63, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-53-63>.

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Dunaeva N.V., Pervakova M.Yu., Mazing A.S., S.V.Lapin Incidence and risk factors of extrahepatic manifestations in patients with chronic HCV and HCV/HIV infection // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021. Vol. 13, No. 4. P. 53–63, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-4-53-63>.

**Введение.** Вирус гепатита С (ВГС) был выделен в 1989 г. группой ученых во главе с М. Houghton и Q. Shoo [1]. Связь ВГС с различными внепеченочными проявлениями стала обсуждаться практически сразу после открытия вируса [2–6]. Одно из первых крупных многоцентровых когортных исследований, проведенное в 1999 г. и включавшее 1614 пациентов с хронической ВГС-инфекцией, показало, что как минимум одно из изученных внепеченочных проявлений может быть обнаружено у 74% больных хроническим гепатитом С [7]. Истинная частота внепеченочных манифестаций не установлена до сих пор в связи с тем, что спектр проявлений, связанных с ВГС, постоянно расширяется; проводимые исследования различаются по дизайну, зачастую не включают все имеющиеся у больных проявления. Эпидемиологические данные, касающиеся отдельных внепеченочных клинических проявлений, также сильно разнятся. Наиболее часто у пациентов с хронической ВГС-инфекцией описывают артралгии, периферическую полинейропатию, кожные высыпания, миалгии, «сухой» синдром [7–9]. Среди лабораторных отклонений лидирующие позиции занимает криоглобулинемия [5, 7–9] — патологическое состояние, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные к холодовой преципитации [10]. К настоящему моменту недостаточно изучен вопрос вклада вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в частоту встречаемости наиболее распространенных внепеченочных проявлений ВГС-инфекции у ко-инфицированных ВГС/ВИЧ.

**Целью данного исследования** было изучение встречаемости и факторов риска развития внепеченочных проявлений, таких как артралгии,

кожные проявления васкулита, полиневропатии, ксерофтальмии, синдром Рейно и хроническая болезнь почек (ХБП), у больных хронической ВГС-инфекцией и ВГС/ВИЧ-ко-инфекцией.

**Материалы и методы.** В выборочное исследование был включен 331 пациент, наблюдаемый в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Санкт-Петербург) по поводу хронической ВГС или ВГС/ВИЧ-инфекции: 254 человека с ВГС, 77 — с ВГС/ВИЧ.

Все включенные в исследование пациенты были обследованы на наличие криоглобулинемии, не имели клинико-лабораторных признаков гепатитов В или D, верифицированных на момент включения в исследование аутоиммунных или онкологических патологий, сахарного диабета, текущего микобактериального процесса или иных оппортунистических инфекций (требующих приема специфической терапии), не злоупотребляли алкоголем, не получали противовирусной терапии ХГС до включения в исследование. Диагноз «хроническая болезнь почек» устанавливали в соответствии с национальными клиническими рекомендациями [11] и рекомендациями KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease [12].

Анализировали следующие параметры: возраст на момент включения в исследование, пол, длительность течения ВГС и ВИЧ-инфекции (от момента постановки диагноза), генотип ВГС, количество ВГС и/или ВИЧ в плазме крови (вирусную нагрузку), стадию патологического процесса в ткани печени по Metavir, прием антиретровирусной терапии (АРВТ), концентрацию общего

билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамил-транспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови, наличие криоглобулинов и уровень криокрита (криокрит — отношение объема криопреципитата к общему объему сыворотки), количество ревматоидного фактора (РФ), наличие васкулита кожных покровов, артралгий, полиневропатии, ксерофтальмии, синдрома Рейно, признаки ХБП.

Васкулит кожных покровов выявляли путем осмотра. Для выявления периферической полиневропатии пациентов осматривал невролог; при подозрении на наличие полиневропатии рекомендовалось выполнение стимуляционной электронейромиографии. Ксерофтальмию оценивали на основании осмотра офтальмолога и проведения пробы Ширмера без предварительной анестезии. Синдром Рейно выявляли на основании холодной пробы. Признаки ХБП выявляли на основании показателей общего анализа мочи, расчетной скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ 2009 [13], данным ультразвукографического исследования почек, данным нефробиопсии в случаях ее выполнения).

Всем пациентам проводили общепринятое клиническое обследование, определение наличия антител (НВsAg, НВсogAb, НCVAb, HDVAb), исследование РНК вируса гепатита С. Стадию фиброза печени оценивали по Metavir (методом чрескожной биопсии печени или фиброэластографии на аппарате FibroScan<sup>®</sup> 502 (Echosens, Франция)). Полуколичественное визуальное определение наличия криоглобулинов в сыворотке крови выполняли по методике, оптимизированной для условий клинико-диагностических лабораторий [14]. Детекцию РФ проводили с использованием количественного турбидиметрического теста (Biosystems S.A., Испания).

Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организации, одобрены локальным этическим комитетом. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие, составленное в соответствии со статьями 13, 19, 20, 22 Федерального закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ в действующих на момент подписания согласия редакциях.

