

Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С: своевременная диагностика улучшает прогноз

Цель работы — систематизация и анализ данных научных литературных источников, посвященных характеристике типичных внепеченочных проявлений инфекции вируса гепатита С (HCV).

Вирусный гепатит С является медико-социальной проблемой мирового масштаба. Современные противовирусные препараты прямого действия позволяют добиться излечения этого заболевания. Поэтому важно выявить инфицированных HCV и провести своевременную терапию. Течение хронического HCV-гепатита характеризуется малосимптомностью на протяжении длительного времени и частыми (до 74 %) внепеченочными проявлениями, которые могут быть первым клиническим проявлением, маскируя поражение печени. В обзоре рассмотрены предполагаемые факторы риска и патогенез HCV-ассоциированных заболеваний, а также частота этих заболеваний и клинические особенности по группам с учетом степени доказанности этиологической роли HCV.

Ключевые слова:

хронический гепатит С, внепеченочные проявления, HCV-генотип.

Вирусный гепатит С (ВГС) занимает весомое место в структуре хронических заболеваний печени, оставаясь медико-социальной проблемой мирового масштаба. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 700 тыс. человек ежегодно умирают от осложнений, связанных с ВГС, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Наряду с этим быстро развивается область разработки терапевтических средств — противовирусные препараты прямого действия преобразуют лечение ВГС, обеспечивая пероральный прием лекарств, сокращение длительности лечения (вплоть до 8 нед), увеличение показателя излечиваемости свыше 90 % и уменьшение количества побочных эффектов по сравнению с предыдущими интерферонсодержащими препаратами [4]. Таким образом, сегодня ВГС может быть излечен.

Существующие рекомендации ВОЗ по скринингу для выявления инфицированных вирусом гепатита С (HCV) предлагают проводить серологическое тестирование на HCV лиц, которые относятся к группе населения с высокой распространенностью HCV или подвергались риску воздействия HCV/допускали рискованное поведение [4]. Вместе с тем, отличительной особенностью хронического ВГС является латентное или малосимптомное течение на протяжении длительного времени (от нескольких лет до десятилетий), поэтому большинство зараженных людей не знают о своей инфекции. При многолетней давности заражения эта часть инфицированного контингента выпадает из скрининговых программ. В то же время, персистенция HCV в организме человека нередко приводит к системным внепеченочным проявлениям, которые могут быть первым клиническим симптомом вирусной инфекции, маскируя поражение печени. Согласно различным



**М.Б. Щербинина,
Т.Н. Шевченко**

Днепропетровский
национальный
университет
имени Олеся Гончара

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Щербиніна Марина Борисівна
д. мед. н., проф., проф. кафедри
клінічної лабораторної діагностики

49000, м. Дніпро, просп. Гагаріна, 72
Тел. (056) 374-98-22
Email: scherbiniina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції
19 липня 2016 р.

исследованиям, от 40 до 74 % пациентов в странах Европы, инфицированных HCV, имеют хотя бы одно внепеченочное проявление за время течения болезни [12].

В этой связи нам хотелось бы напомнить врачам о наиболее часто встречающихся внепеченочных вариантах проявления заболевания. С одной стороны, это важно для обеспечения своевременной диагностики ВГС на фоне многообразия его клинических форм, с другой, это делается с целью определения приоритетных для лечения пациентов, поскольку, например, течение криоглобулинемии и лимфопролиферативных нарушений, ассоциированных с HCV, может быть улучшено или достигнуто излечение при элиминации вируса из организма [31].

Цель работы — систематизация и анализ данных научных литературных источников, посвященных характеристике типичных внепеченочных проявлений HCV-инфекции.

