

Документ с изложением позиции EASL по клиническому наблюдению после излечения от ВГС

Томас Райбергер^{1,†}, Сабела Ленс^{2,†}, Джузеппе Кабиббо³ Ахмед М. , Пьер Наон⁴ , Анна Линда Зигнего⁵, Катя Детердинг⁶,
Эльшаркави⁷, Ксавье Форнс^{2,*}

Резюме:

После появления противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) инфекцию вируса гепатита С (ВГС) можно вылечить почти у всех инфицированных пациентов. Это привело к возникновению ряда клинических вопросов относительно оптимального ведения миллионов пациентов, излечившихся от ВГС. В этом заявлении о позиции содержатся конкретные рекомендации по соответствующему наблюдению после устойчивого вирусологического ответа у пациентов без выраженного фиброза, пациентов с компенсированным хроническим заболеванием печени и пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Также представлены рекомендации по оценке риска гепатоцеллюлярной карциномы и лечению внепеченочных проявлений ВГС. Наконец, представлены рекомендации по мониторингу и лечению повторного заражения у пациентов из группы риска. Рекомендации основаны на наилучших имеющихся фактических данных и призваны помочь медицинским работникам, занимающимся ведением пациентов после лечения ВГС.

© 2024 Европейская ассоциация по изучению печени. Опубликовано Elsevier BV. Все права защищены.

Введение

Внедрение всех пероральных противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) привело к устойчивому вирусологическому ответу (УВО) практически у всех (>97%) пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), независимо от генотипа ВГС или стадии заболевания. В результате миллионы пациентов прошли лечение и излечились от ВГС. Это привело к появлению тонких клинических вопросов о том, как вести различные категории пациентов, излечившихся от ВГС, особенно с точки зрения необходимости наблюдения за гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и последующего наблюдения в специализированных учреждениях.

Это заявление о позиции Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) призвано обобщить новые данные, относящиеся к области ухода после УВО, а также представить клинические рекомендации, которые помогут медицинским работникам, участвующим в ведении этих пациентов.

Методы

В качестве первого шага эксперты определили основные области в этой области, требующие обсуждения. На втором этапе эксперты сформулировали соответствующие клинические вопросы в каждой области. Вопросы были заданы членам комиссии на основе их индивидуального опыта, а ответы были распространены среди всей группы для рассмотрения и обсуждения.

Рекомендации основаны на лучших доказательствах.

доступны на момент написания и интерпретированы экспертами-клиницистами, участвующими в ведении этих пациентов. Поскольку это не было формальным руководством по клинической практике, вопросы PICO и панель Delphi не использовались для составления настоящего документа с изложением позиции.

Ведение пациентов без выраженного фиброза после УВО

Какой тест следует использовать для оценки фиброза печени у пациентов с ВГС?

Заявления

LSM по VCTE отдельно или в сочетании с показателями крови достаточны для исключения ХАКЛП у пациентов с ВГС до начала лечения. В отсутствие VCTE-LSM, FIB-4 или APRI являются полезными методами выявления пациентов без выраженного фиброза или без cACLD.

Раннее снижение показателей VCTE-LSM и FIB-4 после УВО отражает уменьшение некровоспаления, а не истинного фиброза.

Регресс. Долгосрочное снижение показателей VCTE-LSM и FIB-4 после УВО, вероятно, отражает «истинную» регрессию фиброза, однако необходимы дополнительные доказательства.

Рекомендация

Неинвазивная оценка фиброза печени с использованием LSM по шкале VCTE или показателей крови (FIB-4, APRI) перед противовирусным лечением может использоваться для определения того, какие пациенты должны, а какие не должны продолжать специализированное наблюдение после УВО.

При хроническом гепатите С для оценки заболевания печени вместо биопсии печени обычно рекомендуются неинвазивные тесты (НИТ).

Поступило 5 апреля 2024 г.; принят 5 апреля 2024 г.; доступно онлайн xxx

* Соответствующий автор. Адрес: Отделение печени, Больничная клиника, C/Villaroel 170, Барселона (08036), Испания. Адрес электронной почты: xforms@clinic.cat (Х. Форнс). † Общее соавторство

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.007>



строгость. NIT включают в себя оценку крови, измерение жесткости печени (LSM) и методы визуализации (например, ультразвуковое исследование).

LSM хорошо зарекомендовал себя для оценки фиброза печени (например, транзитная эластография с вибрацией [VCTE], Fibro-Scan®). Другие методы эластографии печени менее проверены, но их также можно использовать для оценки фиброза печени.¹ LSM от VCTE показывает отличную эффективность для диагностики цирроза печени у пациентов, инфицированных ВГС. С другой стороны, диагностическая эффективность VCTE при значительном фиброзе в крупномасштабных проспективных исследованиях, включающих пациентов с хроническим гепатитом C2,3, была хорошей: значения AUROC варьировались от 0,79 до 0,83, но значения LSM по-прежнему обнаруживали значительное перекрытие при нижнем фиброзе. стадии 4–7. Несмотря на это, у большинства пациентов без выраженного фиброза печени этот метод хорошо выявляется.

Хотя VCTE-LSM является наиболее широко используемым методом в Европе, не все центры имеют доступ к LSM, поэтому также можно применять хорошо зарекомендовавшие себя и легко доступные оценки фиброза на основе крови.⁸ Среди них соотношение аспартатаминотрансферазы и тромбоцитов. Индекс (APRI)⁹ и фиброз-4 (FIB-4)¹⁰ обычно доступны, просты и недороги, поскольку основаны на рутинных параметрах. Подобно LSM по VCTE, APRI и FIB-4 хорошо работают при выявлении HCV-инфицированных пациентов с компенсированным прогрессирующим хроническим заболеванием печени (сACLD), как первоначально было определено в критериях Baveno V (см. раздел сACLD).¹¹ Это актуально, поскольку пациенты с более низкими стадиями фиброза имеют низкий риск развития ГЦК и при отсутствии других кофакторов заболевания печени (см. ниже) могут быть выписаны из специализированной помощи.

Сочетание различных биомаркеров крови или их использование вместе с LSM повышает точность определения стадии фиброза.¹² Важно отметить, что точность неинвазивного тестирования до начала противовирусной терапии не может быть перенесена на ситуацию после УВО. Действительно, сывороточные биомаркеры могут снижаться после УВО, но эти изменения могут отражать улучшение воспалительной активности печени^{13–17} без уменьшения фиброза печени. Последнее особенно верно для ранних изменений показателей NIT, но как только пациенты достигают УВО и наблюдаются в долгосрочной перспективе, улучшение показателей NIT, скорее всего, отражает регрессию фиброза.¹⁸ Тем не менее, пороговые значения, используемые для диагностики прогрессирующего фиброза или цирроза печени до терапии не следует использовать после достижения УВО.^{19,20} Более крупные проспективные исследования, сочетающие NIT, ультразвук и парные биопсии, были бы полезны для установления пороговых значений VCTE-LSM для стадий гистологического фиброза после УВО.¹¹

Как следует учитывать различия в стадиях фиброза между различными NIT?

Рекомендация

Комбинация двух NIT повышает точность выявления прогрессирующего фиброза и цирроза печени. В случае при расхождении между неинвазивными оценками следует использовать дополнительный метод.

Все неинвазивные методы имеют свои преимущества и недостатки и различаются по чувствительности и специфичности для выявления значительного фиброза и цирроза печени.^{11,21} Таким образом, были предложены алгоритмы, сочетающие различные тесты на фиброз, чтобы

повысить точность неинвазивных методов правильной постановки диагноза фиброза и цирроза печени у пациентов с HCV-инфекцией. Некоторые алгоритмы сочетают две модели на основе сыворотки одновременно или последовательно.^{22–25} Другие сочетают модель на основе сыворотки с методом визуализации.^{12,26} Систематический обзор, включающий 151 исследование, в котором использовались биохимические или визуализирующие тесты либо отдельно, либо в комбинация подтвердила, что комбинации двух методов могут надежно различать минимальный и значительный фиброз.^{27,28} Ультразвуковое исследование брюшной полости перед выпиской рекомендуется всем пациентам,

достигшим УВО. Кроме того, в случае явного несоответствия между двумя NIT ультразвуковое исследование, выполняемое опытными операторами, может быть полезно для выявления признаков цирроза печени (узловая поверхность) и портальной гипертензии (портосистемные коллатерали, спленомегалия, увеличение диаметра воротной вены). Другие исследования, такие как верхняя эндоскопия и определение градиента печеночного венозного давления (если доступно), могут помочь исключить наличие портальной гипертензии. Биопсия печени может быть полезна в некоторых случаях расхождений или для исключения сопутствующего заболевания печени.

Каких пациентов можно выписать после УВО?

Рекомендации

Пациенты с легким фиброзом (VCTE-LSM <8 кПа или FIB-4 <1,45) могут быть выписаны из специализированного учреждения после УВО и находиться под наблюдением врача общей практики. Перед выпиской следует уделять особое внимание обучению здоровому образу жизни и отказу от употребления алкоголя.

Если после УВО нельзя исключить минимальный фиброз (VCTE-LSM >=8 кПа и <10 кПа и/или FIB-4 >=1,45 и <3,25), рекомендуется специализированная помощь пациентам с MASLD и/или злоупотреблением алкоголем, с ежегодная оценка прогрессирования заболевания с помощью NIT.

Хорошо известно, что у пациентов без выраженного фиброза, достигших УВО, инфекцию ВГС можно считать окончательно излеченной, при этом отсутствует риск клинической декомпенсации и чрезвычайно низкий риск ГЦК.^{18,29} Риск ГЦК в значительной степени связан с циррозом печени, поскольку примерно 90% случаев ГЦК, связанных с ВГС, предшествует цирроз печени.³⁰

Это также было показано в исследованиях, в которых оценивалась степень риска. Эффективность ГЦК оценивалась с помощью транзитной эластографии.^{27,28,31,32} Действительно, в Рекомендациях по клинической практике EASL по ВГС говорится, что пациенты с отсутствующим или умеренным фиброзом (оценка по шкале Метапир F0–F2), достигшие УВО и не имеющие постоянных кофакторов печени заболевание может быть выписано из специализированного отделения печени.¹¹ Тем не менее,

перед выпиской пациента после УВО необходимо оценить сопутствующие факторы и сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на исход заболевания печени. В период после УВО пациентам с дополнительными заболеваниями печени, требующими специализированного лечения (гепатит В, гемохроматоз и т. д.), следует продолжать наблюдение в печеночных клиниках. Наилучшие условия для последующего наблюдения менее ясны в случае сопутствующего стеатотического заболевания печени, связанного с метаболической дисфункцией (MASLD),³³ метаболической дисфункции и стеатотического заболевания печени, связанного с алкоголем (MetALD),³⁴ и заболеваний печени, связанных с алкоголем (ALD).

Ряд исследований показал, что наличие определенных сопутствующих заболеваний (таких как сахарный диабет, употребление алкоголя) у пациентов с ХАКЛП увеличивает риск прогрессирования заболевания и ГЦК у пациентов, достигших УВО после лечения ПППД.^{30,35–37} Влияние этих кофакторов на пациентов с легким фиброзом, связанным с ВГС, менее известно. Недавние данные показали, что у пациентов, которые в настоящее время или в прошлом употребляли алкоголь, наличие стеатоза увеличивает риск прогрессирования заболевания (и клинической декомпенсации) независимо от возраста, пола и жесткости печени (см. раздел о внепеченочных проявлениях). Последнее может быть актуальным, поскольку после УВО довольно часто наблюдается увеличение веса, и некоторые пациенты могут чувствовать, что возобновление употребления алкоголя безопасно.^{39–41} Таким образом, перед выпиской пациентов после УВО следует дать рекомендации о регулярной физической активности и поддержании здорового питания, воздерживаясь от вредного употребления алкоголя и избегая увеличения веса. У тех людей, у которых НИТ не могут исключить отсутствие/минимальный фиброз, последующее наблюдение у специалиста по печени кажется разумным выбором, если MASLD и вредное употребление алкоголя

сохраняются даже в отсутствие сACLD. Комплексный алгоритм распределения пациентов к врачу общей практики или к специализированному врачу на основе результатов НИТ и определенных сопутствующих заболеваний показан на рис. 1.

Пациенты с ХАКЛП, достигшие УВО

Риск событий, связанных с печенью, у пациентов с ХАКЛП, и особенно классических событий декомпенсации, таких как кровотечение из варикозно расширенных вен, асцит и печеночная энцефалопатия, связан с наличием клинически значимой портальной гипертензии (КСПГ).⁴² Хотя ГЦК не представляет собой В случае классической декомпенсации ГЦК также встречается значительно чаще у пациентов с ВГСГ.

- последствия для лечения.⁴⁴ ВГС-ассоциированная ХАКЛП определяется по любому из следующих критериев: (i) стадия гистологического фиброза F3 или F4 (по шкале METAVIR или по шкале Баттса-Людвига)
- (ii) LSM >10 кПа по шкале VCTE
- (iii) варикозное расширение вен желудочно-пищеводного тракта при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) (при отсутствии пресинусоидальных/предпеченочных причин портальной гипертензии, таких как тромбоз воротной вены)
- (iv) Градиент печеночного венозного давления (ГПВД) >6 мм рт. ст.

Важно отметить, что УВО часто приводит к значительному снижению ГПВГ, потенциально даже до значений ниже 10 мм рт. ст. (пороговое значение для ЦПСГ)^{45,46}, тем самым снижая риск печеночной декомпенсации.⁴⁷ Варикозное расширение вен может даже исчезнуть после эрадикации ВГС, при этом в одном исследовании сообщается о регрессе 21,9% пациентов в среднем через 5,2 года.⁴⁸ Кроме того, УВО также улучшает тяжесть ХАКЗЛ с точки зрения регрессии гистологического фиброза^{49,50} и снижает VCTE-LSM, иногда до такой степени, что критерии, определяющие ХАКЗЛ, больше не выполняются. Затем этих пациентов следует наблюдать в соответствии с рекомендациями, приведенными в разделах для пациентов без выраженного фиброза и скрининга ГЦК.

Какие НИТ следует использовать для клинического наблюдения за пациентами с ХАКЛП до достижения УВО?

Рекомендация

Ежегодная VCTE-LSM в сочетании с анализами крови, включая количество тромбоцитов, билирубин и альбумин, должна проводиться после УВО для пациентов с ХАКЛП, чтобы обеспечить динамическую оценку риска CSPH и функции печени.

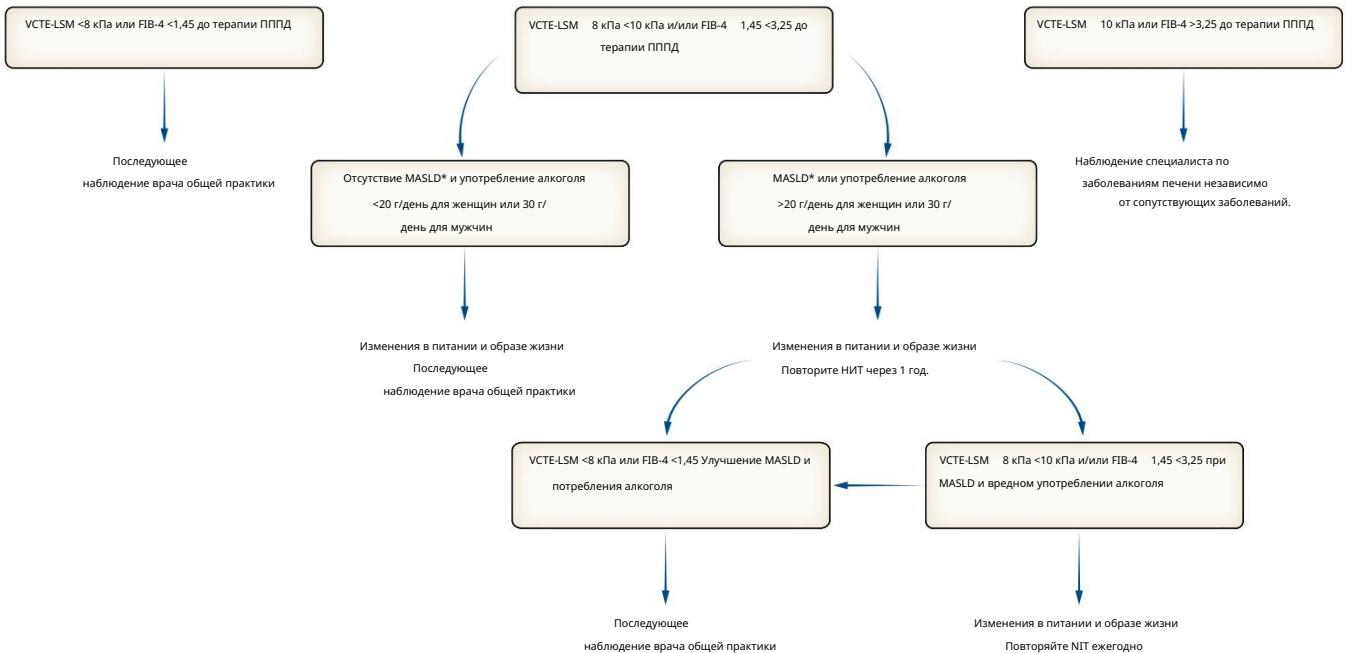


Рис. 1. Предлагаемый алгоритм отбора пациентов, которые могут быть выписаны из специализированного учреждения после УВО. *MASLD: стеатоз печени и как минимум один кардиометаболический фактор риска (избыточный вес, преддиабет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, дислипидемия).³⁴ ПППД, противовирусные препараты прямого действия; ФУ, последующее наблюдение; MASLD, стеатотическая болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией; НИТ, неинвазивные тесты; VCTE-LSM, временная эластография с контролем вибрации, измерение жесткости печени (Фиброскан (R)).

