

## РОЛЬ ИШЕМИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕПАТИТА С, ОСЛОЖНЁННОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И КАНЦЕРОГЕНЕЗОМ

<sup>3,4</sup>Рева И.В., <sup>2,3</sup>Рева Г.В., <sup>3,4</sup>Ямамото Т., <sup>3</sup>Гульков А.Н., <sup>2,3</sup>Олексенко О.М.,  
<sup>2,3</sup>Рассказова М.Е., <sup>2</sup>Даниленко М.В., <sup>3</sup>Вершинина С.С., <sup>3</sup>Шмелёв М.Е., <sup>3</sup>Тясто В.А.

<sup>1</sup>Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, e-mail: avers2@yandex.ru;

<sup>2</sup>Инженерная школа Дальневосточного федерального университета, Владивосток;

<sup>3</sup>Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия, RevaGal@yandex.ru;

<sup>4</sup>Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата, Япония

В работе представлена морфологическая характеристика патогенетических изменений структуры почки, лёгких и печени у больных гепатитом С, в том числе, ВИЧ-инфицированных. Показаны патогенетические механизмы гепатита С, связанные с нарушением метаболизма гемоглобина, выявлена связь аноксии, а также апоптоза гепатоцитов и клеточных элементов гематканевых барьеров печени, лёгких и почки с гломерулонефритом, циррозом и канцерогенезом у больных гепатитом С, в том числе и ВИЧ-инфицированных. Рассмотрена роль нарушения эритропоэза в патогенезе гепатита С, создана концептуальная платформа для новых патогенетически обоснованных направлений в применении лекарственных препаратов, для изменения стратегических мероприятий в лечении гепатита С, ассоциированного с гломерулонефритом, осложнённого ВИЧ, циррозом и онкологией.

Ключевые слова: ишемия, гепатит, гломерулонефрит, онкогенез, апоптоз, цирроз, ВИЧ-инфекция, blastocyst pneumonia, гематканевые барьеры.

## THE ROLE ISCHEMIA IN PATHOGENESIS OF HEPATITIS C WITH GLOMERULONEPHRITIS AND CANCEROGENESIS

<sup>3,4</sup>Reva I.V., <sup>2,3</sup>Reva G.V., <sup>3,4</sup>T. Yamamoto, <sup>3</sup>Gulkov A.N., <sup>2,3</sup>Oleksenko O.M.,  
<sup>2,3</sup>Rasskazova M.E., <sup>2</sup>Danilenko M.V., <sup>3</sup>Verschinina S.S., <sup>3</sup>Shmelev M.E., <sup>3</sup>Tyasto V.A.

<sup>1</sup>Far Eastern federal university, Vladivostok, Russia, e-mail: avers2@yandex.ru

<sup>2</sup>Engineering school Far Eastern federal university, Vladivostok, Russia;

<sup>3</sup>Biomedicine school Far Eastern federal university, Vladivostok, Russia, e-mail: RevaGal@yandex.ru;

<sup>4</sup>International medical research center, Niigata, Japan

The paper presents the morphological characteristics of pathogenic changes in the structures of the kidneys, lungs and liver in patients with hepatitis C, including HIV infections. It was showed mechanisms of hepatitis C associated with a methabolic disorder of heamoglobin, it was founded an association anoxia and apoptosis of hepatocytes and cellular elements heamatissues barriers liver, lung, kidney with glomerulonephritis, cirrhosis and carcinogenesis in patients with hepatitits C, including HIV – infection. The role of disorders of erythropoiesis in the pathogenesis of hepatitis C, a conceptual platform for new pathogenetic directions in the use of drugs to change the strategic interventions in the treatment of hepatitis C-associated glomerulonephritis complicated by HIV, cirrhosis and oncology.

Keywords: ischemia, hepatitis, glomerulonephritis, cancerogenesis, apoptosis, blastocyst pneumonia, cirrhosis, HIV, heamatissues barrier.

**Актуальность.** По-прежнему существует точка зрения, что различные патогенные микроорганизмы связаны с риском увеличения рака [19, 39, 41, 46, 48, 49]. Одним из первых ассоциированных с раком заболеваний был шистосомоз, провоцирующий развитие рака печени, а позднее Teodor Bilhiaz была показана связь возбудителя с раком мочевого пузыря [4]. Бактериальная инфекция с *Helicobacter pylori* является фактором риска развития язвы желудка и раком желудка [36, 50]. Однако главными виновниками среди инфекционных причин рака, как для человека, так и для животных являются вирусы, которые

ассоциируются с 20% раковых заболеваний [1, 13, 17]. Очень строгие критерии, используемые для выявления их онкогенных свойств, позволили классифицировать в качестве онкогенных только шесть человеческих вирусов. Антивирусная стратегия основана на современных представлениях об онкогенных вирусах, анализе механизмов, лежащих в основе инфекционных причин рака. Принята концепция патологического изменения локального клеточного гомеостаза под влиянием микроорганизмов, увеличивающих вероятность онкогенных трансформаций камбия ткани с последующим приобретением ими фенотипа стволовых раковых клеток. После этого происходит инвазия мутировавших раковых клеток в подлежащие или окружающие ткани. При этом инфекционное происхождение рака иллюстрируется примерами по исходу инфекции гепатита С, что авторы связывают с высокой долей гепатоцеллюлярной карциномы. Вирус гепатита С (ВГС, hepatitis C virus — HCV) не только приводит к хроническому заболеванию печени, но также имеет и внепеченочные проявления [3, 5, 15, 16, 20, 31]. В мире 150 миллионов человек являются хронически больными HCV, ежегодно заражаются 3-4 миллиона, что свидетельствует о высокой актуальности изучаемой проблемы [4, 22].

По мнению Rodríguez-Nóvoa S, Morello J, González M, et al (2008), применение противовирусных препаратов вызывает гемолиз и повышает гипербилирубинемия [37]. По их данным, лечение ВИЧ / гепатит-С инфицированных пациентов, привело к увеличению гипербилирубинемии с 9% до 45% после начала лечения гепатита С. В целом, по данным многих авторов, эффективность стандартного противовирусного лечения не превышает 50-80%, поэтому актуален поиск новых средств и схем лечения с учётом того, что препараты с прямым внутриклеточным разрушением вируса стоимостью на курс лечения \$8000 вряд ли могут быть эффективны, если метод PCR показал отсутствие вируса в гепатоцитах, а инфекция признаётся многими авторами генерализованной, часто начинающейся с клинических проявлений, свидетельствующих о поражении других органов [11, 16]. Внепечёночную патологию связывают со способностью репликации вируса вне гепатоцитов. Кроме этого, противовирусные препараты настолько токсичны для организма человека, что иногда вследствие этого их необходимо отменять [1, 7, 8, 14, 24, 30].

При HCV-инфекции заболевания почек включают в себя смешанные криоглобулинемии, лимфопролиферативные заболевания и сопровождаются различными гистологическими формами гломерулонефрита почек. Преобладающим типом HCV-ассоциированных гломерулонефритов является мембранопротролиферативный гломерулонефрит (МППН), который одни авторы считают связанным с криоглобулинемией II типа, другие утверждают, что механизм мембранопротролиферативного гломерулонефрита

связан с циркуляцией в крови антител и частиц вируса гепатита С и их оседанием в почках с повреждением структур мочекровяного барьера [1].

Встречаются и менее распространенные формы гломерулонефрита у ВНС<sup>1,2</sup> инфицированных пациентов: они включают МПГН без криоглобулинемии, мембранозный гломерулонефрит (МГН), фокальный сегментарный гломерулосклероз, пролиферативный гломерулонефрит, фибриллярные и иммунотактоидные гломерулопатии. Отдельные сообщения касаются и HCV-ассоциированных IgA-нефропатий, быстро прогрессирующего гломерулонефрита и тромботической микроангиопатии, связанной с криоглобулинемическим МПГН [7]. В целом, почечный прогноз является неблагоприятным [20], заболевание почек с нарушением структуры почечных телец остается ведущей причиной повреждения почки и заболеваемости/смертности у больных с гломерулонефритом на фоне гепатита С [7]. Однако, существует ли причинная связь между этими гломерулярными заболеваниями и вирусным гепатитом С, до сих пор неизвестно [35].

У большинства больных гепатитом С, включая ВИЧ-инфицированных, развивается стойкая анемия [12, 25, 26, 32, 34], усугубляющаяся приёмом токсических препаратов. Анемия на современном этапе не имеет исчерпывающего патофизиологического обоснования, как и раскрытия механизмов снижения гемоглобина в крови больных гепатитом С и ВИЧ-инфицированных, предполагается, что анемия имеет многофакторную природу [6, 38], что объясняет случаи неудачных попыток эмпирического применения эритропозтина в лечении больных гепатитом С и ВИЧ-инфицированных [2, 18, 40].

Учитывая неблагоприятный прогноз, изучение механизмов развития почечной патологии, цирроза и канцерогенеза печени на фоне гепатита С в связи с анемией и аноксией является на современном этапе наиболее актуальным.