Внепеченочные проявления наблюдаются при заболеваниях печени различной этиологии, но наиболее часто — при инфекции вирусами гепатита, особенно HCV. Сегодня доказана возможность низкого уровня репликации HCV в некоторых тканях нелимфоидного происхождения (в эндотелии сосудов, эпителии слизистой оболочки полости рта, слюнных желез и др.), что позволяет обсуждать возможность прямого цитопатического действия. Однако принято, что решающую роль в механизмах развития этих поражений играют иммунные реакции, возникающие в ответ на репликацию HCV в печени и вне ее [8]. При этом акцент делают на лимфотропности HCV и его преимущественной репликации в В-лимфоцитах. Результатом взаимодействия поверхностных антигенов HCV со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов (CD81) является снижение порога активации В-лимфоцитов, повышенная экспрессия белка Bcl-2, ингибирующего их апоптоз. Следствием этого являются поли- и моноклональная пролиферация В-лимфоцитов с повышенной продукцией аутоантител и образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов. Направленная стимуляция В-клеток к клональной пролиферации и продукции аутоантител описана для вируса Эпштейна—Барр [26], который активирует В-клетки, связываясь с CD21. Возможно, HCV проводит активационный сигнал через тот же комплекс. Генетический материал HCV представлен молекулой РНК с высокой гетерогенностью структуры, что увеличивает вероятность механизмов молекулярной мимикрии между антигенными структура-

ми вируса и структурами клеток хозяина. Обнаружение при HCV-инфекции серологических маркеров аутоиммунитета, в том числе некоторых органоспецифических аутоантител, позволяет предполагать возможные аутоиммунные механизмы в основе ряда внепеченочных поражений [14]. У части больных длительная пролиферация В-лимфоцитов с накоплением генетических мутаций на фоне наследственных и средовых влияний ведет к развитию злокачественной В-клеточной пролиферации [33].

HCV-инфекция ассоциируется с целым рядом клинических синдромов и заболеваний, при этом ее этиологическая роль в одних случаях считается достоверной, в других — более редко наблюдающихся проявлениях — вероятной и требующей дальнейших подтверждений (таблица) [2].

В работе представлено типичное течение хронического ВГС для первых лет инфицирования [6]. Из 168 больных с предполагаемым сроком инфицирования, не превышающим 5 лет, у 30 (17,9 %) отсутствовали клинические проявления болезни. Наиболее частой была жалоба на слабость и быструю утомляемость — 48,8 % больных, в том числе у 13,7 % из них — единственной. Учитывая наличие проявлений усталости у половины инфицированных лиц, этот симптом, несомненно, заслуживает внимания и рассматривается специалистами ВОЗ как серьезные, а иногда и изнуряющие проявления, связанные с HCV-инфекцией. Усталость в большинстве случаев не препятствует повседневной деятельности, но отрицательно влияет на качество жизни [17]. Улучшение этого симптома было продемонстрировано после достижения стойкого вирусологического ответа [11]. При оценке качества жизни больных после противовирусной терапии (ПВТ) показано уменьшение усталости и увеличение социальной активности [34].

Кроме того, данные, полученные в последнее время, заставляют пересмотреть позиции невнимания врачей к симптому усталости при HCV-инфекции. Слабость, депрессию, когнитивные расстройства, возникающие при хроническом ВГС, долгие годы связывали с формированием печеночной энцефалопатии. Однако показана возможность ранней репликации HCV в ткани головного мозга [15]. При этом предполагают два основных пути попадания вируса в головной мозг: со спинномозговой жидкостью и по механизму «тройного коня». Во втором случае HCV проникает в головной мозг в моноцитах, происходящих из костного мозга, которые в дальнейшем трансформируются в клетки микроглии, что лежит в основе вторичного распространения HCV в головном мозге [16].

Таблица. Внепеченочные поражения при хронической HCV-инфекции с учетом степени доказанности этиологической роли HCV

Роль HCV		
Доказана как роль основного этиологического фактора	Доказана как роль одного из этиологических факторов	Вероятна как роль одного из этиологических факторов
Смешанная криоглобулинемия	Аутоиммунный тиреоидит В-клеточная неходжкинская лимфома Иммунная тромбоцитопения Красный плоский лишай Поздняя кожная порфирия (спорадическая форма) Сахарный диабет 2 типа Синдром Шегрена Узелковый полиартериит	Аутоиммунная гемолитическая анемия Витилиго Гигантоклеточный (височный) артериит Макроглобулинемия Вальденстрема Миастения Миокардит Множественная миелома Моноклональная иммуноглобулинопатия Мультиформная эритема Полиартрит, ревматоидный артрит Полимиозит, дерматомиозит Роговичные язвы Мурена Саркоидоз Синдром Бехчета Синдром Гийена—Барре Синдром Чарга—Стросса Системная красная волчанка Системная склеродермия, CREST-синдром Увеит, острый пигментный эпителиит сетчатки Узловатая эритема Фиброзирующий альвеолит

Развитию других внепеченочных поражений, которые могут протекать и клинически латентно, и в виде ярких клинических синдромов или самостоятельных заболеваний (см. таблицу), предшествует, как правило, более длительное течение HCV-инфекции.

