



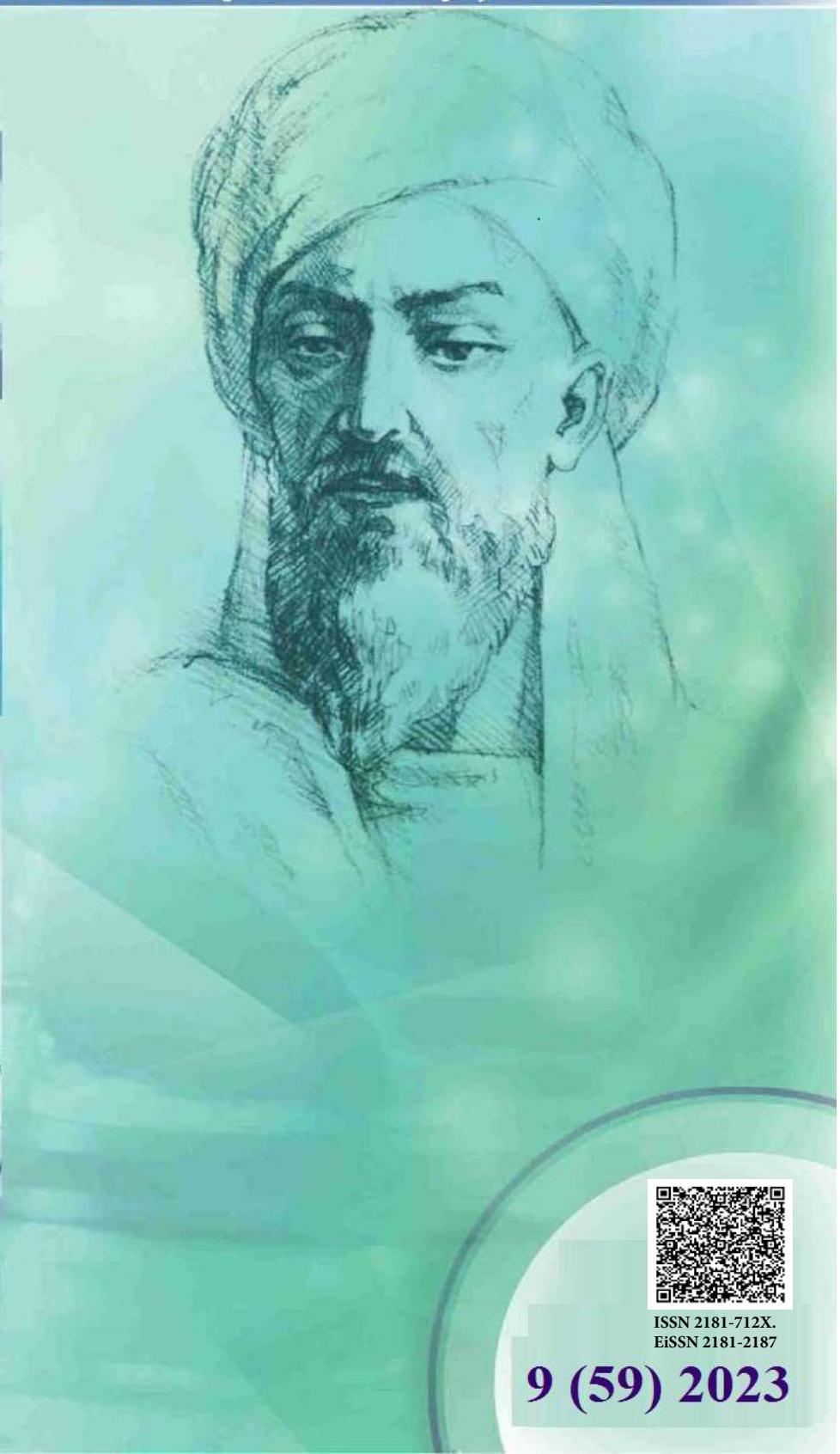
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

9 (59) 2023

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН

НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ

NEW DAY IN MEDICINE

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

Научно-реферативный,

духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

9 (59)

2023

сентябрь

Received: 20.08.2023, Accepted: 05.09.2023, Published: 15.09.2023.

