

УДК 616.36-002.2

DOI 10.34014/2227-1848-2023-4-120-125

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Я.Е. Саранская, Л.М. Киселева

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»,
г. Ульяновск, Россия

Репликация вируса гепатита С возможна не только в органе-мишени – клетках печени, но и в эндотелии сосудов, мононуклеарных клетках, В-лимфоцитах, макрофагах, костном мозге, миокарде, коже и эндокринных железах, что объясняет клиническое разнообразие течения болезни и наличие внепеченочных проявлений у пациентов с хронической HCV-инфекцией. Частота встречаемости внепеченочных проявлений составляет от 50 % до 74 %. Одним из часто встречающихся органов-мишеней для внепеченочных проявлений хронического гепатита С являются почки, с клинической картины поражения которых возможно дебютирование хронической HCV-инфекции. Поражение почек может возникнуть как в результате влияния вируса гепатита С на почечный эпителий, так и в процессе развития криоглобулинемии.

Цель нашей публикации – повышение настороженности врачей, к которым первично может обратиться пациент, в отношении проблемы хронического гепатита С, его атипичного течения, дебюта внепеченочных проявлений. Правильная и своевременная постановка диагноза и назначение этиотропной терапии приведет к улучшению клинического статуса пациента. Лечение хронической HCV-инфекции является мультисистемной проблемой, с которой может столкнуться врач любой специальности. Этиотропная терапия хронического гепатита С приводит не только к элиминации вируса, но и к купированию внепеченочных проявлений. Комбинированная терапия препаратами прямого противовирусного действия (глекапревир + пибрентасвир) доказала свою эффективность у пациентов с внепеченочными проявлениями. Достижение устойчивого вирусологического ответа позволяет не только приостановить дегенеративные изменения в печени, но и уменьшить клинические симптомы внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции, снизить процент инвалидизации трудоспособного населения, повысить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, внепеченочные проявления, глекапревир + пибрентасвир.

Наличие внепеченочных проявлений у пациентов с хронической HCV-инфекцией объясняется тем, что вирус гепатита С может реплицироваться не только в клетках печени, но и в эндотелии сосудов, мононуклеарных клетках, В-лимфоцитах, макрофагах, костном мозге, миокарде, коже и эндокринных железах [1, 2]. Частота встречаемости внепеченочных проявлений составляет от 50 % до 74 % [3, 4].

Одним из часто встречающихся органов-мишеней для внепеченочных проявлений хронического гепатита С являются почки, от степени поражения которых зависит прогноз состояния пациента [5, 6]. Дебютирование хронической HCV-инфекции также возможно с клинической картины поражения почек [6]. Нарушение функции данного органа-мишени

в первую очередь связано с развитием криоглобулинемии, возможным повреждением почечного эпителия вирусом гепатита С, из-за чего развиваются такие заболевания, как узелковый периартериит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, мембранозная гломерулопатия [6–8].

Назначение терапии препаратами прямого противовирусного действия приводит не только к элиминации вируса гепатита С, но и к купированию внепеченочных проявлений. Имеются публикации, доказывающие высокую эффективность противовирусной терапии у пациентов с поражением почек [9–11].

Цель работы. Повысить настороженность врачей, к которым первично может обратиться пациент за медицинской помощью,

в отношении проблемы хронического гепатита С, его атипичного течения, дебюта внепеченочных проявлений.

Правильная и своевременная постановка диагноза и назначение этиотропной терапии приведут к улучшению клинического статуса пациента. Лечение хронической HCV-инфекции – это мультисистемная проблема, с которой может столкнуться врач любой специальности.

Клинический случай. Под наблюдением находился пациент М., 53 года, проходивший курс противовирусной терапии хронического гепатита С препаратом прямого противовирусного действия «Мавирет» (глекапревир 100 мг + пибрентасвир 40 мг) за счет средств ОМС на базе дневного стационара ООО «МЦ Академия» со 2 апреля по 27 мая 2021 г.

По данным анамнеза, антитела к HCV-инфекции выявлены в декабре 2020 г. во время экстренной госпитализации в нефрологическое отделение по поводу дебюта нефротического синдрома, проявившегося анасаркой, асцитом, гидротораксом. У пациента имело место оперативное вмешательство в 2019 г. – установка штифтов в правую ногу в связи с переломом конечности и наличием кофакторов риска: систематического употребления алкоголя, многолетнего курения. В условиях нефрологического отделения выставлен диагноз «Нефротический синдром неуточненного генеза, активная фаза с нарушением функции почек. Осложнения – ХБП 3А стадии (СКФ СКД-ЕРІ 52 мл/мин). Анасарка. Двусторонний малый гидроторакс. Асцит. Артериальная гипертензия I степени, I стадии, риск 3. Дислипиде-

мия. Дисэлектролитемия. Вторичная гиперурикемия. ХОБЛ, смешанный тип, обострение. Пневмофиброз S6 левого легкого, ДН I степени. Анемия легкой степени тяжести».