Первичные данные обрабатывали с использованием программы SPSS 26.0. Проверку закона рас-

пределения проводили при помощи теста Колмогорова–Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также тест Шапиро–Уилка. В связи с тем, что распределения отличались от нормального, характеристики выборок представлены в виде медианы [25%; 75%]. Анализ качественных переменных проводили с использованием критерия  $\chi^2$ , двустороннего точного критерия Фишера для таблиц 2×2. Анализ количественных переменных проводили U-критерием Манна–Уитни для независимых выборок. Для выявления факторов риска наличия внепеченочных проявлений (поражение суставов, и/или кожные высыпания, и/или полиневропатия и/или синдром Рейно, и/или ксерофтальмия, и/или ХБП) и каждого из проявлений в отдельности применяли множественный пошаговый логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров, в котором в качестве независимых переменных исследовали пол, возраст, наличие ВИЧ-инфекции, предположительную длительность инфицирования ВГС (годы), наличие сформированной цирротической трансформации печени, повышение уровня АлАТ, повышение уровня билирубина, наличие криоглобулинемии. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

**Результаты и их обсуждение. Характеристика включенных в исследование пациентов.** Включенные в исследование пациенты были в основном молодого и среднего возраста (медиана [25%; 75%] — 43 [36; 54] года), женского пола (53%), инфицированные ВГС от 1 до 44 лет назад (медиана [25%; 75%] — 8 [3; 17] лет). Характеристика общей группы включенных в исследование больных и сравнение групп пациентов с хронической ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекцией представлены в табл. 1.

Большая часть включенных в исследование пациентов отмечала проявления астеновегетативного синдрома, в виде разной степени выраженности слабости (69%) и снижения работоспособности (48%); причем среди микст-инфицированных проявления астеновегетативного синдрома встречались статистически значимо чаще: слабость 91% (70; 77) против 63% (158; 254),  $\chi^2=22,388$ ,  $p<0,001$ ; снижение работоспособности — 61% (47; 77) против 44% (110; 254),  $\chi^2=7,148$ ,  $p=0,008$ .

Результаты лабораторных и инструментальных методов обследования показали, что включенные в исследование пациенты были преимущественно

Демографические и эпидемиологические показатели (n=331)

Таблица 1

Demographic and epidemiological indicators (n=331)

Table 1

Клинический признак	Общая группа (n=331)	ВГС (n=254)	ВГС/ВИЧ (n=77)	p-value между ВГС и ВГС/ВИЧ
Возраст, медиана [25%; 75%], годы мин. – макс., годы	43 [36; 54] 18–78	45 [35; 55] 18–78	41 [37; 48] 29–63	0,261
Пол, женщины, % (абс. число)	53 (176)	56 (143)	43 (33)	$\chi^2=4,288$ , <b>p=0,038</b>
Предположительный срок инфицирования ВГС, медиана [25%; 75%], годы мин. – макс., годы	8 [3; 17] 1–44	7 [2; 16] 1–44	13 [8; 17] 1–23	<b>p&lt;0,001</b>
Наличие наркотизации в анамнезе, % (абс. число)	28 (91)	11 (27)	83 (64)	$\chi^2=155,747$ , <b>p&lt;0,001</b>
<b>Причина обследования на наличие ВГС</b>				
Пожелтел, % (абс. число)	5 (15)	6 (14)	1 (1)	p=0,207 <sup>1</sup>
Наличие каких-либо жалоб помимо желтухи, % (абс. число)	24 (80)	30 (75)	7 (5)	$\chi^2=17,105$ , <b>p&lt;0,001</b>
Превентивное обследование, % (абс. число)	71 (236)	65 (166)	91 (70)	$\chi^2=18,856$ , <b>p&lt;0,001</b>

<sup>1</sup> Двусторонний критерий Фишера для таблиц 2×2. ВГС — вирус гепатита С; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

инфицированы 1-м генотипом (59%), имели невысокую вирусную нагрузку (медиана  $6,8 \times 10^5$ ), четверть из них (26%) достигли цирротической трансформации печени. Группы пациентов с хронической ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекцией значимо не различались между собой по генотипической структуре ВГС, количеству вируса гепатита С в 1 мл плазмы, количеству лиц с цирротической трансформацией

печени, уровню ЩФ, но различались по уровням АлАТ, билирубина и ГГТП (табл. 2).

Пациенты с хронической ВГС/ВИЧ-инфекцией в большинстве случаев длительно страдали ВИЧ-инфекцией (медиана [25%; 75%] — 12 [6–17] лет), достигшей к моменту включения в исследование 4 стадии по В. И. Покровскому. Описание группы ко-инфицированных ВГС/ВИЧ пациентов (срок

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования (n=331)

Таблица 2

Laboratory and instrument survey data (n=331)

Table 2

Клинический признак	Общая группа (n=331)	ВГС (n=254)	ВГС/ВИЧ (n=77)	p-value между ВГС и ВГС/ВИЧ
Генотип ВГС (n=228), % (абс. число):				$\chi^2=3,509$ , p=0,173
1-й	59 (134)	62 (106)	49 (28)	
2-й	11 (240)	11 (18)	11 (6)	
3-й	31 (70)	28 (47)	40 (23)	
Количество вируса гепатита С в мл плазмы (вирусная нагрузка), МЕ/мл, медиана [25%; 75%] мин. – макс.	$6,8 \times 10^5$ [ $1,9 \times 10^5$ ; $1,8 \times 10^6$ ] 249– $3,8 \times 10^7$	$6,1 \times 10^5$ [ $1,4 \times 10^5$ ; $1,8 \times 10^6$ ] 249– $9,9 \times 10^6$	$9,3 \times 10^5$ [ $3,3 \times 10^5$ ; $2,3 \times 10^6$ ] 1349– $3,8 \times 10^7$	0,194
Наличие цирротической трансформации печени, % (абс. число)	26 (86)	25 (64)	29 (22)	$\chi^2=0,350$ , p=0,554
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л, медиана [25%; 75%]	51 [28; 102]	55 [30; 113]	43 [22; 78]	<b>p=0,002</b>
Билирубин, мкмоль/л, медиана [25%; 75%]	13 [9; 19]	14 [9; 21]	10 [7; 12]	<b>p&lt;0,001</b>
Щелочная фосфатаза, МЕ/л, медиана [25%; 75%]	92 [67; 127]	92 [66; 127]	91 [75; 128]	p=0,622
$\gamma$ -Глутамилтранспептидаза, МЕ/л, медиана [25%; 75%]	49 [9; 99]	43 [23; 99]	83 [43; 144]	<b>p&lt;0,001</b>

ВГС — вирус гепатита С; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

от момента инфицирования ВИЧ, уровни CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, количество ВИЧ в мл плазмы, стадии ВИЧ, прием АРВТ) представлено в табл. 3.

