

Федеральное бюджетное учреждение науки  
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии  
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека

На правах рукописи

**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

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор  
**Д.В. Печуров**

академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор  
**В.Г. Акимкин**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	21
1.1. Сравнительная характеристика эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации.....	21
1.2. Современное клиническое течение и противовирусная терапия хронического вирусного гепатита В у детей .....	28
1.3. Состояние иммунной системы у детей с хроническим вирусным гепатитом В .....	30
1.4. Клиническое течение и противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С у детей на современном этапе .....	32
1.5. Эпидемиологический надзор за вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации .....	39
СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	43
2.1. Материалы и дизайн исследования .....	43
2.2. Методы исследования.....	55
ГЛАВА 3. ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ.....	62
3.1. Проявления эпидемического процесса вирусного гепатита В в Самарской области.....	62
3.2. Проявления эпидемического процесса вирусного гепатита С в Самарской области.....	83
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ.....	99
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ .....	108
5.1. Оценка эффективности различных вариантов противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом В .....	108
5.2. Особенности иммунного статуса и цитокиновой системы у детей с хроническим вирусным гепатитом В.....	122
5.3. Анализ клинико-лабораторных показателей в катамнезе у детей с хроническим вирусным гепатитом В.....	130
ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С .....	147

ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С .....	156
7.1. Оценка эффективности интерферон-содержащих схем противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С.....	156
7.2. Оценка эффективности препарата прямого противовирусного действия у детей с хроническим вирусным гепатитом С.....	169
ГЛАВА 8. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ .....	176
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	189
ВЫВОДЫ .....	219
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	222
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	223
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	224
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	226

## ВВЕДЕНИЕ

### 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 [237]. На территории Российской Федерации продолжают регистрироваться высокие уровни заболеваемости хроническими формами вирусных гепатитов (ХВГ) [160].

В настоящее время наиболее эффективной и экономически оправданной стратегией борьбы с вирусным гепатитом В и его последствиями является вакцинация [29-30, 33, 153, 178, 232, 249]. 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. Начиная с 2006 г. в стране в рамках приоритетного Национального проекта «Здоровье» реализуется программа массовой вакцинации против вирусного гепатита В, главной стратегической задачей которой является достижение максимально возможного уровня популяционного иммунитета [113]. Заболеваемость острым вирусным гепатитом В за период с 2010 по 2021 г. снизилась в 7,2 раза (с 2,22 до 0,31 на 100 тыс. населения, заболеваемость ХВГ - в 7,5 раза [158]. Благодаря массовой иммунизации против этой инфекции число детей, болеющих вирусным гепатитом В в острой форме, сегодня исчисляется единицами [58]. Результаты с использованием серологического мониторинга подтвердили высокую иммунологическую эффективность вакцинации против вирусного гепатита В населения отдельных регионов России [256].

Однако, до сегодняшнего дня уровень заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В остается высоким. В настоящее время активность эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С на территории Российской Федерации преимущественно поддерживается за счет заболеваемости хроническими формами этих инфекций. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается 354 млн человек, живущих с

хроническими вирусными гепатитами В и С человек [236]. Отсутствие доступных методов элиминации ДНК вируса гепатита В из организма человека не позволяют в ближайшее время надеяться на полную эрадикацию вируса из человеческой популяции [140].

Цель противовирусной терапии хронического вирусного гепатита В как у взрослых, так и у детей – эффективное и устойчивое подавление репликации вируса для снижения риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [55, 334, 395, 415]. Во всем мире хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) страдают более 71 млн. человек [417]. В Российской Федерации насчитывается примерно 6% от всех инфицированных ХГС в мире (500 тыс. человек) [6, 311]. За последнее десятилетие (с 2013 по 2022 г.) заболеваемость ХГС в стране снизилась в 1,7 раза [160]. Пик заболеваемости ХГС в РФ был отмечен в 2009 году [104]. Отсутствие в мире до настоящего времени вакцинных препаратов для специфической профилактики вирусного гепатита С создает предпосылки для дальнейшего роста уровня заболеваемости данной инфекцией [263]. С начала регистрации (1999 г.) до 2021 г. доля ХГС возросла с 54,8% до 78,3%, при этом удельный вес ХГВ снизился с 38,0% в 1999 г. до 21,36% в 2020 г. [160].

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) [179]. До настоящего времени продолжают поиски эффективных методов лечения ХГВ, способных повлиять на регенерацию гепатоцитов и уменьшению степени фиброза [182]. Аналоги нуклеозидов повышают частоту достижения ремиссии вирусного гепатита В, но не позволяют добиться полного излечения, в связи со способностью вируса гепатита В интегрироваться 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 [262]. В педиатрической практике

существует проблема выбора лекарственных средств для безинтерфероновой терапии – из-за возрастных ограничений. При вирусном гепатите В — это назначаемый с 3-х лет ламивудин (прием которого сопровождается частым развитием резистентности) и — тенофовир (назначается с 12 лет).

В настоящее время активно изучается патогенез ХВГ с клинико-иммунологических позиций, когда глубоко нарушен иммунный ответ с дисбалансом количественного и качественного состава иммунокомпетентных клеток, нарушением их функциональной активности и клеточной кооперации [81, 137, 216].

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 [147]. Инфекционная гепатология, пройдя длинный путь в решении проблемы этиотропной терапии вирусного гепатита С от применения иммуномодуляторов до пегилированных интерферонов, и, наконец, пангенотипных препаратов прямого противовирусного действия, достигла цели - элиминации вируса гепатита С [271]. По данным исследования В.В. Басиной (2018), эффективность противовирусной терапии (ПВТ) в безинтерфероновом режиме составила 100%. [16]. 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 [65, 233, 378]. Со второй половины 2017 г., в качестве одного из самых эффективных режимов безинтерфероновой терапии рассматривают оригинальную пангенотипную комбинацию глекапревир/пибрентасвир [218].

В целях реализации стратегии ВОЗ и согласно Распоряжения Правительства РФ от 2 ноября 2022 г. № 3306-р был утвержден план мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С 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 немного. Имеются рекомендации Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) и Американской ассоциации по изучению болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) [55, 395, 405].

Решение о назначении лечения должно быть персонифицированным [111]. В условиях разноплановых тенденций течения эпидемических процессов хронических вирусных гепатитов В и С представляется актуальным совершенствование схем лечения на основе составления прогноза терапии с соответствующей оценкой. 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 [196]. 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 [115]. Заболеваемость вирусным гепатитом В, несмотря на совершенствование мер профилактики, в том числе вакцинопрофилактики, продолжает оставаться высокой [243]. Проблема вирусных гепатитов является многофакторной, для ее решения необходимы усилия медицинской науки, здравоохранения и всего общества [139]. Ранняя диагностика и своевременная терапия хронического вирусного гепатита С являются наиболее перспективными мерами в борьбе с данной инфекцией [210].

Согласно современным представлениям, повреждение печени при хроническом вирусном гепатите В зависит от интенсивности воспалительных процессов, уровня виремии и генотипа вируса, при этом ведущую роль играет активность иммунной системы [20, 295]. Лечение ХГВ является неразрешенной 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, что благоприятствует персистенции вируса и его недостижимости для лекарственных препаратов [65]. 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 Российской Федерации поддерживается преимущественно регистрацией высоких уровней заболеваемости хроническими формами при значительном снижении регистрации острых форм [158].

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 для 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 гг.

2. Установить региональные особенности проявлений эпидемического процесса вирусного гепатита С за период с 1999 по 2021 гг. 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  $137,6\text{‰}$  в 1999 г. до  $0,2\text{‰}$  в 2021 г.,  $p < 0,0001$ ), по сравнению с Российской Федерацией (в 141,2 раза с  $43,8\text{‰}$  до  $0,3\text{‰}$ ,  $p < 0,0001$ ). Среди детского населения региона выявлено снижение заболеваемости (в 99 раз,  $p < 0,0001$ ) к 2021 году по сравнению с 1997 годом (с  $19,8\text{‰}$  в 1997 г. до  $0,2\text{‰}$  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  $7,3\text{‰}$  до  $0,2\text{‰}$  ( $p < 0,0001$ ) 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 В до, на фоне и после противовирусной терапии, а также в отдаленном периоде в зависимости от ответа на противовирусную терапию. Выявлена 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  $1,6 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$ )) и значимый дисбаланс цитокиновой системы (повышение уровней ФНО- $\alpha$  до  $4,6 \pm 1,7$  пг/мл, ИЛ-1 $\beta$  до  $9,7 \pm 1,4$  пг/мл, ИЛ-4 до  $24,8 \pm 7,9$  пг/мл на фоне снижения концентрации ИФН- $\gamma$  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 (моно-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 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, E-library, 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 четвёртом 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 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 острого вирусного гепатита 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 не ответивших 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, клинико-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-й 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-ой 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 паспорту 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 по теме диссертации**

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».

### **Объем 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.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Сравнительная характеристика эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С в Российской Федерации**

Вирусные гепатиты – одна из самых актуальных проблем мирового здравоохранения, занимает 7-е место среди причин летальности от всех заболеваний [94, 125, 126, 141, 297]. Актуальность связана с их высокой социально-экономической и медицинской значимостью в связи с неуклонным прогрессирующим течением с развитием фиброза, а затем и цирроза печени [23, 205]. Ежегодно в мире регистрируется около 1 млн заболевших вирусными гепатитами, а инфицированных вирусными гепатитами – более 1 млрд человек [172]. Вирусные гепатиты быстро распространяются в разных странах, трудны для выявления и чреваты разнопланово тяжелыми исходами [123, 226]. В мире ежегодно регистрируется 1,34 миллиона случаев смерти от вирусных гепатитов, что сопоставимо с числом случаев смерти от туберкулеза и ВИЧ-инфекции [209].

В 2019 году количество людей в мире, живущих с вирусным гепатитом В, составило порядка 296 миллионов, другими словами, 3,8% населения земного шара инфицированы HBV [102, 403] В Российской Федерации достигнуто выраженное снижение активности этой инфекции [140, 260]. Благодаря приоритетному Национальному проекту в сфере здравоохранения, в рамках которого проводится массовая вакцинация против ВГВ, ситуация с острым вирусным гепатитом В (ОГВ) кардинально улучшилась [13, 247, 269]. За последнее десятилетие заболеваемость ОГВ в Российской Федерации (РФ) сместилась на более старшие возрастные группы [39].

По данным Всемирной организации здравоохранения по состоянию на 2019 год, хронически инфицированных вирусом гепатита В в мире составляет около 350-400 млн. человек, а признаки текущей или перенесенной инфекции имеются примерно у 2 млрд. человек, а ежегодно инфицируются до 1,5-2 млн человек [43, 61, 86, 87, 151, 212, 290, 322, 387, 420, 421]. Вакцинация против гепатита В способствует снижению заболеваемости ХГВ, уровня носительства ВГВ и развитию ГЦК [177]. Переход болезни в хроническую стадию зависит от

возраста впервые заболевшего. Если заражение происходит на первом году жизни, то ХГВ развивается у 80–90% детей, если детей старше 6 лет – у 30–50%. В случае инфицирования ВГВ взрослых риску развития ХГВ подвержены менее чем 5% инфицированных, развития цирроза и рака печени — 20–30% инфицированных ХГВ [1, 20, 87, 175, 234, 392].

В настоящее время хронические формы вирусных является чрезвычайно важной, с точки зрения, как медико-социальной значимости, так и организации медицинской помощи пациентам, особенно в части лекарственного обеспечения современными и высокоэффективными препаратами [145, 196]. В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев хронических вирусных гепатитов (ХВГ) преобладает хронический вирусный гепатит С (ХГС) [60]. Исход заболевания напрямую зависит от сроков инфицирования [63, 251, 252]. Заболеваемость ХГВ у взрослых, несмотря на проводимую вакцинацию, не имеет тенденции к значительному снижению [14, 158]. Сохраняющийся уровень заболеваемости ХГВ у взрослых связан с улучшением диагностики вирусного гепатита В с использованием современных методов (ПЦР, неинвазивных фиброэластометрии печени, FibroTest) и сохраняющейся неиммунной прослойкой [14, 108].

Заболеваемость вирусным гепатитом В наиболее высока среди лиц молодого возраста, что объясняется ведущими путями заражения – парентеральным, половым и вертикальным [9, 268]. Ведущими путями передачи возбудителей ГВ и ГС для пациентов с установленным диагнозом «наркомания» остаются парентеральный (внутривенное введение наркотиков) и половой [8, 57]. В структуре вероятных путей инфицирования весомое значение имеет передача вируса при инъекционном введении наркотических средств (в среднем 11,0% за анализируемый период) и проведении немедицинских инвазивных манипуляций (11,3%) [2, 57, 148, 242, 366]. Дети старшего возраста в основном заражаются путем медицинских и немедицинских манипуляций, сопровождающихся повреждением кожи и слизистых оболочек. Заражение HBV при переливании инфицированной крови и ее компонентов, проведении

инструментальных обследований в медицинских учреждениях возможно, но оно регистрируется сегодня крайне редко [56, 65, 310, 415].

Вирусные гепатиты провоцируют развитие цирроза печени (до 20%) и гепатоцеллюлярной карциномы (первичного рака печени) (1-5%, по данным разных авторов), от которых умирают значительное число больных вирусным гепатитом В ежегодно – до 820 тыс. человек, согласно данным ВОЗ в 2019 г. [11, 168, 179, 221, 277, 321, 325, 360, 380, 413, 419].

Включение вакцинации против вирусного гепатита В в национальные программы иммунизации разных стран мира в конце 20 века привело к снижению глобального бремени этой инфекции [34, 244, 383]. В Российской Федерации иммунизация населения против ГВ проводится в рамках национального календаря профилактических прививок с 1996 г. [73, 247, 267] и является наиболее эффективным методом профилактики этого заболевания у людей [96-98]. После введения в 1997 г. плановой вакцинации детей, а в 2007 г. – взрослых вакцинация приобрела массовый характер, что привело к выраженному снижению интенсивности эпидемического процесса этой инфекции [194].

В 2021 году в Российской Федерации было вакцинировано против вирусного гепатита В 2,29 млн человек, в том числе 1,43 млн детей (в 2020 г. – 2,15 млн). Общее число вакцинированных с начала иммунизации составило 109,59 млн человек [160]. В последние годы поддерживается высокий уровень (97%) своевременности охвата вакцинацией детей по достижении 12 месяцев, ежегодно увеличивается охват иммунизацией взрослого населения [108, 160, 244].

Со старта вакцинации и до 2019 г. доля детей младше 5 лет, больными хроническим ВГВ, снизилась с 5% до 0,8% [65, 252, 402]. Вакцинопрофилактика способствовала предупреждению 210 млн случаев хронического вирусного гепатита В, и ожидается, что к 2030 г. можно будет предотвратить 1,1 млн летальных исходов [120, 364].

В Российской Федерации достигнуты результаты, позволившие резко сократить уровень заболеваемости острого ГВ [140, 247, 260]. По сравнению с

допрививочным периодом заболеваемость инфекциями в период использования календаря прививок снизилась в десятки и сотни раз [134]. По данным ВОЗ, активная иммунизация населения позволяет предотвращать от 2 до 3 млн. случаев смерти ежегодно [34, 112].

В России, как и во многих других странах, набирает силу антипрививочное движение, поэтому следует усилить пропаганду пользы вакцинации на всех уровнях и использовать все возможности для такой пропаганды [15, 134]. Рядом авторов показано, что улучшение организационно-методических основ вакцинопрофилактики взрослого населения приведёт к снижению заболеваемости и смертности, предотвратит госпитализацию, позволит снизить экономические затраты в медицине в целом в нашей стране [15, 32, 101, 133].

Иммунологическая память обеспечивает защиту от инфицирования ВГВ в течение минимум 30 лет среди здоровых людей, начавших вакцинацию против ВГВ в возрасте младше 6 месяцев [48, 71, 176, 177, 194, 199, 231, 255-260, 261, 285, 286, 291]. Результаты сероэпидемиологических исследований в разных странах свидетельствуют о высоком уровне защищенности населения, несмотря на снижение показателя гуморального иммунитета по прошествии ряда лет после вакцинации [194, 348]. Продолжительность напряженного иммунитета зависит от возраста людей в начале вакцинации. Наиболее высокие показатели напряженности иммунитета констатированы у людей, вакцинированных в возрасте до 30 лет (84,0–90,6%) [98, 246, 372], однако существует вероятность отсутствия антител или их низкой концентрации (ниже 10 МЕ/л) у привитых по схеме 0-1-6 мес [47, 361, 375, 394]. В связи с тем, что вопросы длительности и напряженности поствакцинального иммунитета к вирусу ГВ недостаточно изучены (особенно среди детского населения), актуальным в настоящее время, является проведение дальнейших исследований по этому вопросу.

Наблюдение за состоянием популяционного и индивидуального иммунитета населения путем серологического мониторинга, в последние годы приобретает особую значимость [29, 204, 231]. Показано, что слежение за анти-NBs позволяет эффективно контролировать поствакцинальный иммунитет,



определить группу детей, нуждающихся в дальнейшем обследовании, для определения причин неэффективности вакцинации против ГВ [163]. В тоже время, иммунологические исследования требуют совершенствования в части оценки эффективности проводимой иммунопрофилактики, мониторинга поствакцинальных реакций и осложнений, изучению иммунологической структуры населения, слежению за скрытопротекающим эпидемическим процессом [31, 58].

Продолжение иммунизации детей и взрослых против ГВ в рамках Национального календаря профилактических прививок может сократить число новых случаев инфицирования на 90% и смертность на 65%, что может приблизить к достижению элиминации вирусных гепатитов согласно стратегии ВОЗ [113, 415].

Острый вирусный гепатит С (ОГС) часто протекает бессимптомно или субклинически (70–90%) с высокой частотой хронизации процесса у реконвалесцентов ОВГС (80–85%) [70, 98, 168-169, 226, 250]. Ежегодно вирусом гепатита С заражаются от 3 до 4 млн человек и 399 тыс. человек умирает от болезней печени, связанных с вирусом гепатита С [126, 310, 382, 417]. Одной из главной клинико-эпидемиологической особенностью возбудителя вируса гепатита С, как и вируса ГВ — хронизирующий потенциал, который наиболее выражен у вируса ГС [269].

Период роста заболеваемости ОГС в РФ отмечался с 1994 по 2000 гг. - с 3,2 до 20,0 на 100 тыс. населения. Благодаря комплексу профилактических и противоэпидемических мероприятий, с 2000 г., произошло снижение заболеваемости ОГС [45]. Россия занимает 5-е место в мире по числу инфицированных (5,7 млн человек), при этом пролечено только 5% больных [69]. Широкомасштабная распространённость ВГС в детской популяции сильно варьирует в различных странах, может достигать 0,13% и увеличивается по всему миру [135, 385]. Наблюдается значительное снижение заболеваемости острым вирусным гепатитом С как у всех групп населения [65, 164, 391]. По имеющимся данным, снижение заболеваемости ХГС может быть обусловлено в

числе других причин, с введением (с 2013 г.) такого обязательного критерия постановки диагноза как определение РНК вируса гепатита С в сыворотке крови методом ПЦР [236].

В настоящее время ОГС проник во все слои населения, включая благополучные, не причисленные к «группам риска», но практикующие рискованное поведение. [98]. Инфицирование лиц молодого возраста вирусом гепатита С чаще связано с парентеральным употреблением психоактивных веществ [266, 400, 429]. В результате исследований, проведенных Центром гигиены и эпидемиологии в Самарской области, выявлено, что основным путем передачи ГС является инъекционное потребление наркотиков [114, 225].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) констатирует, что в настоящее время более 71 млн человек в мире страдают ХВГС, причем большинство из них и не подозревают об этом, пока течение хронического инфекционного процесса не осложнится тяжелыми заболеваниями печени [166, 200, 344, 417]. Число пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) в мире варьирует от 64 до 103 млн, в большинстве случаев (до 85%) HCV вызывает персистирующую инфекцию с незаметным дебютом и малыми клиническими проявлениями на протяжении многих лет, которое повышает риск развития цирроза печени (ЦП), гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и внепеченочных осложнений [166, 240, 359, 388, 390].

ХГС часто приводит к развитию цирроза и рака печени, смерти пациента, а также является ведущей причиной трансплантации печени в США, Европейском Союзе и России [66, 167, 281, 393]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от ХВГС ежегодно умирают не менее 700 тыс. человек [130, 314, 359, 397]. Важно отметить, что половина случаев ХГС приходится на лиц моложе 40 лет [127, 168].

Среди естественных путей передачи ведущее значение (более 95% случаев) в детском возрасте имеет вертикальный - с трансплацентарным, интранатальным и постнатальным инфицированием ребенка от матери, а также горизонтальный, который в ряде случаев встречается у подростков при

сексуальном контакте [55, 78, 102, 334, 369]. Основным механизмом передачи инфекции у детей – перинатальная трансмиссия [43, 287, 312, 313, 341, 347].

Снижение заболеваемости гепатитом С за последние годы произошло за счет уменьшения количества лиц, вновь вовлекаемых в группы повышенного риска (принимающих наркотические препараты, гомосексуалистов и др.) инфицирования ГС, который чаще всего проходит бессимптомно, формируется хронический вирусный гепатит (60–70%) [139]. В связи с высокой распространенностью во всем мире хронический вирусный гепатит С (ХГС) остается актуальной проблемой современного здравоохранения, приводит к формированию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, различных внепеченочных проявлений [119, 121, 138, 303, 376, 412]. По данным ВОЗ, у больных ХГС частота развития ЦП в течение 20 лет составляет 15–30% [49, 262, 407, 416, 418]. Согласно данным ВОЗ, от ХВГС умирают ежегодно не менее 700 тыс. человек [65, 130, 314, 359, 397]. У лиц с хроническим ВГС в течение 20 лет в 15-30% случаев развиваются цирроз и у 2-4% в год на фоне цирроза печени возникает гепатоцеллюлярная карцинома [262, 263, 407, 418]. Часто хронический ВГС впервые диагностируется на стадии выраженного фиброза или цирроза печени [263]. На протяжении жизни у 20–30% больных ХГС формируется ЦП с частотой декомпенсации 2–5% в год и развитием ГЦР 1–4 % в год [25, 352, 408]. Без лечения примерно 15% пациентов с циррозом умирают в течение 5 лет [12, 349, 351].

Для увеличения уровня предотвратимой смертности, ассоциированной с ХГС, необходимо в ближайшее время провести широкомасштабный скрининг на наличие маркеров инфекции среди основных групп риска по заражению ВГС и увеличить охват ПВТ больных ГС [170, 202]. Важность изучения эпидемиологии ХГС в России обусловлена высоким уровнем заболеваемости, ростом числа вирусоносителей, изменением структуры путей передачи возбудителей и возрастной структуры заболевших людей с преобладанием лиц трудоспособного возраста [215, 226]. Учитывая длительное течение ХВГ огромная роль в профилактике прогрессирования и развития тяжелых

осложнений принадлежит вакцинации, ранней диагностике и рациональной терапии именно в детском возрасте. Низкая информированность населения о социальной значимости болезней печени, и, в частности, вирусного гепатита, отсутствие скрининговых программ, приводит к более поздней обращаемости за медицинской помощью и увеличивает долю впервые диагностируемых тяжелых форм, которые поражают, преимущественно, население трудоспособного возраста [25].

## **1.2. Современное клиническое течение и противовирусная терапия хронического вирусного гепатита В у детей**

Хронические формы ГВ И ГС выявляются не всегда своевременно, а, как правило, по мере появления и нарастания клинических признаков. Однако, в ряде случаев, выявляются совершенно случайно при плановом обследовании населения [148]. Клинические проявления ХВГВ многообразны и зависят от многих факторов, в том числе от биологических свойств вируса, длительности заболевания, вирусной нагрузки, мутаций вируса, экологических и генетических факторов [161]. В связи с малосимптомностью заболевания, выявление ХГВ в большинстве случаев происходит случайно, с редкими обострениями или их полным отсутствием [5, 368]. Основной фактор, определяющий активность патологического процесса и исход ХГВ (развитие ЦП или ГЦК) – уровень вирусной нагрузки [51, 84, 88, 89, 178, 187, 224, 280, 293]. С активацией процесса при ХГВ отмечается увеличение показателей цитолитического синдрома - АЛТ, АЛТ [219]. Достоверным признаком перенесенного вирусного гепатита В является наличие в крови антител к НВсАg вируса — anti-НВс класса IgG. Эти антитела появляются в ответ на инфицирование вирусом гепатита В (ВГВ) и обычно сохраняются пожизненно независимо от того, разрешилась ВГВ-инфекция или стала хронической [18, 332]. По данным Д. В. Терешкова и др., 2022г уровень ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл отмечен у 72 чел. (31,2%), 2000-20000 МЕ/мл – у 46 чел. (19,9%), выше 20000 МЕ/мл – у 113 чел. (48,9%). Таким

образом, уровень ВН выше 2000 МЕ/мл и высокий риск прогрессирования заболевания печени имеют 68,8% пациентов [222].

Исследования Терешкова Д.В. и Мицура В.М., 2021г. показали, что через 24 недели у 2 HBeAg-позитивных пациентов из 31чел. отмечена сероконверсия HBeAg, HBeAg-позитивный вирусный гепатит часто протекал без клинических проявлений, цитолитической активности, с минимальными признаками фиброза печени F1–F2 (6,7–11,9 кРа по шкале METAVIR) и в то же время высокой ВН [224]. В целом, очень немногие (около 1% случаев) HBeAg(–)-пациенты достигли клиренса HBsAg даже при длительной (> 5 лет) терапии АН [356, 368]. Течение хронической HBV-инфекции у детей с HBsAg-негативным статусом характеризовалось маловыраженной симптоматикой [91].

Цель противовирусной терапии как у взрослых, так и у детей с хронической HBV-инфекцией – эффективное и устойчивое подавление репликации вируса HBV, которое ведет к снижению активности процесса и снижению риска развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [52-55, 126, 311, 335, 395, 416]. В детском возрасте выбор препаратов для лечения ХГВ остается резко ограниченным, поэтому до сих пор остро стоит вопрос о разработке и исследовании новых препаратов, воздействующих на ДНК ВГВ [126].

Показателями для лечения ВГВ являются: ДНК HBV >2000 МЕ/мл, повышенный уровень АЛТ и/или, по крайней мере, умеренные гистологические повреждения, а также все больные с циррозом и повышенной ДНК HBV [311]. Оптимальной конечной точкой при лечении хронического вирусного гепатита В служит сероконверсия HBsAg в анти-HBs либо исчезновение HBsAg, что сопровождается значительным улучшением прогноза для пациента [122, 154]. Так как полной эрадикации вируса гепатита В не происходит [100], поэтому специфической терапии ОГВ не существует [234]. При инфекции, вызванной ВГВ, ингибиторы полимеразы HBV не могут полностью элиминировать молекулы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК в гепатоцитах, поэтому, даже при наличии всех показателей выздоровления, полного разрешения болезни не

происходит, и пациентам приходится принимать препараты пожизненно [19, 140, 308, 404]. Противовирусная терапия может сопровождаться развитием побочных эффектов [154], поэтому принципиально важным является проведение профилактических мероприятий [65, 311, 395, 405, 409]. В связи с вышеизложенным вопрос эффективного лечения хронической HBV-инфекции остается по-прежнему актуальным, особенно для пациентов детского возраста.

### **1.3. Состояние иммунной системы у детей с хроническим вирусным гепатитом В**

Иммунная дисфункция у пациентов с ХГВ является одной из причин, которая приводит к несостоятельности иммунного ответа, не способного удержать достигнутую ремиссию [82, 294, 345]. Иммунитет к вирусному гепатиту В обусловлен преимущественно гуморальными факторами [4]. При активном хроническом вирусном гепатите В происходит снижение количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и нарушение иммунорегуляторного индекса (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) [143, 206]. Установлено, что вирус-специфические CD8<sup>+</sup>-Т-клетки способствуют удалению вируса из крови и тканей с помощью нецитолитических и цитолитических механизмов, нарушение которых приводит к хронизации инфекции. При хронической инфекции вирусного гепатита В отмечается нарушение функции специфических эффекторных Т-клеток [4]. При активном хроническом вирусном гепатите В происходит снижение количества CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и нарушение иммунорегуляторного индекса (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) [143, 206, 406]. После завершения лечения пациентов с ХГВ прослеживается тенденция улучшения показателей в клеточном звене иммунитета на уровне (CD3<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), а также зарегистрирована положительная динамика для абсолютных значений CD16<sup>+</sup> [82]. Содержание суммарной фракции sCD16 в сыворотке крови больных вирусным гепатитом В было повышено, что свидетельствует о их возможной патогенетической роли в развитии вирусных гепатитов [26]. При ХВГВ установлено увеличение концентрации IgA, IgM, IgG, которое характерно для сформировавшегося хронического процесса [27, 173, 214]. Генетическая

предрасположенность к антигенам HLA, вероятно, влияет на иммунный дисбаланс при HBV-инфекции, приводя к хроническому воспалению печени [338]. У больных различными формами вирусных гепатитов может возникать приобретенный иммунодефицит [206].

Заметную роль в защите от инвазии HBV и предотвращении ассоциированных с этими патогенами угрожающих жизни заболеваний (цирроз, рак) играет ИФН- $\lambda$  [99, 289]. Уровень ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови больных ХГВ превышает показатели здоровых доноров [99]. Содержание TNF- $\alpha$  в группе больных ХГВ было повышено по сравнению с группой условно здоровых доноров, что свидетельствует об активации иммунных процессов [20]. По данным Н.В. Власенко (2021) функция TNF- $\alpha$  — индукция синтеза IFN- $\gamma$  и CD8+[46]. Th2-клетки, главным образом, опосредуют гуморальный иммунный ответ путем секреции цитокинов, таких как IL-4, IL-6 [230]. У больных ХВГВ наблюдается значимое усиление продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) и снижение противовоспалительных цитокинов в сравнении с контролем [137]. Постоянная презентация вирусных антигенов активно поддерживает иммунный ответ Т-лимфоцитов [213]. Реакция адаптивного иммунитета на вирусную инфекцию – развитие таких иммунных ответов, как цитотоксический, в результате которого появляются специфические цитотоксические клетки, и гуморальный, с формированием антител к различным молекулярным структурам вируса [20]. ХГВ развивается при слабом Т-клеточном ответе и преобладании цитокинов Th II типа такие как ИЛ-4, которые длительно поддерживают воспаление в ткани печени [118].

Определение цитокинов, их количественные характеристики и соотношения между собой отражают не только функциональную активность иммунокомпетентных клеток, но и динамику патологического процесса, коррелируют с активностью заболевания и позволяют судить об эффективности проводимого лечения [229]. Повышение TNF $\alpha$  – маркер уже сформированного ответа при ХГВ [20]. При ХГВ отмечается выраженный дефицит Т-лимфоцитов, снижение выработки ИФН- $\gamma$  [206, 227].

В отличие от взрослых больных, у детей наблюдается сниженная продукция не только ИФН- $\alpha$ , но и ИФН- $\gamma$ , независимо от степени активности процесса [197]. Содержание ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови зависит не столько от этиологического фактора, сколько от степени фиброзных изменений в печени [95, 207, 373]. Клеточный иммунитет играет важную роль в элиминации вируса в организме хозяина, нуклеотидные замены в генах интерлейкинов могут влиять на эффективность противовирусной терапии, тем самым приводя к быстрому формированию фиброза печени (ФП) и недостаточности печеночной функции [214].

Основой развития иммунокомплексных реакций являются нарушения цитокинового статуса, поскольку именно цитокины непосредственно участвуют в развитии воспаления, иммунного ответа и регенерации печени. Так, по данным Фазылова, 2016г. у пациентов – «неответчиков» уровни ведущих цитокинов (ИЛ-1 $\beta$  и ФНО-альфа) оставались монотонно низкими на различных сроках ПВТ.

Таким образом, результаты исследования системы иммунитета у больных хроническим вирусным гепатитом В разноречивы, во многих работах недостаточное количество больных, в связи с чем необходимо продолжить изучение иммунного статуса, особенно у детей, а также оценить эффективность противовирусной терапии в зависимости от исходного состояния иммунной системы.

#### **1.4. Клиническое течение и противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С у детей на современном этапе**

Острый ВГС чаще всего протекает в латентной, бессимптомной форме, которая в 55-85% случаев приводит к хронизации инфекции [263]. Часто выявляется случайно - при диспансеризации, подготовке к госпитализации, посещении гастроэнтеролога по поводу диспепсических явлений (как правило, прямо не связанных с наличием ХВГС) и других специалистов (гинекологов, урологов, стоматологов и т.д.) [80, 97, 103]. Существенная доля случаев



хронической инфекции ВГС клинически долгое время бессимптомна и обычными методами (повышение показателей АЛТ и АСТ) не диагностируется до тех пор, пока не разовьется тяжелое поражение печени [109].

Диагноз ОГС или ХГС подтверждается только при выявлении в сыворотке (плазме) крови РНК HCV с учетом данных эпидемиологического анамнеза и результатов клинико-лабораторных исследований (активность аланин- и аспаратаминотрансферазы, концентрация билирубина, определение размеров печени и другие) [17, 223]. Результаты проведенного генотипирования методом ПЦР [279] показали превалирование 1 генотипа с преобладанием 1b над 1a; на втором месте по частоте регистрации – 3 генотип, на третьем месте – 2 генотип. По данным Мескиной Е.Р., 2022 г. [135] генотип 3 был распространен реже — у 26%. У 16% верифицирован 2 генотип. М. С. Бохонов, 2023 г. [28] в результате изучения генотипов вируса гепатита С у детей показал, что чаще всего обнаруживался генотип 1 — 58%. У детей с ХГС доминировали генотип 1 (51,5%) и генотип 3 (45,5%) с небольшим преобладанием генотипа 1. По оценкам глобального распространения HCV разных генотипов, лидирующим является генотип 1 HCV (49,1 %), затем - генотип 3 (17,9 %), генотип 4 (16,8 %) и генотип 2 (11 %); вирусы генотипов 5 и 6 встречаются менее чем в 5 % случаев [7, 371].

В клинической картине ХВГС у детей превалировали астеновегетативный (35/65%), диспепсический (31/57%) синдромы; реже (до трети случаев) — мезенхимально-воспалительный и абдоминальный болевой синдромы [59]. 84,0% пациентов жаловались на слабость и быструю утомляемость, 71,0% - на боли в правом подреберье независимо от наличия\отсутствия двигательной активности. Показано, что в клинической картине ХВГС у детей превалировали астеновегетативный (35/65%), диспепсический (31/57%) синдромы; реже (до трети случаев) — мезенхимально-воспалительный и абдоминальный болевой синдромы.

Оценка биохимических показателей при хронических вирусных гепатитах позволила выделить ряд синдромов синдром цитолиза, мезенхимально-воспалительный и холестатический [90]. Кроме повышения трансаминаз, при

ХГС наиболее частыми находками являются повышение тимоловой пробы, диспротеинемия с гипергаммаглобулинемией [186]. Совершенствование ультразвуковой диагностики — развитие компьютерных технологий, улучшающих разрешающую способность сканеров, появление новых режимов сканирования и программ для обработки эхосигнала — повышает диагностическую ценность УЗИ [42].

В настоящее время установить индивидуальный для пациента риск развития прогрессирующего заболевания печени невозможно, поэтому все больные ХГС (при компенсированной ее функции), ранее не получавшие лечения, вне зависимости от исходной биохимической активности, должны рассматриваться как кандидаты для проведения противовирусной терапии (ПВТ) [166, 179, 245, 396]. Современная противовирусная терапия значительно уменьшает риск развития ГЦК, особенно среди пациентов, достигающих вирусологической или биохимической ремиссии [192, 215]. В последнее время большое внимание уделяется этиотропной терапии хронического вирусного гепатита С (ХВГС) [16, 284]. В 2016 г. ВОЗ предложила глобальную стратегию по ликвидации вирусных гепатитов к 2030 г. [420]. Следует отметить, что в России только 29,6 тыс. человек (около 5% больных) получают ПВТ, а большинство пациентов не имеют доступа к необходимому обследованию и лечению [166, 245]. Помимо неблагоприятной эпидемической ситуации, проблема ВГС в России связана и с высоким экономическим бременем заболевания и низкой доступностью ПВТ для пациентов [273-276]. Выявление РНК ВГС (качественный анализ) в сыворотке или плазме крови перед назначением курса ПВТ (для подтверждения наличия инфекции) было и остается исследованием, обязательным для выполнения, а также через 12 и/или 24 недели после его окончания (с целью оценки эффективности лечения) [17, 53].

Основная цель лечения — достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) (отсутствие РНК HCV в плазме крови через 12 и/или 24 нед. после завершения терапии), который обеспечивает снижение смертности и улучшение

качества жизни пациентов, позволяя избежать затрат на лечение осложнений и остановить глобальную эпидемию HCV-инфекции [195, 283, 292, 298, 377]. Эффективность терапии  $\alpha$ -ИФН с рибавирином (РВ) составила 72%, ПЕГ-ИФН с РВ – 81,8%, комбинацией ПЕГ-ИФН + РВ в сочетании с каскадной плазмофильтрацией – 89,2%. Гриппоподобный синдром несколько чаще регистрировался при использовании ПЕГ-интерферона-альфа-2b, чем при лечении стандартным интерфероном-альфа-2b (89% и 75% соответственно) [198]. Терапия препаратами интерферона в течение 48 недель сопровождалась УВО при генотипе 1 30-50% эффективностью, при генотипе 2 и 3 – до 80% после 24 недель ПВТ [233, 389], сопровождалось развитием нежелательных явлений, особенно тяжело терапию ПВТ переносили дети старше 12 лет. Побочные явления корректировались снижением дозы интерферонов или назначением дополнительных препаратов [43, 198]. Проведение с 1998 г. комбинированной терапии препаратами рекомбинантного интерферона- $\alpha$  (ИФН- $\alpha$ ) и рибавирином увеличило частоту достижения УВО с 12% до 44%. Создание пегилированных форм интерферонов—и их применение с 2001г. позволило достичь частоты УВО в 74,5% при генотипе 2 и 68,7% при генотипе 3 HCV [272, 215]. На протяжении почти 15 лет сочетание ПЭГ-ИФН- $\alpha$  и РБВ было основой лечения ХГС и приводило к элиминации вируса в среднем в 50–60% (соответственно в 40–50% и 70–90% при генотипах вируса 1 и 2 или 3 [3, 85, 316, 324, 358]. Кравченко А.В., 2019 г. [110] показал, что при использовании пегилированных интерферонов в сочетании с рибавирином частота устойчивого УВО при генотипе 1 составила до 50%, при генотипе 3 – 80%, продолжительность терапии у некоторых пациентов составляла до 72 недель.

Применение лечебной схемы, включающей ПЕГ-интерферон альфа и рибавирин привело к достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО) у 92,3 % (12/13) среди детей с генотипом 2 и 3 и у 33,3 % (4/12) детей с генотипом 1 [37, 53]. При сравнении групп детей с генотипом 3 и 1 отмечено достижение УВО 24 у 88,9% (15/17) детей с генотипом 3, в отличие от 38,5% (5/13) детей с генотипом 1,1b [185]. Эффективность интерферонотерапии ХГС у

детей зависит от генотипа и схем терапии и составляет от 0,0% до 90,0% [52, 181, 315, 319, 337, 386, 399, 426]. УВО достигнут у 63% детей, получавших лечение. При инфицировании генотипом 1 и генотипом 2k/1b УВО достигнут у 49% детей, у 87,8% пациентов с генотипами 2 и 3 [132]. В условиях ограниченного доступа пациентов к безинтерфероновым схемам терапии, терапия ПЕГ-ИФН и рибавирином остается актуальной и эффективной альтернативой для определенных групп пациентов [79]. Частота побочных реакций при назначении вызываемых интерфероном-альфа-2b или ПЕГ-интерфероном-альфа-2 была сопоставима [198].

В основе решения о повторном лечении должно лежать наличие клинических или вирусологических факторов, которые свидетельствуют о возможности благополучного исхода терапии. Долгие годы для лечения использовалась терапия, включавшая в себя применение препаратов интерферона и рибавирина, при этом пациенты достигали УВО только в 28–46% случаев [16, 264].

Низкая эффективность терапии препаратами интерферонов, необходимость повторных курсов ПВТ, их длительность и выраженные побочные явления вызвали необходимость разработки принципиально новых подходов к лечению и созданию препаратов нового поколения.

Успехи молекулярной биологии позволили создать препараты прямого противовирусного действия (ПППД), безопасные и эффективные для пациентов [67, 170, 218, 274]. В 2019 г. отмечается переход от интерфероновых схем лечения к безинтерфероновым. Этому способствовало решение профильной комиссии Минздрава РФ в июле 2019 года, включившей в перечень ЖНВЛ сразу две безинтерфероновые комбинации для лечения вирусного гепатита С – Мавирета глекапревир+пибрентасвир (ГЛЕ/ПИБ) и Зепатира (гразопревир+элбасвир) [104].

