

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Хронический гепатит С и онкогематологические заболевания

Т.В. Антонова¹, М.С. Ножкин¹, Д.А. Лиознов^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022

² ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, ул. Профессора Попова, д. 15/17, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197376

РЕФЕРАТ

В обзоре обсуждается HCV-инфекция у онкогематологических больных. Высокий риск инфицирования вирусом гепатита С (HCV) при онкогематологических заболеваниях доказан значимо большей частотой HCV-инфекции (в 2–2,5 раза) у пациентов с неходжкинскими лимфомами в сравнении с популяционными данными. Кроме того, установлено значение HCV в развитии и прогрессировании В-клеточных неходжкинских лимфом, что подтверждает его онкогенный потенциал. Рассмотрен вариант серонегативного (окультного) гепатита С, при котором РНК HCV определяется в ткани печени и в мононуклеарах периферической крови высокочувствительным методом ПЦР с обратной транскрипцией при отсутствии антител к HCV и РНК HCV в сыворотке. При этом пациенты могут быть источниками инфекции. Серонегативный гепатит С выявляется у доноров крови в 2,2–3,4 % случаев. Этот вариант инфекции встречается у 20–85 % онкогематологических пациентов, что требует дальнейшего изучения. Сопутствующая HCV-инфекция является потенциальным фактором, влияющим на прогноз онкогематологических заболеваний. У онкогематологических пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом С (ХГС) доказана значимо худшая выживаемость в сравнении с больными без него. Установлена связь HCV-инфекции с увеличением частоты осложнений как противоопухолевой терапии, так и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Иммунохимиотерапия, в свою очередь, влияет на обострение и прогрессирование ХГС. Высокая эффективность и удовлетворительная переносимость препаратов прямого противовирусного действия (ППД) для лечения ХГС открыли перспективы для широкого их использования при наличии сопутствующих заболеваний. Остается сложным вопрос о лечении инфекции у пациентов после ТГСК. Рекомендации по лечению ХГС преимущественно ориентированы на проведение противовирусного лечения до ТГСК. В реальной клинической практике это не всегда возможно. Имеются примеры эффективного применения препаратов ППД до или после ТГСК, описано клиническое наблюдение противовирусного лечения одновременно с ТГСК.

Chronic Hepatitis C and Oncohematological Diseases

TV Antonova¹, MS Nozhkin¹, DA Lioznov^{1,2}

¹ IP Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² AA Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17 Professora Popova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197376

ABSTRACT

This review focuses on HCV infection in oncohematological patients. High risk of hepatitis C virus (HCV) infection within this group of patients was proved by a significantly (2.0–2.5 times) higher HCV infection rate in non-Hodgkin's lymphoma patients compared to population data. Besides, the review demonstrates the importance of HCV in the development and progression of B-cell non-Hodgkin's lymphomas, which is confirmed by its tumorigenicity. The paper reviews the variant of seronegative (occult) hepatitis C, which is characterized by HCV RNA detected in liver tissue and peripheral blood mononuclear cells by highly sensitive reverse transcription PCR with the absence of serum HCV and HCV RNA antibodies. In this case, patients can present a source of infection. Seronegative hepatitis C is detected in donor blood in 2.2–3.4 % of cases. This infection variant is identified in 20–85 % of oncohematological patients, which needs to be further examined. Comorbid HCV infection is a potential prognostic factor in oncohematological diseases. Oncohematological patients with comorbid chronic hepatitis C (CHC) show considerably worse survival as compared with patients without it. HCV infection is associated with increased complication rates in both chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Immunotherapy, on the other hand, affects CHC exacerbation and progression. High efficacy and good tolerability of direct-acting antiviral agents (DAA) in CHC therapy opened new prospects for their wide use in cases of comorbid diseases. HCV treatment in patients after HSCT still remains an issue. The guidelines for CHC treatment are predominantly formulated with a view to antiviral pre-HSCT therapy which is not always feasible in real-world clinical practice. The review contains examples of effective use of DAA drugs before or after HSCT and a case of antiviral treatment administered simultaneously with HSCT.

Ключевые слова: вирус гепатита С, HCV-инфекция, онкогематология, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммунохимиотерапия, препараты прямого противовирусного действия.

Keywords: hepatitis C virus, HCV infection, oncohematology, hematopoietic stem cell transplantation, immunochemotherapy, direct-acting antiviral agents.

Получено: 17 июня 2022 г.

Принято в печать: 10 декабря 2022 г.

Received: June 17, 2022

Accepted: December 10, 2022

Для переписки: Тамара Васильевна Антонова, д-р мед. наук, профессор, ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197022; e-mail: antonovtv28@yandex.ru

Для цитирования: Антонова Т.В., Ножкин М.С., Лиознов Д.А. Хронический гепатит С и онкогематологические заболевания. Клиническая онкогематология. 2023;16(1):46–53.

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-46-53

For correspondence: Prof. Tamara Vasilevna Antonova, MD, PhD, 6/8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197022; e-mail: antonovtv28@yandex.ru

For citation: Antonova TV, Nozhkin MS, Lioznov DA. Chronic Hepatitis C and Oncohematological Diseases. Clinical oncohematology. 2023;16(1):46–53. (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-46-53

ВВЕДЕНИЕ

До установления вирусной природы инфекционных гепатитов эмпирически был выделен гепатит, при котором заражение связывали с парентеральными вмешательствами (сывороточный, посттранфузионный, прививочный гепатиты и т. д.). В дальнейшем, с уточнением этиологии гепатитов (открытием соответствующих вирусов HBV, HCV, HDV), важнейшим этапом в понимании значимости этой группы инфекций была оценка глобальной распространенности вирусных гепатитов, что стало возможным благодаря разработке и совершенствованию информативных методов диагностики, в т. ч. молекулярно-биологических. Активно накапливалась информация о клинических проявлениях, исходах вирусных гепатитов, сформировалось понимание значимости вирусных гепатитов не только как медицинской, но и как важной социально-экономической проблемы. Следует отметить, что со времени выделения так называемых парентеральных гепатитов в группу высокого риска заражения этими инфекциями были отнесены гематологические больные.

