

ЧУРБАКОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С У ДЕТЕЙ И
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ**

3.1.22. Инфекционные болезни

3.2.2. Эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научные консультанты: **Печкуров Дмитрий Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Акимкин Василий Геннадьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

**Официальные
оппоненты:**

Ситников Иван Германович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России;

Валишин Дамир Асхатович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России;

Лялина Людмила Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2024 года в ___ час. __на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.cric.ru
Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

**Ученый секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук**

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вирусные гепатиты В и С остаются актуальной проблемой здравоохранения в связи с их широким распространением, высоким процентом хронизации и необходимостью постоянного мониторинга. В настоящее время наиболее эффективной и экономически оправданной стратегией борьбы с вирусным гепатитом В (ВГВ) и его последствиями является вакцинация [Онищенко Г.Г., Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., 2009; Брико Н.И., 2012, 2013; Фельдблюм И.В., 2017; Полянина А.В., Быстрова Т.Н., 2019]. В результате реализации широкомасштабных программ по профилактике и лечению вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации были достигнуты значительные успехи в снижении уровней заболеваемости острыми формами этих инфекций. Заболеваемость острым вирусным гепатитом В (ОГВ) за период с 2010 по 2021 г. снизилась в 7,2 раза (с 2,22 до 0,31 на 100 тыс. населения, заболеваемость ХГВ – в 7,5 раза [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Самарской области в 2021 году», 2022]. Результаты с использованием серологического мониторинга подтвердили высокую иммунологическую эффективность вакцинации против ВГВ населения отдельных регионов России [Шулакова Н.И., 2016].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается 354 млн человек, живущих с хроническими вирусными гепатитами В и С [Хорькова Е.В., Лялина Л.В., Микаилова О.М. с соавт., 2021]. Отсутствие доступных методов элиминации ДНК вируса гепатита В из организма человека не позволяют в ближайшее время надеяться на полную эрадикацию вируса из человеческой популяции [Михайлов М.И., Ющук Н.Д., Малинникова Е.Ю. с соавт., 2018].

Цель противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В (ХГВ) как у взрослых, так и у детей – эффективное и устойчивое подавление репликации вируса для снижения риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [Sokal E.M., Paganelli M., Wirth S., Socha P., et al., 2013; WHO Global hepatitis report, 2017; Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G., et al. 2019; Волынец Г.В., Панфилова В.Н., Жаворонок С.В., 2020]. Пик заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС) в РФ был отмечен в 2009 г. За последнее десятилетие (с 2013 по 2022 г.) заболеваемость ХГС в стране снизилась в 1,7 раза. В то же время с начала регистрации (1999 г.) до 2021 г. доля ХГС возросла с 54,8 до 78,3,0%, при этом удельный вес ХГВ снизился с 38,0% в 1999 г. до 21,36% в 2020 г. [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году», 2023].

В настоящее время установить индивидуальный риск развития прогрессирующего заболевания печени невозможно, поэтому все больные хроническими вирусными гепатитами (при компенсированной ее функции), ранее не получавшие лечения, вне зависимости от исходной биохимической активности,

должны рассматриваться как кандидаты для проведения противовирусной терапии (ПВТ) [Понежева Ж.Б., Семенова И.В., 2017]. До настоящего времени продолжают поиски эффективных методов лечения ХГВ, способных повлиять на регенерацию гепатоцитов и уменьшение степени фиброза [Приходько Е.М., Селиверстов П.В., Радченко В.Г., 2016]. Аналоги нуклеозидов повышают частоту достижения ремиссии ХГВ, но не позволяют добиться полного излечения, в связи со способностью вируса гепатита В интегрировать в геном человека. При проведении противовирусной терапии риск развития цирроза печени (ЦП) снижается более чем в 2 раза, а при эффективном лечении – почти в 3 раза [Щаницына С.Е., Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н. с соавт., 2019]. В педиатрической практике существует проблема выбора лекарственных средств для безинтерфероновой терапии – из-за возрастных ограничений. При ХГВ – это назначаемый с 3 лет Ламивудин (прием которого сопровождается частым развитием резистентности) и Тенофовир (назначается с 12 лет).

В настоящее время активно изучается патогенез ХГВ с клинико-иммунологических позиций, когда глубоко нарушен иммунный ответ с дисбалансом количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток, нарушением их функциональной активности и клеточной кооперации [Мирхайдаров Р.Ш., Кильдебекова Р.Н., Имельбаева Э.А. с соавт., 2015; Жевнерова Н.С., Антонова Т.В., Ковалева В.А., 2016].

Последнее десятилетие ознаменовалось бурным развитием клинической фармакологии, разработкой высокоэффективных пероральных лекарственных препаратов с прямым противовирусным действием (ПППД) – впервые в истории медицинской практики стало возможным полное излечение от хронического вирусного гепатита С [Мирхайдаров Р.Ш., Кильдебекова Р.Н., Имельбаева Э.А. с соавт., 2015]. По данным исследования В.В. Басиной с соавт., эффективность противовирусной терапии (ПВТ) в безинтерфероновом режиме составила 100%. [Басина В.В., Сухорук А.А., Арсентьева Н.А. с соавт., 2018]. Элиминация вируса гепатита С, благодаря современным терапевтическим подходам, в меньшей степени возможна для детской популяции, поскольку спектр доступных ПППД разрешен к применению у детей старше 12 лет [World Health Organization, 2019; Горячева Л.Г., Венцловайте Н.Д., Грешнякова В.А., 2021; Фомичева А.А., Мамонова Н.А., Пименов Н.Н., 2021]. Со второй половины 2017 г. в качестве одного из самых эффективных режимов безинтерфероновой терапии рассматривают оригинальную пангенотипную комбинацию Глекапревир/Пибрентасвир [Сулима Д.Л., Лиознов Д.А., Яковлев А.А. с соавт., 2019].

В целях реализации стратегии ВОЗ и согласно Распоряжению Правительства РФ от 2 ноября 2022 г. № 3306-р был утвержден План мероприятий по борьбе с ХГС на территории Российской Федерации в период до 2030 г. с финансовым обеспечением федеральными органами исполнительной власти в пределах бюджетных ассигнований.

Для детей, в отличие от взрослых, рекомендаций относительно оптимальных сроков и показаний к лечению не много. Решение о назначении лечения должно быть персонализированным [Крамарь Л.В., 2018].

Несмотря на значительные исследования в области изучения хронических вирусных гепатитов В и С, ряд вопросов нуждается в дальнейшей разработке и, в первую очередь, касающихся совершенствования схем лечения этих инфекций.

Об организации системы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С свидетельствует возможность эффективного выявления вирусных гепатитов В и С, а также выстроенная система мер по профилактике, которые тем не менее требуют постоянной корректировки в современных условиях.

Несмотря на то, что заболеваемость хроническими вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации и Самарской области имеет тенденцию к снижению, проблема остается значимой. Для ее решения необходимо внедрение молекулярно-биологических методов в клинический и эпидемиологический мониторинг за вирусными гепатитами В и С. В связи с этим необходимо постоянное совершенствование системы эпидемиологического надзора и эпидемиологического контроля, а также своевременная современная противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов В и С у детей, наблюдение пациентов в катамнезе для сокращения риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы печени. Все вышеизложенное обосновывает актуальность и целесообразность проведенного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В наши дни хронические формы вирусных гепатитов – одна из самых важных проблем медицинского здравоохранения во всем мире. Социальная значимость хронических вирусных гепатитов состоит в том, что у больных формируются неблагоприятные исходы, связанные с частичной или полной утратой трудоспособности, вплоть до летального исхода [Кузнецова Р.С., 2018]. Заболеваемость ВГВ, несмотря на совершенствования мер профилактики, в том числе вакцинопрофилактики, продолжает оставаться высокой [Чуелов С.Б., Россина А.Л., Учайкин В.Ф., 2017]. Проблема вирусных гепатитов является многофакторной, для ее решения необходимы усилия медицинской науки, здравоохранения и всего общества [Михайлов М.И., Ющук Н.Д., Малинникова Е.Ю. с соавт., 2018]. Ранняя диагностика и своевременная терапия ХГС являются наиболее перспективными мерами в борьбе с данной инфекцией [Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В., 2017].

Согласно современным представлениям, повреждение печени при ХГВ зависит от интенсивности воспалительных процессов, уровня виремии и генотипа вируса, при этом ведущую роль играет активность иммунной системы [Бацунов О.К., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е. с соавт., 2020; Chen C.J., Yang H.I., Su J., et al, 2006]. Лечение ХГВ является не разрешенной до конца проблемой, в частности, у детей. Возможность внепеченочной репликации вируса (в клетках крови, костного мозга,

селезенки, лимфоузлов) позволяет вирусу ускользать от иммунного надзора, способность вируса интегрировать свой генетический материал в геном, а также длительно сохраняться в ядре в виде ковалентно замкнутой кольцевой ДНК благоприятствует персистенции вируса и его недостижимости для лекарственных препаратов [Горячева Л.Г., Венцловайте Н.Д., Грешнякова В.А., 2021]. На сегодняшний день имеется немногочисленное количество клинических исследований по длительному наблюдению за детьми с ХГС, получавшими комбинированное лечение препаратами интерферонов и рибавирина. До сих пор мало работ по применению препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) у детей с ХГС и оценкой их эффективности.

Активность эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации поддерживается преимущественно регистрацией высоких уровней заболеваемости хроническими формами при значительном снижении регистрации острых форм [Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Самарской области в 2021 году», 2022].

На сегодняшний день работы по совершенствованию эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами малочисленны. Особенности течения эпидемического процесса хронических вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации и Самарской области требуют дальнейшей разработки профилактических и противоэпидемических мероприятий, а также совершенствования эпидемиологического надзора за этими инфекциями. Поэтому вопросы выявления особенностей эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации и Самарском регионе, разработка мер профилактики, дифференцированного подхода к назначению противовирусной терапии на основе анализа эффективности лечения с учетом генотипа возбудителя, иммунологического и биохимического профиля являются крайне актуальными.

Цель исследования

Повышение эффективности лечебно-диагностических и профилактических мероприятий у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на основе дифференцированного подхода к назначению противовирусной терапии и территориальных особенностей проявлений эпидемического процесса данных инфекций.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ проявлений эпидемического процесса вирусного гепатита В в Самарской области и Российской Федерации за период с 1999 по 2021 г.
2. Установить региональные особенности проявлений эпидемического процесса вирусного гепатита С за период с 1999 по 2021 г. в Самарской области.
3. Изучить клинико-лабораторные и иммунологические особенности течения хронического вирусного гепатита В у детей.

4. Оценить эффективность различных схем противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В у детей.

5. Изучить клинико-лабораторные особенности хронического вирусного гепатита С у детей.

6. Оценить эффективность различных вариантов противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей.

7. Оценить эффективность противовирусной терапии препарата прямого противовирусного действия у детей с хроническим вирусным гепатитом С.

8. Разработать научные рекомендации по оптимизации эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В и С на основе молекулярно-биологических методов.

Научная новизна исследования

Установлено, что среди населения Самарской области в период 1999–2021 гг. достигнуто существенное снижение (в 688 раз, $p < 0,0001$) уровня заболеваемости острым гепатитом В (с $137,6^{0}_{0000}$ в 1999 г. до $0,2^{0}_{0000}$ в 2021 г., $p < 0,0001$), по сравнению с Российской Федерацией (в 141,2 раза – с 43,8 до $0,3^{0}_{0000}$, $p < 0,0001$). Среди детского населения региона выявлено снижение заболеваемости (в 99 раз, $p < 0,0001$) к 2021 г. по сравнению с 1997 г. (с $19,8^{0}_{0000}$ в 1997 г. до $0,2^{0}_{0000}$ в 2021 г., $p < 0,0001$). В условиях массовой вакцинации против вирусного гепатита В, заболеваемость хроническим вирусным гепатитом В среди детей Самарской области снизилась в 36,5 раза – с 7,3 до $0,2^{0}_{0000}$ ($p < 0,0001$) в период 2002–2020 гг.

Показано, что темпы снижения заболеваемости острым вирусным гепатитом С в Самарской области выражены более резко, чем в целом по стране, показатель заболеваемости уменьшился в 152,8 раза – с $38,2^{0}_{0000}$ в 1999 г. до $0,25^{0}_{0000}$ к 2021 г. ($p < 0,0001$). Интенсивность проявлений эпидемического процесса острого вирусного гепатита С среди детского населения Самарской области за 21-летний период наблюдения (1999–2021 гг.) снизилась в 30 раз ($p < 0,0001$). Уровни заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С в Самарской области с момента официальной регистрации (1999 г.) до 2017 г. имели тенденцию к росту (с $13,3^{0}_{0000}$ в 1999 г. до $56,7^{0}_{0000}$ в 2017 г., $p < 0,0001$), с дальнейшим их снижением к 2021 г. до $20,5^{0}_{0000}$ ($p < 0,0001$).

Впервые проведена комплексная оценка клинико-биохимических показателей у детей с хроническим вирусным гепатитом В до, на фоне и после противовирусной терапии, а также в отдаленном периоде в зависимости от ответа на противовирусную терапию. Выявлены выраженная иммунологическая недостаточность Т-клеточного звена иммунитета (снижение CD3+ до $49,5 \pm 5,1\%$, CD4+ до $32,5 \pm 4,1\%$ и индекса иммунной регуляции (CD4+/CD8+) до $1,60 \pm 0,09$ ($p < 0,05$)) и значимый дисбаланс цитокиновой системы (повышение уровней ФНО- α до $4,6 \pm 1,7$ пг/мл, ИЛ-1 β до $9,7 \pm 1,4$ пг/мл, ИЛ-4 до $24,8 \pm 7,9$ пг/мл на фоне снижения концентрации ИФН- γ до $2,4 \pm 0,6$ пг/мл; $p < 0,001$).

Проведена сравнительная оценка эффективности различных схем лечения хронического вирусного гепатита В у детей и установлена одинаковая эффективность различных интерферонсодержащих схем противовирусной терапии (моноклинической интерферонотерапии, комбинированной терапии стандартным или Пегилированным Интерфероном с аналогом нуклеозида (Зеффикс)). Показан вирусологический ответ через 48 недель от начала терапии и в катамнезе.

Впервые проведено комплексное динамическое клинико-лабораторное обследование детей с хроническим вирусным гепатитом С и проведен анализ эффективности различных схем противовирусной терапии. Выявлено, что эффективность противовирусной терапии не зависела от генотипа вируса гепатита С. Эффективность схемы Пегилированного Интерферона в сочетании с Рибавирином была достоверно выше, чем стандартного Интерферона и Рибавирина (вирусологический ответ 74,7% против 45,9%, $p < 0,05$). Терапия препаратом прямого противовирусного действия (Глекапревир/Пибрентасвир) показала 100% эффективность и хорошую переносимость.

Разработаны научно-методологические подходы по оптимизации эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации на основе использования молекулярно-биологических методов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Изучение особенностей проявлений эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации и Самарской области выявило высокую актуальность проблемы данных заболеваний, системы их диагностики и лечения не только среди взрослого, но и детского населения.

Предложенные научно-практические подходы, обеспечивающие раннюю диагностику хронических вирусных гепатитов В и С у детей на основании комплекса клинических, биохимических и иммунологических параметров, позволяют улучшить результаты лечения и снизить число осложнений за счет назначения ранней рациональной этиотропной терапии.

Изучение различных схем лечения, таких как монотерапия Интерфероном и Интерферон + Зеффикс, детей с хроническим вирусным гепатитом В показало одинаковую эффективность противовирусной терапии – 45,2 и 48,4% соответственно ($p > 0,05$).

Проведенная оценка эффективности различных схем противовирусной терапии у больных ХГС показала лучший ответ на лечение препаратом прямого противовирусного действия (Мавирет – 100%) по сравнению с интерферонсодержащими схемами (Интерферон + Рибавирин – 45,9%, Пегилированный Интерферон + Рибавирин – 74,7% ($p > 0,05$)).