булинемией, в обследованной группе была изучена частота встречаемости криоглобулинемии, которая составила 51% (95% ДИ 45–56%) случаев,

Таблица 3  
Клинические и лабораторные показатели в обследованной группе больных ВГС/ВИЧ (n=77)  
Table 3  
Clinical and laboratory indicators in the examined group of HCV/HIV patients (n=77)

Клиническо-лабораторный показатель	Значение
Срок от момента выявления ВИЧ до включения в данное исследование, медиана [25%; 75%], годы мин.–макс.	12 [6; 17] 0–23
Срок от момента выявления ВИЧ до начала диспансерного наблюдения, медиана [25%; 75%], годы	1 [1; 6] 0–16
Уровень CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоцитов (кл/мкл), медиана [25%; 75%] мин.–макс.	427 [195; 665] 4–1623
Уровень CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоцитов (%), медиана [25%; 75%] мин.–макс.	21 [14; 29] 1–44
Количество пациентов с уровнем CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоцитов <350 кл/мкл, % (абс. число)	49 (38)
Выявление в сыворотке крови РНК ВИЧ, % (абс. число)	39 (30)
Количество копий ВИЧ в сыворотке крови (копий/мл), медиана [25%; 75%] мин.–макс.	40 [0; 101] 0–980 000
Стадия ВИЧ-инфекции (по В. И. Покровскому), % (абс. число):	
3 стадия	3 (2)
4а стадия	54 (42)
4б стадия	14 (11)
4в стадия	29 (22)
Фаза прогрессирования ВИЧ-инфекции, % (абс. число)	22 (17)
Прием антиретровирусных препаратов на момент обследования, % (абс. число)	78 (60)
Длительность приема антиретровирусных препаратов, медиана [25%; 75%], годы [25%; 75%] мин.–макс.	4 [2; 7] 1–17

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

#### **Частота встречаемости внепеченочных проявлений ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекции.**

Анализ частот встречаемости изучаемых внепеченочных проявлений в общей группе включенных в исследование пациентов и в нозологических группах больных хронической ВГС и ВГС/ВИЧ представлен в табл. 4.

Следует отметить, что у включенных в исследование пациентов были выявлены и подтверждены лабораторно-инструментальными методами на начальном этапе обследования либо развились в процессе проспективного наблюдения (до начала противовирусной терапии хронической ВГС-инфекции) и некоторые отличные от вышеописанных внепеченочные проявления, например:

— В-клеточная неходжкинская лимфома — 6 человек (1,8%);

— воспалительная полимиопатия — 2 человека (0,6%);

— фиброзирующий альвеолит — 2 человека (0,6%).

В связи с тем, что развитие клинических внепеченочных проявлений у больных хронической ВГС-инфекцией зачастую опосредуется криогло-

n=167/331. Среди больных ВГС/ВИЧ криоглобулинемия встречалась незначимо чаще, чем среди пациентов с ВГС (55% (95% ДИ 44–65%) против 49% (95% ДИ 43–55%),  $\chi^2=0,672$ ,  $p=0,412$ ).

**Факторы риска развития внепеченочных проявлений у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией.** Логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров был применен для определения факторов риска развития клинических внепеченочных проявлений — артралгий и/или кожных высыпаний и/или полиневропатии и/или синдрома Рейно и/или ксерофтальмии и/или ХБП. Анализировали связь развития внепеченочных проявлений с полом, возрастом, наличием ВИЧ-инфекции, предположительной длительностью инфицирования ВГС, наличием сформированной цирротической трансформации печени, повышением уровня АлАТ, повышением уровня билирубина, наличием криоглобулинемии. На этапе создания регрессионной модели в модель проводились попытки включить и другие изученные параметры в разном сочетании (ЩФ, ГГТП, наличие наркотизации в анамнезе, генотип ВГС, вирусную нагрузку по ВГС), однако они не играли значимой

Таблица 4

## Частота выявления внепеченочных проявлений в различных группах больных (n=331)

Table 4

## Incidence extrahepatic manifestations in different groups of patients (n=331)

Клинический признак	Общая группа (n=331)	ВГС (n=254)	ВГС/ВИЧ (n=77)	p-value между ХГС и ХГС/ВИЧ
Поражения суставов и/или кожные высыпания и/или полиневропатия и/или синдром Рейно и/или ксерофтальмия и/или ХБП, % (абс. число)	55 (182) (95% ДИ 50–60%)	50 (128)	70 (54)	$\chi^2=9,299$ , $p=0,002$
Поражения суставов, % (абс. число)	43 (141) (95% ДИ 37–48%)	42 (106)	46 (35)	$\chi^2=0,335$ , $p=0,563$
Кожные высыпания, % (абс. число)	21 (69) (95% ДИ 17–25%)	20 (50)	25 (19)	$\chi^2=0,892$ , $p=0,345$
Триада Мельтцера, % (абс. число)	15 (49) (95% ДИ 11–19%)	16 (40)	12 (9)	$\chi^2=0,772$ , $p=0,380$
Полиневропатия, % (абс. число)	14 (47) (95% ДИ 11–18%)	13 (34)	17 (13)	$\chi^2=0,593$ , $p=0,441$
Синдром Рейно, % (абс. число)	4 (14) (95% ДИ 3–7%)	3 (8)	8 (6)	$\chi^2=3,144$ , $p=0,076$
Ксерофтальмия, % (абс. число)	5 (16) (95% ДИ 3–8%)	5 (13)	4 (3)	$\chi^2=0,192$ , $p=0,661$
ХБП, % (абс. число)	16 (54) (95% ДИ 13–21%)	11 (27)	35 (27)	$\chi^2=22,841$ , $p<0,001$

ВГС — вирус гепатита С; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ХГС — хронический гепатит С; ХБП — хроническая болезнь почек.