Используются как интерферон-содержащие, так и безинтерфероновые схемы [35, 211]. Охват противовирусной терапией (ПВТ) остается недостаточным. По данным федерального регистра на 02.11.17 г. было охвачено

лечением 3,5% от выявленных больных, ИФН-содержащие схемы составляли 85%, а режимы с использованием ПППД – 15%. На 31.12.19 получили лечение уже 8,6%, из них 55,9% с использованием ПППД [271].

Внедрение в современную практику гепатологии ПППД улучшило переносимость терапии, позволило расширить показания к проведению противовирусной терапии (ПВТ) и достичь авиремии со значительно большей степенью вероятности [43, 130, 346, 398]. Эффективность современного лечения по достижению УВО приближается к 100 %. [270]. Применение ПППД – ингибиторов протеазы и полимеразы вируса позволяет достичь полного излечения с сохранением трудоспособности и высокого качества жизни пациентов [422]. Частота достижения УВО при применении препарата глекапревир+пибрентасвир во всех группах составила 99,7%, среди пациентов с генотипом 3 ВГС – 98,4%, в то время как для всех иных генотипов данный показатель достигал 100% [68, 147]. Помимо повышения частоты достижения УВО, новая терапия позволила полностью исключить из состава лечебной схемы препараты интерферонов, повысить безопасность и сократить её длительность [201, 290, 336, 342]. Крупномасштабная программа исследований ГЛЕ/ПИБ 3 фазы также показала высокую частоту достижения УВО12 у пациентов с генотипами 1–6, как с циррозом, в исходе ХГС, так и без него, независимо от наличия предшествующего лечения [201].

К сожалению, в России все еще продолжают достаточно широко использоваться схемы, содержащие пегилированный интерферон и рибавирин, в том числе, в сочетании с препаратами прямого противовирусного действия первой генерации [277]. К настоящему времени в России лицензировано и доступно лечение ХГС у подростков старше 12 лет с применением пангенотипных схем ПППД [129, 135], а младше 12 лет – таких схем нет [233]. В исследовании Dora была получена высокая частота УВО12 (100%). В апреле 2019 г. Европейским агентством по лекарственным средствам было одобрено применение пангенотипической фиксированной дозы глекапревира-пибрентасвира (ГЛЕ/ПИБ) для применения у подростков (12–17 лет),

инфицированных HCV [54, 65, 339]. ТерапияППД не только короче, но и хорошо переносится, и появилась возможность лечить большинство пациентов с прежними противопоказаниями к терапии интерферонами [104, 179, 270]. Элиминация ВГС в результате леченияППД приводит к улучшению функции печени, уменьшению выраженности портальной гипертензии и, соответственно, снижению индексов модели терминальной стадии заболевания печени (MELD) и Чайлда–Пью (ЧП) [24, 142, 300]. Пангенотипные схемы лечения ВГС, включая софосбувир/велпатасвир и глекапревир/пибрентасвир, могут использоваться для лечения без определения генотипа и подтипа ВГС, что значительно упрощает терапию [104]. На сегодняшний день для лечения детей с ХГС одной из преимущественной схемы выбора является глекапревир+пибрентасвир (на ее долю приходится 71% пациентов) [233]. В исследовании ENDURANCE-1 при лечении глекапревиром/пибрентасвиром (в течение 8 нед) [3] вирус гепатита С не определялся у 98% пациентов уже через 4 недели [107]. В отличие от эффективности терапии пегелированным интерфероном и рибавирином [179] профиль безопасности ГЛЕ/ПИБ соответствует профилю безопасности как у взрослых [343, 379], так и у детей [65, 218, 340]. Частота достижения УВО во всех группах составила 99,7%, среди пациентов с генотипом 3 ВГС – 98,4%, в то время как для всех иных генотипов данный показатель достигал 100%. Исследование DORA, часть 1, включавшее 47 детей старше 12 лет с генотипами 1–6 ВГС показало 100% эффективность терапии комбинацией ГЛЕ/ПИБ [339, 54, 44]. Нормализация АЛТ отмечена у всех лечившихсяППД пациентов на 2-й неделе терапии [44]. Самыми частыми нежелательными явлениями, встречавшимися приППД терапии, по крайней мере, у 5% пациентов, были головная боль (13%), слабость (11%), тошнота (8%) [36, 362, 218]. При этом вопросы развития резистентности возбудителя, безопасность, доступностьППД сохраняют свою актуальность [130, 365, 374, 381, 384].

Несмотря на появление на российском рынке препаратов с прямым противовирусным действием, интерферонотерапия ХГС не теряет свою актуальность. Она является более доступной и может быть эффективно

использована при разных генотипах HCV [198, 354]. На сегодняшний день в России для лечения ХГС используются как схемы с ИФН- $\alpha$ , так и комбинации только ингибиторов протеазы и полимеразы вируса Д.Т. [3, 35, 77, 265, 310]. Для части пациентов (около 5%) противовирусная терапия ПППД оказывается неэффективной. Неудачи могут быть связаны с феноменом лекарственной устойчивости вируса к противовирусным препаратам [41, 312].

В рамках глобальной стратегии ВОЗ и национальной программы, направленных на борьбу с вирусными гепатитами, крайне важным представляется поиск способов в кратчайшие сроки обеспечить наибольшее число лиц, инфицированных HCV, доступной эффективной и безопасной ПВТ [52, 53, 171].

В последние несколько лет фокус исследований клиницистов различных стран сместился на определение оптимальной длительности терапии, а также на поиск достоверных предикторов, которые смогут прогнозировать течение заболевания после прекращения лечения [267, 288, 296]. По-прежнему актуален поиск таких схем лечения хронических вирусных гепатитов, которые бы сочетали в себе предельную дешевизну и отсутствие значимых побочных эффектов [123, 193, 213]. Выбор схемы терапии ХГС должен быть обоснован комплексным анализом эффективности, безопасности и экономической целесообразности применения конкретной схемы лечения.

### **1.5. Эпидемиологический надзор за вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации**

В России научное обоснование и внедрение системы эпидемиологического надзора заняло длительный период времени вследствие различия точек зрения и подходов к сути проблемы. Только к середине 1990-х годов общественное признание получило положение о том, что объектом эпидемиологического надзора является эпидемический процесс, который представляет собой взаимосвязь биологических, природных и социальных факторов [238].

По мнению Черкасского Б.Л., под эпидемиологическим надзором понимается постоянное, динамическое и многоаспектное наблюдение за

эпидемическим процессом конкретной инфекционной (паразитарной) болезни или группы болезней, а также за эпидемиологической ситуацией на определенной территории в определенный период времени. Цель эпидемиологического надзора состоит в получении объективной информации в объеме, необходимом и достаточном для обеспечения рационального планирования, осуществления и корректировки профилактических и противоэпидемических мероприятий по контролю за инфекционными (паразитарными) болезнями [208, 238]. Автором впервые введено разграничение понятий "эпидемиологический надзор" и "эпидемиологический контроль".

Первая структура, предложенная Беляковым В.Д., включала три взаимосвязанные подсистемы - информационную, диагностическую и управленческую [21, 22]. Информационная подсистема эпидемиологического надзора обеспечивает сбор данных о состоянии и тенденциях эпидемического процесса, причинах и условиях, способствующих его развитию на конкретной территории. Диагностическая подсистема предусматривает эпидемиологическую диагностику и прогнозирование эпидемиологической ситуации на основе оценки значимой информации. Управленческая подсистема представляет собой принятие соответствующих управленческих решений (приказы, постановления, информационные письма, планы мероприятий) на основе результатов эпидемиологической диагностики. Организационная структура системы эпидемиологического надзора определяет порядок подчинения и взаимодействия субъектов надзора в процессе выполнения их специфических функций. Эта система имеет многоуровневую организационную структуру, которая в настоящее время соответствует структуре Роспотребнадзора.

Современные условия жизни предъявляют еще большие требования к оперативности и научной обоснованности эпидемиологического контроля, анализа и прогноза [241]. Санитарно-эпидемиологический надзор осуществляется в соответствии с комплексно-целевыми программами, специально разрабатываемыми для каждой нозологической группы инфекционных болезней [248]. В области эпидемиологического надзора за ВГС



наблюдается нехватка данных о генетических последовательностях, поэтому внедрение геномного эпидемиологического надзора является мощным инструментом, который может дополнить традиционные подходы к эпидемиологическому надзору и отслеживать зарождающиеся сети передачи инфекции [410]. Определение доли серопозитивных лиц позволяет прогнозировать эпидемиологическую ситуацию, оценить напряженность защитного иммунитета по разным возрастным группам, определить тактику профилактических мероприятий [239].

В целях совершенствования эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами целесообразно внедрение современных высокоинформативных методов лабораторной диагностики для проведения сероэпидемиологических исследований в целях своевременного выявления основных критериев напряжённости иммунитета к вирусу ГВ, оптимизации системы эпидемиологического надзора и контроля за вирусным гепатитом [259]. Необходимо продолжать противоэпидемическую работу в отношении ГВ, так как общая эпидситуация, при общих положительных тенденциях, остается далекой от благополучия [47], что диктует целесообразность разработки эффективных программ профилактики [170]. Автоматизация и цифровизация существенно снижают объемы рутинных и наиболее трудоемких процедур – как для проверяющего лица, так и для объекта контроля [83], которая позволяет сконцентрировать внимание на разработке и реализации профилактических, предупредительных мероприятий. На несмотря на это, тенденция к снижению заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В и С в большинстве регионов России свидетельствует об эффективности существующей системы эпидемиологического надзора и профилактики инфекции [236, 239]. Необходимым элементом профилактической медицины является организация разъяснительной работы среди населения с привлечением средств массовой информации для вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний как простого, безопасного и эффективного способа защиты от болезней до того, как человек вступит в контакт с их возбудителями [10]. Важно проводить и

совершенствовать мониторинг за вакцинопрофилактикой, который должен включать слежение не только за охватом и своевременностью вакцинации, но и мониторинг недоверия к прививкам и причин отказов [70].

Таким образом, согласно литературным источникам, проблема изучения вирусных гепатитов является актуальной и своевременной на современном этапе. Вовремя начатое лечение предотвращает прогрессирование заболевания, развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Основа лечения вирусного гепатита В – интерферонотерапия или лечение аналогами нуклеозидов. В настоящее время хроническую HBV-инфекцию можно контролировать, но полной эрадикации не происходит [100]. Своевременно назначенная противовирусная терапия против вирусного гепатита сократит количество рецидивов и циррозов печени. Следует отметить, что варианты терапии ХГВ у детей немногочисленны, особенно для детей до 3 лет, поэтому продолжающаяся работа по разработке новых препаратов для полного излечения очень важна и требует дальнейшего исследования. Результаты лечения детей с ХГС ПППД показали его высокую эффективность и безопасность. Сократилась продолжительность курса терапии. Это в будущем позволит решить проблему ликвидации вирусных гепатитов в нашей стране, которую приняла Ассамблея ВОЗ в 2016 г. [126] и Приказ Минздрава России. Об утверждении критериев оказания медицинской помощи больным с вирусным гепатитом С [от 27 февраля 2023 Приказ № 70н]. Но остаются нерешенные проблемы по данному заболеванию: расшифровка генома ВГС, создание новых ПППД, разрешение к применению и внедрение новых препаратов в реальную клиническую практику для детей младше 12 лет.

В нашей стране, проведение широкомасштабной вакцинации против вирусного гепатита В, позволило снизить заболеваемость ХГВ, а также в стране в последние годы сформировалась определенная тенденция по снижению заболеваемости ХГС. Система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами у детей требует внедрения молекулярно-биологических методов и является актуальной задачей современной эпидемиологии.

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ГЛАВА 2. 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.

#### 2.1. Материалы и дизайн 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 заболеваемость в субъектах Российской Федерации»	24		
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 ВГ	Карта эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания (форма № 357/У)	1250	2008-2021 гг.	
Изучение сведений о вакцино-профилактике 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	15	2006-2021 гг.	

	заболеваний» (годовая)			
	Информационные сборники «Иммунизация населения Российской Федерации» против инфекционных заболеваний	15	2006-2021 гг.	
Изучение клинического течения ВГ	Медицинская карта стационарного больного (форма 003/у)	1250	2008-2021 гг.	Клинический
	Амбулаторная карта (форма 025/у)	1250	2008-2021 гг.	
Изучение общеклинических показателей крови	Общий анализ крови	5120	2008-2021 гг.	
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 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ в сыворотке крови иммуноферментным анализом	215	2008-2014 гг.	
Определение субпопуляций Т-лимфоцитов	Метод непрямого иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител: CD3+,	215	2008-2014 гг.	

	СД4+, СД8+, СД16+, HLA-DR, (методом преципитации)			
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 ХГВ и РНК ХГС 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-ом 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-ом 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 ВГ, изучение проявлений эпидемического процесса ВГ, анализ прививочного анамнеза у заболевших, оценка интервалов между датой начала заболевания, датой обращения в медицинскую организацию и датой постановки диагноза.

Проанализированы данные 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 24-летний период (1997-2021

гг.), «Основные показатели Здравоохранения Самарской области» (2008-2021 гг.).

На основании учетно-отчетной документации был проведен сравнительный ретроспективный анализ заболеваемости вирусными гепатитами В и С в Российской Федерации и Самарской области. Изучены основные проявления эпидемических процессов вирусного гепатита В (ГВ) и вирусного гепатита С (ГС):

- острых вирусных гепатитов В и С с оценкой их среднемноголетних интенсивных показателей за 24-летний период (1997-2021 гг.);
- впервые установленных хронических вирусных гепатитов В и С населения Российской Федерации и Самарской области с оценкой их среднемноголетних интенсивных показателей за период с 1997 по 2021 гг.;
- уровней носительства возбудителя вирусного гепатита В за 22-летний период (1997 – 2019 гг.);
- суммарной инцидентности эпидемического процесса вирусных гепатитов В и С за 24-летний период (1997 – 2021 гг.).

На III-м этапе для формирования критериев включения и исключения больных, постановки диагноза был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и историй болезни 1250 пациентов (Рисунок 1).

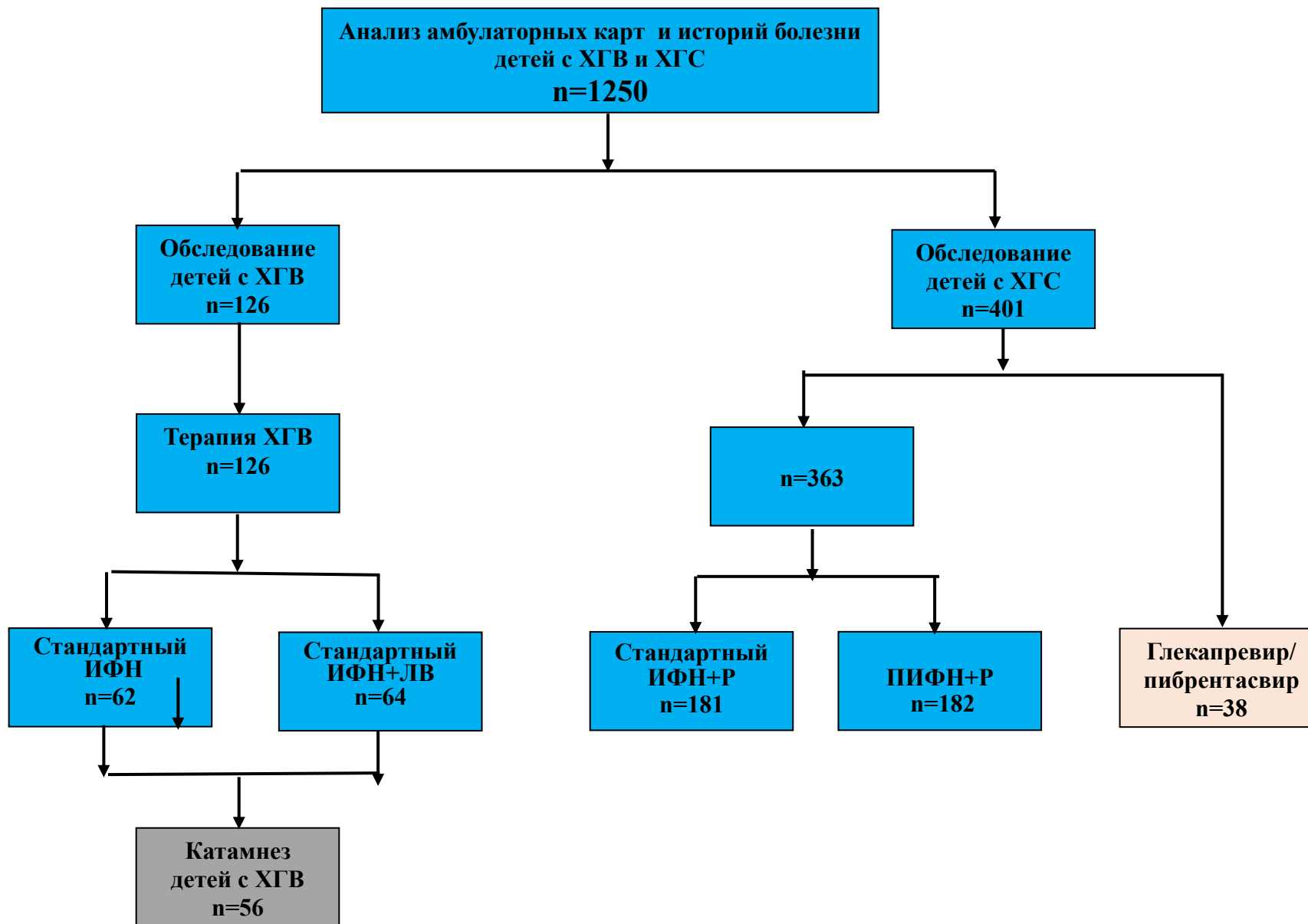


Рисунок 1. Дизайн исследования



При наборе пациентов учитывались критерии включения и исключения.

**Критерии включения** больных в клиническое исследование:

1. Возраст с 3 лет до 18 лет.
2. Наличие в крови генома вируса DNA HBV > 2000 ME/мл, HbsAg, anti-corr IgM, anti-HBcor суммарные, HBeAg, anti-Hbe.
3. Наличие HbsAg, анти-HBs, anti-HBcor, HBeAg, anti-Hbe, в крови DNA HBV > 2000 ME/мл.
4. Наличие в крови anti-HCV сум. и RNA HCV.
5. Согласие родителей ребенка на участие в клиническом исследовании.
6. Отсутствие ранее проводимой противовирусной терапии.
7. Отсутствие противопоказаний к назначению противовирусной терапии.

**Критерии исключения** больных из клинического исследования:

1. Отказ родителей от участия в клиническом исследовании;
2. Психические заболевания;
3. Аутоиммунный гепатит или другое аутоиммунное заболевание;
4. Заболевания щитовидной железы;
5. Возраст менее 3 лет и старше 18 лет;
6. Гиперчувствительность к препаратам;
7. Гемоглобинопатии (например, талассемия, серповидно-клеточная анемия);
8. Хроническая почечная недостаточность, клиренс креатинина ниже 50мл/мин, необходимость проведения гемодиализа;
9. Значительное нарушение функции печени или декомпенсированный цирроз печени.

Проведено комплексное обследование детей.

Для сравнительного анализа клинических и лабораторных проявлений ВГ использовали метод анкетирования и ретроспективный анализ медицинской документации.

Протоколы исследований соответствовали Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека».

Информированное согласие было получено от каждого участника исследования, а проведение настоящей работы было одобрено локальным этическим комитетом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 55 от 2021 г.).

Пациенты находились на лечении в детском инфекционном отделении ГКБ №2 им. Н.А. Семашко с хроническими вирусными гепатитами В и С с 2008 по 2014 гг. и в дальнейшем состояли на учете в кабинете диспансерного наблюдения областного Гепатологического Центра.

При проспективном исследовании обследовано 527 детей с хроническими вирусными гепатитами (ХГ), находившихся на стационарном лечении, и в дальнейшем на диспансерном наблюдении. Дети в возрасте от 3 до 17 лет, из них с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) – 126 чел., с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) – 401 чел. (Таблица 2). В исследование были включены дети, которые впервые обратились не получали противовирусного лечения.

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		Мальчик и n=264		Девочки n=137			
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс.	%	Абс.	%
3-6 лет	8	9,3	4	10,	32	12	15	10,9	59	11,2
7-10 лет	13	15,1	6	15,	44	16	24	17,5	87	16,5
11-14	25	29,1	11	27,	74	28	41	29,9	151	28,7
15-17	40	46,5	19	47,	114	43	57	41,7	230	43,6
<b>Всего</b>	<b>86</b>	<b>68,3</b>	<b>40</b>	<b>31,</b>	<b>264</b>	<b>65</b>	<b>137</b>	<b>34,2</b>	<b>527</b>	<b>100</b>

Основную возрастную группу с хроническим вирусным гепатитом детей составляли подростки старше 14 лет – 230 (41,7%), в возрасте от 3-х до 6 лет - 59 человек (11,2%), от 7 до 10 лет – 87 больных (16,5%), возрастная группа от 11 до 14 лет – 151 ребенок (28,7%). Всего доля детей в возрасте от 11 до 17 лет с ХГ составила 381 детей (72,3%) от всех обследованных.

Интенсивная заболеваемость детей с ХВГ этой возрастной группы связана с тем, что они родились до 2006 года, до начала массовой вакцинации в Самарской области.

Больные с ХВГС – это дети группы риска, которые в большинстве своем включали парентеральное введение наркотиков, половой и контактно-бытовой пути инфицирования. Из них с хроническим вирусным гепатитом В – 126 больных, с хроническим вирусным гепатитом С – 401 пациента (Рисунок 2).

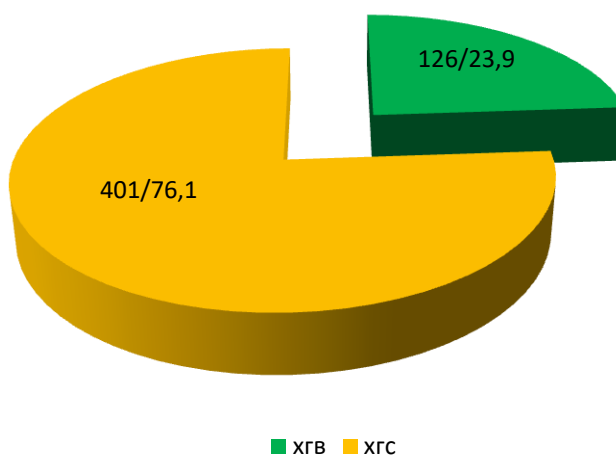


Рисунок 2. Распределение исследуемых детей с хроническими вирусными гепатитами В и С

В соответствии с поставленными задачами были проведены клинические наблюдения и исследования с применением общеклинических, биохимических, инструментальных, иммунологических методов, позволяющих получить наиболее полную и объективную информацию о наблюдаемых больных ХГ.

Проводился сбор анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза и анамнеза жизни у исследуемых детей. Впоследствии данные о каждом больном

были внесены в компьютерную базу данных для математической обработки информации.

В качестве контрольной группы были использованы результаты клинко-лабораторных показателей 30 здоровых детей, которые после обследования были отнесены к I группе здоровья и не переносили острых заболеваний в течение двух месяцев перед обследованием.

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

Были изучены особенности клинического течения ХВГВ и ХВГС у детей, эффективность и переносимость стандартной терапии. Общепринятый «Стандарт медицинской помощи больным хроническим вирусным гепатитом В, хроническим вирусным гепатитом С» (2004, 2012) не предусматривает различия в критериях диагностики и лечения и дозах для разных возрастов.

Критерии отбора пациентов в исследуемую группу: длительность заболевания после установления диагноза методами ИФА и ПЦР не менее одного года. Диагноз ХВГВ устанавливали с учетом данных комплексного клинко-лабораторного и инструментального обследования – уровня активности АлАТ, показателей белкового спектра, УЗИ печени, а также маркеров HBV-инфекции (HbsAg, HbeAg, anti-Hbe, anti-Hbcor, уровня ДНК HBV в крови согласно «Протоколу диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С», 2010.

На IV-м 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 ХГВ до проведения терапии и анализ эффективности

различных схем противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В и С у детей.

У детей был проведен анализ эффективности противовирусной терапии (ПВТ), выявлены больные, в зависимости от вирусологического ответа (ВО), достигшие и не достигшие ответа на ПВТ, изучены их иммунологические параметры.

На данном этапе была проведена оценка эффективности различных схем ПВТ для детей с ХГВ и ХГС методом рандомизации по таблице случайных чисел.

Данные пациенты проходили лечение в ГКБ №2 им. Н.А. Семашко в период 2008-2014 гг., в 2021 г. лечились в ГБУЗ Самарской областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД. В ходе реализации этого этапа было обследовано 527 детей с ХВГВ и ХВГС.

Проведена оценка эффективности дифференцированного подхода к назначению ПВТ 126 детей с ХВГВ и 401 ребенок с ХГС, разделенных методом рандомизации на две подгруппы. Согласно Протоколу (2010) после проведения терапии в течение 24 недель группа была разделена на детей, достигших и не достигших вирусологического ответа. Больные ХВГВ были разделены на две группы. Пациентам I группы, состоящая из 62 детей, назначали монотерапия препаратом ИФН  $\alpha$ -2b. Через 24 недели после окончания лечения больные, у которых ВО не был достигнут, были переведены на комбинированную терапию - рекомбинантный ИФН  $\alpha$ -2b + Ламивудин (Патент «Способ оценки эффективности терапии детей с хроническим вирусным гепатитом В №2560673 от 19.02.2014г.)). У достигших ВО, монотерапия была продолжена. Данной группе была проведена оценка эффективности терапии.

II группа состояла из 64 больных ХВГВ, которым сразу назначали комбинированную терапию – Интерферон + Ламивудин в течение 48 недель с последующей оценкой эффективности терапии.

Критериями ответа на лечение детей с ХГВ считали отсутствие ДНК ВГВ в крови или вирусная нагрузка снизилась  $<2 \log_{10}$  МЕ/мл.

Группе больных численностью 43 чел. с ХВГВ были проведены иммунологические исследования до начала ПВТ.

Дети с ХВГС также были разделены методом рандомизации на 2 группы больных. Пациенты обследовались и получали лечение согласно «Протоколу диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С» (2010, 2014). Больным ХГС группы I назначили Интерферон альфа-2b+Ребетол. Через 24 недели детям с генотипом 3a и 2a, достигшим ВО после окончания терапии, лечение не продолжали, а пациентам с генотипом 1b, которые достигли вирусологического ответа (ВО), было продолжено данное лечение до 48 недель. Больным данной группы, которые не достигли ВО после окончания терапии, назначали Пэгинтерферон альфа-2b (ПИФН) +Ребетол и лечение продолжили до 48 недель.

Из группы II больных ХГС 1 генотипа, которым сразу назначали ПИНФ-терапии+Ребетол. Через 48 недель лечения регистрировали больных с первичным вирусологическим ответом и не ответивших на терапию. Через 12 месяцев после окончания терапии в обеих группах отмечали больных с УВО и не ответивших на терапию.

Была проведена оценка эффективности 2-х схем терапии. Были изучены особенности клинического течения ХВГВ и ХВГС у детей, эффективность и переносимость стандартной терапии. Общепринятый «Стандарт медицинской помощи больным хроническим гепатитом В, хроническим гепатитом С» (2004 г., 2012 г.) не предусматривает различия в критериях диагностики и лечения и дозах для разных возрастов.

У детей был проведен анализ эффективности ПВТ, выявлены больные, в зависимости от вирусологического ответа (ВО), достигшие и не достигшие ответа на ПВТ, изучены их иммунологические параметры.

На V-м этапе рассмотрены в катамнезе клинические и биохимические особенности хронического вирусного гепатита В у детей. Через 5-7 лет после ПВТ был оценен вирусологический ответ у детей с хроническим вирусным

гепатитом В. Проанализирована схема терапии препарата прямого противовирусного действия у детей с ХГС.

Была проведена оценка эффективности противовирусной терапии в катамнезе 56 больных с ХВГВ в возрасте от 14 до 25 лет, средний возраст  $21,0 \pm 3,1$  лет. Давность наблюдения пациентов составила 3-18 лет с момента начала заболевания ( $15,7 \pm 4,3$  лет).

В 2021 г. была проведена терапия препаратом прямого противовирусного действия глекапревир/пибрентасвир (Мавирет) 38 больным с ХВГС в возрасте от 12 до 17 лет в ГБУЗ Самарской областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД. Из них 13 чел. ранее проходили лечение в ДИО городской клинической больницы им. Н.А. Семашко препаратами Интерферон альфа-2b + Ребетол или Пэгинтерферон альфа-2b + Ребетол. Не получали ПВТ 25 больных.

В заключительной части по результатам исследования были сформулированы предложения по оптимизации контроля и профилактики вирусных гепатитов и проведен анализ эпидемиологической эффективности тактики вакцинопрофилактики в Российской Федерации.

## **2.2. 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.

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости вирусных гепатитов В и С проводили с применением комплекса методических подходов, изложенных в «Руководстве по эпидемиологии инфекционных болезней» под

редакцией академика АМН СССР Покровского В.И. (М.: Медицина. 1993. - Т.1.- 464с.), методическом пособии «Статистические методы в эпидемиологическом анализе» (М.И. Петрухина, Н.В. Старостина. – М., 2002. – 94с.).

Была проанализирована заболеваемость вирусным гепатитом В до начала массовой вакцинации и в период массовой вакцинопрофилактики в рамках Национального проекта «Здоровье», в т.ч., с использованием базы данных ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Заболеваемость — это количество впервые выявленных случаев заболевания населения новой коронавирусной инфекцией, рассчитанное на 100 тысяч человек с учетом численности населения. Этот показатель отражает интенсивность эпидемического процесса.

Заболеваемость рассчитывали, как относительную частоту случаев COVID-19 по формуле:

$$\text{Заболеваемость COVID-19 на территории МО} = \frac{\text{Число подтвержденных случаев COVID-19}}{\text{Численность населения}} \times 100\ 000$$

Экстенсивные показатели, характеризующие распределение целого на составляющие его части по их удельному весу, рассчитывались по формуле:

$$\text{Экстенсивный показатель} = \frac{\text{Часть явления}}{\text{Явление в целом}} \times 100\%$$

Снижение заболеваемости в абсолютном выражении определяли, как разницу между последующим и предшествующим значениями. Для оценки динамики изменения уровня динамического ряда использовалась формула расчёта темпов прироста/снижения = (Текущее значение / Предыдущее значение \*100%) -100).



Для построения трендовой линии применялся программный пакет Microsoft Excel. Трендовая линия была построена на основе расчета прогнозных значений заболеваемости с использованием линейной модели:

$$y=ax+b,$$

где  $x$  – нумерация временных отрезков наблюдения;  $b$  – ожидаемый, согласно уравнению аппроксимации, показатель заболеваемости при  $x$  равно нулю;  $a$  – коэффициент наклона линии аппроксимации.

При сопоставлении интенсивных показателей заболеваемости ГВ за период с 1997 по 2021 гг. была изучена эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики на территории Российской Федерации и Самарской области. Проведена оценка влияния массовой вакцинации на развитие эпидемического процесса вирусного гепатита В в Российской Федерации и Самарской области до начала вакцинации против этой инфекции и за период (2006–2021 гг.) реализации мероприятий Национального проекта «Здоровье».

### **Клинические методы исследования**

Клиническое обследование проводили по общепринятой схеме. Клинические методы включали: сбор анамнеза, оценка общего состояния больного (включая положение тела, подкожно-жировой клетчатки, костно-мышечной системы и лимфоузлов), пальпация (определяли расположения органов, их консистенцию, характер подвижности, эластичность), перкуссия (проводили простукивание частей тела определяли интерпретацию звука, полученного при обследовании, уплотнение тканей, эластичности и воздушность тканей и органов) и аускультация внутренних органов с применением стетоскопа.

При клиническом обследовании больного определяли: цвет кожных покровов и видимых слизистых, сосудистые знаки на коже, размеры печени и селезенки, изменение консистенции и болезненность печени.

В клинике после тщательного опроса у больных детей были выделены следующие основные синдромы: астеновегетативный, диспепсический, болевой, геморрагический.

Функциональная диагностика печени опирается на результаты инструментальных методов обследования печени и желчевыводящих путей, отражая наличие, характер и степень повреждения органов.

Существующие различные методы диагностики заболеваний печени и органов желчевыделительной системы в современных условиях, имеют свои показания и диагностические возможности, что позволяет определить различные отклонения в исследуемом органе. Инструментальные методы исследования получают в настоящее время все более широкое применение.

Каждому больному при поступлении на лечение было проведено ультразвуковое исследование брюшной полости на аппарате «Philips HD-15».

Пункционную биопсию печени у детей в стационаре не проводили. Согласно «Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных вирусным гепатитом С» (2013) интерпретация результатов ФиброМетра затруднена в случаях детского возраста (до 18 лет).

При поступлении в стационар больным проводили ЭГДС на аппарате гастрофиброскоп «Olimpus GJF XPE3» и динамике 1 раз в 12 месяцев.

Лабораторные методы исследования проводили в клинко-диагностическом отделении ГКБ №2 им. Н.А. Семашко, в ГБУЗ Самарской областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД.

Общий анализ крови, общий анализ мочи. Биохимическое исследование крови: определение общего билирубина и его фракций, тимоловой пробы, аминотрансфераз сыворотки крови, общего белка и белковых фракций, холестерина, щелочной фосфатазы. При поступлении всем больным проводили биохимическое исследование крови. Ребенку производили забор крови от 5 до 7 мл в зависимости от возраста. Вышеуказанные показатели определяли на аппарате «Mindray BS-200». Гемостаз (ПТИ) определяли коагулометром ACL-7000.

### Иммунологические методы исследования

Фазу вирусной активности определяли по результатам обнаружения маркеров вирусов ХВГВ и ХВГС методом ИФА, которые проводили в лаборатории Ситилаб г.о. Самары. Для определения антител к HBV и HCV был использован метод иммуноферментного анализа (ИФА), который проводился на аналитических системах Abbott Laboratories (США) с помощью тест-реагентов ARCHITECT. Анализ данной тест-системы является хемилюминесцентным иммуноанализом на микрочастицах (ХИАМ) для количественного определения поверхностного антигена вирусов гепатита В и С в сыворотке и плазме крови человека. Для подтверждения вирусного гепатита В больным проводился ИФА сыворотки крови с применением тест-системы ARCHITECT HBsAg Confirmatory, для подтверждения вирусного гепатита С – с применением тест-системы Anti-HCVab производства Abbott на иммунохимическом анализаторе ARCHITECT.

Для оценки состояния иммунной системы были проведены иммунологические исследования детей с ХВГВ. Определяли показатели клеточного (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, HLA-DR) и гуморального звеньев иммунитета (IgM, IgA, IgG), цитокиновый профиль (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ). Взятие крови осуществляли в одно и тоже время суток в одинаковых условиях (утром, натощак), что является важным в связи с наличием биоритмов и функционирования иммунной системы.

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). Результаты выражали в процентах и абсолютных числах; индекс CD4+/CD8+ представлял собой отношение процентного содержания этих клеток в крови.

Выявляли Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы/индукторы (CD4+), Т-цитотоксические/супрессорные клетки (CD8+), натуральные киллеры (CD16+),

активированные лимфоциты (HLA-DR+). Учет результатов осуществляли с помощью люминисцентного микроскопа, определяя процент светящихся из 200 подсчитанных.

Концентрацию иммуноглобулинов G, A, M в сыворотке крови у больных определяли модифицированным методом радиальной иммунодиффузии по Mancini G. Et al., 1965 с использованием моноспецифических сывороток, выпускаемых Нижегородским предприятием по производству бактериальных препаратов; результаты выражали в граммах на литр.

Цитокины в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов, выпускаемых ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, 2004), по прилагаемым исследования проводили на базе Института экспериментальной медицины и биотехнологий Самарского Государственного Медицинского Университета (директор д.м.н., профессор Л.Т. Волова).

### **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). Принцип ПЦР-анализа основан на регистрации процесса амплификации выбранного участка ДНК возбудителя инфекции в ходе проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР). В основе регистрации процесса амплификации лежит измерение сигналов флуоресценции в каждом цикле ПЦР. Достоверность анализа контролируется по наличию положительного результата в слабом положительном контрольном образце, который подвергается процедуре выделения ДНК HBV и РНК HCV вместе с анализируемыми биопробами. Чувствительность наборов, с помощью которых определяли ДНК, РНК вируса составила:

- для ХВГВ и ХВГС – чувствительность метода – 10–15 МЕ/мл.

Генотипирование генома вируса С производилось с использованием тест-системы «Ампли Сенс-50-R HCV-генотип» производства ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия).

### **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.

Определяли основные вероятностные показатели: среднеквадратическое отклонение, доверительный интервал (по критерию Стьюдента). Вычисляли средние величины  $M$ , среднюю ошибку стандартного отклонения  $m$ , критерий Стьюдента  $T$ , вероятность различия  $p$ . Разницу считали достоверной при  $p < 0,001$ . Данные в тексте и таблицах приведены в виде  $M \pm m$  (среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения), а также в процентах (%), характеризующих долю детей с определенными признаками.

### **ГЛАВА 3. ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ В И С В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ**

#### **3.1. Проявления эпидемического процесса вирусного гепатита В в Самарской области**

За последний более чем 20-летний период (1997-2021 гг.) эпидемический процесс вирусных гепатитов как целом по Российской Федерации, так и на ее территориях, к числу которых принадлежит Самарская область, претерпел существенные изменения.

Проводимые мероприятия по введению в календарь профилактических прививок вакцинации против вирусного гепатита В лиц из группы риска (с 1996 г.) и новорожденных (с 1998 г.) обеспечили снижение активности эпидемического процесса этой инфекции на территории региона и по РФ в целом. Доля ОГВ в этиологической структуре острых вирусных гепатитов в Самарской области в 2005 г. по сравнению с 1998 г. снизилась в 1,7 раза с 60,1% (1998 г.) до 35,9% (2005 г.) ( $p < 0,0001$ ), а в целом по стране - в 1,8 раза с 33,9% в 1998 г. до 19,1% в 2005 г. ( $p < 0,0001$ ).

Проведение массовой иммунизации против ГВ (с 2006 г.) населения Российской Федерации обеспечило дальнейшее снижение удельного веса ОГВ в этиологической структуре ОВГ в стране и регионе. В 2021 г. по сравнению с 2005 г. доля ОГВ уменьшилась в Самарской области в 2,7 раза (с 35,9 % до 13,6%) ( $p < 0,0001$ ), а в РФ - в 1,5 раза (с 19,1% до 12,7%) ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 3).

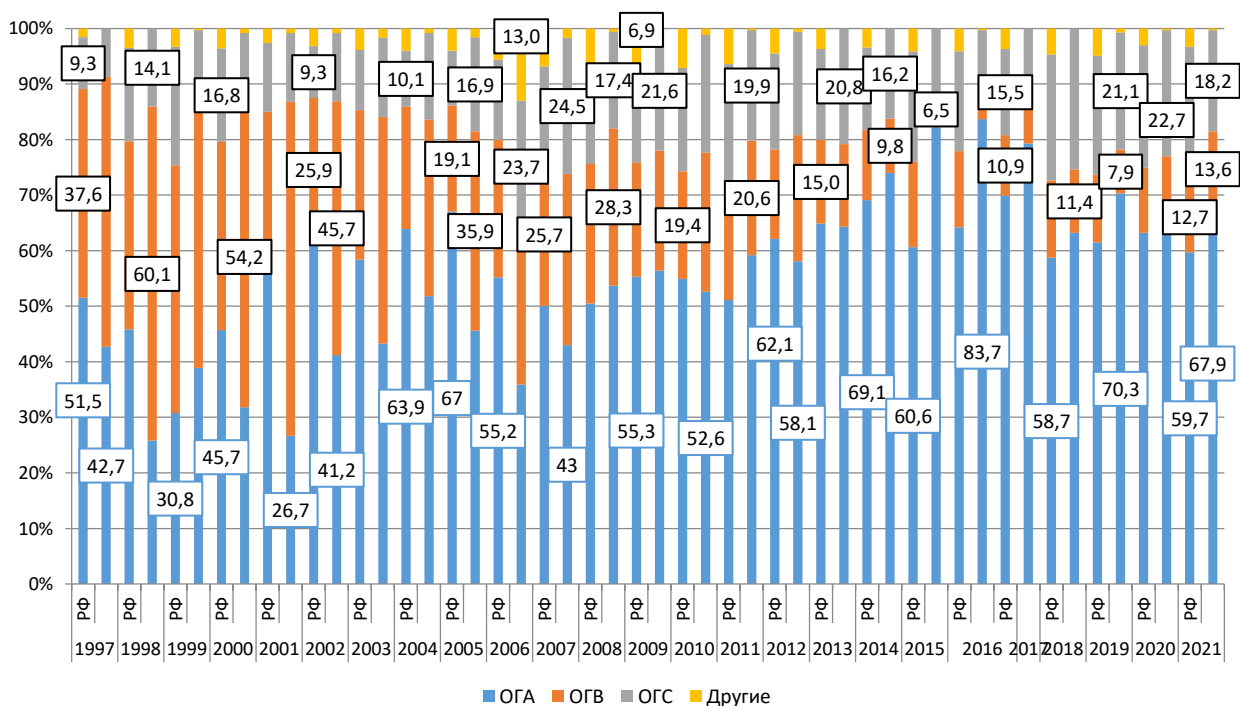


Рисунок 3. Этиологическая структура острых вирусных гепатитов в Российской Федерации и Самарской области в 1997-2021 гг.

