



Долгосрочный мониторинг фиброза и стеатоза печени у больных хроническим гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию

К.Р. Дудина*, П.А. Белый, И.В. Маев, Н.Х. Сафиуллина, Е.А. Климова, С.А. Шутько, О.О. Знойко, Н.Д. Ющук

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: анализ динамики фиброза и стеатоза печени по данным фиброэластометрии у больных хроническим гепатитом С (ХГС) через ≥ 6 мес. после достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) на противовирусную терапию (ПВТ).

Материалы и методы. Исходно под наблюдением в проспективном обсервационном исследовании было 628 больных ХГС с известной стадией фиброза (F) печени до начала ПВТ, часть которых поэтапно исключались из-за несоответствия критериям включения. В итоговый анализ включены 297 пациентов, имевших данные фиброэластометрии (ТФ) с технологией CAP™ о выраженности фиброза (\pm стеатоза) печени до начала лечения и через ≥ 6 мес. после достижения УВО (67 % – безинтерфероновые режимы терапии). Медиана наблюдения от момента подтверждения УВО – 3 года [2; 6].

Результаты. На конец исследования средний возраст пациентов – 49 ± 12 лет, из них 53 % мужчин. В отдаленном периоде после достижения УВО в 80 % случаев диагностирован регресс фиброза печени (в том числе и у пациентов с ЦП), а у 3 % пациентов результаты ТФ свидетельствовали о прогрессировании хронического заболевания печени. В то же время регресс стеатоза печени выявлен только у 31 % пациента, ухудшение результатов ТФ – у 23 % (из них у 26 % появление стеатоза (S) печени 1–3-й степени у лиц с отсутствием жировой инфильтрации печени до начала ПВТ). В группе пациентов с наличием стеатоза печени доля мужчин была достоверно выше ($p = 0,004$). Клинически значимые стадии фиброза F3–F4 достоверно чаще регистрировались у больных со стеатозом печени как до начала лечения (46 % S1–S3 и 22 % S0, $p < 0,001$), так и через ≥ 6 мес. после достижения УВО (19 % S1–S3 и 9 % S0, $p = 0,023$).

Выводы. У больных ХГС с достижением УВО в отдаленном периоде, несмотря на значительный регресс фиброза печени, сохраняется высокая распространенность стеатоза печени. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности рутинной диагностики как фиброза, так и стеатоза печени при ведении пациентов с хронической HCV-инфекцией до и после успешно проведенной противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, устойчивый вирусологический ответ, транзитная фиброэластометрия, фиброз печени, стеатоз печени, распространенность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Дудина К.Р., Белый П.А., Маев И.В., Сафиуллина Н.Х., Климова Е.А., Шутько С.А., Знойко О.О., Ющук Н.Д. Долгосрочный мониторинг фиброза и стеатоза печени у больных хроническим гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(5):31–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-31-42>

Long-Term Monitoring of Liver Fibrosis and Steatosis in Patients With Chronic Hepatitis C after Achieving a Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy

Kristina R. Dudina*, Petr A. Belyy, Igor V. Maev, Nailya Kh. Safiullina, Elena A. Klimova, Svetlana A. Shutko, Olga O. Znoyko, Nikolay D. Yushchuk

A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Aim: to analyze the dynamics of fibrosis and steatosis of the liver according to fibroelastometry in patients with chronic hep-atitis C (CHC) after ≥ 6 months from transient elastometry (TE) achieving a sustained virologic response (SVR) to antiviral therapy.

Materials and methods. At baseline, a prospective observational study included 628 CHC patients with known stage of liver fibrosis (F) before AVT, some of whom were phased out due to non-compliance with the inclusion criteria. The final analysis included 297 patients who had transient elastometry (TE) data with CAP™ technology on the severity of liver fibrosis (\pm steatosis) before treatment and after ≥ 6 months after reaching SVR (67 % – interferon-free regimens of therapy). Median follow-up from the moment SVR was confirmed was 3 years [2; 6].

Results. At the end of the study, the average age of patients was 49 ± 12 years, of which 53 % were men. In the long-term period after reaching SVR, regression of liver fibrosis was diagnosed in 80 % of cases (including in patients with cirrhosis), and the progression of fibrosis was in 3 % of patient. At the same time, regression of liver steatosis was detected only in 31 % of the patient, worsening of the results was in 23 % (26 % of them had the appearance of steatosis (S) of the liver of 1–3 degrees in persons with no fatty liver before the start of AVT). In the group of patients with liver steatosis, the proportion of men was significantly higher ($p = 0.004$). Clinically significant stages of fibrosis F3–F4 were significantly more often recorded in patients with hepatic steatosis, both before treatment (46 % S1–S3 and 22 % S0, $p < 0.001$) and after ≥ 6 months after reaching SVR (19 % S1–S3 and 9 % S0, $p = 0.023$).

Conclusion. In patients with chronic hepatitis C with SVR achieved in the long term, despite a significant regression of liver fibrosis, a high prevalence of hepatic steatosis remains. The data obtained indicate the feasibility of routine diagnosis of both fibrosis and steatosis of the liver in the management of patients with chronic HCV infection before and after successful antiviral therapy.

Keywords: chronic hepatitis C, sustained virological response, transient elastometry, liver fibrosis, hepatic steatosis, prevalence

Conflict of Interest: authors declare no conflict of interest.

For citation: Dudina K.R., Belyy P.A., Maev I.V., Safiullina N.Kh., Klimova E.A., Shutko S.A., Znoyko O.O., Yushchuk N.D. Long-Term Monitoring of Liver Fibrosis and Steatosis in Patients with Chronic Hepatitis C after Achieving a Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(5): 31–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-5-31-42>

При хронической HCV-инфекции наиболее важным прогностическим фактором риска развития неблагоприятных исходов заболевания является выраженность фиброза печени. Известно, что формирование устойчивого вирусологического ответа (УВО) в исходе противовирусной терапии (ПВТ) с применением интерферон (ИФН)-содержащих режимов приводит к регрессу воспалительного процесса и фиброза в печени, что снижает вероятность развития печеночной недостаточности и смертности, обусловленной циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Кроме того, у лиц с клинически значимым фиброзом печени до начала ПВТ достижение УВО ассоциируется с увеличением общей выживаемости (риск смертности от всех причин в несколько раз ниже, чем у пациентов с персистенцией вируса гепатита С (HCV)) [1, 2]. В то же время серьезные нежелательные явления и недостаточная эффективность (50–80 %) ограничивают применение данного терапевтического режима. Появление арсенала противовирусных препаратов с прямым противовирусным действием (ПППД), благодаря которым при длительности лечения 8–12 недель и благоприятном профиле безопасности эффективность достигает 90–95 %, стало вытеснять из клинической практики ИФН-содержащие режимы ПВТ [3–5]. В связи с этим у пациентов с достижением УВО при проведении коротких курсов терапии ПППД необходимо в долгосрочной перспективе оценить клинические исходы хронического заболевания печени (ХЗП), ассоциированного с HCV-инфекцией.

