

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-87-94>
УДК: 616.5-005-02:616.36-002:[616.98:578.828NIV]-06

Встречаемость, факторы риска, тяжесть клинических проявлений васкулита кожи у пациентов с вирусом гепатита С и вирусом гепатита С/ВИЧ-инфекцией

Н.В. Дунаева^{1, 2}, С.Ю. Романова³, И.А. Дубина¹, С.В. Лапин¹,
В.В. Рассохин^{1, 5}, Д.А. Гусев^{2, 4}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, 197341, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

³ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Российская Федерация, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 179

⁴ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, 195067, Российская Федерация, Санкт-Петербург, пр. Пискаревский, 49

⁵ Институт экспериментальной медицины, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

Аннотация

Вирусы гепатита С (ВГС) и иммунодефицита человека (ВИЧ) способны выступить в качестве агентов, запускающих развитие васкулита.

Цель работы: изучить встречаемость, факторы риска и тяжесть клинических проявлений васкулита кожи у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы. Обследован 331 пациент (254 – с ВГС- и 77 – с ВГС/ВИЧ-инфекцией), направленные в специализированный гепатологический Центр для противовирусной терапии ВГС-инфекции.

Результаты. Васкулит с поражением кожи выявлен в 21% (95% ДИ 17–25%) случаев, $n = 69/331$: среди инфицированных ВГС – в 20% (95% ДИ 15–25%), среди ко-инфицированных – в 25% случаев (95% ДИ 16–35%), $\chi^2 = 0,892$; $p = 0,345$. У большинства больных с васкулитами, инфицированных ВГС, была выявлена криоглобулинемия (94%, $n = 47/50$), в то время как у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией с явлениями васкулита криоглобулинемия была отмечена в 63% случаев ($n = 12/19$), $\chi^2 = 10,568$; $p = 0,001$. Логистический регрессионный анализ показал, что предикторами васкулита были криоглобулинемия (ОШ = 6,928; 95% ДИ 3,245–14,790; $p < 0,001$), цирроз печени (ОШ = 2,015; 95% ДИ 1,062–3,824; $p = 0,032$), длительность течения ВГС-инфекции (ОШ = 1,057; 95% ДИ 1,021–1,094; $p = 0,002$), возраст (ОШ = 1,029; 95% ДИ 1,002–1,057; $p = 0,033$), повышение аланинаминотрансферазы (ОШ = 0,433; 95% ДИ 0,229–0,820; $p = 0,010$) при коррекции модели по полу, наличию ВИЧ-инфекции, повышению билирубина. Константа уравнения регрессии $-4,398$ ($p < 0,001$). Интенсивность кожных высыпаний была сопоставима у пациентов с ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией ($\chi^2 = 6,741$; $p = 0,081$) и имела высокую корреляцию с криокритом как у больных с ВГС-инфекцией ($r = 0,788$; $p < 0,001$), так и у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией ($r = 0,909$; $p = 0,001$).

Заключение. Среди больных ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекцией в 20–25% случаев выявляются кожные проявления васкулита. Основным фактором риска развития васкулита является криоглобулинемия. Интенсивность клинических проявлений тесно связана с количеством криоглобулинов в сыворотке крови.

Ключевые слова:	васкулит, криоглобулинемия, вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	исследование не имело финансовой поддержки.
Соответствие принципам этики:	все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций.

Дунаева Наталья Викторовна, e-mail: nvch@mail.ru.

Для цитирования:

Дунаева Н.В., Романова С.Ю., Дубина И.А., Лапин С.В., Рассохин В.В., Гусев Д.А. Встречаемость, факторы риска, тяжесть клинических проявлений васкулита кожи у пациентов с вирусом гепатита С и вирусом гепатита С/ВИЧ-инфекцией. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2022;37(4):87–94. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-87-94>.

Incidence, risk factors, and severity of clinical manifestations of skin vasculitis in patients with HCV- and HCV/HIV-infection

Natalia V. Dunaeva^{1,2}, Svetlana Yu. Romanova³, Irina A. Dubina¹,
Sergey V. Lapin¹, Vadim V. Rassokhin^{1,5}, Denis A. Gusev^{2,4}

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
6/8 Lev Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre,
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

³ Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases,
179, Obvodny kannal emb., Saint Petersburg, 190103, Russian Federation

⁴ S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital,
49, Piskarevskiy ave., Saint Petersburg, 195067, Russian Federation

⁵ Institute of Experimental Medicine,
12, Akademik Pavlov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Abstract

Introduction. Several viruses including hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) can induce vasculitis. **Aim.** We aimed to study the incidence, risk factors, and severity of skin vasculitis in patients with HCV and HCV/HIV co-infection.

Patients and Methods. The study group included 331 patients (254 patients with HCV and 77 patients with HCV/HIV co-infection) referred to a specialized hepatology center for antiviral therapy of HCV infection.

