

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВТОРИЧНОЙ СКРЫТОЙ ВГС-ИНФЕКЦИИ ПОСЛЕ КУРСА БЕЗИНТЕРФЕРОНОВОЙ ТЕРАПИИ

¹Д. Л. Сулима, ^{2,3}В. В. Рассохин*, ^{2,4}С. С. Сулейманова

¹Многопрофильная медицинская клиника «Эксклюзив», Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценить распространенность вторичной скрытой ВГС-инфекции, динамику развития фиброза печени и внепеченочных проявлений у пациентов после курса первичной безинтерфероновой терапии и достижения авиремии РНК ВГС.

Материалы и методы. Проведено ретро- и проспективное одноцентровое поисковое исследование с участием 125 амбулаторных пациентов с хронической ВГС-инфекцией, прошедших углубленное обследование и получивших лечение в условиях негосударственной медицинской клиники Санкт-Петербурга в период с 2015 по 2024 г. Выполнена оценка динамики развития фиброза печени, клинико-лабораторных показателей, характера внепеченочных проявлений ВГС-инфекции на фоне безинтерфероновой терапии. Подтверждение эрадикации ВГС осуществлялось на основании отсутствия РНК ВГС одновременно и в плазме крови и мононуклеарных лейкоцитах периферической крови (МЛПК).

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования было показано достоверное влияние эрадикации ВГС в отношении регресса фиброзных и дистрофических изменений в печени (у 63,4% пациентов наблюдали регресс фиброза печени; $p < 0,05$), а также нормализации биохимических показателей и маркеров ВГС-ассоциированного синдрома LGSi (Low Grade Systemic Inflammation; системного воспаления низкой интенсивности). У 32% пациентов после эрадикации ВГС сохранялся лабораторный феномен бессимптомной смешанной криоглобулинемии или симптомокомплекс криоглобулинемического васкулита. Распространенность вторичной скрытой ВГС-инфекции после курса лечения препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) составила 4,8%, а ее исходами явились рецидив виремии, спонтанный клиренс РНК ВГС и сохранение персистенции РНК ВГС в МЛПК. Потенциальными предикторами трансформации виремической формы хронической ВГС-инфекции во вторичную скрытую ВГС-инфекцию можно рассматривать отсутствие регресса фиброза печени, внепеченочных проявлений, нормализации уровня активности АЛТ и «воспалительных» индексов NLR, MLR, PLR на этапе оценки устойчивого вирусологического ответа спустя 12 недель после завершения первичной безинтерфероновой терапии.

Заключение. Таким образом, у пациентов с хронической ВГС-инфекцией наряду с системным положительным влиянием курса первичной безинтерфероновой терапии и достижением авиремии РНК ВГС в ряде случаев (4,8%) наблюдается отсутствие иммунологического (неполный иммунологический ответ) и вирусологического ответа. Полученные результаты у пациентов в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения представляют определенный клинико-эпидемиологический интерес, указывают на целесообразность оптимизации диспансерного наблюдения для оценки рисков и вероятности развития вторичной скрытой ВГС-инфекции после курса безинтерфероновой терапии, необходимость дальнейших многоцентровых исследований.

Ключевые слова: вирус гепатита С (ВГС), скрытая ВГС-инфекция, фиброз печени, внепеченочные проявления, лейкоцитарные индексы

* Контакт: Рассохин Вадим Владимирович, ras-doc@mail.ru

PREVALENCE, CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CONSEQUENCES OF SECONDARY LATENT HCV INFECTION AFTER A COURSE OF INTERFERON-FREE THERAPY

¹D. L. Sulima, ^{2,3}V. V. Rassokhin*, ^{2,4}S. S. Suleimanova

¹Multidisciplinary Medical Clinic EXCLUSIVE, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

³Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁴Clinical Infectious diseases Hospital named after S. P. Botkin, St. Petersburg, Russia

The aim. To evaluate the prevalence of secondary latent HCV infection, as well as the dynamics of hepatic fibrosis and extrahepatic manifestations in patients who achieved HCV RNA aviremia after a course of primary interferon-free therapy.

Material and methods. A retro- and prospective single-center exploratory study was conducted with the participation of 125 patients with chronic HCV infection who underwent in-depth examination and received treatment at a non-governmental medical clinic in St. Petersburg in the period from 2015 to 2024. Changes in clinical and laboratory markers of liver fibrosis and extrahepatic manifestations were evaluated in dynamics. HCV eradication was achieved in the absence of HCV RNA in blood plasma and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).

Results and discussion. The study showed a significant effect of HCV eradication on the regression of fibrotic and dystrophic changes in the liver (63.4% of patients had regression of liver fibrosis; $p < 0.05$), as well as normalization of biochemical parameters and markers of HCV-associated LGSi syndrome (Low Grade Systemic Inflammation). After HCV eradication, 32% of patients retained the laboratory phenomenon of asymptomatic mixed cryoglobulinemia or a symptom complex of cryoglobulinemic vasculitis. The prevalence of secondary latent HCV infection after a course of treatment with direct antiviral drugs (DAAs) was 4.8%, and its outcomes were recurrence of viremia, spontaneous clearance of HCV RNA, and persistence of HCV RNA in PBMCs. The absence of regression of liver fibrosis, extrahepatic manifestations, and normal liver function can be considered potential predictors of the transformation of the viremic form of chronic HCV infection into a secondary latent HCV infection.

Conclusion. Thus, in patients with chronic HCV infection, along with the systemic positive effect of the course of primary interferon-free therapy and the achievement of HCV RNA aviremia, in some cases (4.8%) there is a lack of immunological (incomplete immunological response) and virological response. The results obtained in patients in the near and long-term follow-up periods are of certain clinical and epidemiological interest, indicate the expediency of optimizing outpatient follow-up to assess the risks and likelihood of developing secondary latent HCV infection after a course of interferon-free therapy, and the need for further multicenter studies.