**Материал и методы исследования.** В работе использован материал печени, почки и лёгких больных гепатитом С, в том числе ВИЧ-инфицированных в возрасте 30-38 лет, полученный в соответствии с приказом Минздравмедпрома РФ от 29.04.94 N 82 "О порядке проведения патологоанатомических вскрытий", по правилам регламентирующей инструкции о порядке вскрытий трупов в лечебных учреждениях. Группу контроля составили 14 пациентов, погибших в результате травм, несовместимых с жизнью, предположительно без соматической патологии в возрасте от 24 до 76 лет. Биопсийный материал фиксировался по прописи для подготовки к гистологическим исследованиям сразу после забора. Исключение возможных артефактов основано на данных, полученных при специальном исследовании на собаках, свидетельствующих, что при сохранении трупов при температуре 7°C до 4-6 часов в морфологии различных систем органов микроскопически

видимых изменений не наблюдается, кроме некоторого снижения интенсивности специфических реакций на ферментативную активность.

Использованы классические гистологические методы исследования с окрашиванием гематоксилин-эозином для получения общей морфологической картины. Анализ материала проведён с помощью микроскопа Olympus – Vx82 и цифровой камеры CDx82 с фирменным программным обеспечением.

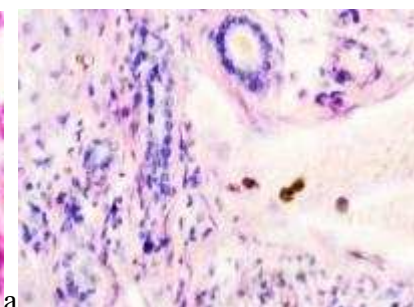
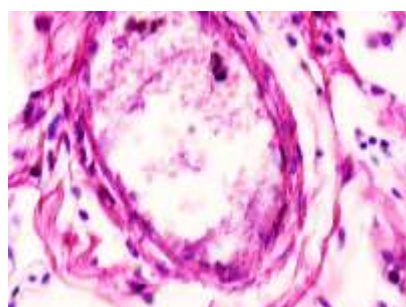
**Результаты собственных наблюдений и их обсуждение.** Распределение материала по возрасту, полу и внепечёночным проявлениям представлено в таблице 1.

**Таблица 1**

Распределение материала

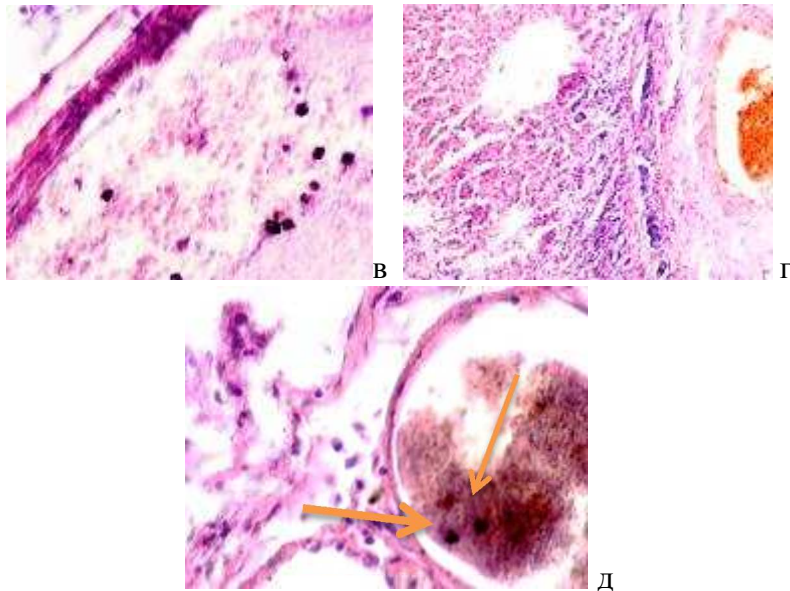
№	Возрастные группы	Контроль	Патология			Материал		
			Гепатит С	Гепатит С + ВИЧ инфекция	ВИЧ инфекция	печень	лёгкие	почки
1	30-33 года	3	7	4	3	14	14	14
2	34-35 лет	3	3	3	3	9	8	9
3	36-38 лет	8	3	5	4	12	12	12
<b>ИТОГО</b>	49/104	14	13	12	10	35	34	35

Установлено, что в печени человека, инфицированного вирусом гепатита С в системе оттока крови идентифицируются макрофаги, содержащие в цитоплазме фагоцитированный пигмент коричневого цвета (рис. 1). Цвет пигмента в цитоплазме фагоцитов или внутри сосудов варьирует от красно- до тёмно-коричневого (рис. 1 а, б, в). Эндотелий сосудов может быть сохранён частично, при этом гипертрофированным, с ядрами, расположенными перпендикулярно базальной мембране, но на большей части поверхности сосуда разрушен. Коричневый пигмент может располагаться диффузно в просвете или вблизи эндотелия сосудов (рис. 1 г, д). На фоне диффузно располагающегося пигмента идентифицируются макрофаги с тёмными включениями в цитоплазме (рис. 1 д).



а

б



*Рис. 1. Печень человека. А) 33 года, б) 35 лет, в) 36 лет; г) 38 лет. А, б, в) макрофаги с пигментом в цитоплазме в просвете сосудов; г, д) пигмент в просвете сосуда; д) пигмент в цитоплазме макрофагов и диффузно расположенный в просвете сосуда. Окраска г/э.*

*Микрофото. Ув. х 200*

В паренхиме печени морфологическая картина острого гепатита С и его исходов: лейкоцитарная инфильтрация междольковой ткани (рис. 2 а, б, в), расширение желчных протоков (рис. 2 г), апоптоз гепатоцитов, жировая дистрофия печени (рис. 2 д, е), цирроз (рис. 2 ж).

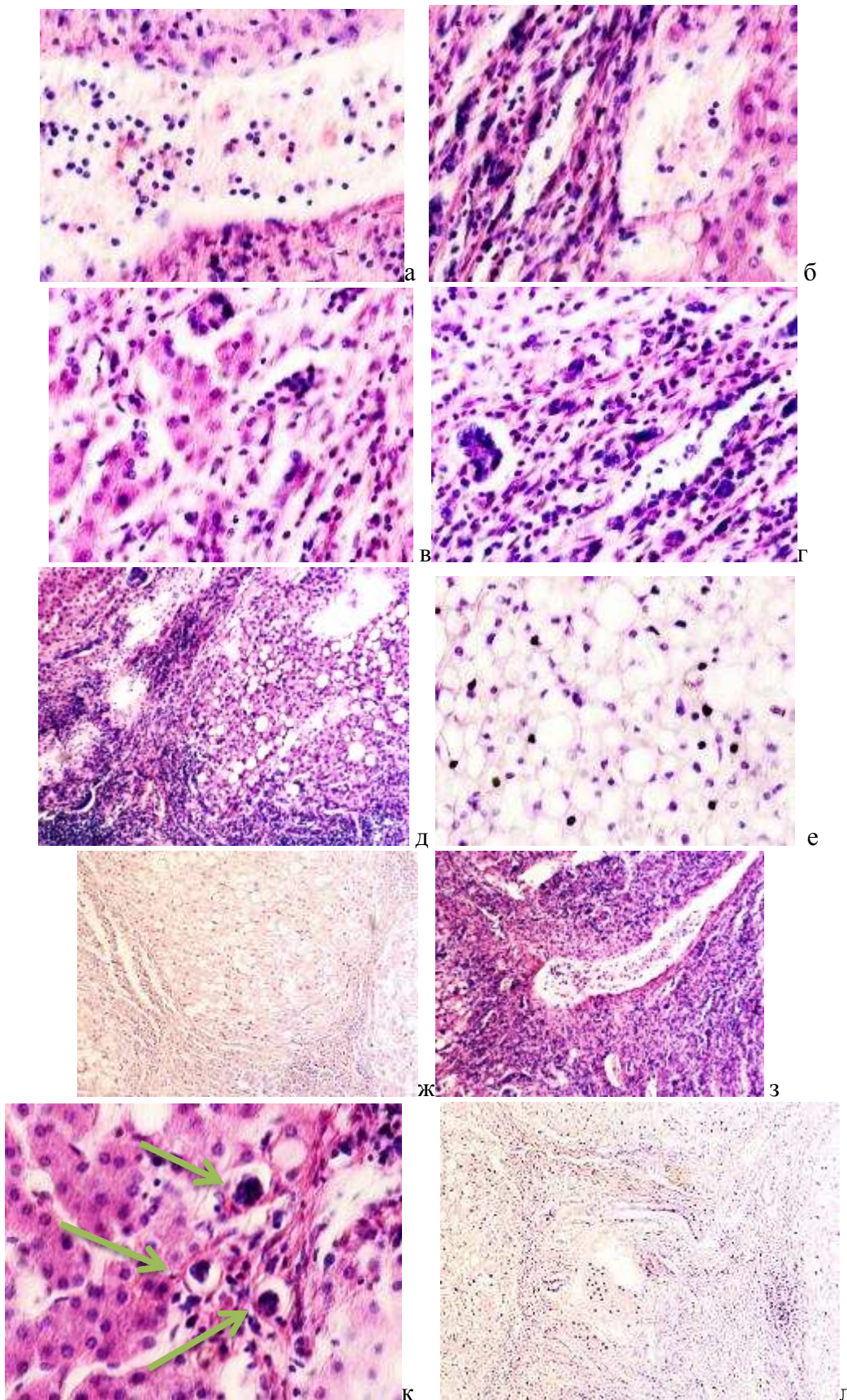
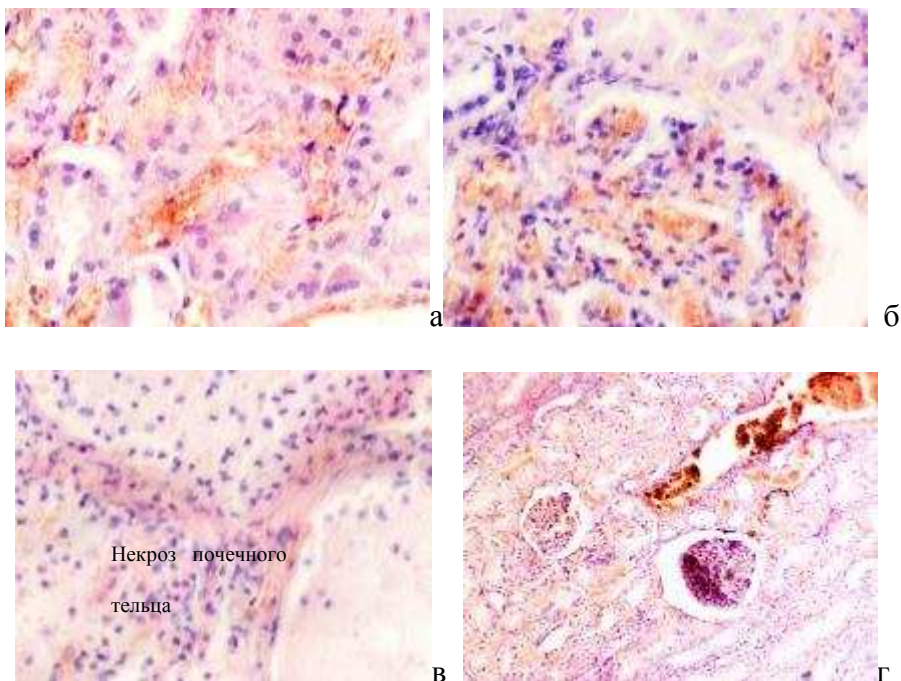