УДК 616.36-002.14 -036.12:578.891

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ КРИГЛОБУЛИНЕМИИ

Абдуллоев Мухридин Зиёдуллаевич <https://orcid.org/0009-0005-2297-5516>

Облокулов Абдурашид Рахимович <https://orcid.org/0000-0002-8807-3081>

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Узбекистан,
г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Резюме

В проведенные исследования по определению цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-18 у больных с ХГС в зависимости от наличия криглобулинемии были привлечены 40 больных с ХГС с внепеченочными проявлениями.

Результаты исследования показали, что у больных с ХГС с внепеченочными проявлениями противовоспалительный цитокин ИЛ-10 был снижен у больных в 2,37 раза, и отмечается достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови в 2,71 раза по отношению к нормальным значениям

Ключевые слова: хронический гепатит С, внепеченочные проявления, криоглобулин, интерлейкин, цитокин.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF THE STUDY ON THE DETERMINATION OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C DEPENDING ON THE PRESENCE OF CRYGLOBULINEMIA

Abdulloev Mukhriddin Zidullaevich <https://orcid.org/0009-0005-2297-5516>

Obloqulov Abdurashid Rakhimovich <https://orcid.org/0000-0002-8807-3081>

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi.
1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ Resume

40 patients with CHC with extrahepatic manifestations were involved in the conducted studies to determine the cytokines IL-10 and IL-18 in patients with CHC, depending on the presence of cryoglobulinemia.

The results of the study showed that in patients with chronic hepatitis C with extrahepatic manifestations, the anti-inflammatory cytokine IL-10 was reduced by 2.37 times in patients, and there was a significant increase in the content of pro-inflammatory cytokine IL-18 in the blood serum by 2.71 times in relation to normal values.

Key words: chronic hepatitis C, extrahepatic manifestations, cryoglobulin, interleukin, cytokine.

KRIOGLOBULINEMIYa MAVJUDLIGIGA BOG'LIQ BO'LGAN SURUNKALI VIRUSLI GEPATIT C ANIQLANGAN BEMORLARDAGI SITOKINLARNI ANIQLASH BO'YICHa TADQIQOT NATIJALARI TAHLILI

Abdulloev Muxriddin Ziyodullaevich <https://orcid.org/0009-0005-2297-5516>

Obloqulov Abdurashid Rakhimovich <https://orcid.org/0000-0002-8807-3081>

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxaro davlat tibbiyot instituti, O'zbekiston, Buxoro sh., A. Navoi.
ko'chasi 1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ *Rezyume*

O'tkazgan tadqiqotimizda surunkali VGS va krioglobulinemiya mavjud bo'lgan bemorlardagi IL – 10 va IL – 18 sitokinlari miqdorini aniqlash maqsadida jigardan tashqari ko'rinishlar bilan namoyon bo'lувчи SVG S aniqlangan 40 nafar bemor tanlab olindi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsataliki, jigardan tarqari belgilar namoyon bo'lgan SVG S aniqlangan bemorlarda yallig'lanishga qarshi sitokin IL – 10 miqdorining 2,37 marta kamayganligi va yallig'lanishni chaqiruvchi sitokin IL – 18 miqdorining normal ko'rsatkichga nisbatan 2,71 martaga ortganligi aniqlandi.

Kalit suzlar: surunkali gepatit S, jigardan tashqari ko'rinishlar, krioglobulin, interleykin, sitokin.

Актуальность

Среди хронических заболеваний печени вирусный гепатит стоит на первом месте, составляя 40-60% от общего числа больных хроническим гепатитом. В настоящее время в мире насчитывается более 175 млн. человек инфицированных вирусом гепатита С. Значимость данной патологии обусловлена высоким уровнем заболеваемости, ростом числа вирусоносителей, изменением возрастной структуры инфицированных с преобладанием лиц молодого возраста и увеличением процента внепеченочных проявлений.