В многолетней динамике заболеваемости острым вирусным гепатитом В в Самарской области можно выделить два статистически достоверно ( $p < 0,0001$ ) отличающихся периода: до 2000 года - неуклонный рост заболеваемости, после 2000 года — тенденция динамического ее снижения (Рисунок 4).

С 1997 по 1999 гг. в Российской Федерации отмечалось поступательное увеличение зарегистрированных случаев ОГВ. Впервые за все годы наблюдения показатели заболеваемости в 1999 году достигли  $43,8^0_{0000}$ , что послужило основанием для неблагоприятного прогноза в плане увеличения числа больных хроническими формами и неблагоприятных исходов от данного заболевания.

В период эпидемического подъема заболеваемости (1998 – 2000 гг.) среди российских регионов в числе лидеров по количеству инфицированных вирусным гепатитом В долгое время оставалась Самарская область, которая рассматривалась как территория риска по заболеваемости ГВ.

В 1999-2000 гг. показатели заболеваемости на территории региона достигали пиковых значений (1999г. -  $137,6^0_{0000}$ , 2000 г.-  $100,4^0_{0000}$ ) и были выше (в 2,4 - 3,1 раза) среднероссийских значений ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 4).

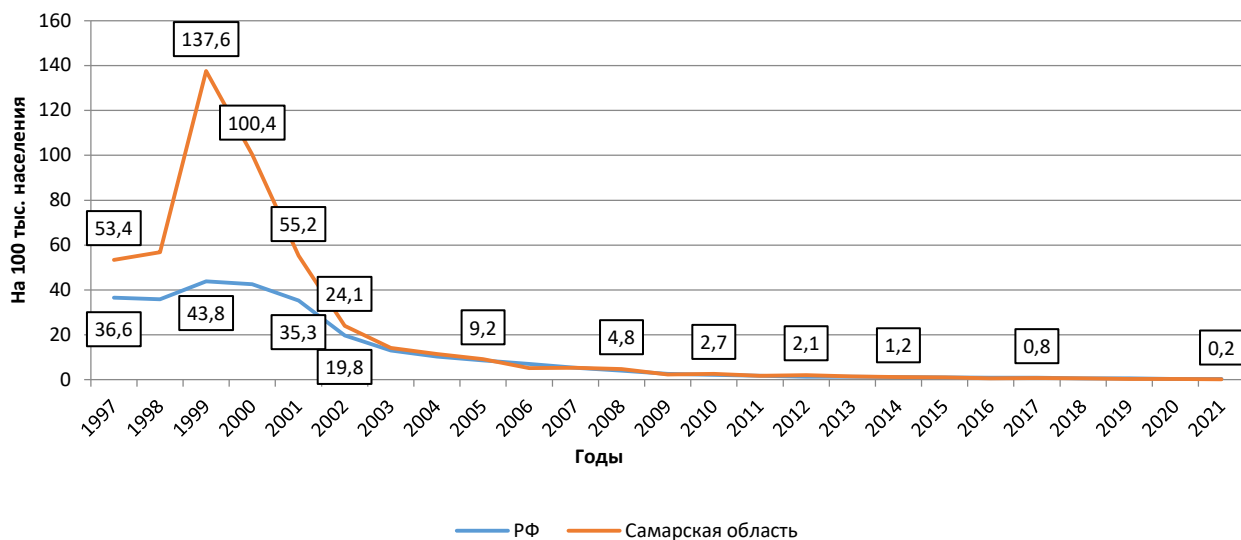


Рисунок 4. Заболеваемость острым вирусным гепатитом В в Российской Федерации и Самарской области в 1997-2021 гг.

Немаловажное значение в стремительном росте заболеваемости ОГВ в конце 90-х годов прошлого века, имела ведущая роль пути передачи вируса гепатита В (ВГВ), ассоциированная с внутривенным введением психоактивных препаратов, высокая распространенность рискованного сексуального поведения, особенно среди лиц молодого трудоспособного возраста.

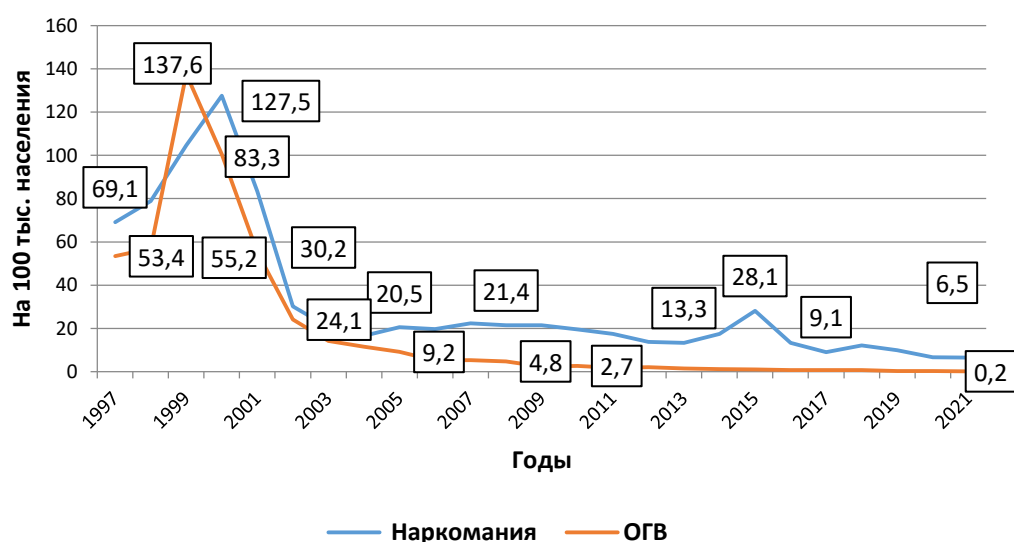


Рисунок 5. Заболеваемость наркоманиями и острым вирусным гепатитом В в Самарской области в 1997-2021 гг.



Показано, что интенсивность распространения ОГВ в Самарской области находилось в прямой зависимости от числа лиц, употребляющих наркотики. Показатели заболеваемости ОГВ ( $82,8\text{‰}$ ) и наркомании ( $33,1\text{‰}$ ) в регионе в 1995 г. по сравнению с 1992 г. синхронно выросли в 2,6 и 18,3 раза ( $p < 0,0001$ ), соответственно. Период подъема заболеваемости ОГВ (1992-1995 гг.) в регионе совпал с периодом роста заболеваемости наркоманией, при этом пиковые уровни заболеваемости ОГВ ( $137,6\text{‰}$ ) и наркоманиями ( $127,5\text{‰}$ ) отмечались в 1999 - 2000 гг. (Рисунок 5).

После 2000 года наметилась тенденция к снижению показателей заболеваемости ОГВ среди населения РФ в целом и Самарской области, которая в дальнейшем приобрела ярко выраженный необратимый характер. Интенсивность эпидемического процесса ГВ в Самарской области к 2005 году резко снизилась, показатель заболеваемости ОГВ в указанном году по сравнению с 1999 г. уменьшился в 14,9 раз ( $p < 0,0001$ ) и составил  $9,2\text{‰}$  (1999 г. -  $137,6\text{‰}$ ) (Рис. 4,5).

Снижение заболеваемости связано с совершенствованием комплекса профилактических мероприятий (обязательная вакцинация детей и подростков, усиление борьбы с наркоманией, предупреждение инфицирования в медучреждениях и др.).

Управлением Роспотребнадзора по Самарской области, Министерством здравоохранения, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области» большое внимание уделялось работе по поддержанию на должном уровне охвата профилактическими прививками против вирусного гепатита В.

В соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача по Самарской области от 30.06.2017 N 10-П "О дополнительных мерах по повышению эффективности вакцинопрофилактики населения Самарской области" в регионе осуществлялись мероприятия по ежегодному поддержанию высоких (не менее 95%) уровней охвата профилактическими прививками населения в декретированных возрастах в рамках национального календаря прививок.

По состоянию на 01.01.2021 г. в Самарской области всего охвачено вакцинацией против ГВ 2 491 097 человек, из них детей в возрасте 0-14 лет – 509 104 человека, подростков 15-17 лет - 91 081 человек, взрослых – 214 975 человек, в том числе в возрасте 18-59 лет – 1 675 937 человек. В регионе поддерживается высокий уровень своевременности охвата вакцинацией против вирусного гепатита В детей по достижении 12 месяцев, в 2021г. данный показатель составил 98,9% (в 2020 г.- 98,8%).

По состоянию на 01.01.2022 г. охват вакцинацией против ГВ среди совокупного населения составил 79,5% (Рисунок 6).

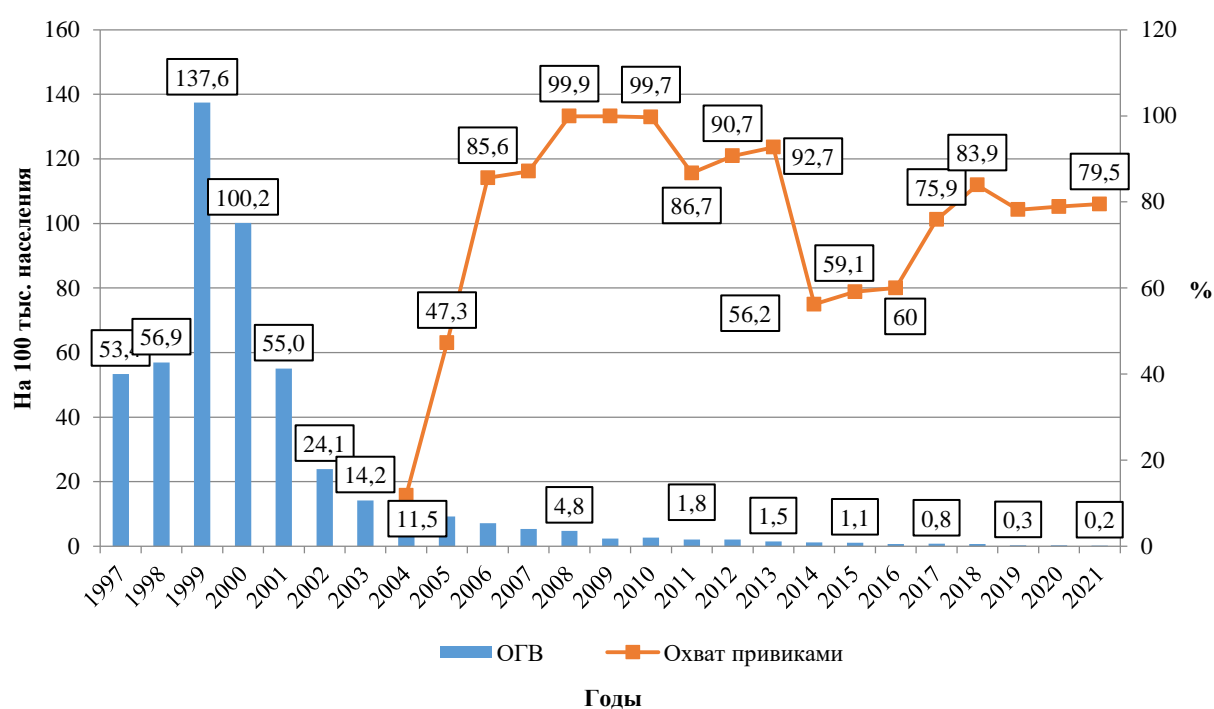


Рисунок 6. Заболеваемость острым вирусным гепатитом В (на 100 тыс. населения) и охват вакцинацией ГВ (%) среди совокупного населения Самарской области в 1997-2021 гг.

В результате проведения системных мероприятий по вакцинации населения против ГВ за период проведения массовой иммунизации (2006 – 2021 гг.), отмечено дальнейшее существенное снижение уровней заболеваемости ОГВ в Российской Федерации (в 28,7 раза) с  $8,6^{0}_{0000}$  в 2005 г. до  $0,3^{0}_{0000}$  в 2021 г. ( $p < 0,0001$ ), а на территории Самарской области (в 46 раз) с  $9,2^{0}_{0000}$  в 2005 г. до  $0,2^{0}_{0000}$  в 2021 г. ( $p < 0,0001$ ), (Рисунок 4, Рисунок 5).

Эпидемический процесс вирусного гепатита В среди детского населения Самарской области за более чем двадцатилетний период претерпел существенные изменения и имел ряд особенностей. Высокая активность эпидемического процесса острого ГВ в 1997- 2001 гг. среди детского населения Самарской области явилась отражением эпидемической ситуации, сложившейся в целом по стране. Рост показателей заболеваемости ОГВ среди детей в Российской Федерации и Самарской области отмечался в 1997 - 2000 гг. Высокие интенсивные показатели заболеваемости ОГВ на территории Самарской области в этот период свидетельствовали в пользу региона с высокой активностью эпидпроцесса ОГВ среди детского населения (Рисунок 7).

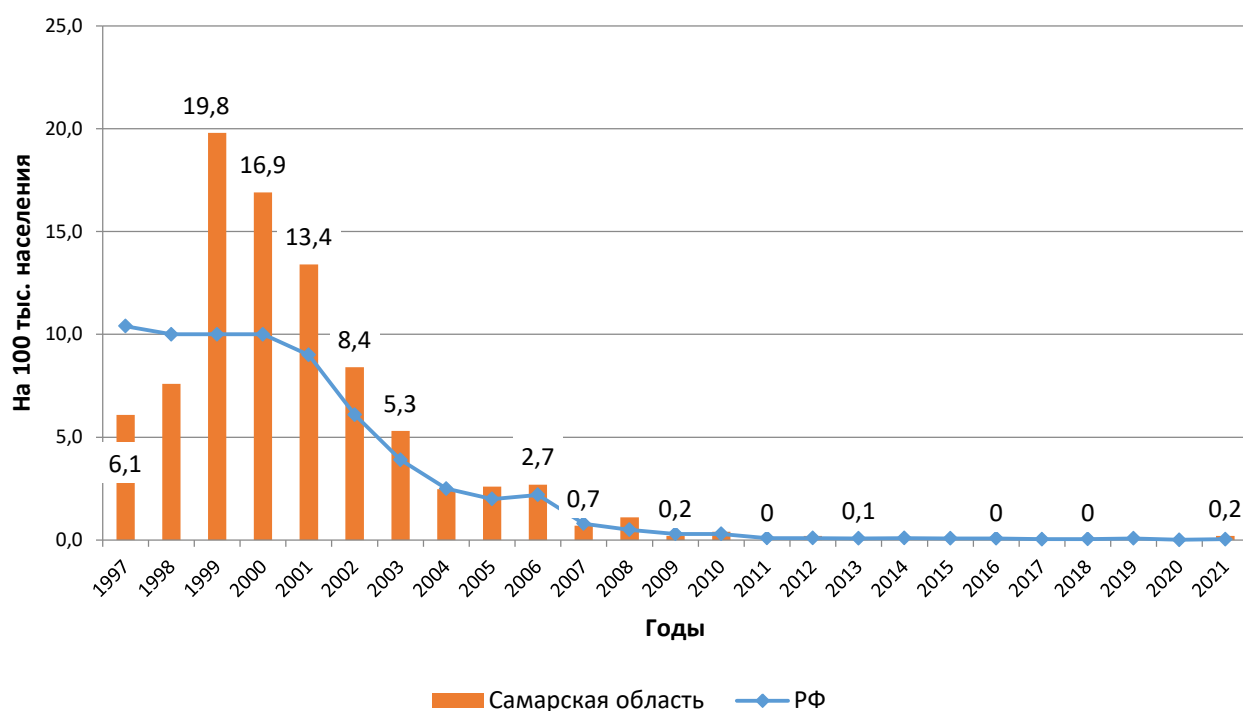


Рисунок 7. Показатели заболеваемости острым вирусным гепатитом В среди детского населения (0 -14 лет) Российской Федерации и Самарской области в 1997 – 2021 гг.

Процесс снижения заболеваемости начался в стране после реального внедрения в 2000 - 2001 гг. вакцинации против ГВ новорожденных, и дальнейшем подростков. Иммунизации подростков в рамках в Календаря профилактических прививок, уже с 2005г. обеспечила положительные сдвиги в динамике течения эпидемического процесса этой инфекции в сторону

значительного снижения интенсивных показателей заболеваемости ОГВ как в РФ в 2005 году (до  $2,0\text{‰}$ ), так и Самарской области (до  $2,6\text{‰}$ ).

В настоящее время в России, накоплены данные об эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики против ГВ [260, 204, 178, 98]. Динамика показателей ОГВ детей наглядно об этом свидетельствует. Массовая иммунизация населения страны против ГВ привела к дальнейшему снижению уровней заболеваемости ОГВ к 2010 году до  $0,4\text{‰}$  на территории Самарского региона и  $0,3\text{‰}$  РФ в целом. Широкомасштабные мероприятия по иммунопрофилактике ГВ в Самарской области обеспечили отсутствие регистрации новых случаев ОГВ среди детей в возрасте от 0 до 14 лет в 2013 – 2016 гг. и 2018-2020 гг. (Рисунок 7).

Анализ возрастной структуры показал, что в годы эпидемического подъема заболеваемости (1999-2000 гг.) острота эпидемической ситуации по заболеваемости ГВ среди детского населения в РФ и Самарской области определялась возрастной группой детей до 1 года, что свидетельствовало о существенной роли вертикального пути передачи этой инфекции и необходимостью оптимизации профилактических и противоэпидемических мероприятий среди указанного контингента. Показатели заболеваемости ОГВ детей в возрасте до года в 2000 году, по сравнению с 1999 годом, выросли в 2,4 раза с 15,7 до 36,7 на 100 тысяч данной возрастной группы ( $p < 0,0001$ ). До 2005 года они отличались своей вариабельностью и колебались в пределах от 3,2 до 7,6 на 100 тысяч данной возрастной группы. В условиях 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.).

Показано, что значимой причиной снижения уровня детской заболеваемости ОГВ как в России, так и Самарской области была реализация мероприятий по иммунопрофилактике этой инфекции. Главным критерием успешности программ вакцинации против ГВ принято считать высокий охват иммунизацией детей до 1 года. Проанализированы данные формы № 2

«Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период с 2006 по 2018 г. Самарской области. В возрастных группах от 1 г. до 14 лет и старше охват вакцинацией против ГВ в 2006-2018 гг. достигал 97,2 - 98,7%.

В связи с неукоснительным выполнением Национального календаря профилактических прививок против ГВ, показатели заболеваемости среди детей других возрастных групп также снижались. У детей 1-2-х лет, это снижение составило 7,3 раза к 2007 году ( $1,6^{0}_{0000}$  данной возрастной группы) по сравнению с 2000 годом (2000 г.-  $11,7^{0}_{0000}$ ) ( $p < 0,0001$ ). У детей 3-6 лет снижение стало также заметным с 2007 года (Рисунок 8).

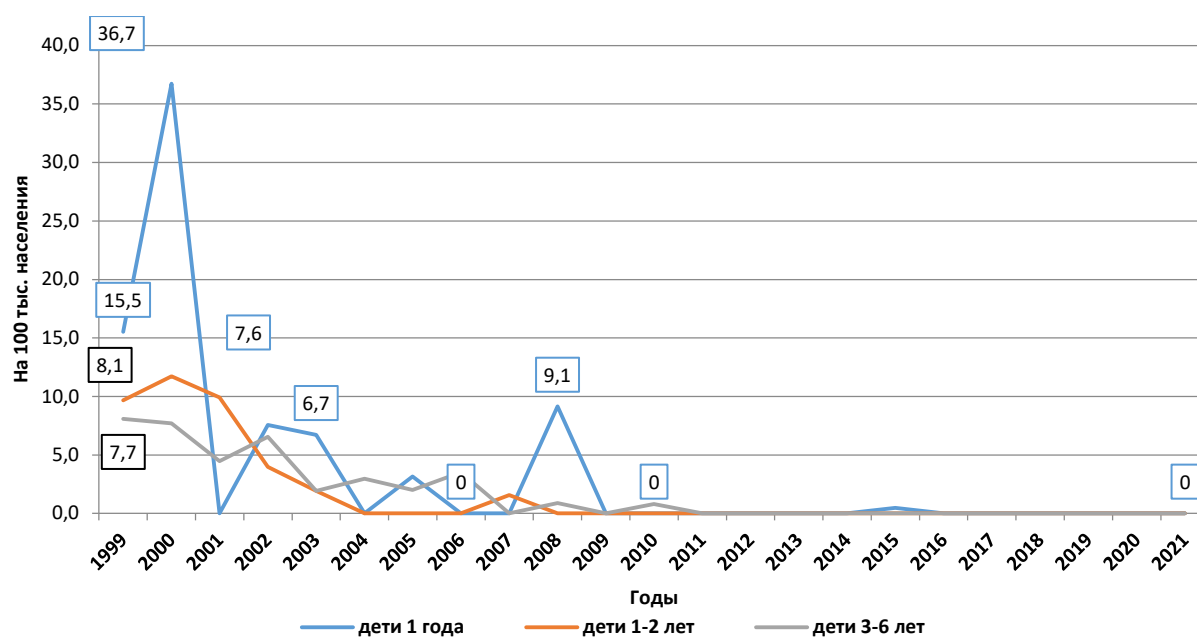


Рисунок 8. Динамика заболеваемости острым вирусным гепатитом В среди отдельных возрастных групп детского населения Самарской области в 1999-2021 гг.

Как известно, на интенсивность эпидемического процесса ГВ оказывает влияние уровень носительства вируса ГВ. Динамика бессимптомных форм ГВ на территории Российской Федерации характеризовалась вариабельностью показателей в период с 1997 по 2001 гг., показатели колебались в пределах  $83,4^{0}_{0000}$  -  $95,3^{0}_{0000}$ . Максимальные показатели регистрировались в 1998 ( $91,4^{0}_{0000}$ ) и 2001 ( $95,7^{0}_{0000}$ ) годах. Интенсивность эпидемического процесса ГВ как отмечалось ранее, в этот период в регионе была выше, чем по РФ,

показатели носительства вируса ГВ в 1999 - 2000 гг. в 1,4 - 1,5 раза превышали среднероссийские значения, ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 9).

Проведение мероприятий по иммунизации против ГВ среди детского населения и взрослого населения страны в рамках приоритетного национального проекта (с 2006 г.) позволили существенно снизить число источников этой инфекции. Отчетливая динамика снижения уровня впервые выявляемого носительства вируса ГВ как в РФ, так и в Самарской области прослеживается уже начиная с 2001 г. (Рисунок 9).

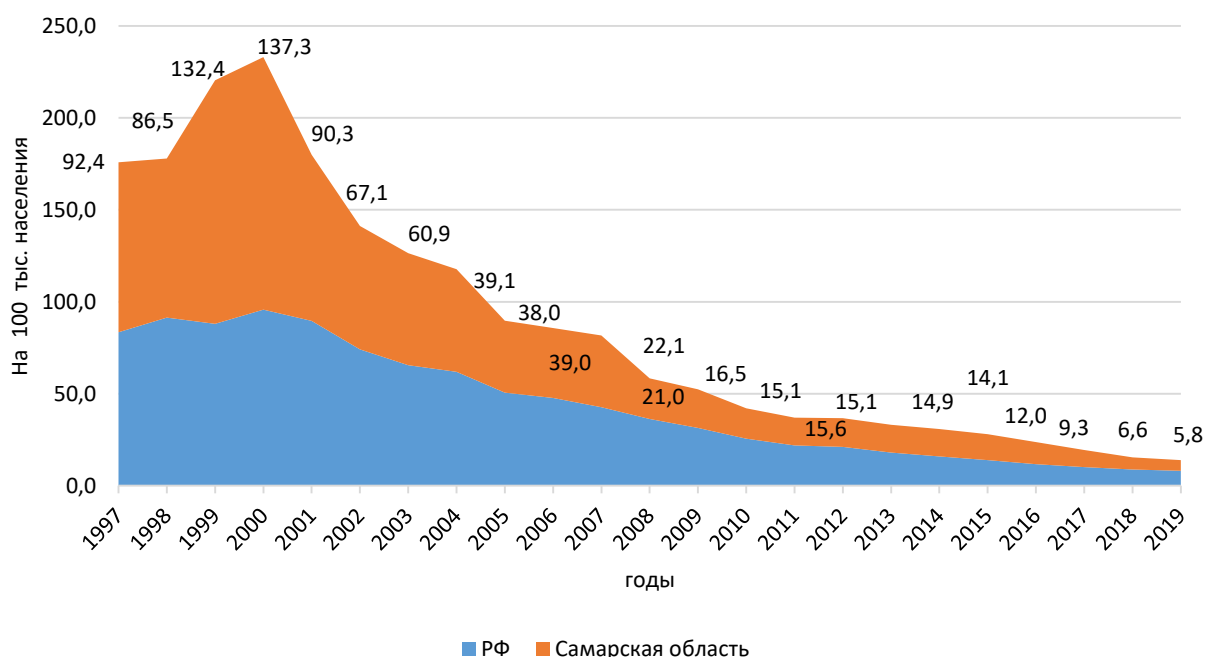


Рисунок 9. Динамика носительства вирусного гепатита В в Российской Федерации и Самарской области в 1997 – 2019 гг.

Проведение массовой иммунизации против вирусного гепатита В в РФ и Самарской области положительно отразилось на динамике носительства ВГВ: уровень носительства вируса гепатита в 2019 году по сравнению с 2005 годом снизился в Самарской области (в 6,7 раза) с  $39,1^{0}_{0000}$  до  $5,8^{0}_{0000}$ , в Российской Федерации (в 6,2 раза) с  $50,6^{0}_{0000}$  до  $8,1^{0}_{0000}$ , ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 9).

В тоже время, показатели впервые выявляемого носительства возбудителя этого вируса, хотя и имели в последующие годы в Самарской области существенную тенденцию к снижению ( $67,1^{0}_{0000}$  в 2002 г. и  $5,8^{0}_{0000}$  в 2019 г.)

( $p < 0,0001$ ), но они, по-прежнему, значительно превышали уровень регистрируемой заболеваемости ОГВ (Рисунки 4 и 9).

Максимальные показатели носительства вирусного гепатита В в Самарской области регистрировались в годы подъема заболеваемости ОГВ (1999-2000 гг.). В 2000 г. отмечались максимальные показатели носительства вируса гепатита В как в РФ ( $95,7\text{‰}$ ), так и в Самарской области ( $137,3\text{‰}$ ). Динамика носительства вирусного гепатита В в Самарской области за 22-летний период (1997-2019 гг.) характеризуется снижением показателей в 15,9 раза с  $92,4\text{‰}$  до  $5,8\text{‰}$  ( $p < 0,0001$ ).

В 1999 году на фоне активного роста ГВ в России была введена официальная регистрация ХВГ. В период эпидемиологического неблагополучия по заболеваемости ОГВ (1999-2000 гг.) в этиологической структуре ХГ в Самарской области преобладал ХГВ, доля которого была в 1,4 - 1,6 раза выше ( $p < 0,0001$ ), чем в целом по Российской Федерации (Рисунок 10).

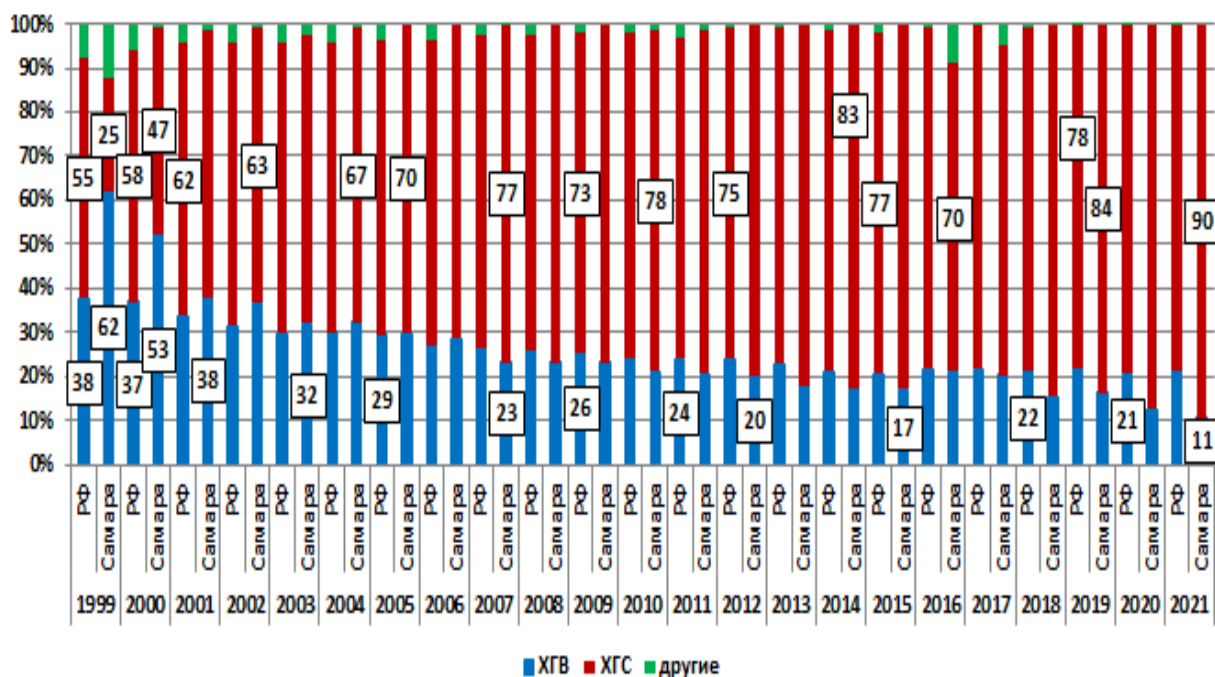


Рисунок 10. Этиологическая структура впервые выявленных хронических вирусных гепатитов в Российской Федерации и Самарской области в 1999 – 2021 гг.

В 1999 г. высокая активность эпидемического процесса ГВ в Самарской области подтверждалась высоким удельным весом ХГВ (62,1%) в этиологической структуре заболеваемости. В дальнейшем, начиная с 2001 г. наблюдалось поступательное ее снижение (в 3,6 раза с 38,1% в 2001г. до 10,5% в 2021 г.) ( $p < 0,0001$ ), чем по РФ в целом (в 1,6 раза с 33,7% в 2001г. до 21,4% в 2021 г.) ( $p < 0,0001$ ). В последующем, лидирующие позиции в структуре заболеваемости ХВГ занял ХГС, удельный вес, которого, среди всех ХВГ составил к 2021 году в РФ и Самарской области 78,3% и 90% соответственно. Другие формы впервые выявленных хронических вирусных гепатитов составляли незначительную долю среди всех ХГ.

Многолетняя динамика заболеваемости впервые выявленного хронического вирусного гепатита В в Российской Федерации и Самарской области в 1999-2021 гг. носила синхронный характер (Рисунок 11). В 1999 - 2001 гг. кривые заболеваемости ХГВ в РФ и Самарской области имели восходящий характер с максимальными показателями 16,0 ‰ - 22,5 ‰, что, несомненно, являлось следствием улучшения качества диагностики и выявления больных хронической формой этой инфекции. Немаловажное значение также имели и мероприятия по внедрению системы учета и регистрации впервые выявленных больных ХВГ как в целом по стране, так и на территории ее регионов. В последующие годы, начиная с 2002 года и до 2018 года, уровень регистрации вновь выявляемых случаев ХГВ находился примерно на уровне 10,3 ‰ - 14,9 ‰ (Рисунок 11).



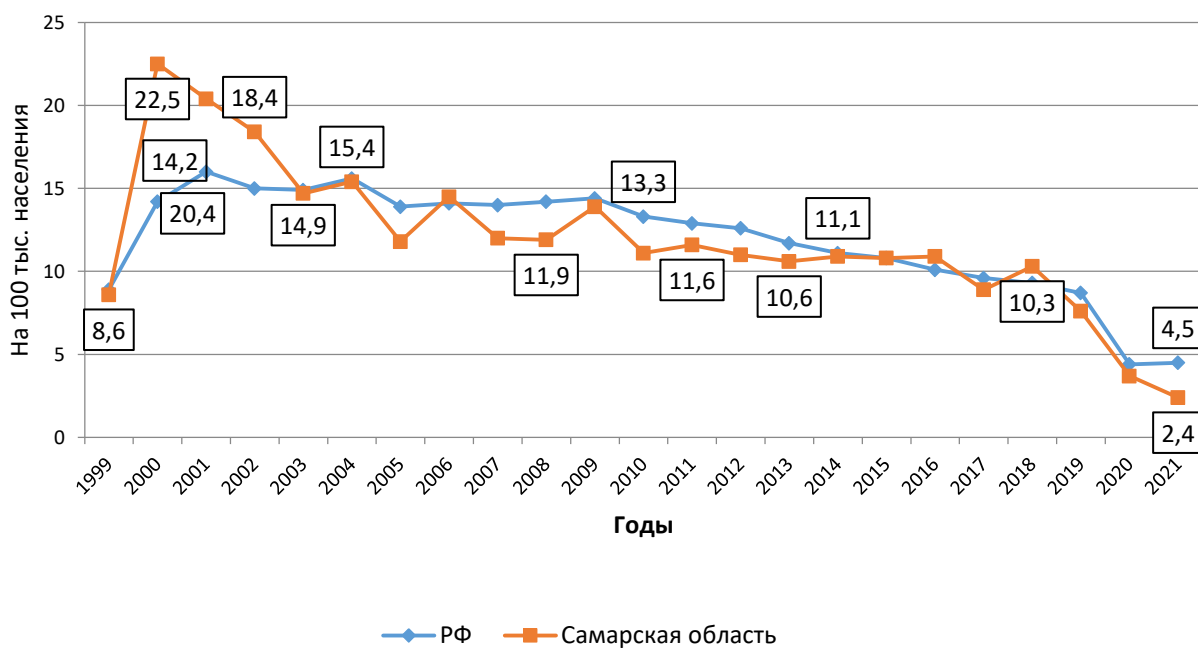


Рисунок 11. Заболеваемость впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом В в Российской Федерации и Самарской области в 1997-2021 гг.

В дальнейшем, на фоне массовой иммунизации населения России против ГВ, кривые заболеваемости приобрели нисходящий характер и характеризовались снижением уровней заболеваемости ХГВ к 2021 году до  $4,5^{0}_{0000}$  в РФ и  $2,4^{0}_{0000}$  в Самарской области. За период реализации (2006-2021 гг.) в РФ проекта «Здоровье» темпы снижения уровней заболеваемости ХГВ в Самарском регионе были более значимые (в 6,0 раз с  $14,5^{0}_{0000}$  до  $2,4^{0}_{0000}$ ), чем в целом по стране (в 3,1 раза с  $14,0^{0}_{0000}$  до  $4,5^{0}_{0000}$ ), ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 11,12).

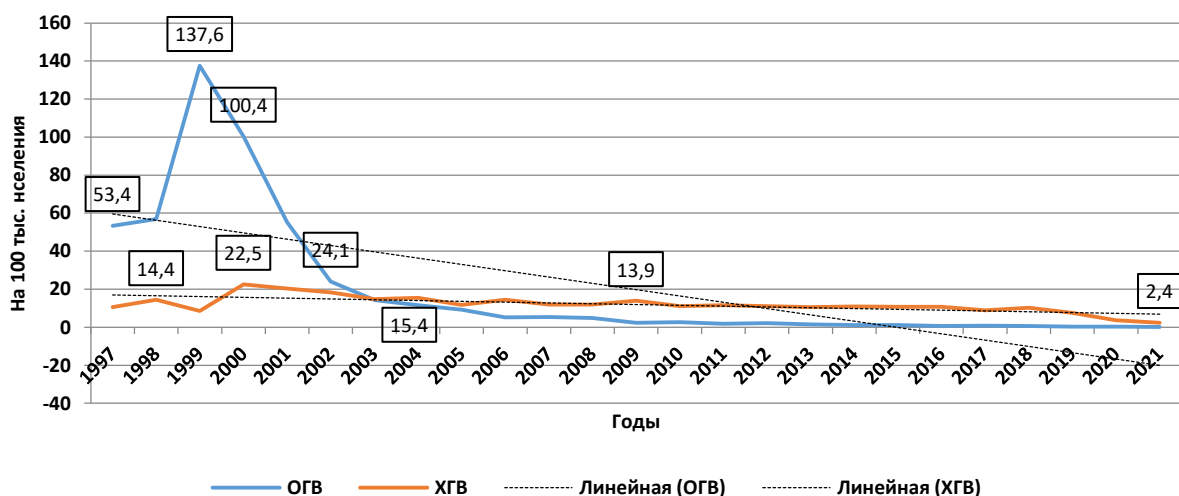


Рисунок 12. Динамика заболеваемости острым и впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом В в Самарской области в 1997-2021 гг.

Как следует из рисунка 12, в первые годы начала официальной регистрации ХГВ (1999 - 2002гг.), показатели заболеваемости острым ГВ в Самарской области были выше регистрируемых уровней впервые выявляемых хронических форм этой инфекции. Разная направленность динамики заболеваемости ОГВ и ХГВ привела к ситуации, когда показатель ХГВ в 2013 году превысил (в 7,1 раза), уровень ОГВ ( $1,5\text{‰}$ ) и составил  $10,6\text{‰}$  ( $p < 0,0001$ ).

Анализ данных, касающихся возрастного распределения заболеваемости ХГВ в Самарской области свидетельствует о снижении интенсивности первичных заражений, приводящих к возникновению манифестных форм инфекции среди детского населения (0 - 18 лет) с 6,2% (2002 г.) до 0,8 % (2020 г.) в общей структуре заболевших ХГВ. Риск возникновения хронического вирусного гепатита В среди всех заболевших этой инфекцией детей в возрасте 0 - 14 лет за период 2006 – 2018 гг. снизился в 8,1 раз с 3,2% до 0,4% в 2019 году ( $p < 0,0001$ ). При этом, в 2015 – 2018 гг. и 2020-2021гг. случаи ХГВ среди детей указанной возрастной группы в Самарском регионе не регистрировались (Рисунок 13).

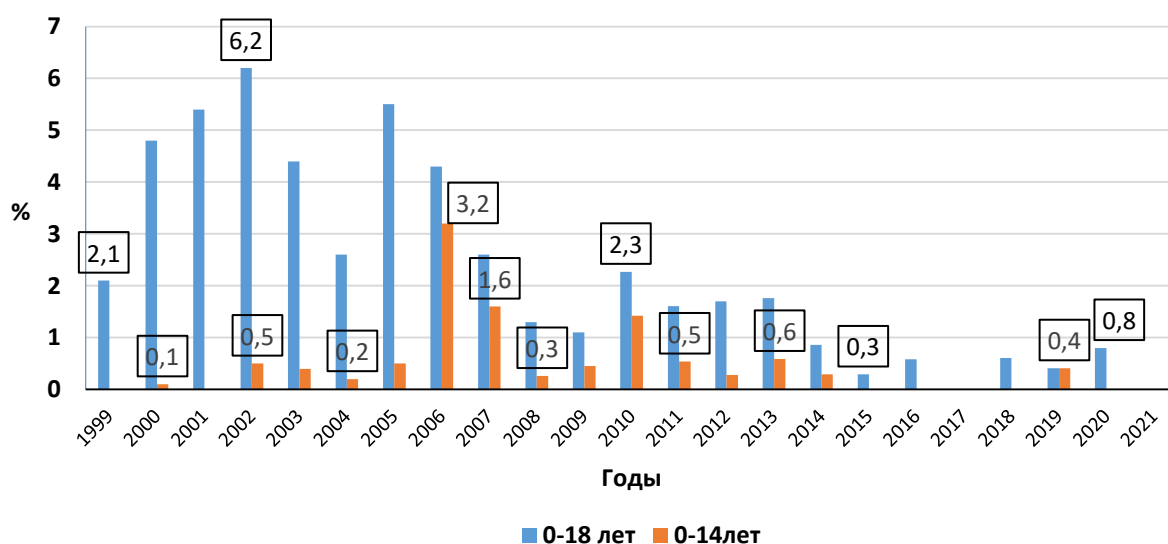


Рисунок 13. Динамика удельного веса детского населения в структуре хронического вирусного гепатита В в Самарской области в 1999-2021 гг.

В конце 90-х годов на территории РФ и большинства регионов страны основной удельный вес принадлежал возрастным группам 20-29 лет (25,2%) и

30-39 лет (27,2%). В ходе проведения мероприятий по массовой вакцинации против вирусного гепатита В в Самарской области, как и РФ произошло перераспределение возрастных групп больных ХГВ (Рисунок 14).