Рис. 2. Паренхима печени больных с гепатитом С. Псевдодолька печени. А, б) лейкоциты в просвете выносящего сосуда; в, г) лейкоцитарная инфильтрация междольковых структур; д, е) стеатоз; ж, з) цирроз; к) тельца Councilman; л) цирроз и некроз паренхимы печени. Отсутствует центральная вена. Апоптоз. Окраска г/э. Микрофото. Ув. а-з, л) x 200; к) x 400

Тельца Councilman одни авторы считают скоплением звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов в некротических массах, сформировавшихся при вирусном гепатите в печени в результате апоптоза гепатоцитов, другие – микроскопическими гомогенными эозинофильными тельцами, обнаруживаемыми в перисинусоидных пространствах печени при некрозе гепатоцитов, встречающимися как результат апоптоза при различных заболеваниях.

Гистологическое исследование почечных биоптатов обычно указывает на присутствие инфильтрации клубочков активированными макрофагами. При этом макрофаги нагружены пигментом тёмно-коричневого цвета, морфологически соответствующего комплексам белка с железом, трансферрину. Гломерулярная базальная мембрана имеет двойные контуры, что способствует проникновению моноцитов между базальной мембраной и эндотелием. Васкулит малых почечных артерий присутствует в 30% случаев. В наших исследованиях процесс нарушений в фильтрационном барьере почки связан с разрушением эритроцитов и выходом гемоглобина в паренхиму почки, захват его макрофагами с последующей эвакуацией через мочекровяной барьер в выделительный тракт. Часть паренхимы почки характеризуется гиперемией в системе почечного сосудистого клубочка (рис. 3 а, б). Часть почечных телец носит картину некроза (рис. 3 в). Большая часть паренхимы представлена почечными тельцами с признаками нарушений в системе мочекровяного барьера, гломерулонефрита и расширения в выносящих артериях, заполненных пигментом и макрофагами с фагоцитированными пигментными включениями в цитоплазме (рис. 3 г, д, е).



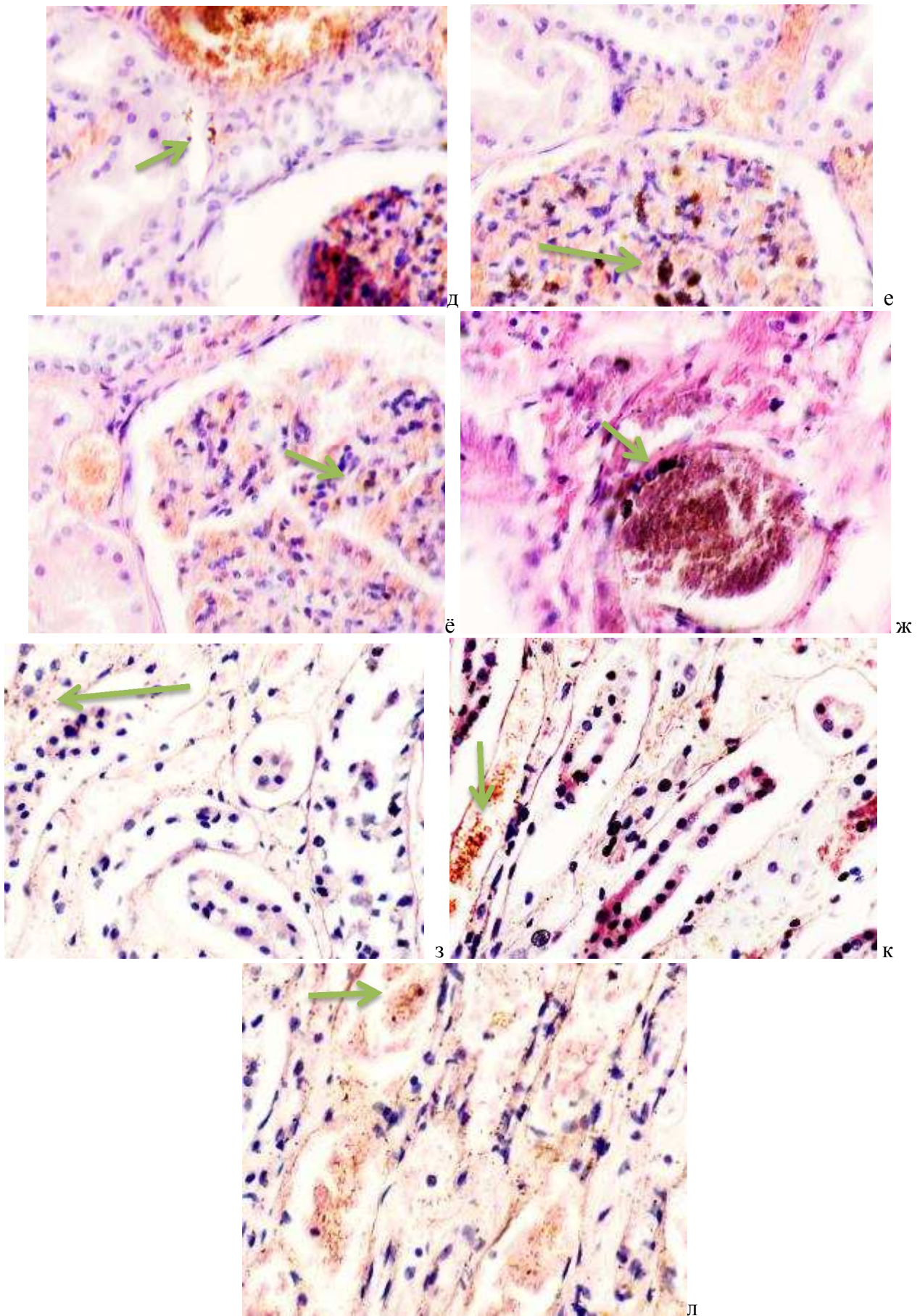
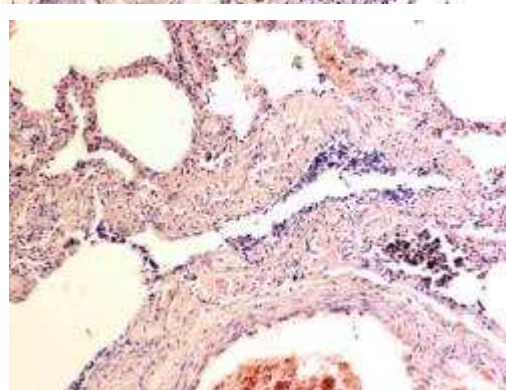
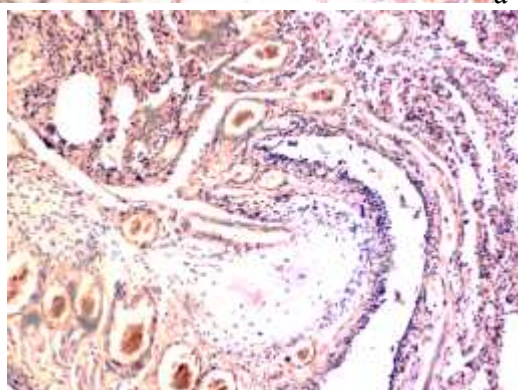
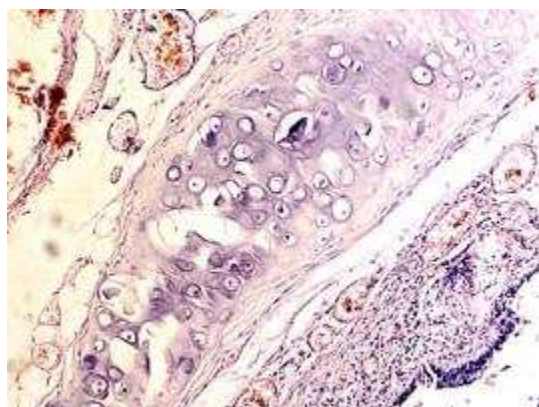
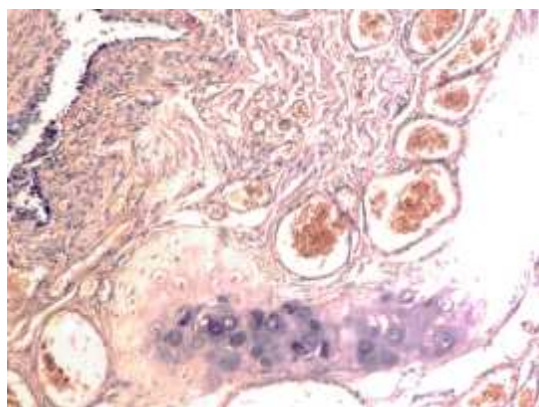