Особое внимание привлекает определение факторов HCV, которые могли бы определять риск формирования внепеченочных проявлений. Известно, популяция вируса характеризуется значительной генетической гетерогенностью, представлена 6 основными генотипами и более 80 субтипами, которые наряду с вирусной нагрузкой имеют определенное клиническое значение на этапе противовирусного лечения. Данные современной научной литературы о связи генотипа HCV и вирусной нагрузки с формированием тех или иных внепеченочных проявлений довольно противоречивы. Одни исследователи отрицают наличие такого влияния [5, 32]. В других работах показано превалирование генотипа HCV 2a у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией [29] и сахарным диабетом 2 типа [28], генотипа HCV 1b у пациентов с HCV-ассоциированной поздней кожной порфирией [27] и В-клеточной неходжкинской лимфомой [7]. Обсуждаются также генетические особенности хозяина, которые могут влиять на развитие внепеченочных проявлений ВГС. Так, в исследовании [21] показано, что у пациентов с HCV-ассоциированной криоглобулинемией чаще обнаруживают аллель HLA

D8/DR3. Другие авторы [13] продемонстрировали высокую частоту выявления аллеля HLA-DR6 у пациентов с ВГС и наличием HCV-ассоциированного красного плоского лишая. Эти вопросы продолжают изучаться.

К настоящему времени доказана этиологическая роль HCV (более 80 % случаев) при смешанной криоглобулинемии (СКГ). При криоглобулинемии образуются специфические иммуноглобулины (англ. *immunoglobulin* — Ig), которые обратимо осаждаются (преципитируют) в сосудах при температуре ниже 37 °С, образуя криопреципитаты. Криоглобулинемию классифицируют по компонентам криопреципитата, выделяя три типа. В состав криопреципитата I типа входят моноклональные Ig только одного класса, наиболее часто — моноклональные IgM, редко — IgG и еще реже — IgA. II и III типы представлены криоглобулинами разных классов: поликлональным IgG, который является антигеном, и моноклональным IgM — антителом против Fc-фрагмента IgG. Криоглобулинемию II и III типа обозначают как СКГ. При HCV-инфекции СКГ, чаще II типа, выявляется от 63 до 93 % случаев с обнаружением в высоких концентрациях антигенов и РНК вируса (методами *in situ* гибридизации и полимеразной цепной реакции) в криопреципитатах и органах, пораженных васкулитом [14]. При других заболеваниях СКГ встречается гораздо реже, например, при ревматических болезнях — 6,4 % [25].

Факторами, способствующими образованию криопреципитатов, являются охлаждение, повышение артериального давления, стаз крови. Криопреципитаты формируются *in situ* путем фиксации HCV на эндотелии с присоединением циркулирующих иммуноглобулинов. Вследствие активации комплемента и привлечения лейкоцитов разворачиваются реакции иммунного воспаления.

Смешанная криоглобулинемия, как правило, длительно протекает бессимптомно. Лишь у части (10–25 %) больных выявляются те или иные клинические признаки системного криоглобулинемического васкулита с преимущественным поражением сосудов среднего и мелкого калибра, наличием полиморфно-клеточного воспалительного инфильтрата с очагами некроза сосудистой стенки и вовлечением в патологический процесс различных органов и систем.

Наиболее часто наблюдается поражение кожи (80–100 %) в виде геморрагической пурпуры, представляющей собой воспалительные пятна до 5 мм в диаметре, часто с изъязвлениями. Как правило, пурпура локализуется на коже нижних конечностей и нижней половины живота, но может появляться и на других легко охлаждаемых участках тела: на носу, на ушах. Кожные проявления могут быть также в виде сетчатого ливеда, крапивницы, язвенно-некротического ангиита.