Keywords: hepatitis C virus (HCV), latent HCV infection, liver fibrosis, extrahepatic manifestations, leukocyte indices

* Contact: Rassokhin Vadim Vladimirovich, ras-doc@mail.ru

© Сулима Д.Л. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сулима Д.Л., Рассохин В.В., Сулейманова С.С. Распространенность и клинико-эпидемиологические последствия вторичной скрытой ВГС-инфекции после курса безинтерфероновой терапии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 3. С. 73–82, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-73-82>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Sulima D.L., Rassokhin V.V., Suleimanova S.S. Prevalence, clinical and epidemiological consequences of secondary latent HCV infection after a course of interferon-free therapy // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 73–82, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-3-73-82>.

Введение. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), остается глобальной проблемой общемирового и российского здравоохранения [1].

Появление эффективной и безопасной терапии препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) позволило сделать осязаемой перспекти-

ву элиминации вируса из популяции [1, 2]. Известно, что эрадикация ВГС в большинстве случаев приводит к регрессу фиброзных изменений в печени и внепеченочных проявлений ВГС-инфекции, однако сведений о последних, в том числе касающихся динамики маркеров системного воспаления низкой интенсивности, ассоциированных с ВГС, крайне мало [3, 4]. Даже после эрадикации ВГС вследствие проведения успешной противовирусной терапии (ПВТ) ПППД стойкую акриоглобулинемию регистрируют только в 50% случаев, а нормализацию или снижение уровня активности в крови ревматоидного фактора — примерно в 33% случаев [5–7]. Механизмы, лежащие в основе сохранения продукции криоглобулинов после клиренса ВГС, полностью не ясны. Есть небезосновательные предположения, что пролиферация В-клеток у HCV-пациентов с криоглобулинемическим васкулитом (КВ) может достигать автономной фазы вне зависимости от ВГС, о чем свидетельствует сохранение клонов В-клеток, положительных по $t(14;18)$ [8].

Также в нашей стране очень мало исследований, посвященных феномену скрытой персистенции вируса в несывороточных резервуарах (моноклеарных лейкоцитах периферической крови (МЛПК), гепатоцитах, клетках костного мозга) после курса ПППД, ее предикторам и клинико-эпидемиологическим последствиям [9, 10]. Существование скрытой (латентной, оккультной) формы ВГС-инфекции в течение многих лет остается спорным вопросом, однако результаты современных методов молекулярно-генетической диагностики подтверждают возможность репликации РНК ВГС в МЛПК, гепатоцитах и клетках костного мозга у пациентов с неоднократными отрицательными результатами тестирования РНК ВГС в сыворотке с помощью «чувствительной» (порог детекции 15 МЕ/мл) ПЦР [11–13]. Предполагают, что в основе развития скрытой формы инфекции лежат способность ВГС ускользать от иммунного ответа, квазивидовое разнообразие вируса в организме, а также генетическая адаптация к репликации в разных клеточных и тканевых компартментах [14–16]. Показано, что распространенность скрытой ВГС-инфекции варьирует от 5,5–12,0% у пациентов после ПППД-терапии до 20,8–57,0% у пациентов с криптогенным заболеванием печени и достигает 31% у людей с коинфекцией ВИЧ/ВГВ [17–22]. Небезынтересно, что скрытая ВГС-инфекция методом случайной выборки была выявлена у 4,8% здоровых людей из общей

популяции [22]. Разброс полученных результатов в одних и тех же популяциях связан с отсутствием единой методологии исследования и разной чувствительностью используемых тест-систем: ОТ-ПЦР в реальном времени (real-time RT-PCR), «гнездная» ПЦР (nested RT-PCR), ПЦР с предшествующей митогенной стимуляцией иммунных клеток [17]. Скрытую форму ВГС-инфекции зачастую описывают как более легкую форму заболевания, вызывающую менее тяжелое повреждение печени [23]. Тем не менее, низкоуровневая репликация ВГС в несывороточных резервуарах у пациентов с авиремией РНК ВГС может способствовать не только прогрессированию печеночного фиброза и увеличению риска возникновения гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), но и сохранению внепеченочных проявлений ВГС-инфекции [24, 25].

В качестве предикторов развития скрытой формы ВГС-инфекции после курса терапии ПППД описаны высокая «стартовая» концентрация РНК ВГС в крови (вирусная нагрузка), цирротическая стадия хронического воспалительного процесса в печени, предшествовавший опыт ПВТ, 1b субтип ВГС, а также отсутствие достоверной динамики нейтрофильно-лимфоцитарного индекса NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio) и тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса PLR (platelet-to-lymphocyte ratio) на этапе оценки состояния УВО12 [26–28].

Цель: оценить распространенность вторичной скрытой ВГС-инфекции, динамику развития фиброза печени (ФП) и внепеченочных проявлений у пациентов после курса первичной безинтерфероновой терапии и достижения авиремии РНК ВГС.

Материалы и методы. В исследование были включены 125 пациентов с диагнозом «Хронический вирусный гепатит С» (хроническая ВГС-инфекция), которые проходили обследование и получали лечение в амбулаторных условиях под наблюдением врачей научно-клинического отделения инновационной гепатологии негосударственной медицинской клиники ЭКСКЛЮЗИВ (ООО «ЛКСЦ «Эксклюзив»; ОГРН 5067847102846; Санкт-Петербург) в период с сентября 2015 г. по декабрь 2024 г. Критерием включения в исследование было отсутствие в анамнезе любого опыта ПВТ ВГС-инфекции, как с помощью ПППД, так и интерферон-содержащих режимов.

Обследование перед лечением включало в себя общеклинические, инструментальные, биохимические, молекулярно-генетические, серологические методы, скрининг на коинфекции, а также консультации врачей смежных специальностей

(гастроэнтеролог, эндокринолог, ревматолог, невролог, стоматолог, дерматовенеролог, акушер-гинеколог, терапевт, кардиолог, офтальмолог и др.) с целью диагностики внепеченочных проявлений хронической ВГС-инфекции.