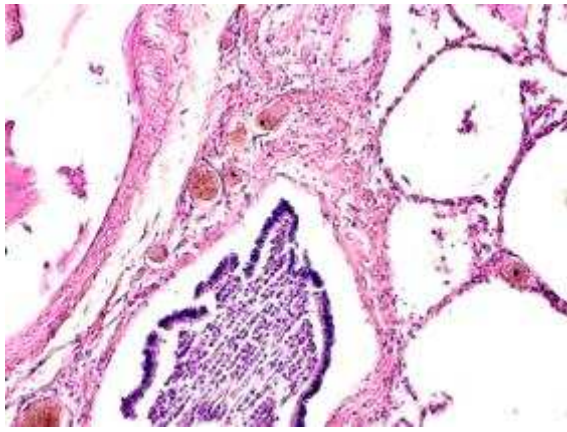
Рис. 3. Почка человека. Гепатит С, ВИЧ инфекция. А-е) корковое вещество; ж-к) мозговое вещество. А, в, д, ж, ё) гепатит С; б, г, е, з, к, л) гепатит С и ВИЧ-инфекция. Окраска г/э. Микрофото. Ув.х 200



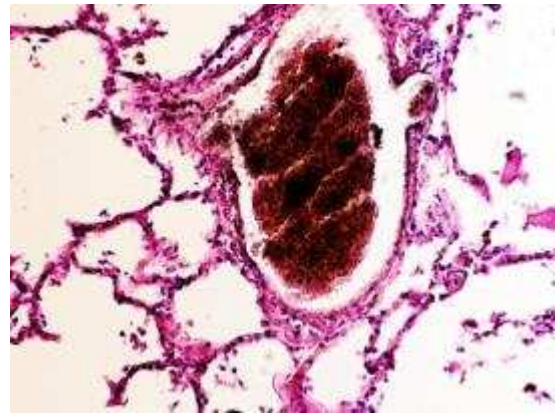
Нами установлено, что в паренхиме коркового и мозгового вещества почки сосуды гиперемированы. В сосудистых клубочках приносящая артериола и капиллярная сеть расширены, в системе выносящей артериолы в расширенных просветах наблюдается гемолиз эритроцитов, захват железа макрофагами, а также наличие пигмента в стенке проксимальных канальцев (рис. 3 ж, з, к). Наличие характерных признаков в морфологической картине повреждения почки, проявляющихся гиперемией, васкулитами, разрушением эритроцитов, диффузией трансферрина и захват его макрофагами, по нашему мнению, может свидетельствовать об одинаковом механизме патогенеза почечной и печёночной патологии на фоне ВИЧ и гепатита С.

В лёгких пациентов с ВИЧ инфекцией и гепатитом С на фоне развившейся бластоцистной пневмонии наблюдается гибель альвеолярного эпителия, гиперемия кровеносных сосудов, инфильтрация ткани лёгкого бластоцистами (рис. 4). В просвете кровеносных сосудов идентифицируется диффузно рассеянный пигмент и макрофаги с цитоплазмой, заполненной тёмным пигментом, альвеолы спавшиеся или некротизированы (рис. 4 а-е). В просвете кровеносных сосудов идентифицируются макрофаги с цитоплазмой, заполненной коричневым пигментом (рис. 4 а-н). Поражена как паренхима лёгких, так и эластическая хрящевая ткань внутрилёгочных бронхов. Во фрагментах хряща выявлен не только процесс апоптоза хрящевых клеток, но и очаги некроза (рис. 4 а, в, г). В паренхиме легкого бластоцисты располагаются в просвете расширенных альвеол (рис. 4 п, р, с), в просветах бронхов и лёгочных ходов.