При лабораторных и инструментальных исследованиях выявлен 2-й генотип вируса гепатита С с умеренным уровнем вирусной нагрузки 10^6 МЕ/мл, минимальной степенью биохимической активности и стадией фиброза печени F3 по шкале METAVIR – 11,5 кРа. Диагностирована панцитопения (гемоглобин – 111 г/л, эритроциты – $3,37 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $3,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты – 172×10^9 /л, СОЭ – 58 мм/ч, альбумин 16,8 г/л). С учетом продвинутой стадии фиброза печени выдвинуто предположение о наличии у пациента внепеченочного проявления хронического гепатита С – HCV-ассоциированного гломерулонефрита. До старта противовирусной терапии пациент отмечал быстрое нарастание отеков и необходимость госпитализации в стационар ежемесячно.

В связи с тяжестью состояния пациента выбрана максимально короткая схема противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С препаратом «Мавирет» (глекапревир 100 мг + пибрентасвир 40 мг) курсом 8 нед. На фоне ПВТ у пациента наблюдалась положительная динамика – уменьшение скорости нарастания отеков (отсутствие асцита и гидроторакса с сохранением отеков на нижних конечностях), что доказывает предположение о возможности нефротического синдрома как внепеченочного проявления. Во время противовирусной терапии явных электролитных изменений не выявлено (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Динамика лабораторных показателей пациента М.
Dynamic changes in patient M laboratory parameters

Параметр Parameter	10-й день терапии Therapy, Day 10	24-й день терапии Therapy, Day 24	38-й день терапии Therapy, Day 38	54-й день терапии Therapy, Day 54
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л Leukocytes, $\times 10^9$ /l	4,2	4,7	5,2	4,9
Эритроциты, $\times 10^{12}$ Erythrocytes, $\times 10^{12}$	3,63	4,3	4,66	4,6

Параметр Parameter	10-й день терапии Therapy, Day 10	24-й день терапии Therapy, Day 24	38-й день терапии Therapy, Day 38	54-й день терапии Therapy, Day 54
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	118	124	143	132
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л Platelets, $\times 10^9$ /l	189	197	203	199
СОЭ, мм/ч ESR, mm/h	88	106	117	49
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	5,7	5,7	5	5,8
Прямой билирубин, мкмоль/л Direct bilirubin, $\mu\text{mol/l}$	0,6	0,7	0,7	1,1
АЛТ, ед./л ALT, units/l	69,2	46,6	29,2	18,9
АСТ, ед./л AST, units/l	76,7	56,1	37,2	27,1
ГГТП, ед./л GGTP, units/l	60	46	22	13
ЩФ, ед./л ALP, u/l	80	110	108	115
Альбумин, г/л Albumin, g/l	47	18,7	20,9	25,8
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/l}$	139	119	163	125
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	12	9,7	9,0	8,7
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	13,62	-	-	16,83
Протромбин по Квику, % Quick Prothrombin, %	87,5	115	97,5	80,6
МНО INR	1,05	0,94	0,92	1,1
Протромбиновое отношение Prothrombin ratio	1,05	0,94	0,92	1,09
Калий, ммоль/л Potassium, mmol/l	5,01	-	4,88	
Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/l	141,9	-	139,5	
Хлориды, ммоль/л Chloride, mmol/l	104,1	-	101,7	

Мазок из носоглотки методом ПЦР на COVID-19 (SARS-CoV-2) от 01 и 28 апреля отрицательный. По окончании курса ПВТ был достигнут непосредственный биохимический и вирусологический ответ, отсутствовало на-

растание отеков, самочувствие пациента сохранялось удовлетворительным. Через 24 нед. получен устойчивый вирусологический ответ, клинически значимых отеков, приводящих к частым госпитализациям, не наблюдалось.

Заключение. Хроническая HCV-инфекция может дебютировать с системных воспалительных проявлений с поражением почек – нефротического синдрома. В случае идиопатического поражения почек необходимо исключать хроническую гепатотропную инфекцию.