Результаты ранее проведенных исследований показали высокую распространенность (до 80 %) стезаоза печени у пациентов с хронической HCV-инфекцией, и около половины из них имеют клинически значимую жировую инфильтрацию печени [6, 7], что также ассоциируется с повышенным риском формирования ЦП и ГЦК [8]. Как известно, HCV обладает прямым стеатогенным действием. Наиболее выраженное влияние на липидный обмен регистрируется при инфицировании 3-м генотипом HCV. Так, при сравнении исходов лечения больных ХГС с использованием ИФН-содержащих режимов выраженность стезаоза печени при достижении УВО была значительно снижена у пациентов, инфицированных 3-м генотипом HCV (91 и 19 %, $p < 0,0001$), в то время как у пациентов, инфицированных другими генотипами вируса, динамика стезаоза печени не зависела от ответа на лечение (уменьшение жировой дистрофии печени на ≥ 1 степень при УВО – 43 %, без достижения УВО – 34 %) [9]. Обращает на себя внимание и тот факт, что стезаоз печени 2–3-й степени у пациентов с хронической HCV-инфекцией является фактором риска развития ГЦК и после достижения УВО на терапию различными режимами ПВТ при наличии возраста ≥ 55 лет, стадии фиброза печени F3–F4, сахарного диабета (СД). Также показано, что у пациентов с ГЦК в группе достигших УВО, индуцированного ПППД, выше распространенность жировой инфильтрации печени по сравнению с пациентами, у которых УВО было индуцировано ИФН-содержащими режимами [10, 11]. Таким образом, у больных ХГС на риск развития неблагоприятного исхода заболевания оказывает влияние сопутствующий фиброзу стезаоз печени,

что подчеркивает важность их сочетанной оценки при динамическом наблюдении.

Пункционная биопсия печени до сих пор является «золотым стандартом» для диагностики фиброза и стеатоза печени у больных с ХЗП. В то же время возможные ошибки при получении образцов ткани, что приводит к недооценке истинных патологических изменений в печени [12], инвазивность методики, риск развития тяжелых осложнений, необходимость частого мониторинга динамики фиброза печени у больных ХГС не позволяют использовать биопсию печени в качестве диагностического метода для проведения рутинного исследования. В настоящее время согласно российским и международным клиническим рекомендациям, посвященным тактике ведения и лечения больных ХГС, рекомендуется неинвазивная диагностика фиброза печени для определения тактики ПВТ и дальнейшего наблюдения пациента [4, 5, 13]. Наиболее подходящим методом неинвазивной диагностики фиброза и стеатоза печени является транзистентная фиброэластометрия (ТФ), обладающая высокой диагностической точностью как при ХГС, так и при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [14, 15]. В настоящее время большинство исследований, касающихся эффективности различных схем безинтерфероновых режимов ПВТ, посвящены оценке динамики фиброза печени после достижения УВО с помощью ТФ. Однако недостаточно данных о влиянии эффективных режимов леченияППД на стеатоз печени, а также на динамику патологических изменений в ткани печени в отдаленном периоде при достижении УВО.

Цель исследования: анализ динамики фиброза и стеатоза печени по данным фиброэластометрии

у больных ХГС через ≥ 6 мес. после достижения УВО на противовирусную терапию.

Материалы и методы

В проспективном когортном лонгитудинальном обсервационном исследовании исходно проанализированы данные амбулаторных карт 628 больных с подтвержденным ХГС, наблюдавшихся на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова с 2000 г. Далее поэтапно из исследования были выведены пациенты ($n = 331$), не соответствующие критериям включения, что представлено в виде блок-схемы на рисунке 1.

Критерии включения в исследование:

- возраст ≥ 18 лет;
- подтвержденный хронический гепатит С (наличие анти-НСV и обнаружение РНК НCV в крови > 6 мес.);
- полный курс противовирусной терапии с достижением УВО;
- диагностированная стадия фиброза (\pm стеатоза) печени до начала ПВТ и при динамическом наблюдении через ≥ 6 мес. после достижения УВО.

Критерии исключения:

- коинфекция с HBV (вирус гепатита В), HIV (вирус иммунодефицита человека);
- наличие рака печени;
- трансплантация печени до начала ПВТ.

Учитывая отсутствие возможности применения ТФ в России до 2006 года, стадия фиброза печени у части больных ХГС диагностировалась на основании комплексной оценки клинико-лабораторных и инструментальных данных, проводимых во время динамического наблюдения пациентов. Начиная с 2007 года на кафедре инфекционных болезней

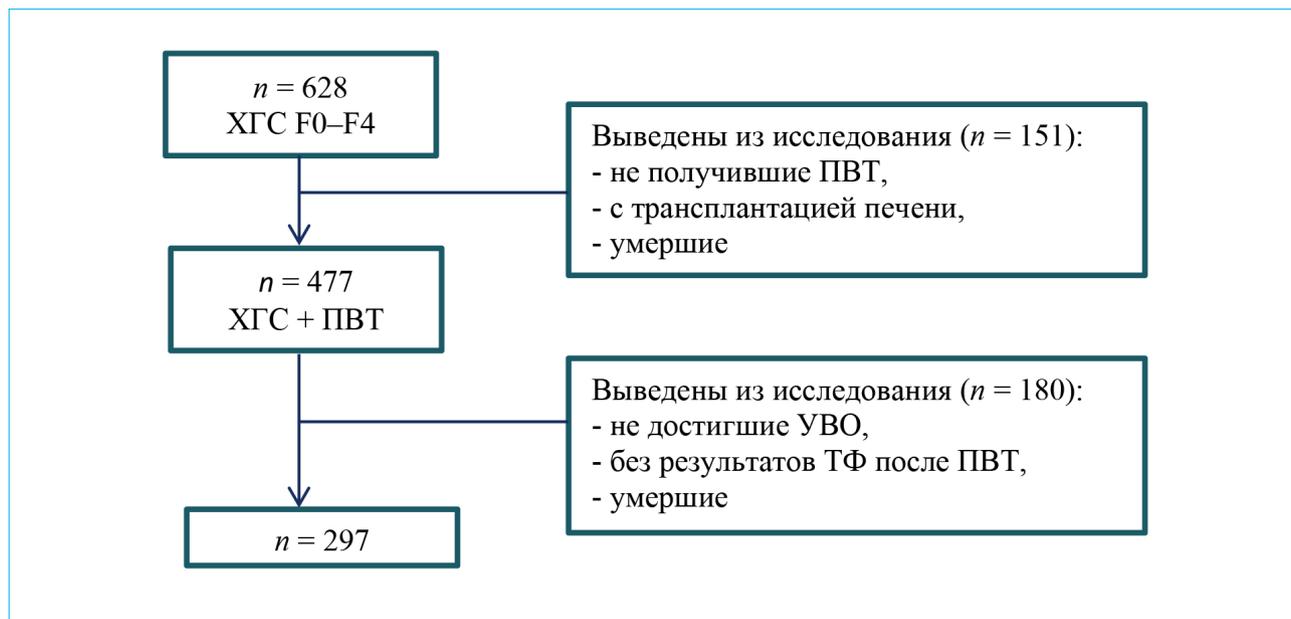


Рис. 1. Блок-схема поэтапного выведения пациентов из исследования

МГМСУ им. А.И. Евдокимова дополнительно осуществлялась неинвазивная диагностика фиброза печени с помощью аппарата FibroScan-502 Touch (Echosens, Франция). Результаты эластографии учитывались в комплексной диагностике фиброза печени. С 2014 года появилась возможность определять выраженность жировой инфильтрации печени с помощью дополнительной технологии CAP™ (Controlled Attenuation Parameter – параметр контролируемого затухания ультразвуковой волны), что позволило до и после проведения ПВТ у пациентов определять и стеатоз печени.