Наблюдение за пациентами с ХАКЛП после УВО должно включать лабораторные исследования каждые 6–12 месяцев, включая подсчет тромбоцитов (PLT) в качестве суррогата CSPH, а также билирубин и альбумин в качестве хорошо зарекомендовавших себя суррогатов функции печени.^{44,51} В таблице S1 суммированы важные данные. особенности/характеристики, которые связаны с риском осложнений (связанных с ЦПГГ) у пациентов после УВО. При отсутствии улучшения показателей тромбоцитов, билирубина или альбумина следует провести дальнейшее обследование функции печени, а также скрининг на CSPH и наличие варикозно расширенных вен. Поскольку HVPG не широко доступен и обычно не используется в клинической практике для оценки CSPH, NIT и особенно VCTE-LSM полезны для выявления пациентов с риском CSPH18 у пациентов с ХАКЛП после УВО. Поскольку визуализация (УЗИ) показана пациентам с ХХЗЛ с интервалом в 6 месяцев для скрининга ГЦК, необходимо регулярно оценивать признаки ЦПГН (портосистемные коллатерали, спленомегалия, увеличение диаметра воротной вены) и декомпенсации (асцит).

Какие пациенты должны проходить обследование на варикозное расширение вен?

Рекомендации

- Пациентам с VCTE-LSM <12 кПа и PLT>150 Г/л после УВО ЭГДС не требуется, поскольку можно исключить CSPH.
- У пациентов с VCTE-LSM <20 кПа и PLT после УВО > 150 Г/л, можно исключить варикозное расширение вен высокого риска, а ФГДС не проводить. необходимый.
- Пациентам с VCTE-LSM после УВО >20 кПа и/или PLT <150 г/л следует пройти ЭГДС, если они еще не получают терапию неселективными бета-блокаторами (НСББ)/карведилолом.
- У пациентов с ХАКЛП до УВО, которым никогда не проводилась ФГДС, ФГДС может быть выполнена хотя бы один раз после УВО с учетом значений VCTE-LSM и PLT.

Традиционно диагноз цирроза печени требовал проведения скрининга на варикозное расширение вен, который затем периодически повторялся. Однако, поскольку диагностические методы изменились и ХАКЛП в настоящее время в основном диагностируется неинвазивно с помощью VCTE-LSM,⁵² легкодоступные результаты LSM также должны использоваться для стратификации индивидуального риска CSPH⁵³ и последующей декомпенсации у отдельного пациента.⁵⁴ Консенсус Бавено VI уже ввел неинвазивные критерии, позволяющие избежать ненужных скрининговых эндоскопий,⁵⁵ и эти критерии впоследствии были валидированы для пациентов после УВО.⁵⁶

Учитывая значительное снижение LSM после УВО, соответствующие пороговые значения LSM для неинвазивной оценки CSPH различны, и необходимо получить дополнительные доказательства (рис. 2). Как правило, показатели VCTE-LSM <12 кПа и PLT >150 Г/л после УВО выявляют пациентов без CSPH с высокой точностью. Более того, VCTE-LSM <20 кПа и PLT>150 G/L после УВО исключают варикозно расширенные узлы высокого риска, и, таким образом, этим пациентам не требуется проведение скрининговой эндоскопии. Согласно консенсусу Baveno VII, правила VCTE-LSM >25 кПа - при CSPH у пациентов с вирусией HCV. Тем не менее, недостаточно данных для настройки пост-УВО у пациентов с ожирением.⁴⁴ Несмотря на это, наши рекомендации по неинвазивному мониторингу ЦПГН очень консервативны и могут переоценивать низкий риск декомпенсации, включая кровотечение из варикозно расширенных вен после

CSPH. Ожидаются будущие исследования, которые предоставят больше данных о мониторинге портальной гипертензии после УВО.

Какие пациенты получают пользу от терапии NSBB/карведилолом и какие пациенты могут прекратить терапию NSBB/карведилолом?

Рекомендации

- CSPH можно исключить у пациентов с VCTE-LSM после УВО <12 кПа и PLT>150 Г/л; можно рассмотреть возможность прекращения терапии NSBB/карведилолом.
- Пациентам с кровотечением из варикозно расширенных вен в анамнезе следует продолжать вторичную профилактику (эндоскопическое перевязывание ленты плюс NSBB/карведилол), если только после УВО VCTE-LSM не снижается до <12 кПа и PLT не превышает -150 г/л.
- Пациенты с VCTE-LSM после УВО 20–25 кПа или PLT <150 г/л могут иметь CSPH; ЭГДС следует проводить пациентам, которые еще не принимают НСББ/карведилол.
- Пациенты с VCTE-LSM >25 кПа после УВО имеют высокую вероятность развития CSPH; тем, кто уже принимает NSBB/карведилол, следует продолжить лечение. Те, кто не принимает NSBB/карведилол, можно начать прием NSBB/карведилола без эндоскопического подтверждения наличия варикозно расширенных вен. Однако ФГДС может быть проведена, если решение о назначении НСББ/карведилола зависит от наличия варикозно расширенных вен.

Уже давно обсуждается вопрос о том, следует ли пациентам с варикозно расширенными узлами вен небольшого размера получать первичную профилактику кровотечений, но исследование PREDESCI⁵⁷ представило концепцию лечения всех пациентов с CSPH бета-блокаторами для предотвращения любой декомпенсации (включая события без кровотечения, такие как - цитирует), а консенсус Бавено VIII⁴⁴ адаптировал эту рекомендацию. Теперь все пациенты с CSPH (включая пациентов с варикозно расширенными венами любого размера) должны лечиться бета-блокаторами для предотвращения кровотечения из варикозно расширенных вен и декомпенсации, не связанной с кровотечением, а скрининг CSPH, а не варикозно расширенных вен, стал диагностическим приоритетом. Однако важно знать, что бета-блокаторы эффективны в снижении портального давления только при гипердинамическом кровообращении, которое обычно развивается у пациентов с ГПBG>10 мм рт. можно рассматривать, если CSPH разрешилась после УВО (рис. 2).

Пациенты с декомпенсированным циррозом печени, достигшие УВО

В нескольких исследованиях оценивалась скорость клинического улучшения у лиц с декомпенсированным циррозом печени, достигших УВО. Эль-Шериф и др. провели ретроспективный анализ данных четырех клинических исследований, включая декомпенсированный цирроз печени, связанный с гепатитом C.⁵⁹ Всего в исследование были включены 502 пациента с классом В по Чайлд-Пью и 120 пациентов с циррозом класса С; 85% достигли УВО. Первичным результатом было снижение тяжести заболевания до компенсированного цирроза печени класса А по Чайлд-Пью. Из 528 пациентов, достигших УВО с данными последующего наблюдения, доступными к 36 неделе, одна треть пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд-Пью и 12% с циррозом печени класса С по Чайлд-Пью достигли первичной конечной точки исследования. Наличие асцита или печеночной энцефалопатии, уровень альбумина в сыворотке <3,5 г/дл и ИМТ >25 ассоциировались с отсутствием улучшения.

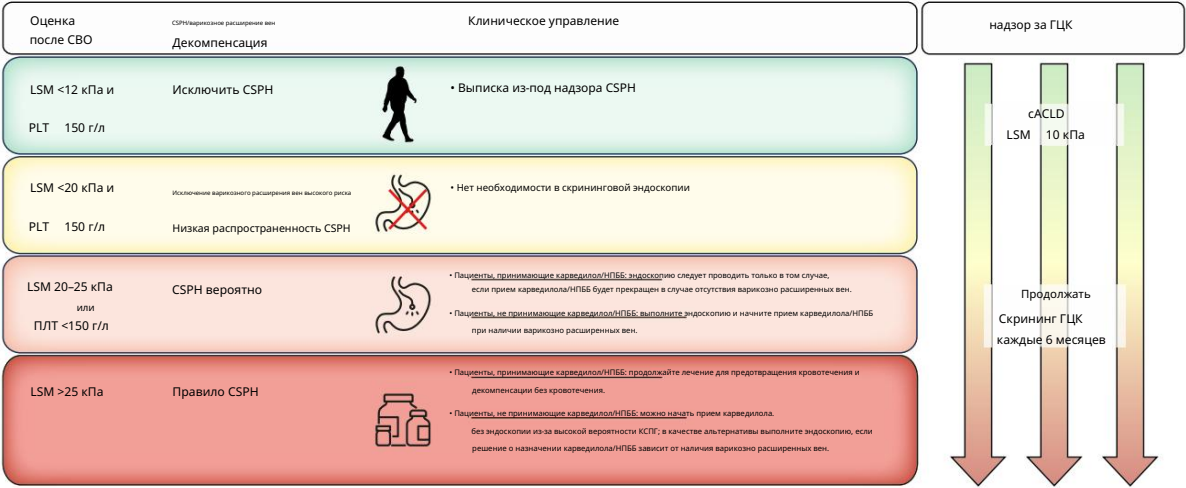


Рис. 2. Стратификация риска CSHN в соответствии с категориями VCTE-LSM (и PLT) после УВО и рекомендациями по клиническому ведению. CSHN, клинически значимая портальная гипертензия; ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома; LSM, измерение жесткости печени, NSBB, неселективные бета-блокаторы; ПЛТ, количество тромбоцитов.

Несмотря на упомянутые выше результаты, не все исследования выявили значительное влияние УВО на улучшение функции печени у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Крассенбург и соавт.60 исследовали влияние УВО на пациентов с компенсированным (n = 719) или декомпенсированным (n = 120) циррозом печени. После медианы наблюдения в течение 27 месяцев исследование не продемонстрировало более низкого уровня печеночной недостаточности или смертности среди пациентов с декомпенсированным циррозом печени, достигших УВО (80%). Аналогичные результаты были получены в когортном исследовании HCV-TARGET,61 в котором изучалась долгосрочная функция печени после лечения ПППД в большой реальной когорте. После 4-летнего наблюдения улучшение показателей модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) было лишь незначительным среди пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Причины этих расхождений, вероятно, объясняются разными характеристиками анализируемых когорт (в том числе разной распространенностью кофакторов прогрессирования заболевания печени), вариабельностью продолжительности наблюдения и разными определениями улучшения и рекомпенсации функции печени.

Как определить клиническое улучшение у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, вызванным ВГС, которые достигли УВО?

Заявление

При декомпенсированном циррозе печени, связанном с ВГС, улучшение функции печени после УВО может определяться значительным и стойким (>1 год) улучшением/исчезновением симптомов и осложнений (асцит, печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозно расширенных вен), последовательное улучшение MELD (>3 баллов) или возврат к классу А по Чайлд-Пью.

Рекомендации

Для определения рекомпенсации цирроза печени необходимо разрешение асцита (без диуретиков), энцефалопатии (без лактулозы/рифаксимины) и отсутствия кровотечений из варикозно расширенных вен в течение >1 года при отсутствии TIPS.

У пациентов с декомпенсированным циррозом печени, достигших При каждом приеме УВО следует оценивать наличие и степень асцита и эпизодов печеночной энцефалопатии, а также потребность в диуретиках и лактулозе/рифаксимине.

последующий визит. Рекомендуется сократить или прекратить прием диуретиков и/или лактулозы/рифаксимины, особенно если документально подтверждено клиническое и лабораторное улучшение.

Улучшение у пациентов с декомпенсированным циррозом печени можно определить на основании функциональных тестов печени или клинических показателей. Несмотря на то, что MELD является предиктором выживаемости, а не показателем функции печени, снижение на 3 балла использовалось в большинстве исследований и кажется разумной целью (за исключением пациентов с почечной недостаточностью или пациентов, принимающих антикоагулянты). Также можно использовать оценку Чайлд-Пью, особенно потому, что она включает уровень альбумина. Однако субъективная оценка степени асцита и печеночной энцефалопатии представляет собой ограничение шкалы Чайлд-Пью.

Что касается клинических переменных, в большинстве опубликованных статей рекомпенсация рассматривается как: 1) уменьшение или отмена лечения диуретиками у пациентов с асцитом; 2) снижение частоты эпизодов печеночной энцефалопатии или снижение потребности в лечении (т.е. прекращение приема рифаксимины); 3) отсутствие новых эпизодов кровотечения из варикозно расширенных вен. Поскольку существует определенная степень субъективности при оценке изменений в асците и печеночной энцефалопатии, особенно в отношении необходимости лечения, нынешнее определение рекомпенсации44 требует разрешения асцита (без диуретиков), энцефалопатии (без лактулозы/рифаксимины) и отсутствия повторных кровотечений из варикозно расширенных вен в течение как минимум 12 месяцев. Важно отметить, что прекращение приема диуретиков и лекарств от печеночной энцефалопатии следует поощрять в зависимости от степени клинического/лабораторного улучшения. Что касается печеночной энцефалопатии, тест на животных может быть хорошим инструментом для точной клинической оценки.62 По очевидным причинам эти критерии не могут быть применены к пациентам с TIPS (трансюгулярным внутрипеченочным портосистемным шунтом).

Как долго следует ждать улучшения состояния у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, вызванным ВГС, которые достигли УВО?

Заявление

После УВО улучшение портальной гипертензии (и, следовательно, снижение риска дальнейшей декомпенсации) может занять длительный период времени. Таким образом, представляется разумным подождать по крайней мере 2 года, чтобы обеспечить клиническое улучшение и прежде чем предположить, что у пациента не произойдет компенсация.

Как показано выше, улучшение функции печени и клиническая декомпенсация могут произойти после элиминации ВГС, но доля пациентов, достигших улучшения, варьируется. Значительное число людей никогда не почувствует улучшения. Сегодня существует консенсус в отношении того, что существует точка невозврата, за которой компенсация маловероятна. Учитывая опубликованные в настоящее время данные, кажется разумным подождать по крайней мере 2 года, прежде чем исключать возможность улучшения (см. ниже).^{46,63} Вероятно, лучшим маркером, позволяющим понять, почему у некоторых пациентов не наступает компенсация после лечения ВГС, является динамическое измерение ХВПГ. Lens et al.^{46,63} проспективно исследовали долгосрочные результаты HVPГ в большой группе из 226 пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, которые достигли УВО после терапииПППД и имели значение HVPГ >10 мм рт. ст. (CSPH). Пациенты прошли измерения HVPГ через 6 месяцев и 2 года после терапии ВГС. Через два года после достижения УВО КСПГ (и, следовательно, риск клинической декомпенсации) сохранялся у 53% пациентов. Однако важно отметить, что у значительной части пациентов (около 20%) наблюдалось значительное снижение ГПВД (ниже порога 10 мм рт. ст.) в период от 6 месяцев до 2 лет после терапииПППД.⁶³ Последнее подчеркивается. актуальность слежения за этими людьми в течение длительных периодов времени, прежде чем наступит точка невозврата. В вышеупомянутом исследовании история асцита и исходные значения HVPГ >16 мм рт.ст. выявили пациентов с очень низкой вероятностью достижения порога 10 мм рт.ст. (и, таким образом, остающихся с более высоким риском de novo или дальнейшей клинической декомпенсации).

Чего следует ожидать при лечении пациентов, инфицированных ВГС и ожидающих трансплантации печени, у которых вирус выздоровел?