Для выявления РНК ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГГ использовали отечественные наборы реагентов «Вектор-Бест» и «АмплиСенс». Серологические маркеры ВГС, ВГВ, ВИЧ в крови определяли с использованием реагентов Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария); РНК ВГС в МЛПК: WBC/tf (White Blood Cells total fraction; тотальный лейкоцитарный клеточный пул) и PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells) тестировали с помощью тест-системы «АмплиСенс HCV-FL» с порогом детекции 100 МЕ/мл. Методика выделения иммунных клеток периферической крови подробно описана в предыдущих работах авторов [9, 10].

Неинвазивную оценку стадии ФП проводили комплексно, с помощью лабораторного теста FibroTest (Bio Predictive; Франция), инструментального метода вибрационно-контролируемой транзитной эластографии (VCTE) на аппарате FibroScan 502 (Echosens; Франция), медицинских калькуляторов FIB-IV и APRI. Наличие и выраженность жировой дистрофии печени (стеатоза) оценивали с помощью лабораторного теста SteatoTest (Bio Predictive; Франция).

Для оценки активности КВ применяли Бирмингемскую шкалу BVAS 3.0 (Birmingham Vasculitis Activity Score; v.3.0). Наличие эндотелиальной дисфункции оценивали на основании результатов определения в крови уровня антигена фактора Виллебранда (VWF, antigen) с учетом групповой принадлежности крови конкретного пациента.

Также обследование пациентов включало расчет индексов системного воспаления: NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio), PLR (platelet-to-lymphocyte ratio), MLR (monocyte-to-lymphocyte ratio) и SII (systemic immune-inflammation index). При динамическом наблюдении за пациентами проводили оценку изменения клинико-лабораторных параметров на этапе окончания курса терапии и спустя еще 12 недель.

Схемы противовирусной терапии. Все пациенты получали оригинальные генотип-специфические ($n=49$; 32,2%) или пангенотипные ($n=76$; 60,8%) ПППД по схемам: 3D-режим PTV/r/OBV+ +DSV±RBV (Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir+ +Dasabuvir±Ribavirin) — 36 (28,8%) пациентов; LED/SOF±RBV (Ledipasvir/Sofosbuvir±Riba-

virin) — 12 (9,6%) пациентов; GZR/EBV (Grazoprevir/Elbasvir) — 1 (0,8%) пациент; DCV+SOF±±RBV (Daclatasvir+Sofosbuvir±Ribavirin) — 24 (19,2%) пациента; VEL/SOF (Velpatasvir/Sofosbuvir) — 20 (16%) пациентов; GLE/PIB (Glecaprevir/Pibrentasvir) — 32 (25,6%) пациента. ПБТ назначали в соответствии с актуальными российскими и международными клиническими рекомендациями [29–34]. У большинства пациентов ($n=100$; 80%) длительность терапии составила 12 недель.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программного обеспечения «SPSS 27.0». Критерием статистической значимости считали величину $p<0,05$, а при $0,05\leq p<0,1$ отмечали статистическую тенденцию. Для количественных показателей рассчитывали средние значения со стандартными отклонениями ($M\pm SD$) или медианы с квартилями Me (IQR). Для сравнения зависимых совокупностей количественных показателей использовали параметрический (парный Т-критерий) и непараметрические (Уилкоксона, Фридмана) критерии. Корреляционные связи оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Зависимость количественных переменных оценивали путем парной линейной регрессии.

Критерии эффективности ПБТ.

Вирусологический ответ. Согласно общепринятым правилам, в качестве критерия достижения состояния УВО12 (устойчивый вирусологический ответ спустя 12 недель после завершения терапии) рассматривали лабораторный феномен авиремии РНК ВГС в плазме крови с нижним порогом детекции 15 МЕ/мл [29–34]. С учетом особенностей данной работы, предполагавших дополнительное ПЦР-тестирование РНК ВГС в МЛПК, применяли уточняющий термин — «плазменный» устойчивый вирусологический ответ (пУВО12). В случае отрицательного результата ПЦР-тестирования РНК ВГС в МЛПК использовали термин плазменно-клеточный УВО (пкУВО12), что свидетельствовало в пользу искоренения ВГС [9, 10].

Выделяли 3 варианта вирусологической неудачи ПБТ: 1) ПППД-неконтролируемая виремия РНК ВГС; 2) низкоуровневая репликация РНК ВГС в иммунных клетках PBMCs/WBC периферической крови (клиническая форма — вторичная скрытая ВГС-инфекция); 3) рецидив виремии РНК ВГС.

В качестве критерия достижения **биохимического ответа** рассматривали нормализацию уровня активности печеночно-клеточных ферментов АЛТ, АСТ и ГГТП. В качестве критериев достижения

иммунологического ответа рассматривали акриоглобулинемию, регресс клинических проявлений КВ, исчезновение аутоантител, нормализацию уровня активности РФ и значения показателя антигена фактора Виллебранда. *Метаболический ответ* у пациентов с выявленными на этапе обследования нарушениями углеводного обмена (инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД) 2-го типа) и жировой дистрофией печени оценивали по динамике уровня гликемии, значений показателя индекса ИР (НОМА-IR; Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) и повторному SteatoTest.

Результаты и их обсуждение. *Вирусологический ответ.* Эрадикация ВГС после успешного курса первичной безинтерфероновой терапии, подтвержденная пкУВО12, была достигнута у 118 (94,4%) из 125 пациентов, находившихся под наблюдением. У остальных 7 пациентов (5,6%) констатировали различные варианты вирусологических неудач, в том числе ПППД-неконтролируемую виремию РНК ВГС (n=1; 0,8%) и вторичную скрытую ВГС-инфекцию (n=6; 4,8%). Схожий показатель распространенности вторичной скрытой ВГС-инфекции, составивший 5,5%, в своем исследовании показала А. А. Дзимова [35].