Результаты ТФ оценивались с учетом референсных значений показателя эластичности печени и параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны, предложенных разработчиками данной методики и рекомендованных в исследованиях V. Wong и T. Karlas [16–18]. Для определения фиброза печени ориентировались на пороговые значения показателя эластичности печени, выраженного в кПа, в соответствии с системой оценки стадии фиброза (F) печени по шкале METAVIR: F0 (отсутствие фиброза) – $\leq 5,8$ кПа; F1 – 5,9–7,2 кПа; F2 – 7,3–9,5 кПа; F3 – 9,6–12,5 кПа; F4 – $>12,5$ кПа. Для определения степени стеатоза (S) печени диапазоны измерений CAP™, выраженных в децибелах на метр (дБ/м), были следующими: S0 (отсутствие стеатоза) $<229,9$ дБ/м; S1 (5–33 %, легкая): 230,0–249,9 дБ/м; S2 (33–66 %, умеренная): 250,0–276,9 дБ/м; S3 (>66 %, тяжелая) – ≥ 277 дБ/м.

Данные о наличии/отсутствии жировой инфильтрации печени до начала ПВТ были известны у 58 % (366/628) пациентов, из них у части пациентов ($n = 39$) стеатоз печени был диагностирован на основании данных комплексного инструментального обследования (ультразвуковое исследование \pm пункционная биопсия печени или компьютерная томография) без уточнения степени выраженности жировой инфильтрации печени: после достижения УВО этим пациентам степень стеатоза печени была определена методом ТФ (как и остальным 327 пациентам).

За время наблюдения противовирусная терапия проведена 76 % (477/628) пациентов, инфицированных различными генотипами HCV. В связи с достижением УВО и отсутствием фиброза печени, а в ряде случаев наличием минимально выраженного фиброза печени до начала ПВТ 37 % (177/477) пациентов отказались от дальнейшего обследования в рамках данной работы. В 0,5 % ($n = 3$) случаев произведена трансплантация печени пациентам, не получавшим ПВТ.

В дальнейший анализ были включены 297 пациентов, из них ИФН-содержащие режимы ПВТ были назначены 33 % ($n = 99$); остальные лечились только ПППД (глекапревир/пибрентасвир; гразопревир/эльбасвир; дасабувир/омбитасвир/паритапревир/ритонавир \pm рибавирин; софосбувир

+ даклатасвир; софосбувир/велпатасвир и др.). При динамическом наблюдении оценить выраженность стеатоза в сочетании с фиброзом печени удалось у 94 % (278/297) пациентов, т.к. по техническим причинам определение CAP™ в течение короткого промежутка времени не проводилось.

Выраженность фиброза и стеатоза печени методом ТФ начинали оценивать через ≥ 6 месяцев от момента подтверждения УВО (через 12 недель при лечении только ПППД и 24 недели при применении ИФН-содержащих режимов). Интервал времени между повторными исследованиями состояния печени составлял 6–12–24 мес. Длительность наблюдения после подтверждения УВО: 1 год – у 17 % ($n = 50$), 2 года – у 22 % ($n = 67$), 3 года – у 20 % ($n = 60$), 4 года – у 7 % ($n = 20$), 5 лет – у 7 % ($n = 21$), > 5 лет – у 27 % ($n = 79$) пациентов. Медиана наблюдения от момента подтверждения УВО – 3 года [2; 6].

На момент окончания исследования летальный исход зарегистрирован в 1,3 % ($n = 8$): декомпенсация ЦП в исходе ХГС, ПВТ не проводилась (62 % / $n = 5$); смерть, не связанная с ХЗП HCV-этиологии, в анамнезе ПВТ с достижением УВО (38 % / $n = 3$).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации с соблюдением этических норм. Письменное информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе было получено у всех пациентов. Проведение исследования одобрено на заседании Межвузовского комитета по этике от 19.05.2022 г. (номер протокола 05-22).

Статистический анализ. Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD); при ненормальном распределении – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (в виде 25-го и 75-го процентилей; 25 %; 75 %). Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей; для их сравнения использовали критерий χ^2 . Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования

Основные демографические и лабораторные данные 628 взрослых больных ХГС европейской расы с известной стадией фиброза печени до начала ПВТ и после достижения УВО на момент окончания участия в исследовании представлены в таблице 1.

Исследуемая когорта – лица трудоспособного возраста с преобладанием мужчин и преимущественным инфицированием генотипами 1 и 3 HCV.

Распределение пациентов по выраженности фиброза (F) и стеатоза (S) печени в группах больных ХГС до начала ПВТ и через ≥ 6 мес. после достижения УВО представлено в таблицах 2 и 3.

Таблица 1. Основные данные пациентов до начала ПВТ и после достижения УВО на момент окончания участия в исследовании

Параметр	До начала ПВТ	После достижения УВО	p-value
Возраст, годы (M ± SD)	48 ± 12	49 ± 12	0,2453
Пол, n (%): мужчины женщины	345 (55 %) 283 (45 %)	158 (53 %) 139 (47 %)	<0,001
Генотипы HCV, n (%): 1 генотип 2 генотип 3 генотип 4 генотип Микст-генотипы Неидентифицированный генотип	354 (56,4 %) 66 (11 %) 170 (27 %) 2 (0,3 %) 21 (3,3 %) 15/(2 %)	—	—
АлАТ, Ед/л (M ± SD)	83 ± 72	25 ± 8	<0,001
АсАТ, Ед/л (M ± SD)	60 ± 43	26 ± 10	<0,001
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л (M ± SD)	209 ± 80	228 ± 51	0,6526
Альбумин, г/л (M ± SD)	44 ± 5,5	45 ± 4,9	0,05
Гликированный гемоглобин, % (M ± SD)	5,8 ± 1,2	5,6 ± 0,9	0,1579
Общий холестерин, ммоль/л (M ± SD)	4,8 ± 1,2	5,0 ± 1,1	0,1578

Таблица 2. Распределение пациентов по выраженности фиброза печени в группах больных ХГС до начала ПВТ и через ≥ 6 мес. после достижения УВО

Стадии фиброза печени, F	До ПВТ	После ПВТ	p-value
F0, n (%)	112 (18 %)	175 (59 %)	<0,001
F1, n (%)	166 (26 %)	53 (18 %)	<0,001
F2, n (%)	128 (21 %)	24 (8 %)	<0,001
F3, n (%)	77 (12 %)	13 (4 %)	<0,001
F4, n (%)	145 (23 %)	32 (11 %)	<0,001
ИТОГО, n (%)	628 (100 %)	297 (100 %)	-

Таблица 3. Распределение пациентов по выраженности стеатоза печени в группах больных ХГС до начала ПВТ и через ≥ 6 мес. после достижения УВО