Results. Skin vasculitis was found in 21% (95% CI: 17–25%) of cases, $n = 69/331$. Skin vasculitis was observed in 20% of patients infected with HCV (95% CI: 15–25%) and in 25% of HIV/HCV co-infected patients (95% CI: 16–35%), $\chi^2 = 0.892$, $p = 0.345$. Most patients with vasculitis infected with HCV had cryoglobulinemia (94%, $n = 47/50$), meanwhile, in HIV/HCV co-infected patients, cryoglobulinemia was found in 63% cases ($n = 12/19$), $\chi^2 = 10.568$, $p = 0.001$. Multiple regression analysis showed that skin vasculitis was related with cryoglobulinemia (OR = 6.928, 95% CI: 3.245–14.790, $p < 0.001$), liver cirrhosis (OR = 2.015, 95% CI: 1.062–3.824, $p = 0.032$), duration of overt HCV infection (OR = 1.057, 95% CI: 1.021–1.094, $p = 0.002$), patients age (OR = 1.029, 95% CI: 1.002–1.057, $p = 0.033$) and inversely related with plasma alanine transaminase (OR 0.433, 95% CI: 0.229–0.820, $p = 0.010$). The statistical model was normalized for gender, HIV-positivity and bilirubin levels, and regression equation constant was 4.398 ($p < 0.001$). The intensity of skin rashes was comparable in HCV infected and HCV/HIV co-infected patients ($\chi^2 = 6.741$, $p = 0.081$), and was highly correlated with cryoglobulin levels both in HCV infected ($r = 0.788$, $p < 0.001$), and HCV/HIV co-infected patients ($r = 0.909$, $p = 0.001$).

Conclusion. Skin vasculitis was found in 20–25% of cases among patients with HCV infection and HCV/HIV co-infection. Cryoglobulinemia was the main factor associated with skin vasculitis, and severity of skin lesions was closely related with cryoglobulin levels.

Keywords:	skin vasculitis, cryoglobulinemia, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	the study had no financial support.
Adherence to ethical standards:	all stages of the research corresponded to the legislation of the Russian Federation, international ethical standards and regulatory documents of research organizations.
For citation:	Dunaeva N.V., Romanova S.Yu., Dubina I.A., Lapin S.V., Rassokhin V.V., Gusev D.A. Incidence, risk factors, and severity of clinical manifestations of skin vasculitis in patients with HCV- and HCV/HIV-infection. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2022;37(4):87–94. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2022-37-4-87-94 .

Введение

Васкулит является патологическим процессом, в основе которого лежит воспаление стенок кровеносных сосудов [1]. Вирус гепатита С (ВГС) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) рассматриваются в качестве этиологических агентов, способных запустить развитие васкулита. Поражение кожи в виде пальпируемых высыпаний с разной интенсивностью – наиболее часто регистрируемое проявление васкулита у инфицированных ВГС. Частота регистрации кожного васкулита у больных ВГС-инфекцией до настоящего времени плохо изучена и колеблется от 2 до 28% [2–6]. В основном васкулит кожи связывают с предварительно развившейся ВГС-ассоциированной криоглобулинемией. Показано, что у больных хроническим гепатитом С и криоглобулинемией частота геморрагических высыпаний может достигать 43–68% [7, 8], а при диагностированном криоглобулинемическом системном васкулите, наряду с другими симптомами, кожные геморрагические высыпания диагностируются у 83–86% пациентов [7, 9, 10]. Вклад вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в развитие васкулитов у ко-инфицированных пациентов требует уточнения, поскольку единичные опубликованные к настоящему моменту исследования разнородны и противоречивы [4, 6].

Цель исследования: изучить встречаемость, факторы риска и тяжесть клинических проявлений васкулита кожи у больных ВГС- и ВГС/ВИЧ- инфекцией.

Материал и методы

Проведено выборочное нерандомизированное исследование с включением 331 пациента (254 – с ВГС- и 77 – с ВГС/ВИЧ-инфекцией), направленных в гепатологическое отделение Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Санкт-Петербурга для этиотропного лечения хронического гепатита С.

Критериями включения были: отсутствие на момент включения серологических маркеров вирусных гепатитов В и Д (HBsAg, HBcorAb, HDVAb), верифицированных аутоиммунных или онкологических заболеваний, текущих оппортунистических заболеваний, злоупотребления алкоголем, отсутствие в прошлом противовирусной терапии хронического гепатита С.

Аналізу подлежали возраст пациента на момент включения в исследование, половая принадлежность, предположительный срок инфицирования, генотипическая структура ВГС-инфекции, количество ВГС в мл плазмы (вирусная нагрузка), наличие цирротической трансформации печени, наличие криоглобулинемии и уровень криокрита (отношения объема криопреципитата к общему объему сыворотки), наличие ВИЧ-инфекции, стадия и фаза ВИЧ-инфекции по принятой в Российской Федерации классификации [11], показатели аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и билирубина, наличие и выраженность кожных геморрагических высыпаний, наличие артралгий, периферической полиневропатии, синдрома Рейно и ксерофтальмии.

Наличие и интенсивность геморрагических высыпаний оценивали в баллах: 0 баллов – отсутствие геморрагических высыпаний, 1 балл – наличие менее 10 геморрагических элементов, 2 балла – более 10 элементов на нижних конечностях, 3 балла – распространенные геморрагические высыпания с выходом за пределы нижних конечностей, 4 балла – язвенно-некротические изменения кожи. Наличие артралгий в течение последнего месяца до включения в исследование фиксировали на основа-

нии жалоб пациента, наличие полиневропатии диагностировали на основании жалоб и осмотра невролога, синдром Рейно на основании жалоб и холодной пробы, ксерофтальмию – на основании жалоб, осмотра офтальмолога и проведения теста Ширмера без предварительной анестезии.