роли в развитии внепеченочных проявлений и ухудшали прогностическую значимость модели.

В группе пациентов, включенных в исследование (n=330) с развитием клинических внепеченочных проявлений (артралгий и/или кожных высыпаний и/или полиневропатии и/или синдрома Рейно и/или ксерофтальмии и/или ХБП) значимо и независимо были связаны наличие криоглобулинемии (ОШ=6,596, 95% ДИ 3,642–11,947,  $p<0,001$ ), наличие ВИЧ-инфекции (ОШ=66,634, 95% ДИ 8,946–496,331,  $p<0,001$ ), возраст (ОШ=1,031, 95% ДИ 1,008–1,054,  $p=0,007$ ). Константа уравнения регрессии –1,502 ( $p=0,004$ ). Модель объяснила 43,1% (Nagelkerke  $R^2$ ) дисперсии в развитии внепеченочных проявлений и корректно классифицировала 77,3% случаев.

Построение моделей для каждого из изучаемых внепеченочных проявлений отдельно определило развитие криоглобулинемии в качестве независимого фактора риска для каждого из явлений, за исключением ксерофтальмии. Ко-инфицирование ВИЧ играло роль только для развития ХБП.

— Артралгии. Значимо и независимо связаны наличие криоглобулинемии (ОШ=4,975, 95% ДИ 3,011–8,219,  $p<0,001$ ), женский пол (ОШ=1,688, 95% ДИ 1,025–2,780,  $p=0,040$ ), возраст (ОШ=1,042, 95% ДИ 1,021–1,064,  $p<0,001$ ). Константа уравнения регрессии –3,300 ( $p<0,001$ ).

Модель объяснила 28,7% (Nagelkerke  $R^2$ ) дисперсии в развитии артралгий и корректно классифицировала 71,8% случаев.

— Полиневропатия. Значимо и независимо связаны наличие криоглобулинемии (ОШ=11,267, 95% ДИ 3,898–32,573,  $p<0,001$ ), возраст (ОШ=1,045, 95% ДИ 1,017–1,074,  $p=0,002$ ). Константа уравнения регрессии –5,637 ( $p<0,001$ ). Модель объяснила 26,4% (Nagelkerke  $R^2$ ) дисперсии в развитии полиневропатии и корректно классифицировала 85,8% случаев.

— Кожные проявления васкулита. Значимо и независимо связаны наличие криоглобулинемии (ОШ=6,928, 95% ДИ 3,245–14,790,  $p<0,001$ ), длительность течения ХГС (ОШ=1,057, 95% ДИ 1,021–1,094,  $p=0,002$ ), наличие цирротической трансформации печени (ОШ=2,015, 95% ДИ 1,062–3,824,  $p=0,032$ ), возраст (ОШ=1,029, 95% ДИ 1,002–1,057,  $p=0,033$ ), обратно связано повышение АлАТ (ОШ 0,433, 95% ДИ 0,229–0,820,  $p=0,010$ ). Константа уравнения регрессии –4,398 ( $p<0,001$ ). Модель объяснила 33,2% (Nagelkerke  $R^2$ ) дисперсии в развитии кожных проявлений васкулита и корректно классифицировала 80,9% случаев.

— Синдром Рейно. Значимо и независимо связаны наличие криоглобулинемии (ОШ=13,852, 95% ДИ 1,785–107,486,  $p=0,012$ ). Константа

уравнения регрессии  $-4,868$  ( $p < 0,001$ ). Модель объяснила  $18,5\%$  ( $\text{Nagelkerke } R^2$ ) дисперсии в развитии синдрома Рейно и корректно классифицировала  $95,8\%$  случаев.

— Ксерофтальмия. Значимо и независимо связан возраст ( $\text{ОШ} = 1,069$ ,  $95\%$  ДИ  $1,025-1,115$ ,  $p = 0,002$ ). Константа уравнения регрессии  $-6,285$  ( $p < 0,001$ ). Модель объяснила  $9,8\%$  ( $\text{Nagelkerke } R^2$ ) дисперсии в развитии ксерофтальмии и корректно классифицировала  $95,2\%$  случаев.

— ХБП. Значимо и независимо были связаны наличие криоглобулинемии ( $\text{ОШ} = 1,980$ ,  $95\%$  ДИ  $1,046-3,746$ ,  $p = 0,036$ ), наличие ВИЧ-инфекции ( $\text{ОШ} = 4,608$ ,  $95\%$  ДИ  $2,466-8,613$ ,  $p < 0,001$ ). Константа уравнения регрессии  $-2,364$  ( $p < 0,001$ ). Модель объяснила  $14,1\%$  ( $\text{Nagelkerke } R^2$ ) дисперсии в развитии ХБП и корректно классифицировала  $83,6\%$  случаев. Построение регрессионной модели отдельно для ВГС/ВИЧ инфицированных с включением такого параметра как прием АРВТ не выявило значимой роли приема АРВТ в развитии ХБП в вышеуказанной группе. В группе пациентов с ХБП АРВТ принимали  $82\%$  пациентов ( $n = 22/27$ ), без ХБП —  $88\%$  ( $n = 44/50$ ),  $\chi^2 = 0,608$ ,  $p = 0,435$ . Следует подчеркнуть, что наркотики в настоящем или прошлом употребляли приблизительно равное количество пациентов с ХБП и без ХБП как в группе ВГС-инфицированных ( $11,1\%$  ( $n = 3/27$ ) против  $10,6\%$  ( $n = 24/227$ ),  $\chi^2 = 0,007$ ,  $p = 0,932$ ), так и в группе ВГС/ВИЧ-инфицированных ( $89\%$  ( $n = 24/27$ ) против  $80\%$  ( $n = 40/50$ ),  $\chi^2 = 0,987$ ,  $p = 0,320$ ).