Степени стеатоза печени, S	Результаты комплексного обследования			Результаты фиброэластометрии, n = 146		
	до ПВТ, n = 366	после ПВТ, n = 278	p-value	до ПВТ	после ПВТ	p-value
S0, n (%)	119 (33 %)	108 (39 %)	0,466	53 (36 %)	53 (36 %)	1,000
S1, n (%)	38 (10 %)	39 (14 %)	0,910	19 (13 %)	21 (15 %)	0,733
S2, n (%)	55 (15 %)	33 (12 %)	0,022	27 (19 %)	16 (11 %)	0,069
S3, n (%)	115 (31 %)	98 (35 %)	0,245	47 (32 %)	56 (38 %)	0,270
S (без уточнения степени), n (%)	39 (11 %)	—	—	—	—	—

При динамическом наблюдении через ≥ 6 мес. после достижения УВО регистрируется значимое уменьшение количества больных с наличием фиброза печени F1–F4, что, соответственно, увеличило долю пациентов с его отсутствием ($p < 0,001$). Аналогичной закономерности при анализе динамики стеатоза печени не выявлено. В группе пациентов, у которых диагностика жировой

инфильтрации печени проводилась до начала ПВТ не только на основании ТФ (в связи с чем у части пациентов степень ее выраженности была неизвестна), через ≥ 6 мес. после достижения УВО выявлено незначительное увеличение доли больных как с отсутствием стеатоза печени, так и со стеатозом 3-й степени ($p > 0,05$). В то же время при анализе результатов диагностики стеатоза печени

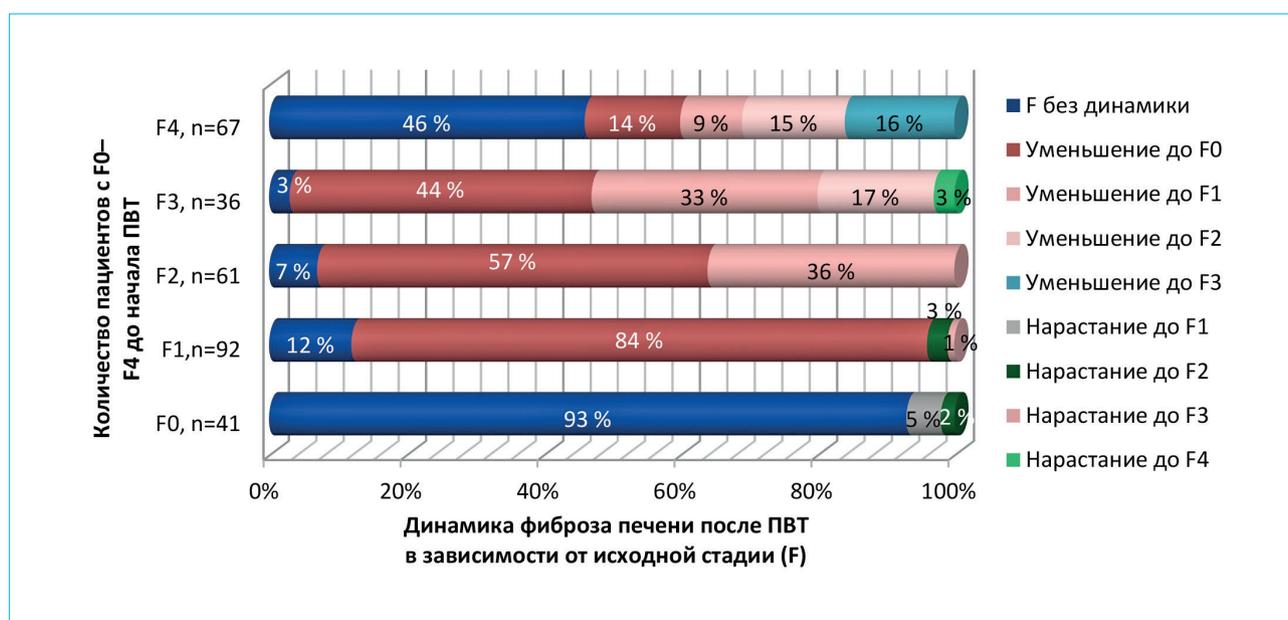


Рис. 2. Динамика фиброза печени у больных ХГС через ≥ 6 мес. после достижения УВО по данным фиброэластометрии ($n = 297$)

в группе пациентов, обследованных до и после проведенной ПВТ методом ТФ, после достижения УВО доля пациентов с тяжелым стеатозом (S3) печени стала еще выше ($p > 0,05$), а доля лиц с отсутствием жировой инфильтрации печени не изменилась. Обращает на себя внимание наличие практически в 50 % случаев выраженного стеатоза (S2–S3) печени у больных ХГС до и после проведенной ПВТ.

Ранжирование пациентов по группам в зависимости от генотипа HCV, которым был инфицирован пациент, и стадии фиброза/степени стеатоза печени не повлияло на полученные результаты о выраженности фиброза и стеатоза печени после достижения УВО ($p > 0,05$).

В группе пациентов, инфицированных генотипом 3 HCV и имеющих результаты ТФ до и после ПВТ ($n = 33$), при динамическом наблюдении после достижения УВО доля пациентов с отсутствием стеатоза печени (27 %, $n = 9$) не изменилась, в то же время уменьшилась доля пациентов с выраженной жировой инфильтрацией печени S2–S3 (до ПВТ – 64 % ($n = 21$), после ПВТ – 55 % ($n = 18$), $p = 0,631$). Только 5 (15 %) пациентам ПВТ проводилась с использованием ИФН-содержащих схем (степень стеатоза печени после достижения УВО не изменилась ($n = 1$ – S2, $n = 3$ – S3); $n = 1$ – до и после ПВТ S0).

Динамика результатов неинвазивной диагностики фиброза печени через ≥ 6 мес. после достижения УВО по сравнению с исходными данными до начала ПВТ представлена на рисунке 2.

При динамическом обследовании через ≥ 6 мес. после достижения УВО в группе пациентов с фиброзом печени F1–F4 зарегистрировано:

- в 80 % (204/256) случаев уменьшение показателей эластичности печени, выходящее за пределы пороговых значений, соответствующих стадии фиброза печени до начала ПВТ; обращает на себя внимание регресс фиброза до F0 у части (24 %, 25/103) пациентов с тяжелым (F3–F4) поражением печени (длительность наблюдения после достижения УВО – от 2 до 17 лет);

- в 18 % (47/256) случаев отсутствие динамики выраженности фиброза печени, в то же время из них у 59 % ($n = 28$) выявлено уменьшение показателя эластичности печени в пределах пороговых значений, соответствующих стадии фиброза печени до начала ПВТ: при стадии F1 – у 36 % (4/11), F2 – у 25 % (1/4), F3 – у 1 пациента, F4 – у 71 % (22/31)); у одной пациентки с F4 через 2 года после достижения УВО зарегистрировано повышение показателя эластичности печени с 26,7 до 66,4 кПа;

- в 3 % (8/297) случаев повышение показателя эластичности печени, что соответствовало нарастанию фиброза печени на 1–2 стадии; в 87,5 % ($n = 7$) это лица мужского пола.