В настоящее время значительно сократилась заболеваемость острым гепатитом В благодаря важнейшему достижению медицины — созданию безопасной и высокоэффективной вакцины. Вакцинация против гепатита В включена в национальные календари прививок многих стран, в т. ч. и Российской Федерации. Бустерные дозы вакцины рекомендуются для определенных групп повышенного риска инфицирования, к которым относятся и лица с иммунодефицитом (включая реципиентов гемопоэтических стволовых клеток, а также пациентов, получающих лекарственное противоопухолевое лечение).

ВИРУС ГЕПАТИТА С

Возбудитель гепатита С был открыт в 1989 г. [1, 2]. Нельзя не согласиться с авторами аналитического обзора А.Б. Жебруном и О.В. Калининой (2016), которые отметили, что дальнейшее исследование этого

патогена оставило глубокий след в вирусологии, инфектологии, онкологии и во всех без исключения областях современной эпидемиологии [3]. Прошло более 30 лет, и в 2020 г. Майклу Хоутону, Харви Алтеру и Чарльзу Райсу (Великобритания, Канада) была присуждена Нобелевская премия за открытие вируса гепатита С (HCV).

Перспектива создания вакцины от гепатита С сомнительна, что объясняется характеристиками возбудителя. Геном HCV состоит из одной цепи РНК и отличается большим генетическим разнообразием. Различают шесть основных генотипов (от 1 до 6), каждый из которых подразделяется на ряд подтипов [4]. Новые молекулярно-биологические технологии позволяют расширить представления о генетической вариативности HCV [5]. Необычайная изменчивость возбудителя определяет особенности HCV-инфекции, при которой длительное персистирование вируса в организме пациента вследствие «ускользания» от иммунного ответа приводит к развитию хронического гепатита с длительным торпидным течением, исходом в цирроз печени и высоким риском развития гепатоцеллюлярного рака.

Вирусы определенных генотипов имеют разное распространение в регионах мира. По оценкам глобального распространения HCV разных генотипов, лидирующим является HCV генотипа 1 (49,1 %), за которым следует HCV генотипа 3 (17,9 %), генотипа 4 (16,8 %) и генотипа 2 (11 %); вирусы генотипов 5 и 6 встречаются менее чем в 5 % случаев [6]. В РФ также преимущественно встречается HCV генотипа 1 (55,6 %) и генотипа 3 (37,6 %) [7].

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Официальная регистрация хронического гепатита С (ХГС) в РФ осуществляется с 1999 г. До 2010 г. прослеживался ежегодный рост заболеваемости, затем установился стабильно высокий ее уровень — 39–40 случаев на 100 000 населения [8]. Одной из причин снижения заболеваемости можно считать изменение условий регистрации подтвержденного случая ХГС. С 2013 г. обязательным критерием поста-

новки диагноза стало обнаружение РНК HCV в сыворотке методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Заболеваемость ХГС в 2019 г. составила 30,9 случая на 100 000 населения [9]. Несмотря на снижение заболеваемости, кумулятивное число пациентов с ХГС продолжает расти: с 2015 по 2019 г. прирост составил 72 750 случаев. По оценочным данным, только 20 % инфицированных HCV находятся под медицинским наблюдением [10].

Широкое распространение и длительное течение ХГС приводят к частому сочетанию этой инфекции с онкогематологическими заболеваниями, при которых существует повышенный риск инфицирования HCV. Онкогематологические заболевания, как и хронические вирусные гепатиты, относятся к значимым проблемам здравоохранения, что подтверждается их относительно высокой заболеваемостью и риском неблагоприятных исходов. В 2019 г. в РФ злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной тканей были впервые выявлены в 21,14 случая на 100 000 населения, причем наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости. Так, за последние 10 лет произошел прирост заболеваемости на 23 % [11].

HCV-инфекция у пациентов с онкогематологическими заболеваниями (частота, значение в патогенезе опухолей системы крови)

Изучение HCV-инфекции при онкогематологических заболеваниях началось со времени открытия вируса и имело эпидемиологическую направленность. При этом диагностика инфекции основывалась на определении антител к HCV методом иммуноферментного анализа. В крупных когортных исследованиях убедительно подтверждена связь HCV-инфекции со злокачественными опухолями кроветворной и лимфоидной тканей. Многочисленные публикации касаются частоты гепатита С у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями. В японском исследовании, включавшем 2701 пациента с неходжкинскими лимфомами (НХЛ), инфицированного HCV, и 501 пациента без инфекции [12], и исследовании из Тайваня, в которое включены инфицированные HCV 11 679 пациентов с лимфомами и 46 716 — без инфекции [13], по результатам многофакторного анализа продемонстрировано влияние HCV-инфекции на темпы развития НХЛ. Метаанализ эпидемиологических данных подтверждает существенно более частое (в 2–2,5 раза) выявление HCV-инфекции у пациентов с НХЛ в сравнении с больными без маркеров HCV. Авторы подчеркивают, что HCV, патогенетически связанный с НХЛ, а также с гепатоцеллюлярным раком, включен в число вирусов, приводящих к развитию рака [14].

Оригинальные исследования и аналитические обзоры, посвященные связи HCV-инфекции и В-клеточных НХЛ, приводят подтверждение роли инфекции в развитии опухолевого заболевания [15, 16]. А.А. Lotfi и соавт. [17] относят HCV генотипов 1b и 1a к доказанным факторам риска развития В-клеточных лимфом. Дополнительным подтверждением значимой роли HCV при НХЛ служат данные