Рекомендация

У пациентов, ожидающих трансплантации печени по поводу декомпенсированного цирроза печени, связанного с ВГС, после УВО может наблюдаться значительное лабораторное и клиническое улучшение. Исключение из списка возможно, особенно у пациентов без асцита и с низким показателем MELD (<15). В случае исключения из списка клиническое ухудшение наблюдается редко (<10%), но частая клиническая оценка по-прежнему рекомендуется из-за отсутствия исследований, включающих большие когорты и длительное наблюдение.

Влияние терапииПППД на профиль пациентов, ожидающих трансплантации, вызвало большой интерес.

и в настоящее время большинство пациентов, ожидающих трансплантации печени из-за хронической инфекции ВГС, указаны из-за ГЦК и лишь в редких случаях из-за клинической декомпенсации.^{64,65} Несколько исследований были сосредоточены на влиянии леченияПППД у пациентов, инфицированных ВГС, ожидающих трансплантации печени. Несмотря на ограничения таких исследований с точки зрения продолжительности наблюдения, существует группа пациентов, у которых эрадикация ВГС связана с клиническим улучшением, приводящим к исключению из списка. Уровень исключения из списка (который применяется только к лицам с декомпенсированным циррозом печени) варьируется от 7 до 30%. Критерии исключения пациентов из списка также могут варьироваться от центра к центру, хотя в большинстве исследований они были установлены как улучшение показателя MELD ниже 15 баллов и клиническая компенсация. Европейские исследования сообщают о более высоких показателях исключения из списка (около 20-30%), а переменными, связанными с исключением из списка, являются более низкий исходный уровень MELD (<20) и отсутствие асцита.^{66,67} Показатели исключения из списка в США значительно ниже. Действительно, недавнее ретроспективное когортное исследование с использованием данных США показало, что исключение из списка из-за клинического улучшения оставалось на низком уровне (6,1%) в эпоху DAA (2013-2017), хотя с поправкой на клинические переменные количество случаев исключения из списка увеличилось на 78% по сравнению с до эрыПППД (2005-2012 гг.).⁶⁸ Различия между европейскими и американскими сериями, скорее всего, связаны с тяжестью пациентов, ожидающих ТП. Действительно, доля пациентов с баллами MELD >20 в США превышала 30% (по сравнению с 5-10% в европейских исследованиях).

Долгосрочное наблюдение за пациентами, исключенными из списка, показывает, что осложнения, связанные с печенью, встречаются нечасто. Действительно, в европейском исследовании из 44 пациентов, исключенных из списка, только четверым (10%) потребовалось повторное включение в список, и только один пациент умер.⁶⁹ Будущие исследования необходимы для предоставления дополнительных доказательств устойчивого долгосрочного улучшения после УВО у ранее декомпенсированных пациентов.

Оценка риска ГЦК после УВО Эрадикация ВГС с помощью

терапии на основе интерферона (ИФН) связана со значительным снижением риска ГЦК по сравнению с пациентами, у которых не был достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО).⁷⁰ ПреимуществаПППД даже у пациентов с предыдущими противопоказаниями к IFN теперь не подлежат сомнению.⁷¹ Однако пациенты с ГЦК или с более поздними заболеваниями печени были намеренно исключены из регистрационных рандомизированных контролируемых исследований III фазы (РКИ); поэтому данные об этих пациентах получены в результате постмаркетингового наблюдения и наблюдательных исследований. Несмотря на первоначальные предупреждения, различные метаанализы, включавшие большое количество исследований^{70,72}, пришли к выводу, что частота ГЦК после УВО была одинаковой в группах IFN иПППД (1,14/199 человеко-лет [95% ДИ 0,86-1,52] и 2,96/100 человеко-лет [95% ДИ 5-29,58] соответственно); Мета-регрессия с поправкой на период наблюдения и возраст показала, что терапияПППД не была связана с более высокой частотой возникновения ГЦК (относительный риск 0,68; 95% ДИ 0,18-2,55; $p = 0,55$). Кроме того, недавние исследования продемонстрировали клиническую пользу терапииПППД с точки зрения общей выживаемости и снижения риска печеночной декомпенсации у пациентов с ГЦК в анамнезе.⁷³⁻⁷⁵ Несмотря на УВО, риск развития ГЦК у пациентов, получавшихПППД, с прогрессирующее заболевание печени остается высоким и может сохраняться до 10 лет после успешного лечения у пациентов с циррозом печени до УВО или высокими показателями FIB-4 (>3,25).⁷⁶ Таким образом, уточнение прогноза ГЦК в этой растущей популяции остается нерешенной медицинской задачей. Нуждаются.

Как следует проводить эпиднадзор за ГЦК у пациентов с CACLD после УВО?

Рекомендация

По данным современной литературы, все пациенты с пред-УВО ACLD (F3 или F4 METAVIR), достигшие УВО с помощью ПППД, терапия должна проходить пожизненное наблюдение за ГЦК с ультразвуковым скринингом каждые 6 месяцев. Роль комбинации ультразвука и ОВП в эпиднадзоре вскоре может быть раскрыта.

быть переоценены, если снижение ложноположительных результатов у пациентов с СВР подтверждается.

Целью программ ультразвукового наблюдения за ГЦК является выявление опухолей печени на самых ранних стадиях, чтобы направлять пациентов на лечебные процедуры, которые были показано, что они обеспечивают преимущество в выживаемости.³⁶ Однако распределение процедуры персонализированного скрининга могут проводиться НСС стратификация риска в соответствии с некоторыми связанными клиническими данными (например, возраст, вес, употребление алкоголя, статус коинфекции) и молекулярные особенности, которые могут меняться со временем. Учитывая это, это может быть необходимо повторить измерения предикторов риска ГЦК, чтобы совершенствовать оценку риска в динамическом режиме. Несколько исследований направлена на выявление предикторов более высокого или низкого риска ГЦК после СВР (табл. 1).

Интересно, что глобальная годовая заболеваемость ГЦК у пациентов достижение УВО при АКЛП колеблется от 0,2 до 2,5% и аналогичен тем, которые наблюдаются у пациентов с циррозом печени вследствие контролируемой инфекции ВГВ или невирусных причин, независимо от того, связанные с алкоголем или MASLD. В этом смысле использование одного систему оценки (например, модель aMAP НСС)⁸⁴ можно защищать независимо от причины основного заболевания печени. А сообщается в недавнем исследовании, проведенном в системе по делам ветеранов. ежегодная заболеваемость ГЦК у пациентов, получающих ПППД, с известное наблюдение в течение 7 лет после УВО.⁷⁹ У пациентов с цирроз печени и/или показатель FIB-4 до начала лечения >3,25, ежегодный ГЦК Заболеваемость, казалось, постепенно снижалась с каждым годом, но оставался выше рекомендуемого порога для надзора.

Дополнительная выгода от добавления AFP была вопросом дискуссий из-за риска низкой специфичности. Однако такая информация в основном была получена у пациентов с вирусом, у которых активный гепатит может действовать как мешающий фактор при более низком уровне АФП. пороговые значения (всего 12–20 нг/мл). Фактически, при вирусологическом излечении достигается, точность диагностики АФП значительно увеличилось.^{85–89} Более конкретно, у пациентов, излечившихся от ВГС, выше Было показано, что уровни АФП связаны с ГЦК.

возникновение как на исходном уровне^{84,90}, так и во время последующего наблюдения,⁹¹ подчеркивая его потенциальную ценность как для стратификации рисков, так и для ранняя диагностика. Более того, недавний анализ экономической эффективности Сравнивая стратегии, выяснилось, что ультразвук плюс АФП был наиболее экономически эффективный подход.⁹²

Хорошо проведенные исследования, включающие длительное наблюдение пациентов с УВО, с учетом временной зависимости вариации значений АФП, смогут решить, является ли динамика АФП дает полезную информацию для Наблюдение за ГЦК.

Является ли долгосрочная заболеваемость ГЦК после терапии ПППД? отличается от терапии на основе интерферона у пациентов достижения СВР?

Заявление

Более длительное наблюдение за пациентами с выраженным фиброзом или цирроз печени, которые достигли УВО на ПППД, должны оценить долгосрочную заболеваемость ГЦК.

В большем количестве когортных исследований сообщалось о заболеваемости ГЦК после эрадикации ВГС у пациентов с пред-УВО. цирроз печени или прогрессирующий фиброз в эпоху IFN и эпохи DAA.^{77,93} Хотя нет оснований полагать, что снижение риска приведет различаются между двумя режимами, более длительное наблюдение за пациентами которые достигли УВО с помощью ПППД, должны точно оценить долгосрочный риск.^{76,94,95} Недавний метаанализ 44 когорт Исследования показали, что глобальная заболеваемость ГЦК составляет 2,1 на 100 человеко-лет у пациентов с циррозом печени и 0,5 на 100 человеко-лет у пациентов с циррозом печени. пациентов с фиброзом F3.⁷² Снижение заболеваемости ГЦК было наблюдается в течение самого длительного периода наблюдения после эрадикации ВГС (скорректированный относительный риск за год увеличился в среднем/медиане наблюдения 0,87; 95% ДИ 0,79–0,96).

Является ли пожизненное наблюдение за ГЦК после УВО экономически эффективным?

Заявление

Скрининг ГЦК у пациентов с распространенным заболеванием печени до УВО болезнь (F4) является экономически эффективной. Пациенты с развитой фиброз (F3) имеют более низкий риск ГЦК, и эпиднадзор за ГЦК наверное, не рентабельно, но доказательств всё равно слишком ограничено (из-за относительно короткого периода наблюдения и небольшого количества пациентов), чтобы исключить их из программ скрининга.

Таблица 1. Предикторы более высокого или низкого риска ГЦК после УВО.

	когорта	Факторы	Риск ГЦК
Исследование Кальварузо V и др. ⁷⁷ Мариньо З и др. ⁷⁸	N = 2249	Альбумин, тромбоциты и отсутствие УВО.	Более высокий риск
	N = 1,123	Исходные показатели функции печени, употребления алкоголя, функции печени. декомпенсация и неохарактеризованные узелки	Более высокий риск
Ким Н.Дж. и др. ⁷⁹	N = 29 003	Цирроз печени и FIB-4 >3,25	Более высокий риск
Земмлер Г. и др. ⁸⁰	N = 527 (вывод)	Алкоголь, альбумин, АФП и LSM	Определяет низкий риск
	N = 1500 (проверка)		население <1%/год
Алонсо-Лопес и др. ⁸¹	N = 1046	Альбумин, LSM и динамические изменения (1 год).	Определяет низкий риск
		Delta LSM и оценка FIB-4 за 1 год)	население <1%/год
Иннес Х. и др. ⁸²	N = 2139	Возраст-мужской пол-ALBI-показатель количества тромбоцитов (aMAP)	Более высокий риск
Одуро Е. и др. ⁸³	N = 836	Повышенный АСТ, низкое количество тромбоцитов и более короткое протромбиновое время.	Более высокий риск

АФП, альфа-фетопротейн; АЛБИ, альбумин-билирубин; АСТ, аспартатаминотрансфераза; FIB-4, фиброз-4; ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома; LSM, измерение жесткости печени; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

Стоимость эпиднадзора за год жизни с поправкой на качество (QALY) снижается параллельно с ростом заболеваемости ГЦК.⁹⁶ Ежегодный риск ГЦК, оправдывающий эпиднадзор экономически эффективным способом, во всем мире считается выше 1,5%, хотя этот порог остается является предметом дискуссий.³⁶ Общепринято считать, что у пациентов с циррозом печени до УВО общепринято считать, что заболеваемость ГЦК достаточно высока, чтобы оправдать наблюдение после эрадикации ВГС.⁷¹ У пациентов с выраженным фиброзом (F3) международные рекомендации непоследовательны в своих рекомендациях. ^{36,97} вероятно, отражает проблемы с точной стадией фиброза в эпоху НИТ и неясное обоснование экономической эффективности скрининга ГЦК в этой подгруппе из-за более низкой заболеваемости ГЦК.^{71,98} В этом контексте, хотя EASL (Европейская ассоциация Рекомендации по исследованию печени) рекомендуют включать пациентов с мостовидным фиброзом в программы скрининга, AASLD (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени) не одобряет это. Последняя рекомендация учитывала потенциальный риск неправильной классификации цирроза печени с помощью НИТ, что приводило к недооценке [риска](#) ГЦК.^{99,100} Однако в когорте пациентов с F3/F4 и отсутствием нехарактерных узлов на УЗИ у пациентов не было зарегистрировано ни одного ГЦК. с F3 после медианного периода наблюдения 52,4 месяца.¹⁰¹ Подход с использованием модели Маркова был разработан для оценки экономической эффективности скрининга ГЦК после лечения ВГС в зависимости от состояния фиброза печени до УВО (выраженный фиброз или цирроз).⁹⁶ Это По оценкам исследования, ежегодная заболеваемость ГЦК выше 1,32% после УВО была оптимальным порогом для достижения дополнительного коэффициента экономической эффективности (ICER) <50 000 долларов США/QALY. Наблюдение считалось экономически эффективным у пациентов с циррозом печени, о чем свидетельствует ICER 48 729 долларов США/QALY, но не у пациентов F3 (ICER 188 157 долларов США/QALY). Эти результаты были недавно уточнены в исследовании с использованием модели анализа принятых решений у пациентов, достигших УВО, на основе различных возрастных порогов для начала или прекращения наблюдения.¹⁰² Авторы пришли к выводу, что наблюдение было экономически эффективным у пациентов с компенсированным циррозом печени (79 500 долларов США). 94 800 долларов США/QALY) до 70 лет и у пациентов с выраженным фиброзом до 60 лет (124 600–129 800 долларов США/QALY).

Как старение влияет на заболеваемость ГЦК и экономическую эффективность скрининга ГЦК?

Рекомендация

Пожилые пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (включая слабость), которые делают их неподходящими для лечения ГЦК, независимо от функции печени, не должны подвергаться наблюдению за ГЦК.

Старение является фактором риска канцерогенеза в печени. Более того, по мере старения пациентов у них могут накапливаться дополнительные факторы риска (например, диабет, ожирение, чрезмерное употребление алкоголя) после УВО. Кроме того, значительно улучшилась продолжительность жизни пациентов, вылеченных от ВГС, особенно в случае цирроза печени.⁴⁷ Как указывалось ранее, недавнее исследование выявило (у пациентов с циррозом печени или мостовидным фиброзом) различные возрастные ограничения, при которых начинается эпиднадзор. может оказаться уже нерентабельным.¹⁰² В ~~этом~~ ^{этом} того, сколько времени прошло с момента достижения УВО.

Согласно предположениям, эпиднадзор за ГЦК не будет считаться экономически эффективным, если ожидаемая продолжительность жизни составляет менее 16 лет у пациентов с циррозом печени и менее 28 лет у пациентов с выраженным фиброзом; что соответствовало возрасту отсечения 70 лет у пациентов с циррозом печени и 60 лет при выраженном фиброзе. Одним из основных факторов этих результатов является доступ к процедурам лечения ГЦК, который может ухудшиться из-за старшего возраста, наличия сопутствующих заболеваний и дисфункции печени, а также доступ к трансплантации. Тем не менее, поскольку на лечение ГЦК сильно влияют индивидуальные факторы, кажется трудным определить окончательный возрастной порог, при котором раннее выявление ГЦК и последующее направление на радикальное лечение не будет обеспечивать преимущества в выживаемости. С клинической точки зрения, а не по возрастным ограничениям, следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний, которые могут поставить под угрозу возможность прохождения лечения в случае ранней диагностики ГЦК. Фактически, тяжесть заболеваний сердца, легких или почек, а также степень слабости могут поставить под угрозу лечение независимо от степени остаточной функции печени . этот контекст.

Есть ли динамические изменения в заболеваемости ГЦК после ликвидации ВГС?

Заявление

Индивидуальный подход к эпидназору в зависимости от траектории НИТ после УВО требует дополнительных исследований, направленных на установление надежной корреляции с изменениями заболеваемости ГЦК.