В настоящее время хроническая ВГС-инфекция может быть определена как мультисистемный процесс с разнообразными внепеченочными клиническими проявлениями. Выделяют четыре основных категории: аутоиммунные (системные и органоспецифические), мелагнизационные, метаболические процессы и так называемую общую симптоматику (слабость, депрессию, нейрокогнитивные нарушения, фибромиалгии), снижающую качество жизни пациента [15].

В нашем исследовании показана высокая распространенность клинических внепеченочных проявлений ВГС-инфекции среди амбулаторных пациентов Центра специализирующегося на лечении ВИЧ инфекции и вирусных гепатитов: как минимум одно из изучаемых проявлений (артралгии, кожный васкулит, полиневропатия, синдром Рейно, ксерофтальмия или ХБП) было выявлено у  $55\%$  пациентов (у  $50\%$  больных хронической ВГС-инфекцией и у

$70\%$  ко-инфицированных). Полученные данные сложно сопоставить с результатами работ других исследователей, поскольку среди опубликованных данных зарубежных и российских исследований нам не встретилось исследований с полностью идентичным нашему дизайном. Эпидемиологические данные литературы, касающиеся отдельных внепеченочных клинических проявлений сильно разнятся. Наиболее часто у пациентов с хронической ВГС инфекцией описывают артралгии —  $18,4-23\%$  [7–9], кожные высыпания —  $7-17,6\%$  [7–9], периферическую полинейропатию —  $9-19,9\%$  [7–9], «сухой» синдром или его отдельные проявления —  $6,6-38\%$  [7–9, 16], синдром Рейно —  $7-11,8\%$  [8, 9], 2007), повреждение почек — до  $25\%$  [9]. Неоднородность данных обусловлена использованием различных критериев диагностики каждого из проявлений (например, для оценки наличия ХБП могут быть использованы СКФ с использованием различных формул, прямой клиренсовый метод, протеинурия, альбуминурия, индекс альбумин/креатинин, индекс протеин/креатинин, морфологическое исследование биоптатов и/или аутоптатов и т.д., сочетание нескольких методов), неоднородностью исследуемых популяций по расовому составу, возрасту, полу, степени фиброза, социально-экономическому статусу, доли больных с развившейся криоглобулинемией и т.д.

Патогенез системных проявлений ХГС многогранен и не до конца изучен. С учетом проведенных к настоящему времени исследований можно выделить следующие механизмы формирования внепеченочных проявлений с доминированием в каждом индивидуальном случае того или иного компонента:

— прямое цитопатическое повреждение клеток и тканей вирусом (предполагается исходя из наличия прямого цитопатического эффекта у отдельных штаммов вируса [17, 18] и обнаружения положительной и отрицательной цепей РНК, белков вируса в различных органах и тканях [20–27];

— депозиция иммунных комплексов (содержащих белки вируса и/или криоглобулины) [28, 29];

— развитие хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции [30–32];

— развитие инсулинорезистентности [33, 34];

— развитие атеросклероза [33, 35].

Все вышеуказанные патогенетические нарушения описаны и при ВИЧ-инфекции [30, 36–42], что заставляет предполагать увеличение количества внепеченочных проявлений у ко-инфицированных ВГС/ВИЧ пациентов. Однако среди наших

пациентов методом сравнения групп критерием  $\chi^2$  не было выявлено статистически значимых различий по встречаемости той или иной патологии среди ко-инфицированных ВГС/ВИЧ пациентов в сравнении с моноинфицированными ВГС, за исключением ХБП, которая среди инфицированных ВГС/ВИЧ встречалась в 3 раза чаще (35% против 11%,  $\chi^2=22,841$ ,  $p<0,001$ ). Исследований отечественных авторов, посвященных изучению частоты встречаемости внепеченочных проявлений у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией, нами в электронной национальной библиотеке найдено не было. Единичные зарубежные исследования по сравнению частоты встречаемости изучаемых нами внепеченочных проявлений у пациентов с хронической ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекцией противоречивы. Так, Р. Сасоуб и соавт. 2000, сравнив данные 242 больных хронической ВГС инфекцией и 74 больных ВГС/ВИЧ, определили, что у ВГС/ВИЧ-позитивных пациентов реже, чем у моноинфицированных ВГС, встречаются такие внепеченочные проявления, как системный васкулит (1% против 8%), артралгии или миалгии (5% и 29%), «сухой» синдром (1% против 18%), в то время как отдельные отклонения лабораторных показателей (криоглобулинемия, антинуклеарный фактор, антикардиолипиновые антитела) встречаются, наоборот, чаще. Например, криоглобулинемию авторы выявили у 81% больных ВГС/ВИЧ и у 51% больных ВГС ( $p=0,002$ ) [8]. Среди наших пациентов с ВГС/ВИЧ криоглобулинемия встречалась реже, а среди пациентов с ВГС в том же доверительном интервале — 55% (95% ДИ 44–65%) против 49% (95% ДИ 43–55%), но в выполненном нами исследовании различия статистической значимости не достигли.