Маркеры вирусных гепатитов (HCVAb, HBsAg, HBcorAb, HDVAb) определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор», Россия), исследование рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС в плазме крови проводили методом качественной и количественной полимеразно-цепной реакции с последующей верификацией генотипа вируса («Амплиценс», Россия), исследование РНК ВИЧ типа 1 в плазме крови – методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией («Амплиценс® ВИЧ-Монитор-FRT», Россия), стадию фиброза печени оценивали по Metavir (методом чрескожной биопсии печени или фиброзэластографии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция)). Криоглобулины определяли полуквантитетным визуальным методом, оптимизированным для условий клинико-диагностических лабораторий [12].

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций.

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета SPSS 26.0. Проверку распределения количественных переменных на нормальность проводили при помощи теста Колмогорова – Смирнова, при необходимости с поправкой Лиллефорса, а также теста Шапиро – Уилка. В связи с тем, что распределения отличались от нормального, количественные показатели представлены медианами (Me), межквартильными промежутками $Me [Q_{25}; Q_{75}]$, минимаксными диапазонами. Качественные показатели представлены абсолютной и относительной (в %) частотами встречаемости. Доверительные интервалы рассчитывали по методу Уилсона. Анализ качественных переменных проводили с использованием χ^2 -критерия Пирсона. Сравнение количественных показателей в независимых группах пациентов осуществляли по критерию Манна – Уитни. Для определения силы и направления связи количественных показателей использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Для выявления предикторов развития васкулита кожи применяли множественный логистический регрессионный анализ с пошаговым включением показателей в модель. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты исследования

В обследованной группе пациентов васкулит с поражением кожи встречался в 21% (95% ДИ 17–25%) случаев, $n = 69/331$: среди инфицированных ВГС – в 20% (95% ДИ 15–25%), $n = 50/254$; среди ко-инфицированных – в 25% (95% ДИ 16–35%), $n = 19/77$, $\chi^2 = 0,892$; $p = 0,345$. Практически у всех больных ВГС-инфекцией с наличием кожных геморрагических высыпаний была выявлена криоглобулинемия (94%, $n = 47/50$), в то время как у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией с явлениями васкулита криоглобулинемия определялась значимо реже – в 63% ($n = 12/19$), $\chi^2 = 10,568$; $p = 0,001$.

Сравнительный анализ демографических данных показал, что пациенты с внешними проявлениями васкулита были старше, чем пациенты без проявлений васкулита

(50 [41; 60] против 42 [34; 52] лет, $U = 12288,5$; $z = 4,596$; $p < 0,001$), среди них чаще встречались представительницы женского пола (63 против 50%, $\chi^2 = 3,931$; $p = 0,047$), медиана длительности инфицирования ВГС у пациентов с васкулитом была в 2 раза больше (16 [8; 21] против 7 [3; 15] лет, $U = 12402,5$; $z = 4,762$; $p < 0,001$). Пациенты с васкулитом чаще были инфицированы 1 и 2 генотипами, среди них больший процент пациентов достиг стадии цирроза печени, чаще фиксировалась криоглобулинемия (а также ее более высокие уровни). Пациенты не различались по основным биохимическим показателям (АЛАТ, билирубин) и наличию, стадии и фазе ВИЧ-инфекции. Общая клиническая характеристика пациентов с кожными проявлениями васкулита (группа 1) и без них (группа 2) представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика пациентов ($n = 331$)
Table 1. General clinical characteristics of patients ($n = 331$)

Показатели Parameters	Группа 1, Group 1, $n = 69$	Группа 2, Group 2, $n = 262$	Данные статистики Statistics data
Генотип ВГС ($n = 228$), n (%): HCV genotype ($n = 228$), n (%):			
1	37 (68)	97 (56)	$\chi^2 = 6,920$, $p = 0,031$
2	8 (15)	16 (9)	
3	9 (17)	61 (35)	
Количество ВГС в мл плазмы (вирусная нагрузка), МЕ/мл, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ HCV viral load, IU/mL, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ Мин-макс Min-max	$5,5 \cdot 10^5$ [$5,9 \cdot 10^4$; $1,7 \cdot 10^6$] $4036-5,4 \cdot 10^6$	$7,4 \cdot 10^5$ [$2,2 \cdot 10^5$; $2,0 \cdot 10^6$] 249– $3,8 \cdot 10^7$	$U = 1855,0$ $z = -0,879$ $p = 0,380$
Цирроз печени, n (%) Cirrhosis, n (%)	31 (45)	55 (21)	$\chi^2 = 16,270$, $p < 0,001$
Криоглобулинемия, n (%) Cryoglobulinemia, n (%)	59 (86)	108 (41)	$\chi^2 = 42,850$, $p < 0,001$
Уровень криокрита ($n = 167$), n (%) Cryocrit level ($n = 167$), n (%)			$\chi^2 = 21,111$, $p < 0,001$
1-4%	16 (27)	58 (54)	
5-9%	13 (22)	31 (29)	
$\geq 10\%$	30 (51)	19 (17)	
Наличие ВИЧ-инфекции, n (%) HIV infection, n (%)	19 (28)	58 (22)	$\chi^2 = 0,892$, $p = 0,345$
Стадии ВИЧ-инфекции, n (%) Stages of HIV infection, n (%)			$\chi^2 = 1,172$, $p = 0,619$
3	1 (5)	1 (1)	
4а	12 (63)	30 (52)	
4б	2 (11)	9 (16)	
4в	4 (21)	18 (31)	
Фаза прогрессирования ВИЧ-инфекции, n (%) The phases of HIV progression, n (%)	2 (11)	15 (26)	$\chi^2 = 1,957$, $p = 0,162$
ВААРТ, n (%) HAART, n (%)	16 (84)	50 (86)	$\chi^2 = 0,047$, $p = 0,829$
АЛАТ, МЕ/мл, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ ALAT, IU/mL, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ Мин-макс Min-max	41 [26;76]	51 [25;93]	$U = 8042,0$ $z = -1,409$ $p = 0,159$
Повышение АЛАТ, n (%) Increase in ALAT, n (%)	36 (52)	154 (59)	$\chi^2 = 1,042$, $p = 0,307$
Билирубин, мкмоль/л, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ Мин-макс Min-max	13 [8;21]	12 [9;18]	$U = 9389,0$ $z = 0,496$ $p = 0,620$