Индивидуализированный скрининг ГЦК с использованием динамических изменений параметров заболевания печени после УВО является привлекательным вариантом, учитывая степень регенерации печени и разрешения фиброза после элиминации ВГС, что, как ожидается, со временем снизит риск ГЦК. Вопрос о том, можно ли безопасно прекратить наблюдение за некоторыми пациентами, является предметом дискуссий. Некоторые исследования показывают, что риск ГЦК снижается с каждым дополнительным годом наблюдения после лечения ВГС у пациентов с циррозом печени.⁷² Хотя доказательств этого может быть недостаточно для УВО после приема ПППД, такого снижения не наблюдалось у пациентов, получавших интерферон. , чья частота ГЦК оставалась >2% в год даже через 10 лет после УВО у пациентов с высоким исходным уровнем FIB-4 >3,25 или гистологическим циррозом печени.⁷⁶ Степень, в которой такие наблюдения могут быть перенесены на пациентов, получающих ПППД, в настоящее время неизвестна, учитывая систематические ошибки отбора среди групп населения, достигших УВО при использовании схем на основе интерферона. Тем не менее, недавнее исследование, проведенное в системе ВА, показало ежегодную заболеваемость ГЦК у пациентов, получавших ПППД, в течение периода наблюдения до 7 лет после УВО.⁷⁹ У пациентов с циррозом печени и показателями FIB-4 до начала лечения >3,25, ежегодный ГЦК Заболеваемость, казалось, постепенно снижалась каждый год, но оставалась выше рекомендованного порога, необходимого для начала эпиднадзора. Эти результаты могут указывать на различные стратегии надзора в зависимости

Как можно реализовать персонализированный эпиднадзор за ГЦК после УВО?

Заявление

Модели стратификации рисков ГЦК позволяют выявлять пациентов с особенно высокой заболеваемостью ГЦК после УВО. У этих людей могут быть предложены индивидуализированные стратегии наблюдения за ГЦК с использованием более чувствительных и потенциально более дорогих процедур скрининга ГЦК. Сначала необходимо доказать, что последнее превосходит ультразвуковое исследование печени в рандомизированных исследованиях, в которых также учтена эффективность.

Многочисленные модели стратификации риска ГЦК были разработаны после излечения от ВГС и могут быть использованы для определения новых стратегий надзора.¹⁰⁴ Цель таких персонализированных подходов состоит не в выявлении пациентов, у которых «нулевой риск» после эрадикации вируса, а в усилении эпиднадзора в выделенных подгруппах. с особенно высоким риском, несмотря на излечение от ВГС. На сегодняшний день эти модели, разработанные и проверенные на больших перспективных [когортах](#)^{83,84,90}, основаны на простых клинических и биологических рутинных параметрах и могут в конечном итоге оптимизировать распределение медицинских ресурсов экономически эффективным способом.¹⁰⁵ Из-за слабой эффективности ультразвука для обнаружение раннего ГЦК,¹⁰⁶ в настоящее время изучаются многочисленные альтернативные инструменты для преодоления этой ловушки; они включают циркулирующие биомаркеры¹⁰⁷ или другие методы визуализации, такие как сокращенная МРТ.¹⁰⁸ Однако из-за их ограниченной доступности и более высокой стоимости крайне важно отдавать приоритет пациентам с самой высокой заболеваемостью ГЦК для внедрения этих новых процедур в условиях стратификации риска. основанные стратегии.

Например, было показано, что эпиднадзор за ГЦК с помощью МРТ печени раз в полгода экономически эффективен у азиатских пациентов, инфицированных ВГВ, с ежегодной заболеваемостью раком печени >1,81%¹⁰⁹, а в последнее время и у европейских пациентов с циррозом печени без активной вирусной активности. репликация, в которой годовая заболеваемость ГЦК превысила 3%.⁹⁰ Приемлемость и соотношение затрат и выгод новых инструментов, позволяющих раньше выявлять ГЦК, в настоящее время изучаются в различных исследованиях, результаты которых определяют их потенциальное применение в клинической практике.

Лечение внепеченочных проявлений инфекции ВГС после УВО

Помимо заболеваемости, связанной с печенью, ВГС также связан с несколькими внепеченочными проявлениями (ВГС-ЭГМ). бремя, заболеваемость, снижение качества жизни и смертности. Для простоты мы сосредоточимся на тех внепеченочных проявлениях, которые продемонстрировали более четкую связь с инфекцией ВГС; а именно криоглобулинемия (включая заболевания почек и неврологические расстройства), неходжкинские лимфомы и метаболические изменения.

По сравнению с заболеваниями печени, вызванными ВГС

инфекции, данные об исходах ВГС-ЭГМ после УВО скудны, что затрудняет выработку надежных рекомендаций.

Что касается смешанной криоглобулинемии (СК), клинические проявления варьируются у пациентов: от явных симптоматических состояний до только лабораторных изменений (положительный ревматоидный фактор [РФ] и низкие уровни С3/С4 в дополнение к сывороточным криоглобулинам).¹¹² Синдром МК, или криоглобулинемический васкулит (КВ), характеризуется типичной клинической триадой пурпуры, слабости и артралгий, а также поражением различных внутренних органов, включая почечные и неврологические заболевания. Клинические проявления чрезвычайно разнообразны: от легких/среднетяжелых заболеваний до тяжелых/угрожающих жизни.

Обладают ли противовирусные препараты на основе ПППД клинической эффективностью в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и сохраняется ли этот эффект?

Заявление

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями обычно имеют хороший и стойкий клинический и иммунологический ответ после УВО. Однако рецидивы возможны, но не часты. Следующие состояния указывают на более высокий риск рецидива сердечно-сосудистых заболеваний после УВО: цирроз печени, высокие значения RF после УВО, респираторные инфекции, рак и (очень редко) вакцинация.

В большинстве исследований используются термины «клинический» и «иммунологический ответ». Клинический ответ (полный или частичный) используется для оценки влияния УВО на сердечно-сосудистые симптомы, такие как пурпура, артралгии и слабость, тогда как иммунологический ответ используется для оценки лабораторных/серологических данных, таких как уровень криоглобулина, сывороточного RF и [уровня С4](#). ^{113–116} В целом клинический ответ после противовирусной терапии описывается как процент пациентов, у которых наблюдается клиническое улучшение сердечно-сосудистой системы по большинству симптомов. Однако определение не стандартизировано и может различаться в разных исследованиях. В целом, полный клинический ответ описывается как улучшение всех сердечно-сосудистых симптомов/признаков до УВО, тогда как клинический частичный ответ означает улучшение более половины сердечно-сосудистых симптомов. Все остальные состояния (например, улучшение менее половины симптомов, сохранение или ухудшение симптомов) считаются отсутствием ответа.

Несмотря на разные описания, общий клинический ответ (полный + частичный) обычно наблюдался у большинства пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после УВО ([таблица 2](#)). Имеющиеся данные позволяют предположить, что даже неврологические симптомы, если они не являются необратимыми, имеют тенденцию значительно улучшаться после УВО.¹¹⁷ Интересно, что в отличие от терапии на основе интерферона, при которой симптомы обычно усиливались во время лечения, улучшение обычно замечалось на ранних стадиях терапии на основе ПППД.¹¹² Недавно долгосрочные последующие исследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после приема ПППД подтвердили высокую частоту сердечно-сосудистого ответа, но также показали, что сердечно-сосудистые заболевания могут персистировать, рецидивировать или даже возникать de novo, при этом некоторые переменные определяют пациентов с более высоким риском ([таблица 2](#)). . Важно отметить, что что касается стойких идиопатических сердечно-сосудистых проявлений, возникновение сердечно-сосудистых обострений после УВО не всегда означает клинически агрессивный

Таблица 2. Рецидивы/обострения сердечно-сосудистых заболеваний после лечения ПППД с предполагаемыми провоцирующими событиями или предрасполагающими состояниями.

Первый автор, год, [ссылка]	Пациенты с Вспышки CV (всего пациентов, %)	Среднее значение FU после окончания срока наблюдения	Рекомендуемое срабатывание событие или предрасполагающее условия	Клинический прием до приема ПППД	Характеристики вспышки и эволюция (преходящая/настойчивый)
Соллима, 2016119	1 (7, 14%)	3 месяца	Запускающее событие: Вакцина против гриппа	Пурпура, нефропатия	† РЕЗЮМЕ
Висентини, 2018 г.120	3 (НД)	22,8 месяцев	Запускающие события: Дыхательная инфекция, рак легких	Нефропатия 2/4, нейропатия 4/4, пурпура 3/4, язвы 1/4, артралгия 1/4	Нефропатия 2/4, пурпура 1/4, язвы кожи 1/4 (2 преходящие, 1 смерть, 1 ND)
Боначчи, 2018121	5 (46, 10,8%)	24 месяца	Предрасполагающее состояние: цирроз печени	Пурпура 3/5, нейропатия 2/5, нефропатия 1/5	Пурпура (преходящая) 3/5, нефропатия 1/5, фатальная острый мезентериальный ишемия 1/5
Соллима, 2018122	1 (НД)	18 месяцев	Запускающее событие: Вакцина против гриппа	Пурпура, нефропатия	Пурпура, нефропатия, ХГ в сыворотке (транзиторные)
*Висентини, 2022123	9 (71, 12,7%)	без даты	Запускающее событие: COVID-19 вакцина	8/71 +НХЛ	† РЕЗЮМЕ
*Вакки, 2023124	22 (416, 5,3%)	без даты	Запускающее событие: COVID-19 вакцина	резюме	Преимущественно нейропатия или пурпура
Кондили 2022125	18 (137, 13%)	15 (13-27) месяцы	Предрасполагающее состояние: Высокие значения RF	Пурпура, слабость, СС, нейропатия	Пурпура, нейропатия, другое (преходящее в 66,7%)
Граньяни, 2023126	20 (374,5%) после вакцинации 10 (51, 14%) пост-COVID-19	137 (72–290) недели	Запускающие события: COVID-19 вакцина COVID-19	резюме	† РЕЗЮМЕ

*Исследования, также включающие HCV-отрицательный ССЗ: 13 из 71 пациента и 3 из 6 рецидивирующих в исследовании Visentini et al.;108 127 из 416 пациентов в исследовании Vacchi et al.;109 † ССЗ: рецидивы заболевания в основном характеризовались ухудшением предшествующих проявлений ССЗ. ХГ, криоглобулины; КВ — криоглобулинемический васкулит; ЕОТ, окончание лечения; ФУ, следовать за; НХЛ, неходжкинская лимфома; РФ — ревматоидный фактор; СС — синдром сухости; Н.Д., не выполнено/не указано.

курс. Фактически, большинство вспышек CV кажутся кратковременными и хорошо реагируют на лечение (например, стероиды, иммунодепрессанты и ритуксимаб).118

Каковы рекомендуемые сроки наблюдения за пациентами с ВГС-ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями после УВО?

Рекомендации

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями полный ответ (клинический и иммунологический/лабораторный ответ) следует оценить 1

через год после УВО и при подтверждении, пациенты могут быть выписаны из-под наблюдения по сердечно-сосудистым заболеваниям. Однако врачи должны быть осознавать потенциальный клинический рецидив – особенно после определенных провоцирующие события (такие как рак, инфекции или прививки).

Пациенты с клиническим ответом после УВО, но сохраняющимся лабораторные маркеры ССЗ должны быть тщательно оценены на предмет потенциальные провоцирующие события, особенно в случае после УВО цирроз печени или высокий RF. Ежегодная программа последующего наблюдения должно включать оценку сывороточных криоглобулинов, РФ и уровни дополнения.

Длительное мультидисциплинарное наблюдение является обязательным для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых не достигается клинический и иммунологический ответ.

Некоторые демографические, клинические и лабораторные параметры было показано, что это неблагоприятный предиктор сердечно-сосудистого рецидива после УВО и клинический ответ (Таблица 2 и Таблица S2). Оценка их наличия и их сочетания в единичных случаях может определять последующие действия (рис. 3).

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями после УВО могут иметь различные аспекты. вплоть до полного исчезновения как клинических, так и

лабораторных данных к сохранению только лабораторных данных (например, криоглобулинемия и/или РФ и/или потребление комплемента) или устойчивость как клинических, так и лабораторных данных. Недостаточно данных, чтобы выработать рациональную стратегию последующего наблюдения. у многочисленных пациентов наблюдается только постоянная лабораторная активность (криоглобулины и/или РФ, и/или потребление комплемента). У пациентов с сохраняющимся криокритом +/- высокие значения RF после СВР, было бы разумно сохранять осторожное отношение поскольку присутствие криоглобулинов в сыворотке подразумевает существование клональной экспансии В-клеток (В-RF- клеток)126 и потенциального обостряется после сильной стимуляции В-лимфоцитов или даже возможная эволюция в сторону откровенно злокачественной В-клеточной лимфомы долгосрочное наблюдение.

Рациональный подход к последующему наблюдению должен учитывать прогностические факторы, включая лабораторные, демографические и клинические маркеры125,126 и возможные триггеры сердечно-сосудистых вспышек, такие как крупные инфекционные эпизоды (например, пневмония и COVID-19) и некоторые прививки127 (см. Таблицу 2).

Как следует наблюдать за пациентами с заболеванием почек после СВР на базе DAA?

Рекомендация

У пациентов со сниженной расчетной клубочковой фильтрацией частота после УВО, обследование, включающее криоглобулины, анализ мочи и соотношение альбумин/креатинин. В тех при отклонении результатов следует оценить факторы риска развития ХБП (артериальная гипертензия, сахарный диабет и т. д.). Мультидисциплинарный подход, включающий оценку нефрологами, является целесообразным. посоветовал.

Была показана сильная связь между инфекцией ВГС и заболеваемостью почек128–130, а пациенты с инфекцией ВГС следует рассматривать как группу повышенного риска,

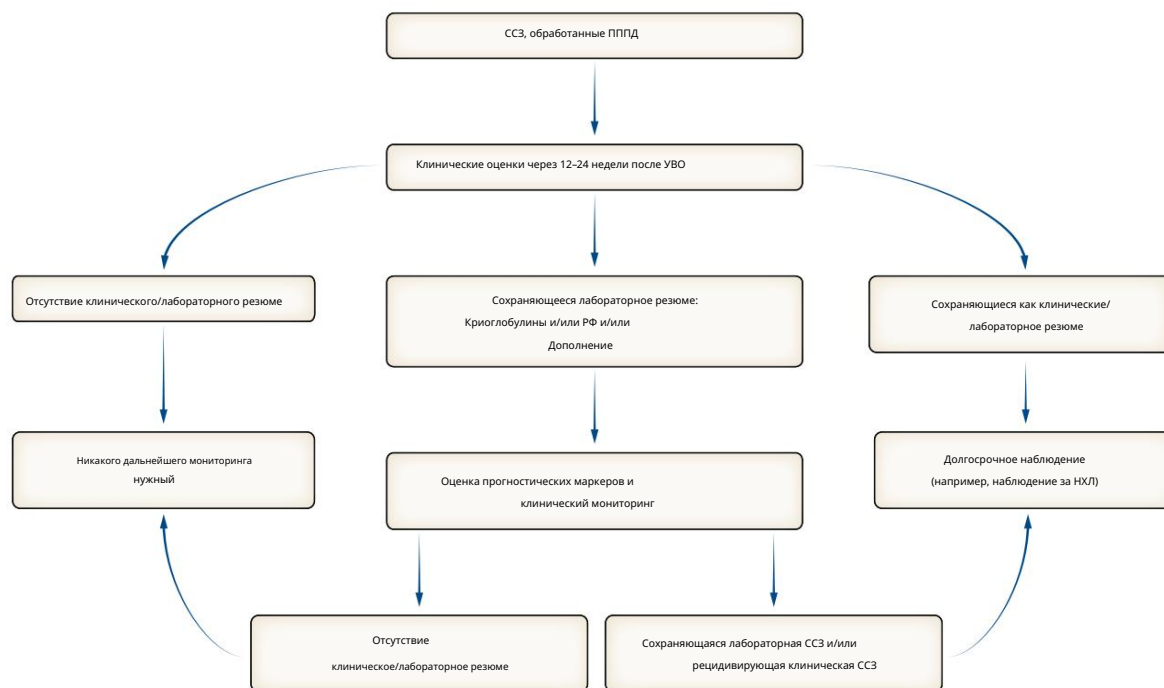


Рис. 3. Предлагаемое наблюдение за пациентами со СК ВГС после УВО. КВ — криоглобулинемический васкулит; ПППД, противовирусные препараты прямого действия; МК — смешанная криоглобулинемия; НХЛ, неходжкинская лимфома; РФ — ревматоидный фактор; УВО — устойчивый вирусологический ответ.