Предложены практические решения по оптимизации эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С на основе молекулярно-биологических методов.

Результаты исследования являются основой для разработки образовательных программ по педиатрии и используются в учебном процессе образовательных организаций Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Исследование носило многолетний и комплексный характер. Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области эпидемиологии, инфекционных болезней, педиатрии и иммунологии, применение общенаучных подходов и специальных методов исследований (эпидемиологических, клинических, иммунологических, молекулярно-биологических и статистических).

Для достижения поставленной цели исследования были проанализированы данные материалов официальной статистики Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по

Самарской области за 25-летний период (1997–2021 гг.). Полученные данные статистически обработаны и изложены в главах собственных исследований. На первом этапе произведен поиск и анализ источников литературы по проблеме вирусных гепатитов, особенностям и характеристике эпидемического процесса, клинического течения, терапии, методам и подходам по профилактике в научных электронных библиотеках PubMed, eLIBRARY.RU, Web of Science, Scopus, сбор первичного материала, определение методов исследования. На втором этапе были проведены сравнительный ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости вирусными гепатитами и возможных факторов риска в целом по Российской Федерации и на территории Самарской области, а также оценка тенденций заболеваемости вирусных гепатитов, изучение проявлений эпидемического процесса вирусных гепатитов, анализ прививочного анамнеза у заболевших, оценка интервалов между датой начала заболевания, датой обращения в медицинскую организацию и датой постановки диагноза. На третьем этапе для формирования критериев включения и исключения больных, постановки диагноза был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни пациентов. На четвертом этапе проанализированы клинические и биохимические особенности хронических вирусных гепатитов В и С у детей. Были проведены оценка состояния клеточного и гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля больных хроническим вирусным гепатитом В до проведения терапии и анализ эффективности различных схем противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В и С у детей. На пятом этапе рассмотрены в катамнезе клинические и биохимические особенности хронического вирусного гепатита В у детей. Через 5–7 лет после противовирусной терапии был оценен вирусологический ответ у детей с хроническим вирусным гепатитом В. Проанализирована схема терапии препарата прямого противовирусного действия у детей с хроническим вирусным гепатитом С.

Сформулированы выводы, изложены практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы диссертации. Методологическая основа диссертационной работы построена в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемический процесс вирусного гепатита В на территории Российской Федерации и Самарской области характеризовался последовательным снижением уровней заболеваемости острыми и хроническими формами за период 1999–2021 гг. В 2021 г. по сравнению с 1999 г. показатели заболеваемости острым вирусным гепатитом В в Российской Федерации и Самарской области снизились в 146 раз ($p < 0,0001$) и 688 раз ($p < 0,0001$) соответственно. На фоне проведения вакцинопрофилактики в Самарской области отмечены значительное снижение заболеваемости острым вирусным гепатитом В среди детского населения до спорадического уровня и устойчивая тенденция к снижению показателей заболеваемости населения хроническим вирусным гепатитом В.

2. Эпидемический процесс вирусного гепатита С в Самарской области за период с 1999–2021 гг. характеризуется тенденцией к снижению заболеваемости острым вирусным гепатитом С до спорадического уровня в 127,3 раза ($p < 0,0001$), редким вовлечением в эпидемический процесс детского населения и существенным снижением уровня заболеваемости населения хроническим вирусным гепатитом С.

3. Хронический вирусный гепатит В у детей характеризовался выявлением HBeAg (69,8%), умеренной вирусной нагрузкой (51,6%), преобладанием астеновегетативного (67,5%), болевого (53,5%) и цитолитического (69%) синдромов, а также наличием сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта в 67% случаев.

4. Показана одинаковая эффективность различных схем противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В у детей. После окончания курса противовирусной терапии сохранялись астеновегетативный (10,7%), болевой (13,6%) синдромы и гепатомегалия (15,2%) при нормализации биохимических показателей и увеличении доли пациентов с низкой вирусной нагрузкой (до 34,9%). ДНК вируса гепатита В, исследованная методом ПЦР, была отрицательной через 48 недель у 11,9%, а в катамнезе через 7 лет – у 8,9% пациентов.

5. У детей с хроническим вирусным гепатитом В выявлена иммунологическая недостаточность с достоверным снижением количества CD3+, CD4+, CD16+ и повышением уровней IgA, IgM и IgG, сопровождающаяся значимым дисбалансом цитокиновой системы. Уровни основных субпопуляций лимфоцитов были достоверно ниже у неответивших на противовирусную терапию, чем у ответивших: CD3+ – $42,6 \pm 3,3$ и $54,5 \pm 2,4\%$, в 0,8 раза ($p < 0,05$); CD4+ – $25,0 \pm 2,8$ и $34,7 \pm 2,9\%$, в 0,7 раза ($p < 0,05$), CD16+ – $4,8 \pm 0,09$ и $7,5 \pm 1,3\%$, в 0,6 раза ($p < 0,05$).

6. Показана различная эффективность интерферонсодержащих схем терапии хронического вирусного гепатита С у детей: эффективность комбинированной схемы

Пегилированного Интерферона с Ребетолом достоверно выше, чем стандартного Интерферона с Ребетолом (71,4 и 42,5% соответственно ($p < 0,05$)), как при 1 генотипе (68,8% против 39,1%, $p < 0,05$), так и при 2, 3а генотипах (75,3% против 48,5%, $p < 0,05$). Устойчивый вирусологический ответ противовирусной терапии сопровождается достоверным снижением частоты встречаемости клинических синдромов и нормализацией биохимических показателей у детей.

7. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С у детей препаратом прямого противовирусного действия (Глекапревир/Пибрентасвир) показала высокую клиническую, биохимическую и вирусологическую эффективность (100%). Нежелательных явлений на фоне противовирусной терапии зарегистрировано не было.

8. Разработаны научные рекомендации по оптимизации существующей системы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В и С в части расширения ее информационной подсистемы (эпидемиологический, клинко-диагностический, молекулярно-генетический мониторинги), что позволит оперативно и в полном объеме оценивать эпидемиологическую ситуацию и принимать адекватные ей управленческие решения.

Личный вклад автора

Автором подготовлена комплексная программа диссертационной работы, составлены базы данных, собрана необходимая информация и выполнены исследования, предусмотренные целью и задачами работы. Проведен сравнительный ретроспективный анализ заболеваемости вирусными гепатитами В и С по Самарской области и России в целом, клиническое, иммунологическое обследование детей с хроническими вирусными гепатитами В и С, математико-статистическая обработка и анализ полученных результатов. Проведена оценка эффективности различных схем противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом В в катамнезе. Автором полностью проведена аналитическая и статистическая обработка результатов исследования. Автор разработал оптимизированную систему эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С на основе молекулярно-биологических методов. Автором сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

Внедрение в практику

Результаты научной деятельности реализованы в разработке и создании патентов Российской Федерации:

- «Способ прогнозирования тяжести течения хронических вирусных гепатитов В и С у детей и подростков» (патент № 2477072, 10.03.2013 г.);
- «Способ оценки тяжести течения хронических вирусных гепатитов В и С у детей и подростков» (патент № 2477073, 10.03.2013 г.);
- «Способ оценки эффективности терапии детей с хроническим вирусным гепатитом В» (патент № 2560673, 22.07.2015 г.).

Результаты научной деятельности реализованы в разработке и создании программ для ЭВМ Российской Федерации:

- «Программа для прогнозирования тяжести течения хронических вирусных гепатитов В и С у детей» (программа для ЭВМ № 2012617010, 06.08.2012 г.);
- «Оценка качества лечения детей с хроническим вирусным гепатитом С» (программа для ЭВМ № 2013611657, 30.01.2013 г.);
- «Экспертная система для определения оптимального варианта лечения при хроническом вирусном гепатите В у детей» (программа для ЭВМ № 2015615393, 18.05.2015 г.);
- «Экспертная система для выбора оптимального варианта лечения хронического вирусного гепатита С у детей» (программа для ЭВМ № 2015615930, 27.05.2015 г.).

Основные диагностические и лечебно-организационные подходы, разработанные в диссертации, внедрены в практику здравоохранения Самарской области. Результаты исследований используются в работе Самарского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, городских больниц городов Самары, Тольятти, Новокуйбышевска, Сызрани.

Результаты проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедрах детских болезней, инфекционных болезней, педиатрии ИПО ГБОУ ВПО «СамГМУ Минздрава России», Образовательного Центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационной работы базируется на достаточном объеме полученных клинических, лабораторных, иммунологических, молекулярно-биологических исследований. В работе применялись общепринятые методы статистики с использованием многофакторного регрессионного анализа, методологии доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации свидетельствовала, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, текст диссертации написан лично автором.

Основные положения и результаты проведенной работы доложены на 66-й открытой научно-практической Конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2008), III междисциплинарном конгрессе «Ребенок, врач, лекарство» (Санкт-Петербург, 2008), II Конференции молодых ученых Поволжской ассоциации государственных университетов (Ульяновск, 2009), VI Региональной научно-практической Конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе» (Казань, 2009), XVII Российском национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010), XV Всероссийской научно-практической Конференции «Молодые ученые в медицине» (Казань, 2010), Всероссийском ежегодном Конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2010), IX Российском конгрессе детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и

вакцинопрофилактики у детей» (Москва, 2010), научно-практической Конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии», VIII Конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2011), XVIII межрегиональной научно-практической Конференции памяти академика Н.Н. Бурденко «Актуальные вопросы современного практического здравоохранения» (Пенза, 2012), научно-практической Конференции «Экология и здоровье матери и ребенка» (Самара, 2011, 2012), на XI Межрегиональной научно-практической Конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Уфа, 2012), Поволжской межрегиональной научно-практической Конференции «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Ульяновск, 2013), Научно-практической Конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе», 2014, IX международной научно-практической Конференции «Современные концепции научных исследований» (Москва, 2014), VII международной научно-практической Конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия» (Новосибирск, 2014), VIII Российская научно-практической Конференции с международным участием «Здоровье человека в XXI веке» (Казань, 2016), Международной научно-практической Конференции «Научные преобразования в эпоху глобализации» (Уфа, 2017), Всероссийском Ежегодном Конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2017), Международной научно-практической Конференции «Современное общество, образование, наука» (Тамбов, 2024).

В завершеном виде апробация диссертационной работы состоялась (протокол № 78 от 02.04.2024 г.) на заседании апробационного совета Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Роспотребнадзора и рекомендована к защите.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по поставленным цели, задачам и полученным результатам исследования соответствует паспорту научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни, 3.2.2. Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 2, 3, 4 паспорта научной специальности 3.1.22. Инфекционные болезни и пунктам 2, 5 паспорта научной специальности 3.2.2. Эпидемиология.

Публикации

Основные научные результаты исследования опубликованы в 55 печатных работах, 23 из них – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций по специальностям «Инфекционные болезни» и «Эпидемиология».

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 282 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», шести глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, а также списка литературы, содержащего 281 отечественных и 148 зарубежных источников. Представленный материал иллюстрирован 27 таблицами, 66 рисунками, 3 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской работы «Клинико-эпидемиологические, иммунопатогенетические аспекты современного течения острых и хронических инфекций у детей и взрослых, оптимизация тактики ведения пациентов и профилактики заболеваний (2021–2025 гг.)» (Рег. № АААА-А21-121011890140-6) в клиническом отделе инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, на базе детского инфекционного отделения ГKB № 2 им. Н.А. Семашко г. Самара, ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Исследование носило многолетний и комплексный характер. Для решения поставленных задач использован комплекс эпидемиологических, клинических, иммунологических, молекулярно-биологических и статистических методов исследования. Материалы диссертационного исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Материалы и методы исследования

Направление исследования	Характеристика материалов	Количество материалов (форм)	Годы	Типы и методы исследования
Изучение динамики уровня и структуры заболеваемости вирусными гепатитами в РФ	Форма № 1, 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» в РФ	24	1997–2021 гг.	Эпидемиологический (Ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование)
	Информационные сборники статистических и аналитических материалов «Инфекционная	24		

	заболеваемость в субъектах Российской Федерации»			
Изучение динамики уровня и структуры заболеваемости вирусными гепатитами в Самарской области	Форма № 1, 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» по Самарской области	24	1997–2021 гг.	
Санитарно-эпидемиологическое обследование инфекционного очага вирусного гепатита	Карта эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания (форма № 357/У)	1250	2008–2021 гг.	
Изучение сведений о вакцинопрофилактике населения против ВГВ	Форма Федерального государственного статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках» (годовая)	15	2006–2021 гг.	
	Форма федерального государственного статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (годовая)	15	2006–2021 гг.	
	Информационные сборники «Иммунизация населения Российской Федерации» против инфекционных заболеваний	15	2006–2021 гг.	
Изучение клинического течения вирусного гепатита	Медицинская карта стационарного больного (форма 003/у)	1250	2008–2021 гг.	Клинический
	Амбулаторная карта (форма 025/у)	1250	2008–2021 гг.	
Изучение общеклинических	Общий анализ крови	5120	2008–2021 гг.	

показателей крови				
Изучение биохимических показателей крови	АлАТ, АсАТ, билирубин, холестерин, щелочная фосфатаза, общий белок, белковая фракция, тимоловая проба	5120	2008–2021 гг.	
Изучение наличия маркеров в крови больных	Определение антител к HBV и HCV методом ИФА	5120	2008–2021 гг.	Иммунологический
Изучение цитокинового профиля	Определение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ в сыворотке крови иммуноферментным анализом	215	2008–2014 гг.	
Определение субпопуляций Т-лимфоцитов	Метод непрямой иммунофлюоресценции и с использованием моноклональных антител: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, HLA-DR, (методом преципитации)	215	2008–2014 гг.	
Определение наличие в сыворотке антител классов Ig G, A, M	(по Манчини)	172	2008–2014 гг.	
Определение наличия ДНК и РНК вирусов	Количественное определение ДНК ВГВ и РНК ВГС методом ПЦР	5120	2008–2021 гг.	Молекулярно-биологический
Анализ проводили при помощи современных инструментов STATGRAPHICS Plus for Windows версии 5.1 и Statistica for Windows версии 10.0. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы Microsoft Office-2020 и CorelDraw-13				Статистический

Исследование включало пять этапов.

На I этапе произведен поиск и анализ литературных источников по проблеме вирусных гепатитов, особенностям и характеристике эпидемического процесса, клинического течения, терапии, методам и подходам по профилактике в научных электронных библиотеках PubMed, E-library, Web of Science, Scopus, сбор первичного материала, определение методов исследования.

На II этапе были проведены сравнительный ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости вирусными гепатитами и возможных факторов риска в целом по Российской Федерации и на территории Самарской области, а также оценка тенденций заболеваемости вирусными гепатитами В и С,

изучение проявлений их эпидемических процессов, анализ прививочного анамнеза у заболевших, оценка интервалов между датой начала заболевания, датой обращения в медицинскую организацию и датой постановки диагноза.

На III этапе для формирования критериев включения и исключения больных, постановки диагноза был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни 1250 пациентов. В исследование были включены дети, которые впервые обратились за медицинской помощью и не получали противовирусного лечения.

Критерии включения: возраст от 3 до 18 лет, наличие в крови генома вируса DNA HBV >2000 МЕ/мл, HbsAg, anti-cor IgM, anti-HBcor суммарные, HBeAg, anti-Hbe, наличие HbsAg, анти-HBs, anti-HBcor, HBeAg, anti-Hbe, в крови DNA HBC >2000 МЕ/мл, наличие в крови anti-HCV сум. и RNA HCV, согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании, отсутствие ранее проводимой противовирусной терапии, отсутствие противопоказаний к назначению противовирусной терапии.