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	Группа 1, Group 1, $n = 69$	Группа 2, Group 2, $n = 262$	Данные статистики Statistics data
Повышение билирубина, n (%) Increase in bilirubin, n (%)	16 (23)	48 (18)	$\chi^2 = 0,830$, $p = 0,362$

Примечание: ВГС – вирус гепатита С, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия, АЛАТ – аланинаминотрансфераза.

Note: HCV – hepatitis C virus, HIV – human immunodeficiency virus, HAART – highly active antiretroviral therapy, ALAT – alanine aminotransferase.

Логистический регрессионный анализ показал, что независимыми предикторами наличия кожных проявлений васкулита были: развившаяся криоглобулинемия (ОШ = 6,928; 95% ДИ 3,245–14,790; $p < 0,001$), наличие цирротической трансформации печени (ОШ = 2,015; 95% ДИ 1,062–3,824; $p = 0,032$), длительность течения ВГС-инфекции (ОШ = 1,057; 95% ДИ 1,021–1,094; $p = 0,002$), возраст (ОШ = 1,029; 95% ДИ 1,002–1,057; $p = 0,033$), повышение АЛАТ (ОШ = 0,433; 95% ДИ 0,229–0,820; $p = 0,010$) при коррекции модели по полу, наличию ВИЧ-инфекции, повышению билирубина. Константа уравнения регрессии $-4,398$ ($p < 0,001$). Модель объяснила 33,2% (Nagelkerke R^2) дисперсии в развитии кожных проявлений васкулита и корректно классифицировала 80,9% случаев.

Высыпания локализовались в основном на коже нижних конечностей, усиливались после переохлаждения, длительного нахождения на ногах, физической нагрузки, авиаперелетов. В большинстве случаев (60%) дебютом высыпаний было появление единичных спонтанно разрешавшихся геморрагических элементов, которым пациенты не придавали значения. В последующем интенсивность поражения кожи увеличивалась, частота появления высыпаний нарастала, высыпания начинали оставлять за собой гиперпигментацию.

Пациенты с хронической ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекциями значимо не различались по интенсивности кожных проявлений васкулита (табл. 2).

Таблица 2. Интенсивность кожных проявлений геморрагического васкулита в различных группах больных ($n = 69$)

Table 2. Intensity of cutaneous manifestations of hemorrhagic vasculitis in various groups of patients ($n = 69$)

Интенсивность высыпаний Rash intensity	ВГС ($n = 50$) HCV ($n = 50$)	ВГС/ВИЧ ($n = 19$) HCV/HIV ($n = 19$)	Данные статистики Statistics data
Менее 10 элементов на нижних конечностях, n (%) Less than 10 elements on the legs, n (%)	11 (22)	10 (53)	$\chi^2 = 6,741$, $p = 0,081$
Более 10 элементов в пределах нижних конечностей, n (%) More than 10 elements on the legs, n (%)	22 (44)	6 (31)	
Распространённые высыпания, n (%) Rash on the legs and outside the legs, n (%)	14 (28)	3 (16)	
Наличие язв, n (%) Ulcers, n (%)	3 (6)	0	

Интенсивность кожных высыпаний, по данным корреляционного анализа Спирмена, имела высокую связь с наличием и количеством криоглобулинов (криокритом) как у больных с ВГС-инфекцией ($r = 0,788$; $p < 0,001$), так и у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией ($r = 0,909$; $p = 0,001$).

Биопсия кожи была выполнена 10 пациентам с криоглобулинемией. Светооптическое исследование во всех случаях показало альтеративно-экссудативный геморрагический васкулит с преимущественным поражением сосудов артериального и капиллярного типа в виде десквамации эндотелия, разрыхления и нарушения целостности стенок, с разной степени распространенности лейкоцитарной (нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты) инфильтрацией стенок и отеком окружающей клетчатки, деструкции отдельных измененных сосудов, в некоторых случаях с разной степенью пролиферации эндотелия. Изменения преимущественно располагались в дерме, в более тяжелых случаях также в подлежащей жировой клетчатке. Придатки кожи (сальная и потовые железы), как правило, изменению не подвергались.