о достижении ремиссии лимфомы у пациентов после успешной противовирусной терапии [18, 19]. В то же время вполне обоснованным можно считать название обзора «Неходжкинские лимфомы, ассоциированные с вирусом гепатита С: бесконечная история», опубликованного в 2021 г. В нем систематизируются данные о роли HCV в патогенезе злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, НХЛ рассматриваются как внепеченочное проявление HCV-инфекции, обсуждаются эффективность и перспективы противовирусной терапии ХГС у этой категории пациентов [20]. В аналитическом обзоре Р. Sасоub и соавт. [21] роль HCV-инфекции в развитии лимфопролиферативных расстройств представлена следующей последовательностью: В-лимфоциты, специализирующиеся на продуцировании иммуноглобулинов, при ХГС могут приводить к поликлональной гипергаммаглобулинемии без клинических последствий. Следующим этапом становится смешанная криоглобулинемия, которая проявляется васкулитом, далее — развитие В-клеточной НХЛ. Хроническая стимуляция В-лимфоцитов вирусом важна в этой последовательности вплоть до заключительных этапов перед явным злокачественным новообразованием. Эти данные, по мнению авторов, имеют значение для стратегий лечения НХЛ, связанных с HCV, с обязательным включением препаратов прямого противовирусного действия (ППД), иногда наряду с иммунодепрессантами, что требует дальнейших исследований с длительным периодом наблюдения. В то же время это убедительное обоснование необходимости противовирусного лечения ХГС на ранних сроках опухолевого заболевания.

Интересными оказались данные метаанализа, целью которого было оценить клинические особенности и прогностические факторы при НХЛ, связанной с ХГС [22]. Рассматривались 27 статей, в которых представлены данные 13 368 пациентов с НХЛ. Результаты убедительно показали, что у больных НХЛ с сопутствующим ХГС были худшие показатели общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, более низкая общая частота ответа на лечение, более высокая частота нарушения печеночной функции во время противоопухолевой терапии по сравнению с пациентами без HCV-инфекции. Установлено, что противовирусное лечение может улучшить выживаемость, уменьшить прогрессирование заболевания и усилить ответ на лечение НХЛ у HCV-инфицированных пациентов.

В проспективное исследование [23] включено 96 онкогематологических пациентов, у которых при госпитализации в гематологические стационары и клинику НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой в Санкт-Петербурге (2018–2019 гг.) были обнаружены антитела к HCV. Проведено углубленное обследование, в результате которого у 54 % пациентов методом ПЦР выявлена РНК HCV в крови преимущественно с низкой вирусной нагрузкой. Высокая концентрация HCV в крови установлена лишь в 7,7 % случаев. Основные клинико-лабораторные, включая вирусологические, характеристики гепатита С у онкогематологических пациентов соответствовали популяционным показателям. ХГС преимущественно имел минимальные

клинические проявления, но при этом у 40 % онкогематологических пациентов выявлен тяжелый фиброз и цирроз печени (METAVIR F3–F4) методом эластомерии печени, что достоверно чаще в сравнении с популяционными данными [7].

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И СОПУТСТВУЮЩИМ ХГС

Постоянно совершенствуется лечение онкогематологических заболеваний, появляются новые схемы противоопухолевой терапии, широко применяется в практике трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Применение противоопухолевой лекарственной терапии у онкогематологических больных сопряжено с риском осложнений, в т. ч. с развитием токсических гепатитов вплоть до острой печеночной недостаточности. При гепатитах любой этиологии биохимическими маркерами повреждения печеночной ткани служат показатели активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы, которые повсеместно используются для мониторинга течения онкогематологических заболеваний.

Еще в 1994 г. было опубликовано исследование, в котором представлены данные не только о частоте HCV-инфекции у детей с острым лимфобластным лейкозом (44 % из 102 пациентов), но и о частом токсическом влиянии противоопухолевой терапии на печеночную ткань преимущественно у инфицированных пациентов. Так, у 69 % детей с наличием РНК HCV в крови обнаружено повышение активности АЛТ [24]. В 2001 г. Н. Meir высказал мнение о том, что главной причиной увеличения активности аминотрансфераз при проведении противоопухолевой терапии является инфицирование вирусами гепатитов В (HBV) и С (HCV), а не применение гепатотоксичных препаратов, которые лишь усиливали повреждение печени. Вместе с тем при временной приостановке поддерживающей противоопухолевой терапии часто наблюдали нормализацию печеночных проб [25]. В связи с неоднозначной трактовкой повышения активности печеночных аминотрансфераз у онкогематологических пациентов интересны результаты обследования 105 пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, у 18 из которых обнаружены маркеры HCV в крови. Умеренное повышение активности АЛТ встречалось как при наличии инфекции, так и без нее, при этом особенностью больных без ХГС оказалась достоверно более высокая активность лактатдегидрогеназы (печеночного фермента) и уровня прямого билирубина в крови, что авторы связывали с гепатотоксичностью лекарственной терапии [26].

В обзоре, посвященном обострению ХГС и реакции HBV-инфекции у онкологических больных, причину негативного влияния инфекций на исход опухоли объясняют необходимостью модификации или прерывания противоопухолевой терапии [27]. В то же время имеются данные о влиянии лекарственного лечения на течение ХГС. В ретроспективном исследовании с помощью многофакторного анализа дана оценка предикторов неблагоприятного исхода ХГС у

824 больных старше 17 лет, госпитализированных в гепатологическое отделение. Цирроз печени выявлен у 39 % пациентов, при этом фактором риска его развития была иммуносупрессивная, в т. ч. противоопухолевая, терапия у пациентов, принимавших не менее 3 мес. препараты в связи с сопутствующей вирусной инфекцией. Неблагоприятным исходом считали также развитие тяжелой формы криоглобулинемического васкулита (5,2 %) и В-клеточных НХЛ (0,7 %), предикторами их развития был ХГС, вызванный HCV генотипа 1b, и отсутствие противовирусной терапии [28].