Вовлечение суставов (до 75 %) обычно является одним из ранних проявлений СКГ. Типична мигрирующая артралгия кистей и стоп. Боль провоцируется охлаждением, но даже после повторных атак рентгенологические изменения в структуре суставов отсутствуют. Часто у больных имеет место сочетание прогрессирующей общей слабости, геморрагической пурпуры и артрита или артралгии, которое получило название триады Мельцера.

К ранним клиническим проявлениям СКГ относится и синдром Рейно (25–50 %). Этот синдром проявляется приступообразными спазмами в периферических частях тела, чаще всего кистей рук.

Мышцы и периферическая нервная система (25–50 %) при СКГ поражаются в виде периферической нейропатии, которой присущи симметричные либо асимметричные сенсорно-моторные нарушения. Пациентов беспокоят миалгии, парестезии, онемение и двигательные нарушения конечностей, чаще нижних, и/или множественные мононевриты. Кроме предположений о нейротропизме HCV, о чем говорилось выше, СКГ на фоне ВГС связывают с поражениями центральной нервной системы в виде зрительной нейропатии, прогрессирующего энцефаломиелиита,

лейкоэнцефалита, церебральной ишемии и др. [3]. Механизм нейропатии при СКГ объясняют эпинеуральным васкулитом и фокальной демиелинизацией. Демиелинизация обнаруживается как в долях головного мозга, так и в спинном мозге, проявляется мелкофокальными поражениями наряду с участками сохранного миелина и относительной сохранностью аксонов.

Поражение почек при HCV-ассоциированной СКГ имеет место в 35–60 % случаев и часто определяет прогноз заболевания в целом. В 30 % случаев дебют вовлечения почек начинается с острой почечной недостаточности. Морфологически, как правило, выявляют мезангиокапиллярный гломерулонефрит. В почечной паренхиме экспрессируются рецепторы CD81 и SR-B1, позволяющие HCV связаться с поверхностью клетки и проникать внутрь посредством эндоцитоза [25]. Клиническое течение болезни в половине случаев медленное и функция почек остается сохранной многие годы. У трети пациентов довольно быстро наступает исход в хроническую почечную недостаточность. Течение заболевания почек может быть улучшено при излечении ВГС с реверсированием протеинурии и нефротического синдрома [20].

Сердечные признаки расцениваются системным поражением ВГС у 18 % пациентов. Полагают, патология миокарда при ВГС не сопровождается некрозом кардиомиоцитов и носит дистрофический характер [1]. Артериальная гипертензия встречается у трети-четверти больных с хроническим ВГС. Такое сочетание ухудшает прогноз для жизни пациента. Наиболее тяжелое течение наблюдается при HCV-ассоциированном циррозе печени. У трети больных артериальная гипертензия имеет нефрогенный генез.

В рамках СКГ также описаны легочные васкулиты с клиникой легочных инфильтратов и альвеолярных кровотечений. Имеется ряд примеров фиброзирующего альвеолита на фоне ВГС, в том числе с морфологическим подтверждением и обнаружением HCV-РНК в ткани легкого. В Италии и Японии частота выявления HCV-инфекции среди таких пациентов составила 13–14 % [22]. Эти данные, а также результаты исследований бронхоальвеолярной жидкости у больных ВГС, выявившие повышенное содержание лимфоцитов и эозинофилов, позволили обсуждать триггерную роль HCV в развитии альвеолита. В то же время в Англии частота HCV-инфекции у больных фиброзирующим альвеолитом оказалась невысокой (1,6 %) и роль HCV в его патогенезе ставится под сомнение [19].

Таким образом, системный характер криоглобулинемического васкулита определяет разно-

образную клиническую симптоматику в зависимости от локализации преимущественных зон поражения или их сочетаний, что создает значительные трудности для дифференциальной диагностики.

Но есть еще группа заболеваний, для которых HCV рассматривается как один из этиологических факторов (см. таблицу). Наиболее типичным среди них считают узелковый полиартериит (5–12%). Этот системный васкулит, наблюдаемый на фоне HCV-инфекции, часто сочетается с криоглобулинемическим васкулитом на фоне СКГ.