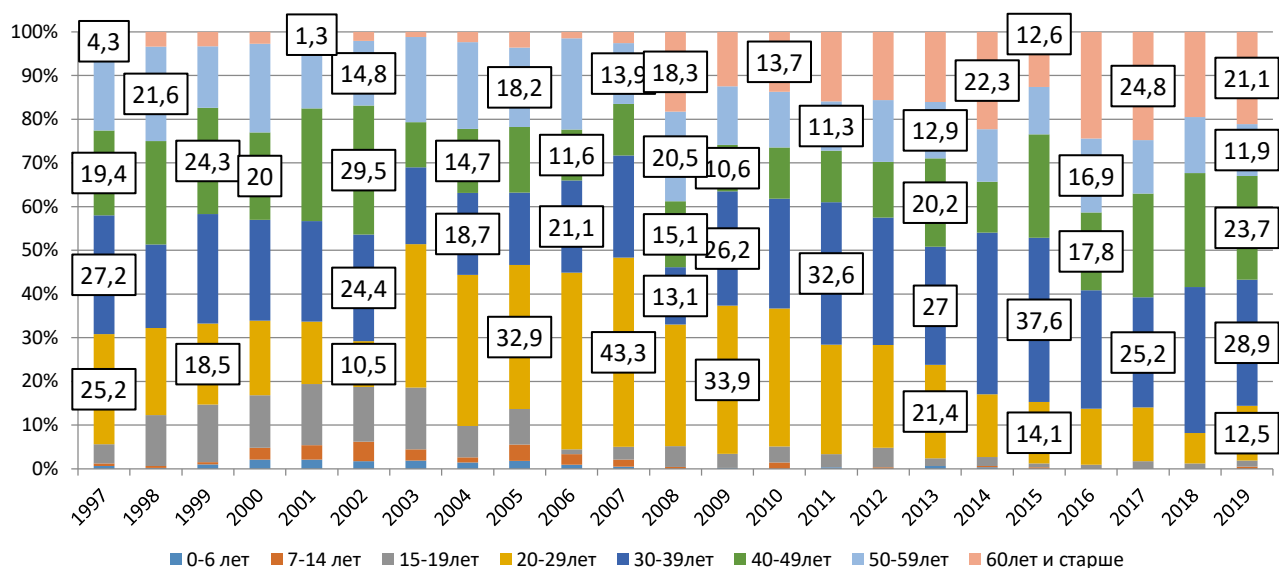


Рисунок 14. Динамика возрастной структуры заболеваемости ХГВ в Самарской области в 1997-2019 гг.

В 2000 году, в год эпидемического подъема заболеваемости ХГВ, в Самарской области, высокий удельный вес заболеваемости отмечался в 3-х возрастных группах: 30-39 лет – 23,1%, 40-49 лет и 50-59 лет – 20,0% и 20,3% соответственно. В 2003 г. доля больных в возрасте 20-29 лет достигла (32,8%) и была самой высокой среди всех возрастных групп населения региона. В 2007 г. продолжился рост удельного веса больных указанной возрастной группы до максимальных значений - 43,3%. Анализ возрастной структуры показал, что в последние годы все активнее в эпидемический процесс хронического вирусного гепатита В вовлекается взрослое население 30 - 39 лет и старше (2015 г.- 37,6%, 2018 г.-33,4%). Среди лиц 60 лет и старше в 2017 годом по сравнению с 2000 годом также отмечено увеличение удельного веса больных ХГВ в 9,1 раза с 2,7% до 24,8% ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 14).

Многолетняя динамика заболеваемости впервые выявленного хронического вирусного гепатита В среди детей (0-14 лет) в Самарской области в 1999-2021 гг. явилась отражением эпидемиологической ситуации, сложившейся в Российской Федерации (Рисунок 15). В 1999 - 2002 гг. кривая

заболеваемости ХГВ в Самарской области имела восходящий характер с максимальным показателем  $7,3^{0}_{0000}$  в 2002 г.

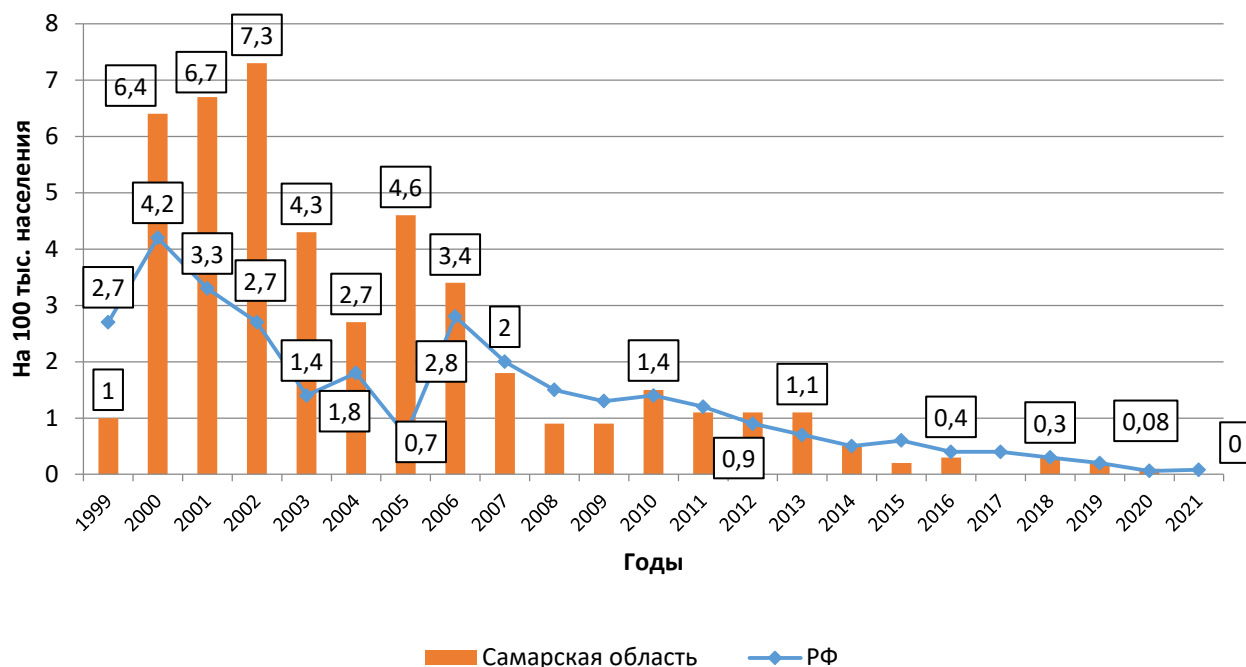


Рисунок 15. Динамика заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В детского населения в Российской Федерации и Самарской области в 1999-2021 гг.

Пик заболеваемости по ХГВ среди детского населения (0 - 14 лет) в целом по РФ отмечался в 2000 году. 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.

Важным изменением эпидемического процесса является снижение заболеваемости ХГВ среди детского населения. С 2007 года кривые заболеваемости хронической формой этой инфекции приобрели однонаправленный нисходящий характер, к 2021 году показатель заболеваемости ХГВ среди детей в возрасте от 0 до 14 лет в РФ составил  $0,08^{0}_{0000}$ , в Самарской области заболевших не зарегистрировано.

Проявления эпидемического процесса ГВ среди детского населения Самарской области являются отражением эпидемической ситуации по данной инфекции среди всего населения региона (Рисунок 16).

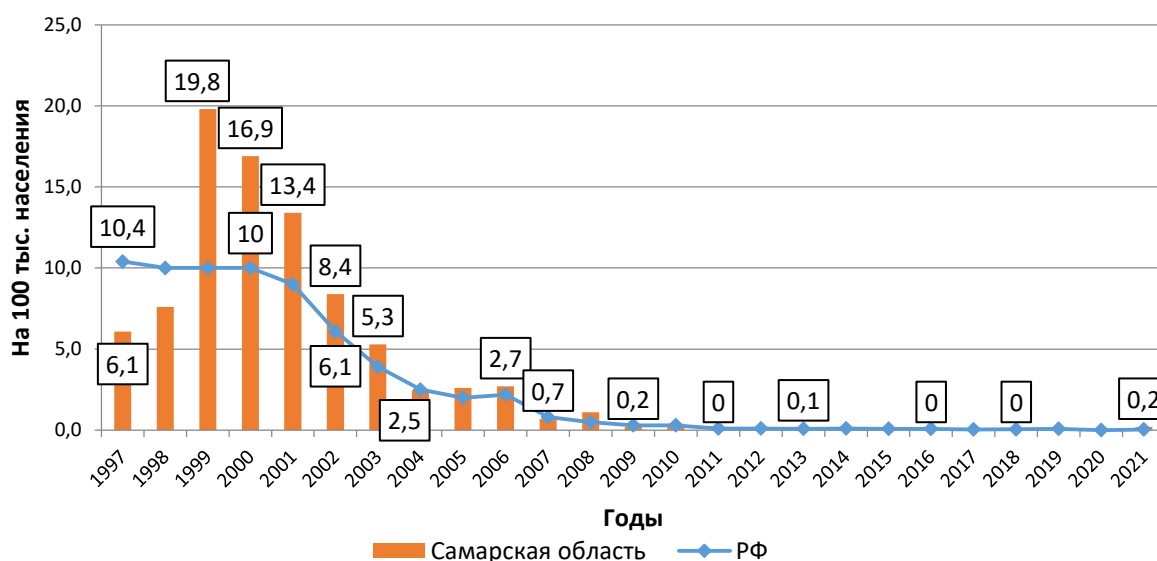


Рисунок 16 Динамика заболеваемости острым вирусным гепатитом В и впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом В детского населения 0-14 лет в Самарской области в 1997-2021 гг.

Как следует из Рисунка 16 в первые годы начала официальной регистрации ХГВ (1999 – 2002 гг.), показатели заболеваемости острым ГВ в Самарской области были выше регистрируемых уровней впервые выявляемых хронических форм этой инфекции.

За период 1997-2002 гг. показатель заболеваемости ХГВ среди детей Самарской области вырос в 12,2 раза с  $0,6\text{‰}$  в 1997 г. до  $7,3\text{‰}$  в 2002 г. ( $p < 0,0001$ ), что, несомненно, являлось следствием, как диагностического роста, так и высокой активности эпидемического процесса этой инфекции в данный период. Максимальный уровень заболеваемости ХГВ данного контингента в Самарской области зарегистрирован в 2002 г. ( $7,3\text{‰}$ ).

Введение иммунизации детского населения ГВ (подростков с 13 лет в 2001г.) против ГВ в Самарской области оказало положительное воздействие на снижение заболеваемости как ОГВ, так и ХГВ, что подтверждается тенденциями течения эпидемического процесса ГВ в регионе. В 2004 году уровни

заболеваемости ОГВ и ХГВ приблизились к  $2,5\text{‰}$  и  $2,7\text{‰}$  соответственно. В 2006 году охват вакцинацией детей до 14 лет составил 50,9%, детей до 1 года - 98,4%. В дальнейшем, мероприятия массовой иммунизации против ГВ (с 2006 г.) обеспечили существенное снижение (в 17 раз) с  $3,4\text{‰}$  в 2006 г. до  $0,2\text{‰}$  в 2020 г., ( $p < 0,0001$ ) уровня заболеваемости ХГВ среди детей 0-14 лет Самарской области.

Анализ возрастной структуры показал, что несмотря на введение в календарь профилактических прививок вакцинации против вирусного гепатита В новорожденных (с 1998 г. до 2007 г.) улучшения ситуации в Самарской области по заболеваемости ХГВ детей в возрасте до года не произошло. Уровни заболеваемости ХГВ отличались своей вариабельностью и колебались в интервалах от 3,2 до 6,7 на 100 тысяч детей данной возрастной группы. Пик заболеваемости ХГВ у детей до года отмечался в 2002 г. –  $11,4\text{‰}$ . В отдельные временные промежутки (2010 – 2012 гг., 2015 – 2018 гг. и 2020 – 2021 гг.) заболеваемость ХГВ у детей до 12 месяцев не была зарегистрирована (Рисунок 17).

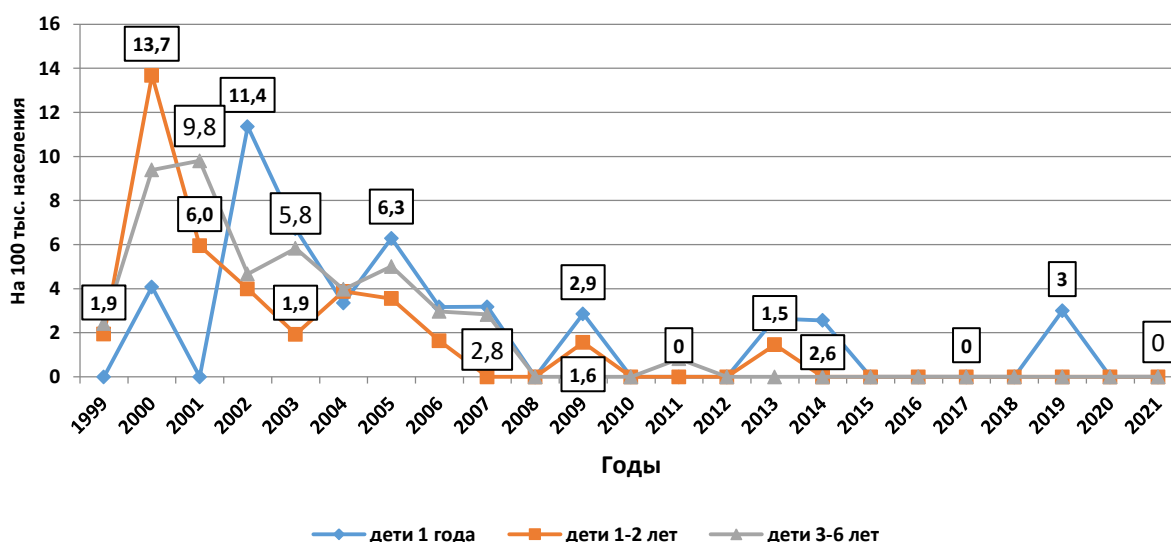


Рисунок 17 Динамика заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом В среди отдельных возрастных групп детского населения Самарской области в 1999-2021 гг.

Максимальный показатель заболеваемости ХГВ среди возрастной категории детей от одного до двух лет зарегистрирован в 2000 г. –  $13,7\text{‰}$ . С

2001 г. по 2009 г. в данной возрастной группе наблюдалось снижение показателей заболеваемости в 3,6 раза ( $p < 0,01$ ) с  $5,8^0_{0000}$  до  $1,6^0_{0000}$ . Положительным моментом, свидетельствующем о снижении активности эпидемического процесса ГВ в условиях активно проводимой иммунопрофилактики против этой инфекции и усиления комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий, является отсутствие заболевших среди детей 1-2 лет Самарской области в 2007 - 2008 гг., 2010 - 2012 гг. и 2014 - 2021 гг.

Среди возрастной категории детей 3-6 лет, начиная с 2001 года и до 2007 года наблюдались стабильно высокие уровни с пиковыми значениями  $9,4^0_{0000}$  -  $9,8^0_{0000}$  в 2000-2001 гг. За последние 14 лет (2008 - 2021 гг.), за исключением 2011 г., случаев заболеваний ХГВ среди детей 3-6 лет не зарегистрировано. За период проведения массовой иммунизации отмечена положительная динамика заболеваемости ХГВ среди детей.

Среднегодовалый (1999-2021 гг.) интенсивный показатель заболеваемости ОГВ Самарской области ( $16,7 \pm 34,9^0_{0000}$ ) превышал в 1,88 раза среднероссийские значения ( $8,9 \pm 13,5^0_{0000}$ )  $p < 0,0001$ , что свидетельствует о высокой интенсивности эпидемического процесса ОГВ в регионе за изучаемый период (Рисунок 18).

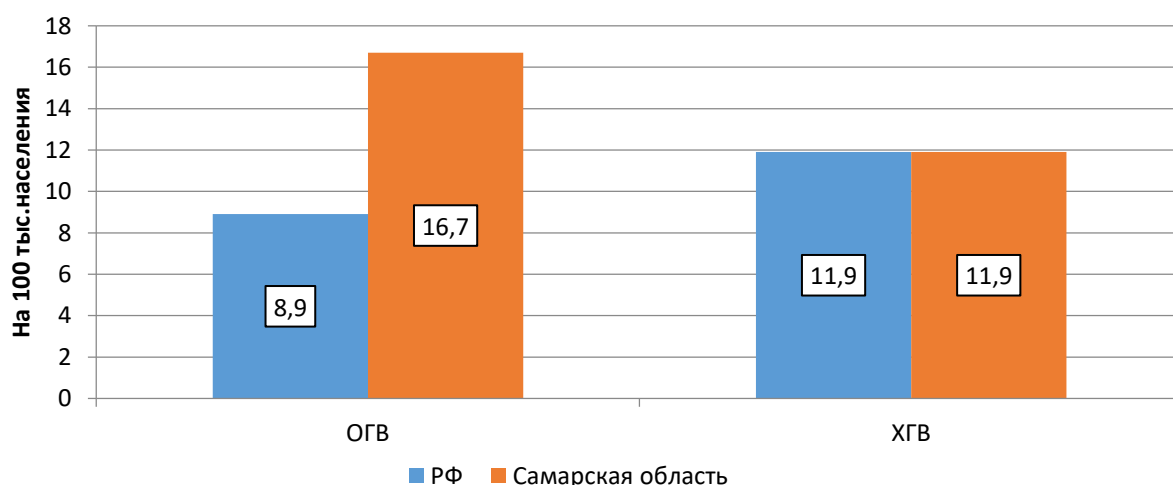


Рисунок 18. Среднегодовые интенсивные показатели острым вирусным гепатитом В и впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом В в Российской Федерации и Самарской области в 1999-2021 гг.

Вероятно, эти данные отражают возможности клиничко-лабораторной диагностики вирусного гепатита В и/или несостоятельности учета и регистрации хронической формы этой инфекции на территории региона.

Ретроспективный анализ данных среднесноголетних наблюдений уровней заболеваемости ГВ подтверждает влияние вакцинопрофилактики против этой инфекции на интенсивность эпидемического процесса ГВ как в Российской Федерации, так и на территории Самарской области. При этом, среднесноголетние интенсивные показатели заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом В за 22 - летний период (1999-2021 гг.) в Российской Федерации находились на уровне региональных значений и составили  $11,9 \pm 3,2\text{‰}$  (Самарская область  $-11,9 \pm 4,6\text{‰}$ ) (Рисунок 18).

Сложный по структуре эпидемический процесс ГВ обусловлен взаимодействием многообразных клинических форм: манифестных острых (ОГВ) и хронических (ХГВ), а также бессимптомных и малосимптомных форм с острым и хроническим течением. На основании обобщения материалов государственного статистического наблюдения можно констатировать, что значительная суммарная интенсивность эпидемического процесса ГВ, особенно в 1999-2001 гг., создала высокий потенциал для развития эпидемического процесса ГВ на ближайшие годы (Рисунок 19).

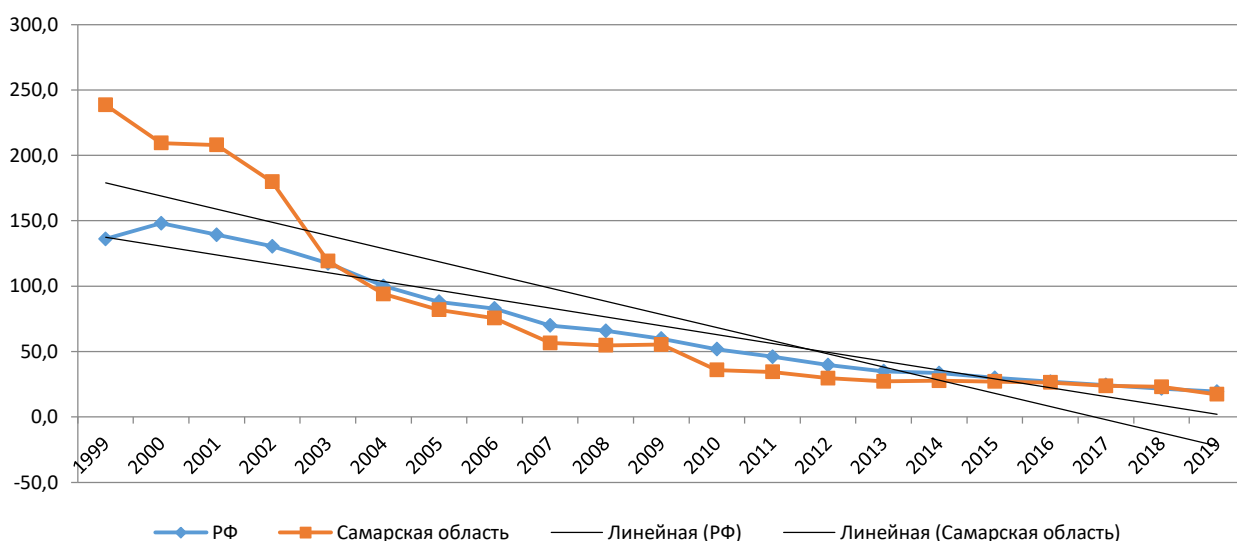


Рисунок 19. Суммарная инцидентность эпидемического процесса вирусного гепатита В в Российской Федерации и Самарской области в 1999-2019 гг.



За 20-летний период 1999-2019 гг. зарегистрирован пик максимальных показателей суммарной инцидентности эпидемического процесса ГВ: в 2000 г. в РФ ( $148,1^{0}_{0000}$ ), в 1999 г. в Самарской области ( $238,6^{0}_{0000}$ ). Проводимая массовая иммунизация против вирусного гепатита В привела к улучшению эпидемической ситуации ГВ. По сравнению с годами максимального суммарного показателя ГВ (1999-2000 гг.) в РФ в 2019 г. данный показатель снизился - в 7,6 раза до  $19,4^{0}_{0000}$  ( $p < 0,0001$ ), в Самарской области – в 13,8 раза до  $17,2^{0}_{0000}$  ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 19).

В рамках приоритетного проекта «Здоровье» в 2010 году принята программа по лечению хронических вирусных гепатитов в Самарском регионе в рамках «Модернизация здравоохранения Самарской области» на 2011–2015 гг. (Постановление Правительства Самарской области от 27.10.2010 г. № 549), согласно которой нуждающиеся пациенты с хроническими вирусными гепатитами получали эффективные препараты за счет средств областного бюджета, что способствовало дальнейшему снижению заболеваемости вирусным гепатитом В.

Таким образом, следует констатировать, что в результате проведенного исследования выявлено, что эпидемический процесс острого вирусного гепатита В в России и Самарской области имел однонаправленные тенденции, однако активность эпидемического процесса на территории региона была выше, чем в целом по стране. В результате проведения системных мероприятий по вакцинации населения против вирусного гепатита В (2006 – 2021 гг.) отмечено существенное снижение уровней заболеваемости острым вирусным гепатитом В в Российской Федерации (в 28,7 раза) с  $8,6^{0}_{0000}$  в 2005 г. до  $0,3^{0}_{0000}$  в 2021 г. ( $p < 0,0001$ ), а на территории Самарской области (в 46 раз) с  $9,2^{0}_{0000}$  в 2005 г. до  $0,2^{0}_{0000}$  в 2021 г. ( $p < 0,0001$ ). Широкомасштабные мероприятия по иммунопрофилактике этой инфекции в Самарской области обеспечили отсутствие регистрации новых случаев ОГВ среди детей в возрасте от 0 до 14 лет в 2013–2016 гг. и 2018-2020 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 ГВ, кривая заболеваемости ХГВ приобрела нисходящий характер и характеризовалась снижением уровней заболеваемости к 2021 году до  $4,5^0_{0000}$  в Самарской области (РФ- $2,4^0_{0000}$ ). Анализ возрастной структуры показал, что в последние годы все активнее в эпидпроцесс хронического вирусного гепатита В вовлекается взрослое население 30 - 39 лет и старше (2015г.- 37,6%, 2018г.-33,4%).

Важным изменением эпидемического процесса является снижение заболеваемости ХГВ среди детского населения. Риск возникновения хронического ГВ среди всех заболевших этой инфекцией детей в возрасте 0 - 14 лет за период 2006 - 2018гг. снизился в 8,1 раз с 3,2% до 0,4% в 2019 году,  $p < 0,0001$ ). За период проведения массовой иммунизации отмечена положительная динамика заболеваемости ХГВ среди детей от 0 до 14 лет во всех возрастных группах. Анализ возрастной структуры показал, что несмотря на введение в календарь профилактических прививок вакцинации против вирусного гепатита В новорожденных (с 1998 г.) до 2007 г. улучшения ситуации в Самарской области по заболеваемости хронического вирусного гепатита В детей в возрасте до года не произошло. Уровни заболеваемости хронического вирусного гепатита В отличались своей вариабельностью и колебались в интервалах от 3,2 до 6,7 на 100 тысяч детей данной возрастной группы. Положительным моментом, свидетельствующем о снижении активности эпидемического процесса ГВ в условиях проводимой иммунопрофилактики против этой инфекции и усиления комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий, явилось отсутствие заболевших среди детей 1-2 лет Самарской области в 2007 - 2008 гг., 2010 - 2012 гг. и 2014 - 2021 гг.

Следует отметить, что среднемноголетний (1999-2021 гг.) интенсивный показатель заболеваемости острого вирусного гепатита В Самарской области ( $16,7 \pm 34,9^0_{0000}$ ) превышал в 1,88 раза среднероссийские значения ( $8,9 \pm 13,5^0_{0000}$ ), ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о высокой интенсивности эпидемического

процесса ОГВ в регионе за изучаемый период. Вероятно, эти данные отражают возможности клиничко-лабораторной диагностики вирусного гепатита В и/или несостоятельностью учета и регистрации хронической формы этой инфекции на территории региона.

### 3.2. Проявления эпидемического процесса вирусного гепатита С в Самарской области

Ретроспективный анализ многолетней динамики заболеваемости ГС показал однонаправленные тенденции в развитии эпидемического процесса этой инфекции в Самарской области и Российской Федерации в последние 20 лет.

Конец 90-х годов прошлого столетия в РФ характеризовался чрезвычайно высокой интенсивностью эпидемического процесса вирусного гепатита С и оставил след эпидемического неблагополучия на ближайшие годы в плане формирования хронических форм этих инфекций. Как следует из рисунка 20, с 1997 по 1999 гг. наблюдался выраженный рост показателей заболеваемости ОГС с  $9,6^{0}_{0000}$  до  $38,2^{0}_{0000}$  ( $p < 0,0001$ ), в Самарской области. В 2021 г. показатель заболеваемости ОГС в РФ снизился по сравнению с 1999 г. в 35,5 раза и составил  $0,59^{0}_{0000}$  (1999 г. -  $20,92^{0}_{0000}$ ), ( $p < 0,0001$ ). При этом темпы снижения в Самарской области выражены более резко, чем в целом по стране, показатель заболеваемости ОГС уменьшился в 152,8 раза с  $38,2^{0}_{0000}$  (1999 г.) до  $0,25^{0}_{0000}$  (2021 г.), ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 20).

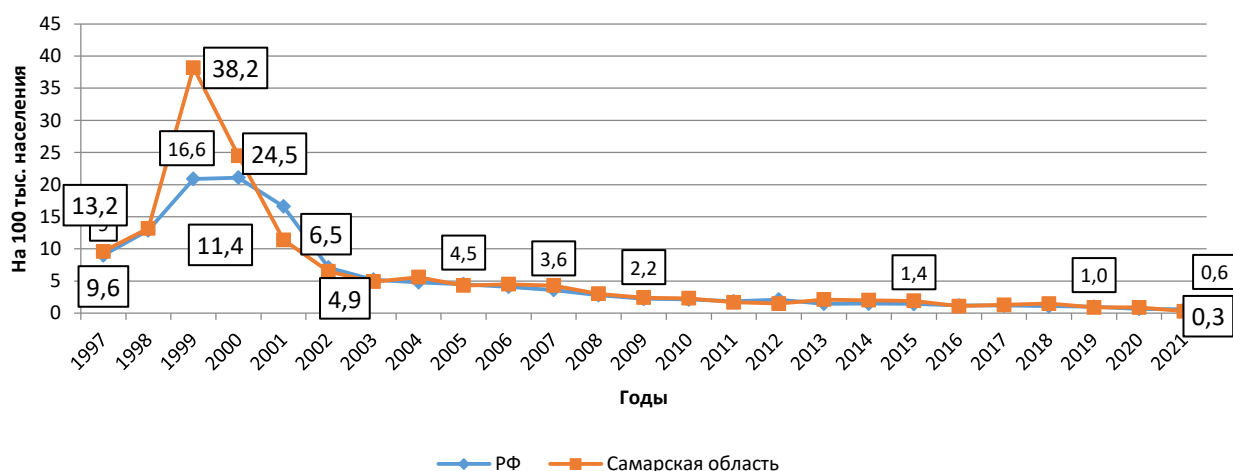


Рисунок 20. Заболеваемость острым вирусным гепатитом С в Российской Федерации и Самарской области в 1997-2021 гг.

Среднемультилетний (1997-2021 гг.) интенсивный показатель заболеваемости ОГС Самарской области ( $6,0 \pm 8,3\text{‰}$ ) также превышал среднероссийские значения ( $5,2 \pm 1,5\text{‰}$ ), что свидетельствует о высокой интенсивности эпидемического процесса ОГС в регионе за указанный период наблюдения.

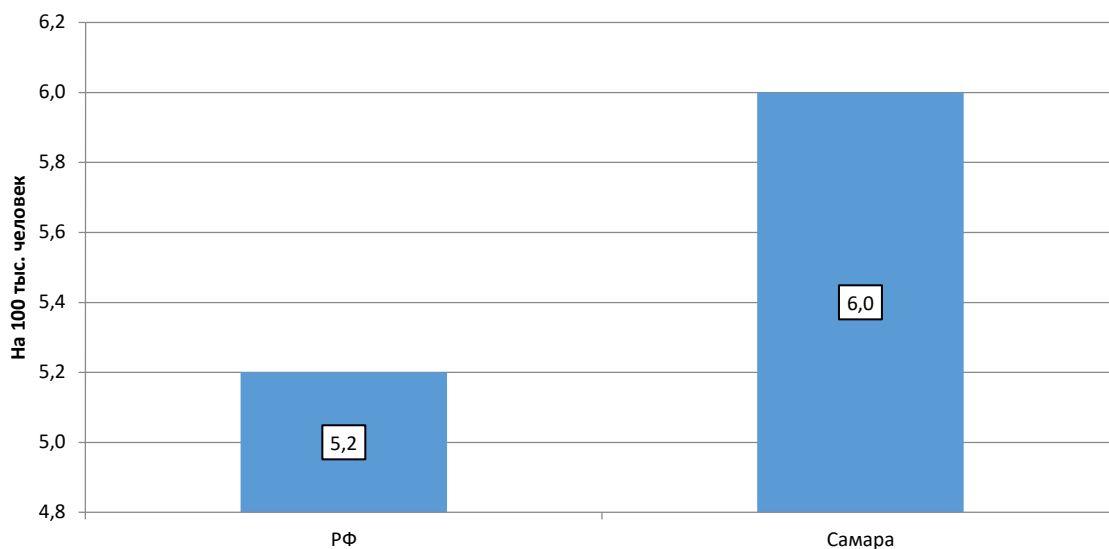


Рисунок 21. Среднемультилетние интенсивные показатели заболеваемости острым вирусным гепатитом С в Российской Федерации и Самарской области в 1997-2021 гг. (на 100 тысяч населения)

Значимым фактором риска является «наркомания». Сравнительный анализ динамики и тенденций заболеваемости наркоманией и ОГС на территории Самарского региона в 1997-2021 гг. показал наличие периодов их синхронного подъема и снижения. Как следует из рисунка 23, в 1997–2000 гг., в условиях роста уровней заболеваемости впервые установленного диагноза «наркомания» (в 1,85 раза с  $69,1\text{‰}$  до  $127,5\text{‰}$ ,  $p < 0,0001$ ) прослеживается и увеличение уровня ОГС (в 3,98 раза с  $9,6\text{‰}$  до  $38,2\text{‰}$ ,  $p < 0,0001$ ) с последующей тенденцией к снижению в 2021 году до  $6,5\text{‰}$  и  $0,3\text{‰}$ , соответственно (Рисунок 22).

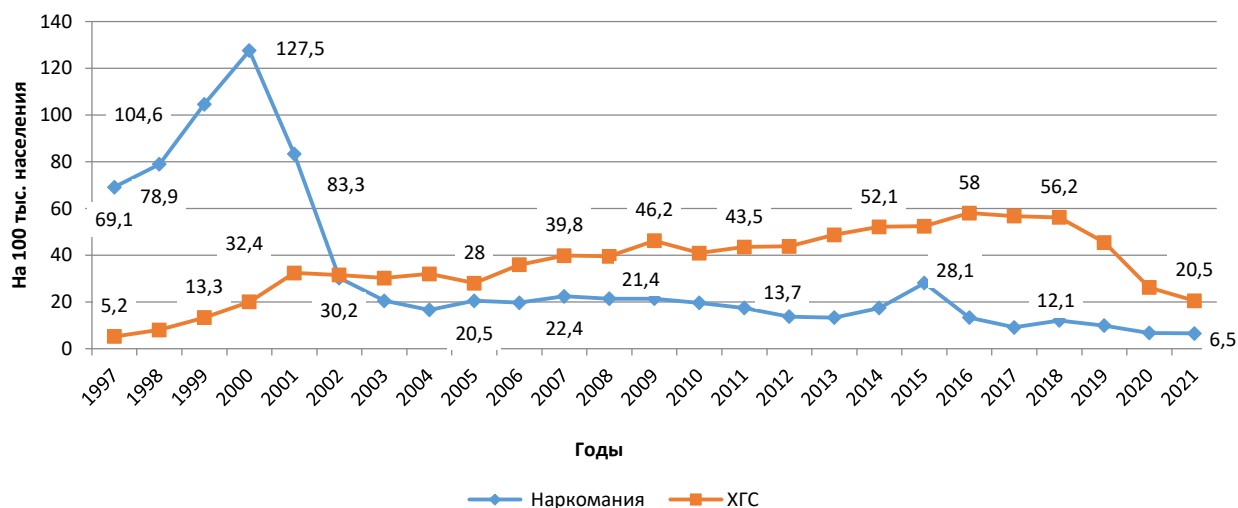


Рисунок 22. Заболеваемость наркоманиями и острым вирусным гепатитом С в Самарской области в 1997–2021 гг.

Сокращению заражений ВГС способствовало ряд мероприятий, одними из которых являются принятие мер по недопущению в учреждениях здравоохранения профессиональных заболеваний медицинского персонала и внутрибольничного инфицирования, контроль за соблюдением требований инфекционной безопасности в медицинских организациях.

Эпидемический процесс вирусного гепатита С среди детского населения Самарской области за период за последние более чем двадцатилетний период претерпел существенные изменения и имел ряд особенностей по сравнению с Российской Федерацией в целом.

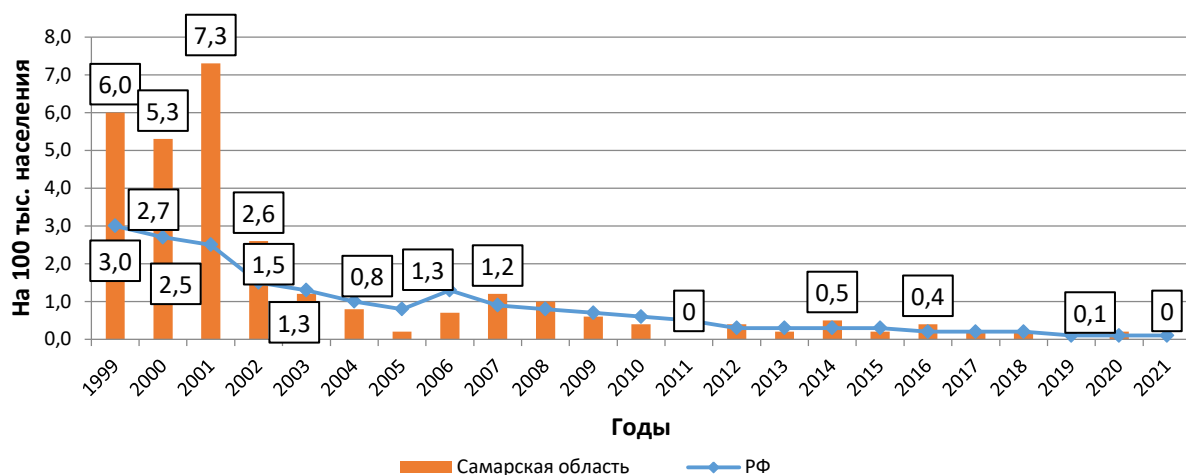


Рисунок 23. Динамика заболеваемости острым вирусным гепатитом С детского населения (0-14 лет) в Российской Федерации и Самарской области в 1999-2021 гг.

Ретроспективный анализ заболеваемости ОГС детского населения (0-14 лет) показал, что интенсивность эпидемического процесса острого вирусного гепатита С в 1999-2021 гг. снизилась в 30 раз ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 23). В многолетней динамике регистрации впервые выявленных случаев ОГС в Самарской области в период 1999-2021 гг. наблюдались разнонаправленные тенденции течения эпидпроцесса этой инфекции.

Как следует из рисунка 24, в 1999–2001 гг. происходил рост числа зарегистрированных случаев ОГС, начиная с 2002 года, наметилась тенденция к снижению уровней заболеваемости до  $0,2\text{‰}$  к 2020 году. Максимальный же показатель заболеваемости в Самарской области ( $7,3\text{‰}$ ), отмечался в 2001 г., и был в 2,92 раза выше, чем в целом по Российской Федерации (РФ –  $2,5\text{‰}$ ), ( $p < 0,0001$ ).

Одним из основных этапов при разработке стратегии профилактики вирусного гепатита С у детей является изучение возрастной структуры и уровней заболеваемости в группах риска.

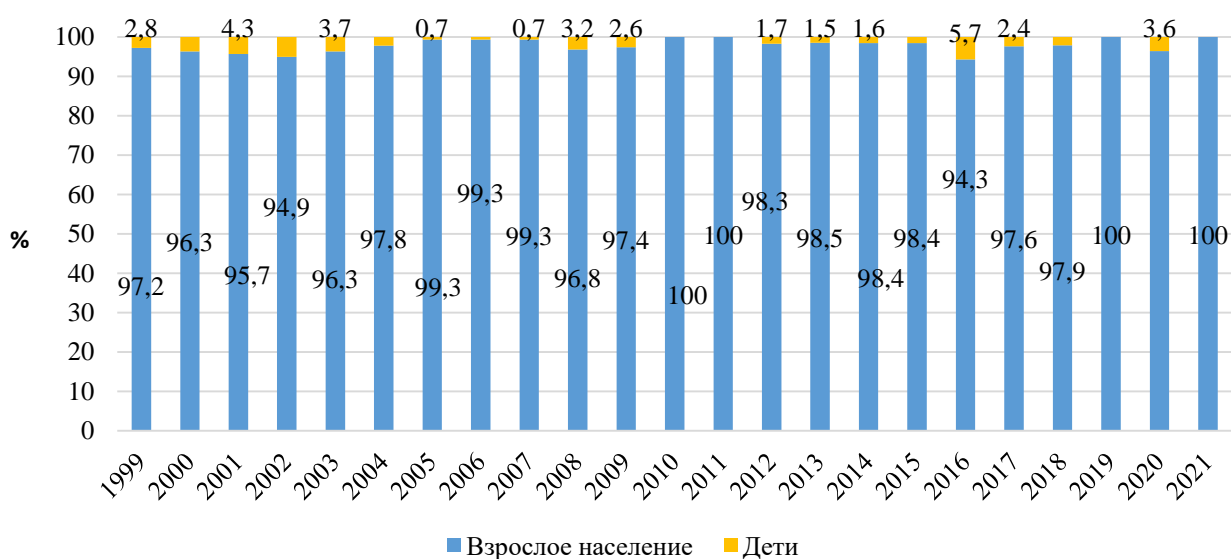


Рисунок 24. Удельный вес взрослых и детей, заболевших острым вирусным гепатитом С в Самарской области в 1999-2021 гг.

В Самарской области, как и при ОГВ, регистрировалось редкое вовлечение в эпидемический процесс вирусного гепатита С детского населения. Удельный вес детей, среди всех заболевших ОГС в Самарской области в 1999-2021 гг. колебался от 0,7% до 6,1% (Рисунок 24).

Анализ возрастной структуры показал, что сохраняются выраженные отличия по уровням заболеваемости отдельных групп детского населения. Острота эпидситуации по заболеваемости ОГС определялась возрастной группой детей первого года жизни, что обусловлено реализацией перинатального пути передачи инфекции и требовало корректировки мероприятий по профилактике этой инфекции. Показатели заболеваемости ОГС детей в возрасте до года в 2000 году по сравнению с 1999 годом выросли в 3,1 раза (с 3,9 до 12,2 на 100 тысяч данной возрастной группы) ( $p < 0,0001$ ).