Критерии исключения: отказ родителей от участия в клиническом исследовании, психические заболевания, аутоиммунный гепатит или другое аутоиммунное заболевание, заболевания щитовидной железы, возраст менее 3 лет и старше 18 лет, гиперчувствительность к препаратам, гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия), хроническая почечная недостаточность, клиренс креатинина ниже 50 мл/мин, необходимость проведения гемодиализа, значительное нарушение функции печени или декомпенсированный цирроз печени.

При проспективном исследовании обследовано 527 детей с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ), находившихся на стационарном лечении в детском инфекционном отделении ГKB № 2 им. Н.А. Семашко и в дальнейшем состоявшие на учете в кабинете диспансерного наблюдения областного Гепатологического Центра на диспансерном наблюдении с хроническими вирусными гепатитами В и С с 2008 по 2014 г. Дети в возрасте от 3 до 17 лет, из них с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) – 126 человек, с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) – 401 человек (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение обследованных детей с хроническими вирусными гепатитами В и С по возрастным группам и полу

Возраст больных	ХГВ n=126				ХГС n=401				Всего n=527	
	мальчики n=86		девочки n=40		мальчики n=264		девочки n=137			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3–6 лет	8	9,3	4	10,0	32	12,1	15	10,9	59	11,2
7–10 лет	13	15,1	6	15,0	44	16,7	24	17,5	87	16,5
11–14 лет	25	29,1	11	27,5	74	28,0	41	29,9	151	28,7
15–17 лет	40	46,5	19	47,5	114	43,2	57	41,7	230	43,6
Всего	86	68,3	40	31,7	264	65,8	137	34,2	527	100

Основную возрастную группу детей с ХВГ составляли подростки старше 14 лет – 230 человек (41,7%), в возрасте от 3 до 6 лет были 59 человек (11,2%), от 7 до 10 лет – 87 больных (16,5%), в возрастную группу от 11 до 14 лет вошел 151 ребенок (28,7%). Всего доля детей в возрасте от 11 до 17 лет с ХВГ составила 72,3% от всех обследованных (381 чел.). Интенсивная заболеваемость детей с ХВГ этой возрастной группы связана с тем, что они родились до 2006 г., до начала массовой вакцинации в Самарской области.

Диагноз ХВГ ставился на основании комплексного обследования, включающего сбор жалоб, анамнез заболевания, эпидемиологического анамнеза, объективного обследования и дополнительных методов диагностики в соответствии с Протоколом диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С (2010 г.), Клиническими рекомендациями Европейской ассоциации по изучению болезней печени: лечение хронического вирусного гепатита В (2012 г.).

На IV этапе проанализированы клинические и биохимические особенности хронических вирусных гепатитов В и С у детей. Была проведена оценка состояния клеточного и гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля больных ХВГ до проведения терапии и анализ эффективности различных схем противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В и С у детей.

На V этапе рассмотрены в катанезе клинические и биохимические особенности хронического вирусного гепатита В у детей. Через 5–7 лет после ПВТ был оценен вирусологический ответ у детей с ХГВ. Проанализирована схема терапии препарата прямого противовирусного действия у детей с ХГС.

Методы исследования

Эпидемиологический метод

В работе использованы описательно-оценочные, аналитические приемы эпидемиологического анализа, ретроспективный эпидемиологический анализ, рассчитывались интенсивные (заболеваемость) и экстенсивные (структура заболеваемости) показатели.

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных авторов в области эпидемиологии: Белякова В.Д., Черкасского Б.Л., Брико Н.И.

Была проанализирована заболеваемость вирусным гепатитом В до начала массовой вакцинации и в период массовой вакцинопрофилактики в рамках национального проекта «Здоровье».

Клинические методы исследования

Клиническое обследование проводили по общепринятой схеме. Клинические методы включали: сбор анамнеза, оценку общего состояния больного (включая положение тела, подкожно-жировой клетчатки, костно-мышечной системы и лимфоузлов), пальпацию (определяли расположения органов, их консистенцию, характер подвижности, эластичность), перкуссию (проводили простукивание частей

тела, определяли интерпретацию звука, полученного при обследовании, уплотнение тканей, эластичности и воздушность тканей и органов) и аускультацию внутренних органов с применением стетоскопа. В клинике после тщательного опроса у больных детей были выделены следующие основные синдромы: астеновегетативный, диспепсический, болевой, геморрагический. Лабораторные методы исследования проводили в клинко-диагностическом отделении ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко, в ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». При поступлении всем больным проводили биохимическое исследование крови. Вышеуказанные показатели определяли на аппарате Mindray BS-200. Гемостаз (ПТИ) определяли коагулометром ACL-7000.

Проведены инструментальные методы исследования. Каждому больному при поступлении на лечение было проведено ультразвуковое исследование брюшной полости на аппарате Philips HD-15. При поступлении в стационар больным проводили ЭГДС на аппарате гастрофиброскоп «Olimpus GJF XPE3» и динамике 1 раз в 12 месяцев.

Иммунологические методы исследования

Определяли фазу вирусной активности по результатам обнаружения маркеров вирусов гепатита В и гепатита С методом иммуноферментного анализа (ИФА), который проводили в лаборатории Ситилаб г.о. Самары. Для определения антител к вирусу гепатита В и вирусу гепатита С был использован метод ИФА, который проводили на аналитических системах Abbott Laboratories (США) с помощью тест-реагентов ARCHITECT.

Для оценки состояния иммунной системы были проведены иммунологические исследования детей с ХГВ. Определяли показатели клеточного (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, HLA-DR) и гуморального звеньев иммунитета (IgM, IgA, IgG), цитокиновый профиль (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α , ИФН- γ). Идентификацию лимфоцитов и их субпопуляций проводили стандартным методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (ИКО-86 и ИКО-31), выпускаемых Нижегородским НПК «Препарат», к их поверхностным антигенам (CD). Цитокины в сыворотке крови определяли методом ИФА с применением наборов реагентов, выпускаемых ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, 2004).

Молекулярно-биологический метод

Для индикации в сыворотке крови ДНК HBV и РНК HCV применяли метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, созданную на базе термоциклера C1000 Touch и оптического реакционного модуля CFX96 Touch производителя ЗАО «Вектор-Бест» г. Новосибирска (реагент РеалБест).

Статистические методы

Статистическую обработку материалов проводили при помощи современных инструментов STATGRAPHICS Plus for Windows версии 5.1 и Statistica for Windows версии 10.0. Для оформления результатов исследований применялись пакеты из системы Microsoft Office-2020 и CorelDraw-13.

В ходе работы применяли статистические методы описательной статистики, определения достоверности различий между данными в основной и контрольной группах на основе расчета критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ проявлений эпидемического процесса вирусного гепатита В в Самарской области и Российской Федерации за период с 1997 по 2021 г.

Сравнительная оценка динамики заболеваемости ОГВ на территориях РФ и Самарской области за период с 1997 по 2021 г. в условиях массовой вакцинации против вирусного гепатита В выявила общие эпидемиологические закономерности, проявляющиеся в снижении уровня заболеваемости острой формой этой инфекции. В 2021 г. по сравнению с 1999 г. показатели заболеваемости ОГВ в РФ и Самарской области снизились в 146 раза ($p < 0,0001$) и 688 раза ($p < 0,0001$) соответственно (Рисунок 1).

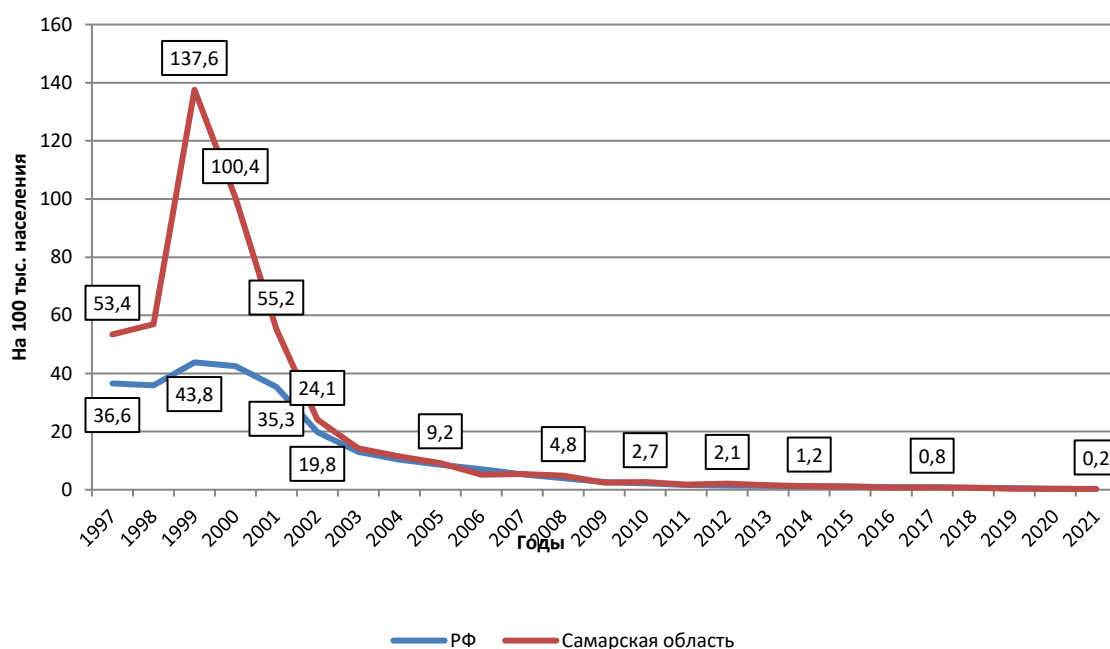


Рисунок 1 – Заболеваемость острым вирусным гепатитом В в Российской Федерации и Самарской области в 1997–2021 гг.

Принципиально важным этапом в профилактике ВГВ и развитии стратегии вакцинации В в РФ стала реализация программы «Здоровье» (с 2006 г.), включающая раздел, касающийся дополнительной вакцинации против ВГВ детского и взрослого населения.

Поддержание высокого уровня охвата вакцинацией детского населения против ВГВ (96–99%) обеспечило отсутствие официальной регистрации острого вирусного гепатита В среди детей в возрасте от 0 до 18 лет на территории Самарской области в 2016–2021 гг. (Рисунок 2).

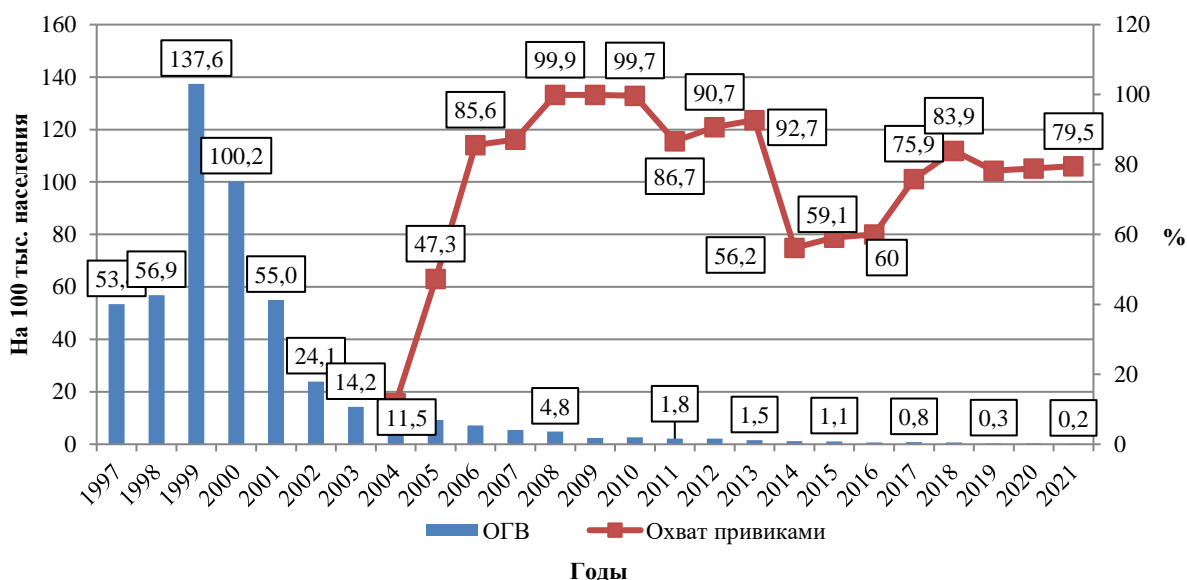


Рисунок 2 – Заболеваемость острым вирусным гепатитом В (на 100 тыс. населения) и охват вакцинацией против гепатита В (%) среди совокупного населения Самарской области в 1997–2021 гг.

Эпидемический процесс вирусного гепатита В среди детского населения Самарской области за более чем 20-летний период претерпел существенные изменения и имел ряд особенностей. Широкомасштабные мероприятия по иммунопрофилактике этой инфекции в Самарской области обеспечили отсутствие регистрации новых случаев ОГВ среди детей в возрасте от 0 до 14 лет с 2014 по 2020 г. (Рисунок 3).

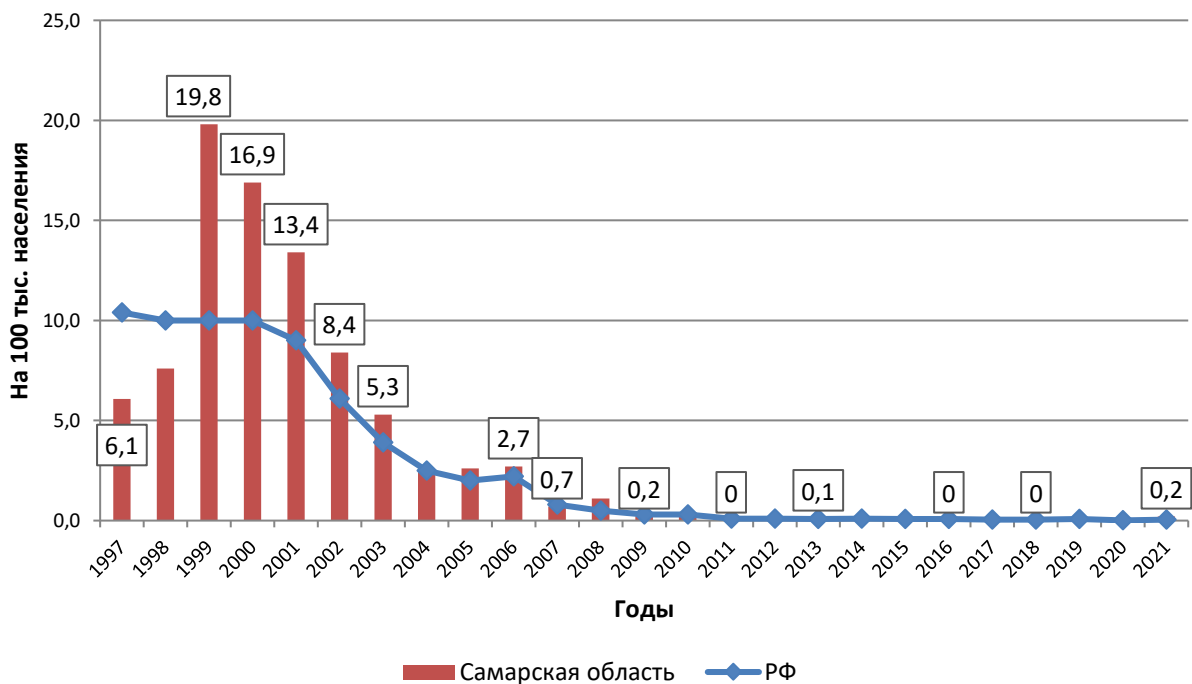


Рисунок 3 – Показатели заболеваемости острым вирусным гепатитом В среди детского населения (0–14 лет) Российской Федерации и Самарской области в 1997–2021 гг.

На фоне высокого охвата профилактическими прививками случаи ОГВ среди детей до 1 года за последние 15 лет (2006–2021 гг.) регистрировались только в отдельные годы (2008 и 2015 гг.).