До и после проведения ПВТ наличие стеатоза печени удалось диагностировать 164 пациентам. Среди 10 % ($n = 17$) пациентов с неустановленной выраженностью жировой инфильтрации печени до начала ПВТ в 76 % (13/17) случаев при динамическом наблюдении после достижения УВО диагностированы S2 и S3 (длительность наблюдения 5–10 лет), в 18 % (3/17) – отсутствие стеатоза печени (длительность наблюдения 8–16 лет). Динамика стеатоза печени через ≥ 6 мес. после достижения УВО по сравнению с исходными

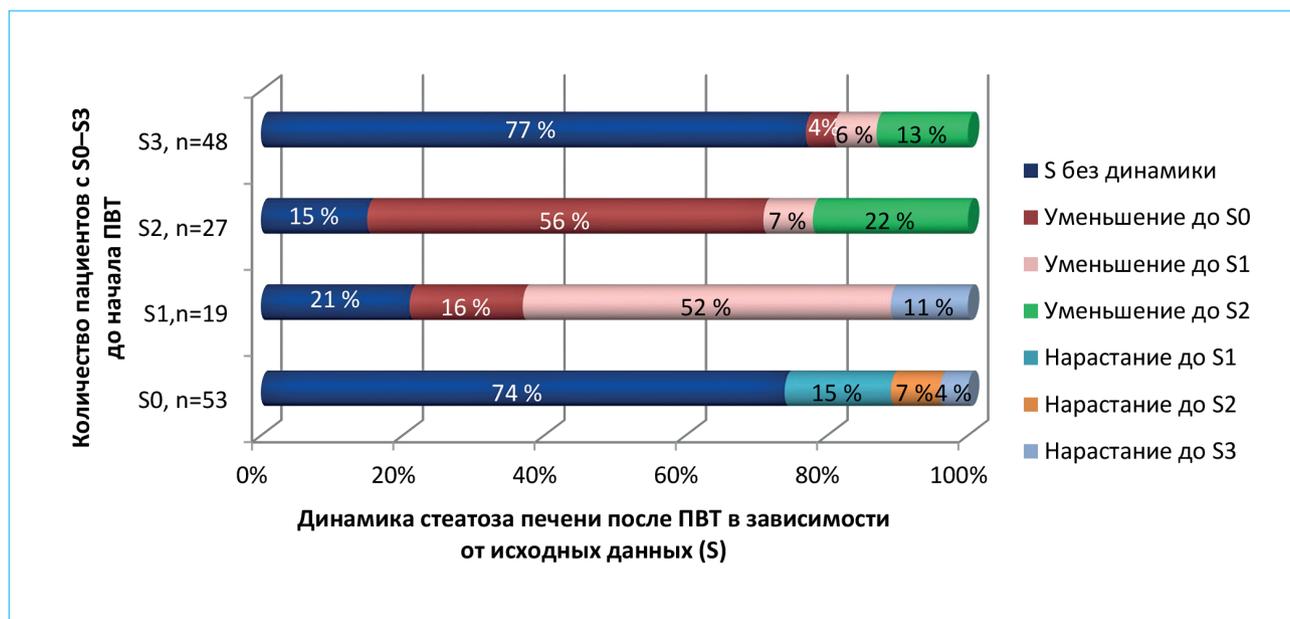


Рис. 3. Динамика стеатоза печени у больных ХГС через ≥ 6 мес. после достижения УВО по данным фиброэластометрии ($n = 147$)

данными, полученными методом ТФ до начала ПВТ, представлена на рисунке 3.

По результатам ТФ через ≥ 6 мес. после достижения УВО, в отличие от динамики фиброза, в группе пациентов со стеатозом печени S1–S3 зарегистрировано:

- только в 31 % (29/94) случаев уменьшение CAPTM, выходящее за пределы пороговых значений, соответствующих степени стеатоза печени до начала ПВТ;
- в 48 % (45/94) случаев отсутствие динамики выраженности стеатоза печени, в то же время из них у 56 % выявлено изменение параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны

в пределах пороговых значений, соответствующих степени стеатоза печени до начала ПВТ: у 20 % ($n = 9$) снижение CAPTM (при S2 – у 50 % (2/4), S3 – у 19 % (7/37)), а у 36 % ($n = 16$), наоборот, увеличение CAPTM (при S1 – у 25 % (1/4), S3 – у 41 % (15/37));

- в 23 % (34/147) случаев ухудшение результатов ТФ, из них у 76 % ($n = 26$) нарастание CAPTM, соответствующее S2–S3; обращает на себя внимание появление стеатоза печени у 26 % (14/53) лиц с отсутствием жировой инфильтрации печени до начала ПВТ, из них у 43 % ($n = 6$) – выраженный стеатоз S2–S3 (длительность наблюдения 2–4 года).

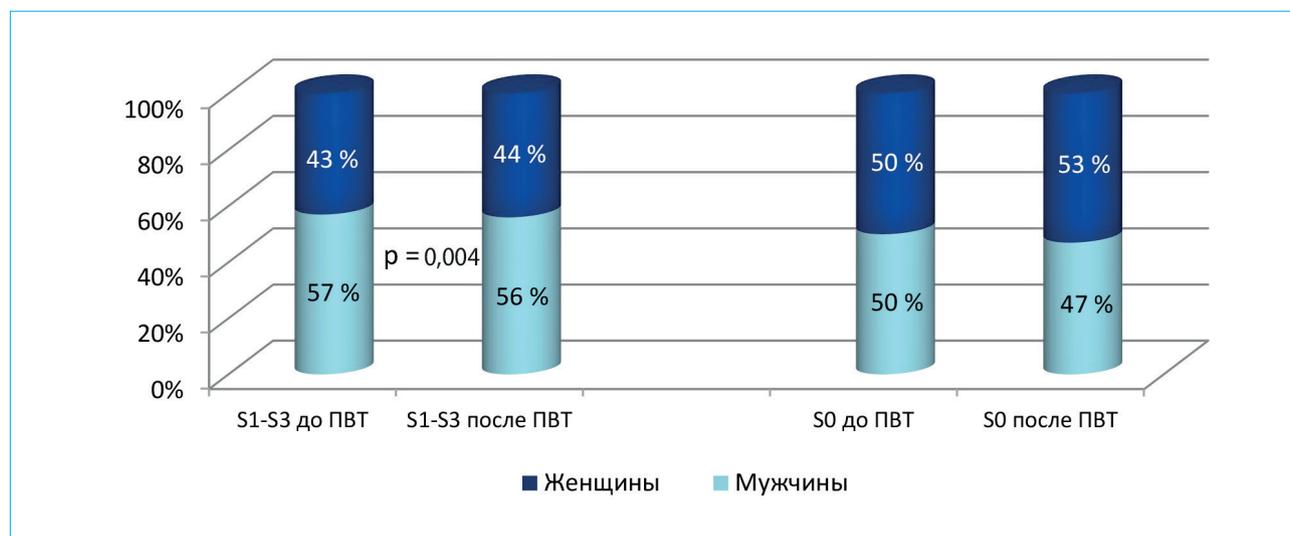
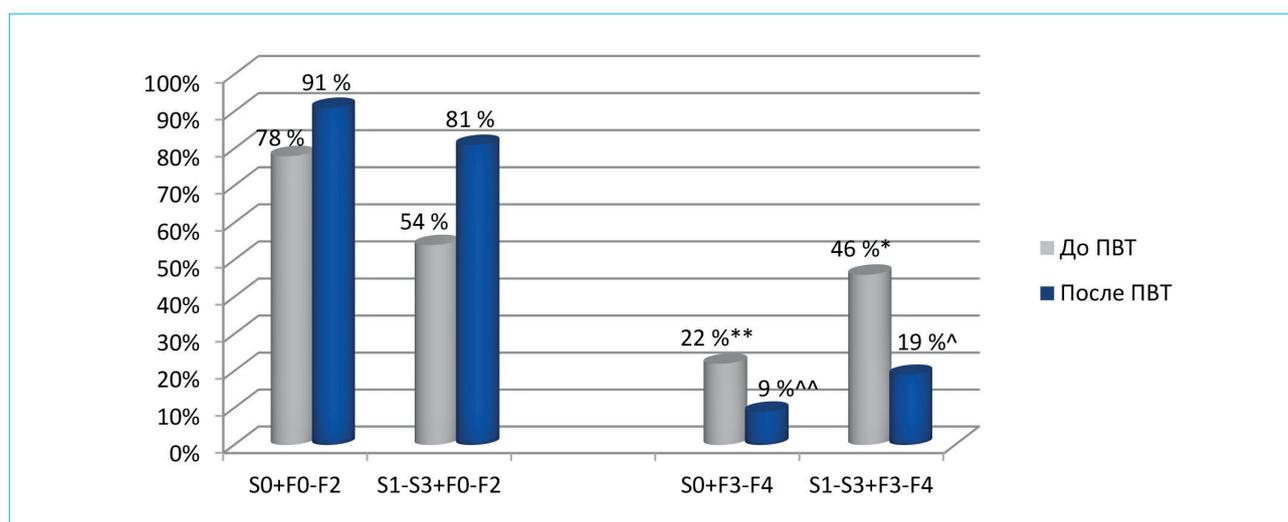