независимо от наличия обычных факторов риска заболевание почек.¹³⁰ Инфекция ВГС связана с большим спектром гломерулярных заболеваний. Наиболее часто наблюдается криоглобулинемический гломерулонефрит (криоглобулинемическая нефропатия), вторичный по отношению к сердечно-сосудистым заболеваниям и гистологически характеризующийся МПГН 1 типа (мембранопролиферативный гломерулонефрит). У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечалось поражение почек, сообщается о распространенности от 18% до 40%, при этом увеличивающийся процент во время последующего наблюдения и был связан со значительно худшим сердечно-сосудистым прогнозом.¹³¹

Другие нефропатии, включая МПГН без криоглобулинемии, мембранозную нефропатию и мезангиопролиферативный гломерулонефрит, фокально-сегментарный гломерулосклероз, фибриллярные или иммунотактоидные гломерулопатии или тромботическая микроангиопатия, редко ассоциированная с ВГС инфекция.^{112,128-132}

Развитие терапии ПППД изменило и упростило подход к лечению ВГС во всех популяциях с хронической почечной недостаточностью. Заболевание (ХБП), включая наиболее поздние стадии (стадии 4-5), у пациентов, находящихся на диализе и после трансплантации почки.¹¹² С точки зрения почек ПППД имеют двойное преимущество: они могут улучшить прогноз пациентов с установленным заболеванием почек и может предотвратить возникновение де новообразования почек. Профилактическая роль эрадикации вируса заключается в первостепенного значения. Что касается влияния УВО на ХБП, некоторые исследования сообщают об улучшении или исчезновении поражения почек,^{113,121} тогда как другие исследования сообщают о персистенции поражения почек.¹³³ Стадия поражения почек, по-видимому, играет ключевую роль в определении клинического ответа после УВО: раннее поражение почек, только при изменении анализа мочи и без признаков стойкого нарушения функции почек, может полностью исчезнуть после УВО (клинический ответ),

тогда как вероятность полного ответа снижается в более распространенная ХБП, связанная с ВГС. Негативный прогноз Факторы клинического ответа включают наличие сердечно-сосудистых заболеваний (особенно длительных), пожилой возраст, тяжелую ХБП (4-5 стадии или на гемодиализ) и тяжелое поражение печени.

Каковы рекомендуемые сроки наблюдения за пациентами с ВГС-ассоциированной неходжкинской лимфомой после УВО?

Рекомендации

Лечение инфекции ВГС рекомендуется всем пациентам с неходжкинской лимфомой (НХЛ). Если показана иммунохимиотерапия, может быть назначена терапия на основе ПППД. проводится во время или после химиотерапии. В некоторых пациентов, УВО может вызвать длительную ремиссию НХЛ.

У пациентов с В-клеточной НХЛ необходимо проводить динамическое наблюдение после УВО. организовываться совместно с гематологом. Это особенно актуально для пациентов с ХАКЛП, которым следует пройти обычный скрининг ГЦК и портальной гипертензии.

ВГС участвует в развитии как ленивых, так и агрессивные В-клеточные НХЛ, в частности лимфома маргинальной зоны и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (наиболее частая агрессивная лимфома в западных странах).¹³⁴ У пациентов с ВГС В-клеточная НХЛ может быть обнаружена либо как развитие ССЗ, либо независимо от присутствия МК. Показано, что риск развития НХЛ в 35 раз выше у пациентов с МК, чем среди населения в целом.¹³⁵

У пациентов с В-клеточной индолентной НХЛ несколько ретроспективных исследований (обычно с короткими ФУ) и описания случаев выявили постоянные темпы регрессии лимфомы после терапии на основе ПППД.^{136–141} Совсем недавно изучалось влияние ПППД на пациентов, инфицированных ВГС. в проспективном многоцентровом исследовании, включавшем преимущественно лимфомы маргинальной зоны (68%), а также лимфоплазмочитарную, мелколимфоцитарную и фолликулярную лимфому. Исследование убедительно показало, что, по крайней мере, в некоторых подгруппах НХЛ, эрадикация ВГС с помощью ПППД может привести к длительной регрессии лимфомы.^{141,142}

У пациентов с НХЛ высокой степени злокачественности, а также в некоторых случаях вялотекущей НХЛ (например, системные симптомы, массивное заболевание или симптоматическая спленомегалия) необходимо лечение иммунохимиотерапией. В таких случаях, которые обычно требуют быстрого терапевтического вмешательства, терапия на основе ПППД может проводиться либо во время, либо после химиотерапии, тщательно учитывая возможные лекарственные взаимодействия и повреждение печени.^{143,144} После достижения УВО пациенты должны в первую очередь наблюдаться гематологами, а в случае значительный фиброз печени, специалисты по заболеваниям печени.

Что касается риска развития НХЛ у лиц с ВГС+, исследование на большой популяции в течение длительного периода наблюдения показало, что достижение УВО значительно снижает риск развития НХЛ. Снижение было статистически значимым у более молодых пациентов¹⁴⁵.

Какие потенциальные метаболические изменения могут возникнуть после УВО и как их следует контролировать?

Рекомендация

Последующее наблюдение после УВО должно включать оценку факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний с сопутствующим консультированием и в идеале должно осуществляться врачом общей практики.

Существует хорошо известная связь между ИФН-индуцировал УВО и улучшал резистентность к инсулину.¹⁴⁶ Последнее также было подтверждено у пациентов, достигших УВО после терапии ПППД, причем некоторые даже снижали дозу противодиабетических препаратов.^{147,148} Однако влияние клиренса ВГС на другие метаболические параметры указывает на другое направление. , с повышенным уровнем холестерина ЛПНП, ИМТ и окружностью талии.¹⁴⁹ Клиническая значимость этих результатов не ясна, и несколько исследований показали положительное влияние на некоторые суррогатные маркеры сердечно-сосудистых исходов, такие как толщина интимы-медиа.^{150,151} Что кажется наиболее важным в этом Сценарий – это тщательное консультирование о преимуществах здорового образа жизни, избегания набора веса и употребления алкоголя, а также регулярных физических упражнений. При отсутствии МАСЛД и вредном употреблении алкоголя последующее наблюдение должен проводить врач общей практики.

Реинфекция ВГС после достижения УВО

Хорошо известно, что достижение УВО не защищает людей от последующего повторного заражения ВГС, если они подверглись воздействию

вируса снова. К группам риска повторного заражения после УВО относятся люди, которые продолжают употреблять/инъекционные наркотики (ПИН), мужчины, практикующие секс с мужчинами (МСМ), заключенные (особенно в странах, где нет доступа к иглам и шприцам [ПИШ] в исправительных учреждениях).) и тех, кто постоянно подвергается внутрибольничному воздействию небезопасных медицинских процедур (например, пациенты, которые проходят диализ в условиях ограниченных ресурсов).

Кого следует наблюдать на предмет повторного заражения ВГС после УВО?

Заявление

Основными группами риска повторного заражения являются ПИН и МСМ с практиками высокого риска, в том числе проживающие в тюрьмах. Кроме того, внутрибольничное заражение может быть еще одним источником реинфекции (т.е. у пациентов, находящихся на гемодиализе или неоднократно госпитализированных).

По оценкам, риск повторного заражения в группах риска находится в диапазоне 1–10,5% в год. Точный риск почти наверняка зависит от различных групп населения, а также от методологии, используемой для оценки уровня повторного заражения. Несколько недавних исследований предоставили, возможно, более точные оценки в хорошо изученных когортах с высоким риском повторного заражения.

В исследовании, проведенном в Тейсайде в Шотландии, среди 916 эпизодов лечения с подтвержденным УВО было выявлено 100 повторных инфекций.¹⁵² Показатели повторного заражения среди лиц, посещающих больничную клинику, были низкими и составляли 1,81 на 100 человеко-лет, тогда как эквивалентный показатель составил 19,89 на 100 человек. -лет у лиц, посещавших пункты снабжения оборудованием, где был внедрен метод лечения ВГС. Аналогичным образом, в исследовании, проведенном на северо-востоке Англии, изучалась группа из 788 человек, достигших УВО в период с 2016 по 2016 год.

2021.¹⁵³ Важно отметить, что только 443 человека прошли тестирование на РНК ВГС после УВО, что подчеркивает некоторые практические трудности постоянного тестирования в группах высокого риска. Тем не менее, уровень повторного заражения среди тех, кто прошел повторное тестирование, составил 10,5 на 100 человеко-лет, при этом среднее время до повторного заражения составило всего 1,37 года. Единственным выявленным фактором риска повторного заражения в этом исследовании был более молодой возраст. Наконец, исследование, проведенное в Барселоне, недавно продемонстрировало еще более высокий уровень повторного инфицирования – 31 на 100 человеко-лет среди активных ПИН, при этом основными факторами риска являются коинфекция ВИЧ и ежедневное инъекционное употребление наркотиков.¹⁵⁴ Также изучались показатели повторного инфицирования среди заключенных. В исследовании, проведенном в двух тюрьмах на северо-востоке Англии, 21 человек из 111, достигших документально подтвержденного УВО, обнаружено повторное заражение; показатель 0,406 на человека в год наблюдения.¹⁵⁵ Среднее время до повторного заражения составило всего 13 месяцев. Исследование, проведенное в Австралии, также проанализировало уровень повторного заражения (подтвержденный секвенированием) среди заключенных, получавших ПППД, у которых был подтвержден УВО.¹⁵⁶ В этом исследовании общий уровень повторного заражения составил 12,5 на 100 человеко-лет, но у этих заключенных он увеличился до 28,7 на 100 человеко-лет. с употреблением инъекционных наркотиков и совместным использованием игл и шприцев. Эти данные подчеркивают важность адекватного ПОШ для групп ПИН высокого риска как в исправительных учреждениях, так и в обществе;

что недавно было признано в Глобальной стратегии сектора здравоохранения ВОЗ, в которой установлены минимальные целевые показатели ПИШ на одного активного потребителя инъекционных наркотиков в странах-членах. Медицинские работники также обязаны подчеркивать своим пациентам, что естественный иммунитет против ВГС не возникает и положительный результат на антитела к ВГС не является защитным. Указания по безопасному инъекционному употреблению и предоставлению ПИШ являются важной частью непрерывного ухода за ВГС.

Другая группа населения, подверженная риску реинфекции ВГС, — это МСМ, особенно те, кто занимается рискованными сексуальными практиками или употребляет инъекционные наркотики во время хемсекс-вечеринок. Исследование когорты MOSAIC продемонстрировало частоту повторного заражения 11,5 на 100 человеко-лет среди ВИЧ-положительных МСМ, которые либо спонтанно излечились от ВГС, либо прошли успешное лечение.¹⁵⁷ Факторы риска повторного заражения включали в себя рецептивный анальный секс без презервативов, использование секс-игрушек, групповой секс и наличие 10 и более случайных сексуальных партнеров в течение 6 месяцев. Поэтому консультирование людей после радикального лечения по поводу более безопасных сексуальных практик является важным, а качественные данные французской когорты ANRS CO13 HEPAVIH позволяют предположить, что это может оказать значительное влияние.¹⁵⁸ Последней

группой риска, которую следует учитывать, являются те, кто находится в группе высокого риска внутрибольничное заражение ВГС в результате небезопасной медицинской практики. Случаи «гемодиализа на каникулах» с участием пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, которые проходят диализ в различных условиях во время поездок за границу, уже давно известны.¹⁵⁹ Появляются неподтвержденные случаи, когда пациенты успешно лечились от ВГС, но снова заражались, хотя общий риск может быть низким, согласно исследованию, проведенное на Тайване.¹⁶⁰ Тем не менее, многие руководства по нефрологии рекомендуют использовать специальные диализные аппараты в течение определенного периода времени после возвращения из отпуска, а многие руководства рекомендуют проводить тестирование на антитела к ВГС один раз каждые 6 месяцев у общей диализной популяции.¹⁶¹ Следует ли продлевать этот срок? ПЦР-тестирование на ВГС один раз в 6 месяцев у тех, кто ранее достиг УВО, является предметом дискуссий. Однако после любого эпизода диализа в другом отделении (особенно в другой стране) людям, вероятно, было бы разумно сдавать анализ на РНК ВГС один раз каждые 2-3 месяца в течение первых 6 месяцев после возвращения на базовый диализ. единица.

Как и как часто следует контролировать реинфекцию ВГС? после СВР?

Рекомендация

У лиц с продолжающимся рискованным поведением и/или повышенным уровнем аланинаминотрансферазы необходимо тестировать РНК ВГС или антиген ВГС не реже одного раза в 6 месяцев. Полезными альтернативами для мониторинга повторного заражения ВГС являются анализы в местах оказания медицинской помощи или тесты на высушенные капли крови.

У лиц, подверженных риску повторного заражения, тестирование на ВГС должно основываться исключительно на тестировании нуклеиновых кислот, обычно с помощью методов ПЦР, или на методах тестирования на антигены, если они доступны. Лица с высоким риском повторного инфицирования должны проходить тестирование как минимум каждые 6 месяцев, хотя в некоторых группах населения (например, в известной сети инъекционных потребителей было зарегистрировано несколько новых случаев заражения) может быть предпочтительнее проводить тестирование каждые 3 месяца. Также рекомендуется проходить тестирование при каждом поступлении в исправительное учреждение, поскольку эти лица с большей вероятностью не будут контактировать с местными наркологическими службами и будут иметь меньший доступ к ПИШ.

Приемлемые формы NAT/тестирования на антигены включают забор венозной крови, тестирование сухих пятен крови и ПЦР-тестирование на месте оказания медицинской помощи с использованием методов игольчатого укола. Последние два метода получили все большее распространение за последние несколько лет из-за сложности формальной венопункции у многих ПИН, а также более широкой доступности и снижения требований к обучению, необходимому для проведения игольчатого прик-теста. Медицинским работникам важно знать о нижнем пределе обнаружения этих альтернативных методов анализа, которые не так чувствительны, как тестирование на основе ПЦР. Недавнее исследование показало, что в целом тестирование на месте оказания медицинской помощи с использованием системы GeneExpert более чувствительно, чем тестирование методом сухой капли крови, особенно у пациентов с уровнем РНК ВГС ниже 3000 МЕ/мл.¹⁶² Тем не менее, важно иметь знание местных лабораторных показателей пороговых значений для тестирования капель сухой крови, поскольку протоколы различаются. Там, где это практически возможно, следует использовать официальное венозное тестирование для выяснения расхождений в результатах или в случаях, когда существует высокий клинический показатель подозрения на реинфекцию/подверженность значительному риску.

Какова соответствующая тактика лечения после установления диагноза реинфекции?

Рекомендация

При документальном подтверждении повторного заражения следует начать терапию ПППД для достижения УВО на индивидуальном уровне и предотвращения дальнейшей передачи ВГС.

Всем пациентам с документально подтвержденной реинфекцией, независимо от пути передачи, следует предложить повторное лечение ПППД, как только это станет практически возможным в соответствии с рекомендациями отдельной страны. Произвольные ограничения на количество курсов ПППД, которые может пройти человек, вероятно, будут препятствовать программам элиминации ВГС, поскольку нацеленность на этих лиц с повышенным риском окажет наибольшее влияние на общественное здравоохранение с точки зрения предотвращения дальнейшей передачи вируса.

Перспективы на будущее

Несмотря на прогресс в знаниях о влиянии УВО у пациентов с ВГС группа определила несколько ключевых областей исследований, которые необходимо рассмотреть в будущем (Вставка 1).

Вставка 1. Ключевые направления будущих исследований.

Пациенты с легким фиброзом
• Необходима точная стратификация риска на основе сопутствующих заболеваний, влияющих на прогрессирование заболевания печени.
Пациенты с ХАКЛП
• В условиях после УВО необходимо собрать больше данных о неинвазивных тестах (включая анализы крови и измерение жесткости селезенки) для оценки риска CSPH.
• Ценность методов не-VCTE эластографии для неинвазивной оценки риска CSPH должна быть оценена в условиях после УВО.
• Текущие неинвазивные рекомендации для лечения после УВО должны быть подтверждены дальнейшими исследованиями, оценивающими частоту событий, связанных с печенью, в различных страты риска.
Больные декомпенсированным циррозом печени
• Исследования с участием пациентов с длительным периодом наблюдения (>5 лет) по-прежнему необходимы для оценки долгосрочного воздействия эрадикации ВГС и более точного выявления тех лиц, состояние которых не улучшится (точка невозврата).
Риск ГЦК после УВО
• Возрастной порог прекращения наблюдения не установлен и должен учитывать наличие сопутствующих заболеваний. Определение возрастного порога, при превышении которого проводится эпиднадзор за ГЦК, можно считать бесполезным, требуют специальных исследований.
• Пациенты с выраженным фиброзом (F3) имеют более низкий риск ГЦК, и наблюдение в этой группе населения, вероятно, нерентабельно; однако необходимы специальные проспективные исследования, прежде чем исключать их из программ скрининга.
• Индивидуальный подход к эпиднадзору в зависимости от траектории НТТ после СВО требует дополнительных исследований, направленных на установление справедливой корреляции с изменением заболеваемости ГЦК.
• Модели стратификации риска ГЦК позволяют выявлять пациентов с особенно высокой заболеваемостью ГЦК после УВО. Индивидуальный/индивидуализированный НСС У этих людей могут быть предложены стратегии наблюдения с использованием более чувствительных и потенциально более дорогих процедур скрининга ГЦК. Сначала необходимо доказать превосходство последнего над УЗИ печени в рандомизированных исследованиях, в которых также изучается экономическая эффективность.
Лечение внепеченочных проявлений, связанных с ВГС
• Данные после УВО для большинства внепеченочных проявлений ограничены. Будущие исследования, основанные на углубленном анализе долгосрочной эволюции после элиминации ВГС, будут представлять большой интерес.
• Долгосрочное влияние УВО на пациентов с агрессивными формами лимфомы, у которых эрадикация вируса сочетается с иммунохимиотерапией, еще предстоит выяснить.
Реинфекция ВГС после УВО
• Острая необходимость в вмешательствах, основанных на фактических данных, которые снижают вероятность повторного заражения в группах риска (стратегии снижения вреда, поддержка со стороны коллег и навигация, образовательные стратегии).
• Несмотря на многолетние исследования, попытки успешного внедрения вакцины против ВГС были сопряжены с трудностями. Разработка такой вакцины является одна явная область неудовлетворенных потребностей для достижения элиминации ВГС.

sACLD – компенсированное прогрессирующее хроническое заболевание печени; CSPH, клинически значимая портальная гипертензия; ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома; ВГС, вирус гепатита С; НТТ, неинвазивный тест; УВО – устойчивый вирусологический ответ.