Для оценки отдаленных результатов лечения и вероятности возникновения рецидива виремии

РНК ВГС пациентов со скрытой формой ВГС-инфекции наблюдали дальше конечной точки ($M=15,3\pm8,5$ нед; 95% ДИ 6,4–24,2). В ходе наблюдения зарегистрированы следующие исходы: 1) спонтанный клиренс РНК ВГС из МЛПК спустя 26 недель наблюдения (n=1); 2) стойкая персистенция РНК ВГС в МЛПК в течение 24 недель без рецидива виремии РНК ВГС (n=3); 3) рецидив виремии РНК ВГС спустя 3 и 15 недель (n=2). Клинико-лабораторная характеристика пациентов с вторичной скрытой ВГС-инфекцией представлена в табл. 1.

Биохимический ответ. У всех пациентов, достигших состояния полного пкУВО12, наблюдали нормализацию уровня активности АЛТ в крови (снижение Me с 75 до 15 Ед/л, $p<0,001$). У пациента с ПППД-неконтролируемой виремией РНК ВГС уровень активности АЛТ сохранялся стабильно высоким на всех этапах наблюдения. У половины (3/6) пациентов с вторичной скрытой ВГС-инфекцией, включая двух пациентов, у которых впоследствии произошел рецидив виремии РНК ВГС, и одного пациента с сохранявшейся низкоуровневой персистенцией РНК ВГС, наблюдали стойкую некрвоспалительную активность в печени, уровень активности АЛТ не достигал нормальных значений. Интересно, что у другой половины «пациентов-неудачников»

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов с вторичной скрытой ВГС-инфекцией (n=6)

Table 1

Clinical and laboratory characteristics of patients with occult HCV infection (n=6)

Показатель	Пациенты					
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6
1	2	3	4	5	6	7
Возраст, лет	38	44	45	46	37	47
Пол	м	ж	м	м	м	м
Длительность ХГС, лет	6	5	30	2	19	10
Генотип/субтип ВГС	1b	1b	3a	1b	3a	3a/b
Количество РНК ВГС в крови, МЕ/мл	8 685 107	2 900 000	1 200 000	82 000	5 900 000	626 967
Коинфекции	HGV (HPgV)	HBV	—	HBV	—	HBV
Коморбидность	ЛГМ, НР-гастрит	—	ЖКБ, НР-гастрит	Болезнь Крона	НР-гастрит	НР-гастрит
Схема ПВТ ПППД	PrOD 12 нед	PrOD 12 нед	DCV+SOF 12 нед	LED/SOF 12 нед	DCV+SOF 12 нед	VEL/SOF 12 нед
Исход скрытой вторичной ВГС-инфекции	Персистенция РНК ВГС в МЛПК	Рецидив виремии РНК ВГС	Персистенция РНК ВГС в МЛПК	Спонтанный клиренс РНК ВГС из МЛПК	Персистенция РНК ВГС в МЛПК	Рецидив виремии РНК ВГС
АЛТ, ед./л (в динамике)						
Начало ПВТ	208	100	69	220	117	179
УВО12	19	177	28	19	50	70

Окончание таблицы 1						
1	2	3	4	5	6	7
Фиброз (METAVIR) (в динамике)						
Начало ПБТ	F2	F0	F3	F0	F2	F3
УВО12	F2	F0	F2	F0	F2	F3
Криокрит, %						
Начало ПБТ	0	5	0	0	6	0
УВО12	—	2	—	—	5	—

Примечания: ХГС — хронический гепатит С; ВГС — вирус гепатита С; РНК — рибонуклеиновая кислота; HGV — hepatitis G virus; HPgV — Human pegivirus; HBV — hepatitis B virus; ЛГМ — лимфогранулематоз; HP — *Helicobacter pylori*; ЖКБ — желчнокаменная болезнь; PrOD — PTV/r/OBV+DSV (Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir); DCV+SOF — Daclatasvir + Sofosbuvir; LED/SOF — Ledipasvir/Sofosbuvir; VEL/SOF — Velpatasvir/Sofosbuvir; МЛПК — мононуклеарные лейкоциты периферической крови; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ПБТ — противовирусная терапия; УВО12 — устойчивый вирусологический ответ спустя 12 недель после завершения противовирусной терапии.

Notes: CHC — chronic hepatitis C; RNA — ribonucleic acid; HGV — hepatitis G virus; HPgV — Human pegivirus; HBV — hepatitis B virus; LGM — lymphogranulomatosis; HP — *Helicobacter pylori*; CL — cholelithiasis; PrOD — PTV/r/OBV+DSV (Paritaprevir/ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir); DCV+SOF — Daclatasvir + Sofosbuvir; LED/SOF — Ledipasvir/Sofosbuvir; VEL/SOF — Velpatasvir/Sofosbuvir; PBMCs — peripheral blood mononuclear cells; ALT — alanine aminotransferase; AVT — antiviral therapy; SVR12 — sustained virological response 12 weeks after completion of antiviral therapy.

была выявлена нормализация уровня активности АЛТ на этапе оценки УВО12 (см. табл. 1).

Динамика уровня неинвазивных маркеров фиброза печени. Исходно у 39 (31,2%) из 125 пациентов значимых фиброзных изменений в печени выявлено не было, фиброз F0–F1, F1, F1–F2 и F2 ст. диагностировали у 46 (36,8%) пациентов. «Продвинутый» ФП был диагностирован в 32% случаев: F3 и F3–F4 ст. — у 12 (9,6%) пациентов, F4 ст. (цирроз печени функционального класса Child-A) — у 28 (22,4%) пациентов.