В другом ретроспективном исследовании проанализировано 308 медицинских карт онкологических пациентов с HCV-инфекцией, получавших противоопухолевую терапию в 2008–2009 гг. Обострение ХГС на фоне противоопухолевой лекарственной терапии подтвердили у 33 (11 %) больных, о чем свидетельствовало повышение активности АЛТ в крови и увеличение вирусной нагрузки HCV. Значимыми факторами, влияющими на обострение гепатита, по данным многофакторного анализа были именно онкогематологические заболевания и применение ритуксимаба [29]. Это подтверждают и итальянские исследователи, которые наблюдали 207 пациентов с НХЛ, получавших лечение с добавлением ритуксимаба (протокол R-СНОР), у 19 (9,2 %) из них была диагностирована HCV-инфекция. У инфицированных пациентов на фоне противоопухолевой терапии биохимические признаки гепатита наблюдались в 26,3 % случаев, у неинфицированных — лишь в 2,1 %. Несмотря на малое число наблюдений, авторы рекомендуют у всех пациентов с НХЛ до начала лечения не только оценивать функцию печени и маркеры HCV-инфекции, но и контролировать HCV РНК во время лечения [30]. Очевидно, что применение ритуксимаба при сопутствующем ХГС требует повышенного внимания.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и HCV-инфекция

Высокодозная химиотерапия с ТГСК открыла новую эру в терапии онкогематологических заболеваний; продолжают расширяться показания к применению этой технологии [31].

Изучение влияния HCV-инфекции на результаты ТГСК началось в 2004 г. До этого были описаны единичные случаи ТГСК у HCV-инфицированных пациентов, т. к. трансплантацию больным с сопутствующим ХГС практически не выполняли. Этот метод лечения сопряжен с риском осложнений, значительная часть из которых обусловлена инфекциями [32]. К частым осложнениям ТГСК, связанным с патологией печени, относят острую реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ), синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионную болезнь), гепатотоксичность лекарственных препаратов. Гепатиты В и С, перегрузка железом и хроническая РТПХ являются частыми причинами хронических заболеваний печени после ТГСК [33]. В период с 2004 по 2016 г. обследовано 88 пациентов после аутологичной ТГСК и 102 — после аллогенной (аллоТГСК), имеющих различные инфекционные заболевания (HCV-инфекция — 19 %, HBV-

инфекция — 16 %, цитомегаловирусная инфекция — 8 %). Установлены причины поражения печени после ТГСК: режим кондиционирования (38,8 %), острая (14,7 %) и хроническая РТПХ, развившиеся после 100-го дня от даты ТГСК (40 %). Наиболее гепатотоксичными оказались режимы кондиционирования, содержащие бусульфан. Среди пациентов с хронической РТПХ 16,6 % имели HCV-инфекцию. Авторы подчеркивают влияние осложнений со стороны печени после ТГСК на раннюю и позднюю летальность [34]. В проспективном и ретроспективном исследованиях для оценки влияния ХГС на результаты ТГСК проанализированы данные 55 онкогематологических пациентов с сопутствующим ХГС (анти-HCV- и РНК HCV-позитивным) и сопоставимые группы сравнения (методом «случай-контроль») без гепатита. У пациентов с ХГС статистически значимо чаще встречались осложнения (сепсис, острая и хроническая РТПХ), хуже была 1-летняя выживаемость ($p < 0,0013$) [23].

У реципиентов с HCV-инфекцией после аллоТГСК в течение первых 3 мес. обнаружены незначительная дисфункция печени, клинические и гистологические признаки, похожие на фиброзирующий холестатический ХГС. По результатам длительного наблюдения у инфицированных реципиентов отмечалась более высокая частота развития цирроза печени по сравнению с реципиентами без инфекции [35].

Скрытый (серонегативный, occultный) гепатит С

Впервые вопрос о серонегативном (скрытом, occultном) гепатите С обсуждался итальянскими учеными в 2004 г. Авторы обследовали 100 человек с длительно сохраняющимися отклонениями в функциональных тестах печени с неустановленными причинами. У 57 пациентов обнаружена РНК HCV в ткани печени при использовании высокочувствительного метода ПЦР с обратной транскрипцией. Этим же методом РНК HCV была выявлена у 70 % пациентов в мононуклеарах периферической крови (МПК) [36]. Результаты продолжительного ($55,7 \pm 20,3$ мес.) наблюдения за больными со скрытым гепатитом С показали, что HCV способен реплицироваться в МПК и лимфоидной ткани. Периодически у части пациентов обнаруживалась РНК HCV в крови, в связи с чем авторы высказали предположение, что скрытый гепатит С может быть причиной рецидива HCV-инфекции после трансплантации органов и тканей, а также может быть источником инфекции. При этом диагностика такого варианта HCV-инфекции возможна только по наличию РНК HCV в ткани печени или в МПК высокочувствительными методами [37]. Следует отметить, что РНК HCV в МПК выявляют у 86 % пациентов с ХГС [38]. Позже предложен дополнительный метод диагностики скрытого гепатита С путем определения IgG к доминирующему эпитопу пептида ядра HCV [39].

В дальнейшем было показано, что скрытый гепатит С может протекать как при повышенных, так и нормальных показателях активности аминотрансфераз. Этот вариант инфекции может привести к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [40]. Крупное исследование по оценке распространенности скрытого гепатита С было основано на результатах

обследования 276 лиц в возрасте 40–65 лет без каких-либо заболеваний печени и с нормальной активностью аминотрансфераз. Проведено тестирование на наличие анти-HCV-антител и РНК HCV в плазме и МПК. У 9 (3,3 %) обследованных выявлена РНК HCV только в МПК (HCV генотипов 1 и 2). Авторы подчеркивают, что следует учитывать потенциальный риск распространения серонегативной инфекции HCV [41]. Скрытый гепатит С имеет большое значение в трансфузиологии. Проведено обследование доноров, в результате которого среди них обнаружены лица с серонегативным гепатитом С: 2,2 % случаев в Китае [42], 3,4 % — в когорте доноров крови в Мехико [43].

Проблема серонегативной HCV-инфекции актуальна у пациентов с выраженным иммунодефицитом, а также получающих иммуносупрессивную терапию [44]. Очевидно, что скрытый гепатит С является серьезной клинической проблемой и у онкогематологических пациентов. При обследовании 90 пациентов с гематологическими заболеваниями (включая злокачественные опухоли) при отсутствии анти-HCV-антител в 66,7 % случаев в крови обнаружена РНК HCV, в 20 % — диагностирован скрытый гепатит С (РНК HCV выявлена только в МПК) [45].