Элиминация вируса позволяет не только приостановить дегенеративные изменения в печени, но и снизить выраженность внепече-

ночных проявлений вирусного гепатита С, уменьшить процент инвалидизации трудоспособного населения, повысить качество жизни пациентов. Доказана эффективность и безопасность препарата прямого противовирусного действия «Мавирет» (глекапревир 100 мг + пибрентасвир 40 мг) у пациентов с коморбидной патологией и внепеченочными проявлениями хронической HCV-инфекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Саранская Я.Е., Киселева Л.М.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала: Саранская Я.Е.

Анализ и интерпретация данных: Саранская Я.Е., Киселева Л.М.

Написание и редактирование текста: Саранская Я.Е., Киселева Л.М.

Литература

1. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В. Быстропрогрессирующий гломерулонефрит с развитием системного криоглобулинемического васкулита, ассоциированный с хроническим вирусным гепатитом С. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; 154 (6): 164–169.
2. Бушуева Н.В., Крель П.Е., Исаева Е.И. Маркеры вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии. 2005; XV (2): 73–79.
3. Цветков В.В., Токин И.И., Позднякова С.А. Клиническая эпидемиология внепеченочных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Медицинский совет. 2019; 21: 248–253. DOI: 10.21518/2079-701X2019-21-248-253.
4. Рахимова В.Ш., Эгамова И.Н., Ярмухамедова Н.А., Уралов О. Современные аспекты диагностики внепеченочных проявлений хронического вирусного гепатита С. Вопросы науки и образования. 2020; 22 (105): 36–43.
5. Милованова С.Ю., Козловская (Лысенко) Л.В., Милованова Л.Ю. Ассоциированный с HCV-инфекцией криоглобулинемический васкулит с поражением почек – современные подходы к диагностике и лечению. Терапевтический архив. 2019; 91 (6): 124–130. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000254.
6. Лиознов Д.А., Дунаева Н.В., Чунг Н.Х., Горчакова О.В., Антонова Т.В. Хронический гепатит С: современное состояние проблемы. Нефрология. 2019; 23 (4): 36–46. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-36-46.
7. Kupin W.L. Viral-Associated G.N: Hepatitis C and HIV. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 12 (8): 1337–1342.
8. Medvedev R., Ploen D., Hildt E. HCV and Oxidative Stress: Implications for HCV Life Cycle and HCV-Associated Pathogenesis. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 901.
9. Дунаева Н.В., Колтащикова Е.Ю., Романова С.Ю. Терапия препаратами прямого противовирусного действия хронического гепатита С, осложненного развитием смешанной криоглобулинемии. Журнал инфектологии. 2018; 10 (4): 53–63.
10. Santoriello D., Pallela N.K., Uday K.A. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in Patients Successfully Treated With Direct-Acting Antiviral Therapy. Kidney Int Rep. 2018; 3 (4): 985–990.
11. Suda G., Ogawa K., Morikawa K., Sakamoto N. Treatment of hepatitis C in special populations. J Gastroenterol. 2018; 53 (5): 591–605.

Поступила в редакцию 13.10.2022; принята 05.07.2023.

Авторский коллектив

Саранская Яна Евгеньевна – ассистент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ms.saranskaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>.

Киселева Любовь Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>.

Образец цитирования

Саранская Я.Е., Киселева Л.М. Внепеченочные проявления хронического гепатита С. Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 4: 120–125. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-120-125.

EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC HEPATITIS C**Ya.E. Saranskaya, L.M. Kiseleva**

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Replication of hepatitis C virus is possible not only in the target organ - liver cells, but also in the vascular endothelium, mononuclear cells, B lymphocytes, macrophages, bone marrow, myocardium, skin and endocrine glands, which explains the disease clinical diversity and extrahepatic manifestations in HCV patients. Extrahepatic manifestations range from 50 % to 74 %. Kidneys are the most common target organs for extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. Renal irritation can lead to chronic HCV infection. Kidney disease can occur due to HCV influence on the renal epithelium and cryoglobulinemia development. The purpose of our paper is to increase the doctors' alertness to HCV, its atypical course, and the onset of extrahepatic manifestations. Correct and timely diagnosis and etiotropic therapy will lead to an improvement in the patient's clinical status. Treatment of chronic HCV infection is a multisystem problem that any physician can face. Etiotropic therapy for chronic hepatitis C leads not only to virus elimination, but also to the relief of extrahepatic manifestations. Combination therapy with direct antiviral drugs (glecaprevir + pibrentasvir) has proven its effectiveness in patients with extrahepatic manifestations. Sustainable virological response allows not only to stop degenerative changes in the liver, but also to reduce the clinical symptoms of extrahepatic manifestations of chronic HCV infection, reduce the disability rate in the working population, and improve the quality of life.