В условиях массовой иммунизации населения России против гепатита В, кривая заболеваемости ХГВ приобрела нисходящий характер и характеризовалась снижением уровней заболеваемости к 2021 г. до 4,5⁰/₀₀₀₀ в Самарской области (РФ – 2,4⁰/₀₀₀₀).

Анализ возрастной структуры показал, что в последние годы все активнее в эпидемический процесс ХГВ вовлекается взрослое население в возрасте 30–39 лет и старше (2015 г. – 37,6%, 2018 г. – 33,4%). Важным изменением эпидемического процесса является снижение заболеваемости ХГВ среди детского населения. Риск возникновения ХГВ среди всех заболевших этой инфекцией детей в возрасте 0–14 лет за период 2006–2018 гг. снизился в 8,1 раза – с 3,2 до 0,4% в 2019 г., $p < 0,0001$). Пик заболеваемости по ХГВ среди детского населения (0–14 лет) в целом по РФ отмечался в 2000 г. Интенсивность эпидемического процесса ХГВ среди указанного контингента в Самарской области в 2000–2006 гг. была в 2,0–6,6 раза выше ($p < 0,0001$), чем по РФ в целом, что обеспечивало высокий пул источников инфекции на изучаемой территории. С 2007 г. кривые заболеваемости хронической формой этой инфекции приобрели однонаправленный нисходящий характер, к 2020 г. показатель заболеваемости ХГВ среди детей в возрасте от 0 до 14 лет в РФ составил 0,08 на 100 тыс. населения, в Самарской области заболевших не зарегистрировано (Рисунок 4).

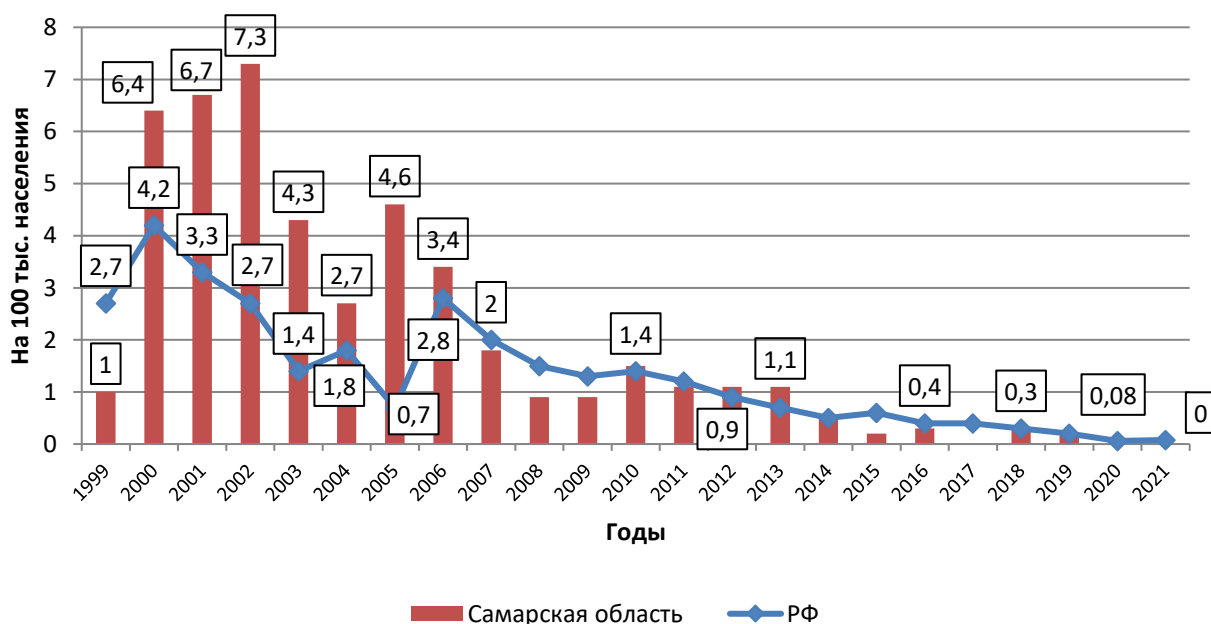


Рисунок 4 – Динамика заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В детского населения в Российской Федерации и Самарской области в 1999–2021 гг.

Положительным моментом, свидетельствующим о снижении активности эпидемического процесса гепатита В в условиях проводимой иммунопрофилактики против этой инфекции и усиления комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий, явилось отсутствие заболевших среди детей 1–2 лет в Самарской области в 2007–2008, 2010–2012 и 2014–2021 гг.

Следует констатировать, что в результате проведенного исследования выявлено, что эпидемический процесс гепатита В в России и Самарской области имел одинаправленные тенденции, однако активность эпидемического процесса на территории региона была выше, чем в целом по стране.

Региональные особенности проявлений эпидемического процесса вирусного гепатита С за период с 1997 по 2021 г. в Самарской области

Была проанализирована динамика и уровень заболеваемости ВГС в Самарской области и в Российской Федерации за 1997–2021 гг. Многолетняя динамика заболеваемости гепатитом С в последние 20 лет (как и при гепатите В) показала одинаправленные тенденции в развитии эпидемического процесса этой инфекции в РФ и Самарской области. Уровень заболеваемости ВГС за изучаемый период снизился как в регионе, так в целом по стране, но следует отметить, что показатель заболеваемости ВГС на территории Самарской области снизился в 152,8 раза – с 38,2 на 100 тыс. населения в 1999 г. до 0,25 на 100 тыс. населения в 2021 г. ($p < 0,0001$). На территории РФ показатель заболеваемости ВГС снизился в 27,6 раза – с 16,6 на 100 тыс. населения в 1999 г. до 0,6 на 100 тыс. населения в 2021 г. (Рисунок 5).

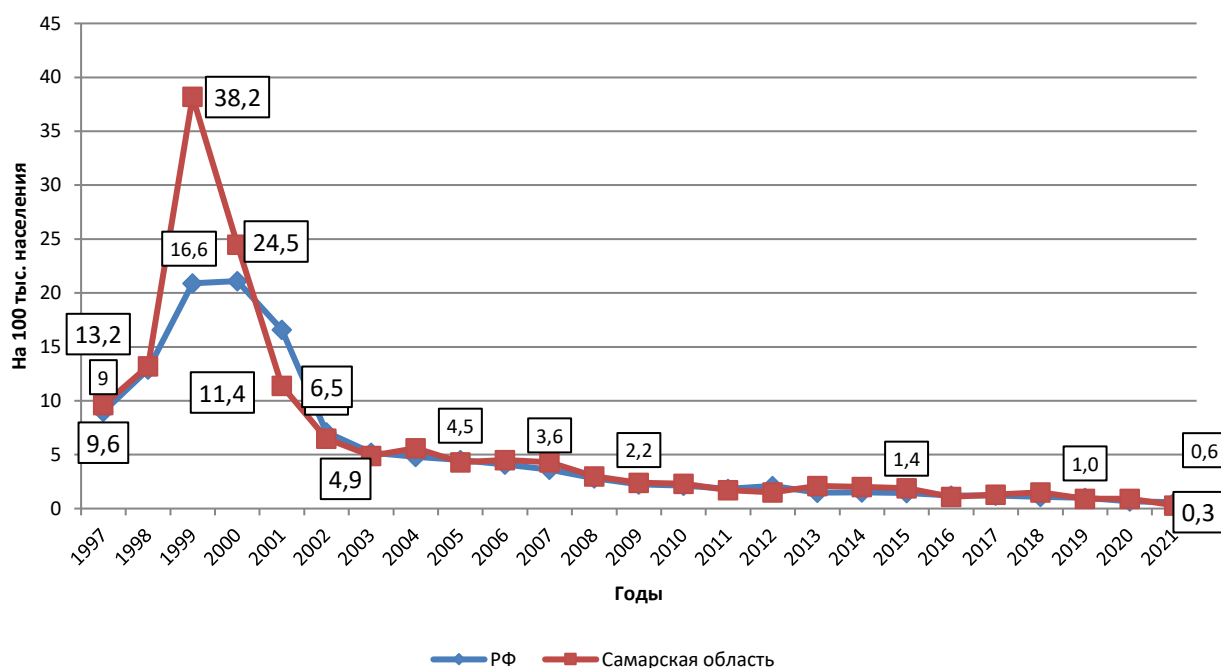


Рисунок 5 – Заболеваемость острым вирусным гепатитом С в Российской Федерации и Самарской области в 1997–2021 гг.

Интенсивность эпидемического процесса ОГС за 21-летний период (1999–2021 гг.) детского населения (0–14 лет) снизилась в 30 раз ($p < 0,0001$). Удельный вес детей среди всех заболевших ОГС в Самарской области в 1999–2021 гг. колебался от 0,7 до 6,1%. Острота эпидемической ситуации по заболеваемости ОГС среди детского населения в 1999–2000 гг. определялась возрастной группой детей первого года жизни, что обусловлено реализацией перинатального пути передачи инфекции. Случаи ОГС среди детей до 1 года за последние три года (2019–2021 гг.) в регионе не регистрировались.

В тенденциях заболеваемости ХГС в РФ и Самарской области сохранялись выраженные отличия. Уровень заболеваемости впервые выявленным ХГС в Самарской области с момента официальной регистрации (1999 г.) до 2017 г. имел тенденцию к резкому росту – с 13,3 на 100 тыс. населения (1999 г.) до 56,7 на 100 тыс. населения (2017 г.) – с последующим его снижением до 20,5 на 100 тыс. населения (2021 г.) ($p < 0,0001$). При этом в РФ в 2001–2020 гг. отмечалась стабилизация показателей заболеваемости ХГС на уровне 29,5–30,9 на 100 тыс. населения и с дальнейшим отчетливым снижением (в 1,9 раза) до 16,4 на 100 тыс. населения в 2021 г. (Рисунок 6).

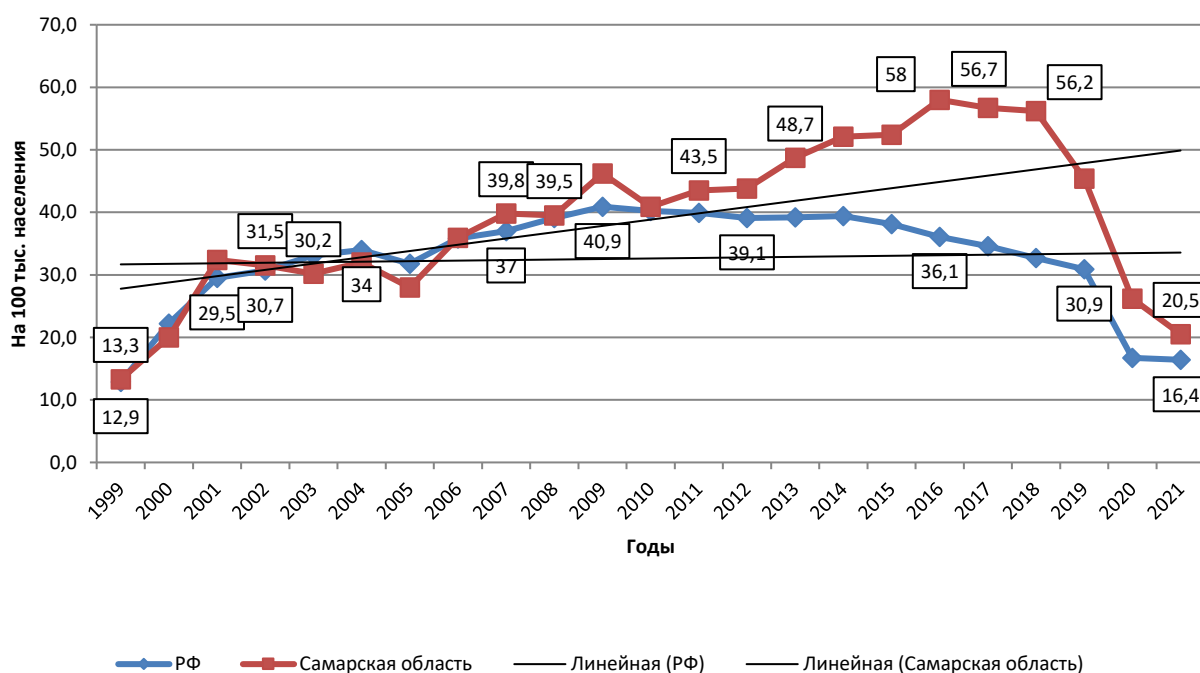


Рисунок 6 – Динамика заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С в Российской Федерации и Самарской области в 1999–2021 гг.

В возрастной структуре заболевших ХГС за весь исследуемый период доля детей в возрасте до 14 лет была низкой и составляла 0,2–6,2%, в 2015–2019 гг. Интенсивность эпидемического процесса гепатита С среди детей Самарского региона практически за весь период наблюдения (1999–2021 гг.) была значительно выше, чем в целом по стране (Рисунок 7).

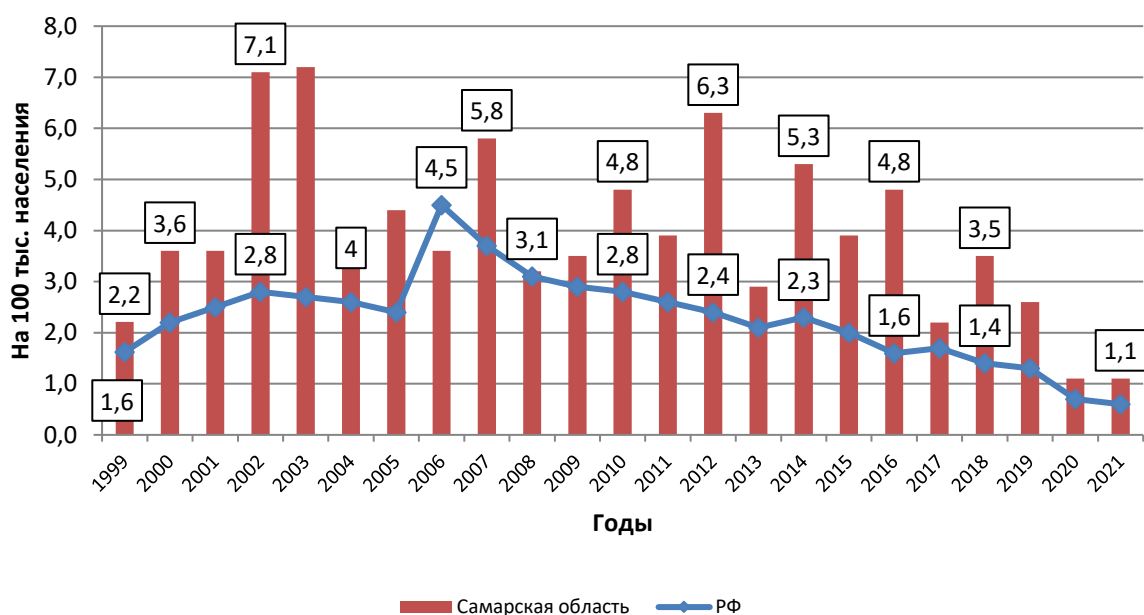


Рисунок 7 – Динамика заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С детского населения в Российской Федерации и Самарской области в 1999–2021 гг.

Доля детей в возрасте от 0 до 12 месяцев с диагнозом ХГС выросла с 5,6% в 2000 г. до 27,3% в 2006 г. и оставалась высокой до 2021 г. (20,0%). Данные сопоставления заболеваемости ХГС у детей разных возрастных групп показали превышение показателей заболеваемости у детей до года над показателями остальных групп с тенденцией к росту.

Следует отметить, что уровни заболеваемости ХГС у детей до года в Самарской области за период 1999–2021 гг., по сравнению с ХГВ, носили более выраженный характер. Одной из причин может послужить гипердиагностика ХГС, которая связана с регламентированным определением анти-ВГС у новорожденных от матерей – источников вируса. Антитела к вирусу класса IgG у таких детей являются материнскими и свободно проникают через плацентарный барьер.