На основании высокой частоты обнаружения HCV-инфекции при моноклональной иммуноглобулинопатии и, особенно, неходжкинской В-клеточной лимфоме (от 4% в Германии до 22% в Италии и США) большое число дискуссий посвящены связи HCV с развитием лимфо-пролиферативных заболеваний. Эту концепцию поддерживает доказанная эффективность ПВТ в лечении некоторых форм В-клеточной лимфомы — достижение полной ремиссии параллельно достижению вирусологического ответа (при отсутствии такого эффекта в отношении В-клеточных лимфом, не ассоциированных с HCV) [31]. HCV-ассоциированная лимфома развивается, как правило, у больных со СКГ. Среди факторов риска трансформации доброкачественной лимфо-пролиферации в злокачественную (неходжкинская лимфома) выделяют длительное течение HCV-инфекции, коинфекцию с вирусом Эпштейна—Барр, формирование в ткани печени лимфоцитарных инфильтратов, напоминающих лимфоидные фолликулы.

Синдром Шегрена представляет собой аутоиммунное поражение экзокринных желез, в первую очередь слюнных и слезных (14–77% пациентов с ВГС). В ряде работ приведены доказательства тропизма HCV к этим железам [30], а также улучшение состояния после ПВТ. У 73,8% больных ксерофтальмия и ксеростомия имеют субклиническое течение. Клинически выраженный синдром Шегрена отмечается у больных ВГС с СКГ и является фактором риска развития злокачественной В-клеточной лимфомы.

Тромбоцитопения, наблюдаемая при HCV-инфекции, может иметь как иммунные, так и неиммунные механизмы развития. При отсутствии гиперспленизма и сниженной продукции тромбопоэтина основными ее механизмами являются аутоиммунный (связанный с продукцией антитромбоцитарных аутоантител) и непосредственный ингибирующий эффект вируса, реплицирующегося в клетках-предшественниках гемопоэза, на продукцию тромбоцитов в костном мозге [24]. Тромбоцитопения при HCV-

инфекции требует избирательного подхода к лечению.

Известны два кожных заболевания, проявления которых, как правило, регрессируют после окончания ПВТ. Первое из них — красный плоский лишай с иммуноопосредованным механизмом повреждения кератиноцитов. Заболевание поражает кожу и слизистые оболочки, преимущественно полости рта. Встречается в среднем в 2 раза чаще, чем в популяции среди больных ВГС, при этом РНК HCV обнаруживают методом *in situ* гибридизации в эпителии слизистой оболочки рта [23]. Частота HCV-инфекции второго кожного заболевания — спорадической формы поздней кожной порфирии — составляет среди больных ВГС от 8 до 91% (в среднем около 50%) [18]. В основе лежит снижение активности печеночного фермента уропорфириногендекарбоксилазы. Патогенез заболевания изучен недостаточно.

Сахарный диабет 2 типа фиксируется у больных ВГС в 2–3 раза чаще, чем при хронических заболеваниях печени другой этиологии и в общей популяции [9]. ПВТ сопровождается улучшением толерантности к глюкозе, что связывают с увеличением клиренса инсулина печенью и снижением уровня свободных жирных кислот.

Имеется четкое преобладание заболеваний щитовидной железы среди больных ВГС по сравнению с общей популяцией. У четверти HCV-инфицированных обнаруживают антитиреоидные антитела, у 13% — гипотиреоз. Частота развития признаков аутоиммунного тиреоидита под влиянием интерферонотерапии HCV колеблется в различных исследованиях от 2,5 до 42% [10]. Полагают, что HCV вызывает аутоиммунные нарушения щитовидной железы, которые усугубляются на фоне интерферонотерапии.

Таким образом, для определения тактики при указанных выше заболеваниях необходимо помнить о возможной HCV-ассоциации и использовать лабораторные исследования. Одним из самых демонстративных, простых и экономически оправданных в лабораторной практике показателей признано определение печеночной аланинаминотрансферазы. Информация о серологических тестах ВОЗ по диагностике ВГС регулярно обновляется на сайте: http://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations/PQ_list/en.