Рис. 4. Распределение пациентов по полу в зависимости от наличия/отсутствия стеатоза печени до ПВТ и после достижения УВО



*** – $p < 0.001$; ^^ – $p = 0.023$

Рис. 5. Распространенность стеатоза печени у больных ХГС с тяжелым фиброзом печени до ПВТ и после достижения УВО

Распределение пациентов по полу в группах пациентов с наличием и отсутствием стеатоза печени до начала ПВТ ($n = 366$) и в динамике после достижения УВО ($n = 278$) представлено на рисунке 4.

Как до начала ПВТ, так и после достижения УВО в подгруппе пациентов с наличием стеатоза печени доля мужчин достоверно выше ($p = 0,004$), в то время как в подгруппе пациентов с отсутствием стеатоза печени статистически достоверных различий по полу не выявлено ($p = 0,446$).

Далее проанализирована распространенность стеатоза печени до ПВТ и через ≥ 6 мес. после достижения УВО у пациентов с тяжелым фиброзом печени (F3–F4), см. рисунок 5.

Высокие показатели эластичности печени по данным ТФ, соответствующие стадиям F3–F4, достоверно чаще регистрируется у больных со стеатозом печени как до начала ПВТ (46 %, 114/247 (S1–S3) и 22 %, 26/119 (S0), $p < 0,001$), так и через ≥ 6 мес. после достижения УВО (19 %, 33/170 (S1–S3) и 9 %, 10/108 (S0), $p = 0,023$).

Обсуждение

В настоящее время хроническая HCV-инфекция и неалкогольная жировая болезнь печени – ведущие причины ХЗП, неблагоприятные исходы которых являются основными показаниями для трансплантации печени во всем мире. В последние годы значительно увеличилась доля пациентов с достижением УВО благодаря высокой эффективности (до 95 %)ПППД, применяемых для лечения хронической HCV-инфекции, в то время как распространенность НАЖБП продолжает расти быстрыми темпами [19–21]. Как известно, достижение УВО рассматривается как прогностический маркер, ассоциирующийся с элиминацией HCV, регрессом

патологических изменений в ткани печени, снижением риска развития ЦП и ГЦК. Долгосрочные исследования, посвященные наблюдению пациентов, достигших УВО при назначении различных режимов ПВТ, свидетельствуют о регрессе фиброза печени у большинства пациентов, причем он более значимый у лиц, получавших ПППД. Значительное снижение показателя эластичности печени по данным ТФ регистрируется в первые 6–12 мес. после достижения УВО, особенно у пациентов с исходно выраженным фиброзом печени и высоким уровнем аминотрансфераз в крови, с дальнейшим постепенным его снижением в последующие 5 лет [22–26].

Полученные результаты в ходе проведенного исследования согласуются с данными научной литературы, демонстрирующими регресс фиброза печени у значительного числа HCV-инфицированных пациентов при достижении УВО, даже при наличии ЦП, независимо от исходных характеристик пациента и режима ПВТ [27, 28]. Долгосрочный мониторинг пациентов (в 73 % случаев – от 1 года до 5 лет) спустя 6 мес. после достижения УВО позволил выявить по данным эластометрии в 80 % случаев регресс фиброза печени, а в 3 % ($n = 8$: 50 % – ПВТ на основе ИФН, 75 % – инфицирование 1b генотипом HCV) – его прогрессирование, в том числе и у пациентов с отсутствием фиброза печени до начала ПВТ.

Обращает на себя внимание в группе пациентов с ЦП уменьшение в 54 % (36/67) случаев показателей эластичности печени (кПа), выходящее за пределы нижнего порогового значения, соответствующего стадии F4, что свидетельствует о регрессе фиброза печени, причем у 42 % ($n = 15$) – до стадий F0–F1. В то же время, по данным литературы, значительное улучшение показателей эластичности печени после достижения УВО не всегда

коррелирует с изменением градиента внутрипеченочного венозного давления. Так, при клинически значимой портальной гипертензии (≥ 10 мм рт. ст.), несмотря на успешно проведенную терапию ПППД, сохраняется риск декомпенсации заболевания: через 24 недели после достижения УВО — у 78 % с пациентов ЦП, через 96 недель — у 53 % пациентов при наличии в анамнезе до начала ПБТ асцита и градиента внутрипеченочного венозного давления ≥ 16 мм рт. ст. [29, 30]. Таким образом, эффективно проведенная ПБТ у пациентов с ХГС без клинически значимой портальной гипертензии приводит к значительному снижению смертности, связанной с патологией печени, однако у небольшой части пациентов, несмотря на достижение УВО, наблюдается прогрессия заболевания печени, в большинстве случаев связанная с другими причинами, а в некоторых случаях она необъяснима [24]. У пациентов с клинически значимой портальной гипертензией после успешно проведенной ПБТ, помимо факта достижения УВО, целесообразно ориентироваться на градиент внутрипеченочного венозного давления, что позволит спрогнозировать прогрессирующее течение ЦП.