Заболеваемость ХГС среди возрастной категории детей от 1 года до 2 лет также имела тенденцию к росту в период 2008–2012 гг., снижение уровней заболеваемости наблюдалось с 2013 по 2021 г. с 6,9 до 4,6‰ случаев в данной возрастной группе – в 1,5 раза ($p < 0,0001$). Среди возрастной категории детей 3–6 лет тенденция заболеваемости оставалась стабильной.

Таким образом, на основании обобщения материалов государственного статистического наблюдения можно констатировать, что значительная суммарная интенсивность эпидемического процесса вирусного гепатита С в 1999–2001 гг. создала высокий потенциал эпидемического процесса для вирусного гепатита С на ближайшие годы, что предусматривает на ближайшую перспективу проведение адекватного мониторинга за развитием эпидемиологической ситуации и совершенствование эпидемиологического надзора за данной патологией.

Клинико-лабораторные и иммунологические особенности течения хронического вирусного гепатита В у детей

Было проведено обследование 126 детей в возрасте от 3 до 17 лет с ХГВ в репликативную фазу. Перед назначением ПТВ было проведено клинико-лабораторное и иммунологическое обследование больных ХГВ для оценки эффективности проведенной противовирусной терапии.

При обследовании детей диагноз ХГВ подтверждали выявлением маркеров: HbsAg, анти-HBs, анти-HBcor, HBeAg, анти-Hbe. Для исключения вирусного гепатита D определяли суммарные анти-HDV.

ДНК ВГВ выявлена у всех пациентов: низкая вирусная нагрузка (ВН) – $2 \times 10^{*4}$ МЕ/мл у 21,4% больных (27 чел.), умеренная степень – $2 \times 10^{*5-6}$ у 51,6% (65 чел.) высокая – $2 \times 10^{*7-8}$ МЕ/мл у 27,0% пациентов (34 чел.). Анализ представленных данных о гендерной структуре заболевших вирусным гепатитом за весь период наблюдения показал превалирование лиц мужского пола (68,3%) над лицами женского пола (31,7%) ($p < 0,001$). Наибольший удельный вес занимают группы детей в возрасте 15–17 лет (43,6%), 11–14 лет (28,7%).

До начала проведения ПТВ выявлено, что из 126 больных с ХГВ удельный вес путей инфицирования был практически одинаков – от 19 до 22% при оперативных вмешательствах и гемотранфузионном пути, несколько чаще отмечали вертикальный путь заражения – 27,7%.

Среди сопутствующих заболеваний у больных ХГВ преобладали болезни желудочно-кишечного тракта – 65 больных (67,0%), болезни органов дыхания отмечались у 12 пациентов (12,4%), болезни нервной системы – у 10 больных (10,3%). Аутоиммунный гепатит в процессе обследования у всех детей был исключен.

У 52 детей (53,6%) из 97 больных отмечалось по 1 нозологической единице, у 44 – по 2 (34,9%), в основном в сочетании с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у 14 детей (11,3%) выявлены одновременно 3 сопутствующих заболевания.

Уже при первичном обращении до постановки диагноза ХГВ повышение уровня АлАТ было отмечено у 69% детей ($103,4 \pm 13,6$ Ед/л), что значительно выше показателей контрольной группы. У 1/3 наблюдавшихся больных показатель АлАТ оказался в норме. Доля пациентов с активностью АлАТ в пределах 2N была достоверно больше, чем больных с ее нормальным уровнем – 59,5% против 30,6% ($p < 0,001$), аналогичная картина наблюдалась при высокой степени активности – 59,5% против 9,7% ($p < 0,001$).

Повышение уровня АсАТ у пациентов с ХГВ относительно нормальных значений (до $81,7 \pm 20,8$ Ед/л) было выявлено у 39 детей (31%). В целом цитолитический синдром был отмечен у 87 больных (69%). Отсутствие повышения трансаминаз у 1/3 пациентов с ХГВ может быть причиной ложного заключения об отсутствии хронического гепатита.

Активность АлАТ детей с HbeAg(+) составила $111,6 \pm 9,8$ Ед/л против $79,8 \pm 5,7$ Ед/л детей с HbeAg(-) ($p < 0,01$). Уровень АсАТ больных с HbeAg(+) составил $96,4 \pm 10,3$ Ед/л против $60,9 \pm 6,7$ Ед/л детей с HbeAg(-) ($p < 0,005$).

Значимо чаще других симптомов регистрировался цитолитический синдром (69% против 51,6% детей с холестатическим и 22,6% с мезенхимально-воспалительным синдромом).

Особенности иммунного статуса и цитокиновой системы у детей с хроническим вирусным гепатитом В. При исследовании иммунного статуса отмечалась иммунологическая недостаточность с достоверным снижением показателей клеточного звена иммунитета по сравнению с контрольной группой: CD3+ (49,5±5,1% против 63,1±3,2%, p<0,05), CD4+ и CD8+ (49,5±5,1% против 63,1±3,2%, p<0,05, 20,3±1,7% против 24,2±0,9%, p<0,05), CD16+ (7,6±0,7% против 9,1±0,2%, p<0,05), HLA-DR (20,7±1,2% против 23,2±0,09%, p<0,05), а также и повышением уровней IgM, IgA, IgG. Отмечается увеличение содержания IgA (до 1,58±0,09 г/л против 1,37±0,05 г/л в контрольной группе, p<0,05), IgG (14,2±1,83 г/л против 9,8±0,76 г/л, p<0,05). Повышенное содержание уровня IgM до 1,32±0,1 г/л у больных ХГВ против 0,94±0,15 г/л (p<0,05) контрольной группы указывает на активность хронического инфекционного процесса вирусного гепатита В.

При ХГВ у детей отмечается значимое повышение уровней по сравнению с контрольной группой: ИЛ-1 (9,7±1,4 пг/мл против 6,3±0,9 пг/мл, p<0,05), ИЛ-4 (24,8±7,9 пг/мл относительно 7,2±2,6 пг/мл, p<0,05), ИЛ-6 (28,2±8,9 пг/мл против 5,8±2,4 пг/мл, p<0,02) и ФНО-α (4,6 ±1,7 пг/мл против 0,9±0,1 пг/мл, p<0,05), при достоверном снижении ИФН-γ (2,4±0,6 пг/мл против 0,9±0,1 пг/мл, p<0,05), что свидетельствует о дисбалансе цитокинового профиля, а значит о выраженном дисбалансе в работе иммунитета.

Оценка эффективности различных вариантов противовирусной терапии у детей хроническим вирусным гепатитом В

Дети получали ПВТ методом рандомизации по таблице случайных чисел: I группа – 62 человека, II группа – 64 человека.

I группа больных, состоявшая из 62 человек, получала сначала только моно-ИФН. Через 24 недели ответившим на терапию продолжали назначенное лечение, не ответившим на терапию назначали комбинированную терапию (ИФН + Ламивудин) (Рисунок 8).

Через 24 недели на ИФН-терапию у 21 из 62 больных (33,9%) I группы был получен вирусологический ответ (ВО), т.е. произошло снижение вирусной нагрузки (ВН) $\geq 2 \log_{10}$ МЕ/мл. Через 48 недель ответили на лечение 16 человек (76,2%), не ответивших на ИФН-терапию – 5 человек (23,8%). Пациентам, которые не ответили на ИФН-терапию через 24 недели, был добавлен Ламивудин (41 пациент – 66,1%). После проведения комбинированного лечения в течение 24 недель ВО на терапию был получен у 12 пациентов (29,3%). Не достигли ВО 29 детей (72,7%).

У группы больных, получавших сначала моно-, а затем комбинированную терапию, ВО через 48 недель достигли 28 больных (45,2%) из 62 пациентов. Отрицательная ДНК ВГВ отмечалась у 7 больных (11,3%).

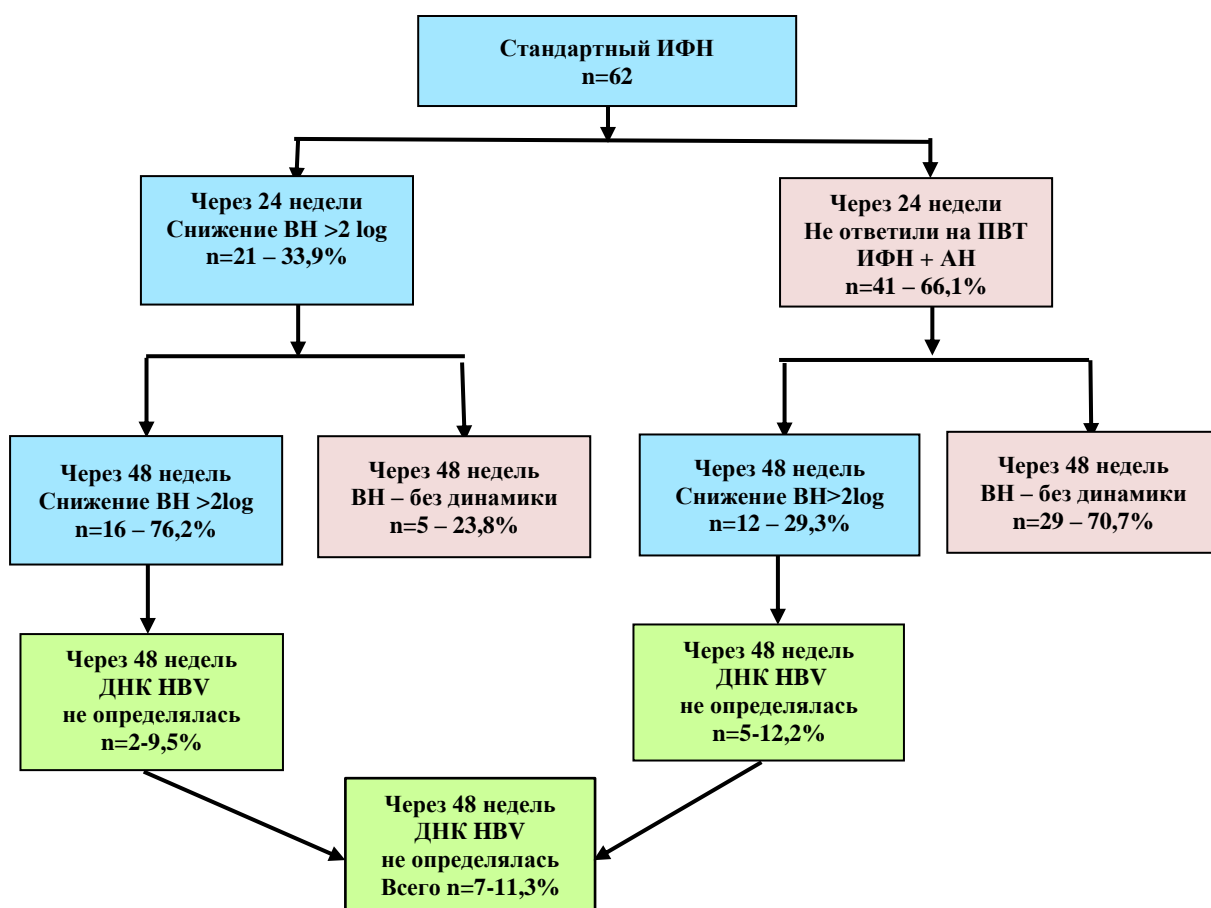


Рисунок 8 – Схема проведения противовирусной терапии I группы детей с хроническим вирусным гепатитом В

II группа пациентов из 64 человек получала сразу ИФН + Ламивудин в течение 48 недель. После проведенной терапии частота основных клинических симптомов (слабость, снижение аппетита, головная боль, боли в животе и др.) была достоверно меньше у ответивших на лечение пациентов, чем у неответивших ($p < 0,05$). Кроме того, у ответивших на ПВТ активность АлАТ на фоне как монотерапии ИФН, так и комбинированной терапии – ИФН + Ламивудин, нормализовалась уже через 1 месяц после начала лечения ($23,3 \pm 3,2$ Ед/л), а у не ответивших на терапию оставалась выше нормы в течение всего периода терапии ($55,0 \pm 8,9$ Ед/л).

У 64 больных II группы, которым сразу назначали комбинированную терапию Интерферон + Ламивудин в течение 48 недель, ВО получен у 31 пациента (48,4%). Отрицательная ДНК ВГВ отмечалась у 8 больных (12,5%).

Астеновегетативный синдром и снижение аппетита достоверно реже наблюдались у детей с ХГВ, ответивших на лечение 10,2% (6 больных), а у неответивших – 34,8% (24 чел.) ($p < 0,05$). Геморрагический синдром снизился у неответивших до 11,8% (7 больных), а у всех ответивших больных купировался. Увеличение печени на 1–3 см отмечалось при осмотре у 29 детей (43,2%) и у 7 (11,8%) не ответивших и ответивших на лечение соответственно, печень была увеличена свыше 3 см у 8,5% (5 чел.) и 3,4% (2 чел.) у не ответивших и ответивших на ПВТ.

Проведенный анализ показал, что через 48 недель повышение уровня АлАТ ($55,0 \pm 4,3$ Ед/л) сохранялось у 6 неответивших (17,6%) ($p < 0,05$), у всех ответивших на ПВТ данный показатель был в норме ($p < 0,001$).

Показатель АсАТ был в пределах нормы у ответивших и неответивших. Повышенный показатель АсАТ сохранялся у 7 (25%) не ответивших на терапию.

Таким образом, ВО был одинаков в обеих группах больных – 45,2 и 48,4%, соответственно. ДНК ВГВ перестала определяться в 11,3% и 12,5%, соответственно. Клинические проявления с положительной динамикой отмечались в обеих группах. После проведения ПВТ в обеих группах, вне зависимости от ответа на терапию, наблюдалось достоверное снижение активности АлАТ, АсАТ по сравнению с исходными данными. Не выявлено значимой разницы в уровне ВН между группами больных, получавших только монотерапию ИФН и комбинированную терапию ИФН + Ламивудин.

В результате эти две группы были объединены для оценки динамики ВН до и после лечения (Таблица 3).

Таблица 3 – Анализ динамики вирусной нагрузки при 2 вариантах противовирусной терапии у детей с хроническим вирусным гепатитом В

Степень вирусной нагрузки ДНК HBV	До лечения n=126 (I)		После лечения						p II–III	p I–IV
			группа I ИФН n=62 (II)		группа II ИФН + Зеффикс n=64 (III)		Всего n=126 (IV)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Высокая	34	26,9	9	14,5	6	9,4	15	11,9	>0,05	<0,01
Умеренная	65	51,6	25	40,3	27	42,2	52	41,3	>0,05	<0,001
Низкая	27	21,4	21	33,9	23	35,9	44	34,9	>0,05	<0,02
ДНК ВГВ не обнаружено	–	–	7	11,3	8	12,5	15	11,9	>0,05	<0,001
Итого	126	100	62	100	64	100	126	100	–	–

Таким образом, было показано, что уровень вирусной нагрузки в обеих группах до и после противовирусной терапии уменьшился в 2 раза – с высокой ВН с 34 (26,9%) до 15 (11,9%) ($p < 0,01$), одновременно увеличилась доля пациентов с низкой ВН – с 21,4% (27 чел.) до 34,9% (44 чел.) ($p < 0,02$). У 15 больных ДНК ВГВ перестала определяться.

Анализ клинико-лабораторных показателей в катамнезе у детей с хроническим вирусным гепатитом В. В катамнезе под наблюдением находилось 56 больных с ХГВ в возрасте от 14 до 25 лет, средний возраст составил $21,0 \pm 3,1$ года. Продолжительность наблюдения варьировалась от 3 до 18 лет и составила в среднем $15,7 \pm 4,3$ года.

При сравнении ВН после ПВТ и в катамнезе было отмечено, что более чем в 2 раза уменьшилось количество больных с высокой вирусной нагрузкой после

окончания лечения: было 34 человек – стало 15 человек (26,9% против 11,9%, $p < 0,01$), а в катамнезе таких пациентов стало 10 из 56 человек – 17,8% соответственно.