Выводы

Внепеченочные поражения могут быть первыми симптомами хронического ВГС, маскируя заболевания печени. Для выявления хронической HCV-инфекции необходимо обследование на ее наличие не только лиц с признаками поражения

печени, но и лиц с внепеченочными проявлениями, свойственными хроническому течению ВГС: неврологическими, кожными, ревматическими, нефрологическими, гематологическими и пр.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция, подбор научных литературных источников, систематизация материала, подготовка текста — М.Б. Щербинина; подбор научных литературных источников, систематизация материала — Т.Н. Шевченко.

Список литературы

1. Белобородова Е.В., Чвырина Д.В., Белобородова Э.И. и др. Структурно-функциональное поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом // Сибирск. мед. журн.— 2010.— № 3—1, Т. 25.— Р. 33—38.
2. Игнатова Т.М. Лечение внепеченочных проявлений хронической HCV-инфекции // Клини. гепатол.— 2005.— № 1 (2).— С. 3—11.
3. Майбогин А.М. Морфологические изменения в головном мозге у больных вирусным гепатитом С (обзор литературы) // Проблемы медицины и экологии.— 2009.— С. 36—38.
4. Руководство по скринингу, уходу и лечению пациентов с хроническим гепатитом С.— 2016.— 135 с.— www.who.int.
5. Рябко Ю.Ю. Спектр позапечіночних проявів у хворих на хронічний гепатит С залежно від інфікування різними генотипами вірусу та вірусного навантаження // Патологія.— 2013.— № 2 (28).— С. 78—80.
6. Фазылов В.Х., Еналеева Д.Ш., Киясов А.П. и др. Клинико-морфологическая характеристика естественного течения хронического вирусного гепатита С // Практическая медицина.— 2006.— № 4 (18).— С. 18—19.
7. Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция: монография.— К.: ВСИ «Медицина», 2010.— 272 с.
8. Agnello V., De Rosa F.G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues // J. Hepatol.— 2004.— Vol. 40.— P. 341—352.
9. Antonelli A., Ferri C., Fallahi P. et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes // Diabetes Care.— 2005.— Vol. 28.— P. 2548—2550.
10. Antonelli A., Ferri C., Pampana A. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C // Am. J. Med.— 2004.— N 117.— P. 10—13.
11. Bonkovsky H.L., Snow K.K., Malet P.F. et al. Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis // J. Hepatol.— 2007.— Vol. 46 (3).— P. 420—431.
12. Cacoub P. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C / Cacoub P., Poynard T., Ghillani P. [et al.] // Arthritis Rheum.— 1999.— Vol. 42.— P. 2204—2212.
13. Cartozzo M., Celle P., Gandolfo S. Increased frequency of HLA-DR6 allele in Italian patients with hepatitis C virus-associated oral lichen planus // Br. J. Dermatol.— 2001.— Vol. 144.— P. 803—808.
14. Ferri C. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies / Ferri C., // Clin. Exp. Rheumatol.— 2003.— Vol. 21(Suppl. 31).— P. 78—84.
15. Forton D.M., Giuggioli D., Cassato M. et al. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus // Lancet.— 2006.— Vol. 358.— P. 38—39.
16. Forton D.M. Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants // J. of Virology.— 2004.— Vol. 78 (10).— P. 5170—5183.
17. Foster G.R., Goldin R.D., Thomas H.C. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis // Hepatology.— 1998.— Vol. 27 (1).— P. 209—212.
18. Gisbert J.P., Garcia B.L., Pajares J.M., Moreno O.R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis // J. Hepatol.— 2003.— Vol. 39.— P. 620—627.
19. Irving W.L., Day S., Johnson D.A. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection // Am. Rev. Respir. Dis.— 1993.— Vol. 148.— P. 1683—1684.
20. Jafferbhoy H., Miller M.H., Dunbar J.K. et al. Intravenous drug use: not a barrier to achieving a sustained virological response in HCV infection // J. Viral. Hepat.— 2012.— Vol. 19 (2).— P. 112—119.
21. Lenzi M., Frisoni M., Mantovani W. Haplotype HLA B8/DR3 confers susceptibility to hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia // Blood.— 1998.— Vol. 91 (6).— P. 2062—2066.
22. Meliconi R., Andreoni P., Fasano L. et al. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis // Thorax.— 1996.— Vol. 51.— P. 315—317.
23. Nagao Y., Sato M. Hepatitis C and lichen planus // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2004.— Vol. 19.— P. 1101—1113.
24. Panzer S., Seel E. Is there an increased frequency of autoimmune thrombocytopenia in hepatitis C infection? A review // Wien Med. Wochenschr.— 2003.— Vol. 153.— P. 417—420.
25. Perico N., Cattaneo D., Bikbov B., Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal diseases // Clin. J. Am. Soc. Nephrol.— 2009.— Vol. 4.— P. 207—220.
26. Pileri P., Uematsu Y., Campagnoli S. et al. Binding of hepatitis C virus to CD81 // Science.— 1998.— Vol. 282 (5390).— P. 938—941.
27. Rivanera D., Lilli D. Porphyria cutanea tarda and relationship to HCV genotypes // Microbiologica.— 1998.— Vol. 21 (4).— P. 329—334.
28. Romero-Gomes M. Hepatitis C and insulin resistance: steatosis, fibrosis // Rev. Esp. Enferm. Dig.— 2006.— Vol. 98.— P. 605—615.
29. Sene D., Chilliani-Dalbin P., Thibault V. Long term course of mixed cryoglobulinemia in patients infected with hepatitis C virus // J. Reumatol.— 2004.— Vol. 31 (11).— P. 2199—2207.
30. Sene D., Limal N., Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review // Metabolic. Brain Disease.— 2004.— Vol. 19.— P. 357—381.
31. Shiffman M.L., Benhamou Y. Cure of HCV related liver disease // Int.— 2015.— Vol. 35 (Suppl. 1).— P. 71—77.
32. Tarantino G., Riccio A. HCV-infection and chronic arthritis: Does viral replication matter? // Hepat. Res.— 2006.— Vol. 35.— P. 238—241.
33. Weng W.K., Levy S. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis // Leukemia Lymphoma.— 2003.— Vol. 44.— P. 1113—1120.
34. Younossi Z.M., Stepanova M., Afdhal N. et al. Improvement of health-related quality of life and work productivity in chronic hepatitis C patients with early and advanced fibrosis treated with ledipasvir and sofosbuvir // J. Hepatol.— 2015.— Vol. 63 (2).— P. 337—345.