Логистический регрессионный анализ с обратным условным включением параметров, использованный для определения факторов риска развития внепече-

ночных проявлений (артралгий и/или кожных высыпаний и/или полиневропатии и/или синдрома Рейно и/или ксерофтальмии и/или ХБП), определил ВИЧ-инфекцию как фактор риска наличия внепеченочной патологии. Однако построение моделей для каждого из изучаемых внепеченочных проявлений отдельно определило ВИЧ-инфекцию в качестве одного из факторов риска только для развития ХБП. Тем не менее в отдельных исследованиях получено влияние ВИЧ-инфекции на развитие артралгий и миалгий с использованием логистического регрессионного анализа [8] или анализа отношения шансов [44]. Следует отметить, что в выполненном исследовании криоглобулинемия была выявлена в качестве фактора риска для каждого из изученных параметров (за исключением ксерофтальмии). Результат закономерен и связан со способностью криоглобулинов в составе иммунных комплексов закрепляться на стенках микрососудов с последующей активацией системы комплемента [28]. Продукты каскада активации комплемента хемотаксически привлекают макрофаги и нейтрофилы из циркулирующей крови, которые, в свою очередь, за счет провоспалительных цитокинов вызывают формирование экссудативно-воспалительной реакции в местах «оседания» криоглобулинов [28].

**Заключение.** Согласно полученным данным внепеченочные проявления широко встречаются у больных хронической ВГС-инфекцией. Наиболее часто наблюдаются артралгии и кожный васкулит, реже хроническая болезнь почек, полиневропатия, синдром Рейно и ксерофтальмия. Ко-инфицирование ВИЧ имеет значение только для развития хронической болезни почек у больных хронической ВГС-инфекцией. Для всех изученных внепеченочных патологий большое значение имеет криоглобулинемия, служащая одним из патогенетических звеньев в развитии внепеченочных проявлений хронической ВГС и ВГС/ВИЧ-инфекции.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley D.W., Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome // *Science*. 1989. Vol. 244, No. 4902. P. 359–362. DOI: 10.1126/science.2523562.
2. Pascual M., Perrin L., Giostra E., Schifferli J. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II // *J. Infect. Dis.* 1990. Vol. 162, No. 2. P. 569–570. DOI: 10.1093/indices/162.2.569.
3. De Bandt M., Rivard P., Meyer O., Palazzo E., Kahn M.F., Elias A., Marcellin P. Type II IgM monoclonal cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991. Vol. 9, No. 6. P. 659–660. PMID: 1662568.
4. Ferri C., Greco F., Longombardo G., Palla P., Moretti A., Marzo E., Mazzoni A., Pasero G., Bombardieri S., Highfield P., Corbishley T. Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia [see comment] // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1991. Vol. 9, No. 6. P. 621–624. PMID: 1662567.

5. Ferri C., Greco F., Longombardo G., Palla P., Moretti A., Marzo E., Fosella P.V., Pasero G., Bombardieri S. Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia // *Arthritis Rheum.* 1991. Vol. 34, No. 12. P. 1606–1610. DOI: 10.1002/art.1780341221.
6. Barkhuizen A., Schoepflin G.S., Bennett R.M. Fibromyalgia: a prominent feature in patients with musculoskeletal problems in chronic hepatitis C: a report of 12 patients // *J. Clin. Rheumatol.* 1996. Vol. 2, No. 4. P. 180–184. DOI: 10.1097/00124743-199608000-00004.
7. Cacoub P., Poynard T., Gillani P., Charlotte F., Olivi M., Piette J.C., Opolon P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999. Vol. 42, No. 10. P. 2204–2212. DOI: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2204::AID-ANR24>3.0.CO;2-D.
8. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., Cohen P., Louri I., Loustaud-Ratti V., Yamamoto A.M., Camproux A.C., Hausfater P., Musset L., Veyssier P., Raguin G., Piette J.C. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)*. 2000. Vol. 79, No. 1. P. 47–56. doi: 10.1097/00005792-200001000-00005.
9. Stefanova-Petrova D.V., Tzvetanska A.H., Naumova E.J., Mihailova A.P., Hadjiev E.A., Dikova R.P., Vukov M.I., Tchernev K.G. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients // *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13, No. 48. P. 6518–6528. DOI: 10.3748/wjg.v13.i48.6518.
10. Константинова Н.А. *Криоглобулины и патология*. М.: Медицина, 1999. 176 с. [Konstantinova N.A. *Cryoglobulins and pathology*. Moscow: Publishing house Medicine, 1999, 176 p. (In Russ.)].
11. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // *Нефрология*. 2012. Т. 16, № 1. С. 89–115 [Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Bobkova I.N., Shvetsov M.Yu., Tsygin A.N., Shutov A.M. National guidelines. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches. *Nephrology (Saint-Petersburg)*, 2012, Vol. 16, No. 1, pp. 89–115 (In Russ.)] doi: 10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. KDIGO 2018 Clinical Practice Guideline for the Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int. Suppl. (2011)*. 2018. Vol. 8, No. 3. P. 91–165. DOI: 10.1016/j.kisu.2018.06.001
13. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L., Castro A.F. 3rd, Feldman H.I., Kusek J.W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 150, No. 9. С. 604–612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann. Intern. Med.*, 2011, Vol. 155, No. 6, p. 408. PMID: 19414839.
14. Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А., Дунаева Н.В., Лапин С.В., Тотолян А.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории // *Клин. лаб. диагностика*. 2007. № 1. С. 37–41. [Neustroeva Yu.A., Tikhomirova T.A., Dunaeva N.V., Lapin S.V., Totolyan A.A. Optimization of a semi-quantitative method for detecting cryoglobulins in a clinical diagnostic laboratory. *Clin. Lab. diagnostics*, 2007, No. 1, pp. 37–41 (In Russ.)].
15. Flores-Chávez A., Carrion J.A., Forns X., Ramos-Casals M. Extrahepatic manifestations associated with Chronic Hepatitis C Virus Infection // *Rev. Esp. Sanid Penit.* 2017. Vol. 19, No. 3. P. 87–97. doi: 10.4321/S1575-06202017000300004.
16. Verbaan H., Carlson J., Eriksson S., Larsson A., Liedholm R., Manthorpe R., Tabery H., Widell A., Lindgren S. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection and the interrelationship between primary Sjögren's syndrome and hepatitis C in Swedish patients // *J. Intern. Med.* 1999. Vol. 245, No. 2. P. 127–132. DOI: 10.1046/j.1365-2796.
17. Kato T., Furusaka A., Miyamoto M., Date T., Yasui K., Hiramoto J., Nagayama K., Tanaka T., Wakita T. Sequence analysis of hepatitis C virus isolated from a fulminant hepatitis patient // *J. Med. Virol.* 2001. Vol. 64, No. 3. P. 334–339. DOI: 10.1002/jmv.1055.
18. Kato T., Date T., Miyamoto M., Zhao Z., Mizokami M., Wakita T. Nonhepatic cell lines HeLa and 293 support efficient replication of the hepatitis C virus genotype 2a subgenomic replicon // *J. Virol.* 2005. Vol. 79, No. 1. P. 592–596. DOI: 10.1128/JVI.79.1.592-596.2005.
19. Ferri C., La Civita L., Fazzi P., Solfanelli S., Lombardini F., Begliomini E., Monti M., Longombardo G., Pasero G., Zignego A.L. Interstitial lung fibrosis and rheumatic disorders in patients with hepatitis C virus infection. *Br. J. Rheumatol.* 1997. Vol. 36, No. 3. P. 360–365. DOI: 10.1093/rheumatology/36.3.360.
20. Heck E., Dingrando A., Proctor C., Cavanagh H.D. Viral HCV RNA reactivity of corneal cells in plasma HCV nucleic acid-positive eye donors // *Cornea*. 2013. Vol. 32, No. 4. P. 506–567. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318268d6d6.
21. Laskus T., Radkowski M., Jablonska J., Kibler K., Wilkinson J., Adair D., Rakela J. Human immunodeficiency virus facilitates infection/replication of hepatitis C virus in native human macrophages // *Blood*. 2004. Vol. 103, No. 10. P. 3854–3859. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2923.
22. Mazur W., Mazurek U., Jurzak M., Wilczek T., Bułanowski Z., Gonciarz Z. Positive and negative strands of HCV-RNA in sera and peripheral blood mononuclear cells of chronically hemodialyzed patients // *Med. Sci. Monit.* 2001. Vol. 7, No. 1. P. 108–115. PMID: 11208504.