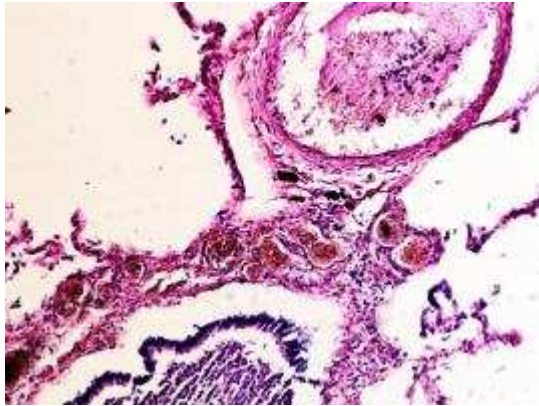




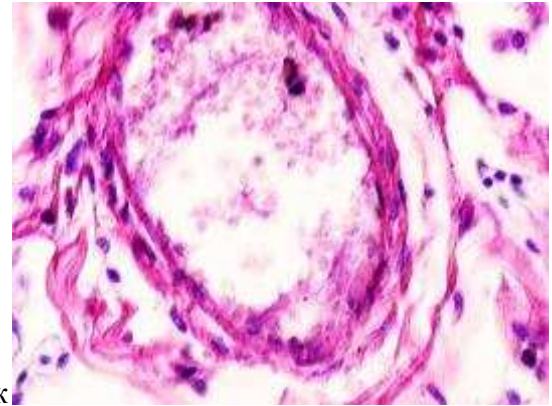
Д



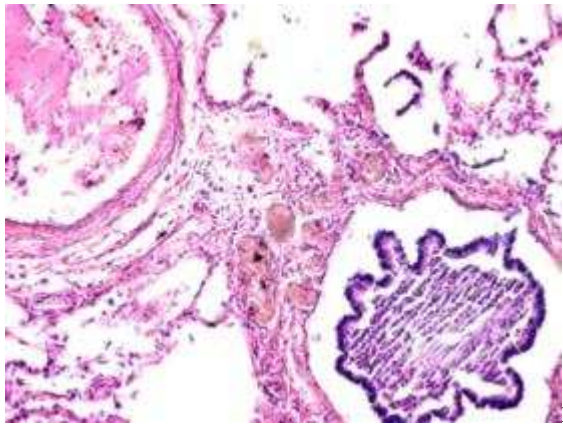
е



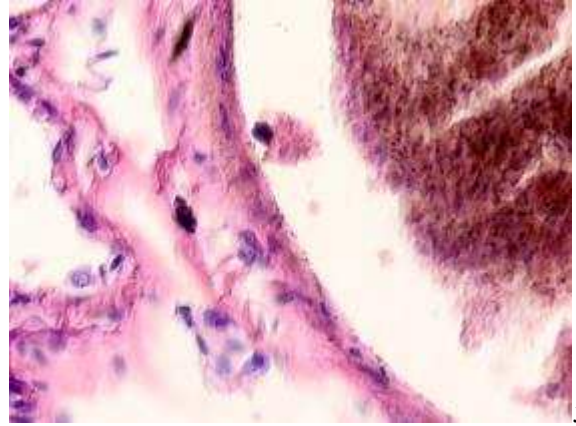
Ж



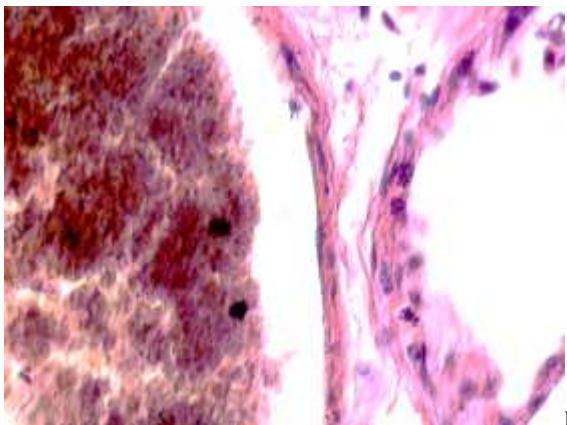
З



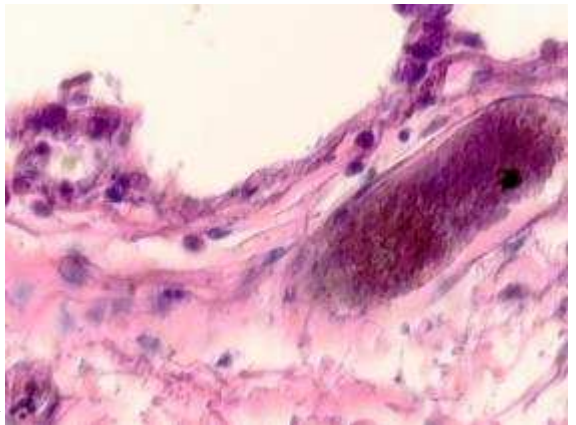
К



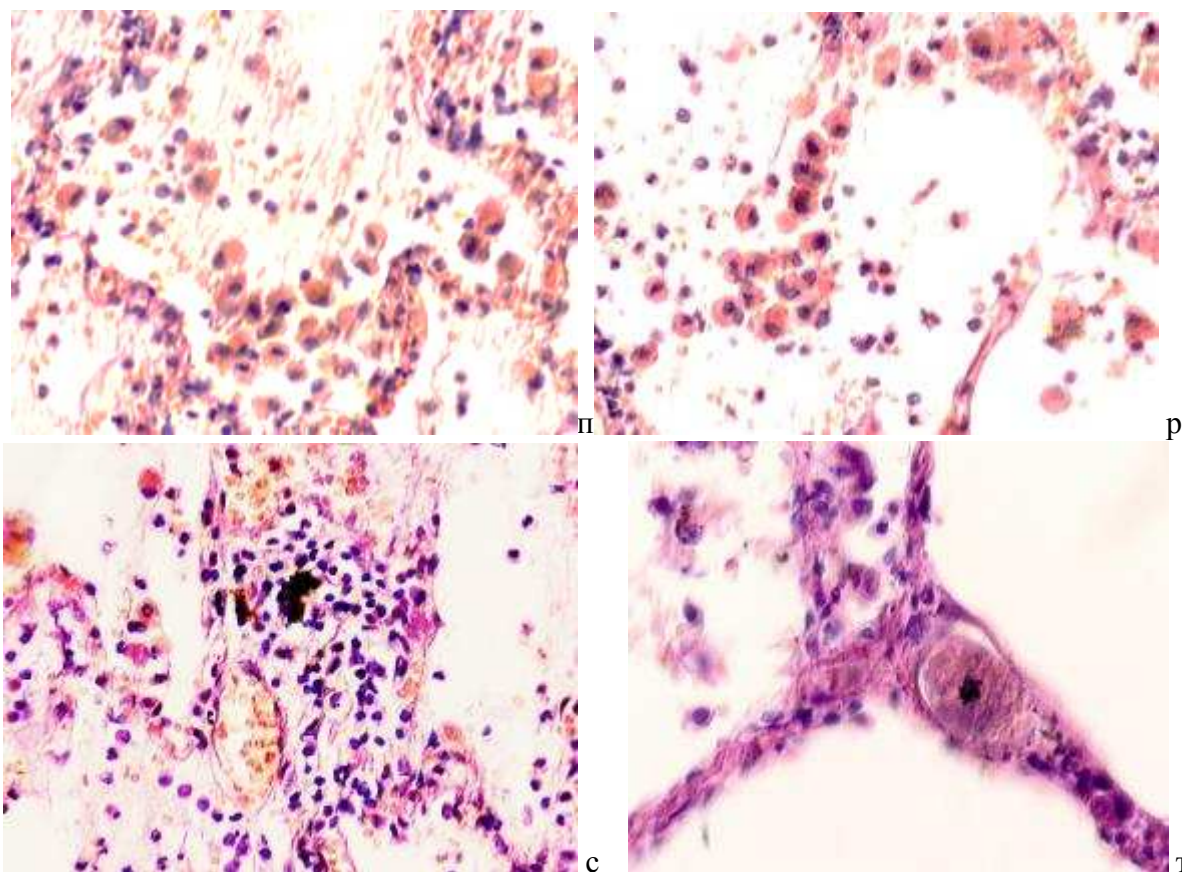
Л



М

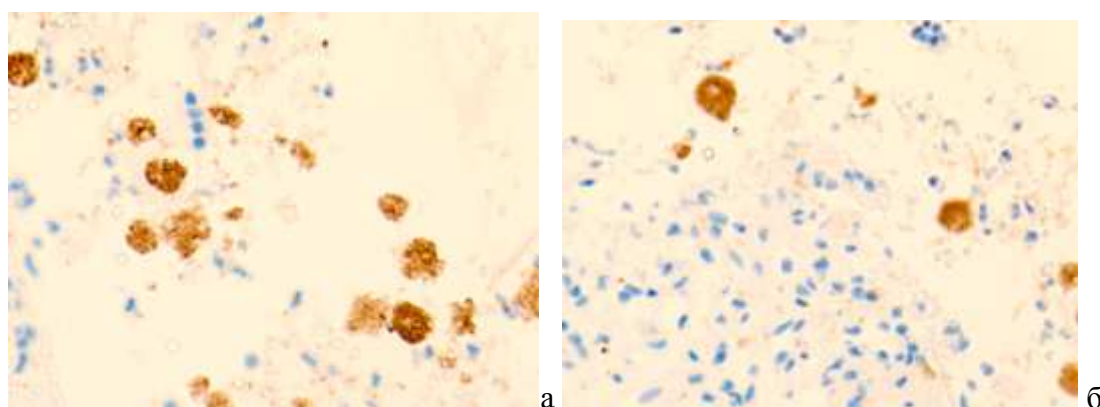


Н



*Рис. 4. Лёгкое Вич-инфицированного с гепатитом С 34 лет. А-н) гиперемия сосудов, дегенеративные процессы в фрагментах хряща в стенке бронхов; з, м, н) макрофаги с пигментом в цитоплазме; п, р, с) blastocyst pneumonia; с) макрофаги в области инфильтрации с трансферрином в цитоплазме; т) макрофаги в стенке альвеол с фагоцитированным трансферрином. Окраска г/э. Микрофото. Ув.х 200*

В просвете кровеносных сосудов идентифицируются макрофаги, цитоплазма которых заполнена трансферрином (рис. 5).



*Рис. 5. Макрофаги с трансферрином в просвете выносящих сосудов печени больного гепатитом С на фоне ВИЧ-инфицирования. Микрофото. Окраска г/э. Ув.х400*

**Обсуждение результатов.** Нами установлена идентичная морфологическая картина патологических изменений в печени, почке и лёгких больных при гепатите С и гепатите С на фоне ВИЧ-инфекции, связанная с разрушением гемоглобина, гемолизом эритроцитов и развившейся в связи с этим процессом клеточной аноксией. У части больных

отмечены признаки острого гепатита С, характеризующиеся типичной картиной с вокруг дольковой инфильтрацией и зоны тетрады, но с сохранением структуры печёночных долек; у других пациентов выявлен переход острого гепатита в хронический, с признаками формирования ложных печёночных долек, расширением системы оттока желчи, апоптозом гепатоцитов, укладывающимся в рамки общих представлений о патогенетических изменениях структур.

Кроме уже известных и представленных многими авторами признаков патоморфологических изменений в органах, связанных с гиперемией паренхимы, апоптозом и дегенерацией, фиброзом и циррозом с локальными некротическими изменениями, лейкоцитарной инфильтрацией [23, 42], установлено общее для всех органов накопление коричневого пигмента в системе оттока крови. Гистологическое исследование почечных биоптатов обычно указывает на присутствие инфильтрации клубочков активированными макрофагами. При этом макрофаги нагружены пигментом чёрного цвета, морфологически соответствующего комплексу белка с железом – трансферрину. Гломерулярная базальная мембрана имеет двойные контуры, что способствует проникновению моноцитов между базальной мембраной и эндотелием. Мы предполагаем, что тёмный пигмент накопления в цитоплазме макрофагов соответствует трансферрину, продукту метаболизма гемолизированных эритроцитов и разрушенного гемоглобина. Это косвенно подтверждается многочисленными исследованиями, показавшими снижение уровня гемоглобина в периферической крови больных гепатитом С и ВИЧ инфицированных, но не объяснивших механизм анемии.