Были установлены значимые ($p<0,001$) прямые корреляционные связи значений индексов медицинских калькуляторов FIB-IV и APRI-test как между собой, так и со значениями неинвазивного лабораторного теста FibroTest и инструментального метода VCTE/FibroScan_502 (рисунок).

Все выявленные связи имели заметную и высокую тесноту по новой шкале и шкале Чеддока. У большинства пациентов (52/82; 63,4%), достигших состояния полного пкУВО12, наблюдали достоверный регресс фиброза печени. Отсутствие значимой динамики в развитии ФП регистрировали примерно у каждого третьего больного (25/82; 30,5%). У 5 наблюдавшихся пациентов (в 6,1% случаев) ФП прогрессировал.

У одного пациента с исходным ЦП класса Child-A спустя 248 недель после эрадикации вируса был диагностирован ГЦР (гепатоцеллюлярный рак). Лишь у одного из 6 пациентов с сохранявшейся после курса первичной безинтерфероновой терапии «несывороточной» репликацией ВГС регистрировали регресс ФП.

Иммунологический ответ. Более чем у половины пациентов (77/125; 61,6%) перед началом ПБТ были выявлены различные ВГС-ассоциированные иммуноопосредованные внепеченочные проявления, в числе которых следует отметить

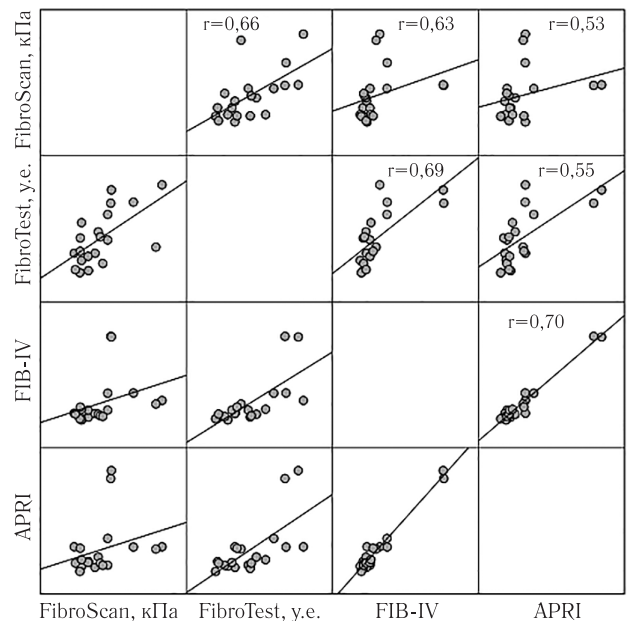


Рисунок. Корреляционные связи между значениями неинвазивных методов оценки печеночного фиброза у пациентов с хроническим гепатитом С перед началом ПБТ

Figure. Correlations between the values of noninvasive methods for assessing the degree of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C before starting antiviral therapy

криоглобулинемический васкулит ($n=22$), аутоиммунный тиреоидит ($n=16$), бессимптомную криоглобулинемию ($n=14$), внекритериальную серопозитивность по РФ ($n=13$) и антинуклеар-

ным антителам (ANA; Antinuclear Antibodies) ($n=6$), «сухой» синдром ($n=4$) и В-клеточную неходжкинскую лимфому ($n=2$). Почти у половины (32/77; 42%) этих пациентов наблюдали различные комбинации внепеченочных проявлений. Методом линейной регрессии была выявлена значимая прямая корреляционная связь умеренной тесноты ($\rho=0,481$; $\rho=0,044$) между длительностью срока инфицирования ВГС и значением показателя криокрита. Среди пациентов, достигших после курса ПВТ ПППД полного пкУВО12 и исходно имевших СК/КВ и аутоантитела (РФ, ANA), полный иммунологический ответ наблюдали у 68% (36/53), в то время как у остальных пациентов (17/53; 32%), достигших эрадикации вируса, и еще у 2 пациентов со скрытой вторичной ВГС-инфекцией и СК/КВ иммунологический ответ достигнут не был (см. табл. 1).

Динамика показателей метаболического статуса. Различные варианты нарушений углеводного обмена в виде СД 2-го типа и/или ИР были выявлены у 26% (32/125) находившихся под наблюдением пациентов. У большинства обследованных пациентов (53/85; 62,4%) имел место стеатоз печени, в том числе 1 стадия — у 22 пациентов (25,8%), 2 и 3 ста-

дии — у 22 (25,8%) и 9 (10,5%) пациентов соответственно. Несмотря на то, что на фоне эрадикации ВГС была отмечена оптимизация эффективности лечения пациентов пероральными сахароснижающими препаратами, констатировали лишь статистическую тенденцию ($p=0,072$) к улучшению значения показателя индекса НОМА-IR. У абсолютного большинства пациентов (80/85; 94,1%), достигших эрадикации ВГС, регистрировали статистически значимый регресс стеатоза печени ($p<0,001$).

Динамика уровней прогностических лейкоцитарных индексов. У всех пациентов, достигших состояния полного пкУВО12, было отмечено изменение значений показателей расчетных лейкоцитарных индексов NLR, MLR, PLR (табл. 2).

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность ПВТ оригинальными ПППД в части достижения эрадикации ВГС, купирования некровоспалительного процесса в печени, регресса ФП и жировой дистрофии печени, а также нормализации уровней лабораторных показателей системного воспаления низкой интенсивности.