Несмотря на значительный регресс фиброза печени после достижения УВО, не стоит забывать о диагностике жировой инфильтрации печени, которая достаточно часто сопутствует фиброзу печени. Стеатоз печени, являющийся первой стадией НАЖБП, благоприятным ее вариантом течения и часто встречающийся у здоровых людей, может оказывать влияние на прогрессирование ХЗП, обусловленное, в частности, HCV-инфекцией [31]. Вне зависимости от причин, которые индуцировали избыточное накопление липидов в печени, у небольшой части пациентов возможно развитие неалкогольного стеатогепатита с дальнейшим прогрессированием процесса до формирования ЦП.

В научной литературе данные о динамике стеатоза печени после достижения УВО противоречивы. Часть из них демонстрирует уменьшение CAPTM по данным ТФ, в том числе и у пациентов с ЦП, через 12–24 недели после окончания терапии ПППД [32–35], другие, наоборот, прогрессию стеатоза печени [36–38]. В проведенном исследовании зарегистрирована высокая распространенность стеатоза печени как до начала ПБТ, так и при длительном мониторинге после достижения УВО. В группе пациентов со стеатозом печени доля лиц мужского пола была значимо выше, что согласуется с многочисленными данными, свидетельствующими о более высокой распространенности НАЖБП у мужчин во всем мире [20]. Долгосрочный мониторинг пациентов после достижения УВО позволил выявить прогрессию

стеатоза у лиц с исходной жировой инфильтрацией печени, а также впервые диагностировать стеатоз у лиц с его отсутствием до начала ПБТ. В целом после успешно проведенной ПБТ в группе пациентов со стеатозом печени доля пациентов с выраженной жировой инфильтрацией печени (S2–S3) составила 77 % (131/170).

Эффективное лечение хронической HCV-инфекции со временем приводит к значительному регрессу фиброза печени, при этом данные о распространенности и выраженности стеатоза печени достаточно тревожны. Поскольку клинически значимый фиброз (F3–F4) и стеатоз (S2–S3) печени являются ключевыми предикторами неблагоприятных исходов заболевания, для стратификации пациентов по риску прогрессии и декомпенсации ХЗП, а также по риску возникновения ГЦК необходим длительный мониторинг динамики как фиброза, так и стеатоза печени. Очевидно, снижение показателя эластичности печени и параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны по данным ТФ вследствие ПБТ в долгосрочной перспективе является благоприятным клинически значимым фактором в прогнозе течения исходного ХЗП, обусловленного HCV.

Выводы

1. У больных ХГС после успешно проведенной ПБТ сохраняется риск прогрессии заболевания печени, обусловленный сопутствующим стеатозом печени. Несмотря на значительный регресс фиброза печени, после достижения УВО сохраняется высокая распространенность и выраженность стеатоза печени.

2. Наличие стеатоза печени у больных ХГС спустя годы после достижения УВО, преобладание при тяжелом поражении печени (F3–F4) доли лиц с сопутствующей жировой инфильтрацией печени подчеркивают важность сочетанного длительного мониторинга фиброза и стеатоза печени.

3. Необходимы долгосрочные исследования для оценки истинной распространенности фиброза и стеатоза печени в отдаленном периоде с гистологической верификацией патологических изменений в печени у пациентов с риском прогрессии ХЗП, несмотря на успешно проведенную ПБТ.

4. В рутинной практике для одновременной оценки выраженности фиброза и стеатоза печени при мониторинге клинического статуса пациента с ХГС после достижения УВО в качестве скринингового исследования целесообразно применять фиброэластометрию с технологией CAPTM, позволяющую выявлять лиц с высокой вероятностью развития неблагоприятного исхода заболевания.

Литература / References

1. Van der Meer A.J., Veldt B.J., Feld J.J., Wedemeyer H., Dufour J.F., Lammert F., et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA*. 2012;308(24):2584–93. DOI: 10.1001/jama.2012.144878
2. Simmons B., Saleem J., Heath K., Cooke G.S., Hill A. Long-Term Treatment Outcomes of Patients Infected With Hepatitis C Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of the Survival Benefit of Achieving a Sustained Virological Response. *Clin Infect Dis*. 2015;61(5):730–40. DOI: 10.1093/cid/civ396
3. Ferreira V.L., Assis Jarek N.A., Tonin F.S., Borba H.H., Wiens A., Pontarolo R. Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):478–85. DOI: 10.1111/jcpt.12426
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European association for the study of the L. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018;69:461–511. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.026
5. Ghany M.G., Morgan T.R. AASLD-IDSА Hepatitis C Guidance Panel. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection 2020 Feb;71(2):686–721. DOI: 10.1002/hep.31060
6. Blonsky J.J., Harrison S.A. Review article: nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus – partners in crime. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(10):855–65. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03672.x
7. Singh S., Fujii L.L., Murad M.H., Wang Z., Asrani S.K., Ehman R.L., et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(12):1573–e89. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.034
8. Natarajan Y., Kramer J.R., Yu X., Li L., Thrift A.P., El-Serag H.B., et al. Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Patients With NAFLD and Normal Liver Enzymes. 2020;72(4):1242–52. DOI: 10.1002/hep.31157
9. Castéra L., Hézode C., Roudot-Thoraval F., Lonjon I., Zafrani E.S., Pawlotsky J.M., et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut*. 2004;53:420–4. DOI: 10.1136/gut.2002.009936
10. Tanaka A., Uegaki S., Kurihara H., Aida K., Mikami M., Nagashima I., et al. Hepatic steatosis as a possible risk factor for the development of hepatocellular carcinoma after eradication of hepatitis C virus with antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2007;13(39):5180–7. DOI: 10.3748/wjg.v13.i39.5180
11. Ji D., Chen G.F., Niu X.X., Zhang M., Wang C., Shao Q., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for occurrence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in chronic hepatitis C patients: A prospective four-years follow-up study. *Metabol Open*. 2021;10:100090. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100090
12. Regev A., Berho M., Jeffers L.J., Milikowski C., Molina E.G., Pyrsopoulos N.T., et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(10):2614–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.06038.x
13. Хронический гепатит С. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ, 2021 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/516_2 (актуально на 05.12.2022). [Chronic Hepatitis C. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, 2021 URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/516_2 (current as of 05.12.2022) (In Russ.)].
14. Kumar M., Rastogi A., Singh T., Behari C., Gupta E., Garg H., et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance? *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jul;28(7):1194–201. DOI: 10.1111/jgh.12134
15. Erman A., Sathya A., Nam A., Bielecki J.M., Feld J.J., Thein H.H., et al. Estimating chronic hepatitis C prognosis using transient elastography-based liver stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2018;25(5):502–13. DOI: 10.1111/jvh.12846
16. Wong V.W.S., Vergniol J., Wong G.L.H., Foucher J., Chan H.L.Y., le Bail B., et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. 2010;51:454–62. DOI: 10.1002/hep.23312
17. Karlas T., Petroff D., Garnov N., Böhm S., Tenckhoff H., Wittekind C., et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e91987. DOI: 10.1371/journal.pone.0091987
18. Karlas T., Petroff D., Sasso M., Fan J.G., Mi Y.Q., de Lédinghen V., et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J. Hepatol*. 2017;66(5):1022–30. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.022
19. Merat S., Sharifi A.H., Poustchi H., Hajiani E., Gharavi A., Karimi J., et al. Erratum to: SD1000: High Sustained Viral Response Rate in 1361 Patients With Hepatitis C Genotypes 1, 2, 3, and 4 Using a Low-cost Fixed-dose Combination Tablet of Generic Sofosbuvir and Daclatasvir: A Multicenter Phase III Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2021;73(1):172. DOI: 10.1093/cid/ciaa1768
20. Riazi K., Azhari H., Charette J.H., Underwood F.E., King J.A., Afshar E.E., et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(9):851–61. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0
21. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
22. Pearlman B.L., Traub N. Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;52(7):889–900. DOI: 10.1093/cid/cir076
23. Morisco F., Granata R., Stroffolini T., Guarino M., Donnarumma L., Gaeta L., et al. Sustained virological response: A milestone in the treatment of chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2013;19(18):2793–8. DOI: 10.3748/wjg.v19.i18.2793
24. Pietsch V., Deterding K., Attia D., Ringe K. I., Heidrich B., Cornberg M., et al. Long-term changes in liver elasticity in hepatitis C virus-infected patients with sustained virologic response after treatment with direct-acting antivirals. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(8):1188–98. DOI: 10.1177 / 2050640618786067
25. Facciorusso A., Del Prete V., Turco A., Buccino R.V., Nacchiero M.C., Muscatiello N. Long-term liver stiffness assessment in hepatitis C virus patients undergoing antiviral therapy: results from a 5-year cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(4):942–9. DOI: 10.1111/jgh.14008
26. Singh S., Facciorusso A., Loomba R., Falck-Ytter Y.T. Magnitude and kinetics of decrease in liver stiffness after anti-viral therapy in patients with chronic hepatitis C: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroen-*