Принадлежности

¹Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, кафедра внутренней медицины III, Венский медицинский университет, Вена, Австрия. Центр молекулярных исследований CeMM Медицина Австрийской академии наук, Вена, Австрия; Отделение печени, Больничная клиника Барселоны. ИДИБАПС. Биомедицинская сеть по заболеваниям печени и органов пищеварения Исследовательский центр (CIBERehd). Университет Барселоны. Испания; Отделение гастроэнтерологии и гепатологии кафедры укрепления здоровья, охраны здоровья матери и ребенка, Внутренняя медицина и медицинские специальности PROMISE, Университет Палермо, Италия; AP-HP, Университетские больницы Парижа, Сены, Сен-Дени, отделение печени, Бобиньи; Университет Сорбонны Париж-Норд, F-93000 Бобиньи; Инсерм, UMR-1138 «Функциональная геномика солидных опухолей», Центр исследований кордельеров, Университет Париж, Франция; ²Отделение гастроэнтерологии, гепатологии и гепатологии, ³Флорентийский университет, Флоренция, Италия; ⁴Болезни и эндокринология, Ганновская медицинская школа. Германия; ⁵Отделение печени, Больница Королевы Елизаветы, Бирмингем. NIHR Бирмингем, Биомедицинские исследования Центр, Университетские больницы Бирмингема, Великобритания

Сокращения

АЛД — заболевание печени, связанное с алкоголем; APRI, индекс соотношения аминотрансфераз и тромбоцитов; ХБП, хроническая болезнь почек; CSPH, клинически значимая портальная гипертензия; РЕЗЮМЕ, криоглобулинемический васкулит; ПППД, противовирусные препараты прямого действия; EASL, Европейская ассоциация по изучению печени; ФГДС, эзофагогастродуоденоскопия; ЭУМ – внепеченочные проявления; ГЦК, гепатоцеллюлярная карцинома; ВГС, вирус гепатита С; HVRG, градиент печеночного венозного давления; ICER, коэффициент дополнительной экономической эффективности; ILCA, Международная ассоциация рака печени; LSM, измерение жесткости печени; MASLD, стеатотическая болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией; МК — смешанная криоглобулинемия; MELD, модель терминальной стадии заболевания печени; MCM, мужчины, занимающиеся сексом с мужчинами; НХЛ, неходжкинская лимфома; НТТ, неинвазивный тест; HCBБ, неселективный бета-блокатор; ПИШ, обеспечение иглами и шприцами; QALY — год жизни с поправкой на качество; РФ — ревматоидный фактор; УВО – устойчивый вирусологический ответ; TIPS, трансъюгулярный внутрипеченочный портосистемный шунт; VCTE, транзитная эластография с контролем вибрации.

Финансовая поддержка

Авторы не получили никакой финансовой поддержки для создания этой рукописи.

Конфликт интересов

TR получила грантовую поддержку от AbbVie, Boehringer Ingelheim, Gilead, Inter-cept/Advanz Pharma, MSD, Myr Pharmaceuticals, Philips Healthcare, Pliant, Siemens и WL Gore & Associates; говоря гонорары от Abbvie, Gilead, Intercept/Advanz Pharma, Roche, MSD, WL Gore & Associates; консалтинг/ гонорар консультативного совета от Abbvie, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Gilead, Intercept/Advanz Pharma, MSD, Solution Therapeutics, Siemens; и поддержка командировок от Abbvie, Boehringer Ingelheim, Dr. Falk Pharma, Gilead и Рош. С.Л. получал гранты от компании Gilead и выступал в качестве консультанта компании Gilead. оплата лекций и поддержка командировочных расходов от компаний Gilead и Abbvie. Г.К принял участие в

консультативных советов и получил гонорары за выступления от компаний Bayer, Eisai, Ipsen и Astra-Zeneca, MSD, Roche, Gilead. Компания PN получала гонорары и/или консультировала компании AstraZeneca, Abbvie, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Gilead, Ipsen и Roche. PN получила исследовательские гранты от AstraZeneca, AbbVie, Bristol-Myers Squibb и Eisai. Грант на исследование KD от Gilead, гонорар консультативного совета от Gilead, оплата лекций и поддержка командировочных расходов от Gilead, Alnylam, AbbVie. Консультации AA и гонорары за выступления от GSK и Gilead. XF выступал в качестве советника компании Gilead. AZ заявляет об отсутствии COI.

Для получения более подробной информации обратиться к прилагаемым формам раскрытия информации ICMJE.

Вклад авторов

Все авторы участвовали в разработке, написании и окончательном рассмотрении рукописи и утвердили ее окончательный формат.

Дополнительные данные

Дополнительные данные к этой статье можно найти в Интернете по адресу <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.007>.

Рекомендации

Имена авторов, выделенные жирным шрифтом, обозначают совместное соавторство.

- [1] Барр Р.Г., Уилсон С.Р., Рубенс Д. и др. Обновление консенсусного заявления общества радиологов по ультразвуковой эластографии печени. Радиология 2020;296:263–274. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192437>.
- [2] Кастера Л., Верньоль Дж., Фуше Дж. и др. Проспективное сравнение транзитной эластографии, фибротеста, APRI и биопсии печени для оценки фиброза при хроническом гепатите С. Гастроэнтерология 2005;128:343–350. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.018>.
- [3] Зиол М., Хандра-Лука А., Кеттане А. и др. Неинвазивная оценка фиброза печени путем измерения жесткости у пациентов с хроническим гепатитом С. Гепатология 2005;41:48–54. <https://doi.org/10.1002/hep.20506>.
- [4] Шахин А.А., Ван А.Ф., Майерс Р.П. FibroTest и FibroScan для прогнозирования фиброза, связанного с гепатитом С: систематический обзор точности диагностических тестов. Am J Gastroenterol 2007; 102: 2589–2600. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01466.x>.
- [5] Талвалкар Дж.А., Курц Д.М., Шенлебер С.Дж. и др. Транзитная эластография на основе ультразвука для выявления фиброза печени: систематический обзор и метаанализ. Клин Гастроэнтерол Гепатол 2007;5:1214–1220. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.07.020>.
- [6] Фридрих-Руст М., Онг М.Ф., Мартенс С. и др. Выполнение транзитной эластографии для определения стадии фиброза печени: метаанализ. Гастроэнтерология 2008;134:960–974. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.034>.
- [7] Кастера Л. Транзитная эластография и другие неинвазивные тесты для оценки фиброза печени у пациентов с вирусным гепатитом. J Viral Hepat 2009; 16: 300– 314. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01087.x>.
- [8] Европейская ассоциация по изучению печени. Рекомендации EASL по лечению гепатита С: последнее обновление серии. Дж. Гепатол 2020;73:1170–1218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>.
- [9] Вай К.Т., Гринсон Дж.К., Фонтана Р.Дж. и др. Простой неинвазивный индекс может предсказать как значительный фиброз, так и цирроз печени у пациентов с хроническим гепатитом С. Hepatology 2003;38:518–526. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50346>.
- [10] Стерлинг Р.К., Лиссен Э., Кламек Н. и др. Разработка простого неинвазивного индекса для прогнозирования значительного фиброза у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Гепатология 2006;43:1317–1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>.
- [11] Европейская ассоциация по изучению печени. Клинические практические рекомендации EASL по неинвазивным тестам для оценки тяжести и прогноза заболеваний печени – обновление 2021 г. Дж. Гепатол 2021;75:659–689. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>.
- [12] Кастера Л., Себастьяни Г., Ле Бэйл Б. и др. Проспективное сравнение двух алгоритмов, сочетающих неинвазивные методы определения стадии фиброза печени при хроническом гепатите С. J Hepatol 2010;52:191–198. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.11.008>.
- [13] Фонтана Р.Дж., Бонковский Х.Л., Найшадхам Д. и др. Уровни маркеров фиброза в сыворотке снижаются после успешного противовирусного лечения у пациентов с хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом. Клин Гастроэнтерол Гепатол 2009;7:219–226. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.10.034>.
- [14] Верниол Дж., Фуше Дж., Кастера Л. и др. Изменения неинвазивных маркеров и показателей ФиброСкан во время лечения ВГС. J Viral Hepat 2009; 16: 132– 140. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01055.x>.
- [15] Патель К., Фридрих-Руст М., Лурье Ю. и др. FibroSURE и FibroScan в отношении ответа на лечение хронического вируса гепатита С. World J Gastroenterol 2011;17:4581–4589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i41.4581>.
- [16] Патель К., Бенхаму Ю., Ёсида Э.М. и др. Независимое и проспективное сравнение двух коммерческих панелей маркеров фиброза (HCV FibroSURE и FIBROSPECT II) во время комбинированной терапии альбинтерфероном альфа-2b при хроническом гепатите С. J Viral Hepat 2009;16:178–186. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01062.x>.
- [17] Кноп В., Мосс С., Гозер Т. и др. Динамика жесткости печени по данным транзитной эластографии у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, получающих противовирусную терапию прямого действия - данные Немецкого регистра гепатита С. J Вирусный гепатит 2020; 27: 690–698. <https://doi.org/10.1111/jvh.13280>.
- [18] Земмлер Г., Ленс С., Мейер Э.Л. и др. Неинвазивные тесты на клинически значимую портальную гипертензию после лечения ВГС. Дж. Гепатол 2022;77:1573–1585. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.025>.
- [19] Д'Амброзио Р., Агемо А., Фракелли М. и др. На диагностическую точность Фиброскана при циррозе печени влияет морфометрия печени у пациентов с ВГС с устойчивым вирусологическим ответом. J Hepatol 2013;59:251–256. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.013>.
- [20] Брокетас Т., Эррузо-Пино П., Марино З. и др. Эластография не позволяет исключить цирроз печени после устойчивого вирусологического ответа у HCV-инфицированных пациентов с прогрессирующим хроническим заболеванием печени. Печень Int 2021;41:2733–2746. <https://doi.org/10.1111/liv.15058>.
- [21] Европейская ассоциация по изучению печени, Латиноамериканская ассоциация для исследований в Хигадо, EASL-ALEX. Клинические рекомендации: неинвазивные тесты для оценки тяжести и прогноза заболеваний печени. Дж. Гепатол 2015;63:237–264. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>.
- [22] Скьявон Лде Л., Нарцисо-Шьявон Ж.Л., де Карвальо-Фильо Р.Дж. Неинвазивная диагностика фиброза печени при хроническом гепатите С. World J Gastroenterol 2014;20:2854–2866. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i11.2854>.
- [23] Лерой В., Хиллерет М.Н., Штурм Н. и др. Проспективное сравнение шести неинвазивных показателей диагностики фиброза печени при хроническом гепатите С. J Hepatol 2007;46:775–782. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.12.013>.
- [24] Себастьяни Г., Халфон П., Кастера Л. и др. БЕЗОПАСНАЯ биопсия: проверенный метод крупномасштабной диагностики фиброза печени при хроническом гепатите С. Hepatology 2009;49:1821–1827. <https://doi.org/10.1002/hep.22859>.
- [25] Бурлиер М., Пенаранда Г., Рену С. и др. Валидация и сравнение показателей прогнозирования фиброза и цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом С: предложение прагматической классификации подхода без биопсии печени. J Viral Hepat 2006; 13: 659–670. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2006.00736.x>.
- [26] Бурсье Дж., де Лединген В., Зарски Дж.П. и др. Сравнение восьми алгоритмов диагностики фиброза печени при гепатите С: новые алгоритмы более точны и полностью неинвазивны. Гепатология 2012;55:58–67. <https://doi.org/10.1002/ren.24654>.
- [27] Смит Дж.О., Стерлинг Р.К. Систематический обзор: неинвазивные методы анализа фиброза при хроническом гепатите С. Aliment Pharmacol Ther 2009;30:557–576. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04062.x>.
- [28] Калес П., Бурсье Дж., Лебиго Дж. и др. Диагностика фиброза печени по анализу крови и эластографии при хроническом гепатите С: согласие или комбинация? Алимент Фармакол Тер 2017;45:991–1003. <https://doi.org/10.1111/apt.13954>.
- [29] Кальварузо В., Кракис А. Польза лечения гепатита С для печени. Дж. Гепатол 2020;73:1548–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.006>.
- [30] МакГлинн К.А., Петрик Дж.Л., Эль-Сераг Х.Б. Эпидемиология гепатоцеллюлярной карциномы. Гепатология 2021;73(1):4–13. <https://doi.org/10.1002/HEP.31288>.
- [31] Масузаки Р., Татейши Р., Ёсида Х. и др. Оценка риска гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом С с помощью транзитной эластографии. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 839–843. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318050074f>.
- [32] Ван Х.М., Хун Ч., Лу С.Н. и др. Измерение жесткости печени как альтернатива фиброзной стадии в оценке риска заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой у больных хроническим гепатитом С. Liver Int 2013;33:756–761. <https://doi.org/10.1111/LIV.12118>.
- [33] Европейская ассоциация по изучению печени (EASL), Европейская ассоциация по изучению диабета (EASD), Европейская ассоциация по изучению ожирения (EASO).- EASL-EASD-EASO Клинические практические рекомендации для лечения неалкогольной жировой болезни печени. Дж. Гепатол 2016;64:1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
- [34] Ринелла М.Е., Лазарус Ю.В., Рациу В. и др. Консенсусное заявление Delphi, состоящее из представителей различных обществ, по новой номенклатуре жировой болезни печени. Дж. Гепатол 2023;79:1542–1556. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.06.003>.
- [35] Негро Ф. Факты и вымыслы о ВГС и сопутствующих заболеваниях: стеатозе, сахарном диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях. Дж. Гепатол 2014;61:569–578. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.003>.
- [36] Европейская ассоциация по изучению печени. Рекомендации по клинической практике EASL: лечение гепатоцеллюлярной карциномы. Дж. Гепатол 2018;69:182–236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>.