Сохранение у определенной части пациентов, «освободившихся» от ВГС, метаболических и иммуноопосредованных внепеченочных проявлений

Таблица 2

Описательно-сравнительный анализ динамики клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациентов с хронической ВГС-инфекцией, достигших состояния пкУВО12 ($n=118$)

Table 2

Descriptive and comparative analysis of the dynamics of clinical, laboratory and instrumental parameters of patients with chronic HCV infection who have achieved SVR12 ($n=118$)

Признаки	Начало курса ПВТ	Завершение курса ПВТ	Спустя 12 недель после окончания курса ПВТ	p-value
1	2	3	4	5
Фиброз (METAVIR)				
VCTE/FibroScan_502, кПа; $n=58$	14,54±7,67; 95% ДИ=7,44–21,64	—	8,95±3,14; 95% ДИ=6,04–11,86	0,021
FibroTest, у.е.; $n=90$	0,65±0,22; 95% ДИ=0,54–0,76	—	0,46±0,17; 95% ДИ=0,38–0,55	<0,001
FIB-IV (индекс)	1,54 [1,13–3,00]	—	1,27 [1,10–2,41]	0,009
APRI-test (индекс)	0,80 [0,50–1,35]	—	0,45 [0,36–0,50]	<0,001
АЛТ (Ед/л)	75 [49–129]	17 [13–22]	15 [12–21]	<0,001
Стеатоз, у.е.; $n=85$	0,46 [0,36–0,67]	—	0,10 [0,15–0,30]	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,18 [4,78–6,23]	—	5,10 [4,65–5,59]	0,317
НОМА-IR (индекс); $n=30$	2,63 [1,48–5,19]	—	3,05 [2,27–5,12]	0,072
Ревматоидный фактор, МЕ/мл; $n=43$	38 [18–66]	18 [13–43]	14 [10–35]	<0,001
Криокрит, %; $n=36$	4 [2–6]	—	0 [0–2]	<0,001
Активность КВ (BVAS v.3.0), баллы; $n=22$	9 [3–13]	—	2 [0–6]	<0,001
Фактор Виллебранда (антиген), % нормы; $n=11$	205±29; 95% ДИ=185–225	—	162±58; 95% ДИ=123–201	0,006

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5
ФНО-альфа, мг/мл; n=25	18,50 [11,52–43,17]	7,20 [5,87–11,67]	7,27 [5,65–7,95]	<0,001
СРБ, мг/л; n=25	5,62 [3,71–8,27]	—	1,00 [0,13–2,80]	<0,001
NLR (индекс)	1,63 [1,19–2,16]	1,42 [1,05–1,95]	1,50 [1,21–1,87]	0,019
PLR (индекс)	100,00 [77,34–142,14]	107,59 [77,89–148,85]	93,93 [68,95–137,01]	0,022
MLR (индекс)	0,27 [0,20–0,34]	0,22 [0,18–0,30]	0,23 [0,17–0,32]	0,009
SII (индекс)	315,98 [222,01–447,86]	302,54 [201,54–414,40]	285,56 [192,49–420,37]	0,344

Примечания: ПБТ — противовирусная терапия; VCTE — Vibration-Controlled Transient Elastography; ДИ — доверительный интервал; FIB-IV — Fibrosis-4; APRI — AST to Platelet Ratio Index; АЛТ — аланинаминотрансфераза; HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; KB — криоглобулинемический васкулит; ФНО-альфа — фактор некроза опухоли-альфа; СРБ — С-реактивный белок; NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR — platelet-to-lymphocyte ratio; MLR — monocyte-to-lymphocyte ratio; SII — systemic immune-inflammation index.

Notes: AVT — antiviral therapy; VCTE — Vibration-Controlled Transient Elastography; CI — confidence interval; FIB-IV — Fibrosis-4; APRI — AST to Platelet Ratio Index; ALT — alanine aminotransferase; HOMA-IR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; KV — cryoglobulinemic vasculitis; TNF-alpha — tumor necrosis factor-alpha; CRP — C-reactive protein; NLR — neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR — platelet-to-lymphocyte ratio; MLR — monocyte-to-lymphocyte ratio; SII — systemic immune-inflammation index.

может указывать на необратимость глубоких системных изменений, инициированных ВГС в организме, и диктует необходимость дальнейшего наблюдения таких пациентов врачами соответствующих специальностей (ревматолог, эндокринолог, гематолог и др.).

Говоря о возможных предикторах скрытой персистенции ВГС в несывороточных резервуарах (гепатоцитах, МЛПК, клетках костного мозга), следует отметить высокое (>800 000 МЕ/мл) и сверхвысокое (>6 000 000 МЕ/мл) количество РНК ВГС в крови перед началом лечения у 4 из 6 пациентов, что согласуется с данными зарубежных исследователей [23]. В то же время ни у кого из этих пациентов не было цирротической стадии хронического гепатита и преобладания какого-то определенного генотипа/субтипа, несмотря на описание в литературе лимфотропных штаммов 1b субтипа ВГС. Обращает на себя внимание отсутствие биохимического и иммунологического ответов и регресса ФП у большинства данных пациентов. Также нельзя не отметить тот факт, что все пациенты, не добившиеся успеха в лечении, получали 12-недельные курсы ПБТПППД. Эти сведения указывают на необходимость более тщательной оценки достижения эрадикации ВГС, не ограниченной только отсутствием РНК ВГС в плазме крови, а ориентированной также на динамику уровня активности АЛТ, стадии ФП и маркеров внепеченочных проявлений. Говоря о лейкоцитарных индексах, следует отметить, что мы получили значимое снижение значений показателей индексов NLR, MLR и PLR у пациентов, которые достигли состояния полного пкУВО12 (см. табл. 2). С учетом

объективных ограничений проведенного исследования (одноцентровое, относительно небольшая выборка) отсутствие значимой разницы индексов NLR (p=0,119), MLR (p=0,223) и PLR (p=0,135) у пациентов, не достигших успехов в ПБТ, позволяет сделать лишь осторожные предварительные выводы о прогностической роли этих индексов в отношении отсутствия эрадикации ВГС.

Таким образом, учитывая быстрорастущую группу пациентов, достигших состояния УВО12, оцененного по уровню содержания РНК ВГС в крови после курса безинтерфероновой терапииПППД, принципиальное значение имеет установление истинной распространенности скрытой вторичной ВГС-инфекции и ее клинико-эпидемиологической значимости путем долгосрочного контроля пациентов в многоцентровых исследованиях.