- terol Hepatol.* 2018;16(1):27–38.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.04.038
27. *Cammà C., Di Bona D., Schepis F., Heathcote E.J., Zeuzem S., Pockros P.J., et al.* Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. 2004;39(2):333–42. DOI: 10.1002/hep.20073
 28. *Rockey D.C., Friedman S.L.* Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. *Gastroenterology.* 2021 Apr;160(5):1502–1520.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.065
 29. *Mandorfer M., Kozbial K., Schwabl P., Chromy D., Semmler G., St tiermayer A.F., et al.* Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Predict Hepatic Decomensation in Patients Who Achieved Sustained Virologic Response to Interferon-Free Therapy. 2020;71:1023–36.
 30. *Lens S., Baiges A., Alvarado-Tapias E., Llop E., Martinez J., Fortea J.I., et al.* Clinical outcome and hemodynamic changes following HCV eradication with oral antiviral therapy in patients with clinically significant portal hypertension. *J Hepatol.* 2020;73:1415–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.050
 31. *Persico M., Iolascon A.* Steatosis as a co-factor in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2010;16(10):1171–6. DOI: 10.3748/wjg.v16.i10.1171
 32. *Tada T., Kumada T., Toyoda H., Sone Y., Takeshima K., Ogawa S., et al.* Viral eradication reduces both liver stiffness and steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection who received direct-acting anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):1012–22. DOI: 10.1111/apt.14554
 33. *Shimizu K., Soroida Y., Sato M., Hikita H., Kobayashi T., Endo M., et al.* Eradication of hepatitis C virus is associated with the attenuation of steatosis as evaluated using a controlled attenuation parameter. *Sci Rep.* 2018;8(1):7845. DOI: 10.1038/s41598-018-26293-9
 34. *Kobayashi N., Iijima H., Tada T., Kumada T., Yoshida M., Aoki T., et al.* Changes in liver stiffness and steatosis among patients with hepatitis C virus infection who received direct-acting antiviral therapy and achieved sustained virological response. *Eur. J Gastroenterol. Hepatol.* 2018;30(5):546–51. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001106
 35. *Sadeghi A., Amiri R., Akbarpour E., Mirminachi B., Sharifi A.H., Merat S.* Changes in liver steatosis as well as liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after successful direct-acting antiviral therapy. *Int J Clin Pract.* 2021;75(6):e14145. DOI: 10.1111/ijcp.14145
 36. *Soliman H., Ziada D., Hamisa M., Badawi R., Hashwash N., Salama M., et al.* The Effect of HCV Eradication after Direct-Acting Antiviral Agents on Hepatic Steatosis: A Prospective Observational Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2022;22(1):100–7. DOI: 10.2174/1871530321666210125125500
 37. *Chuaypen N., Siripongsakun S., Hiranrat P., Tanpowpong N., Avihingsanon A., Tangkijvanich P.* Improvement of liver fibrosis, but not steatosis, after HCV eradication as assessment by MR-based imaging: Role of metabolic derangement and host genetic variants. *PLoS One.* 2022;17(6):e0269641. DOI: 10.1371/journal.pone.0269641
 38. *Trifan A., Stratina E., Rotaru A., Stafie R., Zenoivia S., Nastasa R., et al.* Changes in Liver Steatosis Using Controlled Attenuation Parameter among Patients with Chronic Hepatitis C Infection Treated with Direct-Acting Antivirals Therapy Who Achieved Sustained Virological Response. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(3):702. DOI: 10.3390/diagnostics12030702

Сведения об авторах

Дудина Кристина Рубеновна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: dudinagr@mail.ru;
 127473, г. Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3901-3138>

Белый Петр Алексеевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры протектики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: pbely@promo-med.ru;
 127473, г. Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>

Маев Игорь Вениаминович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, первый проректор ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: proped@mail.ru;
 127473, г. Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Сафиуллина Наиля Ханифовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: safiullina06@mail.ru;
 127473, г. Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8522-4449>

Information about the authors

Kristina R. Dudina* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (A.I. Evdokimov University).
 Contact information: dudinagr@mail.ru;
 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3901-3138>

Petr A. Belyy — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Introduction to Internal Diseases and Gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (A.I. Evdokimov University).
 Contact information: pbely@promo-med.ru;
 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5998-4874>

Igor V. Maev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. sci. (Med.), Professor, Prorektor, Moscow State University of Medicine and Dentistry (A.I. Evdokimov University).
 Contact information: proped@mail.ru;
 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Naila Kh. Safiullina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Moscow State University of Medicine and Dentistry (A.I. Evdokimov University).
 Contact information: safiullina06@mail.ru;
 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8522-4449>

Климова Елена Анатольевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: elena_klimova@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Деделгатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

Шутько Светлана Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: svetadindyayeva@yandex.ru;
127473, г. Москва, ул. Деделгатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4670-5818>

Знойко Ольга Олеговна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olgaznoyko@yandex.ru;
127473, г. Москва, ул. Деделгатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

Ющук Николай Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, президент ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: prof.uyshuk@gmail.com;
127473, г. Москва, ул. Деделгатская, 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

Elena A. Klimova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: elena_klimova@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4319-8144>

Svetlana A. Shutko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: svetadindyayeva@yandex.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4670-5818>

Olga O. Znoyko — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor; Professor, Department of Infectious Diseases and Epidemiology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: olgaznoyko@yandex.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4965-596X>

Nikolay D. Yushchuk — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, President of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: prof.uyshuk@gmail.com;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1928-4747>

Поступила: 10.09.2022 Принята: 25.09.2022 Опубликовано: 15.10.2022
Submitted: 10.09.2022 Accepted: 25.09.2022 Published: 15.10.2022

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author