- [37] Сингал А.Г., Лловет Дж.М., Ярчоан М. и др. Практическое руководство AASLD по профилактике, диагностике и лечению гепатоцеллюлярной карциномы. Геп-атология 2023. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000466>.
- [38] Исразльсен М., Торп Н., Йохансен С. и др. Валидация новой номенклатуры стеатозных заболеваний печени у пациентов с чрезмерным употреблением алкоголя в анамнезе: анализ данных проспективного когортного исследования. Ланцет Гастроэнтерол Гепатол 2024;9:218–228. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00443-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00443-0).
- [39] Шлевогт Б., Детердинг К., Порт К. и др. Излечение хронического гепатита С без интерферона связано с увеличением веса в течение длительного периода наблюдения. З Гастроэнтерол 2017;55:848–856. <https://doi.org/10.1055/s-0043-112656>.
- [40] До А., Эссерман Д.А., Кришнан С. и др. Избыточный набор веса после лечения гепатита С противовирусными препаратами прямого действия. J Gen Intern Med 2020;35:2025–2034. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05782-6>.
- [41] Шлевогт Б., Букер Х.В., Мосс С. и др. Прибавка в весе после лечения хронического гепатита С без интерферона – результаты Немецкого регистра гепатита С (DHC-R). Биомедицина 2021;9. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101495>.
- [42] Риполл С., Гроссманн Р., Гарсия-Цао Г. и др. Градиент печеночно-венозного давления предсказывает клиническую декомпенсацию у пациентов с компенсированным циррозом печени. Гастроэнтерология 2007;133:481–488. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.024>.
- [43] Риполл С., Гроссманн Р.Дж., Гарсия-Цао Г. и др. Градиент печеночно-венозного давления предсказывает развитие гепатоцеллюлярной карциномы независимо от тяжести цирроза печени. Дж. Гепатол 2009;50:923–928. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.014>.
- [44] де Франсис Р., Бош Дж., Гарсия-Цао Г. и др. Бавено VII – обновление консенсуса по портальной гипертензии. Дж. Гепатол 2022;76:959–974. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.022>.
- [45] Мандорфер М., Козбиал К., Швабл П. и др. Устойчивый вирусологический ответ на терапию без интерферона уменьшает портальную гипертензию, вызванную вирусом гепатита С. Дж. Гепатол 2016; 65: 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.027>.
- [46] Ленс С., Альваро-Топас Е., Мариньо Э. и др. Влияние пероральной противовирусной терапии на ГВПГ и системную гемодинамику у пациентов с циррозом печени, ассоциированным с вирусом гепатита С. Гастроэнтерология 2017;153:1273–1283.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.016>.
- [47] Нахон П., Бурсье В., Лайезе Р. и др. Эрадикация вирусной инфекции гепатита С у пациентов с циррозом печени снижает риск печеночных и внепеченочных осложнений. Гастроэнтерология 2017;152:142–156.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.009>.
- [48] Ди Марко В., Кальварузо В., Ферраро Д. и др. Эффекты эрадикации вирусного гепатита С у пациентов с циррозом печени различаются в зависимости от стадии портальной гипертензии. Гастроэнтерология 2016;151:130–139.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.036>.
- [49] Швабл П., Мандорфер М., Штайнер С. и др. Схемы без интерферона улучшают портальную гипертензию и гистологическое некровоспадение у пациентов с ВИЧ/ВГС и прогрессирующим заболеванием печени. Алимент Фармакол Тер 2017;45:139–149. <https://doi.org/10.1111/apt.13844>.
- [50] Пол С., Карно Ф., Налпас Б. и др. Обратимость цирроза печени, связанного с вирусом гепатита С. Хум Патол 2004; 35: 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2003.08.012>.
- [51] Мартинес Эррерос А., Сангро Б., Гарсия Родригес А. и др. Анализ показателя альбумин-билирубин как индикатора улучшения функции печени у пациентов с вирусом гепатита С с устойчивым вирусным ответом после противовирусной терапии прямого действия. JGH Open 2022;6:496–502. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12779>.
- [52] Патаеодориди М., Хириарт Дж.Б., Лупсор-Платон М. и др. Уточнение критериев эластографии Бавено VI для определения компенсированного прогрессирующего хронического заболевания печени. Дж. Гепатол 2021;74:1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.050>.
- [53] Райбергер Т., Ферлих А., Пайер Б.А. и др. Неинвазивный скрининг фиброза печени и портальной гипертензии с помощью транзитной эластографии – опыт большого одного центра. Вена Клин Wochenschr 2012; 124: 395–402. <https://doi.org/10.1007/s00508-012-0190-5>.
- [54] Райбергер Т. Значение жесткости печени и селезенки для оценки портальной гипертензии при компенсированном циррозе печени. Гепатол Коммуна 2022;6:950–964. <https://doi.org/10.1002/hep4.1855>. [55] де Франсис Р., Бавено В.И. Факультет Р. де и др. Расширение консенсуса в отношении портальной гипертензии: отчет семинара по консенсусу в Бавено VI: стратификация риска и индивидуализация лечения портальной гипертензии. J Hepatol 2015;63:743–752. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.05.022>.
- [56] Табуг Д., Бюро С., Лайезе Р. и др. Валидация критериев Бавено VI для скрининга и наблюдения за варикозно расширенными венами пищевода у пациентов с компенсированным циррозом печени и устойчивым ответом на противовирусную терапию. Гастроэнтерология 2019;156:997–1009.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.053>.
- [57] Вильянуэва С., Альбиольс А., Дженеска Дж. и др. Бета-блокаторы для предотвращения декомпенсации цирроза печени у пациентов с клинически значимой портальной гипертензией (PREDESCI): рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование. Ланцет 2019;393:1597–1608. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31875-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31875-0).
- [58] Вильянуэва С., Альбиольс А., Генеска Дж. и др. Развитие гипердинамического кровообращения и реакция на б-блокаторы при компенсированном циррозе печени с портальной гипертензией. Гепатология 2016;63:197–206. <https://doi.org/10.1002/hep.28264>.
- [59] Эль-Шериф О, Цян З.Г., Таппер Э.Б. и др. Исходные факторы, связанные с улучшением состояния при декомпенсированном циррозе печени после противовирусной терапии прямого действия при инфекции вируса гепатита С. Гастроэнтерология 2018;154:2111–2121.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.03.022>.
- [60] Крассенбург Л.П., Маан Р., Рамджи А. и др. Клинические результаты терапии ППД у пациентов с циррозом печени, вызванным ВГС, зависят от тяжести заболевания. Дж. Гепатол 2021;74:1053–1063. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.021>.
- [61] Верна Э.К., Морелли Г., Терро Н.А. и др. ППД-терапия и долгосрочная функция печени при запущенном/декомпенсированном циррозе печени: реальный опыт когорты HCV-TARGET. Дж. Гепатол 2020;73:540–548. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.031>.
- [62] Европейская ассоциация по изучению печени. Клинические практические рекомендации EASL по лечению печеночной энцефалопатии. Дж. Гепатол 2022;77:807–824. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.06.001>.
- [63] Ленс С., Байрес А., Альваро-Топас Е. и др. Клинический исход и гемодинамические изменения после эрадикации ВГС пероральной противовирусной терапией у пациентов с клинически значимой портальной гипертензией. Дж. Гепатол 2020;73:1415–1424. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.050>.
- [64] Креспо Г., Трота Н., Лондоньо М.С. и др. Эффективность препаратов прямого действия против ВГС улучшает раннюю выживаемость после трансплантации печени и вызывает значительные изменения в составе списка ожидания. Дж. Гепатол 2018; 69: 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.012>.
- [65] Флемминг Дж.А., Ким В.Р., Бросгарт К.Л. и др. Сокращение числа очередей на трансплантацию печени в эпоху противовирусной терапии прямого действия. Гепатология 2017;65:804–812. <https://doi.org/10.1002/HEP.28923>.
- [66] Паскасио Дж.М., Винайша С., Феррер М.Т. и др. Клинические результаты лечения пациентов, прошедших противовирусную терапию в ожидании трансплантации печени. Дж. Гепатол 2017;67:1168–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.008>.
- [67] Белли Л.С., Беренгер М., Кортеси П.А. и др. Исключение из списка кандидатов на трансплантацию печени с хроническим гепатитом С после эрадикации вируса: европейское исследование. Дж. Гепатол 2016;65:524–531. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.010>.
- [68] Биттерманн Т., Редди К.Р. В эпоху противовирусных препаратов прямого действия исключение трансплантата печени из списка из-за клинического улучшения при гепатите С остается редкостью. Клин Гастроэнтерол Гепатол 2021;19:2389–2397.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.09.033>.
- [69] Перриконе Г., Дюву С., Беренгер М. и др. Исключение из списка кандидатов на трансплантацию печени, инфицированных ВГС, состояние которых улучшилось после эрадикации вируса: результат через 2 года после исключения из списка. Печень Int 2018;38:210–217. <https://doi.org/10.1111/LIV.13878>.
- [70] Морган Р.Л., Баак Б., Смит Б.Д. и др. Эрадикация инфекции вируса гепатита С и развития гепатоцеллюлярной карциномы. Энн Интерн Мед 2013; 158: 329. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00005>.
- [71] Европейская ассоциация по изучению печени. Рекомендации EASL по лечению гепатита С, 2018 г. J Hepatol 2018;69:461–511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.
- [72] Локкарт И., Йео М.Г.Х., Хаджаризаде Б. и др. Заболеваемость ГЦК после лечения гепатита С среди пациентов с выраженным фиброзом или циррозом печени: метаанализ. Гепатология 2022;76:139–154. <https://doi.org/10.1002/hep.32341>.
- [73] Кабиббо Г., Сельса С., Кальварузо В. и др. Противовирусные препараты прямого действия после успешного лечения ранней гепатоцеллюлярной карциномы улучшают выживаемость пациентов с циррозом гепатита С. Дж. Гепатол 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.03.027>.
- [74] Сапена В., Энеа М., Торрес Ф. и др. Рецидив гепатоцеллюлярной карциномы после противовирусной терапии прямого действия: метаанализ индивидуальных данных пациентов. Гут 2021. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323663>.
- [75] Рейг М., Кабиббо Г. Противовирусная терапия в паллиативной терапии ГЦК (BCLC-B и -C). Дж. Гепатол 2021;74:1225–1233. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.046>.
- [76] Иоанну Г.Н., Бесте Л.А., Грин П.К. и др. Повышенный риск гепатоцеллюлярной карциномы сохраняется до 10 лет после эрадикации ВГС у пациентов с исходным циррозом печени или высокими показателями FIB-4. Гастроэнтерология 2019;157:1264–1278.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.033>.
- [77] Кальварузо В., Кабиббо Г., Каччиола И. и др. Частота развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени, получавших лечение прямыми

- действующие противовирусные средства. Гастроэнтерология 2018;155:411–421 e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.008>.
- [78] Мариньо Э., Дарнелл А., Ленс С. и др. Временная связь между терапией гепатита С и возникновением гепатоцеллюлярной карциномы при циррозе печени: актуальность неохарактеризованных узлов. Дж. Гепатол 2019;70. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.005>.
- [79] Ким Н.Дж., Вутъен П., Берри К. и др. Риск гепатоцеллюлярной карциномы снижается, но остается достаточно высоким для проведения скрининга в первые 7 лет после излечения от вируса гепатита С противовирусными препаратами прямого действия у пациентов с циррозом печени или высоким фиброзом-4. Гастроэнтерология 2022;163:1104–1106 e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.06.057>.
- [80] Земмлер Г., Мейер Э.Л., Козбиал К. и др. Стратификация риска ГЦК после лечения гепатита С у пациентов с компенсированным хроническим заболеванием печени. Дж. Гепатол 2022;76:812–821. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.025>.
- [81] Алонсо Лопес С., Мансано М.Л., Геа Ф. и др. Модель, основанная на неинвазивных маркерах, предсказывает очень низкий риск гепатоцеллюлярной карциномы после вирусного ответа при прогрессирующем фиброзе, вызванном вирусом гепатита С. Гепатология 2020. <https://doi.org/10.1002/ren.31588>.
- [82] Иннес Х., Джепсен П., Макдональд С. и др. Эффективность моделей для прогнозирования риска гепатоцеллюлярной карциномы среди британских пациентов с циррозом печени и излеченными от инфекции ВГС. Представитель JHEP 2021;3:100384. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100384>.
- [83] Одуро Э., Каррат Ф., Лайезе Р. и др. Персонализированный надзор за гепатоклеточной карциномой при циррозе печени с использованием машинного обучения, адаптированного к статусу ВГС. Дж. Гепатол 2020;73:1434–1445. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.052>.
- [84] Фан Р., Папатеодоридис Г., Сан Дж. и др. Оценка риска aMAP предсказывает развитие гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом. Дж. Гепатол 2020;73:1368–1378. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.025>.
- [85] Нисикава Х., Нисидзима Н., Эномото Х. и др. Прогностическая модель канцерогенеза у пациентов с хроническим гепатитом В, проходящих терапию энтекавиром, и ее валидация. Медицина (Балтимор) 2016;95. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004832>.
- [86] Ким Г.А., Сок Ч.Х., Парк Дж.В. и др. Переоценка сывороточного альфа-фетопротеина в качестве контрольного теста на гепатоцеллюлярную карциному во время лечения энтекавиром. Liver Int 2015; 35: 232–239. <https://doi.org/10.1111/LIV.12516>.
- [87] Шим Дж.Дж., Ким Дж.В., Ли С.К. и др. Пероральная противовирусная терапия повышает точность диагностики уровней альфа-фетопротеина у пациентов с хроническим гепатитом В. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:1699–1705. <https://doi.org/10.1111/jgh.12612>.
- [88] Вонг ГЛХ, Чан ХЛИ, Це Ю.К. и др. Альфа-фетопротеин во время лечения является специфическим опухолевым маркером гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хроническим гепатитом В, получающих энтекавир. Гепатология 2014;59:986–995. <https://doi.org/10.1002/HEP.26739>.
- [89] Ян С.В., Ким Г.Х., Чунг Дж.В. и др. Прогнозирование риска гепатоцеллюлярной карциномы по реакции сывороточного альфа-фетопротеина на терапию энтекавиром. J Гастроэнтерол Гепатол 2015; 30: 1175–1182. <https://doi.org/10.1111/jgh.12921>.
- [90] Нахон П., Нахан М., Лайезе Р. и др. Раннее выявление гепатоцеллюлярной карциномы с помощью магнитно-резонансной томографии экономически эффективно у пациентов с высоким риском цирроза печени. JHEP Rep 2022;4:100390. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100390>.
- [91] Асахина Ю., Цучия К., Нишимура Т. и др. Уровни альфа-фетопротеина после терапии интерфероном и риск гепатоканцерогенеза при хроническом гепатите С. Гепатология 2013;58:1253–1262. <https://doi.org/10.1002/HEP.26442>.
- [92] Парих Н.Д., Сингал А.Г., Хаттон Д.В. и др. Экономическая эффективность гепатоцел-Надзор за лулярной карциномой: оценка пользы и вреда. Am J Gastroenterol 2020;115:1642–1649. <https://doi.org/10.14309/AJG.0000000000000715>.
- [93] Нахон П., Лайезе Р., Бурсье В. и др. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой после прямой противовирусной терапии ВГС у пациентов с циррозом печени, включенных в программы наблюдения. Гастроэнтерология 2018;155:1436–1450 e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.015>.
- [94] Канвал Ф., Крамер Дж., Аш С.М. и др. Риск гепатоцеллюлярного рака у пациентов с ВГС, получающих противовирусные препараты прямого действия. Гастроэнтерология 2017;153:996–1005 e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.012>.
- [95] Канвал Ф., Крамер Дж.Р., Аш С.М. и др. Долгосрочный риск гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с ВГС, получающих противовирусные препараты прямого действия. Гепатология 2020;71:44–55. <https://doi.org/10.1002/hep.30823>.
- [96] Фарханг Зангне Х., Вонг ВВЛ, Сандер Б. и др. Экономическая эффективность наблюдения за гепатоцеллюлярной карциномой после устойчивого вирусологического ответа на терапию у пациентов с инфекцией вируса гепатита С и прогрессирующим фиброзом. Клин Гастроэнтерол Гепатол 2019;17:1840–1849 e16. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.018>.
- [97] Хаймбах Ю.К., Кулик Л.М., Финн Р.С. и др. Рекомендации AASLD по лечению гепатоцеллюлярной карциномы. Гепатология 2018;67:358–380. <https://doi.org/10.1002/hep.29086>.
- [98] Чунг Р.Т., Гани М.Г., Ким А.Ю. и др. Обновление руководства по гепатиту С на 2018 год: рекомендации AASLD-IDSA по тестированию, ведению и лечению вирусной инфекции гепатита С. Clin Infect Dis 2018;67:1477–1492. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy585>.
- [99] Майерс Р.П., Помье-Лайраг Г., Киш Р. и др. Несовпадение стадий фиброза между биопсией печени и транзитной эластографией с использованием зонда Fibro-Scan XL. Дж. Гепатол 2012; 56: 564–570. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.007>.
- [100] Кастера Л. Неинвазивные методы оценки заболеваний печени у пациентов с гепатитом В или С. Гастроэнтерология 2012;142:1293–1302 e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.017>.
- [101] Сандуцци-Зампарелли М., Мариньо Э., Ленс С. и др. Риск рака печени после лечения ВГС у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени без неохарактеризованных узлов. Дж. Гепатол 2022;76:874–882. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.023>.
- [102] Мюллер П.П., Чен К., Айер Т. и др. Продолжительность и экономическая эффективность наблюдения за гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с гепатитом С после эрадикации вируса. Дж. Гепатол 2022;77:55–62. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.027>.
- [103] Витале А., Кабиббо Г., Иавароне М. и др. Персонализированное ведение пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой: концепция многопараметрической терапевтической иерархии. Ланцет Онкол 2023;24:e312–e322. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00186-9).
- [104] Нахон П., Во Куанг Э., Ганн-Кэрри Н. Стратификация риска гепатоцеллюлярной карциномы после эрадикации ВГС или контроля над ВГВ. J Clin Med 2021;10(2):353. <https://doi.org/10.3390/jcm10020353>.
- [105] Иннес Х., Нахон П. Статистические перспективы использования моделей риска гепатоцеллюлярной карциномы для обоснования решений по надзору. J Гепатол 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.05.005>.
- [106] Сингал А.Г., Чжан Э., Нарасимман М. и др. Эпиднадзор за ГЦК улучшает раннее выявление, получение лечебного лечения и выживаемость пациентов с циррозом печени: систематический обзор и метаанализ. J Hepatol 2022, 6 февраля 2022 г. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.023>.
- [107] Сингал А.Г., Сандуцци-Зампарелли М., Нахон П. и др. Официальный документ Международной ассоциации рака печени (ILCA) по стратификации риска гепатоцеллюлярной карциномы и эпиднадзору. Дж. Гепатол 2023;10(10). <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.02.022>.
- [108] Ронот М., Нахон П., Римола Дж. Скрининг рака печени с помощью сокращенной магнитно-резонансной томографии. Гепатология 2023;10(10). <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000339>.
- [109] Ким Х.Л., Ан Дж., Пак Дж.А. и др. Магнитно-резонансная томография является экономически эффективным методом наблюдения за гепатоцеллюлярной карциномой у пациентов с высоким риском цирроза печени. Гепатология 2018;10(10). <https://doi.org/10.1002/hep.30330>.
- [110] Какуб П., Комармонд С., Домонт Ф. и др. Внепеченочные проявления хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Ther Adv Infect Dis 2016;3:3–14. <https://doi.org/10.1177/2049936115585942>.
- [111] Ферри С., Зигнего А.Л., Антонелли А. Внепеченочные проявления хронической инфекции ВГС. N Engl J Med 2021; 385:94. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2106143>.
- [112] Зигнего А.Л., Рамос-Казалс М., Ферри С. и др. Международные терапевтические рекомендации для пациентов с внепеченочными заболеваниями, связанными с ВГС. Заявление междисциплинарного эксперта. Аутоиммунная ред. 2017; 16: 523–541. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.03.004>.
- [113] Граньяни Л., Визентини М., Фоньяни Э. и др. Проспективное исследование адаптированной к рекомендациям терапии противовирусными препаратами прямого действия смешанной криоглобулинемии, связанной с вирусом гепатита С. Гепатология 2016;00:1–10. <https://doi.org/10.1002/ren.28753>.
- [114] Поццато Г., Маццаро С., Артемова М. и др. Противовирусные средства прямого действия при смешанной криоглобулинемии, вызванной вирусом гепатита С: диссоциированные вирусологические и гематологические реакции. Br J Haematol 2020; 191: 775–783. <https://doi.org/10.1111/bjh.17036>.
- [115] Лаулетта Г., Русси С., Павоне Ф. и др. Противовирусные препараты прямого действия в терапии смешанной криоглобулинемии, связанной с вирусом гепатита С: опыт одного центра. Артрит Рес Тер 2017;19:74. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1280-6>.
- [116] Пассерини М., Скьявини М., Магни К.Ф. и др. Являются ли противовирусные препараты прямого действия безопасными и эффективными при криоглобулинемии вируса гепатита С? вирусологические, иммунологические и клинические данные из реального опыта. Eur J Гастроэнтерол Гепатол 2018;30:1208–1215. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001239>.