Установлено, что в патогенезе развития внепеченочных проявлений при хроническом гепатите С (ХГС) лежат различные механизмы: возможность репликации вируса гепатита С во внепеченочной области, проявление иммунокомпетентных клеток - связь HCV инфекции с В-лимфоцитом происходит с помощью CD81; гетерогенность генотипов а также частые мутации генома вируса вследствие длительного нахождение вируса в организме; индукция каскада иммунопатологических реакций, которые приведут к индцированию процессов перекисного окисления липидов в печеночной паренхиме [1]. Хорошо известно, что заболевания печени на терминальной стадии ХГС приводят к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме [2].

Однако известно, что хроническая инфекция ХГС вызывает ряд системных нарушений, и эти нарушения называются внепеченочными проявлениями ХГС и охватывают широкий спектр состояний, от клинически незначимого присутствия различных аутоантител до васкулита, кожных заболеваний, повреждения почек, лимфопролиферативных расстройств, диабета, неврологических и психоневрологических изменений, и других заболеваний. У 74% пациентов с инфекцией ХГС могут появиться внепеченочные проявления, которые могут появиться задолго до манифестируирования заболевания печени [3,4].

Длительная стимуляция В-лимфоцитов антигенами вируса является причиной возникновения, смешанной криоглобулинемии [5]. По данным выявляемости, криоглобулинемия наблюдается у 42-96% пациентов. [6, 7]. У данных больных РНК вируса гепатита С выявляется 70-86% в сыворотке крови, в криопреципитатах наблюдается 93-99% и концентрация РНК гепатита С в десятки тысяч раз превосходит в криопреципитатах, чем в сыворотке крови [8,9,10].

Основными медиаторами воспалительного процесса являются - цитокины, которые являются ответственными за формирование специфического иммунитета и дают информацию о естественной элиминации вируса гепатита С [11,12]. Проявления полиморфных генов цитокинов, а также их промоторов могут приводить к изменению уровня экспрессии самих генов медиаторов воспаления, к модификации конечного продукта и тем самым оказывают влияние на иммунный ответ [13]. Хронический процесс инфекционного генеза развивается при продукции полиморфных генов цитокинов, длительной персистенции вируса и резистентности к противовирусной терапии, наблюдаемой при хроническом гепатите С [14,15].

В начальных стадиях развития ВГС - инфекции первичное значение имеют провоспалительные цитокины, которые участвуют в запуске специфической иммунной реакции и эффекторной стадии иммунитета [16].

Депонирование и репликация вируса ХГС происходит в моноцитах, Т- и В-лимфоцитах, что доказывает гепатотропность вируса. [17]. Установлено, что в развитии внепеченочных осложнений ХГС играет роль персистенция вируса и его связь с клетками иммунной системы, которые приводят к различным нарушениям.

Таким образом, вопросы, касающиеся роли иммунной системы в прогрессировании

патологии, развития внепеченочных проявлений, а также вопросы касательно влияния криоглобулинемии на цитокиновый статус остаются открытыми.

Цель исследования: анализ результатов исследования по определению цитокинов у больных хронического гепатита С в зависимости от наличия криоглобулинемии.

Материал и методы

Клинические наблюдения, лабораторные и инструментальные обследования больных с ХВГ С с внепеченочными проявлениями выполнялась в течение 2018-2021 гг. на базе Бухарской инфекционной больнице. Обследованы 120 пациентов с хроническими вирусными гепатитами, из них 52 больных С с внепеченочными проявлениями (основная группа) и 68 больных хронических вирусных гепатитов С без внепеченочных проявлений (группа сравнения) в возрасте до 70 лет, кроме того, исследованы 25 здоровых лиц (контрольная группа).

Диагноз ХГС у больных устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, клинических данных и лабораторно-инструментального диагностики.

Гематологические параметры изучали с помощью автоматического гематологического анализатора BC-20S Mindray (Китай) определяющий количества лейкоцитов (WBC), лимфоцитов (LYM), моноциты (MID), гемоглобин (HGB), эритроциты (RBC), тромбоциты (PLT), а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ) периферической крови.