Кожные высыпания часто сочетались с наличием у пациентов других внепеченочных проявлений ВГС: с артралгиями – в 73%, полиневропатией – в 39%, синдромом Рейно – в 15%, ксерофтальмией – в 10% случаев. Все вышеуказанные проявления у пациентов без кожных проявлений васкулита встречались значимо реже: слабость – в 61% ($\chi^2 = 35,455$; $p < 0,001$), снижение работоспособности – в 37% ($\chi^2 = 53,878$; $p < 0,001$), артралгии – в 35% ($\chi^2 = 31,798$; $p < 0,001$), полиневропатия – в 8% ($\chi^2 = 44,473$; $p < 0,001$), синдром Рейно – в 2% ($\chi^2 = 22,668$; $p < 0,001$), ксерофтальмия – в 3% ($\chi^2 = 5,345$; $p = 0,021$) случаев.

Обсуждение

Проведенное исследование показало высокую частоту развития васкулита с поражением кожных покровов как у пациентов с ВГС-инфекцией – 20% (95% ДИ 15–25%), так и у ко-инфицированных пациентов – 25% (95% ДИ 16–35%), $p = 0,345$. Согласно данным литературы, кожные проявления васкулита встречаются у 2–28% больных хроническим гепатитом С [2–6] и у 1–10% ко-инфицированных [4, 6]. Мы формировали выборку в специализированном Центре из пациентов, направленных для решения вопроса о противовирусной терапии хронической ВГС-инфекции, что теоретически могло несколько завысить результат в сравнении с генеральной популяцией инфицированных ВГС и ВГС/ВИЧ в регионе, но в концентрированном виде подчеркнуть важность изучаемой проблемы.

Среди обследованных нами больных ВГС-инфекцией с кожными проявлениями васкулита в 94% случаев была выявлена криоглобулинемия, среди ко-инфицированных – в 63% случаев. Криоглобулинемия – патологическое состояние, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, выпадающие в осадок при снижении температуры менее 37 °С [13]. Более 70% случаев развившейся криоглобулинемии связывают с наличием в организме ВГС [10]. Синтез криоглобулинов у больных хроническим гепатитом С в настоящее время объясняют возможностью ВГС связываться, проникать и персистировать в В-лимфоцитах [14, 15], а также с повышением продукции фактора активации В-лимфоцитов [16, 17]. Криоглобулинемия классифицируется на три типа (I, II

и III) в зависимости от состава иммуноглобулинов: I тип является моноклональным и не характерен для вирусных инфекций, II тип состоит из поли- и моноклональных иммуноглобулинов, III тип – только из поликлональных иммуноглобулинов [18]. Хронический гепатит С сопровождается развитием II или III типов криоглобулинемии [10, 19, 20]. Криоглобулинемические иммунные комплексы способны связываться с C1q рецепторами на эндотелиоцитах сосудов за счет предварительного связывания с их лигандом – C1q белком сыворотки или за счет содержащегося в составе криопреципитата ядерного протеина ВГС (ядерный протеин ВГС тропен к C1q рецепторам) и запускать каскад иммунновоспалительных реакций [21, 22]. Наиболее часто при морфологических исследованиях биоптатов кожных покровов у больных с хроническим гепатитом С регистрируют именно криоглобулинемический васкулит, реже узелковый периартериит [23].

Основным фактором риска развития кожных проявлений васкулита у наших пациентов была криоглобулинемия (ОШ = 6,928; 95% ДИ 3,245–14,790; $p < 0,001$), что вполне закономерно с учетом вышесказанного. Остальные факторы риска (длительность течения ВГС-инфекции, наличие цирроза, возраст) имели меньшую величину эффекта. Ко-инфицирование ВИЧ в нашем исследовании не было фактором риска увеличения частоты развития васкулита у больных ВГС-инфекцией. Ранее M. Ramos-Casals и соавт. высказывали предположение, что ВИЧ-инфекция может даже ослаблять клиническое и иммунологическое проявление криоглобулинемии у части пациентов, не имеющих высокой вирусной нагрузки для обоих вирусов [6]. Корреляционная связь между количеством криоглобулинов в сыворотке крови и интенсивностью высыпаний, выявленная в проведенном исследовании, представляется закономерной – чем больше криоглобулинов в кровотоке, тем больше их связывается с сосудистой стенкой, и тем интенсивнее становится воспалительная реакция. В более ранних исследованиях уровень криокрита был связан с развитием жизнеугрожающих проявлений васкулита [6] и расценен как фактор риска наступления летального исхода во времени [8].

Светооптическое исследование биоптатов части пациентов, включенных в исследование, выявило альтеративно-экссудативный геморрагический васкулит разной степени выраженности. Выявленные повреждения были типичны для криоглобулинемического васкулита. Нужно отметить, что гистологические признаки повреждения кожных покровов при ВГС-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите сходны с наблюдаемыми при идиопатическом криоглобулинемическом васкулите [9].