До проведения терапии больных с умеренной вирусной нагрузкой было 65 человек (51,7%), их количество уменьшилось после проведения терапии и в катамнезе – 52 (41,3%) и 18 человек (32,1%) соответственно ($p < 0,01$).

Необходимо подчеркнуть, что в катамнезе достоверно увеличилась доля больных с низкой ВН – до 41,1% (23 чел. из 56) по сравнению с количеством пациентов после окончания терапии – 34,9% (44 чел. из 126) ($p < 0,01$).

При анализе вирусной нагрузки в обеих группах до и после противовирусной терапии выявлено, что в 2 раза уменьшилось количество больных с высокой ВН – 34 человека (26,9%) против 15 человек (11,9%) ($p < 0,01$), одновременно увеличилась доля пациентов с низкой ВН – 34,9% (44 чел.) против 21,4% (27 чел.) ($p < 0,02$). У 15 больных ДНК ВГВ перестала определяться. После проведения терапии ДНК ВГВ не определялась у 15 пациентов из 126 (11,9%) ($p < 0,01$), а в катамнезе – у 5 пациентов из 56 (8,9%).

Активность АЛАТ среди 15 пациентов после окончания ПВТ была выше нормы только у 2 (13,3%), а в катамнезе – у 4 (26,7%). Активность фермента не была связана с длительностью заболевания.

В катамнезе у 5 (33,3%) пациентов ДНК ВГВ осталась отрицательной. У остальных 10 больных (66,7%) уровень ДНК ВГВ вновь стал определяться: у 5 пациентов – 10^2 МЕ/мл, у 5 больных – 10^3 МЕ/мл. Таким образом, в катамнезе вирусная нагрузка у всех пациентов была минимальной – 10^2 – 10^3 МЕ/мл и не зависела от активности АЛАТ – у 50% больных она была в норме, у других 50% – незначительно повышена.

До лечения больных HBeAg(+) было 69,8% (88 чел.), HBeAg(–) – 30,2% (38 чел.). При наблюдении больных ХГВ после окончания лечения в динамике было отмечено, что доля пациентов с HBeAg(+) уменьшилась с 69,8% (88 чел.) до 45,2% (57 чел.) ($p < 0,001$), т.е. на 24,6% (31 чел.). В катамнезе доля пациентов с HBeAg(+) осталось 28,6% (16 чел.) против 45,2% до лечения ($p < 0,001$). Доля пациентов с HBeAg(–) в катамнезе увеличилась до 62,5% (35 чел.) против 30,2% (52 чел.) до лечения ($p < 0,001$), а после окончания лечения – с 41,3 (35 чел.) до 62,5% (35 чел.) ($p < 0,001$). В катамнезе сероконверсия по HBeAg была отмечена в 8,9% случаев (5 чел.) против 13,5% случаев (17 чел.) после окончания лечения ($p < 0,001$). Из этих пациентов у 15 больных отмечалась отрицательная ДНК ВГВ.

Клинико-лабораторные особенности хронического вирусного гепатита С у детей

Нами было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 401 ребенка в возрасте 3–17 лет с диагнозом: хронический вирусный гепатит С. Распределение детей с ХГС по возрасту и полу представлено в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение исследуемых детей с хроническим вирусным гепатитом С по возрастным группам и полу

Возраст больных	ХГС n=401			
	мальчики		девочки	
	абс.	%	абс.	%
3–6 лет	32	12,1	15	10,9
7–10 лет	44	16,7	24	17,5
11–14 лет	74	28,0	41	29,9
15–17 лет	114	43,2	57	41,7
Всего*	264	65,8	137	34,2

* $p < 0,01$

По генотипам разделение пациентов с ХГС было следующим: 1в – 245 (61,1%), 2а – 37 (9,2%), 3а – 119 больных (29,7%).

Диагноз ХГС подтверждали выявлением анти-НСV и наличием РНК ВГС методом ПЦР, которая выявлена у всех 401 детей: низкая вирусная нагрузка – $2 \times 10^{*3-4}$ МЕ/мл у 77 пациентов (19,2%), умеренная степень – $2 \times 10^{*5-6}$ у 218 пациентов (54,4%), высокая – $2 \times 10^{*7-8}$ МЕ/мл у 106 пациентов (26,4%).

До начала проведения ПВТ выявлено, что источник инфицирования при ХГС не установлен в 46,3% случаях, источник инфицирования при гемотрансфузиях составил в 16,2%, при оперативных вмешательствах – 17,9%, вертикальный путь составил 19,6%.

Клиническая картина ХГС в детском возрасте характеризовалась малосимптомным течением. У детей с ХГС преобладали астеновегетативный (у 178 детей (44,4%)) и абдоминальный болевой синдромы (у 183 детей (45,6%)), реже отмечался диспепсический и геморрагический – у 105 (26,2%) и 39 детей (10,2%) соответственно.

На момент постановки диагноза ХГС у трети пациентов отсутствовали какие-либо жалобы. Гепатомегалия наблюдалась у 274 больных (68,3%). Увеличение печени на 1–3 см отмечалось при осмотре у 216 детей (53,9%), а у 58 (14,4%) более чем на 3 см. В 53,6% случаях (215 человек.) активность АлАТ превысила норму почти в 2 раза. При ХГС цитолитический синдром наблюдался достоверно чаще других синдромов – 62,6% против 45,6% (холестатический) ($p < 0,01$) и 21,9% (мезенхимально-воспалительный). В 69,0% случаев клиническую картину ХГС усугубляла сопутствующая патология органов и систем. Преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта – у 225 больных (56,1%) и органов дыхания – у 96 пациентов (23,9%). По 1 заболеванию отмечалось у 218 пациентов (54,4%), по 2 заболевания – у 148 (36,9%), в основном в сочетании с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, у 38 больных (9,5%) выявлены одновременно 3 сопутствующих заболевания.

Оценка эффективности различных вариантов противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей

Пациенты рандомно были распределены в 2 группы – I и II. Группа I состояла из 181 больного, группа II – из 182 человек, не получавших ранее ПВТ. Если при лечении ХГС через 24 недели к окончанию терапии больные с генотипами 2а, 3а не достигли устойчивого ответа, то ПВТ была продлена до 48 недель (Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным острым вирусным гепатитом С, 2015 г., утверждено на заседании Профильной комиссии Минздрава от 9 октября 2015 г.)

Оценивался первичный вирусологический ответ (ПВО) через 48 недель терапии, устойчивый вирусологический ответ (УВО) через 24 недели после завершения курса ПВТ. Критерием достижения вирусного ответа на всех этапах лечения было отсутствие РНК ВГС в крови.

В I группе больных, состоявшей из 181 больного, назначали комбинированную противовирусную терапию, которая включала стандартный Интерферон (ИФН) альфа-2b и Ребетол. При 1-м генотипе вируса у больных продолжительность ПВТ составляла 48 недель, при 2-м и 3-м генотипах – 24 недели.

В I группе больных при ИФН-терапии + Ребетол ПВО после 48 недель лечения наблюдался у 49 (42,6%) из 115 больных с 1-м генотипом, УВО через 24 недели после окончания лечения – у 45 человек (39,1%). ПВО после окончания ИФН-терапии + Ребетол регистрировали у 34 (51,5%) из 66 больных 2-го и 3-го генотипов, УВО при 2-м и 3-м генотипе – 32 человек (48,5%).

Таким образом, в I группе больных при терапии ИФН + Ребетол после окончания лечения ПВО отмечался у 83 человек (45,9%), УВО – у 77 человек (42,5%).

Результаты нашего исследования показали, что при лечении пегилированным интерфероном (ПИФН-терапия) + Ребетол во II группе детей с ХГС первичный вирусологический ответ отмечался после 48 недель лечения у 68 (62,3%) больных из 109, УВО через 12 месяцев после окончания лечения – у 75 больных (68,8%) из 182. В II группе больных при ПИФН-терапии + Ребетол после 48 недель лечения ПВО наблюдался у 73 (78,8%) из 73 больных генотипов 2, 3, УВО через 24 недели после окончания лечения – у 45 человек (39,1%). УВО через 12 месяцев после окончания ПИФН-терапии + Ребетол регистрировали у 55 (75,3%) из 73 больных генотипов 2 и 3.

Таким образом, во II группе больных при ПИФН-терапии + Ребетол первичный вирусологический ответ отмечался у 136 человек (74,7%), УВО – 130 человек (71,4%) из 182.

Удельный вес астенического синдрома после проведения терапии достоверно снизился в обеих группах больных. У ответивших пациентов частота этого синдрома достоверно уменьшилась – с 44,3% (161 из 363 больных) до 11,9% (26 из 219 человек) ($p < 0,001$), не ответивших – 26,3% (38 из 144 человек). Диспепсический синдром достоверно снизился после проведения терапии – с 26,4% (96 чел.) до 7,8% (17 человек) у ответивших ($p < 0,001$), у неответивших – до 20,8% (30 чел.). Болевой

синдром достоверно уменьшился – с 45,7% (166 чел.) до 13,2% (29 чел.) у ответивших ($p < 0,001$) и у неответивших – до 29,9% (43 чел.) ($p < 0,001$).

Можно констатировать, что частота основных клинических синдромов в обеих группах (астеновегетативный, диспепсический, болевой) после окончания терапии была достоверно меньше у ответивших на лечение пациентов, чем у неответивших.

Показано, что при анализе вирусной нагрузки в обеих группах до и после противовирусной терапии в 2,8 раза уменьшилось количество больных с высокой ВН (26,2% против 9,4%) ($p < 0,05$), одновременно увеличилась доля пациентов с низкой ВН (42,7% против 19,3%) ($p < 0,001$). У 55 больных (15,1%) РНК ВГС перестала определяться.

Оценка эффективности противовирусной терапии препарата прямого противовирусного действия у детей с хроническим вирусным гепатитом С

В 2021 г. была проведена терапия в ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД;» препаратом ПППД Мавирет (Глекапревир/Пибрентасвир) 38 больным ХГС детям в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст больных $14,7 \pm 1,9$ года), из них 13 пациентов ранее получали ПВТ (Интерферон альфа-2b + Ребетол или ПИНФ альфа-2в + Ребетол), остальные 25 детей не получали ПВТ. Длительность наблюдения за пациентами после окончания комбинированной терапии ИФН + Ребетол составила 7–14 лет (в среднем $6,4 \pm 3,9$ года), а перед назначением Мавирета – 3–15 лет ($7,6 \pm 4,1$ года).

Согласно Методическим рекомендациям «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у детей» (Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, 2021 г.), препарат Мавирет назначали детям с массой тела не менее 45 кг по три таблетки одновременно 1 раз в день с пищей (общая суточная доза: Глекапревир 300 мг и Пибрентасвир 120 мг) продолжительность лечения составила 8 недель у 37 больных и 16 недель у 1 ребенка (с 3-м генотипом ХГС, который ранее не ответил на терапию Пегинтрон + Ребетол).

Эффективность терапии препарата Мавирет оценивали по результатам ПЦР на 8-й неделе после окончания ПВТ. Клинические симптомы после проведения ИФН-терапии и до назначения препарата Мавирет были аналогичны, т.е. пациенты были сопоставимы. После окончания лечения препаратом Мавирет клинические симптомы (слабость, снижение аппетита, боли в животе и др.) купировались.

Были изучены биохимические показатели больных ХГС после комбинированной терапии ИФН + Ребетол, до и после окончания лечения препаратом Мавирет. После окончания ИФН-терапии произошло достоверное повышение уровня АлАТ – с $48,3 \pm 3,2$ до $58,8 \pm 4,1$ Ед/л ($p < 0,05$). Повышенная активность АлАТ после проведения ИФН-терапии сохранилась у 13,3% больных ХГС (2 чел.). Перед началом лечения препаратом Мавирет данный показатель был выше нормы у 34,2% детей с ХГС (13 чел.) ($p < 0,05$), после окончания терапии ПППД у всех больных уровень АлАТ нормализовался и составил в среднем $28,6 \pm 3,7$ Ед/л ($p < 0,001$).

Снижения уровня АсАТ до нормальных значений после проведения ИФН-терапии не произошло. С момента окончания ИФН-терапии до начала лечения Мавиретом наблюдалось увеличение активности АсАТ с $45,8 \pm 3,6$ до $56,9 \pm 4,9$ Ед/л. Повышенный показатель АсАТ после проведения ИФН-терапии сохранялся у 13,3% больных ХГС (3 чел.), перед началом лечения препаратом Мавирет повышенные уровни АсАТ регистрировались у 28,9% больных (11 чел.) ($p > 0,05$). После окончания терапии препаратом Мавирет активность АсАТ достоверно снизилась до нормы – $23,3 \pm 2,1$ Ед/л ($p < 0,001$).

До назначения Мавирета умеренная степень ВН определялась у 86,8% (33 чел.), низкая ВН – у 13,2% (5 чел.), после окончания приема ПППД – у 100% детей РНК вируса гепатита С не определялась.

После окончания лечения Мавиретом у всех больных нормализовались биохимические показатели и ни у одного пациента не была обнаружена РНК ВГС. Если сравнивать 2 вида терапии (ИФН и Мавирет), то применение ПППД показало 100% эффективность и безопасность.

Таким образом, проведение терапии ПППД у детей с ХГС позволило добиться высокой эффективности и безопасности. Сократилась продолжительность курса лечения детей. После терапии препаратом Мавирет у всех больных нормализовались биохимические показатели и отмечался устойчивый вирусологический ответ.

Оптимизация эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В и С на основе молекулярно-биологических методов

Эпидемиологический надзор представляет информационную систему обеспечения органов здравоохранения сведениями, необходимыми для осуществления мероприятий по разработке стратегии и тактики, рационального планирования, а также реализации мероприятий по профилактике и снижению заболеваемости инфекционными болезнями.

В качестве базового определения эпидемиологического надзора нами использована формулировка, предложенная Б.Л. Черкасским «Эпидемиологический надзор можно определить, как систему динамического и комплексного слежения (наблюдения) за эпидемическим процессом конкретной болезни на определенной территории в целях рационализации и повышения эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий».

Система эпидемиологического надзора включает три взаимосвязанные подсистемы: информационную, диагностическую и управленческую.

Информационная подсистема является базовым разделом эпидемиологического надзора, который предусматривает сбор, передачу, обработку, хранение, преобразование информации. В рамках этой подсистемы учитывают и регистрируют все формы проявления заболеваний, а также прослеживают динамику носительства, заболеваемости, летальности и смертности. Задачи современного эпидемиологического надзора соответствуют его функциям и заключаются в сборе,

хранении и обработке информации, ее эпидемиологическом анализе, проведении эпидемиологической диагностики и прогнозирования. Эпидемический надзор является одним из основных элементов непосредственного управления эпидемическим процессом, и его эффективность во многом зависит от полноты и качества поступающей для анализа информации. При этом эффективность всей системы управления эпидемиологическим надзором зависит от качества его информационного обеспечения.

Диагностическая подсистема предусматривает предэпидемическую диагностику, постановку эпидемиологического диагноза и прогнозирование эпидемиологической ситуации на основе оценки всех потоков информации.

Управленческая подсистема системы эпидемиологического надзора – это комплекс мероприятий, направленных на организацию и координацию деятельности всех подсистем системы эпидемиологического надзора.

Система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С включает мониторинг динамики эпидемического процесса, факторов, влияющих на распространение данных инфекций, охвата населения вакцинацией против вирусного гепатита В, а также анализ полученной информации для разработки мероприятий профилактики и мер борьбы с этими инфекциями.