Заключение. В ходе многолетнего одноцентрового ретро- и проспективного исследования был показан статистически значимый благоприятный характер влияния эрадикации ВГС в отношении воспалительного процесса в печени, ФП, жировой дистрофии печени, метаболических и иммуноопосредованных внепеченочных проявлений, эндотелиальной дисфункции и маркеров системного воспаления низкой интенсивности. Распространенность вторичной скрытой ВГС-инфекции после курса безинтерфероновой терапии оригинальнымиПППД составила 4,8%, а ее исходами явились спонтанный (без повторной терапии) клиренс РНК ВГС, стойкая персистенция РНК ВГС в МЛПК и рецидив виремии РНК ВГС. Потенциальными предикторами развития вторичной скрытой ВГС-инфекции можно рассматривать

отсутствие нормализации уровня активности АЛТ в крови, отсутствие динамики в развитии ФП, вне-печеночных проявлений и индексов NLR, MLR, PLR на этапе оценки состояния УВО12.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization, 2024.
2. Pisano M.B., Giadans C.G., Flichman D.M. et al. Viral hepatitis update: Progress and perspectives // *World J. Gastroenterol.* 2021. Jul. 14; Vol. 27, No. 26. P. 4018–4044. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4018.
3. Bonacci M., Lens S., Londono M.C. Virologic, clinical, and immune response outcomes of patients with hepatitis C virus-associated cryoglobulinemia treated with direct-acting antivirals // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. P. 575–583. doi: 10.1016/j.cgh.2016.09.158. e571.
4. Adinolfi L., Nevola R., Guerrera B. et al. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antiviral treatments and impact on insulin resistance in chronic hepatitis C patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 33. P. 1379–1382.
5. Gragnani L., Visentini M., Fognani E. Prospective study of guideline-tailored therapy with direct-acting antivirals for hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2016. Vol. 64. P. 1473–1482. doi: 10.1002/hep.28753.
6. Ramos-Casals M., Zignego A.L., Ferri C. Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66. P. 1282–1299. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.010.
7. Emery J.S., Kuczynski M., La D. Efficacy and safety of direct acting antivirals for the treatment of mixed cryoglobulinemia // *Am. J. Gastroenterol.* 2017. doi: 10.1038/ajg.2017.49.
8. Giannelli F., Moscarella S., Giannini C. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation // *Blood*. 2003. Vol. 102. P. 1196–1201. doi: 10.1182/blood-2002-05-1537.
9. Яковлев А., Сулима Д., Ларионов В. и др. Авиремическая низкоуровневая репликация РНК ВГС в иммунных клетках крови РВМС/ВВС (вторичная occultная инфекция) как один из результатов первичной безинтерфероновой ДАА-терапии в реальной клинической практике у ПВТ-наивных пациентов с хронической вирусемией RNA HCV (описание серии случаев) // *Врач.* 2020. Т. 31, № 2. С. 57–64. [Yakovlev A., Sulima D., Larionov V. et al. Low-aviremic hepatitis C virus (HCV) RNA replication in the immune blood PBMCs/WBC (secondary occult HCV infection) as one of the primary interferon-free DAA therapy-naïve patients with chronic HCV RNA viremia (a description of a series of cases). *Vrach*, 2020, Vol. 31, No. 2, pp. 57–64 (In Russ.)].
10. Сулима Д.Л., Сулейманова С.С., Яковлев А.А. и др. Вирусологические неудачи первичной безинтерфероновой терапии у больных с хронической вирусемией RNA HCV и успешная повторная безинтерфероновая терапия // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2022. Т. 14 (3). С. 100–109. [Sulima D.L., Suleymanova S.S., Yakovlev A.A. et al. Virological failures of primary interferon-free therapy in patients with chronic HCV RNA viremia and successful repeated interferon-free therapy. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2022, Vol. 14, No. 3, pp. 100–109 (In Russ.)].
11. Бушуева Н.В., Крель П.Е., Исаева Е.И. и др. Маркеры вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // *Российский журнал гепатологии, гастроэнтерологии, колопроктологии*. 2005. Т. XV, № 2. С. 73–79 [Bushuyeva N.V., Krel P.E., Isayeva Ye.I. et al. Markers of hepatitis C virus in hepatic tissue, serum and mononuclear cells of peripheral blood in patients with chronic hepatitis with extrahepatic manifestations of chronic HCV-infection. *Russian Journal of Hepatology, Gastroenterology, Proctology*, 2005, Vol. XV, No. 2, pp. 73–79 (In Russ.)].
12. Вишневская Т.В., Масалова О.В., Альховский С.В. Выявление маркеров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С // *Медицинская иммунология*. 2008, Т. 10, № 4–5. С. 397–404 [Vishnevskaya T.V., Masalova O.V., Al'khovskiy S.V. Detection of hepatitis C virus-specific reolocation markers in peripheral blood mononuclears from the patients with chronic hepatitis C. *Medical immunology*, 2008, Vol. 10, No. 4–5, pp. 397–404 (In Russ.)].
13. Castillo I., Pardo M., Salas C. et al. Occult Hepatitis C Virus Infection in Patients in Whom the Etiology of Persistently Abnormal Results of Liver-Function Tests Is Unknown // *J. Infect. Dis.* 2004 Vol. 189. P. 7–14. doi: 10.1086/380202.
14. Agnello V., Abel G., Elfahal M. et al. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 1999. Vol. 96, No. 22. P. 12766–12771.
15. Russell G., Pizzillo P., Iannolo G. et al. HCV replication in gastrointestinal mucosa: Potential extra-hepatic viral reservoir and possible role in HCV infection recurrence after liver transplantation // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12. e0181683. doi: 10.1371/journal.pone.0181683.
16. Fletcher N.F., Wilson G.K., Murray J. et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. P. 634–643.
17. Wróblewska A., Bielawski K.P., Sikorska K. Occult Infection with Hepatitis C Virus: Looking for Clear-Cut Boundaries and Methodological Consensus // *J. Clin. Med.* 2021. Dec. Vol. 10, No. 24. P. 5874. doi: 10.3390/jcm10245874.