В дальнейшем, динамика заболеваемости ОГС характеризовалась волнообразным течением с ее пиковым значением в 2002 году - 26,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> данной возрастной группы и последующим снижением уровней заболеваемости к 2018 году до 2,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> указанной возрастной группы детского населения. Случаи ОГС среди детей до 1 года за последние три года (2019-2021 гг.) в регионе не регистрировались (Рисунок 25). Острый вирусный гепатит С не регистрировался в Самарской области среди детей в возрасте 1-2 года в периоды 2005-2016 гг. и 2018- 2021 гг., а 3-6 лет – в период 2004 – 2019 гг.

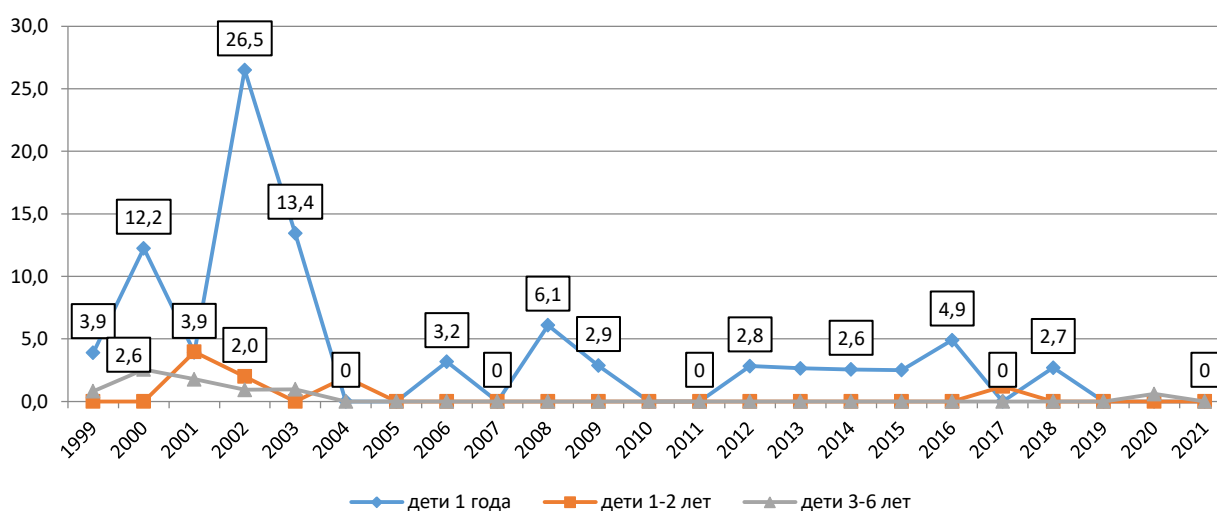


Рисунок 25. Динамика заболеваемости острым вирусным гепатитом С среди отдельных возрастных групп детского населения Самарской области в 1999-2021 гг.

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) как и ХГВ является значимой проблемой здравоохранения в связи с его распространенностью, возможностью развития неблагоприятных исходов от этой инфекции, таких как цирроз печени и

гепатоцеллюлярная карцинома. В условиях массовой вакцинации против ГВ активность эпидемического процесса ГВ в Самарской области с высоким удельным весом хронического вирусного гепатита В (1999 г. - 62,1%) в этиологической структуре заболеваемости приобрела обратимый характер, при этом лидирующие позиции в структуре заболеваемости ХВГ занял ХГС, удельный вес которого среди всех ХВГ к 2021 году достигал почти 90% (89,5%) - (Рисунок 10). Показатель заболеваемости ХГС отражает активность эпидемического процесса в предшествующие годы, глубину клинко-лабораторного обследования лиц в случае выявления маркеров этой инфекции, качество диспансерного наблюдения за переболевшими ОГС, полнотой регистрации ХГС. Как следует из Рисунка 27, в тенденциях заболеваемости ХГС, в Российской Федерации и Самарской области сохранялись выраженные отличия. Уровни заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С в Самарской области с момента официальной регистрации (1999 г.) до 2017 года имели тенденцию к резкому росту - с  $13,3\text{‰}$  (1999 г.) до  $58,0\text{‰}$  (2016г.) в 4,3 раза с последующим его снижением к 2021 году (до  $20,5\text{‰}$ ) ( $p < 0,0001$ ). В Российской Федерации, в 2001-2020 гг. отмечалась стабилизация показателей заболеваемости ХГС на уровне  $29,5 - 30,9\text{‰}$  и дальнейшим отчетливым снижением (в 1,9 раза) до  $16,4\text{‰}$  в 2021 году ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 26). Большой контингент больных ХГС – источников вируса требует четкой организации диспансерного наблюдения больных и контактных с ними.



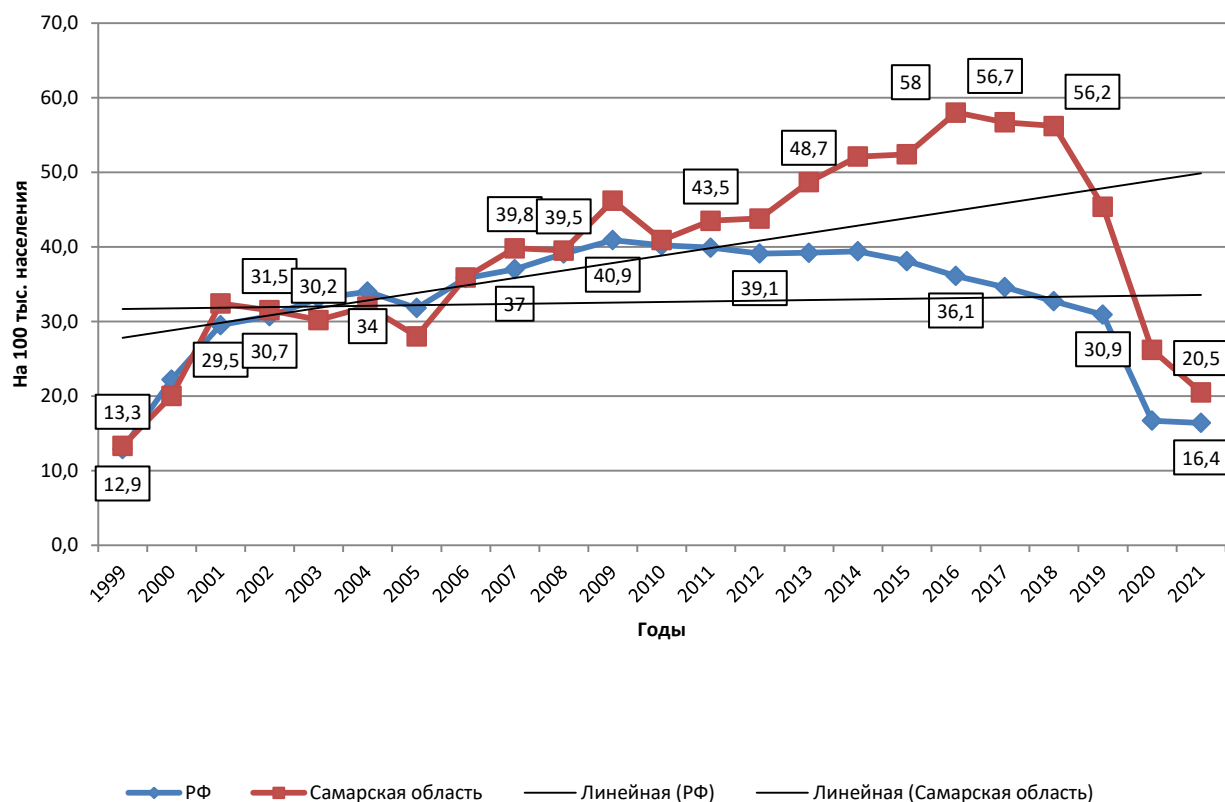


Рисунок 26. Динамика заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С в Российской Федерации и Самарской области в 1997-2021 гг.

При сравнении заболеваемости острым и впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С в Самарском регионе максимальные показатели ОГС отмечались в 1999 г.-  $38,2\text{‰}$ , с 2000 г. отмечалось снижение темпов роста ОГС до  $0,3\%$  в 2021 году ( $p < 0,0001$ ). При сократившейся регистрации уровня острого ГС, в регионе существенно увеличился показатель впервые диагностируемых хронических форм этой инфекции. Последний вырос к 2001 году до  $32,4\text{‰}$ , достигнув своего максимума в 2016 году ( $58,0\text{‰}$ ). В этом году он в 52,7 раза превысил заболеваемость острым ГС и в 5,4 раза - уровень впервые диагностируемого хронического ГВ ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 27).

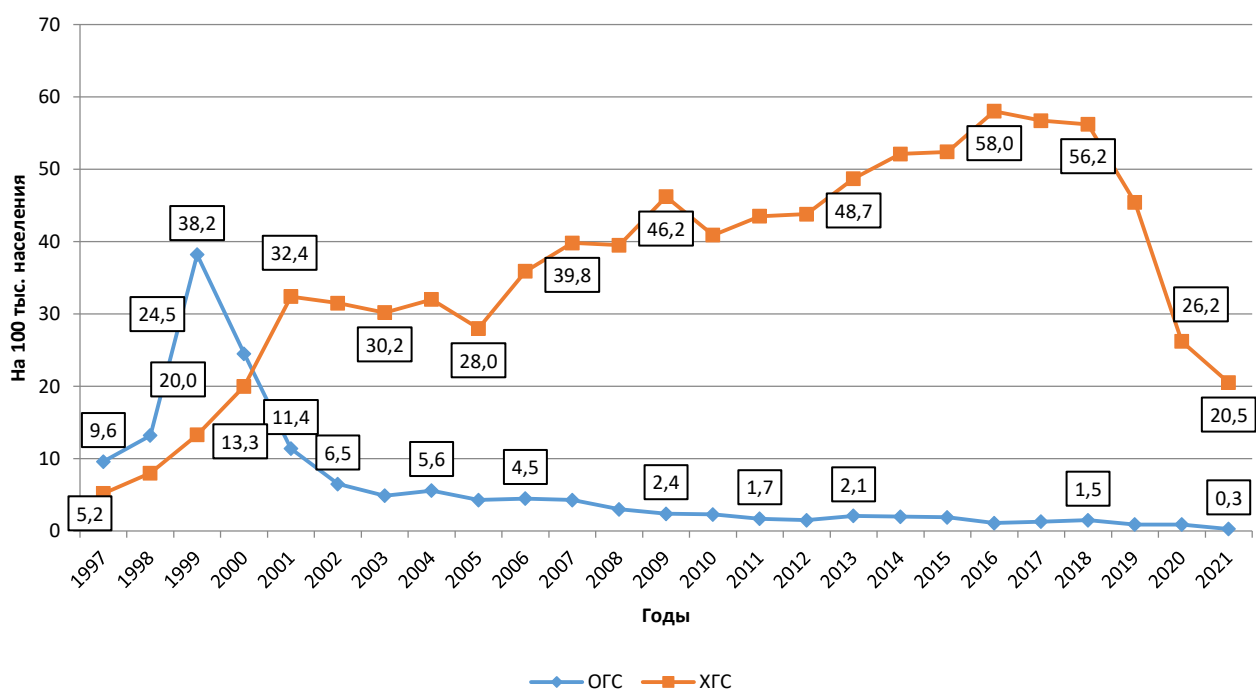


Рисунок 27. Динамика заболеваемости острым вирусным гепатитом С и впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С населения в Самарской области в 1997-2021 гг.

Анализ динамики заболеваемости ХГС и наркоманией в период с 1997 по 2021 гг. показал наличие чередующихся периодов подъема и спада уровней заболеваемости ХГС и распространенности наркоманией в ряде случаев, опережающих друг друга или совпадающих по своей направленности.

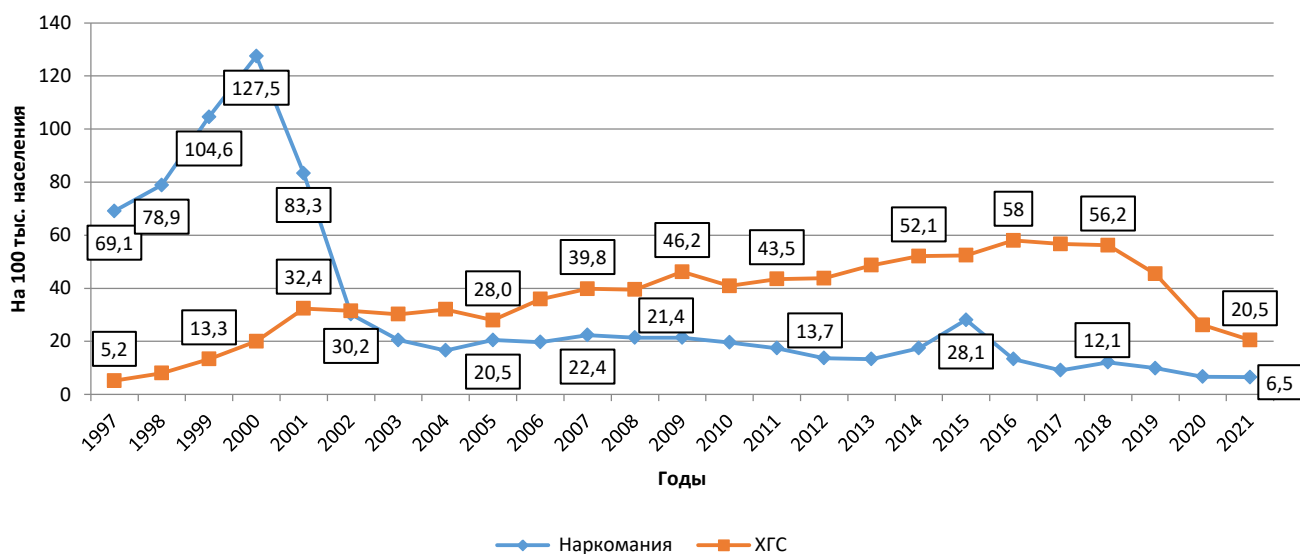


Рисунок 28. Заболеваемость наркоманией и хроническим вирусным гепатитом С в Самарской области в 1997–2021 гг.

Как следует из рисунка 29 росту уровня заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С (в 1,6 раза с 20,0‰ до 32,4‰) в 2001 году предшествовал пиковый уровень заболеваемости наркоманией в 2000 году (127,5‰). Аналогичная ситуация с заболеваемостью хроническим вирусным гепатитом С и наркоманией наблюдалась в 2015-2016 гг.

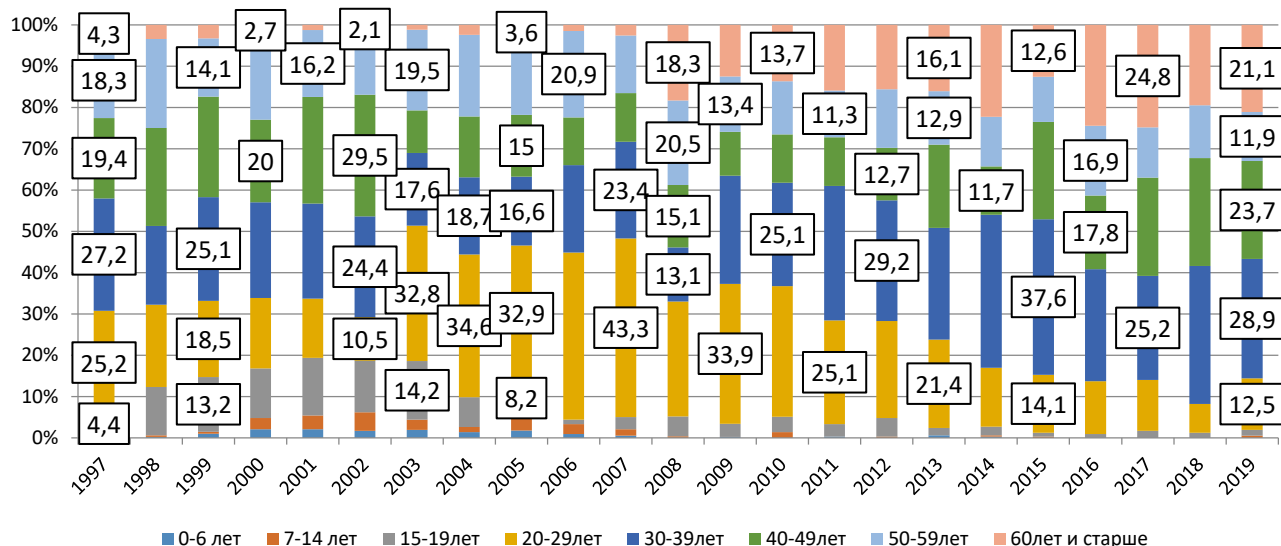


Рисунок 29. Возрастная структура заболеваемости больных хроническим вирусным гепатитом С в Самарской области за период 1997-2019 гг.

В возрастной структуре заболевших хроническим вирусным гепатитом С за весь исследуемый период доля детей с ХГС в возрасте до 14 лет была низкой и составляла 0,2% - 6,2%, в период 2015-2019 гг. заболевших детей зарегистрировано не было.

Существенным моментом в проявлениях эпидемического процесса хронического вирусного гепатита ХГС в Самарской области в 2003 – 2019 гг. являлся сдвиг заболеваемости ХГС вправо, характеризующийся «повзрослением инфекции» с превышением показателей среди лиц в возрасте 20-29 лет над показателями возрастной группы 15-29 лет (Рисунок 29).

Как следует из Рисунка 30, среди взрослого населения наиболее пораженной ХГС за весь период наблюдения (1997-2019 гг.) характеризовалась возрастная группа 30 - 39 лет в структуре заболеваемости (17,6% - 37,6 %) и, по-видимому, отражают уровни первичных заражений вирусом ГС 20-30 лет назад. Оценивая заболеваемость ХГС в группах населения (20-29 лет и 30-39 лет),

необходимо учитывать их социальное значение в жизни общества - группы основного репродуктивного возраста и трудового потенциала страны.

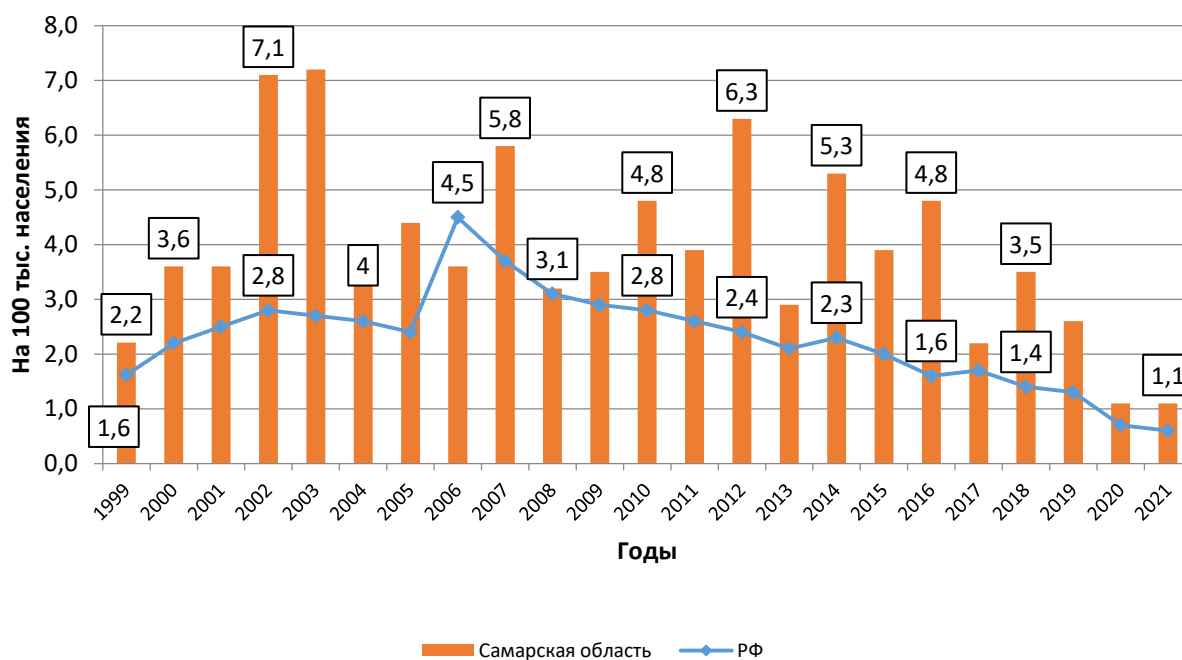


Рисунок 30. Динамика заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С детского населения в Российской Федерации и Самарской области в 1999-2021 гг.

Динамика заболеваемости ХГС детского населения в Самарской области, как и в РФ, характеризовалась периодами спадов и подъемов (Рисунок 31). При этом интенсивность эпидемического процесса среди детей в регионе, практически за весь период наблюдения (1999 – 2021 гг.) была значительно выше, чем в целом по стране. В отдельные годы эти отличия были существенными и отличались в 2,7 раза (2003 г.) и 3,0 раза (2016 г.) ( $p < 0,0001$ ).

Анализ данных, касающихся заболеваемости детей ХГС в возрастном аспекте показал перераспределение доли возрастных групп в эпидемическом процессе ХГС. Риск возникновения ХГС среди всех заболевших этой инфекцией в возрасте 7 - 14 лет колебался от 84,6% в 1999 году до 52,9% в 2018 году (Рисунок 32).

Как следует из Рисунка 31, в результате активного вовлечения детей до года в эпидемический процесс ХГС доля данного контингента возросла с 6,3% в 2001 году до 27,3% в 2006 году и оставалась высокой до 2020 года (20,0 %), за

исключением 2019, 2021 гг. В эти годы заболеваемость ХГС детей до года не была зарегистрирована.

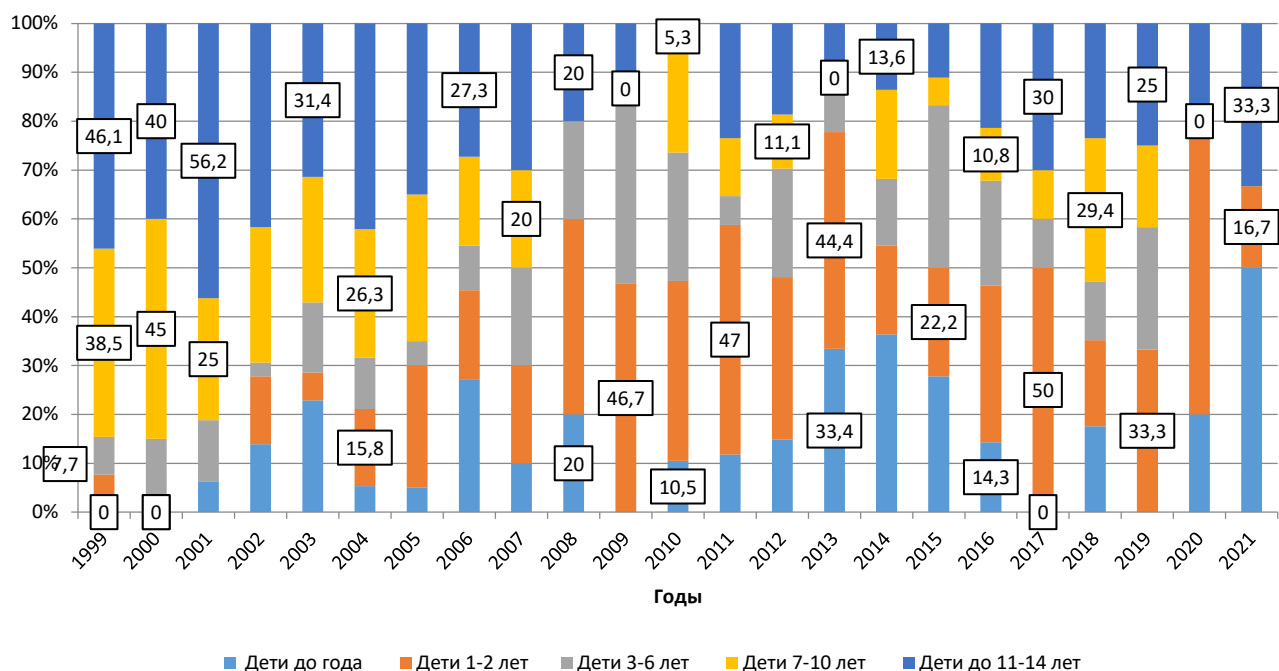


Рисунок 31. Структура заболеваемости детского населения больных хроническим вирусным гепатитом С, в Самарской области за период 1997-2021 гг.

Последнее свидетельствует о существенной роли вертикального пути передачи этой инфекции и необходимости оптимизации профилактических и противоэпидемических мероприятий среди указанного контингента.

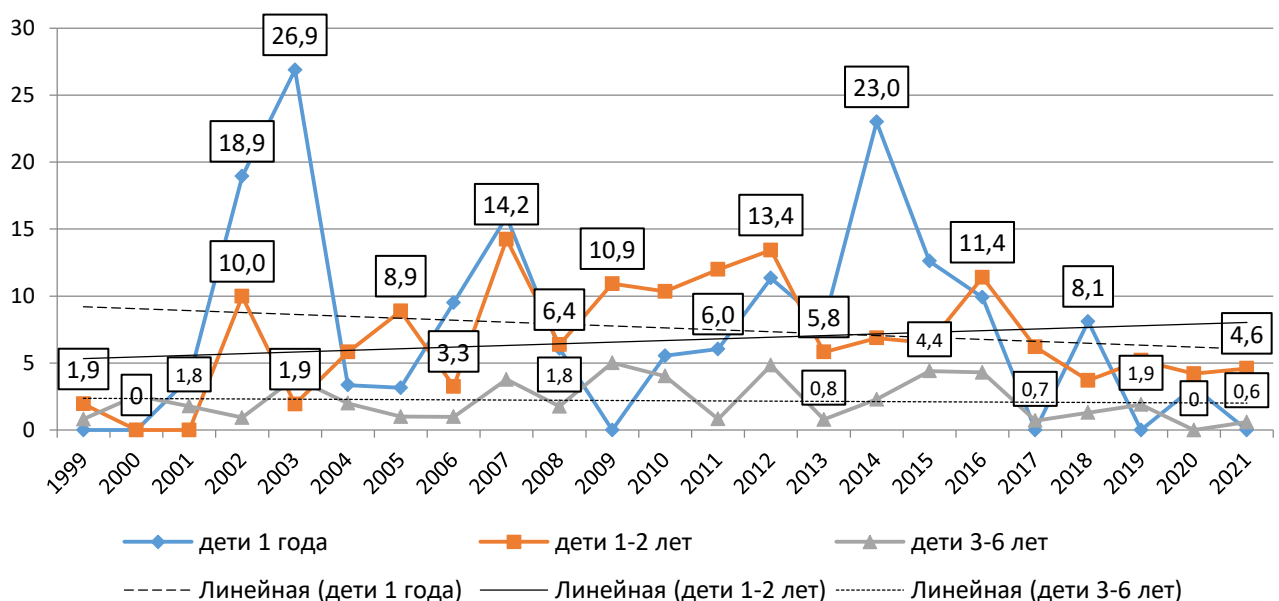


Рисунок 32. Динамика заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С среди отдельных возрастных групп детского населения Самарской области в 1999-2021 гг.

Данные сопоставления заболеваемости ХГС у детей разных возрастных групп, показал превышение показателей у детей до года над показателями остальных возрастных групп. Следует отметить, что уровни заболеваемости ХГС у детей до года Самарской области за период 1999-2021 гг. в отличие от ХГВ носили более выраженный характер. При этом, также отличались вариабельностью и характеризовались периодами подъема и спада с пиковыми её уровнями в 2003 г. и 2014 г. -  $26,9\text{‰}$  и  $23,0\text{‰}$  детей данной возрастной группы соответственно (Рисунок 32). Эти данные не могут получить исчерпывающего объяснения, поскольку риск вертикальной передачи при ГС достаточно низок. По-видимому, причиной 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 одного до двух лет также имела тенденцию к росту, максимальный показатель отмечался в 2014 г. –  $14,2\text{‰}$  детей данной возрастной группы. В период 2008-2021 гг. в данной возрастной группе наблюдалось снижение уровней заболеваемости в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) с  $6,4\text{‰}$  до  $4,6\text{‰}$  детей данной возрастной группы. Среди возрастной категории детей 3-6 лет, тенденция заболеваемости оставалась стабильной. Начиная с 1999 года, уровни заболеваемости ХГС выросли с  $0,8\text{‰}$  до  $5,0\text{‰}$  детей данной возрастной группы к 2009 году ( $p < 0,0001$ ). Возможно, это свидетельствует о существенной роли вертикального пути передачи этой инфекции. К 2021 году данные показатели снизились практически до периода начала его регистрации ( $0,6\text{‰}$ ), ( $p < 0,0001$ ) (Рисунок 32).

Как было отмечено выше, среднемноголетний (1997-2021 гг.) интенсивный показатель заболеваемости ОГС Самарской области ( $6,0 \pm 8,5\text{‰}$ ) превышал среднероссийские значения ( $5,2 \pm 14,9\text{‰}$ ) ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о высокой интенсивности эпидемического процесса ОГС в регионе в указанные годы.

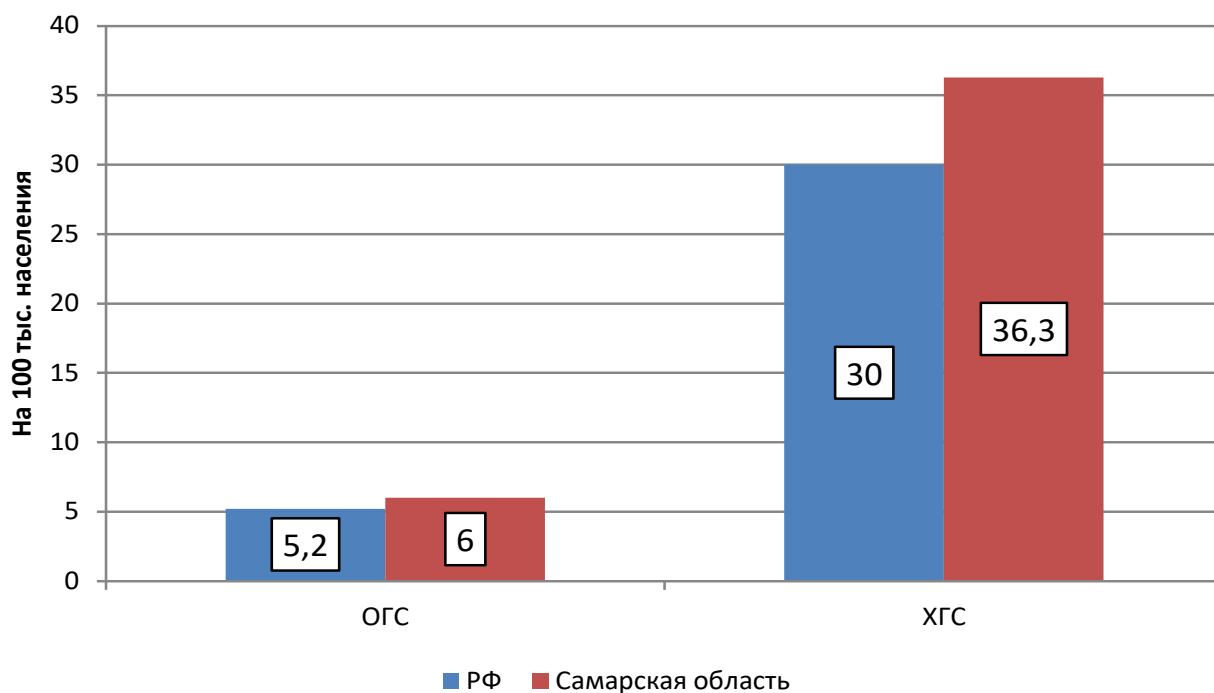


Рисунок 33. Среднемноголетние интенсивные показатели острого вирусного гепатита С и впервые выявленного хронического вирусного гепатита С в Российской Федерации и Самарской области за период 1997-2021 гг.

Среднемноголетний (1997-2021 гг.) интенсивный показатель заболеваемости ХГС Самарской области ( $36,3 \pm 14,9\text{‰}$ ) также превышал среднероссийские значения ( $30,0 \pm 11,9\text{‰}$ ), ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о более высокой интенсивности эпидемического процесса ХГС в регионе в указанные годы (Рисунок 33). Вероятно, эти данные отражают возможности клиничко-лабораторной диагностики вирусного гепатита С и/или несостоятельность учета и регистрации хронической формы этой инфекции.

Объективная оценка эпидемической ситуации по ГС не может быть оценена без суммарной интенсивности эпидемического процесса ГС. Сложный по структуре эпидемический процесс ГС обусловлен взаимодействием многообразных клинических форм: манифестных острых (ОГС) и хронических (ХГС), а также бессимптомных и малосимптомных форм с острым и хроническим течением. На основании обобщения материалов государственного статистического наблюдения можно констатировать, значительная суммарная интенсивность эпидемического процесса ГС, особенно в 1999-2001 гг., создала

высокий потенциал эпидемического процесса для ГС на ближайшие годы (Рисунок 34).

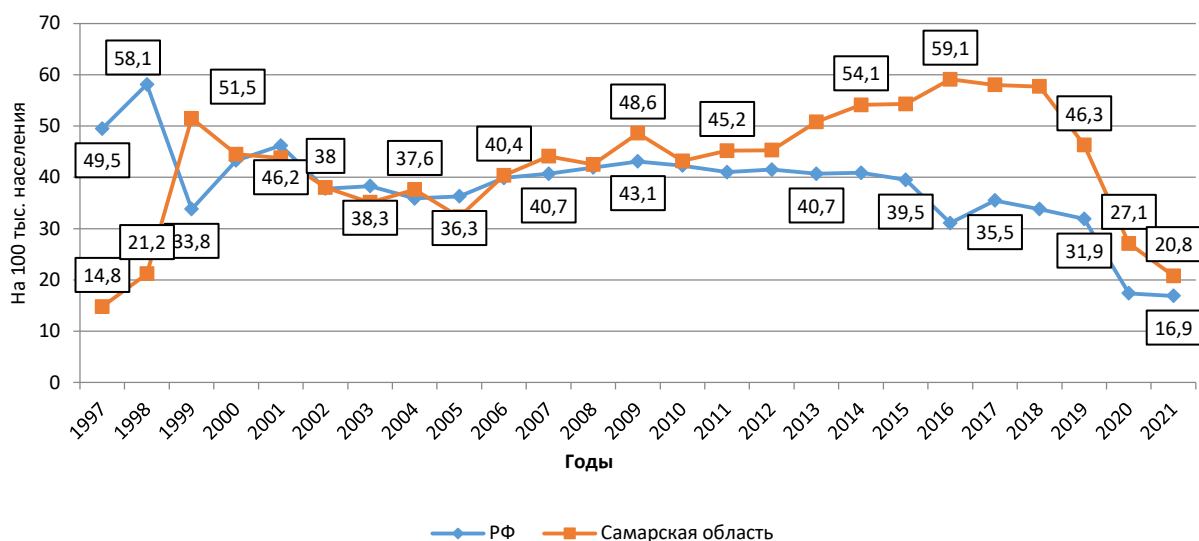


Рисунок 34. Суммарная инцидентность эпидемического процесса вирусного гепатита С в Российской Федерации и Самарской области в 1999-2021 гг.

Проводимая массовая иммунизация против вирусного гепатита В привела к улучшению эпидемической ситуации ГВ. По сравнению с годами регистрации максимального суммарного показателя ГС в РФ в 2021г. данный показатель снизился - в 3,4 раза до  $16,9\text{‰}$  ( $p < 0,0001$ ), в Самарской области – в 2,8 раза ( $p < 0,0001$ ) до  $20,8\text{‰}$ .

**Таким образом,** следует констатировать, что многолетняя динамика заболеваемости ГС в последние 20 лет (как и при ГВ) показала однонаправленные тенденции в развитии эпидемического процесса этой инфекции в Самарской области и Российской Федерации. Однако, темпы снижения в регионе выражены более резко, чем в целом по стране, показатель заболеваемости ОГС уменьшился в 152,8 раза с  $38,2\text{‰}$  в 1999 г. до  $0,25\text{‰}$  в 2021 г., ( $p < 0,0001$ ). Среднегодовой (1997-2021 гг.) интенсивный показатель заболеваемости ОГС в Самарской области ( $6,0 \pm 8,5\text{‰}$ ) превышал среднероссийские значения ( $5,2 \pm 14,9\text{‰}$ ), ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о высокой интенсивности эпидемического процесса ОГС в регионе за указанный период наблюдения.



Интенсивность эпидемического процесса острого вирусного гепатита С 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 Российской Федерации и Самарской области сохранялись выраженные отличия. Уровни заболеваемости впервые выявленным хроническим вирусным гепатитом С в Самарской области с момента официальной регистрации (1999 г.) до 2017 года имели тенденцию к резкому росту - с  $13,3\text{‰}$  (1999 г.) до  $56,7\text{‰}$  (2017 г.) с последующим его снижением к 2021 году (до  $20,5\text{‰}$ ), ( $p < 0,0001$ ). При этом, в Российской Федерации, в 2001 - 2020 гг. отмечалась стабилизация показателей заболеваемости ХГС на уровне 29,5 -  $30,9\text{‰}$  и дальнейшим отчетливым снижением (в 1,9 раза) до  $16,4\text{‰}$  в 2021 году.

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

В результате активного вовлечения детей до года в эпидемический процесс ХГС доля данного контингента выросла с 5,6% в 2000 году до 27,3% в 2006 году и оставалась высокой до 2021 года ( $20,0\%$ ). 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 хроническим вирусным гепатитом С у детей до года Самарской области за период 1999-2021 гг., по сравнению с хроническим вирусным гепатитом В, 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 хроническим вирусным гепатитом С среди возрастной категории детей от 1 года до 2-х лет также имела тенденцию к росту в период 2008-2012 гг., снижение уровней заболеваемости наблюдалось с 2013 по 2021 гг. с  $6,9\text{‰}$  до  $4,6\text{‰}$  детей в данной возрастной группе в 1,5 раза ( $p < 0,0001$ ). Среди возрастной категории детей 3-6 лет, тенденция заболеваемости оставалась стабильной.

Объективная оценка эпидемической ситуации по вирусному гепатиту С не может быть оценена без суммарной интенсивности эпидемического процесса этой инфекции, которая, особенно 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 совершенствования эпидемиологического надзора за данной патологией.

#### ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ

В ходе данного раздела работы было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 126 детей с ХГВ в репликативную фазу в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст  $13,4 \pm 3,5$  года), находившихся в детском инфекционном отделении ГKB №2 им. Н.А. Семашко г.о. Самара в период 2008-2014 гг. Все дети, больные ХГВ, обследовались сразу после обнаружения HBV-инфекции. При обследовании 126 детей диагноз ХГВ подтверждали выявлением маркеров: HbsAg, анти-HBs, anti-HBcor, HBeAg, anti-HBe. Для исключения вирусного гепатита D определяли суммарные anti-HDV.

Распределение исследуемых детей с хроническим вирусным гепатитом В по возрасту и полу представлено в таблице 3.

Таблица 3- Распределение детей с хроническим вирусным гепатитом В по возрастным группам и полу

Возраст больных	ХГВ n=126				Всего		P <sub>м-д</sub>
	Мальчики		Девочки n=40				
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
3-6 лет	8	9,3	4	10,0	12	9,5	>0,05
7-10 лет	13	15,1	6	15,0	19	15,1	>0,05
11-14 лет	25	29,1	11	27,5	36	28,6	>0,05
15-17 лет	40	46,5	19	47,5	59	46,8	>0,05
Всего	86	100	40	100	126	100	-
<b>ИТОГО</b>	<b>86</b>	<b>68,3</b>	<b>40</b>	<b>31,7</b>	<b>126</b>	<b>100</b>	<b>&lt;0,001</b>

Таким образом, мальчиков (68,3%) достоверно больше, чем девочек (31,7%) (<0,05). Распределение мальчиков и девочек по возрастным группам было одинаковым. Чаще болели дети 15-17 лет, реже – в возрасте 3-6 лет (9,5%).

Анализ амбулаторных карт, а также опрос родителей и детей позволили установить возможный путь инфицирования в большинстве случаев (Рисунок 35).

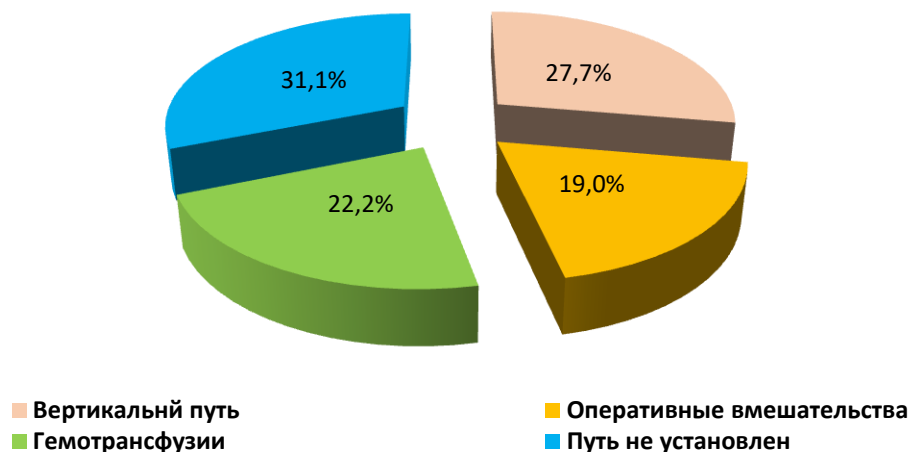


Рисунок 35. Пути инфицирования у детей с хроническим вирусным гепатитом В.