Key words: chronic viral hepatitis C, extrahepatic manifestations, glecaprevir + pibrentasvir.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Research concept and design: Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M.

Literature search, participation in the research study, data processing: Saranskaya Ya.E.

Data analysis and interpretation: Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M.

Text writing and editing: Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M.

References

1. Sagynbaeva V.E., Lazebnik L.B., Golovanova E.V. Bystroprogressiruyushchiy glomerulonefrit s razvitiem sistemnogo krioglobulinemicheskogo vaskulita, assotsirovanny s khronicheskim virusnym gepatitom S [Rapidly progressing glomerulonephritis with the development of systemic cryoglobulinemic vasculitis, associated with chronic viral hepatitis C]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2018; 154 (6): 164–169 (in Russian).
2. Bushueva N.V., Krel' P.E., Isaeva E.I. Markery virusa gepatita S v tkani pecheni, syvorotke i mononuklearnykh kletkakh perifericheskoy krovi bol'nykh khronicheskim gepatitom S i vnepechenochnye proyavleniya khronicheskoy HCV-infektsii [Hepatitis C virus markers in liver tissue, serum and periph-

- eral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis C and extrahepatic manifestations of chronic HCV infection]. *Rossiyskiy zhurnal gepatologii, gastroenterologii, koloproktologii*. 2005; XV (2): 73–79 (in Russian).
3. Tsvetkov V.V., Tokin I.I., Pozdnyakova S.A. Klinicheskaya epidemiologiya vnepechenochnykh proyavleniy khronicheskoy infektsii, vyzvannoy virusom gepatita S [Clinical epidemiology of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection]. *Meditinskiy sovet*. 2019; 21: 248–253. DOI: 10.21518/2079-701X2019-21-248-253 (in Russian).
 4. Rakhimova V.Sh., Egamova I.N., Yarmukhamedova N.A., Uralov O. Sovremennye aspekty diagnostiki vnepechenochnykh proyavleniy khronicheskogo virusnogo gepatita S [Modern approaches to diagnosing extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis C]. *Voprosy nauki i obrazovaniya*. 2020; 22 (105): 36–43 (in Russian).
 5. Milovanova S.Yu., Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Milovanova L.Yu. Assotsirovannyi s HCV-infektsiey krioglobulinemicheskii vaskulit s porazheniem pochek – sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Cryoglobulinemic vasculitis with kidney damage associated with HCV infection – modern approaches to diagnosis and treatment]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91 (6): 124–130. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000254 (in Russian).
 6. Lioznov D.A., Dunaeva N.V., Chung N.Kh., Gorchakova O.V., Antonova T.V. Khronicheskii gepatit S: sovremennoe sostoyanie problem [Chronic hepatitis C: current state of the problem]. *Nefrologiya*. 2019; 23 (4): 36–46. DOI: 10.24884/1561-6274-2019-23-4-36-46 (in Russian).
 7. Kupin W.L. Viral-Associated G.N: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 12 (8): 1337–1342.
 8. Medvedev R., Ploen D., Hildt E. HCV and Oxidative Stress: Implications for HCV Life Cycle and HCV-Associated Pathogenesis. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 901.
 9. Dunaeva N.V., Kulpashchikova E.Yu., Romanova S.Yu. Terapiya preparatami pryamogo protivovirusnogo deystviya khronicheskogo gepatita S, oslozhnennogo razvitiem smeshannoy krioglobulinemii [Treatment of the chronic hepatitis C, complicated by mixed cryoglobulinemia, with direct antiviral agents]. *Zhurnal infektologii*. 2018; 10 (4): 53–63 (in Russian).
 10. Santoriello D., Pullella N.K., Uday K.A. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in Patients Successfully Treated with Direct-Acting Antiviral Therapy. *Kidney Int Rep*. 2018; 3 (4): 985–990.
 11. Suda G., Ogawa K., Morikawa K., Sakamoto N. Treatment of hepatitis C in special populations. *J Gastroenterol*. 2018; 53 (5): 591–605.

Received October 13, 2022; accepted July 05, 2023.

Information about the authors

Saranskaya Yana Evgen'evna, Teaching Assistant, Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ms.saranskaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>.

Kiseleva Lyubov' Mikhaylovna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>.

For citation

Saranskaya Ya.E., Kiseleva L.M. Vnepechenochnye proyavleniya khronicheskogo gepatita S [Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2023; 4: 120–125. DOI: 10.34014/2227-1848-2023-4-120-125 (in Russian).