23. Arrieta J.J., Rodríguez-Inigo E., Casqueiro M., Bartolomé J., Manzarbeitia F., Herrero M., Pardo M., Carreno V. Detection of hepatitis C virus replication by In situ hybridization in epithelial cells of anti-hepatitis C virus-positive patients with and without oral lichen planus // *Hepatology*. 2000. Vol. 32, No. 1. P. 97–103. DOI: 10.1053/jhep.2000.8533.
24. Castillo I., Rodríguez-Iñigo E., Bartolomé J., de Lucas S., Ortiz-Movilla N., López-Alcorocho J.M., Pardo M., Carreño V. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection // *Gut*. 2005. Vol. 54, No. 5. P. 682–685. doi: 10.1136/gut.2004.057281.
25. Ortiz-Movilla N., Lázaro P., Rodríguez-Iñigo E., Bartolomé J., Longo I., Lecona M., Pardo M., Carreño V. Hepatitis C virus replicates in sweat glands and is released into sweat in patients with chronic hepatitis C // *J. Med. Virol.* 2002. Vol. 68, No. 4. P. 529–536. doi: 10.1002/jmv.10238.
26. Yan F.M., Chen A.S., Hao F., Zhao X.P., Gu C.H., Zhao L.B., Yang D.L., Hao L.J. Hepatitis C virus may infect extrahepatic tissues in patients with hepatitis C // *World J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 6, No. 6. P. 805–811. DOI: 10.3748/wjg.v6.i6.805.
27. Дунаева Н.В., Карев В.Е., Эсауленко Е.В., Добронравов В.А., Смирнов А.В. Определение NS3-белка вируса гепатита С в почках пациентов с хроническим гепатитом С и гломерулонефритом // *Материалы Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной нефрологии» и пленума правления научного общества нефрологов России*. Сборник тезисов. 17–18 октября 2007 г. Москва: 28. [Dunaeva N.V., Karev V.E., Esaulenko E.V., Dobronravov V.A., Smimov A.V. Determination of NS3-protein of hepatitis C virus in the kidneys of patients with chronic hepatitis C and glomerulonephritis. *Materials of the Russian scientific and practical conference «Topical issues of modern Nephrology» and the plenum of the Board of the Scientific Society of Nephrologists of Russia*. Collection of abstracts. October 17–18, 2007 Moscow: 28 (In Russ.)].
28. Sansonno D., Tucci F.A., Ghebrehiwet B., Lauletta G., Peerschke E.I., Conteduca V., Russi S., Gatti P., Sansonno L., Dammacco F. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage // *J. Immunol.* 2009. Vol. 183, No. 9. P. 6013–6020. DOI: 10.4049/jimmunol.0902038.
29. Sansonno D., Carbone A., De Re V., Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, and beyond // *Rheumatology (Oxford)*. 2007. Vol. 46, No. 4. P. 572–578. DOI: 10.1093/rheumatology/kel425.
30. Veenhuis R.T., Astemborski J., Chattergoon M.A., Greenwood P., Jarosinski M., Moore R.D., Mehta S.H., Cox A.L. Systemic elevation of proinflammatory interleukin 18 in HIV/HCV coinfection versus HIV or HCV mono-infection // *Clin. Infect. Dis.* 2017. Vol. 64, No. 5. P. 589–596. DOI: 10.1093/CID/ciw771.
31. Kaplanski G., Maisonobe T., Marin V., Grès S., Robitaille S., Farnarier C., Harlé J.R., Piette J.C., Cacoub P. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) plays a central role in the pathogenesis of severe forms of vasculitis due to hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42, No. 3. P. 334–340. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.034.
32. Pavicic Ivelja M., Dolci K., Tandara L., Perkovic N., Mestrovic A., Ivic I. Blood markers of endothelial dysfunction and their correlation to cerebrovascular reactivity in patients with chronic hepatitis C infection // *PeerJ*. 2021. Vol. 9. e10723. doi: 10.7717/peerj.10723.
33. Miyajima I., Kawaguchi T., Fukami A., Nagao Y., Adachi H., Sasaki S., Imaizumi T., Sata M. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area // *J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 48, No. 1. P. 93–100. DOI: 10.1007/s00535-012-0610-3.
34. Lim T.R., Hazlehurst J.M., Oprescu A.I., Armstrong M.J., Abdullah S.F., Davies N.P., Flintham R., Balfe P., Mutimer D.J., McKeating J.A., Tomlinson J.W. Hepatitis C virus infection is associated with hepatic and adipose tissue insulin resistance that improves after viral cure // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2019. Vol. 90, No. 3. P. 440–448. DOI: 10.1111/cen.13924.
35. Barakat A.A.E., Nasr F.M., Metwaly A.A., Morsy S., Eldamarawy M. Atherosclerosis in chronic hepatitis C virus patients with and without liver cirrhosis // *Egypt Heart J.* 2017. Vol. 69, No. 2. P. 139–147. DOI: 10.1016/j.ehj.2016.10.004.
36. Wong J.K., Yukl S.A. Tissue reservoirs of HIV // *Curr. Opin on HIV AIDS*. 2016. Vol. 11, No. 4. P. 362–370. DOI: 10.1097/COH.000000000000293.
37. Charu V., Andeen N., Walavalkar V., Lapasia J., Kim J.Y., Lin A., Sibley R., Higgins J., Troxell M., Kambham N. Membranous nephropathy in patients with HIV: a report of 11 cases // *BMC Nephrol.* 2020. Vol. 21, No. 1. P. 401. DOI: 10.1186/s12882-020-02042-x.
38. Feria M.G., Taborda N.A., Hernandez J.C., Rugeles M.T. HIV replication is associated with inflammasomes activation, IL-1 $\beta$ , IL-18, and caspase-1 expression in GALT and peripheral blood. *PLoS One*. 2018. Vol. 13, No. 4. e0192845. DOI: 10.1371/journal.pone.0192845.
39. Slim J., Saling C.F. A Review of Management of Inflammation in the HIV Population // *Biomed. Res. Int.* 2016. Vol. 2016. P. 3420638. DOI: 10.1155/2016/3420638.
40. Kearns A., Gordon J., Burdo T.H., Qin X. HIV-1-Associated Atherosclerosis: Unraveling the Missing Link // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 69, No. 25. P. 3084–3098. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.012.
41. Marincowitz C., Genis A., Goswami N., De Boever P., Nawrot T.S., Strijdom H. Vascular endothelial dysfunction in the wake of HIV and ART. *FEB J.* 2019. Vol. 286, No. 7. P. 1256–1270. DOI: 10.1111/febs.14657.