Низкая степень вирусной нагрузки HBV  $2,0 \times 10^{*4}$  ME/мл была обнаружена у 21,4% больных (27 чел.), умеренная степень  $2 \times 10^{*5-6}$  у 51,6% (65 чел.) высокая -  $2 \times 10^{*7-8}$  ME/мл – 27,0% пациентов (34 чел.). Таким образом, преобладали пациенты с умеренной степенью вирусной нагрузки – 51,6%.

Из 126 больных было 38 чел. (30,2%) с HbeAg(-) и 88 (69,8%) - с HbeAg(+). Удельный вес детей с HbeAg(+) с минимальной вирусной нагрузкой (ВН) от  $2 \times 10^{*4}$  ME/мл – 6,8% (6 чел.), с умеренной ВН 54,6% (48чел.)  $2 \times 10^{*5-6}$  и с высокой ВН от  $2 \times 10^{*7-8}$  – 38,6% (34чел.). Детей с HbeAg(-) – с минимальной ВН 55,3% (21чел.), с умеренной ВН – 44,7% (17 чел.). Больные с HbeAg(-) с высокой ВН отсутствовали.

Основные клинические синдромы представлены на рисунке (Рисунок 36).

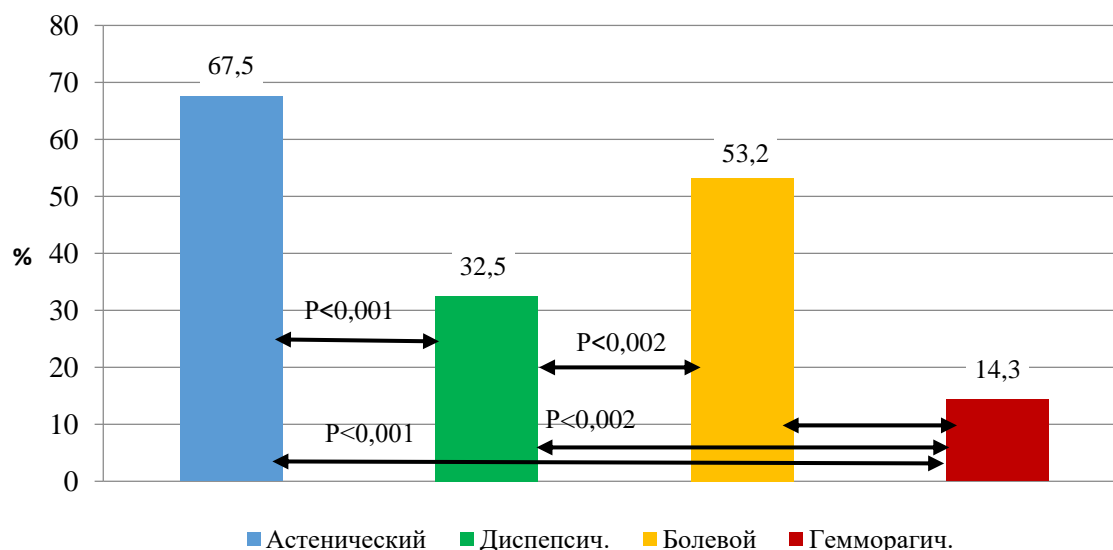


Рисунок 36. Частота (в %) основных клинических синдромов хронического вирусного гепатита В у детей, получавших противовирусную терапию (n=126)

Астенический синдром (слабость, утомляемость, головные боли регистрировали у 67,5% (85) детей. Боли (у 53,2% (67) больных) локализовались в эпигастральной области и в правом подреберье, возникали после нагрузки, погрешностей в диете в виде жирной пищи. Диспепсический синдром (горечь во рту, снижение аппетита, тошнота, рвота) был у 32,5% (41) ребенка. Статистически значимо чаще встречался астеновегетативный синдром – по сравнению с болевым и диспепсическим.

Геморрагический синдром с появлением носовых кровотечений были отмечены у 14,3% детей, кожные телеангиоэктазии, пальмарная эритема встречалась у 11,1%. Увеличение печени является одним из наиболее постоянных и объективных клинических симптомов ХВГ и, по нашим данным, регистрировалась в 45,2% случаев. Гепатомегалия с увеличением печени по среднеключичной линии на 1-3 см отмечалась у 35,7% пациентов, а у 9,5% – более чем на 3см.

Сопутствующая патология была у 77,0% пациентов с ХВГ (Таблица 4).

Таблица 4. Сопутствующие заболевания у детей, получавших противовирусную терапию

Сопутствующие болезни	n=97	%
Органов дыхания	12	12,4
Нервной системы	10	10,3
Болезни крови	4	4,1
Мочеполовой системы	6	6,2
ЖКТ	65	67,0
Итого	<b>97</b>	<b>100,0</b>

Аутоиммунный вирусный гепатит в процессе обследования у всех детей был исключен. Синдром Жильбера выявляли у 14,3 детей с ХГВ.

У 53,6% детей регистрировали ХГВ как моно-болезнь, у 34 проявлялось в сочетании с заболеваниями ЖКТ, у 11,3% детей выявлены одновременно 3 сопутствующих заболевания.

Были изучены основные биохимические показатели у детей с ХГВ (Таблица 5).

У детей с ХГВ были выражены синдромы цитолиза (повышение АлАт, АсАт), холестаза и мезенхимального воспаления. До диагностики ХГВ повышение активности АлАТ (в среднем,  $103,4 \pm 13,6$  Ед/л) было отмечено у 87 детей (69,0%). Увеличение АсАТ до  $81,7 \pm 20,8$  Ед/л было выявлено у 31% детей. Все обследованные были распределены по уровню АлАТ на 3 подгруппы: с нормальными показателями; с увеличением до 2 норм; с увеличением свыше двух норм (Рисунок 37).

Таблица 5 - Основные биохимические показатели у детей с хроническим вирусным В на момент постановки диагноза

Биохимические показатели	Единицы измерения	Показатели здоровых лиц n=25	Основная группа n=126	P I-II
АлАТ	Ед/л	$18,7 \pm 2,6$	$103,4 \pm 13,6$	<b>p&lt;0,01</b>
АсАТ	Ед/л	$13,6 \pm 3,1$	$81,7 \pm 20,8$	<b>p&lt;0,001</b>
Билирубин	мкмоль/л	$12,6 \pm 2,6$	$35,6 \pm 4,9$	<b>p&lt;0,001</b>

Холестерин	ммоль/л	4,3±0,63	6,8±0,97	<b>p=0.032</b>
Щелочная фосфатаза	Ед/л	83,2±19,5	257,2±56,9	<b>p&lt;0,001</b>
Общий белок	г/л	68,4±4,29	78,2±1,63	<b>p=0.034</b>
Альбумины	%	49,1±2,42	57,3±3,1	<b>p=0.038</b>
α-глобулины	%	8,3±1,22	14,5±2,77	<b>p=0.042</b>
β-глобулины	%	10,3±1,1	14,2±1,56	<b>p=0.043</b>
γ-глобулины	%	11,8±1,23	19,2±3,12	<b>p=0.029</b>
Тимоловая проба	ед	2,4±1,15	6,9±1,89	<b>p=0.043</b>

P- достоверность, вычисленная по Стьюденту

У трети 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 31% (p<0,001) и высокой степенью активности 59,5% против 9,5% (p<0,001).

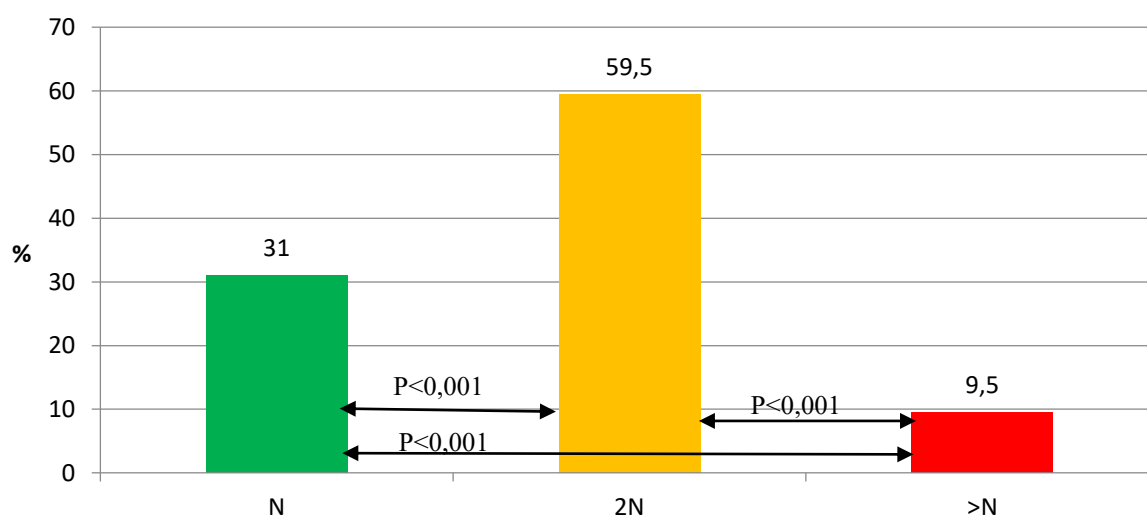


Рисунок 37. Степень повышения аланинаминотрансферазы у детей с хроническим вирусным гепатитом В до проведения терапии

Таким образом, отсутствие повышения трансаминаз у 1/3 пациентов может быть причиной ложного заключения об отсутствии ХГ.

Показатель АлАТ детей с HbeAg(+) составил 111,6±9,8Ед/л против 79,8±5,7Ед/л детей с HbeAg(-) (p<0,01).

Показатель АсАТ больных с HbeAg(+) составил  $96,4 \pm 10,3$  Ед/л против  $60,9 \pm 6,7$  Ед/л детей с HbeAg(-) ( $p < 0,005$ ).

Маркерами холестаза являются повышение уровня билирубина за счет прямой фракции, холестерина, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Билирубин оказался выше нормы у 37,3% больных (47 чел.) ( $35,6 \pm 4,9$  мкмоль/л) и достоверно превышал данный показатель в контрольной группе ( $12 \pm 2,59$  ммоль/л) (Таблица 5).

Щелочная фосфатаза была повышена до  $257,2 \pm 56,9$  Ед/л у 51,6% (65 больных) больных и ее средний уровень также значимо отличался от контрольной группы. Холестерин был повышен ( $6,8 \pm 0,97$  ммоль/л) у 6,3% случаев (8 больных). Всего симптомы холестаза имели место у 51,6% (32 больных).

Мезенхимально-воспалительный синдром свидетельствует об активности процесса в печени. Он характеризуется повышением  $\alpha$  и  $\beta$  фракций глобулинов, а также тимоловой пробы в сыворотке крови. Повышение тимоловой пробы до  $6,9 \pm 1,89$  ед было у 22,2%,  $\alpha$ -глобулинов были ( $14,5 \pm 2,77\%$ ) у 14,3%,  $\beta$ -глобулинов ( $14,2 \pm 1,56\%$ ) - у 16,7% больных. Умеренное повышение  $\gamma$ -глобулинов ( $19,2 \pm 3,2\%$ ) имело место у 12,7% детей. Таким образом, мезенхимально-воспалительный синдром был отмечен у 22,2% детей (Рисунок 38).

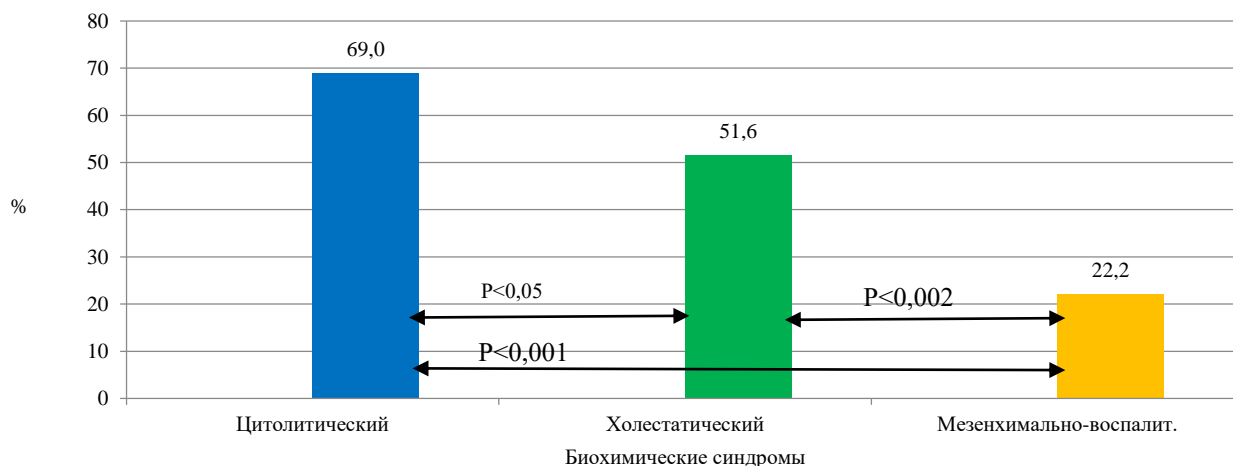


Рисунок 38. Частота основных биохимических синдромов хронического вирусного гепатита В у детей



Статистически значимо чаще регистрировали цитолитический синдром (69%) – по сравнению с холестатическим (51,6%) и мезенхимально-воспалительным (22,6%).

Всем пациентам было проведено УЗИ органов брюшной полости (Рисунок 39).



Рисунок 39. Изменения при УЗИ у детей с хроническим вирусным гепатитом В на момент постановки диагноза

Признаками воспаления печени по результатам УЗИ чаще всего были неоднородная эхоструктура и повышение эхогенности, что соответствует изменению в тканях печени. Однако эти признаки нельзя считать специфическими, так как они нередко выявляются и при обследовании детей без хронического вирусного гепатита. В половине заключений отмечалось увеличение размеров печени – 56,3%. Изменение сосудистого рисунка, чаще в виде усиления, имели 32,5% обследованных (20 детей), а увеличение лимфоузлов только у каждого пятого ребенка.

Итак, при хронических вирусных гепатитах УЗИ не носит важного диагностического значения и необходимо, прежде всего, для выявления возможных причин холестаза, или абдоминальных болей или изменения со стороны билиарного тракта.

Эзофагостродуоденоскопия выявила у большинства обследованных признаки воспаления. Поверхностные и полные эрозии были обнаружены на слизистой антрального отдела желудка – 22 чел. (17,5%). Нарушения двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВОПТ) у больных ХГВ были представлены дуодено-гастральным – 16 чел. (12,7%) и гастроэзофагеальным 23 чел. (18,3%) рефлюксами.

**Подводя итоги главы,** можно констатировать, что при обследовании 126 детей диагноз ХГВ подтверждали выявлением маркеров: HbsAg, anti-cor IgM, anti-HBcor суммарные, HBeAg, anti-HBe. HbsAg выявлен у всех пациентов. ДНК HBV выявлена у всех пациентов. Вирусная нагрузка распределилась следующим образом: низкая -  $2 \times 10^{*4}$  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 – 27,0% пациентов (34 чел.).

Из 126 больных было 38 чел. (30,2%) с HbeAg(-) и 88 (69,8%) - с HbeAg(+). Удельный вес детей с HbeAg(+) с минимальной вирусной нагрузкой (ВН) от  $2 \times 10^{*4}$  МЕ/мл – 6,8% (6 чел.), с умеренной ВН 54,6% (48чел.)  $2 \times 10^{*5-6}$  и с высокой ВН от  $2 \times 10^{*7-8}$  – 38,6% (34чел.). Детей с HbeAg(-) – с минимальной ВН 55,3% (21чел.), с умеренной ВН – 43,2% (17чел.). Все дети, больные ХГВ обследовались сразу после обнаружения HBsAg.

До начала проведения противовирусной терапии, выявлено, что удельный вес различных путей инфицирования был практически одинаков и колебался от 19% до 22%, несколько чаще отмечали вертикальный путь заражения – 27,7%.

На момент постановки диагноза хронического вирусного гепатита В основу клинической картины у обследованных детей составили астенический 67,5% (85 детей) и болевой абдоминальный 53,2% (67 пациентов) синдромы, а также увеличение печени 45,2% (57 чел.).

Всем детям была проведено УЗИ органов брюшной полости. У 41 ребенка (32,5%) выявлено изменение сосудистого рисунка, чаще в виде усиления, а увеличение лимфоузлов - у каждого пятого ребенка. Показано, что при хронических вирусных гепатитах УЗИ не носит важного диагностического значения и необходимо, прежде всего, для выявления возможных причин

холестаза, либо абдоминальных болей, либо изменения со стороны билиарного тракта.

Таким образом, у детей с хроническим вирусным гепатитом В чаще регистрировали умеренную степень вирусной нагрузки  $2 \times 10^{5-6}$  - 51,6% (65 чел.) и положительный HBeAg – 69,8% (88 чел.). Удельный вес различных путей инфицирования был практически одинаков и колебался от 19% до 27%. Сопутствующие заболевания регистрировали в 77,0% (97 детей). Среди сопутствующих болезней преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта - 67,0% (65 больных) В клинической картине чаще встречался астенический 67,5% (85 детей) и болевой 53,2% (67 пациентов) синдромы.

## **ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ**

### **5.1. Оценка эффективности различных вариантов противовирусной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом В**

На данном этапе было обследовано и проведено лечение 126 больных с ХВГ В. Дети получали ПВТ методом рандомизации по таблице случайных чисел: I группа - 62 чел., II группа – 64 чел. Согласно «Клиническим рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени: лечение хронического вирусного гепатита В» (2012г.) лечение пациентов назначали при уровне ДНК вируса гепатита В  $> 2 \times 10^4$  МЕ/мл, активности АлАТ, превышающей верхнюю границу нормы.

На данном этапе из 62 больных, ПВТ проводилась всем детям по единому Протоколу в течение 48 недель. Эффективность терапии оценивали по биохимическому ответу (нормализация активности АлАТ) и вирусологическому на 24, 48 неделе

I группа пациентов получала первоначально монотерапию Интерфероном в течение 24 недель с последующей оценкой эффективности терапии (Рисунок 40).

Через 24 недели после окончания лечения больные, у которых ВО не был достигнут, были переведены на комбинированную терапию – интерферон  $\alpha$ -2b через день+ Ламивудин (3 мг/кг 1 раз/сут. ежедневно).

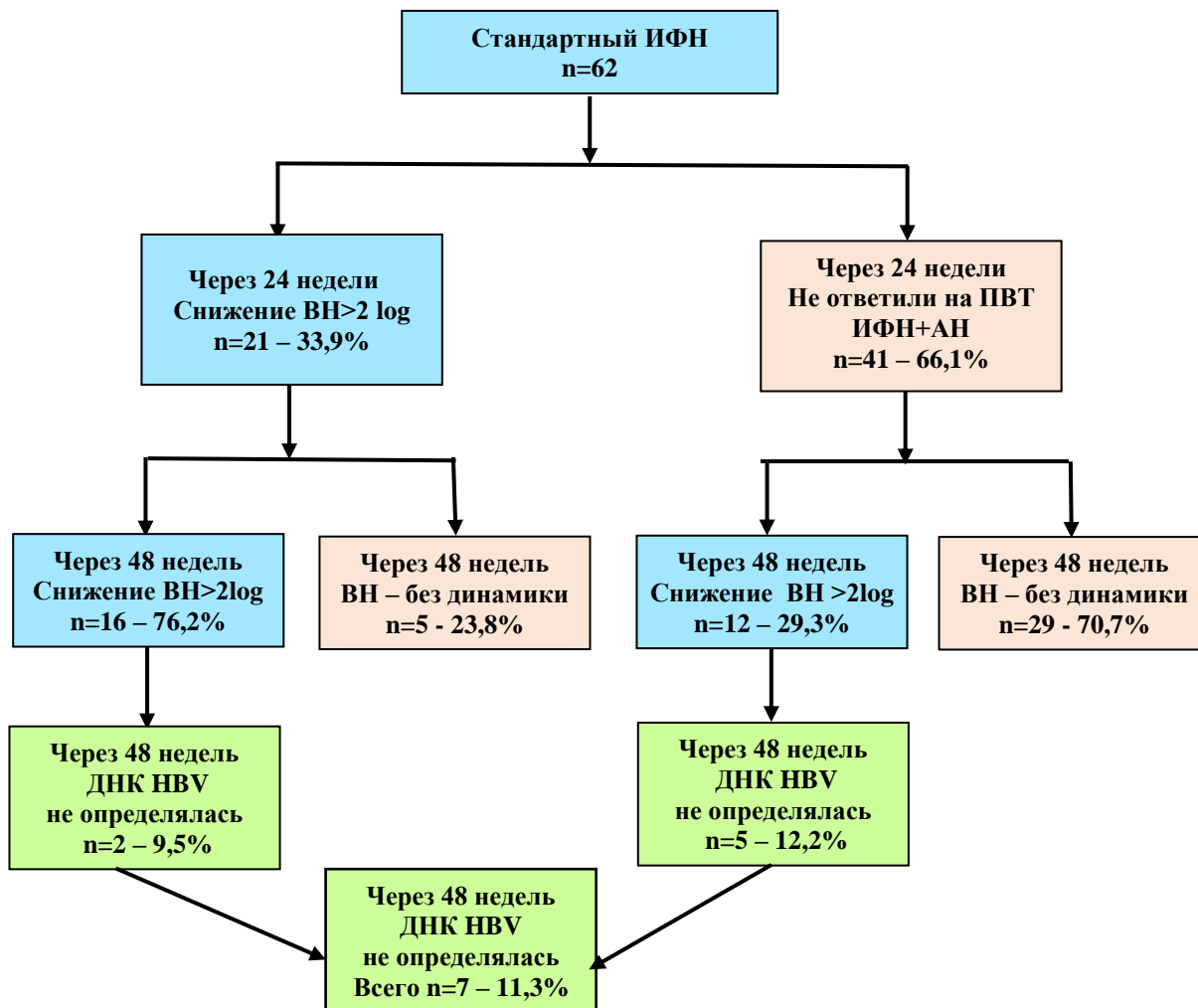


Рисунок 40. Схема проведения противовирусной терапии I группы детей с хроническим вирусным гепатитом В

Нами была проведена оценка эффективности терапии по биохимическому ответу каждые 3 месяца в процессе лечения и после его окончания в обеих группах больных (Рисунок 41).

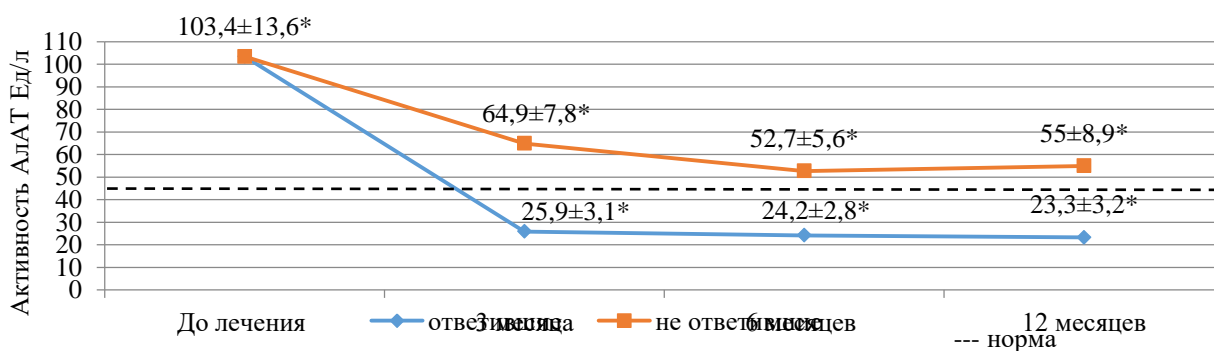


Рисунок 41. Динамика среднестатистических показателей АЛАТ у больных хроническим вирусным гепатитом В в зависимости от противовирусного ответа

После назначенной терапии проводили анализ активности АлАТ каждые 3 месяца. После 1 месяца лечения в обеих группах произошло снижение АлАТ: у ответивших с  $103,4 \pm 13,6$  Ед/л до  $40,9 \pm 10,3$  Ед/л ( $p < 0,001$ ), что достоверно не отличалось от нормы. В группе не ответивших пациентов активность АлАТ снизилась с  $103,4 \pm 13,6$  Ед/л до  $73,3 \pm 6,7$  Ед/л, что достоверно выше нормы и показателя в группе ответивших на лечение детей ( $p < 0,05$ ). Снижение уровня АлАТ отмечалось в течение 12 месяцев у ответивших до  $23,3 \pm 3,2$  Ед/л. У не ответивших уменьшение активности АлАТ наблюдалось в течение 6 месяцев до  $52,7 \pm 5,6$  Ед/л, не достигая нормы, а через 12 месяцев произошло небольшое повышение данного показателя до  $55,0 \pm 8,9$  Ед/л.

Через 24 недели на ИФН-терапию у 21 из 62 больных (33,9%) произошло снижение  $VH \geq 2 \log_{10}$  МЕ/мл, которым была продолжена до 48 недель. Через 48 недель у 16 чел. (76,2%) произошло снижение  $VH$ , не ответивших на ПВТ – 5 чел. (23,8%) (Рисунок 40).

В группе без ВО на 24 недели терапии 41 пациент (66,1%) не ответил на ИФН-терапию. Этим больным к рекомбинантному ИФН  $\alpha$ -2b был добавлен Ламивудин. После проведения комбинированного лечения в течение 24 недель произошло снижение  $VH$  у 12 пациентов – 29,3%. Не ответили на ПВТ 29 детей – 70,7%. (Рисунок 40).

Таким образом, на монотерапию интерфероном через 48 недель снижение  $VH$  наблюдалось у 16 чел. из 21 – 76,2%, на комбинированную (ИФН+Ламивудин) терапию – у 12 чел. из 41 (29,3%) ( $p < 0,001$ ). Можно констатировать, что присоединение Ламивудина не улучшило эффективность противовирусной терапии больных детей ХГВ.

Всего из 2-х групп больных ДНК вируса гепатита В не определялась у 11,3% (7 больных). У пациентов группы I при монотерапии ДНК HBV не определялась у 9,5% (2 чел.), в группе II больных при комбинированной терапии - 12,2% (5чел.).

II группа состояла из 64 больных, которым сразу назначали комбинированную терапию - Интерферон+ Ламивудин в течение 48 недель с последующей оценкой эффективности терапии. (Рисунок 42).

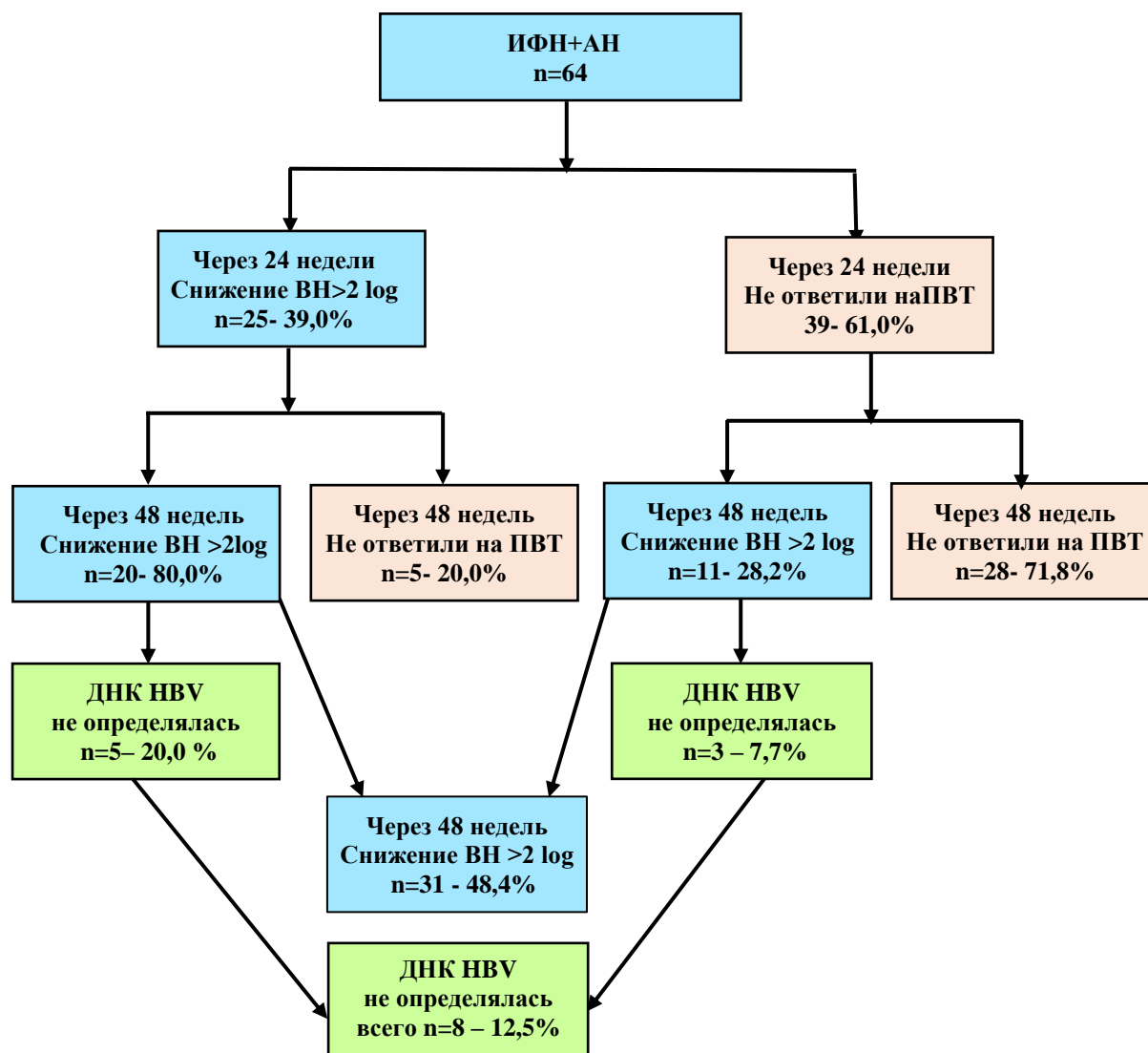


Рисунок 42. Схема проведения противовирусной терапии больных II группы детей с хроническим вирусным гепатитом В

Через 24 недели – у 39% (25 детей) снизилась ВН  $\geq 2 \log_{10}$  МЕ/мл. Через 48 недель при комбинированной терапии снижение ВН произошло у 31 пациента (48,4%). При комбинированной терапии ДНК HBV не определялась у 8 больных (12,5%) из 31 чел.

Таким образом, в 1-й группе из 62 чел. ДНК HBV не определялась у 7 чел. – 11,3%, а 2-й группе из 64 чел. – 8 чел. - 12,5%. Всего в 2-х группах ДНК HBV не определялась у 15 чел. (11,9%).

В связи с тем, что до начала ПВТ, различий в клинической симптоматике в обеих группах не было, для определения динамики и частоты клинических симптомов после ее окончания, пациенты были объединены в зависимости от ответа лечения (Таблица 6).

Таблица 6 - Динамика частоты клинических симптомов у детей с хроническим вирусным гепатитом В в зависимости от ответа на терапию

Клинические симптомы	До лечения n=126 (I)		После лечения n=126				P I-II	P I-III	P II-III
			ВО – отр. n=67 (II)		ВО + n=59 (III)				
	Абс	%	Абс	%	Абс	%			
<b>Жалобы</b>									
Слабость, утомляемость	85	67,5	24	35,8	6	10,2	<0,001	<0,001	<0,001
Головная боль	32	25,7	12	17,9	5	8,5	>0,05	<0,001	>0,05
Снижение аппетита	36	28,6	11	16,4	4	6,8	p=0.031	<0,001	>0,05
Тошнота, горечь во рту	45	35,7	13	19,4	7	11,8	<0,01	<0,001	>0,05
Носовые кровотечения	20	15,9	7	11,8	-	-	>0,05	<0,001	<0,001
Боли в животе	76	54,3	16	23,9	8	13,6	<0,001	<0,001	>0,05
<b>Осмотр</b>									
Бледность	18	12,9	5	8,5	2	3,4	>0,05	<0,01	>0,05
Кожные телеангиоэктазии	13	9,3	4	6,8	-	-	>0,05	<0,001	<0,001
Желтуха	27	19,3	7	10,4	-	-	>0,05	<0,001	<0,001
Увеличение печени (на 1-3см)	82	65,1	29	43,2	7	11,8	<0,01	<0,001	<0,001
Увеличение печени (на 3-5см и больше)	16	12,7	5	8,5	2	3,4	>0,05	<0,01	>0,05
Увеличение селезенки	11	8,7	3	4,4	-	-	>0,05	<0,001	<0,001

Можно отметить положительную динамику клинических проявлений ХГВ, у детей обеих групп, как ответивших на ПВТ, так и не ответивших.



Астенический синдром и снижение аппетита достоверно реже наблюдались у детей с ХГВ, ответивших на лечение 10,7% (7 больных), а у не ответивших – 34,8% (22 чел.) ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 43).

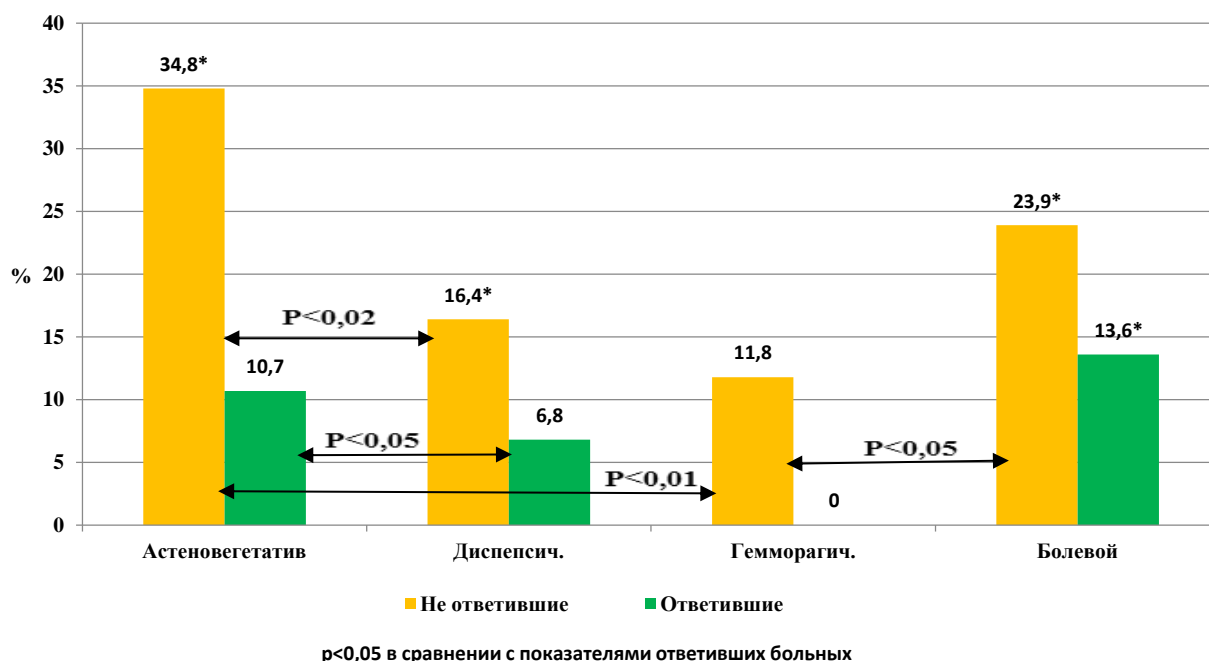


Рисунок 43. Частота клинических синдромов у детей с хроническим вирусным гепатитом В в зависимости от ответа на терапию

Геморрагический синдром снизился у не ответивших до 11,8% (7 больных), а у всех ответивших больных купировался.

Гепатомегалия на 1-3 см была у 43,2% не ответивших и у 11,8% ответивших на терапию ПВТ, а больше 3см – у 8,5% и 3,4%, соответственно.

Были рассмотрены основные биохимические показатели у детей с ХГВ в зависимости от ответа на терапию (Таблица 7).

Таблица 7 - Основные биохимические показатели у детей с хроническим вирусным гепатитом В в зависимости от ответа на терапию

Биохим. показатель	Показат. здоровых лиц n=30	До лечения n=62 (I)	После лечения		P I-II	P I-III	P II-III
			ВО отр n=34 (II)	ВО + n=28 (III)			
АлАТ	18,7±2,6 Ед/л	103,4±13,6 N*	55,0±4,3 N*	23,3±7,8	<0,00 2	<0,00 1	<0,00 1
АсАТ	13,6±3,1 Ед/л	81,7±20,8 N*	36,7±4,1 N*	19,2±2,3 N*	p=0.0 36	<0,01	<0,00 5
Билируби	12±2,59	35,6±5,9	21,1±1,2	15,9±2,1	<0,01	<0,01	<0,02

Н	МКМОЛЬ/ Л	N*	N*				
Щелочная фосфатаза	83,2±19, 5 Ед/л	257,2±1 6,9 N*	214,2±1 0,8 N*	182,8±9, 5 N*	<b>p=0.0 34</b>	<b>&lt;0,00 1</b>	<b>p=0.0 33</b>

Достоверно снижалась активность как АЛАТ у больных, ответивших и не ответивших на ПВТ (Рисунок 44).

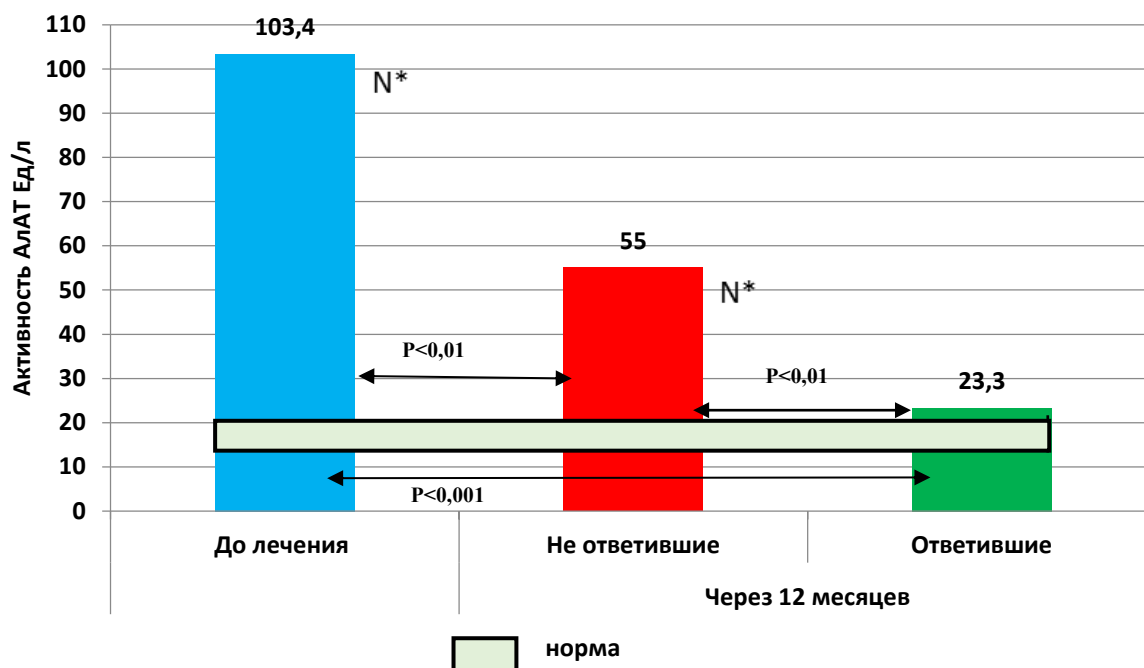


Рисунок 44. Уровни АЛат при хроническом вирусном гепатите В у детей до и после лечения через 48 недель

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

Таким образом, активность АЛАТ у ответивших на ПВТ нормализовалась, а у не ответивших – оставалась достоверно выше нормы.

Активность АсАТ до и после лечения через 48 недель у детей ХГВ представлена на Рисунке 45.