Методом иммунофлюоресценции выявлены субэндотелиальные депозиты IgM, IgG и компоненты комплемента. При электронной микроскопии видны большие субэндотелиальные депозиты. Васкулит малых почечных артерий присутствует в 30% случаев. Японская группа исследователей продемонстрировала осаднения ядерного антигена вируса гепатита С у больных с МПГН в клубочках [47].

По нашему мнению, патологический процесс в печени, лёгких и почке при заражении вирусом гепатита С начинается с гипоксии, обусловленной кислородным взрывом, необходимым для индукции фагоцитоза моноцитами возбудителей, а затем апоптических и некротизированных клеток вследствие аноксии, связанных с агрессивным разрушением эритроцитов и выходом гемоглобина в плазму кровеносных сосудов лёгких, печени и почки. При этом высвобождается трансферрин с последующим захватом его макрофагами. Вследствие невозможности передачи кислорода тканям, а также не выполнения второй функции гемоглобина – переноса углекислого газа, клетки органов вынужденно переходят на использование свободного растворённого в плазме кислорода. С

поступлением гемоглобина в кровь, с учётом его высокой токсичности именно при интраваскулярном распаде и попадании в плазму крови, начинается массовая гибель клеток вследствие ишемии/аноксии и интоксикации. Токсичность гемоглобина, находящегося вне эритроцитов, в свободном состоянии в плазме крови, проявляется тканевой гипоксией — нарастающим ухудшением кислородного снабжения тканей, перегрузкой организма продуктами разрушения гемоглобина — железом, билирубином, порфиринами с развитием желтухи или острой порфирии при гибели гепатоцитов, а также закупоркой почечных канальцев крупными молекулами гемоглобина/трансферрина с развитием некроза почечных канальцев и острой почечной недостаточности.

Второе патогенетическое звено воздействия вируса гепатита С связано с тем, что стволовые клетки и ранние клетки-предшественницы эритропоэза в норме подчиняются близкоступающей регуляции, обеспечиваемой их взаимодействием с соседними кроветворными клетками и клетками стромы красного костного мозга. Поздние клетки-предшественницы относятся к поэтинчувствительным и регулируются гуморальными факторами дистанционно. При этом пролиферация и дифференцировка стволовых и промежуточных клеток эритрона находятся под влиянием не только стромальных клеток, но и кроветворных клеток — ближайшего потомства стволовой клетки — и клеток лимфатической и макрофагальной природы.

Анемия, ассоциированная с неблагоприятным прогнозом, при хронической форме гепатита С, при ВИЧ-инфекции отмечена многими авторами [24, 33, 38, 40, 43, 44, 45]. Найденный в печени профактор эритропоэтина представлен эритрогенином, в совокупности с эритропоэтиногеном почки, вырабатываемыми пренатально, соответственно, клетками Купфера и подоцитами почки. У взрослого Купферовские клетки вновь начинают продуцировать эритропоэтин в условиях регенерирующей печени [Naughtonetal., 1979]. На фоне незначительной аноксии в кровь выбрасывается дополнительно небольшое количество эритропоэтина, концентрация которого достаточна лишь для стимуляции КОЕЭ. При тяжелой аноксии адаптивно выброс эритропоэтина должен быть увеличен, и его концентрации было бы достаточно для стимулирования уже и более ранних предшественников эритропоэза, что позволило бы увеличить конечную продукцию эритроцитов на 1—2 порядка. Но при ишемии альвеолярного эпителия, гепатоцитов и уротелия и, как следствие, их гибели, происходит снижение выработки всех составляющих эритропоэтина, нарушается механизм регуляции эритропоэза и регенерации, контроля за выведением метаболитов. Аноксия ведёт к снижению энергетических процессов клетки, апоптозу, некрозу и развитию цирроза в печени, гломерулонефриту. Можно предположить, что таков же механизм повреждения нейронов головного мозга при гепатите С, так как

имеются данные об обнаружении вируса гепатита С в эндотелии кровеносных сосудов головного мозга. Повреждённые в результате ишемии клетки подвергаются апоптозу, вероятность их мутаций в раковые клетки невозможна. Дефект ткани заполняется стволовыми клетками крови, для дифференцировки которых в эффекторные для соответствия физиологическому запросу необходимо микроокружение, но оно апоптотизировало и не выполняет необходимых функций. Сохраняется пролиферирующий бесконтрольно нерегулируемый пул клеток, частично, но не полностью дифференцирующийся, который и составляет пул раковых клеток. Подобного мнения придерживаются Speeckaert R., Colebunders B, Voelaert J Retal. (2011), предложившие патогенетические механизмы, связанные с гемоглинопатией, для саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных [39]. На связь патогенетических механизмов нарушения метаболизма гемоглобина при туберкулёзе на фоне ВИЧ и гепатита С, с развитием цирроза печени и снижением фильтрационной функции почек, указали Puzzone C., Vecchia M., Zona S., et al., (2014), а также Minchella P.A., Doncor S., McDermid J.M., (2015) [29, 35].

Ключевым фактором в механизмах системного повреждения стенки кровеносных сосудов, в том числе участников гематотканевых барьеров, могут быть макрофаги с фагоцитированным трансферрином агрессивно разрушающие эндотелий для выхода в кровяное русло. Ключевые факторы патогенеза не связаны непосредственно с печенью, о чём свидетельствуют неэффективность трансплантации больным гепатитом С, в том числе и ВИЧ-инфицированным, донорской печени. При этом имеются данные о попытках применения эритропоэтина для профилактики развития цирроза и гломерулонефрита после трансплантации печени больным гепатитом С [40]. Эти факторы патогенетического механизма развития патологии в печени и внепечёночных проявлений необходимо учитывать не только при пересадке печени и почек нуждающимся в трансплантации больным гепатитом С и ВИЧ-инфицированным, но и использовать для профилактики развития молниеносной формы гепатита С, ведущей к летальному исходу, раку печени, а также перехода острой формы гепатита в хроническую и цирроз. Регулярные измерения гемоглобина крови больных гепатитом, особенно ВИЧ-инфицированных, могли бы помочь определить, какие ВИЧ-пациенты подвергаются наибольшему риску прогрессирования заболевания для проведения терапевтического вмешательства.

Особенно высок риск для развития таких процессов, как цирроз печени, гломерулонефрит и канцерогенез у больных гепатитом С и ВИЧ-инфицированных при отсутствии патогенетически обоснованного лечения и понимания механизмов патогенеза, что и приводит к нежелательным осложнениям.

Таким образом, существует необходимость разработки рандомизированных исследований высокого методологического качества для оценки стратегических воздействий на анемию у лиц, инфицированных вирусом гепатита С и иммунодефицита человека.

*Исследование выполнено при поддержке научного фонда ДВФУ, в рамках государственного задания 2014/36 от 03.02.2014 г. и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м от 6 ноября 2013 г.)*

### Список литературы

1. Abraham, A.G., Palella, F.J., Li, X., Estrella, M.M., Kingsley, L.A., Witt, M.D., Jacobson, L.P. The impact of impaired kidney function and HIV infection on the risk of anemia.//AIDS Res Hum Retroviruses. 2012 Dec;28(12):1666-71. doi: 10.1089/AID.2011.0188. Epub 2012 Jun 29. PMID: 22632256 Free PMC Article
2. Abu Odeh, R., Al-Mawlawi, N., Al-Qahtani, A.A., Bohol, M.F., Al-Ahdal, M.N., Hasan, H.A., Abu Odeh, L., Nasrallah, G.K. Detection and genotyping of torque teno virus (TTV) in healthy blood donors and patients infected with HBV or HCV in Qatar.//J Med Virol. 2015 Feb 9. doi: 10.1002/jmv.24146.
3. Al-Naamani, K., Al-Zakwani, I., Al-Sinani, S., Wasim, F., Daar, S. Prevalence of Hepatitis C among Multi-transfused Thalassaemic Patients in Oman: Single centre experience.//Sultan Qaboos Univ Med J. 2015 Feb;15(1):e46-51.
4. Aliyu, M.H., Blevins, M., Arinze, F., Megazzini, K.M., Bussell, S., Dunlap, J., Odoh, C., Gebi, U.I., Muhammad, M.Y., Shepherd, B.E., Audet, C.M., Vermund, S.H., Wester, C.W. Enrolment trends in a comprehensive HIV programme in rural north-central Nigeria: improved care indices, but declining quality of clinical data over time.//Pathog Glob Health. 2015 Mar;109(2):75-83. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000007. PMID: 25822098
5. Barber, T.J., Moyle, G., Hill, A., Singh, G.J., Boffito, M., Nelson, M. Effect of hyperbilirubinaemia on neurocognitive, renal, bone and cardiovascular markers in HIV infection treated with boosted protease inhibitors.// J Int AIDS Soc. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19827. doi: 10.7448/IAS.17.4.19827. eCollection 2014.
6. Calis, J.C., Phiri, K.S., Vet, R.J., de Haan, R.J., Munthali, F., Kraaijenhagen, R.J., Hulshof, P.J., Molyneux, M.E., Brabin, B.J., Boele van Hensbroek, M., Bates, I. Erythropoiesis in HIV-infected and uninfected Malawian children with severe anemia.//AIDS. 2010 Nov 27;24(18):2883-7. doi: 10.1097/QAD.0b013e32833fed27.
7. Carson JL, Chen AY. In search of the transfusion trigger.//ClinOrthopRelat Res. 1998 Dec;(357):30-5. Review.