Биохимические параметры анализа крови: общий билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), общий белок, альбумин, глюкоза (GLU), мочевина, креатинин определяли с помощью автоматического биохимического анализатора MINDRAY BC-30 (Китай).

Этиологическую верификацию гепатита проводили серологическими методами ИФА с помощью аппарата MINDRAY 96 A (Китай).

СРБ было определен с помощью автоматического биохимического анализатора MINDRAY BC – 30 (Китай).

Для нашей научной работе качественный, количественный анализ на вирус гепатита С (РНК вируса) и генотипирование вируса методом ПЦР диагностика определено спомощью DTLite 4 (РФ).

Концентрацию провоспалительного ИЛ-18, противовоспалительного ИЛ-10 в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия), в соответствии с рекомендациями производителя.

Результат и обсуждения

В проведенные исследования по определению цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-18 у больных с ХГС в зависимости от наличия криоглобулинемии были привлечены 40 больных с ХГС с внепеченочными проявлениями, которые были разделены на три репрезентативные по половозрастному составу группы: (рис. 1).

1-группа - обследованные взрослые больные ХГС с внепеченочными проявлениями без криоглобулинемии (n=20).

2-группа - обследованные взрослые больные ХГС с внепеченочными проявлениями с криоглобулинемией (n=20).

Контрольную группу - практически здоровые лица, в анамнезе которых не верифицирован ХГС (n=25).

Полученные результаты по определению количественного содержания ИЛ-10 показали, что данный цитокин в норме у здоровых лиц составил $18,61 \pm 1,02$ пг/мл, что на 2,37 раза статистически значимо больше, чем у обследуемых больных - $7,86 \pm 0,92$ пг/мл ($P < 0,001$). Снижение концентрации данного противовоспалительного цитокина в сыворотке крови указывает на снижение противоинфекционной (противовирусной) защиты у обследуемых пациентов.

Далее были проведены исследования по влиянию криоглобулинемии на выявляемость ИЛ-10 в сыворотке крови у взрослых больных хроническом гепатите С с внепеченочными проявлениями.

Результаты исследований показывают, что у данной категории больных с криоглобулинемией увеличивается концентрация ИЛ-10 (до $9,42 \pm 0,99$ пг/мл), по отношению больных без криоглобулинемией в 1,50 раз ($6,29 \pm 0,84$ пг/мл, $P < 0,05$) - рис. 2.