У 73 (85,9 %) из 85 пациентов с острыми и хроническими миелоидными лейкозами был диагностирован скрытый ХГС, который характеризовался более быстрым прогрессированием фиброза печени. Важно, что у 12 (14,1 %) пациентов при отсутствии анти-HCV-антител в крови была обнаружена РНК HCV методом ПЦР [46]. Авторы рекомендуют у онкогематологических больных наряду с рутинной оценкой функции печени обязательное ПЦР-тестирование для выявления HCV в крови.

Получены важные факты диагностирования серонегативного гепатита С после применения препаратов ППД. Из 150 взрослых пациентов с ХГС из Египта, у которых достигнут устойчивый вирусологический ответ (УВО) после лечения препаратами ППД (12–24 нед.), у 17 (11,3 %) оказались положительными результаты тестирования на наличие HCV в МПК сразу после завершения терапии (через 12–24 нед.). Эти данные указывают на возможность скрытой инфекции после противовирусного лечения [47].

Противовирусное лечение ХГС у онкогематологических пациентов

Важным этапом развития учения о вирусных гепатитах стало применение препаратов, подавляющих репликацию HBV и HCV. Успешным стал дебют рекомбинантного интерферона- α в лечении хронического гепатита В (зарегистрирован в РФ в 1992 г.), позже интерфероновые схемы стали применять при ХГС. В дальнейшем накопленный опыт и понимание ограниченных возможностей терапии интерфероном- α привели к созданию препаратов ППД, что стало бесспорным прорывом в лечении вирусных гепатитов. В современных условиях излечение HCV-инфекции достигается у более 95 % пациентов независимо от степени исходного фиброза печени и генотипа возбудителя [48, 49]. Эффективность препаратов ППД в условиях реальной клинической практики значительно превосходит эффективность терапии интерферонами,

статистически значимо снижает вероятность развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [50]. Большое значение имеет разработка пангенотипических комбинаций лекарственных средств [51].

В настоящее время широкое применение препаратов ППД позволяет судить о хорошей их переносимости и безопасности. Примером может быть использование этих препаратов для лечения тяжелой прогрессирующей формы HCV-инфекции. Из 97 реципиентов трансплантата печени с прогрессирующим ХГС (HCV генотипа 1) 31 % имели цирроз печени, подтвержденный результатами биопсии. Все пациенты получали препараты ППД (даклатасвир и софосбувир или симепревир), 34 — ППД + рибавирин в течение 24 нед. Через 12 нед. после завершения лечения у 87 % пациентов подтвержден УВО. Авторы делают заключение: препараты ППД хорошо переносятся и высокоэффективны у реципиентов трансплантата печени с тяжелой рецидивирующей HCV-инфекцией [52].

Накоплен опыт применения препаратов ППД для лечения HCV-инфекции у онкогематологических пациентов на фоне противоопухолевой терапии. В многоцентровом исследовании приняли участие 116 HCV-позитивных пациентов с НХЛ в период с 2006 по 2012 г. В группе получавших противовирусную терапию УВО был достигнут у 23 (61 %) из 38 пациентов с лимфомой маргинальной зоны и у 9 (53 %) из 17 — с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Анализ результатов показал значимую связь между общей 3-летней выживаемостью и противовирусной терапией у всех пациентов, что подтверждает эффективность противовирусной терапии у больных НХЛ с сопутствующей HCV-инфекцией [53].

Подобные результаты получены и в других работах [18, 19]. Интерес представляет исследование, в котором сопоставлялись результаты лечения ХГС у больных НХЛ интерферонами и препаратами ППД. Интерфероны более эффективны в отношении контроля лимфомы в связи с известной их антипролиферативной активностью при злокачественных лимфоидных новообразованиях. Однако они имеют много нежелательных эффектов. При этом препараты ППД обеспечивают достоверно больший эффект в лечении ХГС (УВО около 100 %) и хорошо переносятся пациентами [54].

Начиная с 2016 г. активно изучается и оценивается терапия HCV-инфекции препаратами ППД при проведении ТГСК. Одной из ранних публикаций, посвященной этой теме, была статья J.L. Pinana и соавт. [55]. В ней описывается наблюдение успешного применения препаратов ППД (софосбувир/симепревир) для лечения HCV-инфекции после проведения аллотГСК. Отмечено, что эта схема позволила снизить репликацию HCV до неопределяемого уровня уже через 1 мес. после начала терапии. Кроме того, подтверждена хорошая переносимость и незначительное взаимодействие с цитостатическими препаратами, которые применялись в этот период. Опубликовано два клинических случая успешного лечения ХГС препаратами ППД до проведения ТГСК. Терапия HCV-инфекции в обоих случаях проводилась с учетом рекомендаций Американского общества трансплантации крови и

костного мозга 2018 г.; выдержки из рекомендаций представлены в статье K. Rauwolf и соавт. [56].

В 2021 г. описан клинический случай повторной терапии HCV-инфекции препаратами ППД после ТГСК. Больной острым миелоидным лейкозом до проведения аллотГСК из клеток пуповинной крови получал препараты ППД (глекапревир/пибрентасвир) в течение 12 нед., после чего достигнут УВО. Однако на 28-й день после ТГСК в крови вновь появился вирус. Пациент получил повторное лечение с использованием пангенотипной схемы (софосбувир/велпатасвир + рибавирин), после завершения курса достигнут УВО. Этот опыт позволил авторам рекомендовать оценку и подтверждение УВО после терапии HCV-инфекции до проведения ТГСК, а также мониторинг вирусной нагрузки на всех этапах последующей ТГСК и после нее [57].

Рекомендации по лечению HCV-инфекции у пациентов, нуждающихся в ТГСК, преимущественно ориентированы на проведение противовирусного лечения до трансплантации. Так, например, согласно рекомендациям Ассоциации по трансплантации костного мозга в Восточном Средиземноморье (EMBMТ) и Европейского общества трансплантации крови и костного мозга (SAAWP of EBMT), активная HCV-инфекция не является абсолютным противопоказанием к ТГСК, если только она не осложнена декомпенсированным циррозом печени. Рекомендуется лечение HCV-инфекции современными препаратами ППД, при этом у большинства пациентов достигается значимое снижение вирусной нагрузки в течение нескольких недель. При необходимости срочного выполнения ТГСК целесообразно контролировать вирусную нагрузку HCV на всех этапах ТГСК, а терапию HCV следует начинать после ее проведения [58].