Одним из направлений оптимизации системы эпидемиологического надзора за гепатитами В и С в России является разработка, с последующим закреплением в нормативных и методических документах стандартного эпидемиологического определения случая заболевания острых и хронических форм этих инфекций. В настоящее время окончательный диагноз острого и хронического гепатита В и С в соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 (ред. от 25.05.2022) «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 № 62500) должен устанавливаться на основе комплексных данных (эпидемиологических, клинических, биохимических, иммунохимических и молекулярно-биологических). Включение в нормативно-методические документы и применение в практическом здравоохранении стандартного определения случая заболеваний острых и хронических форм гепатита В и С является одним из приоритетных направлений улучшения качества диагностики, а в конечном итоге и системы эпидемиологического надзора за этими заболеваниями в России.

Сложившаяся в настоящее время в России эпидемиологическая ситуация, характеризующаяся накоплением в популяции большого числа пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, ростом заболеваемости циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой, тенденцией к увеличению смертности от данных исходов болезни, требует дальнейшего совершенствования системы эпидемиологического надзора, выработки мероприятий по предотвращению распространения заболевания и снижения его социально-экономического бремени.

Значимым направлением оптимизации системы надзора за вирусным гепатитом С в России является расширение показателей его информационного блока в части, касающейся эпидемиологического, клинико-диагностического и молекулярно-генетического мониторинга.

Эпидемиологический мониторинг, являясь важным компонентом информационного обеспечения в надзоре за вирусными гепатитами, предусматривает выявление, учет, регистрацию, анализ случаев заболеваемости всеми формами этих заболеваний (клинически выраженных, бессимптомных и потенциально возможного «носительства»).

В условиях разнонаправленных тенденций проявлений эпидемических процессов вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации, актуализация мероприятий по проведению эпидемиологического мониторинга позволит оптимизировать существующую систему эпидемиологического надзора за этими инфекциями с совершенствованием её информационно-аналитического компонента, и, в конечном итоге, будет способствовать повышению эффективности профилактических мероприятий по предупреждению новых случаев заболевания вирусными гепатитами В и С.

Данные, полученные в ходе проведения эпидемиологического мониторинга за вирусными гепатитами В и С, используются для оценки тенденций развития эпидемического процесса, выявления основных причин, определяющих особенности возникновения и развития эпидемического процесса (пути передачи, факторы риска), оценки и прогнозирования эпидемиологической ситуации, а также разработки противоэпидемических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и оценки эффективности принятых ранее мер.

В связи с высокой социальной значимостью исходов от вирусных гепатитов и ассоциированных с ними злокачественных новообразований, очевидна необходимость включения компонента, характеризующего эпидемиологические закономерности цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в информационно-диагностическую подсистему существующей системы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами.

Актуальным направлением оптимизации системы надзора за вирусными гепатитами В и С в России, с нашей точки зрения, является совершенствование мер по активному выявлению (в части сбора эпидемиологического анамнеза) и наблюдения за детьми, имеющими перинатальный контакт с матерями – источниками гепатита В и С и лицами из семейного окружения из групп риска, имеющих профессиональный контакт с ВГВ, ВГС. В целях результативности использования значительного объема информации, полученного в рамках эпидемиологического мониторинга, необходимо четкое структурирование, определение приоритетности сбора, переработки и использования ее для принятия обоснованных управленческих решений. В современных условиях без современных информационных технологий и программного обеспечения, с учетом огромного массива данных, который необходимо подвергать анализу, осуществление эффективного эпидемиологического

надзора за вирусными гепатитами связано с определенными трудностями. Внедрение технологий с использованием электронных баз данных, несомненно, позволило бы провести сбор, обработку, хранение широкого спектра показателей по вирусным гепатитам. Кроме того, методы обработки первичной эпидемиологической информации с использованием современных компьютерных технологий позволяют повышать скорость и точность обработки и передачи анализируемых данных. Оптимизация мероприятий по передаче информации о новорожденных, родившихся от матерей – носителей вирусов гепатита В и С, из учреждений родовспоможения в амбулаторно-поликлинические учреждения, обслуживающие детское население, посредством внедрения современных информационных технологий существенно повысит результативность эпидемиологического надзора за указанными инфекциями в плане своевременности и полноты проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий в очагах этих инфекций.

Клинико-диагностический мониторинг как компонент информационной подсистемы занимает определяющие позиции в ранней диагностике вирусных гепатитов В и С. Нацеленность инфекционистов на понимание особенностей клинических проявлений вирусных гепатитов В и С необходима для выбора правильной стратегии и тактики оказания медицинской помощи на основе стандартов оказания медицинской помощи пациентам, с учетом рисков и пользы при проведении дифференциальной диагностики этих болезней. Клинико-диагностический мониторинг включает клиническое обследование, лабораторную и инструментальную диагностику больных. В ходе клинического мониторинга осуществляется динамическое наблюдение за состоянием больного, предполагающее оценку клинических, биохимических показателей и других показателей в целях своевременной корректировки мероприятий по диагностике и лечению пациентов с данной патологией.

Поиск новых вариантов назначения терапии является одним из благоприятных тенденций в целях предупреждения рецидивов заболевания. Для их предупреждения также необходимо наблюдение за больными в катамнезе. В нашем исследовании эффективность монотерапии детей с ХГВ была менее 50%, поэтому было решено искать другие варианты ПВТ.

При анализе назначения 2 вариантов терапии у наблюдаемых нами больных с ХГВ не выявлено достоверной разницы в уровне ВН между группами больных. До 2018 г. для лечения детей с ХГС применялась 2-компонентная схема. На сегодняшний день при лечении больных ХГС препаратами ПППД отмечается 100% эффективность противовирусной терапии, которая является наиболее перспективной. Оптимизация мониторинга за больными с хроническим гепатитом в катамнезе необходима, чтобы своевременно исключить обострение и вовремя назначить терапию.

Необходимым компонентом информационного блока является мониторинг своевременности охвата лечением, диспансерным наблюдением, а также эффективности проводимых мероприятий среди детей с ХВГ на основе современных

информационных технологий. Адекватное диспансерное наблюдение, своевременная противовирусная терапия на основе рекомендаций EASL и регламентируемых документов Министерства здравоохранения РФ позволят улучшить эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости ХВГ, уменьшить возможные осложнения от этих заболеваний. Немаловажное место в практике врача педиатра принадлежит и мероприятиям, касающимся назначения обоснованных рекомендаций контактными детям с целью предупреждения их инфицирования в очагах ХВГ.

Для эпидемиологического надзора и эффективной работы в очагах инфекционных болезней важное значение имеет определение генетических особенностей возбудителей, которое позволяет установить наличие эпидемиологической связи между случаями заболевания, территориальное распространение генотипов, предполагаемые источники инфекции.

Молекулярно-генетический мониторинг, являясь составной частью системы эпидемиологического надзора, позволяет получить полноценную и объективную информацию для принятия обоснованных и рациональных управленческих решений и тем самым повысить эффективность эпидемиологического надзора. В настоящее время диагностические возможности молекулярно-генетических методов в эпидемиологии не исчерпываются использованием их для выявления источников инфекции и факторов передачи возбудителя во время эпидемических вспышек.

Не вызывает сомнений необходимость внедрения в настоящее время современных достижений молекулярной биологии в систему эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями. Развитие и активное внедрение в медицинскую практику геномных и постгеномных технологий становится в настоящее время все более очевидным фактом, что находит отражение, в том числе и в принятой Правительством Российской Федерации «Стратегии развития медицинской науки в РФ до 2025 года», которая относит геномику, протеомику, эпигеномику и биоинформатику к числу приоритетных направлений развития медицины [Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 2580-р].

Развитие молекулярной эпидемиологии определяется нарастающим многообразием патогенных вариантов микроорганизмов, происходящим вследствие глобальных социальных и экологических процессов, затрагивающих современное общество. Внедрение технологий с использованием электронных баз данных о выявленных генотипах и субтипах вируса гепатита В и вируса гепатита С расширяет возможности проведения, углублённого ретроспективного эпидемиологического анализа ситуации по заболеваемости этими инфекциями в Российской Федерации. Цифровизация расширяет возможности применения модели управления по результатам. Это выражается в том, что благодаря «большим данным» субъекты государственного

Эпидемиологический надзор за вирусными гепатитами В и С

Информационная подсистема

Эпидемиологический мониторинг

- ✓ Совершенствование учетно-отчетной медицинской документации (экстренное извещение Ф.0/58/y) с внесением в нее:
 - ✓ прививочный анамнез;
 - ✓ условия инфицирования (пути передачи);
 - ✓ сведения о контактных.
- ✓ Оптимизация учетно-отчетной медицинской документации (Ф.№№1 и 2) в части учета и регистрации микст-инфекций и неблагоприятных исходов (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома), связанных с инфицированием вирусами ГВ и ГС.
- ✓ Интенсификация мер по активному выявлению (сбор эпиданамнеза) и наблюдению за детьми, имеющими перинатальный контакт с матерями-источниками ГВ и ГС и лицами из семейного окружения из групп риска, имеющих профессиональный контакт с HBV, HCV.
- ✓ Оптимизация мероприятий по передаче информации о новорожденных, родившихся от матерей носителей вирусов ГВ и ГС из учреждений родовспоможения в АПУ посредством внедрения современных информационных технологий.

Клинико- диагностический мониторинг

- ✓ Мониторинг своевременности охвата лечением, диспансерным наблюдением, эффективностью проводимых мероприятий среди детей с ХВГ на основе современных информационных технологий.
- ✓ Формирование обоснованных рекомендаций контактному по предупреждению инфицирования в очагах ХВГ.
- ✓ Оптимизация мониторинга за больными с ХГ в катамнезе.

Молекулярно-генетический

- ✓ Идентификация возбудителей с определением фенотипа и генотипов циркулирующих вирусов ГВ и ГС среди детей, заболевших ХВГ

Диагностическая подсистема

Эпидемиологический анализ и прогноз заболеваемости осуществляется с учетом собранной информации

Управленческая подсистема

Формирование управленческих решений организуется с учетом всех компонентов системы эпидемиологического надзора

Рисунок 9. Система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С

управления более оперативно получают информацию об источниках и видах рисков и достигаемых (или не достигаемых) результатах.

Второй блок эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С – диагностическая подсистема, предусматривающая проведение эпидемиологической диагностики на основе данных информационной подсистемы в целях своевременного и рационального планирования и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении ВГВ и ВГС. Задачи эпидемиологической диагностики эпидемических процессов гепатитов В и С включают:

- оценку проявлений эпидемических процессов вирусных гепатитов В и С;
- установление причинно-следственных связей проявлений эпидемического процесса этих инфекций с факторами риска;
- расшифровку механизмов действия факторов риска;
- определение приоритетных направлений и стратегий профилактики.

Методологической основой эпидемиологической диагностики является ретроспективный и оперативный эпидемиологический анализ заболеваемости.

Третий блок эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С – подсистема управления.

Эффективный контроль за любой инфекцией, включая вирусные гепатиты В и С, как известно, возможен на основе полученных эпидемиологических данных для определения необходимости научно обоснованных управленческих решений. Их воплощением служат разработка и корректировка комплексных целевых перспективных программ по контролю за вирусными гепатитами, планов профилактических и противоэпидемических мероприятий. Также предусматривается реализация направлений, касающихся расширения научных исследований по диагностике вирусных гепатитов, по разработке образовательных программ обучения на всех уровнях медицинского образования, включая систему постдипломного образования, а также образования населения по вопросам профилактики парентеральных вирусных гепатитов (Рисунок 9).

Выводы

1. Сравнительная оценка динамики заболеваемости острого вирусного гепатита В на территориях Российской Федерации и Самарской области за период с 1999 по 2021 гг. в условиях массовой вакцинации против вирусного гепатита В выявила общие эпидемиологические закономерности, проявляющиеся в снижении уровня заболеваемости острой формой этой инфекции. В 2021 г. по сравнению с 1999 г. показатели заболеваемости острым вирусным гепатитом В в Российской Федерации и Самарской области снизились в 146 раза ($p < 0,0001$) и 688 раза ($p < 0,0001$) соответственно. Поддержание высокого уровня охвата вакцинацией детского населения против вирусного гепатита В (96–99%) обеспечило отсутствие официальной регистрации острого вирусного гепатита В среди детей в возрасте от 0 до 18 лет на территории Самарской области в 2011–2021 гг.

2. Эпидемический процесс вирусного гепатита С в Самарской области за период с 1999–2021 гг. характеризовался благоприятной тенденцией к снижению заболеваемости острым вирусным гепатитом С до спорадического уровня, показатель заболеваемости снизился в 152,8 раза ($p < 0,0001$) – с $38,2^{0}_{0000}$ в 1999 г. до $0,25^{0}_{0000}$ к 2021 г. Уровни заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С в Самарской области с момента официальной регистрации (1999 г.) до 2017 г. имели тенденцию к резкому росту (с $13,3^{0}_{0000}$ в 1999 г. до $56,7^{0}_{0000}$ в 2017 г. ($p < 0,0001$)), с дальнейшим их снижением к 2021 г. (до $20,5^{0}_{0000}$). Эпидемический процесс хронических вирусных гепатитов В и С среди детского населения Самарской области за период с 2002–2021 гг. характеризовался благоприятной тенденцией, уровень заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В снизился в 36,5 раза – с $7,3^{0}_{0000}$ в 2002 г. до $0,2^{0}_{0000}$ в 2020 г. ($p < 0,0001$), а хроническим вирусным гепатитом С в 6,5 раза – с $7,1^{0}_{0000}$ в 2012 г. до $1,1^{0}_{0000}$ в 2021 г. ($p < 0,0001$).

3. У детей с хроническим вирусным гепатитом В чаще выявляют астеновегетативный (67,5%), болевой (53,5%) и цитолитический синдромы (69%), позитивный HBeAg (69,8%), умеренную вирусную нагрузку (51,6%), сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта (67%), значимую иммунологическую недостаточность Т-клеточного звена иммунитета с достоверным снижением CD3+ до $49,5 \pm 5,1\%$, CD4+ до $32,5 \pm 4,1\%$ и индекса иммунной регуляции (CD4+/CD8+) до $1,6 \pm 0,09$ ($p < 0,05$), а также выраженный дисбаланс в цитокиновой системе (значимое повышение уровней ФНО- α до $4,6 \pm 1,7$ пг/мл, ИЛ-1 β до $9,7 \pm 1,4$ пг/мл, ИЛ-4 до $24,8 \pm 7,9$ пг/мл на фоне снижения концентрации ИФН- γ до $2,4 \pm 0,6$ пг/мл ($p < 0,001$)).

4. Показана одинаковая эффективность различных интерферонсодержащих схем терапии хронического вирусного гепатита В у детей: моноинтерферонотерапии, комбинированной терапии стандартным или Пегилированным Интерфероном с аналогом нуклеозида (Зеффикс). Выявлен вирусологический ответ через 48 недель от начала противовирусной терапии – авиремия в 11,9% случаев, а в катамнезе через 7 лет – в 8,9% случаев.

5. Хронический вирусный гепатит С у детей характеризуется преобладанием 1в генотипа вируса гепатита С (61,1%), астеновегетативного (44,4%), болевого (45,6%) и цитолитического синдромов (62,1%), умеренной вирусной нагрузкой (54,4%), наличием сопутствующей патологии (69,0%) с преобладанием заболеваний желудочно-кишечного тракта (56,1%).

6. Вирусологический ответ у детей с хроническим вирусным гепатитом С не зависел от генотипа вируса С и был достоверно выше при лечении Пегилированным Интерфероном с Ребетолом, чем стандартным Интерфероном с Ребетолом (вирусологический ответ – 74,7% против 45,9%, $p < 0,05$). Установлено, что после окончания противовирусной терапии в 2,8 раза уменьшилось количество больных с высокой вирусной нагрузкой и увеличилась доля пациентов с низкой вирусной нагрузкой 42,7% ($p < 0,001$). Комбинированная противовирусная интерферонотерапия сопровождалась развитием нежелательных явлений, чаще всего гриппоподобного

(81,1%) и астенического (65,7%) синдромов. Побочные явления были аналогичны в обеих группах пациентов.