- [117] Заноне М.М., Маринуцци С., Чианчио А. и др. Периферическая нейропатия после эрадикации вируса противовирусными препаратами прямого действия при хроническом гепатите С: проспективное исследование. Печень Int 2021;41:2611–2621. <https://doi.org/10.1111/liv.15002>.
- [118] Граньяни Л., Визентини М., Лорини С. и др. COVID-19 и синдром смешанной криоглобулинемии: долгосрочное исследование распространенности и исходов, безопасности вакцин и иммуногенности. J Clin Immunol 2023; 43: 680–691. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01444-4>.
- [119] Соллима С., Милаццо Л., Пери А.М. и др. Стойкий смешанный криоглобулинемический васкулит, несмотря на эрадикацию вируса гепатита С после безинтерфероновой противовирусной терапии. Ревматол 2016;55:2084–2085. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew268>.
- [120] Висентини М., Квартуччо Л., Дель Падре М. и др. Поздние рецидивы смешанной криоглобулинемии, вызванной вирусом гепатита С, связанной с инфекцией или раком. Ревматол 2018;57:1870–1871. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key157>.
- [121] Боначчи М., Ленс С., Мариньо З. и др. Отдаленные результаты лечения пациентов с ВГС-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом после вирусологического лечения. Гастроэнтерология, август 2018 г.;155(2):311–315.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.024>. Epub, 26 апреля 2018 г. PMID: 29705529.
- [122] Соллима С., Милаццо Л., Вассалини П. и др. Рецидив смешанного криоглобулинемического васкулита после вакцинации против гриппа, несмотря на исчезновение инфекции, вызванной вирусом гепатита С. Clin Exp Rheumatol 2018;36(1):161–162.
- [123] Визентини М., Граньяни Л., Сантини С.А. и др. Обострения смешанного криоглобулинемического васкулита после вакцинации против SARS-CoV-2. Энн Ревм Дис 2022; 81: 441–443. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221248>.
- [124] Ваки С., Тестони С., Висентини М. и др. Уровень вакцинации против COVID-19 и профиль безопасности в многоцентровой популяции Италии, пораженной смешанным криоглобулинемическим васкулитом. Clin Exp Rheumatol 2023; 41: 787–791. <https://doi.org/10.55563/clindexrheumatol/ldv88a>.
- [125] Кондили Л.А., Монти М., Куаранта М.Г. и др. Проспективное исследование эффективности противовирусных препаратов прямого действия и риска рецидива криоглобулинемического васкулита, вызванного ВГС, проведенное итальянской когортой PITER. Гепатология 2022;76:220–232. <https://doi.org/10.1002/hep.32281>.
- [126] Граньяни Л., Лорини С., Марри С. и др. Гематологические и генетические маркеры в рациональном подходе к пациентам с устойчивым вирусологическим ответом на ВГС с персистирующим криоглобулинемическим васкулитом или без него. Гепатология 2021;74:1164–1173. <https://doi.org/10.1002/hep.31804>.
- [127] Граньяни Л., Лорини С., Марри С. и др. Предикторы отдаленных исходов криоглобулинемического васкулита после эрадикации ВГС противовирусными препаратами прямого действия в реальной жизни. Аутоиммун Ред. 2022;21. <https://doi.org/10.1016/j.AUTREV.2021.102923>.
- [128] Фабризи Ф., Негро Ф., Бондин М. и др. Экспертное мнение о лечении почечных проявлений хронической инфекции ВГС. Антивир Тер 2018;23:57–67. <https://doi.org/10.3851/IMP3247>.
- [129] Хаттаб М.А., Ислам М, Алавиан С.М. Вирус гепатита С как многостороннее заболевание: простой и обновленный подход к внепеченочным проявлениям вирусной инфекции гепатита С. Гепат Пн 2010;10:258–269.
- [130] Минутоло Р., Агемо А., Чириани А. и др. Лечение инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у пациентов с хронической болезнью почек: заявление о позиции объединенного комитета Итальянской ассоциации по изучению печени (AISP), Итальянского общества внутренних болезней (SIMI), Итальянского общества инфекционистов. Dig Liver Dis 2018;50:1133–1152. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.022>.
- [131] Ферри С., Себастиани М., Джуджиоли Д. и др. Смешанная криоглобулинемия: демографические, клинические и серологические особенности и выживаемость у 231 пациента. Семин Артрит Ревм 2004; 33: 355–374. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2003.10.001>.
- [132] Роккателло Д., Саадун Д., Рамос-Казалс М. и др. Криоглобулинемия. Nat Rev Dis Prim 2018;4:11. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0009-4>.
- [133] Чен Ч., Шен Ч., Вэй К.Л. и др. Факторы, связанные со значительным снижением функции почек у пациентов с хроническим гепатитом С, успешно лечившихся противовирусной терапией прямого действия. Диагностика (Базель) 2023;13. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030473>.
- [134] Дал Масо Л., Франчески С. Вирус гепатита С и риск лимфомы и других лимфоидных новообразований: метаанализ эпидемиологических исследований. Биомаркеры раковой эпидемиологии Prev 2006;15:2078–2085.
- [135] Виско С., Аркаини Л., Брусамolino Е. и др. Отличительная естественная история диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с положительным результатом вируса гепатита С: анализ 156 пациентов из северной Италии. Энн Онкол 2006; 17: 1434–1440.
- [137] Аркаини Л., Бессон С., Фригени М. и др. Безинтерфероновое противовирусное лечение В-клеточных лимфоопролиферативных заболеваний, связанных с инфекцией вируса гепатита С. Кровь 2016;128:2527–2532.
- [137] Фригени М., Бессон С., Виско С. и др. Безинтерфероновое лечение по сравнению с противовирусными схемами на основе интерферона в качестве терапии первой линии при В-клеточных лимфоопролиферативных заболеваниях.
- расстройств, связанные с инфекцией вируса гепатита С. Лейкемия 2020;34:1462–1466.
- [138] Россотти Р., Трави Дж., Пацци А. и др. Быстрое излечение лимфомы маргинальной зоны селезенки, связанной с ВГС, при лечении без интерферона и ингибиторами NS3/NS4A. Отчет о случае. Дж. Гепатол 2015;62:234–237.
- [139] Султаник П., Клотц С., Браулт П. и др. Регрессия HCV-ассоциированной диссеминированной лимфомы маргинальной зоны на фоне противовирусного лечения без IFN. Кровь 2015;125:2446–2447.
- [140] Карриер П., Жаккар А., Жак Дж. и др. HCV-ассоциированные В-клеточные неходжкинские лимфомы и новые противовирусные средства прямого действия. Печень Int 2015;35:2222–2227.
- [141] Мачиосия Н., О'Брайен А., Ардешна К. Ремиссия фолликулярной лимфомы после лечения вирусной инфекции гепатита С. N Engl J Med 2016; 375: 1699–1701.
- [142] Певелинг-Оберхаг Дж., Аркаини Л., Банков К. и др. Противолимфомная активность противовирусной терапии при В-клеточных неходжкинских лимфомах, ассоциированных с ВГС: метаанализ. J Viral Hepat 2016; 23: 536–544.
- [143] Аркари А., Табанелли В., Мерли Ф. и др. Биологические особенности и исход диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, связанной с вирусом гепатита С, у пожилых пациентов: результаты проспективного «Проекта для пожилых людей» Fondazione Italiana Linfomi. Br J Haematol 2023; 201: 653–662.
- [144] Эверс Э.С., Шах П.А., Кармайкл М.Г. и др. Сопутствующая системная химиоиммунотерапия и противовирусное лечение на основе софосбувира у пациента, инфицированного вирусом гепатита С, с диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой. Открытый форум Infect Dis 2016;3:ofw223.
- [145] Хуан К.Ф., Лай Х.К., Чен С.И. и др. Внепеченочные злокачественные новообразования среди пациентов с хроническим гепатитом С после противовирусной терапии: реальное обсервационное исследование тайваньской когорты хронического гепатита С (T-COACH). Am J Гастроэнтерол 2020; 115: 1226–1235.
- [146] Ромеро-Гомес М., Фернандес-Родригес С.М., Андраде Р.Дж. и др. Влияние устойчивого вирусологического ответа на лечение на частоту аномальных значений глюкозы при хроническом гепатите С. J Hepatol 2008;48:721–727. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.11.022>.
- [147] Ли Дж., Гордон С.С., Рупп Л.Б. и др. Устойчивый вирусологический ответ на лечение гепатита С снижает частоту осложнений, связанных с диабетом 2 типа. Аллимент Фармакол Тер 2019;49:599–608. <https://doi.org/10.1111/kv.15102>.
- [148] Чианчио А., Босио Р., Бо С. и др. Значительное улучшение гликемического контроля у пациентов с диабетом и инфекцией ВГС, реагирующих на противовирусные препараты прямого действия. J Med Virol 2018; 90: 320–327. <https://doi.org/10.1002/jmv.24954>.
- [149] Трифан А., Кучурану Т., Настаса Р. и др. Изменения компонентов метаболического синдрома после эрадикации противовирусных препаратов при инфекции вируса гепатита С. Жизнь 2023;13:1–11. <https://doi.org/10.3390/life13020534>.
- [150] Петта С., Адinolфи Л.Е., Фраканцани А.Л. и др. Эрадикация вируса гепатита С противовирусными препаратами прямого действия улучшает атеросклероз сонных артерий у пациентов с тяжелым фиброзом печени. Дж. Гепатол 2018; 69: 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.015>.
- [151] Бодди М., Аббате Р., Челлини Б. и др. Локализация РНК вируса гепатита С в каротидных бляшках человека. Дж. Клин Вирол 2010; 47: 72–75. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.10.005>.
- [152] Кейвен М., Байано С.Х., Робинсон Э.М. и др. Реинфекция гепатита С в результате лечения среди людей, употребляющих инъекционные наркотики, в Тейсайте, Шотландия. J Вирусный гепатит 2021; 28: 1744–1750. <https://doi.org/10.1111/jvh.13614>.
- [153] Аскар С., Джелли Р., Макку К. и др. Определение частоты и характеристик реинфекции гепатита С в Северо-Восточной Англии. J Вирусный гепатит 2022; 29: 685–690. <https://doi.org/10.1111/jvh.13707>.
- [154] Ленс С., Миральпейкс А., Гальвес М. и др. Микролимнация ВГС в центрах снижения вреда имеет преимущества, выходящие за рамки лечения ВГС, но ей препятствует высокий уровень реинфекции. JHEP Rep 2022;4:100580.
- [155] Бхандари Р., Мори С., Хамуди А. и др. Высокий уровень повторного заражения гепатитом С после противовирусного лечения в тюрьмах Северо-Восточной Англии. J Вирусный гепатит 2020; 27: 449–452. <https://doi.org/10.1111/jvh.13240>.
- [156] Карсон Дж.М., Доре Г.Дж., Ллойд А.Р. и др. Реинфекция вируса гепатита С после противовирусного лечения прямого действия в условиях тюрьмы: исследование SToP-C. Clin Infect Dis 2022;75:1809–1819. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac246>.
- [157] Ньусом А.М., Мацер А., Шинкель Дж. и др. Частота реинфекции ВГС среди ВИЧ-позитивных MSM и ее связь с рискованным сексуальным поведением: продольный анализ. Clin Infect Dis 2021;73:460–467. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa645>.
- [158] Мора М., Гудьер Т., Марселлин Ф. и др. Жизнь после излечения от гепатита С у ВИЧ-инфицированных людей, употребляющих инъекционные наркотики, и мужчин, практикующих секс с мужчинами, получавших противовирусные препараты прямого действия во Франции: представления о здоровье и опыт на основе качественных и количественных результатов (ANRS CO13 HEPAVIN). J Вирусный гепатит 2020; 27: 1462–1472. <https://doi.org/10.1111/jvh.13378>.

- [159] Бхаттачарья С., Прайс Н., Боксалл Е. и др. Гемодиализ в отпуске и завозная инфекция вируса гепатита С: серия из шестнадцати случаев в двух крупных отделениях гемодиализа. Дж. Клин Вирол 2009; 45: 296–299. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.04.007>.
- [160] Лю СН, Пэн СҮ, Као WҮ и др. Реинфекция вируса гепатита С у пациентов, находящихся на гемодиализе, после достижения устойчивого вирусологического ответа на противовирусное лечение. Алимент Фармакол Тер 2022;55:434–445. <https://doi.org/10.1111/APT.16697>.
- [161] Мартин П., Аван А.А., Беренгер М.С. и др. Краткое изложение руководства по клинической практике KDIGO 2022 по профилактике, диагностике, оценке и лечению гепатита С при хронической болезни почек. Почки Int 2022;102:1228–1237. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.07.012>.
- [162] Not A, Saludes V, Gálvez M и др. Полезность образцов сухой крови для мониторинга результатов лечения гепатита (С) и повторного заражения среди людей, употребляющих инъекционные наркотики в рамках программы тестирования и лечения. J Med Virol 2023;95: e28544. <https://doi.org/10.1002/jmv.28544>.