Вместе с тем заслуживает внимания успешный опыт первого применения препаратов ППД при проведении ТГСК. Результаты показали, что лечение ХГС препаратами ППД одновременно с ТГСК может быть лучшим вариантом для тех пациентов, у которых терапию онкогематологического заболевания нельзя откладывать [59].

В то же время остается много нерешенных вопросов. Это возможная резистентность HCV к препаратам ППД [60], проблема серонегативного гепатита С, разработка рациональных подходов к противовирусному лечению ХГС у онкогематологических пациентов, нуждающихся в ТГСК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, следует отметить, что современные возможности лечения хронической HCV-инфекции — создание высокоэффективных пангенотипных схем, включающих препараты ППД, открывают новые перспективы. Именно эти достижения позволили Всемирной организации здравоохранения сформулировать и разработать глобальную стратегию на пути к ликвидации вирусного гепатита, в частности гепатита С [61]. Обеспечение широкого доступа к противовирусному лечению HCV-инфекции препаратами ППД позволит не только снизить летальность, но и значительно сократить распространение инфекции.

Накоплена убедительная информация о значении HCV-инфекции у онкогематологических пациентов как фактора, ухудшающего прогноз заболевания. Применение препаратов ППД для лечения ХГС обеспечивает высокую эффективность и хорошую переносимость, что позволяет использовать их у пациентов со многими сопутствующими заболеваниями.

В проекте программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов в Российской Федерации [62] предусматривается обеспечение препаратами ППД всех пациентов с ХГС, нуждающихся в противовирусной терапии. Реализация этой программы диктует необходимость определения групп населения, которым в первую очередь показаны профилактика и лечение вирусных гепатитов. Очевидно, что своевременное (раннее) применение противовирусной терапии ХГС у онкогематологических пациентов позволит повысить эффективность лечения этой сложной категории больных.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Т.В. Антонова, Д.А. Лиознов.

Сбор и обработка данных: все авторы.

Предоставление материалов исследования: все авторы.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: Т.В. Антонова, М.С. Ножкин.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359–62. doi: 10.1126/science.2523562.
- Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int*. 2009;29(Suppl 1):82–8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01925.x.
- Жебрун А.Б., Калинина О.В. Вирусный гепатит С: эволюция эпидемиологического процесса, эволюция вируса. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016;1:102–12. doi: 10.36233/0372-9311-2016-1-102-112.
- [Zhebrun AB, Kalinina OV. Viral hepatitis C: evolution of the epidemiologic process, evolution of the virus. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii, i Immunobiologii*. 2016;1:102–12. doi: 10.36233/0372-9311-2016-1-102-112. (In Russ)]
- Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962–73. doi: 10.1002/hep.20819.
- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318–27. doi: 10.1002/hep.26744.
- Petruzziello A, Marigliano S, Loquercio G, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: updated information on the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824–40. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.
- Чуланов В.П., Исаков В.А., Жданов К.В. и др. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного

исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических исходов лечения хронического вирусного гепатита С. *Инфекционные болезни*. 2018;16(1):5–14. doi: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14.

[Chulanov VP, Isakov VA, Zhdanov KV, et al. Interim results of the international multicenter prospective observational study to evaluate the epidemiology, humanistic and economic outcomes of treatment for chronic hepatitis C virus (HCV) (MOSAIC). *Infektsionnye bolezni*. 2018;16(1):5–14. doi: 10.20953/1729-9225-2018-1-5-14. (In Russ)]

8. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А. и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. *Терапевтический архив*. 2015;87(11):5–10. doi: 10.17116/terarkh201587115-10.

[Chulanov VP, Pimenov NN, Mamonova NA, et al. Chronic hepatitis C In Russia: current challenges and prospects. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(11):5–10. doi: 10.17116/terarkh201587115-10. (In Russ)]

9. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 г.: Государственный доклад. М.: 2020. 299 с.

[Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow, 2020. 299 p. (In Russ)]

10. Дземова А.А., Ганченко Р.А., Трифонова Г.Ф. и др. Хронический гепатит С в Российской Федерации после начала программы элиминации HCV-инфекции. *Гепатология и гастроэнтерология*. 2020;4(2):165–70. doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-2-165-170.

[Dzemova AA, Ganchenko RA, Trifonova GF, et al. Chronic hepatitis C in the Russian Federation after starting the HCV elimination program. *Gepatologiya i gastroenterologiya*. 2020;4(2):165–70. doi: 10.25298/2616-5546-2020-4-2-165-170. (In Russ)]

11. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.

[Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, eds. Zlokachestvennye novoo-brazovaniya v Rossii v 2020 godu (zabolevaemost' i smertnost'). (Malignant neoplasms In Russia in 2019 (incidence and mortality). Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITs radiologii" Publ.; 2021. 252 p. (In Russ)]

12. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis. *J Am Med Assoc*. 2007;297(12):1034–41. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.06.022.

13. Su TH, Liu CJ, Tseng TC, et al. Hepatitis C viral infection increases the risk of lymphoid-neoplasms: A population-based cohort study. *Hepatology*. 2016;63(3):721–30. doi: 10.1002/hep.28387.

14. Pozzato G, Mazzaro C, Maso L, et al. Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas: meta-analysis of epidemiology data and therapy options. *World J Hepatol*. 2016;8(2):107–16. doi: 10.4254/wjh.v8.i2.107.

15. Милованова С.Ю., Лысенко Л.В., Милованова Л.Ю. и др. HCV-ассоциированная смешанная криоглобулинемия и В-клеточная неходжкинская лимфома — патогенетически связанные проблемы. *Терапевтический архив*. 2018;90(6):112–20. doi: 10.26442/terarkh2018906112-120.

[Milovanova SYu, Lysenko LV, Milovanova LYu, et al. HCV-associated mixed cryoglobulinemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma are pathogenetically related problems. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(6):112–20. doi: 10.26442/terarkh2018906112-120. (In Russ)]

16. Minafo YA, Del Padre M, Cristofolletti C, et al. A stereotyped light chain may shape virus-specific B-cell receptors in HCV-dependent lymphoproliferative disorders. *Genes Immun*. 2020;21(2):131–5. doi: 10.1038/s41435-020-0093-9.