Кожные проявления васкулита у наших пациентов часто сопровождалось обнаружением других внепеченочных проявлений ВГС-инфекции, что объясняется общими патогенетическими моментами и требует дальнейшего изучения и динамического наблюдения пациентов с внепеченочными манифестациями ВГС- и ВГС/ВИЧ-инфекции, назначения противовирусной терапии гепатита С и антиретровирусной терапии ВИЧ.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что среди пациентов, направляемых для решения вопроса о терапии ВГС-инфекции в специализированный гепатологический центр, кожные

проявления васкулита регистрируются с высокой частотой: 20% (95% ДИ 15–25%) – среди инфицированных только ВГС и 25% (95% ДИ 16–35%) – среди ко-инфицированных ВГС/ВИЧ. Основным фактором риска развития васкулита кожи является криоглобулинемия (ОШ = 6,928; 95% ДИ 3,245–14,790; $p < 0,001$), в меньшей степени – наличие цирротической трансформации печени (ОШ = 2,015; 95% ДИ 1,062–3,824; $p = 0,032$), длительность течения ВГС-инфекции (ОШ = 1,057; 95%

ДИ 1,021–1,094; $p = 0,002$), возраст (ОШ = 1,029; 95% ДИ 1,002–1,057; $p = 0,033$), обратно связано повышение АЛПТ (ОШ = 0,433; 95% ДИ 0,229–0,820; $p = 0,010$). Интенсивность кожных высыпаний не различается у инфицированных ВГС и ВГС/ВИЧ, но имеет высокую корреляцию с наличием и количеством криоглобулинов (криокритом) как у больных с ВГС-инфекцией ($r = 0,788$; $p < 0,001$), так и у больных ВГС/ВИЧ-инфекцией ($r = 0,909$; $p = 0,001$).

Литература

1. Беляева И.Б., Зоткин Е.Г., Лиля А.М., Мазуров В.И., Онущенко И.А. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей. М.: Медицинская книга; 2011:248.
2. Karlsberg P.L., Lee W.M., Casey D.L., Cockerell C.J., Cruz P.D. Jr. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch. Dermatol.* 1995;131(10):1119–1123.
3. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P., Charlotte F., Olivi M., Piette J.C. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2204–2212. DOI: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2204::AID-ANR24>3.0.CO;2-D.
4. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., Cohen P., Louri I., Loustaud-Ratti V. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(1):47–56. DOI: 10.1097/00005792-200001000-00005.
5. Stefanova-Petrova D.V., Tzvetanska A.H., Naumova E.J., Mihailova A.P., Hadjiev E.A., Dikova R.P. et al. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients. *World J. Gastroenterol.* 2007;13(48):6518–6528. DOI: 10.3748/wjg.v13.i48.6518.
6. Ramos-Casals M., Forns X., Brito-Zerón P., Vargas A., Ruiz M., Laguno M. et al. Cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection. *J. Viral Hepat.* 2007;14(10):736–742. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00866.x.
7. Aguiar M.F., Faria-Janes A.L., Garcia-Brandes G.I., Takemi-Emori C., Ferraz M.L.G., Andrade L.E.C. et al. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients. *Ann. Hepatol.* 2019;18(5):685–692. DOI: 10.1016/j.aohp.2019.04.010.
8. Della Rossa A., Tavoni A., D'Ascanio A., Catarsi E., Marchi F., Bencivelli W. et al. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinemia: the impact of hepatitis C virus. *Scand. J. Rheumatol.* 2010;39(2):167–170. DOI: 10.3109/03009740903313639.
9. Terrier B., Sène D., Dechartres A., Saadoun D., Ortonne N., Rouvier P. et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C virus infection with and without detectable mixed cryoglobulinemia. *J. Rheumatol.* 2011;38(1):104–110. DOI: 10.3899/jrheum.100191.
10. Dammacco F., Lauletta G., Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. *Clin. Exp. Med.* 2022;1–18. DOI: 10.1007/s10238-022-00808-1.
11. Клинические рекомендации. ВИЧ-инфекция у взрослых. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/79_1
12. Неустроева Ю.А., Тихомирова Т.А., Дунаева Н.В., Лапин С.В., Тольян А.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории.

Клиническая лабораторная диагностика. 2007;(1):37–41.

13. Константинова Н.А. Криоглобулины и патология. М.: Медицина; 1999:176.
14. Muratori L., Gibellini D., Lenzi M., Cataleta M., Muratori P., Morelli M.C. et al. Quantification of hepatitis C virus-infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood.* 1996;88(7):2768–2774.
15. Bernardin F., Tobler L., Walsh I., Williams J.D., Busch M., Delwart E. Clearance of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood mononuclear cells of blood donors who spontaneously or therapeutically control their plasma viremia. *Hepatology.* 2008;47(5):1446–1452. DOI: 10.1002/hep.22184.
16. Toubi E., Gordon S., Kessel A., Rosner I., Rozenbaum M., Shoenfeld Y. et al. Elevated serum B-Lymphocyte activating factor (BAFF) in chronic hepatitis C virus infection: association with autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2006;27(2):134–139. DOI: 10.1016/j.jaut.2006.07.005.
17. Liao T.L., Chen Y.M., Hsieh S.L., Tang K.T., Chen D.Y., Yang Y.Y. et al. Hepatitis C Virus-Induced Exosomal MicroRNAs and Toll-Like Receptor 7 Polymorphism Regulate B-Cell Activating Factor. *mBio.* 2021;12(6):e0276421. DOI: 10.1128/mBio.02764-21.
18. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F., Klein M., Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am. J. Med.* 1974;57(5):775–788. DOI: 10.1016/0002-9343(74)90852-3.
19. Minopetrou M., Hadziyannis E., Deutsch M., Tampaki M., Georgiadou A., Dimopoulou E. et al. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013;20(5):698–703. DOI: 10.1128/0014-8172.12.5.698-703.
20. Дунаева Н.В., Мазинг А.В., Лапин С.В., Гусев Д.А. Частота регистрации смешанной криоглобулинемии и ее значение в развитии внепеченочных проявлений при хроническом гепатите С и при коинфекции хронический гепатит С/ВИЧ-инфекция. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2022;11(2):69–76. DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-2-69-76.
21. Sansonno D., Tucci F.A., Ghebrehiwet B., Lauletta G., Peerschke E.I., Conteduca V. et al. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. *J. Immunol.* 2009;183(9):6013–6020. DOI: 10.4049/jimmunol.0902038.
22. Sansonno D., Carbone A., De Re V., Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):572–578. DOI: 10.1093/rheumatology/kel425.
23. Saadoun D., Terrier B., Semoun O., Sene D., Maisonobe T., Musset L. et al. Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(3):427–435. DOI: 10.1002/acr.20381.
24. Ramos-Casals M., Robles A., Brito-Zerón P., Nardi N., Nicolás J.M., Forns X. et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2006;36(3):189–196. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.005.