8. Chen, M.H., Chen, M.H., Tsai, C.Y., Chou, C.T., Lin, H.Y., Huang, D.F., Huang, Y.H. Incidence and antiviral response of hepatitis C virus reactivation in lupus patients undergoing immunosuppressive therapy.//*Lupus*.2015 Feb 16.pii: 0961203315571465.
9. Dabral, P., Khera, L., Kaul, R. Host proteins associated with Hepatitis C virus encoded NS4A.//*Virusdisease*. 2014 Dec;25(4):493-6. doi: 10.1007/s13337-014-0240-x.
10. Dazley, J., Sison, R., Slim, J. Long-Term Consequences of Hepatitis C Viral Clearance on the CD4 (+) T Cell Lymphocyte Course in HIV/HCV Coinfected Patients.//*AIDS Res Treat*. 2015;2015:687629. doi: 10.1155/2015/687629.
11. Dhamangaonkar, A.C., Mathew, A., Pazare, A.R. Total Lymphocyte Count and Haemoglobin Concentration Combined as a Surrogate Marker for Initiating Highly Active Antiretroviral Therapy in a Resource-limited Setting as against CD4 Cell Count.//*West Indian Med J*. 2014 May 8;63(5). doi: 10.7727/wimj.2013.132. [Epub ahead of print]PMID: 25781283
12. Diop, M.E., Bastard, J.P., Meunier, N., Thévenet, S., Maachi, M., Capeau, J., Pialoux, G., Vigouroux, C. Inappropriately low glycated hemoglobin values and hemolysis in HIV-infected patients.//*AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006 Dec;22(12):1242-7.
13. Duy Thong, V., Akkarathamrongsin, S., Avihingsanon, A., Theamboonlers, A., Poovorawan, Y., Tangkijvanich, P. The Correlation between Hepatitis C Core Antigen and Hepatitis C Virus RNA Levels with Respect to Human Immunodeficiency Virus Status, Hepatitis C Virus Genotype and Interferon-Lambda-4 Polymorphism.//*Intervirology*. 2015;58(2):73-9. doi: 10.1159/000370070.
14. Fan, H.W., Guo, F.P., Li, Y.J., Li, N., Li, T.S. Prevalence of Thrombocytopenia among Chinese Adult Antiretroviral-naïve HIV-positive Patients.//*Chin Med J (Engl)*. 2015;128(4):459-64. doi: 10.4103/0366-6999.151078. PMID: 25673446.
15. Fufa, H., Umeta, M., Taffesse, S., Mokhtar, N., Aguenou, H. Nutritional and immunological status and their associations among HIV-infected adults in Addis Ababa, Ethiopia.//*Food Nutr Bull*. 2009 Sep;30(3):227-32.
16. Gingo, M.R., Zhang, Y., Ghebrehawariat, K.B., Jeong, J.H., Chu, Y., Yang, Q., Lucht, L., Hanna, D.B., Lazar, J.M., Gladwin, M.T., Morris, A. Elevated NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide Level Is Independently Associated with All-Cause Mortality in HIV-Infected Women in the Early and Recent HAART Eras in the Women's Interagency HIV Study Cohort.//*PLoS One*. 2015 Mar 26;10(3):e0123389. doi: 10.1371/journal.pone.0123389. eCollection 2015 PMID: 25811188.
17. Hibner, U., Grégoire, D. Viruses in cancer cell plasticity: the role of hepatitis C virus in hepatocellular carcinoma.//*ContempOncol (Pozn)*. 2015;19(1A):A62-7. doi: 10.5114/wo.2014.47132.
18. Karagozian, R., Grace, N.D., Qamar, A.A. Hematologic indices improve with eradication of HCV in patients with cirrhosis and predict decompensation.//*ActaGastroenterol Belg*. 2014



Dec;77(4):425-32.

19. Kocabayoglu, P., Lade, A., Lee, Y.A., Dragomir, A.C., Sun, X., Isabel Fiel, M., Thung, S., Aloman, C., Soriano, P., Hoshida, Y., Friedman, S.L.  $\beta$ -PDGF Receptor Expressed by Hepatic Stellate Cells Regulates Fibrosis in Murine Liver Injury, but Not Carcinogenesis.//*J Hepatol.* 2015 Feb 9.pii: S0168-8278(15)00073-2. doi: 10.1016/j.jhep.2015.01.036.
20. Larpin, R., Chave, J.P., Schaller, M.D., Perret, C. Survival of HIV-positive patients hospitalized in intensive care for respiratory insufficiency and pneumocystis carinii pneumonia.//*Schweiz Med Wochenschr.* 1990 Dec 15;120(50):1928-33.
21. Leidner, A.J., Chesson, H.W., Xu, F., Ward, J.W., Spradling, P.R., Holmberg, S.D. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment for patients in early stages of liver disease.//*Hepatology.* 2015 Feb 11.doi: 10.1002/hep.27736.
22. Ling, Q., Chen, J., Zhou, H., Zhong, J., Chen, Y., Ye, Q., Zhuo, Y., Min, N., Shang, B. Baseline factors associated with treatment response in patients infected with hepatitis C virus 1b by stratification of IL28B polymorphisms.//*Arch Virol.* 2015 Feb 18.
23. Maan, R., van der Meer, A.J., Hansen, B.E., Feld, J.J., Wedemeyer, H., Dufour, J.F., Lammert, F., Manns, M.P., Zeuzem, S., Janssen, H.L., de Knegt, R.J., Veldt, B.J. Risk of infections during interferon-based treatment in patients with chronic HCV infection and advanced hepatic fibrosis.//*J GastroenterolHepatol.*2015 Feb 13.doi: 10.1111/jgh.12929.
24. Martí-Carvajal, A.J., Solà, I., Peña-Martí, G.E., Comunián-Carrasco, G. Treatment for anemia in people with AIDS.//*Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD004776. doi: 10.1002/14651858.CD004776.pub3. Review.PMID: 21975747.
25. Masaisa, F., Gahutu, J.B., Mukiibi, J., Delanghe, J., Philippé, J. Anemia in human immunodeficiency virus-infected and uninfected women in Rwanda.//*Am J Trop Med Hyg.* 2011 Mar;84(3):456-60. doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0519.
26. Mathews, S.E., Srivastava, D., Balayadav, R., Sharma, A. Association of hematological profile of human immunodeficiency virus-positive patients with clinicoimmunologic stages of the disease.//*J Lab Physicians.* 2013 Jan;5(1):34-7. doi: 10.4103/0974-2727.115929.PMID: 24014966 Free PMC Article.
27. Mathes, T., Antoine, S.L., Pieper, D. Factors influencing adherence in Hepatitis-C infected patients: a systematic review.//*BMC Infect Dis.* 2014 Apr 15;14:203. doi: 10.1186/1471-2334-14-203. Review.PMID: 24731285.
28. Mílara, J., Outeda-Macias, M., Aumente-Rubio, M.D., Más-Serrano, P., Aldaz, A., Calvo, M.V., García-Simón, M.S., Martín-Barbero, M., Padullés-Zamora, N., Schoenenberger, J.A., Saavedra-Aldrich, M., Tévar-Alfonso, E., Saval, A., Pastor-Clerigues, A., García, M., Margusino-Framiñan, L., Montero-Alvarez, J.L., Merino, E., Herrero, J.I., Beunza, M., Conesa-Zamora, P.,