М.Б. Щербиніна, Т.М. Шевченко

Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара

**Позапечінкові прояви хронічного вірусного гепатиту С:
своєчасна діагностика покращує прогноз**

Мета роботи – систематизація та аналіз даних наукових літературних джерел, присвячених характеристиці типових позапечінкових проявів інфекції вірусу гепатиту С (HCV).

Вірусний гепатит С є медико-соціальною проблемою світового масштабу. Сучасні протівірусні препарати прямої дії дозволяють домогтися лікування цього захворювання. Тому важливо виявити інфікованих HCV і провести своєчасну терапію. Перебіг хронічного HCV-гепатиту характеризується малосимптомністю протягом тривалого часу та частими (до 74 %) позапечінковими проявами, які можуть бути першою клінічною ознакою, маскуючи ураження печінки. В огляді розглянуто передбачувані чинники ризику та патогенез HCV-асоційованих захворювань, а також частоту цих захворювань і клінічні особливості по групах з урахуванням ступеня доведеності етіологічної ролі HCV.

Ключові слова: хронічний гепатит С, позапечінкові прояви, HCV-генотип.

M.B. Shcherbinina, T.N. Shevchenko

Oles Honchar Dnipropetrovsk National University

**Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C:
early diagnosis improves prognosis**

Objective – to systematization and analysis of scientific literature dealing with the typical characteristics of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus (HCV) infection.

Hepatitis C virus is a world-wide medical and social problem. Modern antiviral agents with direct action are capable to achieve a cure of this disease. That's why it is important to identify HCV infected subjects and perform therapy in a timely manner. The chronic HCV hepatitis is characterized with oligosymptomatic course for a long time and frequent (74%) extrahepatic manifestations, which can be the first clinical manifestation, masking the liver damage. The review examines the presumptive risk factors and pathogenesis of HCV-associated diseases as well as the frequency of these diseases and clinical peculiarities in the groups with account of the degree of confirmed etiological HCV role.

Key words: chronic hepatitis C, extrahepatic manifestation, the HCV genotype.