18. Esaki T., Suzuki N., Yokoyama K. et al. Hepatocellular Carcinoma in a Patient with Liver Cirrhosis Associated with Negative Serum HCV Tests but Positive Liver Tissue HCV RNA // *Intern. Med.* 2004. Vol. 43. P. 279–282. doi: 10.2169/internalmedicine.43.279.
19. Saad Z.M., Ghany W.A.E., Khalifa R. et al. Occult HCV infection in liver transplanted patients: frequency and consequences // *Clin. Exp. Hepatol.* 2022. Jun; Vol. 8, No. 2. P. 125–131. doi: 10.5114/ceh.2022.115116.
20. Pardo M., López-Alcorocho J.M., Rodríguez-Iñigo E. et al. Comparative study between occult hepatitis C virus infection and chronic hepatitis C // *J. Viral. Hepat.* 2007. Vol. 14. P. 36–40. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00783.x.
21. Bokharaei-Salim F., Keyvani H., Esghaei M. Prevalence of occult hepatitis C virus infection in the Iranian patients with human immunodeficiency virus infection // *J. Med. Virol.* 2016. Vol. 88. P. 1960–1966. doi: 10.1002/jmv.24474.
22. Hedayati-Moghaddam M.R., Soltanian H., Ahmadi-Ghezeldasht S. Occult hepatitis C virus infection in the Middle East and Eastern Mediterranean countries: A systematic review and meta-analysis // *World J. Hepatol.* 2021. Vol. 13. P. 242–260. doi: 10.4254/wjh.v13.i2.242.
23. Manickam C., Martinot A.J., Jones R.A. et al. Hepatic immunopathology during occult hepatitis C virus re-infection // *Virology.* 2017. Vol. 512. P. 48–55. doi: 10.1016/j.virol.2017.08.037.
24. Comar M., Molin G.D., D'Agaro P. et al. HBV, HCV, and TTV detection by in situ polymerase chain reaction could reveal occult infection in hepatocellular carcinoma: Comparison with blood markers // *J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 59. P. 526–529. doi: 10.1136/jcp.2005.033050.
25. Hanafy A.S., Seleem W.M., Basha M. et al. Residual hepatitis C virus in peripheral blood mononuclear cell as a risk factor for hepatocellular carcinoma after achieving a sustained virological response: A dogma or fiction // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 31:1275–1282. doi: 10.1097/MEG.0000000000001459.
26. Wróblewska A., Lorenc B., Cheba M. et al. Neutrocyte-to-lymphocyte ratio predicts the presence of a replicative hepatitis C virus strand after therapy with direct-acting antivirals // *Clin. Exp. Med.* 2019. Aug; Vol. 19, No. 3. P. 401–406. doi: 10.1007/s10238-019-00561-y.
27. Meng X., Wei G., Chang Q. et al. The platelet-to-lymphocyte ratio, superior to the neutrophil-to-lymphocyte ratio, correlates with hepatitis C virus infection // *Int. J. Infect. Dis.* 2016. Vol. 45. P. 72–77. doi: 10.1016/j.ijid.2016.02.025.
28. Mekky M.A., Sayed H.I., Abdelmalek M.O. et al. Prevalence and predictors of occult hepatitis C virus infection among Egyptian patients who achieved sustained virologic response to sofosbuvir/daclatasvir therapy: a multi-center study // *Infect. Drug. Resist.* 2019. Jan 22; Vol. 12. P. 273–279. doi: 10.2147/IDR.S181638. PMID: 30774394; PMCID: PMC6348965.
29. КР МЗ РФ «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых» 2018.
30. КР МЗ РФ «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых» 2021.
31. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 63. P. 199–236. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025.
32. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66. P. 153–94. doi: 10.1016/j.jhep.2016.09.001.
33. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // *J. Hepatol.* 2018. Vol. 69. P. 461–511. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.
34. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2020 // *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73 (5). P. 1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
35. Дзимова А.А. Клинико-лабораторная характеристика исходов хронического вирусного гепатита С с учетом этиотропной терапии: дис. ... канд. мед. наук / Дзимова Александра Андреевна; науч. рук. Е. В. Эсауленко; ФБУН «СПб НИИЭиМ им. Пастера», 2022. 139 с.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 20.05.2025 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — Д.Л. Сулима, В.В. Рассохин, С.С. Сулейманова; вклад в сбор данных — Д.Л. Сулима, С.С. Сулейманова; вклад в анализ данных и выводы — Д.Л. Сулима, В.В. Рассохин, С.С. Сулейманова. Вклад в подготовку рукописи — Д.Л. Сулима, В.В. Рассохин, С.С. Сулейманова.

Сведения об авторах:

Сулима Дмитрий Леонидович — доктор медицинских наук, медицинский директор многопрофильной медицинской клиники «ЭКСКЛЮЗИВ», врач-инфекционист, заведующий отделением инновационной гепатологии медицинской клиники «ЭКСКЛЮЗИВ»; 199058, Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 33, корп. 26; e-mail: unclcedimamed@mail.ru; ORCID 0000-0002-3735-5783; SPIN 1934-1788;

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ведущий научный сотрудник федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; e-mail: gas-doc@mail.ru; ORCID 0000-0002-1159-0101; SPIN-код 3390-9457;

Сулейманова Сафура Сардаровна — аспирант федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14; врач-инфекционист Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина», 191167, Санкт-Петербург, ул. Миргородская, д. 3; e-mail: safuraalieva@gmail.com; ORCID 0000-0002-2822-8686; SPIN 8470-4353.