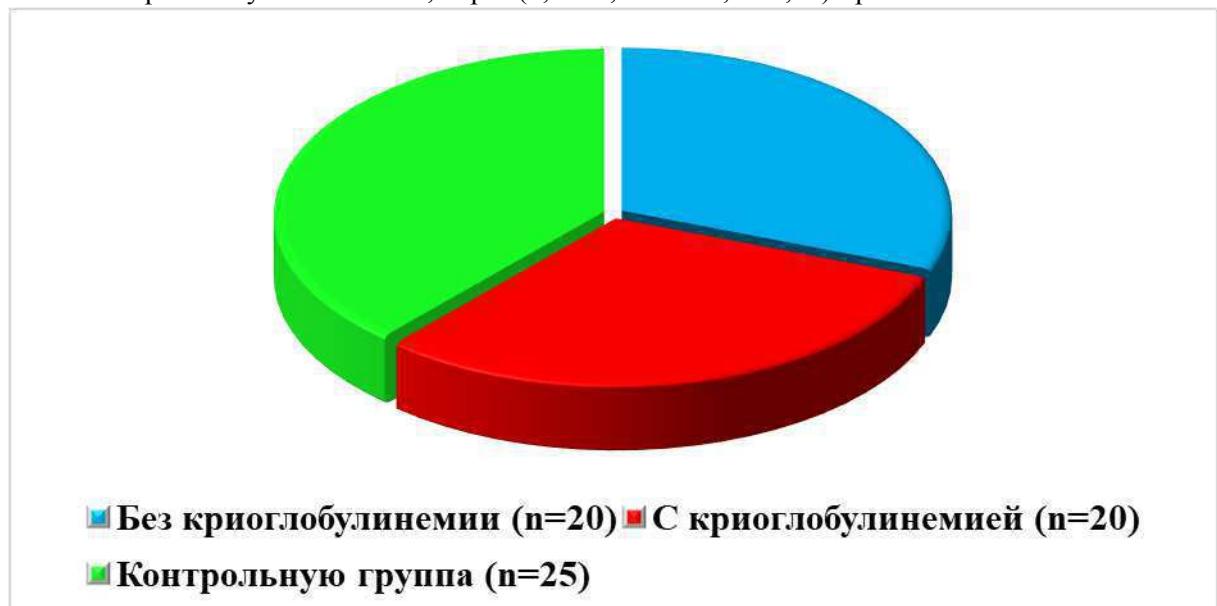


Рис. 1 Распределение обследованных больных с ХГС и здоровых лиц по группам исследования, абсолютные числа.

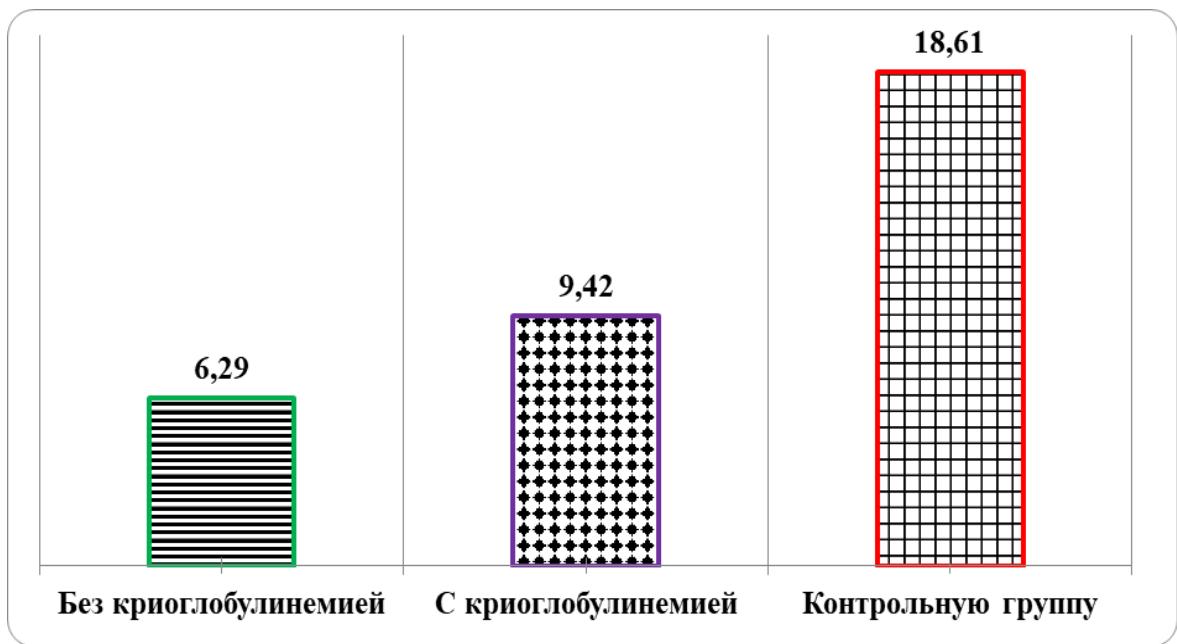


Рис. 2 Параметры выявляемости ИЛ-10 в сыворотке у больных ХГС с внепеченочными проявлениями у больных с и без криоглобулинемии, пг/мл.

Оба полученных параметра оказались соответственно на 1,98 и 2,96 раза ниже ($P < 0,001$) уровня данного цитокина в сыворотке крови здоровых лиц ($18,61 \pm 1,02$ пг/мл). Установленный факт указывает, что наличие криоглобулинемии оказывает определенное влияние на количественное содержание ИЛ-10 в сыворотке крови обследованных пациентов, выраживающиеся в виде снижения повышения содержания данного цитокина.