7. У детей с хроническим вирусным гепатитом С преобладала умеренная вирусная нагрузка (86,8%). Установлена хорошая переносимость и 100% эффективность препарата прямого противовирусного действия (Глекапревир/Пибрентасвир). Через 12 недель после окончания противовирусной терапии наблюдался устойчивый вирусологический ответ у всех пациентов (100%).

8. Научно обоснованы направления оптимизации системы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С с учетом расширения её информационной подсистемы (эпидемиологический, клинико-диагностический и молекулярно-генетический мониторинг), что позволяет оперативно и в полном объеме оценивать эпидемиологическую ситуацию и принимать адекватные ей управленческие решения.

Практические рекомендации

1. Проведение систематического мониторинга за проявлениями эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в целях совершенствования мероприятий, направленных на снижение заболеваемости, улучшения качества оказания медицинской помощи в плане диагностики и лечения этих заболеваний.

2. Для дальнейшего изучения эпидемиологических особенностей вирусных гепатитов В и С необходимо предусмотреть оптимизацию учетно-отчетной медицинской документации: формы учета сведений об инфекционных и паразитарных заболеваниях (формы 1, 2), экстренное извещение Ф.0/58/у с внесением условий инфицирования (пути передачи), сведения о контактных.

3. Необходима ранняя диагностика хронических вирусных гепатитов В и С у детей подросткового возраста современными молекулярно-генетическими методами и последующая ежегодная диспансеризация.

4. Лечение хронического вирусного гепатита С у детей должно осуществляться препаратами прямого противовирусного действия.

5. Внедрение в практику здравоохранения усовершенствованной системы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С с использованием молекулярно-генетического мониторинга в целях своевременного принятия комплекса управленческих решений по предупреждению возникновения новых случаев заболевания, обеспечению эффективного контроля за данными заболеваниями.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенный анализ проявлений эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации и Самарской области, отсутствие достаточно эффективных методов лечения детей с хроническим вирусным гепатитом В позволяют прогнозировать появление осложнений в виде декомпенсации хронического процесса с развитием цирроза печени, что предполагает необходимость

совершенствования лечебно-диагностических, профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Высокая эффективность противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия у детей с хроническим вирусным гепатитом С обуславливает необходимость дальнейшего наблюдения детей в катамнезе после успешной противовирусной терапии для оценки исходов заболевания.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Чурбакова, О.В. Сравнительная характеристика А2-ИФН-ов внутримышечного и перорального применения для лечения хронических вирусных гепатитов / О.В. Чурбакова, В.А. Кельцев, Т.А. Жилиякова // Материалы XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 6–10 апреля 2009 г.). Москва, 2009. С. 468.
2. Кельцев, В.А. Необходимость проведения профилактических мер при вирусных гепатитах у детей / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова // Материалы II конференции молодых ученых медико-биологической секции Поволжской ассоциации государственных университетов (Ульяновск, 22 сентября 2009 г.). Ульяновск, 2009. С. 67–70.
3. Кельцев, В.А. Основные направления профилактических мер при вирусных гепатитах у детей / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова, Т.А. Жилиякова // Материалы VI Региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 27–18 ноября 2009 г.). Казань, 2009. С. 44.
4. Кельцев, В.А. Анализ заболеваемости вирусными гепатитами детей в 2008 году по данным ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова, Т.А. Жилиякова // Материалы VIII Российского конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей» (Москва, 16-18 декабря 2009 г.). Москва, 2009. С. 41.
5. Кельцев, В.А. Особенности эпидемиологии хронических вирусных гепатитов В и С по данным ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко г. Самары / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова, Т.А. Жилиякова // Журнал инфектологии. 2009. Т. 1, № 2 Приложение. С. 32–33.
6. Кельцев, В.А. Особенности клинических проявлений хронического вирусного гепатита В в зависимости от фазы заболевания в детском возрасте / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова // Журнал инфектологии. 2010. Т. 2, № 3. С. 96.
7. Кельцев, В.А. Эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов по данным Самарской ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко за 2009 г. / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова, Т.А. Жилиякова // Материалы IX Российского конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей» (Москва, 8–10 декабря 2010 г.). Москва, 2010. С. 41.

8. Кельцев, В.А. Цитокины в репликативную и интегративную фазы при хронических вирусных гепатитах В у детей / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова // Актуальные проблемы педиатрии: сборник научных работ / под ред. А.Г. Муталова. Уфа, 2010. С. 73–76.
9. Чурбакова, О.В. Особенности заболеваемости вирусными гепатитами у детей за 2010 г. / О.В. Чурбакова, В.А. Кельцев, Т.А. Жилиякова и др. // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетологи в педиатрии» (Казань, 20–22 сентября 2011 г.). Казань, 2011. С. 203.
10. Кельцев, В.А. Взаимосвязь цитокинового профиля и цитолиза у детей с хроническим вирусным гепатитом В / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С. 461–464.
11. Чурбакова, О.В. Сравнительная характеристика клинических особенностей репликативной и интегративной фаз хронического вирусного гепатита В у детей и подростков / О.В. Чурбакова // Научные статьи молодых ученых «Аспирантский вестник Поволжья». 2011. № 5-6. С. 41–45.
12. Кельцев, В.А. Взаимосвязь клеточного звена иммунитета и цитокинового профиля при хроническом вирусном гепатите В у детей и подростков / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т. 13, № 1. С. 1600-1603.
13. Чурбакова, О.В. Анализ заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С за последние пять лет по данным ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко / О.В. Чурбакова, В.А. Кельцев, Т.А. Жилиякова // Материалы всероссийского конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 5–6 октября 2011 г.). Санкт-Петербург, 2011. С. 105.
14. Кельцев, В.А. Сравнительная характеристика эпидемиологической ситуации хронических вирусных гепатитов у детей за 2009 и 2010 годы по данным госпитализации ДИО ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова, Т.А. Жилиякова // Материалы X Российского конгресса детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 7–9 декабря 2011 г.). Москва, 2011. С. 41.
15. Чурбакова, О.В. Особенности клеточного и гуморального звена иммунитета при хроническом вирусном гепатите С у детей и подростков / О.В. Чурбакова // Врач-аспирант. 2012. № 1.1. С. 120–125.
16. Чурбакова, О.В. Клинико-лабораторные показатели хронического вирусного гепатита С в репликативную фазу у детей в начальной стадии заболевания / О.В. Чурбакова // Материалы XVIII межрегиональной научно-практической конференции памяти академика Н.Н. Бурденко «Актуальные вопросы современного практического здравоохранения» (Пенза, 8 июня 2012 г.). Пенза, 2012. С. 236–237.
17. Чурбакова, О.В. Клиническое течение хронического вирусного гепатита В в репликативную фазу у детей и подростков / О.В. Чурбакова // Фундаментальные исследования. 2012. № 4, Ч. 2. С. 381–385.

18. Чурбакова, О.В. Особенности течения хронического вирусного гепатита В у детей и подростков в интегративную фазу / О.В. Чурбакова // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 3. С. 176–180.
19. Чурбакова, О.В. Клинические проявления хронического вирусного гепатита С у детей / О.В. Чурбакова // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 1.
20. Чурбакова, О.В. Клинические проявления хронического вирусного гепатита С у детей с давностью заболевания до года / О.В. Чурбакова // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 795–798.
21. Кельцев, В.А. Иммунологический статус хронического вирусного гепатита В в репликативную фазу у детей, ответивших и не ответивших на противовирусную терапию / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2012. Т. 14, № 5(2). С. 359–362.
22. Чурбакова, О.В. Особенности течения хронических вирусных гепатитов В в репликативную фазу у детей в начальной стадии заболевания до проведения терапии / О.В. Чурбакова // Сборник материалов IX Региональной научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 20–21 ноября 2012 г.). Казань, 2012. С. 120.
23. Чурбакова, О.В. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В у детей по показателям цитокинового профиля / О.В. Чурбакова // Фундаментальные исследования. 2012. № 12, Ч. 2. С. 397–401.
24. Чурбакова, О.В. Анализ клинической картины хронического вирусного гепатита В в репликативную фазу у детей, ответивших и не ответивших на проведенную терапию / О.В. Чурбакова, В.А. Кельцев, Т.И. Грекова и др. // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Уфа, 4 октября 2012 г.). Уфа, 2012. С. 298–300.
25. Кельцев, В.А. Заболеваемость вирусными гепатитами за 2010–2011 гг. по данным ГКБ № 2 им. Н.А. Семашко г. Самары / В.А. Кельцев, О.В. Чурбакова, Т.И. Грекова // Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 17–18 октября 2012 г.). Санкт-Петербург, 2012. С. 72–73.
26. Чурбакова, О.В. Анализ заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С детей в Самарской области / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров // Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 8–9 октября 2013 г.). Санкт-Петербург, 2013. С. 110.
27. Чурбакова, О.В. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С в Самарской области / О.В. Чурбакова // Современные исследования социальных проблем. 2013. № 5.

28. Чурбакова, О.В. Иммунологическое состояние детей с хроническим гепатитом В до и после проведения терапии / О.В. Чурбакова // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 58–60.
29. Чурбакова, О.В. Оценка клеточного звена иммунитета и его взаимосвязь с цитолитическим синдромом при хроническом вирусном гепатите В у детей / О.В. Чурбакова // Вестник современной клинической медицины. 2013. Т. 6, Вып. 4. С. 13–17.
30. Чурбакова, О.В. Динамика иммунологических показателей у детей при хроническом вирусном гепатите С до и после проведенной терапии / О.В. Чурбакова // Известия высших учебных заведений. Поволжский район. Медицинские науки. 2013. № 3. С. 97–104.
31. Чурбакова, О.В. Динамика заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С детей в Самарской области / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2013. № 4. С. 120–127.
32. Печкуров, Д.В. Эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С у детей в Самарской области в 2012 году / Д.В. Печкуров, О.В. Чурбакова // Сборник материалов X Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 26–28 ноября 2013 г.). Казань, 2013. С. 49.
33. Чурбакова, О.В. Сравнительный анализ заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С у детей в Самарской области за последние два года / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров // Материалы IX Поволжской региональной научно-практической конференции педиатров «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Ульяновск, 14–15 ноября 2013 г.). Ульяновск, 2013. С. 91–92.
34. Чурбакова, О.В. Динамика заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С в Самарской области за период с 2009 по 2013 г. / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров, Т.А. Жилиякова // Сборник материалов Российской научно-практической конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе» (Казань, 2–3 декабря 2014 г.). Казань, 2014. С. 62–63.
35. Чурбакова, О.В. Особенности эпидемиологии хронических гепатитов В и С детского возраста в 2013 году в Самарской области / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров, Т.А. Жилиякова // Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 17–18 октября 2014 г.). Санкт-Петербург, 2014. С. 118.
36. Чурбакова, О.В. Эпидемиологические особенности хронических гепатитов В и С у детей в Самарской области / О.В. Чурбакова // Материалы VII Международной научно-практической конференции «Научные перспективы XXI века. Достижения и перспективы нового столетия» (Новосибирск, 12–13 декабря 2014 г.). Новосибирск, 2014. № 7. С. 17–20.

37. Чурбакова, О.В. Анализ заболеваемости хроническим гепатитом В у детей за 5-летний период в Самарской области / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров // IX Международная научно-практическая конференция «Современные концепции научных исследований» (Москва, 27–30 декабря 2014 г.). Москва, 2014. № 9. С. 23–25.
38. Чурбакова, О.В. Оценка детской заболеваемости хроническим гепатитом С в Самарской области за период с 2002 по 2013 гг. / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров // Международный медицинский журнал «MEDICUS». 2015. № 1. С. 43–46.
39. Чурбакова, О.В. Распространенность хронического гепатита В среди детского населения г. Самары / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров, Т.И. Грекова и др. // Научный альманах. 2015. № 11-4(13). С. 172–174.
40. Чурбакова, О.В. Заболеваемость хроническими гепатитами В и С детей в Самарской области в 2014 г. / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров // Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 9.10 октября 2015 г.). Санкт-Петербург, 2015. С. 114–115.
41. Чурбакова, О.В. Состояние заболеваемости хроническими гепатитами В и С у детей за 2014–2015 гг. в г.о. Самара / О.В. Чурбакова, Е.Ю. Шилова, Е.Ю. Попова // Материалы Международной научно-практической конференции «Научные преобразования в эпоху глобализации» (Уфа, 1 мая 2017 г.). Уфа, 2017. С. 123–125.
42. Чурбакова, О.В. Эпидемиологическая ситуация хронического вирусного гепатита С детского населения г. Самары в 2014–2015 гг. / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров, Ю.В. Савостина и др. // Материалы Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 12–13 октября 2017 г.). Санкт-Петербург, 2017. С. 119.
43. Чурбакова, О.В. Прогнозирование эффективности терапии хронического гепатита С у детей / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров // Наука и инновации в медицине. 2017. № 4. С. 53–56.
44. Чурбакова, О.В. Эпидемиологическая ситуация гепатита В в Самарской области / О.В. Чурбакова, В.Г. Акимкин, Д.В. Печкуров // Санитарный врач. 2020. № 6. С. 9–16.
45. Чурбакова, О.В. Особенности эпидемического процесса хронического гепатита В в Российской Федерации и Самарской области / О.В. Чурбакова, В.Г. Акимкин, Д.В. Печкуров // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020. Т. 10, № 2. С. 11–15.
46. Чурбакова, О.В. Рациональный подход выбора варианта терапии хронического гепатита С у детей и подростков при использовании прогностической модели / О.В. Чурбакова, В.Г. Акимкин, Д.В. Печкуров // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020. № 4. С. 52–56.

47. Чурбакова, О.В. Оценка эпидемиологической ситуации хронического гепатита С в Самарской области / О.В. Чурбакова, В.Г. Акимкин, Д.В. Печкуров // Медицинский алфавит. 2020. № 19. С. 52–54.
48. Чурбакова, О.В. Эпидемиологическая обстановка в России и Самарской области по хроническому гепатиту С / О.В. Чурбакова, В.Г. Акимкин, В.В. Павлов и др. // ЗНиСО. 2020. № 11. С. 43–48.
49. Чурбакова, О.В. Клинические особенности хронического гепатита В у детей в зависимости от ответа на терапию / О.В. Чурбакова, В.Г. Акимкин, Д.В. Печкуров // РМЖ. 2020. № 4. С. 682–686.
50. Чурбакова, О.В. Анализ эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С у детей / О.В. Чурбакова, Д.В. Печкуров, Т.А. Жилиякова и др. // Инфекционные болезни. 2021. Т. 19, № 1. С. 119–123.
51. Чурбакова, О.В. Эффективность различных схем противовирусной терапии у детей с хроническим гепатитом В / О.В. Чурбакова, В.Г. Акимкин, Д.В. Печкуров и др. // Инфекционные болезни. 2023. Т. 21, № 4. С. 26–33.
52. Чурбакова, О.В. Современное течение хронического гепатита В у детей / О.В. Чурбакова, В.Г. Акимкин, Д.В. Печкуров и др. // Инфекционные болезни. 2023. Т. 21, № 3. С. 52–57.
53. Чурбакова, О.В. Эффективность препарата прямого противовирусного действия у детей с хроническим гепатитом С / О.В. Чурбакова, В.Г. Акимкин, В.В. Макашова и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2024. Т. 14, № 1. С. 102–107.
54. Чурбакова, О.В. Особенности изменения возрастной структуры впервые выявленного хронического гепатита С в Самарской области / О.В. Чурбакова, В.Г. Акимкин, Д.В. Печкуров // Санитарный врач. 2024. № 3. С. 165–171.
55. Чурбакова, О.В. Показатели иммунного статуса у детей с хроническим гепатитом В / О.В. Чурбакова // Материалы Международной научно-практической конференции «Современное общество, образование и наука» (Тамбов, 31 марта 2024 г.). Тамбов, 2024. С. 117–118.