- Gimenez-Manzorro, A., Comas-Sugrañes, D., Cano-Marron, M., Jiménez-Mutiloa, E., Díaz-Ruíz, P., Cortijo, J. PEG-Interferon- $\alpha$  ribavirin-induced HCV viral clearance: a pharmacogenetic multicenter Spanish study.//*Farm Hosp.* 2015 Jan 1;39(n01):29-43.
29. Minchella, P.A., Donkor, S., McDermid, J.M., Sutherland, J.S. Iron homeostasis and progression to pulmonary tuberculosis disease among household contacts.//*Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Feb 24.pii: S1472-9792(14)20688-3. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.042. [Epub ahead of print]
30. Nakamura, K., Tateyama, M., Tasato, D., Haranaga, S., Tamayose, M., Yara, S., Higa, F., Fujita, J. Pure red cell aplasia induced by lamivudine without the influence of zidovudine in a patient infected with human immunodeficiency virus.//*Intern Med.* 2014;53(15):1705-8. Epub 2014 Aug 1.
31. Nazari, F., Gumel, A.B., Elbasha, E.H. Differential Characteristics of Primary Infection and Re-infection Can Cause Backward Bifurcation in HCV Transmission Dynamics.//*Math Biosci.* 2015 Feb 13.pii: S0025-5564(15)00034-6. doi: 10.1016/j.mbs.2015.02.002.
32. Ndlovu, Z., Chirwa, T., Takuva, S. Incidence and predictors of recovery from anaemia within an HIV-infected South African Cohort, 2004-2010.//*Pan Afr Med J.* 2014 Oct 1;19:114. doi: 10.11604/pamj.2014.19.114.3600. eCollection 2014. PMID: 25722787 Free PMC Article
33. Obirikorang, C., Yeboah, F.A. Blood haemoglobin measurement as a predictive indicator for the progression of HIV/AIDS in resource-limited setting.//*J Biomed Sci.* 2009 Nov 18;16:102. doi: 10.1186/1423-0127-16-102.
34. Phanuphak, N., Ananworanich, J., Teeratakulpisarn, N., Jadwattanakul, T., Kerr, S.J., Chomchey, N., Hongchookiat, P., Mathajittiphun, P., Pinyakorn, S., Rungrojrat, P., Praihirunyakit, P., Gerschenson, M., Phanuphak, P., Valcour, V., Kim, J.H., Shikuma, C.; SEARCH 003 Study Group. A 72-week randomized study of the safety and efficacy of a stavudine to zidovudine switch at 24 weeks compared to zidovudine or tenofovir disoproxil fumarate when given with lamivudine and nevirapine.//*Antivir Ther.* 2012;17(8):1521-31. doi: 10.3851/IMP2497. Epub 2012 Dec 7.
35. Puzzolante, C., Vecchia, M., Zona, S., Borghi, V., Guaraldi, G., Mussini, C. Monitoring renal function during combination therapy with telaprevir in HIV/HCV co-infected patients with advanced/fibrosis cirrhosis.//*J Int AIDS Soc.* 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19627. doi: 10.7448/IAS.17.4.19627. eCollection 2014.
36. Reva, I., Yamamoto, T., Reva, G. et al. Molecular characterization of helicobacter pylori from Russia, with a novel cag A region associated with gastric cancer. //Japan-Russia International Workshop 2010, The 54-th ISTC Japan Workshop. Current Life – Treating Infections Medical Countmeasures Medical Exchange Networks.-Tokyo-Niigata.-2010.-p. 38.
37. Rodríguez-Nóvoa, S., Morello, J., González, M., Vispo, E., Barreiro, P., González-Pardo, G., Jiménez-Nácher, I., Gonzalez-Lahoz, J., Soriano, V. Increase in serum bilirubin in

HIV/hepatitis-C virus-coinfected patients on atazanavir therapy following initiation of pegylated-interferon and ribavirin.//AIDS. 2008 Nov 30;22(18):2535-7. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283177f38.

38. Shivakoti, R., Yang, W.T., Gupte, N., Berendes, S., Rosa, A., Cardoso, S.W., Mwelase, N., Kanyama, C., Pillay, S., Samaneka, W., Riviere, C., Sugandhavesa, P., Santos, B., Poongulali, S., Tripathy, S., Bollinger, R.C., Currier, J.S., Tang, A.M., Semba, R.D., Christian, P., Campbell, T.B., Gupta, A.; NWCS 319 and PEARLS Study Team. Concurrent anemia and elevated CRP predicts HIV clinical treatment failure, including TB, post-antiretroviral therapy initiation.//Clin Infect Dis. 2015 Mar 31. pii: civ265. [Epub ahead of print]

39. Speeckaert, R., Colebunders, B., Boelaert, J.R., Brochez, L., Van Acker, J., Van Wanzele, F., Hemmer, R., Speeckaert, M.M., Verhofstede, C., De Buyzere, M., Arendt, V., Plum, J., Delanghe, J.R. Association of haptoglobin phenotypes with the development of Kaposi's sarcoma in HIV patients.//Arch Dermatol Res. 2011 Dec;303(10):763-9. doi: 10.1007/s00403-011-1161-9.

40. Sullivan, P.S., Hanson, D.L., Richardson, J.T., Brooks, J.T. Trends in the Treatment of Anemia Using Recombinant Human Erythropoietin in Patients with HIV Infection.//Open AIDS J. 2011;5:113-8. doi: 10.2174/1874613601105010113. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22253666

41. Takano, T., Higuchi, W., Iwao, Y., Taneike, I., Nakagawa, S., Ike, M., Pererva, O., Tarankov, A., Agapov, M., Rizhkov, E., Singur, O., Reva, G., Potapov, V., Yamamoto, T. Virulence genotypes and drug resistance of Helicobacter pylori from Vladivostok, Russia: Another feature in the Far East. // Microbiology and Immunology. 2012. № 56 (3). pp. 198.

42. Toyoda, H., Kumada, T., Tada, T., Kiriyama, S., Tanikawa, M., Hisanaga, Y., Kanamori, A., Kitabatake, S., Ito, T. Risk Factors of HCC Development in Non-cirrhotic Patients with Sustained Virologic Response for Chronic HCV Infection.//J GastroenterolHepatol. 2015 Feb 13. doi: 10.1111/jgh.12915.

43. Vanker, N., Ipp, H. The use of the full blood count and differential parameters to assess immune activation levels in asymptomatic, untreated HIV infection.//S Afr Med J. 2013 Oct 11;104(1):45-8. doi: 10.7196/samj.6983.

44. Volberding, P. Consensus statement: anemia in HIV infection--current trends, treatment options, and practice strategies. Anemia in HIV Working Group.//ClinTher. 2000 Sep;22(9):1004-1020; discussion 1003. Review.

45. Widen, E.M., Bentley, M.E., Chasela, C.S., Kayira, D., Flax, V.L., Kourtis, A.P., Ellington, S.R., Kacheche, Z., Tegha, G., Jamieson, D.J., van der Horst, C.M., Allen, L.H., Shahab-Ferdows, S., Adair, L.S.; for the BAN Study Team. Antiretroviral treatment is associated with iron deficiency in HIV-infected Malawian women that is mitigated with supplementation, but is not associated with infant iron deficiency during 24 weeks of exclusive breastfeeding.//J Acquir Immune Defic Syndr.

46. Zekri, A.R., Bahnasy, A.A., Shoeab, F.E., Mohamed, W.S., El-Dahshan, D.H., Ali, F.T., Sabry, G.M., Dasgupta, N., Daoud, S.S. Methylation of multiple genes in hepatitis C virus associated hepatocellular carcinoma. // *J Advanc Res.* 2014 Jan;5(1):27-40. doi: 10.1016/j.jare.2012.11.002.
47. Yamabe, H., Inuma, H., Osawa, H. et al. Glomerular deposition of hepatitis C virus in membranoproliferative glomerulonephritis // *Nephron.* 1996; 72: 741.
48. Yamamoto, T. Unique features of the motility and structures in the flagellate polar region of *Campylobacter jejuni* and other species: An electron microscopic study. // *Microbiology and Immunology.* 2013. № 57 (2). pp. 83.
49. Yamamoto, T., Takano, T., Fusegawa, T., Shibuya, T., Hung, W.C., Higuchi, W., Iwao, Y., Khokhlova, O., Reva, I. Electron microscopic structures, serum resistance, and plasmid restructuring of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1 (NDM-1)-producing ST42 *Klebsiella pneumoniae* emerging in Japan. // *Journal of Infection and Chemotherapy.* 2013. № 19 (1). pp. 118.
50. Yabe, S., Higuchi, W., Iwao, Y., Takano, T., Razvina, O., Reva, I., Nishiyama, A., Yamamoto, T. Molecular typing of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* from chickens and patients with gastritis or Guillain-Barré syndrome based on multilocus sequence types and pulsed-field gel electrophoresis patterns. // *Microbiology and Immunology.* 2010. № 54 (6). pp. 362.
51. Yang, C., Zhao, X., Sun, D., Yang, L., Chong, C., Pan, Y., Chi, X., Gao, Y., Wang, M., Shi, X., Sun, H., Lv, J., Gao, Y., Zhong, J., Niu, J., Sun, B. Interferon alpha (IFN $\alpha$ )-induced TRIM22 interrupts HCV replication by ubiquitinating NS5A. // *Cell Mol Immunol.* 2015 Feb 16. doi: 10.1038/cmi.2014.131

**Рецензенты:**

Храмова И.А., д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог, Приморский краевой диагностический центр, г. Владивосток;

Шульгина Л.В., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии ФГУП "ТИНРО-Центр", г. Владивосток.