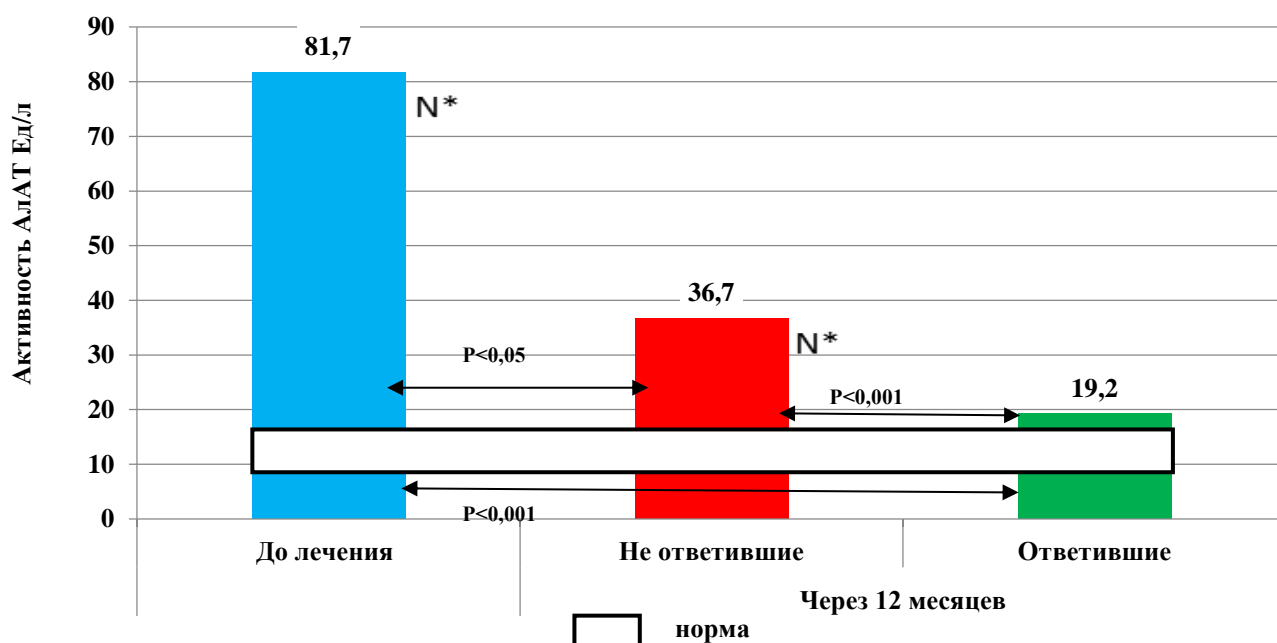


Рисунок 45. Активность аспарагиновой аминотрасферазы при хроническом вирусном гепатите В до и после лечения через 48 недель

Повышенный показатель АсАТ сохранился у 9 чел. (25%) не ответивших на терапию, всех ответивших на ПВТ – данный показатель был в норме. Данный показатель был в пределах нормы у ответивших и не ответивших.

Через 48 недель повышенный уровень билирубина ( $36,7 \pm 4,1$  Ед/л) по сравнению с исходными данными (до лечения) остался у 4 из 34 (11,8%) не ответивших на ПВТ, а у всех ответивших на терапию детей снизился до нормальных показателей (Рисунок 46). Необходимо подчеркнуть, что уровень билирубина у не ответивших на ПВТ, оставался достоверно выше нормы и был значимо выше по сравнению с показателями детей, ответивших на лечение ( $p < 0,05$ ).

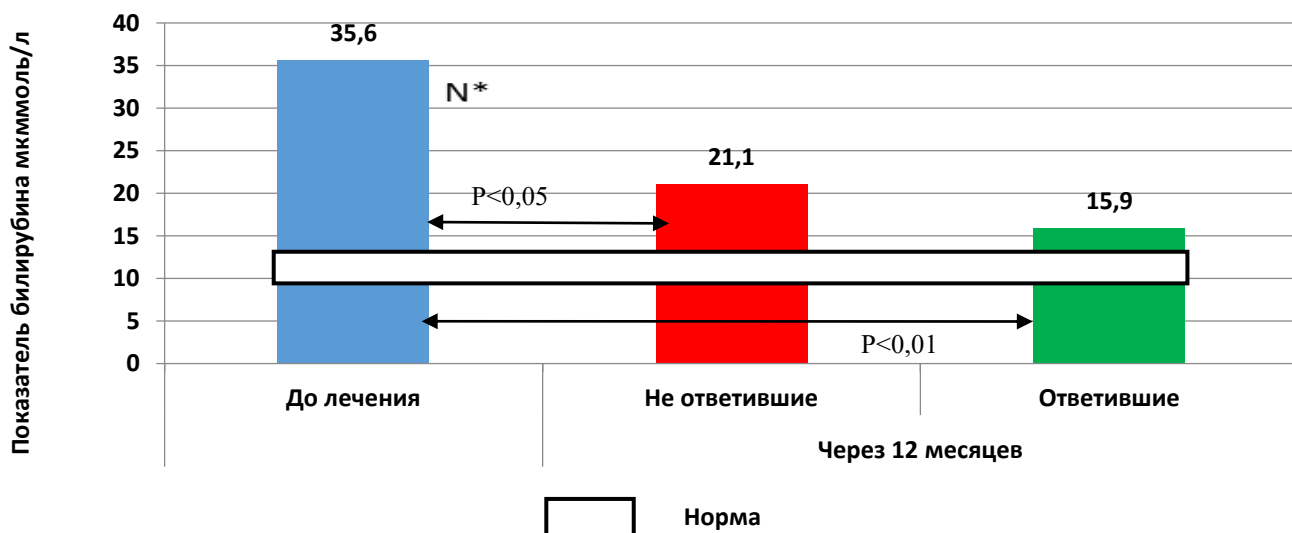


Рисунок 46. Показатели билирубина при хроническом вирусном гепатите В у детей до и после лечения через 48 недель

При сравнении с условно-здоровыми, биохимические отклонения у детей с ХГВ до проведения терапии характеризовались повышением активности трансаминаз и билирубина ( $p < 0,05$ ). После проведения ПВТ в обеих группах, вне зависимости от ответа на терапию, наблюдалось достоверное снижение активности АлАТ, АсАТ по сравнению с исходными данными.

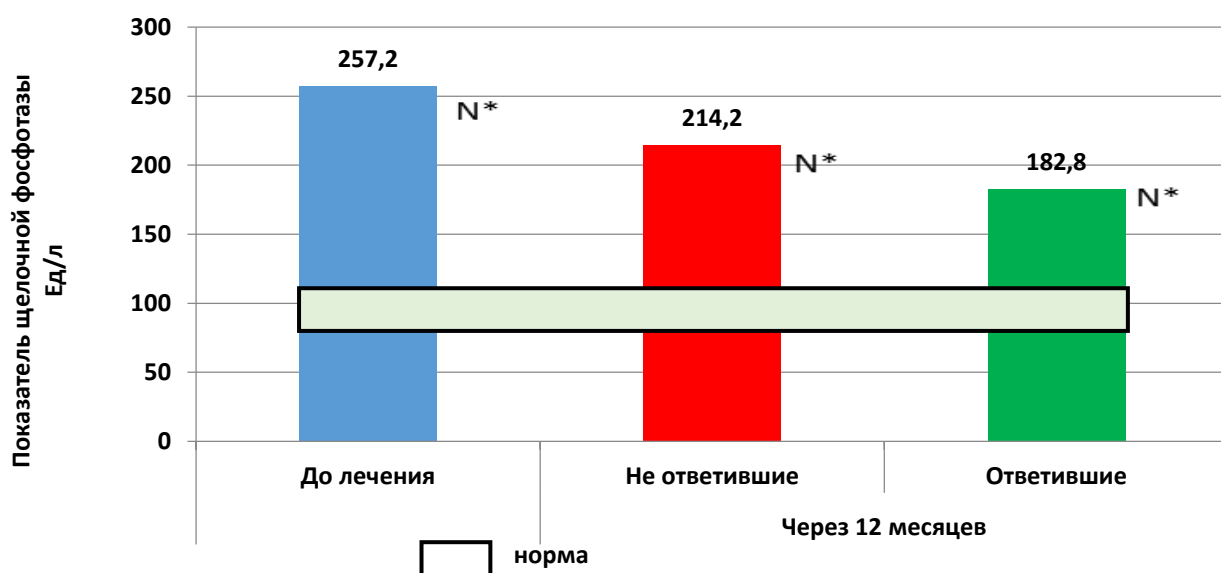


Рисунок 47. Показатели щелочной фосфатазы при хроническом вирусном гепатите В у детей до и после лечения через 48 недель

Достоверное снижение щелочной фосфатазы от исходных значений имело место во всех группах детей. В группе, не ответившей на ПВТ, повышенная активность щелочной фосфатазы сохранялась у 8 не ответивших больных (23,5%) и составляла  $257,2 \pm 6,9$  Ед/л, а у ответивших - у 3 (10,7%) -  $182,8 \pm 9,5$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 47).

Был проведен индивидуальный анализ снижения ВН при 2-вариантах терапии (Таблица 8).

Таблица 8 - Анализ динамики вирусной нагрузки при 2-х вариантах противовирусной терапии у детей с хроническим вирусным гепатитом В

Степень вирусной нагрузки ДНК HBV МЕ/мл	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)			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Высокая $10^{*7-8}$	34	26,9	9	14,5	6	9,4	<b>15</b>	<b>11,9</b>	>0,05	<b>p&lt;0,01</b>
Умеренная <sup>*5-6</sup>	65	51,6	25	40,3	27	42,2	<b>52</b>	<b>41,3</b>	>0,05	<b>p&lt;0,001</b>
Всего низкая <sup>*3-4</sup>	27	21,4	21	33,9	23	35,9	<b>44</b>	<b>34,9</b>	>0,05	<b>p&lt;0,02</b>
Отрицат.	-	-	7	11,3	8	12,5	<b>15</b>	<b>11,9</b>	>0,05	<b>p&lt;0,001</b>
Итого	126	100	62	100	64	100	<b>126</b>	<b>100</b>	-	-

Как показано в Таблице 8, не выявлено достоверной разницы в уровне ВН между группами больных, получавших только монотерапию ИФН и комбинированную терапию ИФН+ Ламивудин. Поэтому эти две группы были объединены для оценки динамики ВН до и после лечения. Показано, что при анализе вирусной нагрузки в обеих группах до и после противовирусной терапии, в два раза уменьшилось количество больных с высокой ВН 34 (26,9%) против 15 (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.

Было отмечено, что на фоне ПВТ, особенно в начале лечения, у детей отмечались нежелательные явления (Рисунок 48).

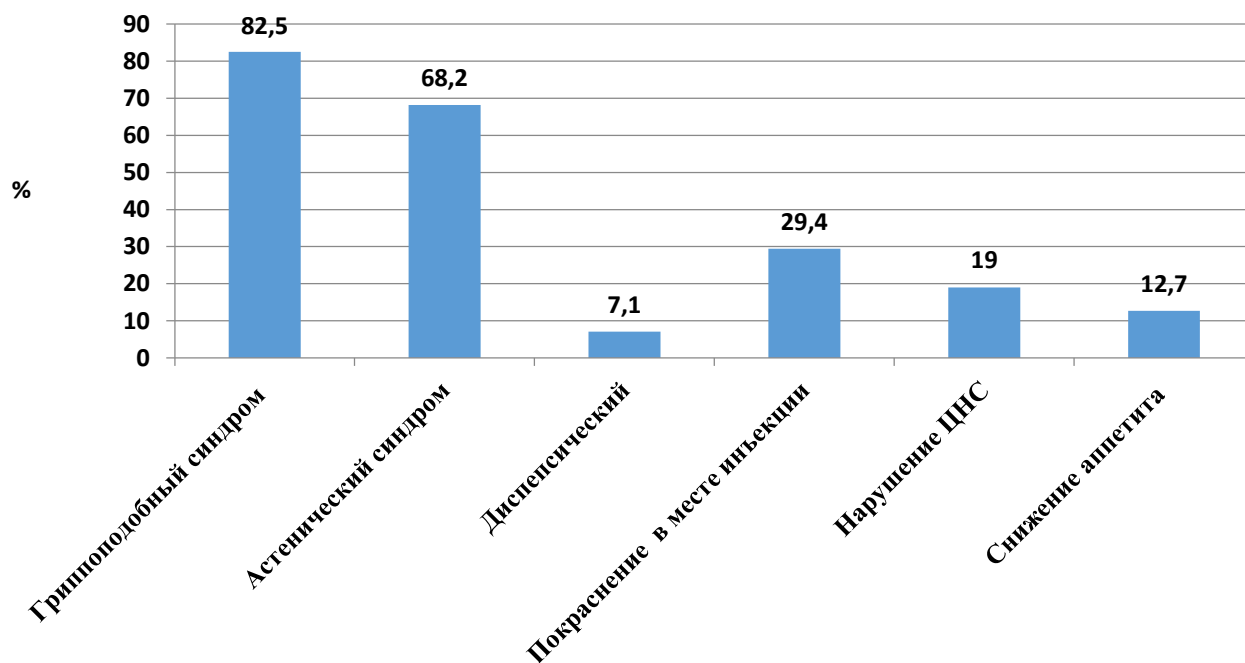


Рисунок 48. Частота возникновения нежелательных явлений на фоне противовирусной терапии у детей с хроническим вирусным гепатитом В

У большинства детей интерферонотерапия сопровождалась развитием нежелательных явлений, чаще всего гриппоподобного – 82,5%, астенического – 68,2% синдромов, которые купировались и не препятствовали дальнейшему лечению. По поводу лихорадки эффективными средствами оказались НПВС, что позволило продолжить ПВТ. Также отмечались: сухость, зуд, покраснение в месте инъекций, тошнота, рвота, диарея – как нежелательные явления. Все нежелательные явления купировались и не препятствовали дальнейшему лечению. Из-за побочных эффектов терапию не отменяли. В основном всем пациентам проводили дезинтоксикационную терапию. Все больные завершили курс.

Побочные явления были одинаковы в группе монотерапии и при комбинированной терапии.

Кроме этиотропной противовирусной терапии, дети получали адьювантное лечение, включающее диету (стол №5), витаминотерапию (аевит, аскорбиновую кислоту), гепатопротекторы (урсосан), симптоматическую терапию (желчегонные препараты – холосас, холагол и др.)

### ***Клинический пример №1***

*Больная К., 11 лет в 2012г. обратилась к участковому педиатру с жалобами на тошноту, боль в животе. При сдаче анализов обнаружено повышение биохимических показателей. Были выявлены следующие серологические маркеры: HBsAg+, HBeAg(-), а-HBe+, аHB-cor+. Больная была направлена на госпитализацию в ДГКБ №2 им. Н.А. Семашко.*

*Первично больная была госпитализирована 12.03.2012г. в детское инфекционное отделение городской клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко с диагнозом «Хронический вирусный гепатит В, HBeAg(+), умеренная биохимическая активность, умеренная вирусная нагрузка».*

*Ранний анамнез без особенностей. Перенесенные заболевания: ОРВИ редко, ветряная оспа. Аллергия не выявлена. Кровь не переливали.*

*Объективно: при поступлении состояние средней тяжести, жалобы на тошноту, боль в животе. Кожные покровы, видимые слизистые – нормальной окраски. По органам – без особенностей. Нижний край печени плотно-эластичной консистенции, выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Моча и стул – не изменены.*

*Эпидемиологический анамнез: В 2010 году находилась на лечении в хирургическом отделении ММУ ГДКБ№1, где была проведена операция по поводу аппендицита.*

*Обследование: Общий анализ крови – в пределах нормы. Биохимический анализ: – АлАТ - 47,9Ед/л, АсАТ – 39,6 Ед/л, Щелочная фосфатаза – 215 Ед., остальные показатели в пределах нормы.*

*УЗИ органов брюшной полости 15.03.2012г. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0 см. Структура и эхогенность без особенностей. Внутривенные сосуды и протоки не расширены. Воротная вена 13 мм. Желчный пузырь неправильной формы. Селезенка без особенностей. В области ворот печени лимфоузлы не лоцируются. По данным ЭГДС поверхностный гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс.*

*Методом ПЦР - ДНК HBV  $1,7 \times 10^6$  МЕ/мл.*

*Выявлены следующие серологические маркеры: HBsAg+, аHBeAg+, аHBc+.*

*Поставлен диагноз: Хронический вирусный гепатит В, HBeAg(+), умеренная биохимическая активность, умеренная вирусная нагрузка.*

*Была назначена терапия: стол №5, стандартный Интерферон альфа-2b в дозировке по 3 млн МЕ 1 раз в сутки 3 раза в неделю в/м + Ламивудин 3мг/кг 1 раз/сут. в течение 24 недель; базисная терапия: per os: аевит, аскорбиновая кислота; гепатопротекторы – Урсосан, Гептрал, желчегонное средство – Репешок обыкновенный. ПВТ была продолжена после выписки курсом до 24 недель.*

*В процессе лечения на 4 и 12 неделе определяли вирусологический ответ, который был положительным.*

*Наблюдение и обследование через 24 недели показало, что состояние больной улучшилось и больная продолжила лечение с 18.09.2012г. с диагнозом «Хронический вирусный гепатит В, HBeAg(+), умеренная биохимическая активность, умеренная вирусная нагрузка».*

*При обследовании – жалоб нет.*

*Объективно: состояние средней тяжести. Кожа, слизистые, скелеры-обычной окраски. Печень - плотно-эластичной консистенции. Селезенка не пальпируется. Стул, моча – без патологических изменений.*

*Обследование: ОАК – в пределах референсных значений. Биохимический анализ: – АлАТ - 34,1Ед/л, АсАТ – 31,7 Ед/л, Щелочная фосфатаза – 173 Ед., остальные показатели в пределах нормы. ДНК HBV  $4,3 \times 10^3$  МЕ/мл.*

*УЗИ органов брюшной полости 21.09.2012 г.: Патологии не выявлено.*

*Терапия была продолжена еще в течение 24 недель.*

*Через 48 недель состояние больной улучшилось. Биохимические показатели в норме. ДНК HBV отр.*

*Пациентка находилась на постоянном диспансерном наблюдении. Последний осмотр в августе 2021 года. Прошла обследование в поликлинике, были сданы анализы. Биохимический анализ: – АлАТ – 34,1Ед/л, АсАТ – 25,3 Ед/л, щелочная фосфатаза – 126 ед., остальные показатели в пределах нормы, ДНК HBV -  $1,5 \times 10^3$ .*

*Заключение: Хронический вирусный гепатит В HBeAg (-), минимальная биохимическая и минимальная вирусная нагрузка, длительность заболевания 9 лет:*

Таким образом, ребенок 11 лет с диагнозом: Хронический вирусный гепатит В HBeAg(+), умеренная биохимическая активность, умеренная вирусная нагрузка был пролечен стандартным Интерфероном альфа-2b в дозировке по 3 млн МЕ 1 раз в сутки 3 раза в неделю в/м + Ламивудин 3мг/кг 1 раз/сут. в течение 48 недель с положительным результатом – получен биохимический и устойчивый вирусологический ответы: ДНК ВГВ – не определялась. Ребенок



оставался на диспансерном наблюдении в течение 9 лет. При обследовании в катамнезе биохимические показатели в норме, но стала определяться ДНК вируса гепатита В в низкой концентрации, произошла сероконверсии HBeAg на anti-HBe. Эти данные свидетельствуют о том, что активная фаза хронического вирусного гепатита В перешла в неактивную фазу. Учитывая выявление ДНК вируса гепатита В, хотя и в низкой концентрации, необходимо продолжить наблюдение за пациентом в катамнезе.

## 5.2. Особенности иммунного статуса и цитокиновой системы у детей с хроническим вирусным гепатитом В

Иммунная система при вирусном гепатите В играет немаловажную роль, так как ее нарушение происходит уже в начале заболевания. Было проведено исследование состояния иммунной системы у 43 больных с ХГВ.

Проведен анализ иммунологических показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета до начала противовирусной терапии.

Результаты показателей клеточного звена иммунитета детей, больных ХГВ представлены в Таблице 9.

Таблица 9 - Показатели клеточного иммунитета у детей

Показатели %	Контрольная группа n=30	Дети с ХГВ n=43	p
CD 3+	63,1±3,2	49,5±5,1	p=0.027
CD 4+	41,6±1,7	32,5±4,1	p=0.044
CD 8+	24,2±0,9	20,3±1,7	p=0.047
CD 4+/CD8+	1,82±0,05	1,6±0,09	p=0.036
CD 16+	9,1±0,2	7,6±0,7	p=0.043
HLA-DR	23,2±0,09	20,7±1,2	p=0.041

P- достоверность, вычисленная по Стьюденту

В ходе анализа показателей Т-клеточного иммунитета отмечается достоверное снижение CD3-общего популяционного маркера Т-лимфоцитов у больных детей с ХГВ по сравнению с контрольной группой (49,5±5,1% против 63,1±3,2%, p<0,05). Также значимо снижены показатели Т-хелперов (CD4+) и цитотоксических лимфоцитов (CD8+) в среднем составили 32,5±4,1% и 20,3±1,7%, соответственно (p<0,05). Полученные результаты указывают на неадекватный Т-клеточный пролиферативный ответ при ХГВ у детей. Выявлен выраженный иммунодефицит с достоверным снижением индекса иммунной регуляции ИРИ (CD4+/CD8+) до 1,6±0,09 (при усл. норме - 1,82±0,05) что свидетельствует о возрастании активности хронического вирусного гепатита из-за угнетения Th-1 типа иммунного ответа и переключения на Th-2 тип

иммунного реагирования с преобладанием ЦТЛ и/или, а повышенной функциональной активности НКТ-клеток и ЦТЛ. Полученные данные совпадают с результатами многих исследователей [143, 206, 406].

На момент начала противовирусной терапии у детей с ХГВ наблюдалось значимое снижение показателей врожденного звена иммунитета – нормальных киллеров (CD16+) и зрелых активированных Т-лимфоцитов (HLA-DR) – одного из антигенов МНС класса II (major histocompatibility complex - главный комплекс гистосовместимости), участвующих в презентации потенциально чужеродных антигенов. Полученные результаты иммунофенотипирования подтверждают нарушение формирования адекватного иммунного ответа. Значимое уменьшение показателя CD16 ( $7,6 \pm 0,7\%$  против  $9,1 \pm 0,2\%$  -  $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями контрольной группы указывает на дефицит количества нормальных киллеров, так и снижение функциональной активности ЕК-Т лимфоцитов по сравнению с контрольной группой ( $20,7 \pm 1,2\%$  против  $23,2 \pm 0,09\%$  контрольной группы, при  $p < 0,05$ ). Такой иммунодефицит Т-клеточного звена с нарушением антиген-процентирующей функции Т-лимфоцитов, ЕК сопровождается при ХГВ у детей и снижением количества В-лимфоцитов, что свидетельствует о слабой способности В-лимфоцитов к активации гуморального звена иммунитета и выработке специфических иммуноглобулинов на антигены вируса гепатита В.

Анализ иммунного статуса в последующем показал значимые различия по некоторым показателям клеточного иммунитета у детей с ХГВ, ответивших и не ответивших на терапию, которые представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Показатели исходного иммунного статуса в зависимости от ответа на противовирусную терапию

Показатель и %	контроль н. группа n=30 I	больные ХГВ n=43		P I- II	P I- III	P II- III
		Ответив на ПВТ n=20 II	Не ответив на ПВТ n= 23 III			
CD 3+	63,1±3,2	54,5±2,4	42,6±3,3	<b>p=0.037</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>p=0.034</b>
CD 4+	41,6±1,8	34,7±2,9	25,0±2,8	<b>p=0.049</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>p=0.025</b>
CD 8+	24,2±1,3	21,2±1,7	16,5±1,4	>0,05	<b>&lt;0,001</b>	<b>p=0.039</b>
CD4+/CD8 +	1,72±0,09	1,64±0,1	1,51±0,1 4	>0,05	>0,05	p>0,05
CD 16+	9,1±1,1	7,5±1,3	4,8±0,09	>0,05	<b>&lt;0,001</b>	<b>p=0.045</b>
HLA-DR	23,2±0,09	21,5±0,8	18,3±0,6	<b>p=0.04</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,02</b>

Примечание: P- достоверность, вычисленная по Стьюденту между группами сравнения

P I- II при сравнении контроля и ответившими на терапии,

PI- III- контроля и не ответившие,

P II- III -достоверность между группами ответивших и не ответивших на ПВТ

Все исходные показатели иммунитета у не ответивших и ответивших на терапию имели отклонения от нормы. Показатель CD3+ как у ответивших (54,5±2,4%), так и у не ответивших 42,6±3,3% в последующем на терапию был достоверно ниже нормы (63,1±3,2%- p<0,001). Показатели клеточного звена CD3+ у ответивших были достоверно выше, чем у не ответивших (p<0,05), что указывает на более глубокий Т-клеточный дефицит в группе не ответивших. Повышение уровня общих (CD3+) и количества зрелых активированных Т-лимфоцитов наблюдалось у ответивших.

Показатель CD4+ отмечался достоверно ниже нормы 41,6±1,8% у ответивших 34,7±2,9% (p<0,05) и у не ответивших 25,0±2,8% (p<0,001). Также данный показатель был ниже у больных, не ответивших, чем у ответивших на терапию (p<0,05), что указывает на дефицит Т-хелперов и переключение на Т-2 иммунный тип реагирования у детей, не ответивших на ПВТ. Показатели активации ЦТЛ и ЕК у всех детей с ХГВ были достоверно ниже нормы

наблюдался CD8+ по сравнению с контрольной группой ( $24,2\pm 1,3\%$ ), у не ответивших ( $16,5\pm 1,4\%$  -  $p<0,05$ ) и у ответивших ( $21,2\pm 1,7\%$  -  $p<0,05$ ). Снижение субпопуляций CD8+ у ответивших относительно контрольной группы говорит, что для элиминации вируса ответ цитотоксических Т-лимфоцитов недостаточен, как и значимое снижение показателей HLA-DR у не ответивших по сравнению с ответившими ( $p<0,02$ ). Выявлено, что показатели CD16+ достоверно выше у ответивших на ПВТ ( $7,5\pm 1,3\%$ ), чем у не ответивших  $4,8\pm 0,09\%$  ( $p<0,05$ ).

Более высокие показатели Т-лимфоцитов, адекватная активация ЦТЛ сопровождалось повышением количества ЕК и адекватной активации ЕК-Т-лимфоцитов у ответивших на ПВТ детей по сравнению с не ответившими на терапию больными детьми с ХГВ. При достоверной разнице показателей иммунного статуса у ответивших, отмечено, что показатели клеточного иммунитета были значимо ниже нормы.

Анализ содержания иммуноглобулинов свидетельствует об активном участии В-лимфоцитов, хотя и недостаточно эффективном, в противовирусном иммунитете.

При ХГВ у детей наблюдается увеличение иммуноглобулинов в сыворотке крови (Таблица 11).

Таблица 11 - Показатели иммуноглобулинов у детей с хроническим вирусным гепатитом В

Показатели г/л	Контрольная группа n=30	Дети с ХГВ n=43	p
Ig A	$1,37\pm 0,05$	$1,58\pm 0,09$	<b>p=0.044</b>
Ig G	$9,8\pm 0,76$	$14,2\pm 1,95$	<b>p=0.039</b>
Ig M	$0,94\pm 0,15$	$1,32\pm 0,1$	<b>p=0.039</b>

*Примечание: P- достоверность, вычисленная по Стьюденту между группами сравнения*

В основной группе был повышен IgA до  $1,58\pm 0,09$ г/л по сравнению с контрольной группой ( $1,37\pm 0,05$ г/л.,  $p<0,05$ ). Наблюдалась тенденция к повышению содержания IgG  $14,2\pm 1,83$ г/л против  $9,8\pm 0,76$  г/л ( $p<0,05$ ), что

обусловлено длительным персистированием вируса гепатита В в организме. Повышенное содержание уровня IgM до  $1,32 \pm 0,1$  г/л у больных ХГВ против  $0,94 \pm 0,15$  г/л ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе указывает на активность инфекционного процесса.

Анализ показателей иммуноглобулинов у детей с ХГВ в зависимости от эффекта терапии позволил изучить показатели у ответивших и не ответивших в последующем на терапию (Таблица 12).

Таблица 12 - Показатели исходного гуморального звена иммунитета у детей с с хроническим вирусным гепатитом В в зависимости от ответа на противовирусную терапию

Показатели г/л	Контрольная группа n=30 I	Количество больных ХГВ n=43		P I- II	P I-III	P II-III
		Ответив. на ПВТ n= 20 II	Не ответив. на ПВТ n=23 III			
Ig A	$1,37 \pm 0,05$	$1,45 \pm 0,06$	$1,62 \pm 0,09$	$p > 0,05$	$p < 0,02$	$p > 0,05$
Ig M	$0,94 \pm 0,09$	$1,18 \pm 0,07$	$1,43 \pm 0,1$	$p = 0,04$	$p < 0,02$	$p = 0,04$ 7
Ig G	$9,8 \pm 0,76$	$11,7 \pm 0,9$	$15,3 \pm 1,5$	$p = 0,03$ 5	$p < 0,01$	$p = 0,04$ 6

*Примечание: P- достоверность, вычисленная по Стьюденту между группами сравнения;*

*P I - II при сравнении данных в контрольной группе и ответившими на терапию;*

*PI - III - сравнение показателей в контроле и не ответивших;*

*P II- III - достоверность между группами ответивших и не ответивших на ПВТ*

Из Таблицы 12 следует, что исходный показатель IgA по сравнению с контрольной группой  $1,37 \pm 0,05$  г/л был достоверно ниже, чем у не ответивших после проведения ПВТ  $1,62 \pm 0,09$  г/л ( $p < 0,02$ ). У не ответивших после проведения ПВТ IgA выше, чем у ответивших и достоверно выше по сравнению с данными в контрольной группе. Все исходные показатели иммуноглобулинов в группе не ответивших впоследствии на терапию были достоверно выше, чем у ответивших: IgA- $1,62 \pm 0,09$  г/л. ( $p < 0,02$ ), IgM -

1,43±0,1г/л ( $p<0,05$ ), IgG- 15,3±1,5г/л ( $p<0,01$ ), против 1,37±0,05г/л, 1,18±0,07г/л, 11,7±0,9г/л, соответственно. Достоверное повышение всех иммуноглобулинов у ответивших по сравнению с не ответившими характеризуется сдвигом соотношения Th1/Th2 в сторону Th1. Показатель IgG наблюдался достоверно выше контрольной группы 9,8±0,76г/л как у не ответивших 15,3±1,8г/л ( $p<0,01$ ), так и у ответивших 11,7±0,9 г/л ( $p<0,05$ ).

Нарушения в гуморальном звене отмечаются у всех больных, как у ответивших, так и у не ответивших на ПВТ при ХГВ, но максимально выражены отклонения в группе не ответивших по сравнению с показателями группы контроля.

Таким образом, выявленное снижение количества CD3+, CD4+, CD8+ и иммунорегуляторного (ИРИ) индекса свидетельствует о дефектах Т-клеточного звена иммунитета. Т-клеточный иммунный ответ при значимом отклонении от нормы имел достоверно более высокие показатели CD4+, CD8+ у ответивших больных хроническим вирусным гепатитом В детей на противовирусную терапию по сравнению с не ответившими.

Нами было изучено состояние цитокинового профиля у детей с хроническим вирусным гепатитом В (Таблица 13).

Таблица 13 - Цитокиновый профиль при хроническом вирусном гепатите В у детей

Цитокины пг/мл	Контрольная группа n=30	Показатели n=43	p
ИЛ-1	6,3±0,9	9,7±1,4	p=0.045
ИЛ-4	7,2±2,6	24,8±7,9	p=0.038
ИЛ-6	5,8±2,4	28,2±8,9	p<0,02
ИФН-γ	3,7±0,2	2,4±0,6	p=0.043
ФНО-α	0,9±0,1	4,6 ±1,7	p=0.033

*Примечание: P- достоверность при сравнении с показателями контрольной группы*

Выявлено (Таблица 13) дисбаланс цитокинового профиля у детей с ХГВ, что определяет выраженность воспалительной реакции. Установлено статистически ( $p < 0,001$ ) повышение уровней ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  до  $4,6 \pm 1,7$  пг/мл и  $9,7 \pm 1,4$  пг/мл, соответственно, что отражает протекание воспалительного процесса и гиперактивацию макрофагов. Превышение уровней ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  предполагает дисбаланс Th1/Th2. Они играют одну из главных ролей в фиброгенезе печени. Обнаружено статистически достоверное повышение концентрации ИЛ-4 до  $24,8 \pm 7,9$  пг/мл относительно контрольной группы  $7,2 \pm 2,6$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует об иммунном ответе по Th2-типу, указывающий на повышенную активацию гуморально звена иммунитета.

Уровень Ил-6 составил  $28,2 \pm 8,9$  пг/мл, что было достоверно выше показателя в контрольной группе -  $5,8 \pm 2,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Выявленный дисбаланс в цитокиновой системе указывает на иммунопатологические нарушения в дифференцировке Т-хелперов и развитие иммуносупрессии. Подобное состояние инициирует поликлональную реакцию Т-лимфоцитов, усугубляет дисбаланс в цитокиновой системе с нарастанием угнетения ИФН-статуса. Выявленное снижение ИФН- $\gamma$  до  $2,4 \pm 0,6$  пг/мл по сравнению с контрольной группой  $0,9 \pm 0,1$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) указывает на недостаточный защитный противовирусный иммунный ответ. Т-лимфоциты активно участвуют в секреции ИФН- $\gamma$ . Сниженные показатели Т-лимфоцитов, ЕК, ЦТЛ характеризуется низким уровнем активности продукции интерферонов.

Для определения дефектов адаптивного иммунного реагирования у детей с ХГВ после проведения противовирусной терапии проанализировано состояние цитокинового профиля детей с ХГВ в зависимости от ответа на лечение (Таблица 14).

Таблица 14 - Состояние цитокиновой системы у детей с хроническим вирусным гепатитом В в зависимости от ответа на лечение

Цитокины пг/мл	Контрольная группа n=30	Больные ХГВ n=43		Р I- II	Р I-III	Р II-III
		Ответив. на ПВТ n= 20	Не ответив. на ПВТ			



		II	n= 23 III			
ИЛ-4	7,2±2,6	18,4±3,1	26,8±2,5	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,00</b> <b>1</b>	<b>p=0.04</b> <b>1</b>
ИЛ-1	6,3±1,2	10,9±1,9	17,8±2,7	p>0,05	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p=0.04</b> <b>3</b>
ИЛ-6	5,8±1,4	23,2±2,3	31,8±3,3	<b>p&lt;0,00</b> <b>1</b>	<b>p&lt;0,00</b> <b>1</b>	<b>p=0.03</b> <b>7</b>
ИФН-γ	3,9±0,25	2,9±0,4	1,6±0,5	<b>p&lt;0,04</b>	<b>p=0.00</b> <b>1</b>	<b>p=0.04</b> <b>9</b>
ФНО-α	3,7±1,1	11,2±1,7	18,1±2,7	<b>p&lt;0,00</b> <b>1</b>	<b>p&lt;0,00</b> <b>1</b>	<b>p=0.03</b> <b>7</b>

*Примечание: P- достоверность, вычисленная по Стьюденту между группами сравнения; P I- II при сравнении контроля и ответившими на терапию; P I- III- контроля и не ответивших; P II- III -достоверность между группами ответивших и не ответивших на ПВТ.*

Исследуемые цитокины, кроме ИФН-гамма, были достоверно выше показателей в контрольной группе. Уровень ИЛ-4 значимо ниже в контрольной группе (7,2±2,6пг/мл) и достоверно выше, как у не ответивших (p<0,01), так и у ответивших (p<0,001). Показатель ИЛ-4 при сравнительном анализе в группах в зависимости от эффективности ПВТ достоверно выше у не ответивших (26,8±2,5пг/мл – p=0,04), чем у ответивших 18,4±3,1пг/мл (p<0,01). Показатель ИЛ-1 достоверно превышал показателя контрольной группы (6,3±1,26пг/мл) у не ответивших (17,8±2,76пг/мл - p<0,001) и ответивших (10,9±1,96пг/мл - p<0,001). В группе не ответивших ИЛ-1 был значимо выше, чем у ответивших (p<0,05).

Отмечается достоверное повышение показателя ИЛ-6 по сравнению с контрольной группой (5,8±1,4пг/мл) у не ответивших (31,8±3,3пг/мл - p<0,001) и ответивших на ПВТ (23,2±2,3пг/мл - p<0,001) также, как и ФНО-α контрольной группы (3,7±1,1пг/мл) достоверно выше у не ответивших – (18,1±2,7пг/мл - p<0,001) и у ответивших (11,2±1,7пг/мл - p<0,001).

Отмечалось снижение ИФН-γ ниже контрольной группы (3,9±0,25пг/мл) у всех больных ХГВ, как у ответивших (2,9±0,4пг/мл), так и у не ответивших (1,6±0,5 пг/мл). Наблюдается тенденция к повышению выработки ИФН-γ, как и

повышение уровня CD16+ у ответивших на терапию. Исследование убедительно показывает угнетение интерфероновой системы и нарушение противовирусного реагирования. Показатель ИЛ-6 был достоверно выше у не ответивших ( $31,8 \pm 3,3$  пг/мл -  $p < 0,001$ ) по сравнению с данными как в группе ответивших ( $23,2 \pm 2,3$  пг/мл -  $p < 0,001$ ), так и в контрольной группе ( $5,8 \pm 1,4$  пг/мл).

**Таким образом,** в нашем исследовании при хроническом вирусном гепатите В повышение концентрации ИЛ-4 и снижение ИФН- $\gamma$  свидетельствует о Th2-типе иммунного ответа. Обнаруженные изменения можно расценивать как проявление несостоятельности функционирования цитотоксических лимфоцитов при нарушении соотношения Th1- и Th2-лимфоцитов в пользу Th2, что сопровождается активацией продукции ФНО- $\alpha$  макрофагами и повышением уровня апоптоза, что отражает наличие персистирующего воспалительного процесса и является патогенетическим признаком неадекватности функционирования иммунной системы при ХГВ.

### **5.3. Анализ клинико-лабораторных показателей в катмнезе у детей с хроническим вирусным гепатитом В**

В 2021 г. в катмнезе обследовано 56 больных в возрасте от 14 до 25 лет с хроническим вирусным гепатитом В, средний возраст  $21,0 \pm 3,1$  лет. Давность наблюдения пациентов составила 3-18 лет с момента начала заболевания ( $15,7 \pm 4,3$  лет). Пациенты закончили лечение 2012-2014 гг.

До начала проведения терапии под наблюдением было 126 детей, в катмнезе - 56 больных. Были рассмотрены клинические симптомы у больных ХВГ В после окончания терапии и в катмнезе (Таблица 15).

При положительной ДНК ВГВ и отсутствии вирусологического ответа (ВО) слабость, утомляемость в катмнезе достоверно снизилась до 7,8% (4 чел.) против 26,1% (29 чел.) после окончания лечения ( $p < 0,05$ ). После окончания лечения при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО слабость, утомляемость достоверно снизилась до 6,7% (1 чел.) против 26,1% (29 чел.) при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,05$ ). В катмнезе при

отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО слабость, утомляемость в достоверно купировалась у всех пациентов (5 чел.) против 26,1% (29 чел.) при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,02$ ) после проведения лечения.

При положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО головная боль в катамнезе достоверно купировалась у всех больных (51 чел.) против 15,3% (17 чел.) после окончания лечения ( $p < 0,05$ ) при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО. После окончания лечения при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО головная боль достоверно купировалась у всех больных (15 чел.) против 15,3% (17 чел.) при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,05$ ). В катамнезе при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО головная боль достоверно купировалась у всех пациентов (5 чел.) против 15,3% (17 чел.) при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,005$ ).

При положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО тошнота, горечь во рту после лечения наблюдалась у 16,2% (18 чел.), в катамнезе купировалась ( $p < 0,005$ ). При отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО после лечения тошнота, горечь во рту наблюдалась у 13,3% (2 чел.), в катамнезе при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО данный симптом купировался ( $p < 0,02$ ).

При положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО боли в животе в катамнезе достоверно снизилась до 3,9% (2 чел.) против 18,9% (21 чел.) после окончания лечения ( $p < 0,05$ ). В катамнезе при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО боли в животе достоверно купировалась у всех пациентов (5 чел.) против 18,9% (21 чел.) после окончания лечения при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,05$ ).

При положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО бледность до лечения отмечалась у 5,4% (6 чел.), в катамнезе данный симптом достоверно купировался ( $p < 0,01$ ).

При положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО кожные телеангиоэктазии до лечения наблюдались у 3,6% (4 чел.), в катамнезе данный симптом достоверно купировался ( $p < 0,05$ ).

При положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО желтуха отмечалась у 6,3% (7 чел.) до лечения, в катамнезе такие больные достоверно не регистрировались ( $p < 0,05$ ).

При положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО увеличение печени (1-3 см) в катамнезе достоверно купировалась у всех больных (51 чел.) против 36,9% (41 чел.) после окончания лечения ( $p < 0,05$ ). В катамнезе при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО увеличение печени (1-3 см) достоверно купировалась у всех пациентов (5 чел.) против 36,9% (41 чел.) при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО после окончания лечения ( $p < 0,04$ ). При отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО увеличение печени достоверно купировалась у всех больных в катамнезе (5 чел.), против окончания лечения 13,3% (2 чел.) -  $p < 0,02$ .