Таким образом, у больных с ХГС с внепеченочными проявлениями противовоспалительный цитокин ИЛ-10 был снижен у больных в 2,37 раза по отношению к данным здоровых лиц. У

больных с криоглобулинемией этот параметр был снижен по отношению к данным здоровых лиц (разница в 1,98 раза от данных контроля, $P<0,001$), а у пациентов без криоглобулинемией уровень ИЛ-10 снижен еще больше, разница от нормальных значений достигло до 2,96 раза ($P<0,001$). Отмечали так же разницу по содержанию ИЛ-10 у больных хроническом гепатитом С с внепеченочными проявлениями с и без криоглобулинемией - в 1,50 раза в пользу больных с криоглобулинемией ($P<0,05$).

На следующем этапе исследований было проведено определение провоспалительного цитокина ИЛ-18 у той же категории больных в зависимости от наличия в организме криоглобулинемии.

Исследованиями установлено, что у здоровых лиц (контрольная группа) ИЛ-18 составил $68,02\pm2,30$ пг/мл, а у больных хроническом гепатитом С с внепеченочными проявлениями количественное содержание данного цитокина в сыворотке крови составило $184,57\pm14,42$ пг/мл, что на 2,71 раза больше по отношению к значениям контроля ($P<0,001$). Как видно, снижение ИЛ-10 и повышение ИЛ-18 по отношению к данным контрольной группы у больных хроническом гепатитом С с внепеченочными проявлениями обратно пропорционально между собой, что указывает на выполняемые их функции в организме изучаемых больных.

Кроме того, было изучено содержание ИЛ-18 в сыворотке крови больных ХГС с внепеченочными проявлениями в зависимости от наличия криоглобулинемии, результаты которых отражены на рис. 3.3.

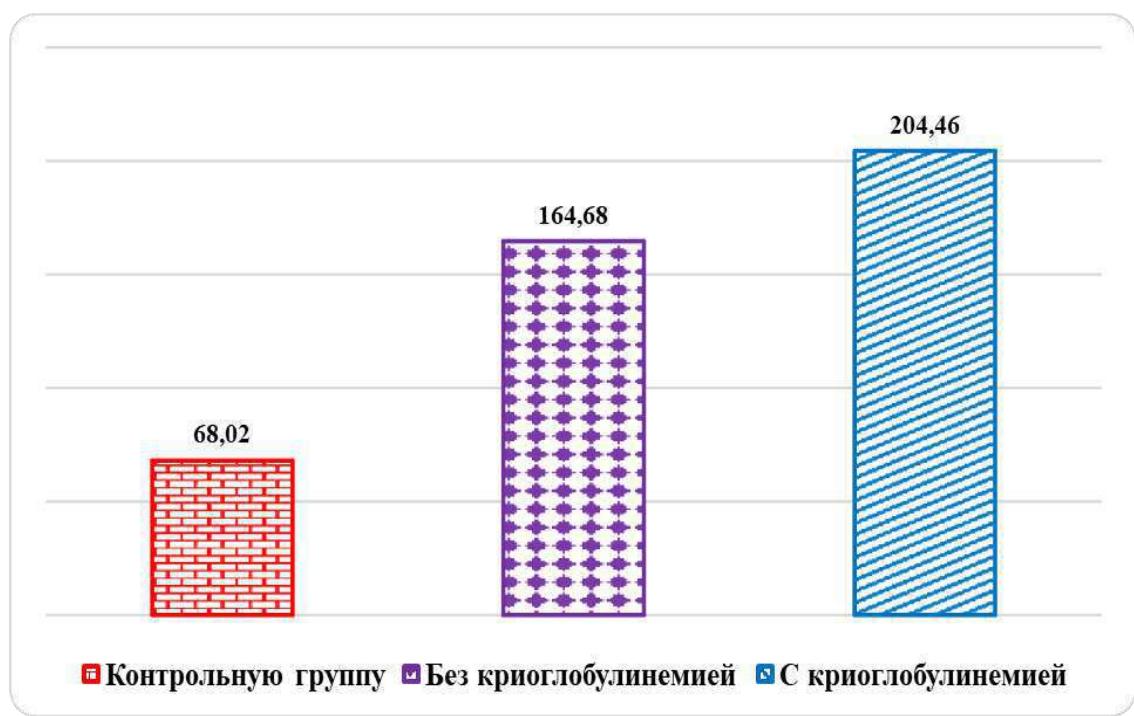


Рис. 3. Параметры выявляемости ИЛ-18 в сыворотке крови больных ХГС с внепеченочными проявлениями с и без криоглобулинемией, пг/мл.