17. Lotfi AA, Mohamed AE, Shalaby NA, et al. Occult hepatitis C virus infection in patients with malignant lymphoproliferative disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2020;34:2058738420961202. doi: 10.1177/2058738420961202.

18. Hirose S, Yamaji Y, Tsuruya K, et al. Rapid regression of B-cell non-Hodgkin's lymphoma after eradication of hepatitis C virus by direct antiviral agents. *Case Rep Gastroenterol*. 2019;13(2):336–41. doi: 10.1159/000501546.

19. Defrancesco I, Zerbi C, Rattotti S, et al. HCV infection and non-Hodgkin lymphomas: an evolving story. *Clin Exp Med*. 2020;20(3):321–8. doi: 10.1007/s10238-020-00615-6.

20. Pozzato G, Mazzaro C, Gattei V. Hepatitis C virus-associated non-Hodgkin lymphomas: the endless history. *Minerva Medica*. 2021;112(2):215–27. doi: 10.23736/S0026-4806.20.07184-0.

21. Cacoub P, Comarmond C, Vieira M, et al. HCV-related lymphoproliferative disorders in the direct-acting antiviral era: From mixed cryoglobulinemia to B-cell lymphoma. *J Hepatol*. 2021;76(1):174–85. doi: 10.1016/j.jhep.2021.09.023.

22. Zhang M, Gao F, Peng L, et al. Distinct clinical features and prognostic factors in Hepatitis C virus-associated Non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):524. doi: 10.1186/s12935-021-02230-1.

23. Ножкин М.С. Клинико-лабораторная характеристика течения хронического гепатита С у онкогематологических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2021. 17 с.

[Nozhkin MS. Kliniko-laboratornaya kharakteristika techeniya khronicheskogo gepatita C u onkogematologicheskikh bolnykh. (Clinical and laboratory characteristics of the course of chronic hepatitis C in oncohematological patients.) [dissertation] Saint Petersburg; 2021. 17 p. (In Russ)]