References

1. Belyaeva I.B., Zotkin E.G., Lila A.M., Mazurov V.I., Onushchenko I.A. Karlsberg P.L., Lee W.M., Casey D.L., Cockerell C.J., Cruz P.D. Jr. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch. Dermatol.* 1995;131(10):1119–1123.
2. Karlsberg P.L., Lee W.M., Casey D.L., Cockerell C.J., Cruz P.D. Jr. Cutaneous vasculitis and rheumatoid factor positivity as presenting signs of hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia. *Arch. Dermatol.* 1995;131(10):1119–1123.
3. Cacoub P., Poynard T., Ghillani P., Charlotte F., Olivi M., Piette J.C. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC

Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum.* 1999;42(10):2204–2212. DOI: 10.1002/1529-0131(199910)42:10<2204::AID-ANR24>3.0.CO;2-D.

4. Cacoub P., Renou C., Rosenthal E., Cohen P., Louri I., Loustaud-Ratti V. et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(1):47–56. DOI: 10.1097/00005792-200001000-00005.
5. Stefanova-Petrova D.V., Tzvetanska A.H., Naumova E.J., Mihailova A.P., Hadjiev E.A., Dikova R.P. et al. Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobuli-

- nemia in Bulgarian patients. *World J. Gastroenterol.* 2007;13(48):6518–6528. DOI: 10.3748/wjg.v13.i48.6518.
6. Ramos-Casals M., Forns X., Brito-Zerón P., Vargas A., Ruiz M., Laguno M. et al. Cryoglobulinaemia associated with hepatitis C virus: influence of HCV genotypes, HCV-RNA viraemia and HIV coinfection. *J. Viral. Hepat.* 2007;14(10):736–742. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2007.00866.x.
 7. Aguiar M.F., Faria-Janes A.L., Garcia-Brandes G.I., Takemi-Emori C., Ferraz M.L.G., Andrade L.E.C. et al. Prevalence of cryoglobulinemia and cryoglobulinemic vasculitis in chronically HCV-infected Brazilian patients. *Ann. Hepatol.* 2019;18(5):685–692. DOI: 10.1016/j.aohep.2019.04.010.
 8. Della Rossa A., Tavoni A., D'Ascanio A., Catarsi E., Marchi F., Bencivelli W. et al. Mortality rate and outcome factors in mixed cryoglobulinaemia: the impact of hepatitis C virus. *Scand. J. Rheumatol.* 2010;39(2):167–170. DOI: 10.3109/03009740903313639.
 9. Terrier B., Sène D., Dechartres A., Saadoun D., Ortonne N., Rouvier P. et al. Systemic vasculitis in patients with hepatitis C virus infection with and without detectable mixed cryoglobulinemia. *J. Rheumatol.* 2011;38(1):104–110. DOI: 10.3899/jrheum.100191.
 10. Dammacco F., Lauletta G., Vacca A. The wide spectrum of cryoglobulinemic vasculitis and an overview of therapeutic advancements. *Clin. Exp. Med.* 2022;1–18. DOI: 10.1007/s10238-022-00808-1.
 11. Clinical recommendations. HIV infection in adults. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/79_1. (In Russ.).
 12. Neustroeva Iu.A., Tikhomirova T.A., Dunaeva N.V., Lapin S.V., Totolian A.A. Optimization of semiquantitative method for detection of cryoglobulins in a clinical diagnostic laboratory. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2007;(1):37–41. (In Russ.).
 13. Konstantinova N.A. Cryoglobulins and pathology. Moscow: Meditsina; 1999:176. (In Russ.).
 14. Muratori L., Gibellini D., Lenzi M., Cataleta M., Muratori P., Morelli M.C. et al. Quantification of hepatitis C virus-infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood.* 1996;88(7):2768–2774.
 15. Bernardin F., Tobler L., Walsh I., Williams J.D., Busch M., Delwart E. Clearance of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood mononuclear cells of blood donors who spontaneously or therapeutically control their plasma viremia. *Hepatology.* 2008;47(5):1446–1452. DOI: 10.1002/hep.22184.
 16. Toubi E., Gordon S., Kessel A., Rosner I., Rozenbaum M., Shoenfeld Y. et al. Elevated serum B-Lymphocyte activating factor (BAFF) in chronic hepatitis C virus infection: association with autoimmunity. *J. Autoimmun.* 2006;27(2):134–139. DOI: 10.1016/j.jaut.2006.07.005.
 17. Liao T.L., Chen Y.M., Hsieh S.L., Tang K.T., Chen D.Y., Yang Y.Y. et al. Hepatitis C Virus-Induced Exosomal MicroRNAs and Toll-Like Receptor 7 Polymorphism Regulate B-Cell Activating Factor. *mBio.* 2021;12(6):e0276421. DOI: 10.1128/mBio.02764-21.
 18. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F., Klein M., Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am. J. Med.* 1974;57(5):775–788. DOI: 10.1016/0002-9343(74)90852-3.
 19. Minopetrou M., Hadziyannis E., Deutsch M., Tampaki M., Georgiadou A., Dimopoulou E. et al. Hepatitis C virus (HCV)-related cryoglobulinemia: cryoglobulin type and anti-HCV profile. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013;20(5):698–703. DOI: 10.1128/CI.00720-12.
 20. Dunaeva N.V., Mazing A.V., Lapin S.V., Gusev D.A. Incidence of mixed cryoglobulinemia and its significance in the development of extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C and co-infection chronic hepatitis C/HIV infection. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2022;11(2):69–76. (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2022-11-2-69-76. 21.
 21. Sansonno D., Tucci F.A., Ghebrehiwet B., Lauletta G., Peerschke E.I., Conteduca V. et al. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. *J. Immunol.* 2009;183(9):6013–6020. DOI: 10.4049/jimmunol.0902038.
 22. Sansonno D., Carbone A., De Re V., Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(4):572–578. DOI: 10.1093/rheumatology/kei425.
 23. Saadoun D., Terrier B., Semoun O., Sene D., Maisonobe T., Musset L. et al. Hepatitis C virus-associated polyarteritis nodosa. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2011;63(3):427–435. DOI: 10.1002/acr.20381.
 24. Ramos-Casals M., Robles A., Brito-Zerón P., Nardi N., Nicolás J.M., Forns X. et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2006;36(3):189–196. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.005.