Установлено, что наличие криоглобулинемии сопровождается повышенным содержанием данного цитокина по сравнению с результатами больных без криоглобулинемии. Это доказывает тот факт, что криоглобулинемия поддерживает воспалительный процесс в организме больных ХГС с внепеченочными проявлениями.

Таким образом, у больных хроническом гепатитом С с внепеченочными проявлениями отмечается достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови в 2,71 раза по отношению к нормальным значениям ($P<0,001$), кроме того отмечается влияние наличия криоглобулинемии на содержание ИЛ-18 в сыворотке крови данной категории больных: у больных с криоглобулинемией концентрация ИЛ-18 в было повышенным в 1,24 раза по отношению к пациентам без криоглобулинемии ($P<0,05$). Впервые

доказан факт влияния данного феномена на содержание провоспалительного цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови данной категории обследованных больных.

Сравнительные параметры содержания цитокинов в сыворотке крови у больных ХГС с внепеченочными проявлениями с и без криоглобулинемией приведены на табл. 1.

Таблица 1

Сравнительные показатели цитокинового статуса у больных ХГС с внепеченочными проявлениями с и без криоглобулинемией

Цитокины	Контрольная группа	ХГС с внепеченочными проявлениями	
		без криоглобулинемией	с криоглобулинемией
ИЛ-10, пг/мл	18,61±1,02	6,29±0,84*	9,42±0,99* ^↑
ИЛ-18, пг/мл	68,02±2,36	164,68±12,20*	204,46±16,64* ^↑

Примечание: * - достоверность по отношению к контролю; ^ - достоверность по отношению к параметрам без криоглобулинемией; ↑ - направленность изменений.

Полученные результаты показывают, что провоспалительный цитокин ИЛ-18, имел тенденцию к количественному достоверному увеличению в сыворотке крови, по отношению к контролю ($P<0,001$). У больных без криоглобулинемией содержание ИЛ-18 составила $164,68\pm12,20$ пг/мл, что на 2,42 раза больше по отношению к контролю ($P<0,001$), а у больных с криоглобулинемией содержание данного цитокина еще больше увеличилось, составляя $204,46\pm16,64$ пг/мл, что на 3,01 раза больше по отношению к нормальному значению ($P<0,001$). Интересно отметить, что содержание ИЛ-18 в сыворотке крови пациентов ХГС с внепеченочными проявлениями с криоглобулинемией было достоверно повышенным по отношению к больным без криоглобулинемией в 1,24 раза ($P<0,05$).

Данный факт указывает на то, что наличие криоглобулинемии оказывает влияние на количественное содержание ИЛ-18 в сыворотке крови больных, кроме того наличие криоглобулинемии увеличивает концентрацию цитокинов, что указывает на отрицательное влияние данного феномена на противоинфекционную защиту организма.

Показатели, приведенные в табл.1 наглядно показывают направленность изменений обеих цитокинов, достоверные их отличия от параметров контрольной группы, статистически значимые отличия показателей в зависимости от наличия в крови больных криоглобулинемии. Сравнительный анализ убедительно доказывает влияние криоглобулинемии на содержание обеих изучаемых цитокинов в сыворотке крови, тем самым доказывает поддержание воспалительного процесса в организме больных.

Данный доказанный факт указывает, что криоглобулинемия имеет диагностическую ценность при ХГС с внепеченочными проявлениями, а также позволяет по-новому взглянуть на патогенез данной патологии и тактику лечения этих больных.