24. Arico M, Maggiore G, Silini E, et al. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1994;84(9):2919–22.
25. Meir H, Balawi I, Nayel H, et al. Hepatitis dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia remission: relation to hepatitis infection. *Med Pediatr Oncol*. 2001;36(4):469–73. doi: 10.1002/mpo.1111.
26. Шардаков В.И., Назарова Е.Л., Сухорукова Э.Е. и др. Характеристика иммунного ответа у онкогематологических больных, имеющих хронический гепатит С. *Вятский медицинский вестник*. 2020;65(1):62–7.
- [Shardakov VI, Nazarova EL, Sukhorukova EE, et al. Characterization of the immune response in oncohematological patients with chronic hepatitis C. *Vyatskii meditsinskii vestnik*. 2020;65(1):62–7. (In Russ)]
27. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(3):156–66. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.1.
28. Шаницына С.Е., Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н. и др. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):59–66. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000082.
- [Shchanitsyna SE, Burnevich EZ, Nikulkina EN, et al. Risk factors of unfavorable prognosis of chronic hepatitis C. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(2):59–66. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000082. (In Russ)]
29. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol*. 2021;57(6):1177–85. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.031.
30. Nosotti L, D'Andrea M, Pitidis A, et al. Hepatitis C virus infection prevalence and liver dysfunction in a cohort of B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients treated with immunochemotherapy. *Scand J Infect Dis*. 2012;44(1):70–3. doi: 10.3109/00365548.2011.611819.
31. Новик А.А. Возможности трансплантации костного мозга и стволовых кровяных клеток в терапии гематологических и онкологических заболеваний. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2006;1(1):58–63.
- [Novik AA. Possibilities for bone marrow and hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of hematological and oncological diseases. *Vestnik Nacionalnogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova*. 2006;1(1):58–63. (In Russ)]
32. Mahmoud HK, Fathy GM, Elhaddad A, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Egypt: Challenges and Opportunities. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):e2020023. doi: 10.4084/MJHID.2020.023.
33. Levitsky D, Sorrell MF. Hepatic complications of hematopoietic cell transplantation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(1):60–5. doi: 10.1007/s11894-008-0022-y.
34. Abdelbary H, Magdy R, Moussa M, et al. Liver disease during and after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a single-center Egyptian experience. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2020;32(1):11. doi: 10.1186/s43046-020-0020-1.
35. Kaito S, Doki N, Hishima T, et al. Progressive hepatic cirrhosis early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a patient with chronic hepatitis C infection. *Turk J Hematol*. 2019;36(2):130–3. doi: 10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0224.
36. Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Bartolome J, et al. Hepatitis C virus replicates in peripheral blood mononuclear cells of patients with occult hepatitis C virus infection. *Gut*. 2005;54(5):682–5. doi: 10.1136/gut.2004.057281.
37. Castillo I, Bartolome J, Quiroga JA, et al. Long-term virological follow up of patients with occult hepatitis C virus infection. *Liver Int*. 2011;31(10):1519–24. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02613.x.
38. Вишневецкая Т.В., Масалова О.В., Альховский С.В. и др. Выявление маркеров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С. *Медицинская иммунология*. 2008;10(4–5):397–404. doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-397-404.
- [Vishnevskaya TV, Massalova OV, Alkhovsky SV, et al. Detection of hepatitis C virus-specific replication markers in peripheral blood mononuclears from the patients with chronic hepatitis C. *Medical immunology*. 2008;10(4–5):397–404. doi: 10.15789/1563-0625-2008-4-5-397-404. (In Russ)]
39. Quiroga JA, Castillo I, Llorente S, et al. Identification of serologically silent latent hepatitis C viral infection by detecting an immunoglobulin G antibody to the dominant epitope of the HCV core peptide. *J Hepatol*. 2009;50(2):256–63. doi: 10.1016/j.jhep.2008.08.021.
40. Carreno V, Bartolome J, Castillo I, et al. New perspectives in occult hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2012;18(23):2887–94. doi: 10.3748/wjg.v18.i23.2887.
41. De Marco L, Gillio-Tos A, Fiano V, et al. Occult HCV infection: an unexpected finding in a population unselected for hepatic disease. *PLoS One*. 2009;4(12):e8128. doi: 10.1371/journal.pone.0008128.
42. Lin H, Chen X, Zhu S, et al. Prevalence of Occult Hepatitis C Virus Infection among Blood Donors in Jiangsu, China. *Intervirology*. 2016;59(4):204–10. doi: 10.1159/000455854.
43. Martinez-Rodriguez ML, Uribe-Nogues LA, Arroyo-Anduiza CI, et al. Prevalence and risk factors of Occult Hepatitis C infections in blood donors from Mexico City. *PLoS One*. 2018;13(10):e0205659. doi: 10.1371/journal.pone.0205659.
44. Austria A, Wu GY. Occult Hepatitis C Virus Infection: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2018;6(2):155–60. doi: 10.14218/JCTH.2017.00053.
45. Helaly GF, Elsheredy AG, El Basset Mousa AA, et al. Seronegative and occult hepatitis C virus infections in patients with hematological disorders. *Arch Virol*. 2017;162(1):63–6. doi: 10.1007/s00705-016-3049-7.
46. Mahrous S, Baraka A, Fathy M, Fayed M. Seronegative and latent hepatitis C viral infections in patients with acute and chronic myeloid leukemia. *Egypt J Hosp Med*. 2022;86(1):470–6. doi: 10.21608/ehjm.2022.213795.
47. Yousif MM, Elsadek Fakhr A, Morad EA, et al. Prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients who achieved sustained virologic response to direct-acting antiviral agents. *Infez Med*. 2018;26(3):237–43.
48. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE. Review of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C viral infection and the effects of direct-acting antiviral therapy. *Viruses*. 2021;13(11):2249. doi: 10.3390/v13112249.
49. Sarakko DM, Marzano A, Rizzetto M. Therapy of chronic viral hepatitis: light at the end of the tunnel? *Biomedicine*. 2022;10(3):534. doi: 10.3390/biomedicine10030534.
50. Нурмухаметова Е.А., Блохина Н.П., Тихонова Н.Ю. Противовирусная терапия хронического гепатита С: многолетний опыт реальной клинической практики. *Инфекционные болезни*. 2021;19(3):43–57. doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-43-57.
- [Nurmukhametova EA, Blokhina NP, Tikhonova NYu. Antiviral therapy for chronic hepatitis C: many years of real clinical experience. *Infektsionnye bolezni*. 2021;19(3):43–57. doi: 10.20953/1729-9225-2021-3-43-57. (In Russ)]
51. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, et al. Overview of hepatitis C infection, molecular biology and new treatment. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):773–83. doi: 10.1016/j.jiph.2019.11.015.
52. Fontana RJ, Brown RS, Moreno-Zamora A, et al. Daclatasvir in combination with sofosbuvir or simeprevir in liver transplant recipients with severe recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2016;22(4):446–58. doi: 10.1002/lt.24416.
53. Michot JM, Canioni D, Driss H, et al. Antiviral therapy is associated with a better survival in patients with hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas, ANRS HC-13 lympho-C study. *Am J Hematol*. 2015;90(3):197–203. doi: 10.1002/ajh.23889.
54. Frigeni M, Besson C, Visco C, et al. Interferon-free compared to interferon-based antiviral regimens as first-line therapy B-cell lymphoproliferative disorders associated with hepatitis C virus infection. *Leukemia*. 2020;34(5):1462–6. doi: 10.1038/s41375-019-0687-2.
55. Pinana JL, Serra MA, Hernandez-Boluda JC, et al. Successful treatment of hepatitis C virus infection with sofosbuvir and simeprevir in the early phase of an allogeneic stem cell transplant. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(1):89–92. doi: 10.1111/tid.12474.
56. Rauwolf K, Herbruggen H, Zollner S, et al. Durable control of hepatitis C through interferon-free antiviral combination therapy immediately prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Viral*. 2019;26(4):454–8. doi: 10.1111/jvh.13046.
57. Onodera K, Onishi Y, Inoue J, et al. Second direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection after umbilical cord blood transplantation: A case report. *J Infect Chemother*. 2021;27(8):1230–3. doi: 10.1016/j.jiac.2021.02.002.
58. Iftikhar R, Ahmad P, de Latour R, et al. Special issues related to the diagnosis and management of acquired aplastic anemia in countries with restricted resources, a report on behalf of the Eastern Mediterranean blood and marrow transplantation (EMBT) group and severe aplastic anemia working party of the European Society for blood and marrow transplantation (SAAWP of EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(10):2518–32. doi: 10.1038/s41409-021-01332-8.
59. Cunningham HE, Shea TC, Grgic T, Lachiewicz AM. Successful treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antivirals during hematopoietic cell transplant. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(3):e13091. doi: 10.1111/tid.13091.
60. Кичатова В.С., Кюрегян К.К. Современный взгляд на резистентность к препаратам прямого противовирусного действия при лечении вирусного гепатита С. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019;8(2):64–71. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12009.
- [Kichatova VS, Kuregyan KK. Modern view on resistance to direct antiviral drugs in the treatment of viral hepatitis C: analytical review. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2019;8(2):64–71. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12009. (In Russ)]
61. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021 гг. На пути к ликвидации вирусного гепатита. *Женева: ВОЗ*, 2016. 52 с.
- [Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. Geneva: WHO Publ.; 2016. 52 p. (In Russ)]
62. Михайлов М.И., Ющук Н.Д., Малинникова Е.Ю. и др. Проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здоровья в Российской Федерации. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):52–8. doi: 10.24411/2305-3496-2018-12005.
- [Mikhaylov MI, Yushchuk ND, Malinnikova EYu, et al. The design of the program for control and elimination of viral hepatitis as public health problem in the Russian Federation. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*. 2018;7(2):52–8. doi: 10.24411/2305-3496-2018-12005. (In Russ)]