42. Mazzuca P., Caruso A., Caccuri F. HIV-1 infection, microenvironment, and endothelial cell dysfunction // *New Microbiol.* 2016. Vol. 39, No. 3. P. 163–173. PMID: 27704142.
43. Pedro M.N., Rocha G.Z., Guadagnini D., Santos A., Magro D.O., Assalin H.B., Oliveira A.G., Pedro R.J., Saad M.J.A. Insulin Resistance in HIV-Patients: Causes and Consequences // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. P. 514. doi: 10.3389/fendo.2018.00514.
44. Tsui J.I., Cheng D.M., Libman H., Briden C., Samet J. Hepatitis C virus infection is associated with painful symptoms in HIV-infected adults // *AIDS Care*. 2012. Vol. 24, No. 7. P. 820–827. DOI: 10.1080/09540121.2011.642989.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 17.05.2021 г.

**Авторство:**

Вклад в концепцию и план исследования — *Н.В.Дунаева*. Вклад в сбор данных — *Н.В.Дунаева, М.Ю.Первакова, А.В.Мазинг*. Вклад в анализ данных и выводы — *Н.В.Дунаева*. Вклад в подготовку рукописи — *Н.В.Дунаева, С.В.Лапин*.

**Сведения об авторах:**

*Дунаева Наталья Викторовна* — кандидат медицинских наук, доцент, заведующая поликлиническим соматическим отделением, врач-инфекционист СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179; e-mail: nvch@mail.ru; ORCID 0000-0002-9504-0827; SPIN-код 9697-0190;

*Первакова Маргарита Юрьевна* — кандидат медицинских наук, врач лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине Минздрава России ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: margaritalemer@gmail.com; ORCID 0000-0002-3386-672X; SPIN-код 8820-5850;

*Мазинг Александра Васильевна* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики, Научно-методический центр по молекулярной медицине Минздрава России ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: alex\_mazing@mail.ru; ORCID 0000-0002-3055-6507; SPIN-код 4458-4633;

*Лапин Сергей Владимирович* — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине Минздрава России ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» МЗ РФ; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: svlapin@mail.ru; ORCID 0000-0002-4998-3699; SPIN-код 9852-7501.