Таким образом, у больных хронического гепатита С с внепеченочными проявлениями отмечается достоверное повышение содержания провоспалительного цитокина ИЛ-18 в 2,71 раза по отношению к нормальным значениям, кроме того отмечается влияние наличия криоглобулинемии на содержание ИЛ-18 в сыворотке крови данной категории больных, разница между группами было в 1,24 раза в пользу больных с наличием этого феномена. Доказан факт влияния наличия криоглобулинемии на содержание провоспалительного цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови обследованных больных. При наличии криоглобулинемии оба интерлейкина - ИЛ-18 и ИЛ-10 были повышенными по отношению данным больных без криоглобулинемии.

Выводы

Изучение и анализ результатов содержания про- и противовоспалительных цитокинов у больных хроническим гепатитом С с внепеченочными проявлениями позволили выявить следующие закономерности:

во-первых, у больных с ХГС с внепеченочными проявлениями противовоспалительный цитокин ИЛ-10 был снижен в сыворотке крови в 2,37 раза, провоспалительный цитокин ИЛ-18

был повышен в 2,71 раза по отношению к нормальным значениям ($P<0,001$), что указывает на напряженность в иммунной системе больных с данной патологией;

во-вторых, у больных ХГС с внепеченочными проявлениями с криоглобулинемией ИЛ-10 в 1,50 раза, ИЛ-18 в 1,24 раза было повышенным по отношению к пациентам без криоглобулинемии;

в-третьих, впервые доказан факт влияния криоглобулинемии на содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 и провоспалительного цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови больных, тем самым выявлено, что криоглобулинемия приводит к снижению противоинфекционной защиты организма данных больных;

в-четвертых, доказана диагностическая ценность криоглобулинемии при ХГС с внепеченочными проявлениями, что позволил по-новому взглянуть на патогенез данной патологии и тактику лечения этих больных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Domont F., Cacoub P. Chronic hepatitis C virus infection, a new cardiovascular risk factor? // Liver International. 2016;36(5):621-627.
2. Midia M. et al. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review // Diagnostic and Interventional Radiology. 2019;25(1):71.
3. Cacoub P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // Therapeutic advances in infectious disease. 2016;3(1):3-14.
4. Martinello M. et al. Management of acute HCV infection in the era of direct-acting antiviral therapy // Nature reviews Gastroenterology hepatology. 2018;15(7):412-424.
5. Malkov P.G., Danilova N.V., Moskvina L.V. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis c (a review). // Fundamental research. 2009;5:41-46. (in Russ).
6. Дунаева Н.В., Эсауленко Е.В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С. //Журнал инфекциологии. 2011;3(2):15-20.
7. Carrat F. et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study // The Lancet. 2019;393(10179):1453-1464.
8. Евлопова И.А. Современное состояние проблемы гепатита с: успехи в изучении и нерешенные вопросы // Вестник ННГУ. 2012;2-3:45-49.
9. Милованова С.Ю., Козловская Л. В., Гордовская Н. Б. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С // Альманах клинической медицины. 2014;30:46-51.
10. Gragnani L. et al. Long- term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open- label, cohort study // Hepatology. 2015;61(4):1145-1153.
11. Булатова И.А. Цитокины у больных циррозом печени вирусного и невирусного генеза // Новости «Вектор-Бест». 2015;1(75):2-5.
12. Балашова А.А. Цитокины и алкогольная болезнь печени // Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(1):41-46.
13. Рузбакиева М.Р., Арипова Т.У., Хаджибаев Ф.А., и др. Применение генотипирования полиморфизма сур3α5 для корректировки дозы таクロимуса при трансплантации почки // Российский иммунологический журнал. 2019;22(2-1):499-502.
14. Гончарова И.А. Эффект полиморфизма генов IL10 (rs1800872) и CXCL10 (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):32-43.
15. Sghaier I. et al. Genetic variants in IL-6 and IL-10 genes and susceptibility to hepatocellular carcinoma in HCV infected patients // Cytokine. 2017;89:62-67.
16. Ярилин А.А. Иммунология: учебник / Ярилин А.А. // М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010;752.
17. Garcovich S. et al. Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents // World journal of hepatology. 2015;7(27):2740.

Поступила 20.08.2023