Информация о вкладе авторов

Дунаева Н.В. – дизайн исследования, сбор данных, интерпретация данных, статистическая обработка данных и написание первого варианта статьи.

Романова С.Ю. – сбор данных.

Дубина И.А. – определение криоглобулинов в сыворотке.

Лапин С.В. – определение криоглобулинов в сыворотке и редактирование рукописи.

Рассохин В.В. – дизайн исследования и редактирование рукописи.

Гусев Д.А. – дизайн исследования и редактирование рукописи.

Information on author contributions

Dunaeva N.V. – study design, primary data collection, data interpretation, statistical data processing, and writing the first draft of the article.

Romanova S.Yu. – primary data collection.

Dubina I.A. – determination of cryoglobulins.

Lapin S.V. – determination of cryoglobulins and editing the manuscript.

Rassokhin V.V. – study design and editing the manuscript.

Gusev D.A. – study design and editing the manuscript.

Сведения об авторах

Дунаева Наталья Викторовна, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория хронических вирусных инфекций, Научно-исследовательский центр, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; доцент кафедры инфекционных болезней, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. ORCID 0000-0002-9504-0827.
E-mail: nvch@mail.ru.

Романова Светлана Юрьевна, канд. мед. наук, заведующий отделением хронических гепатитов, Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. ORCID 0000-0002-7479-1023.
E-mail: romanova_su@mail.ru.

Дубина Ирина Александровна, врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методический центр по молекулярной медицине, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. ORCID 0000-0001-5256-7066.
E-mail: befunny2008@mail.ru.

Лапин Сергей Владимирович, канд. мед. наук, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, Научно-методиче-

Information about the authors

Natalia V. Dunaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Research Scientist, Laboratory of Chronic Viral Infections, Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0002-9504-0827.
E-mail: nvch@mail.ru.

Svetlana Yu. Romanova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department, Department of Chronic Hepatitis, Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases. ORCID 0000-0002-7479-1023.
E-mail: romanova_su@mail.ru.

Irina A. Dubina, M.D., Clinical Pathologist, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID 0000-0001-5256-7066.
E-mail: befunny2008@mail.ru.

Sergey V. Lapin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Center for Molecular Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. ORCID 0000-0002-4998-3699.
E-mail: autoimmun@mail.ru.

ский центр по молекулярной медицине, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова. ORCID 0000-0002-4998-3699.

E-mail: autoimmun@mail.ru.

Расохин Вадим Владимирович, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры социально значимых инфекций и фтизиопульмонологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций, Институт экспериментальной медицины. ORCID 0000-0002-1159-0101.

E-mail: ras-doc@mail.ru.

Гусев Денис Александрович, д-р мед. наук, профессор, главный врач Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. ORCID 0000-0001-9202-3231.

E-mail: gusevden-70@mail.ru.

 **Дунаева Наталья Викторовна**, e-mail: nvch@mail.ru.

Vadim V. Rassokhin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, Department, Department of the Socially Significant Infections and Phthiisopulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg; Head of the Laboratory, Laboratory of the Chronic Viral Infections, Institute of Experimental Medicine. ORCID 0000-0002-1159-0101.

E-mail: ras-doc@mail.ru.

Denis A. Gusev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital; Head of the Department, Department of the Infectious Diseases, Almazov National Medical Research Centre. ORCID 0000-0001-9202-3231.

E-mail: gusevden-70@mail.ru.

 **Natalia V. Dunaeva**, e-mail: nvch@mail.ru.

Received October 11, 2022

Поступила 11.10.2022