Таблица 15 - Клинические симптомы больных хроническим вирусным гепатитом В после окончания проведения противовирусной терапии и в катамнезе

Клинические симптомы	После окончания лечения n=126				В катамнезе n=56				Достоверности						
	ДНК ВГВ (+) ВО отр. n=111 (I)		ДНК ВГВ (-) ВО пол. n=15 (II)		ДНК ВГВ (+) ВО отр. n=51 (III)		ДНК ВГВ (-) ВО пол. n=5 чел (IV)								
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	I-II	I-III	I-IV	II-III	II-IV	III-IV	
<b>Жалобы</b>															
Слабость, утомляемость	29	26,1	1	6,7	4	7,8	-	-	<b>p=0,046</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,02</b>	>0,05	>0,05	>0,05	
Головная боль	17	15,3	-	-	-	-	-	-	<b>&lt;0,005</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>&lt;0,05</b>	>0,05	>0,05	>0,05	
Снижение аппетита	14	12,6	1	6,7	-	-	-	-	>0,05	<b>p=0,000</b>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
Тошнота, горечь во рту	18	16,2	2	13,3	-	-	-	-	>0,05	<b>p=0,000</b>	>0,05	<b>p=0,011</b>	>0,05	>0,05	
Носовые кровотечения	7	6,3	-	-	2	3,9	-	-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
Боли в животе	21	18,9	3	20	2	3,9	-	-	>0,05	<b>&lt;0,05</b>	<b>p=0,049</b>	>0,05	>0,05	>0,05	
<b>Осмотр</b>															
Бледность	6	5,4	1	6,7	-	-	-	-	>0,05	<b>&lt;0,01</b>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
Кожные телеангиоэктазии	4	3,6	-	-	-	-	-	-	>0,05	<b>p=0,024</b>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Желтуха	7	6,3	-	-	-	-	-	-	>0,05	<b>&lt;0,05</b>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Увеличение печени:	41	36,9	2	13,3	-	-	-	-	<b>p=0,042</b>	<b>p=0,000</b>	<b>&lt;0,004</b>	<b>&lt;0,01</b>	>0,05	>0,05
- Увеличение печени (на 1-3см)	34	30,6	2	13,3	-	-	-	-	>0,05	<b>p=0,000</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>p=0,011</b>	>0,05	>0,05
- Увеличение печени (на 3-5см и больше)	7	6,3	-	-	-	-	-	-	>0,05	<b>&lt;0,005</b>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Увеличение селезенки	3	2,7	-	-	-	-	-	-	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Были рассмотрены биохимические показатели больных с ХГВ на фоне противовирусной терапии и в катамнезе с учетом вируса ДНК ВГВ (Таблица 16).

Показатель АлАТ при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО после проведения терапии ( $47,9 \pm 5,6$  Ед/л) достоверно превышал данный показатель группы здоровых детей ( $18,7 \pm 2,6$  Ед/л) -  $p < 0,001$ , а также - показатель АлАТ при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО в катамнезе ( $38,9 \pm 3,6$  Ед/л) -  $p < 0,001$ .

Показатель АсАТ при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО после проведения терапии ( $41,3 \pm 4,7$  Ед/л) достоверно превышал данный показатель группы здоровых детей ( $13,6 \pm 3,1$  Ед/л) -  $p < 0,001$ , при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО после проведения терапии  $30,8 \pm 6,7$  Ед/л также достоверно превышал данный показатель группы здоровых детей ( $p < 0,001$ ). Показатель АсАТ при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО в катамнезе ( $35,4 \pm 3,2$  Ед/л) достоверно превышал данный показатель группы здоровых детей ( $p < 0,001$ ).

В главе 5.1. в Таблице 8 показана одинаковая эффективность противовирусной терапии в 2-х группах, эти больные были объединены для оценки эффективности лечения в катамнезе.





В таблице 17 показано достоверное уменьшение вирусной нагрузки в катамнезе.

Таблица 17 - Динамика вирусной нагрузки у больных хроническим вирусным гепатитом В до, после противовирусной терапии и в катамнезе

Степень вирусной нагрузки ДНК HBV МЕ/мл	До лечения n=126 (I)		После лечения n=126 (II)		В катамнезе n=56 (III)		Р I-II	Р II-III	Р I-III
	n	%	n	%	n	%			
Высокая 10* <sup>7-8</sup>	34	26,9	15	11,9	10	17,8	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&gt;0,05</b>	<b>p&gt;0,05</b>
Достоверность высок.- умер ВН	<b>p&lt;0,001</b>		<b>p&lt;0,001</b>		p>0,05				
Умеренная* <sup>5-6</sup>	65	51,7	52	41,3	18	32,1	<b>p&gt;0,05</b>	<b>p&gt;0,05</b>	<b>p&gt;0,05</b>
Достоверность умер-низкая ВН	<b>p&lt;0,001</b>		p>0,05		p>0,05				
Низкая* <sup>3-4</sup>	27	21,4	44	34,9	23	41,1	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&gt;0,05</b>	<b>p&lt;0,01</b>
Достоверность Высок.-низкая ВН	p>0,05		<b>p&lt;0,001</b>		<b>p&lt;0,01</b>				
Отрицат. ДНК ВГВ	-	-	15	11,9	5	8,9	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&gt;0,05</b>	<b>p&lt;0,02</b>
Итого	126	100	126	100	56	100	-	-	-

На фоне лечения снизилось количество больных с высокой вирусной нагрузкой (26,9% против 11,9%; p<0,01). В катамнезе высокая ВН была зарегистрирована у 17,8% детей; p>0,05).

Удельный вес детей с умеренной ВН достоверно не различался во все периоды ПВТ и в катамнезе. Так, до лечения их было 51,7% (65 чел.), после проведения терапии и в катамнезе – 41,3% (52чел.) и 32,1% (18 чел.) соответственно (p>0,05).

Необходимо подчеркнуть, что после окончания терапии достоверно увеличилась доля больных с низкой ВН - 34,9% (44 чел.) против 21,4% (27чел.) до начала лечения (p<0,01), а в катамнезе до 41,1% (23 чел.), (p<0,01).

При сравнении выраженности ВН по периодам лечения выявлено, что до лечения (I период) чаще всего наблюдали умеренную ВН – 51,7% (65 чел.) по сравнению как с высокой ВН – 26,9% (34 чел.) ( $p < 0,001$ ), так и низкой ВН – 21,4% (27 чел.);  $p < 0,001$ . (Табл. 17 – по вертикали). После лечения (II период) уменьшилась доля детей с высокой ВН – 11,9% (15 чел.), что достоверно отличается от количества детей с умеренной ВН – 41,3% (52 чел.);  $p < 0,001$ , но увеличился удельный вес пациентов с низкой ВН – 34,9% (44 чел.);  $p < 0,001$ . Необходимо подчеркнуть, что в катамнезе максимальная доля детей с ХГВ зарегистрирована с низкой ВН – 41,1 % (23 чел. от 56 детей), явившихся через 48 недель);  $p < 0,01$ .

Важно отметить, что после окончания ПВТ ДНК HBV не стала определяться у 15 чел. из 126 (11,9%), а в катамнезе – у 5 из 56 чел. (8,9%);  $p < 0,01$ .

До лечения у 9 (60%) больных уровень АлАТ был выше нормы, после окончания ПВТ – только у 2 из 15 (13,3%), а в катамнезе – у 4-х (26,7%) - ( $p < 0,01$ ). Активность фермента не была связана с длительностью заболевания.

До проведения противовирусной терапии у 11 больных (73,3%) наблюдалась минимальная вирусная нагрузка - уровень ДНК HBV составил  $10^4$  МЕ/мл, у 2-х (13,3%) пациентов – умеренная вирусная нагрузка -  $10^5$  МЕ/мл, и только у 1 больного (6,7%) – высокая вирусная нагрузка -  $2,0 \times 10^6$ . В катамнезе у 5 (33,3%) пациентов ДНК HBV осталась отрицательной. У остальных 10 больных (66,7%) уровень ДНК HBV 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 половины больных она была в норме, у других 50% - незначительно повышена.

Нами была рассмотрена динамика HBeAg(+) и HBeAg(-) больных в катамнезе (Таблица 18).

Таблица 18 - Динамика HBeAg(+) у больных с хроническим вирусным гепатитом В в катамнезе

	До лечения n =126 (I)		После окончания лечения n =126 (II)		В катамнезе n =56 (III)		Р I-II	Р I-III	Р II-III
	n	%	n	%	%	%			
Позитивные HBeAg(+)	88	69,8	57	45,2	16	28,6	<0,001	<0,001	<0,03
Негативные HBeAg(-)	38	30,2	52	41,3	35	62,5	>0,05	<0,01	<0,001
Сероконверсия HBeAg(-)	-	-	17	13,5	5	8,9	p=0,001	p=0,001	>0,05

При наблюдении больных ХВГ В после окончания лечения в динамике было отмечено, что удельный вес HBeAg(+) больных уменьшился с 69,8% (88чел.) до 45,2% (57чел.) -  $p < 0,001$ . В катамнезе HBeAg(+) пациентов осталось 28,6% (16чел.) против 45,2% до лечения ( $< 0,03$ ). Количество HBeAg(-) больных в катамнезе увеличилось до 62,5% (35чел.) против 30,2% (52чел.) до лечения ( $< 0,001$ ) и после окончания лечения с 41,3 (35чел.) до 62,5% (35чел.) -  $< 0,001$ . В катамнезе сероконверсия по HBeAg была отмечена у 8,9% (5чел.) против 13,5% (17чел.) после окончания лечения –  $p < 0,001$ .

Необходимо подчеркнуть, что через 48 недель от начала противовирусной терапии выявлена авиремия в 11,9% случаев, а в катамнезе через 7 лет – в 8,9%.

### **Клинический пример №2**

*Больной С., 7 лет. В 2010 году был обследован для госпитализации в клинику офтальмологическую больницу имени Т.И. Ерошевского по поводу «Атеромы нижнего левого века». При сдаче анализов были выявлены следующие серологические маркеры: HBSAg+, aHBeAg+, aHBC+. Наблюдался в районной поликлинике. В сентябре 2010г. в районной поликлинике были сданы анализы, где было обнаружено изменение в биохимическом анализе крови (повышена активность АлАТ). Участковый педиатр направил на госпитализацию в детское инфекционное отделение городской клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко.*

Первично был госпитализирован 20.09.2010г. в детское инфекционное отделение городской клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко с диагнозом «Хронический вирусный гепатит В, HBeAg(-), умеренная биохимическая активность, минимальная вирусная нагрузка».

Анамнез без особенностей. Переливаний крови не было. Перенес редкие ОРВИ, ветряную оспу.

При поступлении состояние средней тяжести, жалобы отсутствовали. В сознании адекватен. Кожные покровы, слизистые, склеры обычной окраски. Нижний край печени плотно-эластичной консистенции, выступает на 1,0 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул окрашен, моча светлая.

Эпидемиологический анамнез: В 2005 году находился на лечении в хирургическом отделении ММУ ГДКБ№1, где была проведена операция по поводу пупочной грыжи.

Обследование: Общий анализ крови – в пределах нормы. Биохимический анализ: – АлАТ - 52 Ед/л, АсАТ – 47,3 Ед/л, щелочная фосфатаза – 178 ед., остальные показатели в пределах нормы, ДНК HBV  $2,7 \cdot 10^4$  МЕ/мл.

УЗИ органов брюшной полости от 23.09.2013г.: эхогенность повышена, звукопроводимость снижена, сосудистый рисунок обеднен, структура мелкозернистая, воротная вена диаметром 12мм, желчный пузырь неправильной формы, перегиб в желчном пузыре, каудовертикальный размер правой доли печени – 124мм. В области ворот печени не лоцируются лимфоузлы. Сопутствующие заболевания: поверхностный гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс (на основании эзофагогастродуоденоскопии).

Выявлены следующие серологические маркеры: HBsAg+, a-HBeAg+, a-HBc+. Методом ПЦР - ДНК HBV  $2,7 \cdot 10^4$  МЕ/мл.

Сопутствующие заболевания: нет.

Проводилась следующая терапия: в/м: назначался стандартный ИФН  $\alpha$ -2b в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 24 недель; базисная терапия: диета (стол №5), в/в капельно гептрал; per os: аевит, аскорбиновая кислота; желчегонное средство – холосас. Переносимость терапии была хорошей.

За этот период на 4-ой и 12-ой неделе проводилось исследование ПЦР. На 12 неделе ДНК ВГВ была +, произошло снижение уровня ДНК ВГВ на  $2 \log_{10}$  - ВН -  $1,9 \cdot 10^2$  МЕ/мл. Биохимические показатели – в норме.

Лечение было продолжено.

После окончания проведения терапии (48 недель) ДНК ВГВ не определялась, произошла нормализация биохимических показателей АлАТ – 25,9 Ед/л, АсАТ – 17,3 Ед/л, т.е. наблюдался ВО.

Через 24 недели после окончания терапии отмечался УВО и нормализацией биохимических показателей.

Данный пациент находился на постоянном диспансерном наблюдении. Последний осмотр в октябре 2021 года. Прошел обследование в поликлинике, были сданы анализы. Биохимический анализ: – АлАТ – 29 Ед/л, АсАТ – 19,3 Ед/л, щелочная фосфатаза – 98 ед., остальные показатели в пределах нормы, ДНК HBV- отр.; серологические маркеры: а-НВs+, а-НВе+, а-НВс+.

Заключение: По данным эпидемиологического анамнеза, длительность ХГВ составляет 11 лет (операция по поводу пупочной грыжи 2005г.). На данный момент не обнаружена ДНК HBV. Поставлен следующий диагноз: Хронический вирусный гепатит В, НВеAg(-), ДНК HBV не обнаружена.

### **Клинический пример №3**

Больной М., 5 лет, обратился к участковому педиатру в 2007 г. с жалобами на боль в животе. При сдаче анализов обнаружено повышение биохимических показателей. Были выявлены следующие серологические маркеры: НВsAg+, НВеAg-, а-НВс+. Больной был направлен на госпитализацию в ДГКБ №2 им. Н.А. Семашко.

Первично пациент госпитализирован 18.06.2007г. в детское инфекционное отделение городской клинической больницы №2 им. Н.А. Семашко с диагнозом «Хронический вирусный гепатит В, НВеAg(-) , минимальная биохимическая активность, минимальная вирусная нагрузка».

Из анамнеза жизни известно, что ребенок рос и развивался по возрасту, аллергии нет, болел ОРВИ (редко), перенес ветряную оспу.

Объективно: при поступлении состояние средней тяжести, боль в животе. В сознании адекватен. Кожные покровы, слизистые, склеры обычной окраски. Живот мягкий. Нижний край печени плотно-эластичной консистенции, выступает на 1,5 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул окрашен, моча светлая.

Эпидемиологический анамнез: стоит на диспансерном учете у гематолога с диагнозом «Железодефицитная анемия средней степени тяжести» с 2004г. В 2005г. было переливание крови.

Обследование: Общий анализ крови: уровень гемоглобина 110 г/л, содержание сывороточного железа – 12,5 мкмоль/л. Биохимический анализ: – АлАТ - 41,3Ед/л, АсАТ – 35,6 Ед/л, Щелочная фосфатаза – 167Ед., остальные показатели в пределах нормы.

УЗИ органов брюшной полости 21.06.2007г. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0см. Структура и эхогенность без особенностей.

*Внутрипеченочные сосуды и протоки не расширены. Воротная вена 12мм. Желчный пузырь – перегиб в желчном пузыре. Селезенка без особенностей. В области ворот печени не лоцируются лимфоузлы. По данным ЭГДС поверхностный гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс.*

*Методом ПЦР - ДНК HBV  $2,9 \times 10^4$  МЕ/мл.*

*Выявлены следующие серологические маркеры: HBsAg+, a-HBe+, a-HBc+.*

*Была назначена терапия: стол №5, стандартный Интерферон альфа-2b в дозировке по 3 млн МЕ 1 раз в сутки 3 раза в неделю в/м в течение 24 недель; базисная терапия: per os: аевит, аскорбиновая кислота; гепатопротекторы – Урсосан, Гентрал, желчегонное средство – Репешок обыкновенный. ПВТ была продолжена после выписки курсом до 24 недель.*

*В процессе лечения на 4 и 12 неделе определяли вирусологический ответ, который был положительным.*

*Наблюдение и обследование через 24 недели показало, что состояние больного улучшилось, но ранний вирусологический ответ получен не был: ДНК HBV  $4,7 \times 10^3$  МЕ/мл.*

*Больной был вновь госпитализирован с 07.04.2008 с диагнозом «Хронический вирусный гепатит В, умеренная биохимическая активность, умеренная вирусная нагрузка».*

*При повторном поступлении жалобы отсутствовали, состояние средней тяжести. Кожные покровы, слизистые и склеры обычной окраски. По органам – без особенностей. Печень - плотно-эластичной консистенции. Селезенка не пальпируется. Стул окрашен, моча светлая.*

*Обследование: Общий анализ крови – в пределах нормы. Биохимические показатели в норме. ДНК HBV  $4,3 \times 10^3$  МЕ/мл.*

*УЗИ органов брюшной полости 21.03.2012 г.: Патологии не выявлено.*

*Была назначена терапия: стол №5, стандартный Интерферон альфа-2b в дозировке по 3 млн МЕ 1 раз в сутки 3 раза в неделю в/м в течение 24 недель + Ламивудин 3мг/кг 1 раз/сут - 1 раз в неделю; базисная терапия: per os: аевит, аскорбиновая кислота; гепатопротекторы – Урсосан, Гентрал, желчегонное средство – Репешок обыкновенный. ПВТ была продолжена после выписки курсом до 24 недель.*

*Через 48 недель был получен ВО. ДНК HBV не обнаружена. Биохимические показатели в норме.*

*Данный больной находился на диспансерном наблюдении. Последний осмотр в ноябре 2021 года. Прошел обследование в поликлинике, были сданы анализы. Биохимические анализы – в норме: АлАТ - 21,2 Ед/л, АсАТ – 17,1Ед/л, ДНК HBV – не обнаружена.*

*Заключение: По данным эпидемиологического анамнеза ХГВ HBeAg+, длительность ХГВ 15 лет.*

*Диагноз: Хронический вирусный гепатит В, HBeAg (-), ДНК HBV – не обнаружена.*

Таким образом, в первом клиническом примере пациент с диагнозом: Хронический вирусный гепатит В HBeAg (+) получал противовирусную терапию в виде монотерапии стандартным интерфероном в течение 48 недель. После окончания терапии биохимические показатели нормализовались, ДНК ВГВ – не определялась, т.е. констатирован биохимический и вирусологический ответ. Второй пациент с диагнозом: Хронический вирусный гепатит В HBeAg(-) получал противовирусную терапию в виде монотерапии стандартным интерфероном в течение 24 недель. Однако в связи с отсутствием раннего вирусологического ответа, к лечению был добавлен аналог нуклеозида. После окончания терапии биохимические показатели нормализовались, ДНК ВГВ – не определялась, т.е. констатирован биохимический и вирусологический ответ. Оба пациента наблюдались в катамнезе. У обоих констатирована авиремия через 11 и 15 лет, соответственно. Следовательно, монотерапия стандартным интерфероном была по эффективности аналогична комбинированной терапии (стандартный интерферон+аналог нуклеозида).

**Подводя итоги главы,** можно констатировать, что частота основных клинических симптомов – слабость, снижение аппетита, головная боль, боли в животе и др. - после окончания терапии была достоверно меньше у ответивших на лечение пациентов, чем у не ответивших. Кроме того, у ответивших на ПВТ, активность АЛТ на фоне как монотерапии ИФН, так и комбинированной терапии – ИФН+ ламивудин, нормализовалась уже через 1 месяц после начала лечения, а у не ответивших на терапию, оставалась выше нормы в течение всего периода лечения. У больных 1 группы снижения ВН через 48 недель лечения достигли 45,2% пациентов, отрицательная ДНК HBV отмечалась у 11,3% больных.

У больных, получавших комбинированную терапию, снижение вирусологической нагрузки наблюдалось у 31 пациента (48,4%). Отрицательная ДНК HBV отмечалась у 8 больных (12,5%).

Таким образом, снижение ВН было одинаково в обеих группах больных 45,2% и 48,4% соответственно. ДНК HBV перестала определяться в 11,3% и 12,5% соответственно.

У большинства детей интерферонотерапия сопровождалась развитием нежелательных явлений, чаще всего гриппоподобного – 93,5%, астенического – 96,7% синдромов, которые купировались и не препятствовали дальнейшему лечению. Побочные явления регистрировали аналогично как в группе монотерапии, так и при комбинированной терапии.

Иммунный статус у больных детей с ХГВ имел выраженные достоверные отклонения от референсных значений по показателям врожденного и адаптивного иммунитета. У детей с ХГВ выявлены изменения в клеточном звене иммунитета, связанные с функциональными нарушениями Т-хелперов и ЦТЛ с изменением количественного содержания, так и механизмов активации иммунных клеток, повышением продукции общих иммуноглобулинов. Изменения в иммунном статусе у ответивших на терапию и не ответивших связаны с выраженностью нарушений как адаптивного иммунитета, так и клеточного иммунного реагирования, сопровождающееся смещением иммунного ответа с Th1-типа на Th2-тип реагирования, что усугубляет дисбаланс и снижает активность иммунной системы у не ответивших. Увеличение уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови у детей с ХГВ свидетельствуют об активации гуморального звена иммунной системы на фоне хронической вирусной инфекции и характерно для активного инфекционного процесса.

У детей отмечалось значимое повышение уровней ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , при достоверном снижении уровня ИФН- $\gamma$ , что свидетельствует о дисбалансе цитокинового профиля. Показано, что уровни основных ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6 были достоверно ниже у не ответивших, чем у ответивших.



Выявлено значимо высокие показатели ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  в группе у не ответивших на противовирусную терапию, в то время как уровень ИФН- $\gamma$  оставался достоверно пониженным. При положительном ответе на лечение, активность всех цитокинов значимо ниже, чем у не ответивших детей на ПВТ при ХГВ, а при этом уровень ИФН- $\gamma$  был ниже нормальных значений в обеих группах, но был достоверно выше у ответивших при сравнении с не ответившими.

Длительность наблюдения пациентов в катамнезе с момента начала заболевания составила  $15,7 \pm 4,3$  лет. Удельный вес клинических синдромов в катамнезе уменьшился по сравнению с пациентами до проведения терапии: астеновегетативный синдром - с 67,5% до 7,1% ( $p < 0,001$ ), диспепсический синдром - с 35,7% до 5,4% ( $p < 0,01$ ), болевой – 54,3% до 3,6% ( $p < 0,001$ ), гепатомегалия – с 65,1% до 8,9% ( $p < 0,001$ ).

При сравнении активности АлАТ до и после проведения терапии наблюдалось ее достоверное снижение с  $103,4 \pm 13,6$  Ед/л до  $45,6 \pm 4,7$  Ед/л ( $p < 0,001$ ). В катамнезе активность АлАТ нормализовалась - с  $103,4 \pm 13,6$  Ед/л до  $36,7 \pm 3,8$  Ед/л ( $p < 0,001$ ).

Активность АсАТ также уменьшилась: с исходных показателей  $81,7 \pm 20,8$  Ед/л до  $38,2 \pm 3,7$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) после проведения терапии и в катамнезе до нормальных показателей -  $34,6 \pm 3,2$  Ед/л ( $p < 0,05$ ).

При сравнении ВН до проведения и после проведения терапии, а также в катамнезе было отмечено, что более, чем в 2 раза снизилось количество больных с высокой вирусной нагрузкой после окончания лечения: было 34 чел. - стало 15 чел. (26,9% против 11,9%;  $p < 0,01$ ). В катамнезе уровни высокой и умеренной ВН уменьшились с 26,9% до 17,8% и с 51,7% до 32,1%, а низкая ВН стала выше с 21,4% до 41,1% по сравнению с таковой до лечения.

Был проведен индивидуальный анализ активности АлАТ и вирусной нагрузки у 15 пациентов, у которых ДНК вируса гепатита В перестала определяться после окончания противовирусной терапии. Установлено, что в катамнезе только у 5 человек (8,9%) от 56 чел. ДНК ВГВ не определялась, а у

остальных 10 человек вирус вновь появился, но вирусная нагрузка была минимальной –  $10^{2-3}$ .

При наблюдении больных ХГВ после окончания лечения в динамике было отмечено, что количество больных с HBeAg(+) уменьшилось с 69,8% (88чел.) до 45,2% (57 чел.) -  $p < 0,01$ ). В катамнезе HBeAg(+) остался у 28,6% (16 чел.) против 45,2 до лечения ( $< 0,03$ ). Наоборот, количество больных хроническим вирусным гепатитом В HBeAg (-) в катамнезе увеличилось до 62,5% (35 чел.) против 30,2% (52 чел.) до лечения ( $< 0,01$ ) и после окончания лечения с 41,3 (35 чел.) до 62,5% (35 чел.)  $p < 0,01$ . В катамнезе сероконверсия по HBeAg была отмечена у 8,9% (5 чел.) против 13,5% (17чел.) после окончания лечения –  $p < 0,01$ . Таким образом, наблюдение больных хроническим вирусным гепатитом В в катамнезе показало увеличение удельного веса больных с HBeAg (-) и незначительное уменьшение количества больных с авиремией.

## ГЛАВА 6. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

На III этапе работы было проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 401 ребенка с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) в репликативную фазу в возрасте от 3-х до 17 лет на базе детского инфекционного отделения ГKB №2 им. Н.А. Семашко г.о. Самара, которые не получали ранее противовирусную терапию (ПВТ). Из них 363 больных наблюдались и проходили лечение в период с 2008 по 2014 гг. и 38 больных обследовались в 2021г. до назначения препарата глекапревир/пибрентасвир (ГЛЕ/ПИБ) в ГБУЗ Самарской областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД.

Распределение детей с хроническим вирусным гепатитом С по возрасту и полу представлено в таблице 19.

Таблица 19 - Распределение исследуемых детей с хроническим вирусным гепатитом С по возрастным группам и полу

Возраст больных	ХГС n=401				Рм-д
	Мальчики n=264		Девочки n=137		
	Абс.	%	Абс.	%	
3-6 лет	32	12,1	15	10,9	p>0,05
7-10 лет	44	16,7	24	17,5	p>0,05
11-14 лет	74	28,0	41	29,9	p>0,05
15-17 лет	114	43,2	57	41,7	p>0,05
<b>Всего</b>	<b>264</b>	<b>65,8</b>	<b>137</b>	<b>34,2</b>	<b>p&lt;0,001</b>

Как видно из таблицы 19, по возрастным группам количество мальчиков и девочек было одинаково, но общее число мальчиков было в два раза больше, чем девочек (p<0,001).

Анализ амбулаторных карт, а также опрос родителей и детей позволили нам установить возможный путь инфицирования ХГС (Рисунок 49).

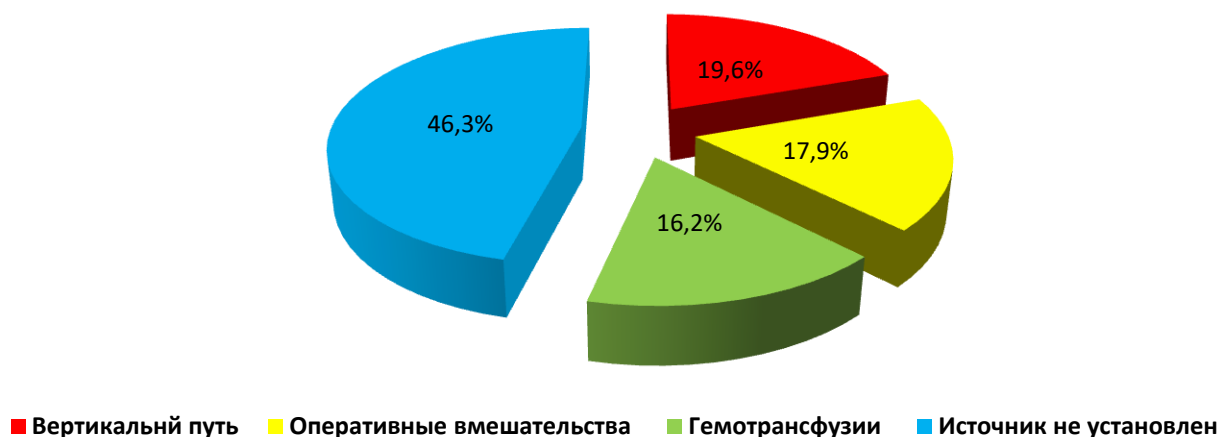


Рисунок 49. Предположительные пути инфицирования детей вирусом гепатита С

При ХГС источник инфицирования не был установлен и зарегистрирован в 46,3% случаев. Вертикальный путь инфицирования составлял 19,6%, а заражение ребенка при оперативных вмешательствах - 17,9%, а при гемотрансфузиях составил 16,2%, соответственно. Заражение при гемотрансфузиях происходило, в основном, до 2003 года, когда была введена обязательная карантинизация компонентов крови.

Пути инфицирования существенно различались в разных возрастных группах. Среди пациентов с неустановленным путем инфицирования преобладали подростки от 14 лет и старше, а среди детей с предположительно вертикальным путем заражения преобладали дошкольники.

По генотипам разделение детей с ХГС было следующим: 1в – 245 (61,1%), 2а – 37 (9,2%), 3а – 119 больных (29,7%). В этиологической структуре преобладал генотип 1в, реже встречались генотипы 3а и 2а (Рисунок 50).

Генотип 1в определяли у детей с ХГС, чаще всего у тех, кому переливали кровь, генотип 3а – среди больных «наркоманией», генотип 2а встречался реже в 3,2 раза ( $p < 0,001$ ), чем генотип 3а, 1в генотип наблюдался в 6,7 раза чаще, чем 2а ( $p < 0,001$ ).

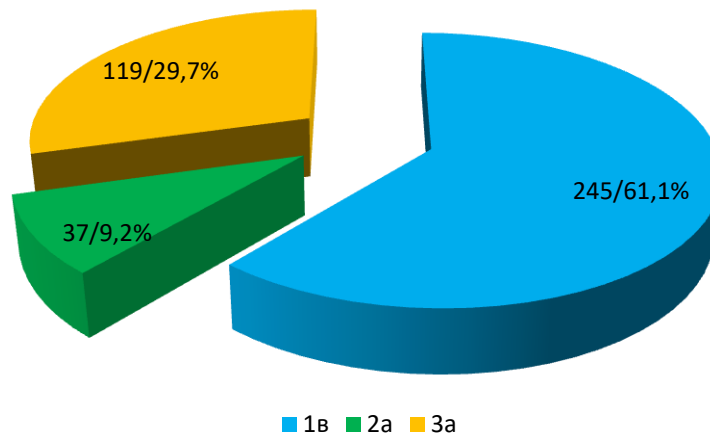


Рисунок 50. Распределение детей с хроническим вирусным гепатитом С по генотипам

Диагноз ХГС устанавливали с учетом данных комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования – уровня активности АЛАТ, показателей белкового спектра, УЗИ печени, а также уровня РНК HCV в крови согласно «Протоколу» (2010 г.).

В ходе данного раздела работы было обследовано 401 ребенок с ХГС, не получавших ПВТ.

Клиническая картина хронического вирусного гепатита С в детском возрасте характеризовалась малосимптомным течением. Состояние трети пациентов с ХГС характеризовалось отсутствием каких-либо жалоб, единственным физикальным симптомом нередко было увеличение печени, которое имело место у 68,3% детей на момент постановки диагноза ХВГ (Рисунок 51).

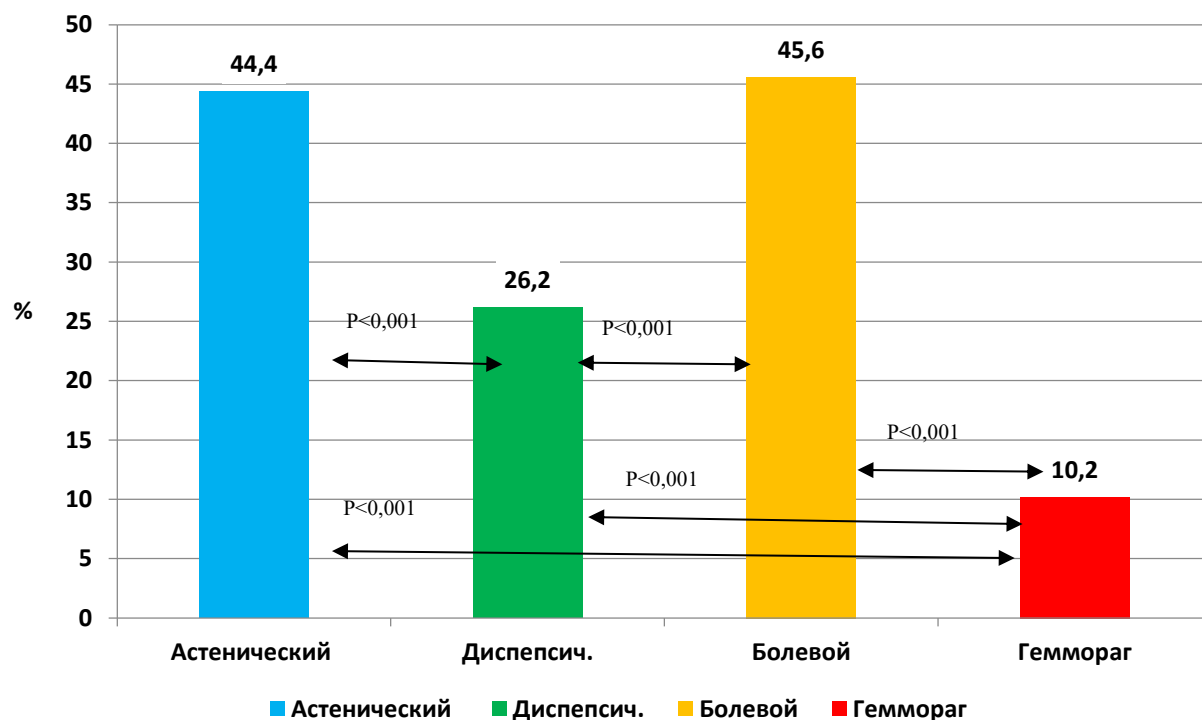


Рисунок 51. Основные клинические синдромы хронического вирусного гепатита С у детей до начала этиотропной терапии

В структуре клинических проявлений по синдромам при ХГС преобладали астеновегетативный у 178 детей (44,4%) и абдоминальный болевой синдромы у 183 чел. (45,6%), реже отмечался диспепсический и геморрагический у 105 чел. (26,2%) и 39 чел. (10,2%) соответственно.

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%) - >3см.

В 69,0% 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 одному заболеванию регистрировали у 218 чел. (54,4%), у 148 – по два (36,9%), в основном, в сочетании с болезнями ЖКТ, у 38 больных (9,5%) выявлены одновременно три сопутствующих заболевания.

Биохимические показатели, характеризующие повреждение печени, представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Основные биохимические показатели у детей с хроническим вирусным гепатитом С на момент постановки диагноза

Биохимические показатели	Единицы измерения	Показатели здоровых лиц n=30	Основная группа n= 401	p
АлАТ	Ед/л	18,7±2,6	119,5±12,3	<b>p&lt;0,001</b>
АсАТ	Ед/л	13,6±3,1	84,1±16,4	<b>p&lt;0,001</b>
Билирубин	мкмоль/л	12,6±2,6	39,4±5,9	<b>p&lt;0,01</b>
Холестерин	ммоль/л	4,3±0,63	7,1±1,49	<b>p=0.019</b>
Щелочная фосфатаза	Ед/л	83,2±19,5	263,7±36,8	<b>p&lt;0,001</b>
Общий белок	г/л	68,4±4,3	82,1±6,2	p>0,05
Альбумины	%	49,1±2,4	58,2±3,4	<b>p=0.029</b>
α-глобулины	%	8,3±1,22	15,6±1,62	<b>p&lt;0,01</b>
β-глобулины	%	10,3±1,1	14,9±1,2	<b>p=0.043</b>
γ -глобулины	%	11,8±1,23	19,8±2,9	<b>p=0.034</b>
Тимоловая проба	ед	2,4±1,15	7,4±1,3	<b>p=0.044</b>

Согласно полученным данным, синдром цитолиза по уровню aminотрансфераз при ХГС по АлАТ составил 119,5±12,3 Ед/л.

Удельный вес детей с латентным течением и нормальным показателем АлАТ среди больных с ХГС наблюдался в 37,1%.

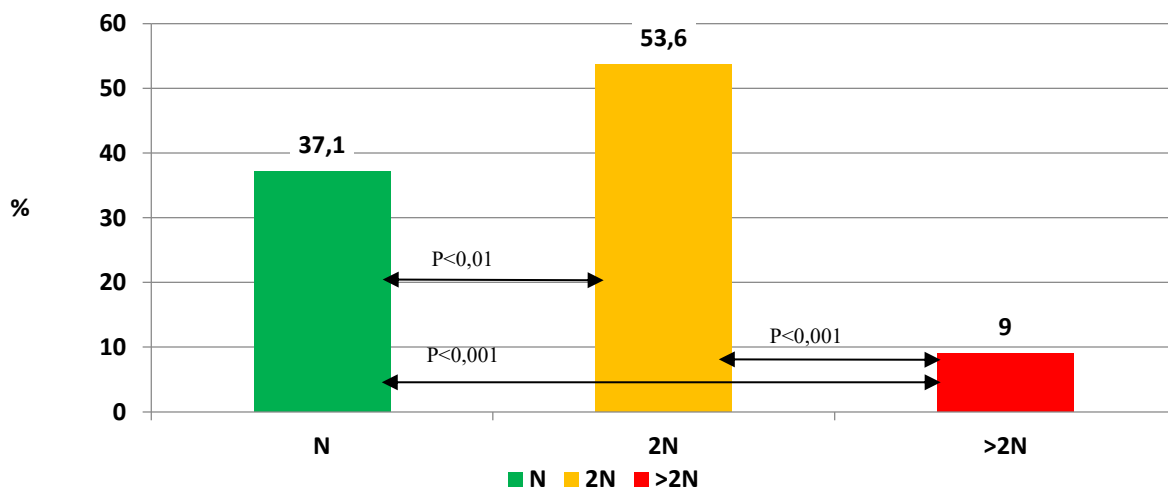


Рисунок 52. Степень повышения аланиновой аминотрансферазы у детей с хроническим вирусным гепатитом С до проведения терапии

У 53,6% детей (215 чел.) активность АлАТ превысила норму почти в 2 раза, а у 9,0% (36 чел.) наблюдалось значительное, более чем в 2 раза повышение показателя (Рисунок 52). Доля пациентов с активностью АлАТ в пределах 2N была достоверно больше, чем больных с ее нормальным уровнем – 53,6% против 37,1% (149 чел.) -  $p < 0,01$  и высокой степенью активности 53,6% против 9,0% ( $p < 0,001$ ).

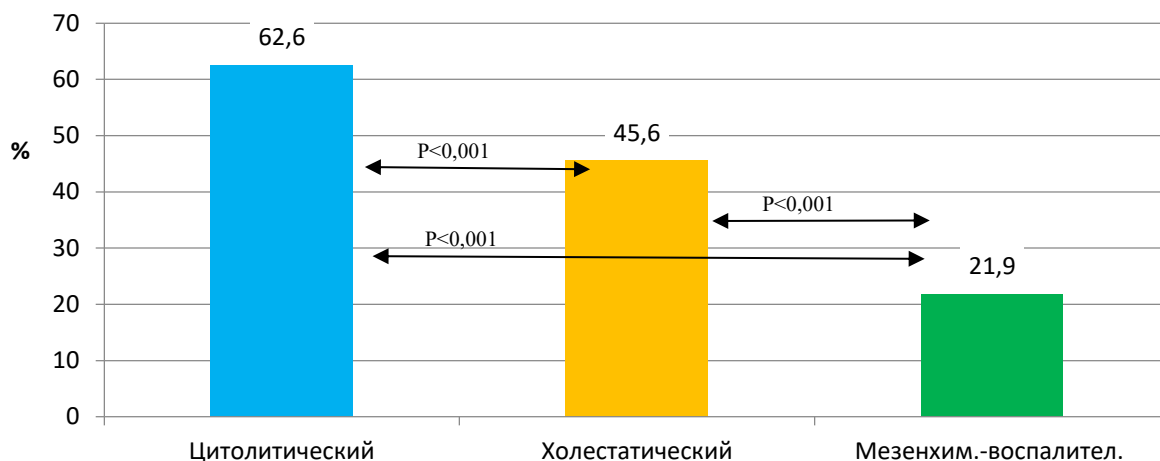


Рисунок 53. Основные биохимические синдромы у детей с хроническим вирусным гепатитом С

Повышение уровня АсАТ выше референсных значений до  $84,1 \pm 16,4$  Ед/л было выявлено у 29,7% (119 детей). В целом, цитолитический синдром был отмечен у 251 больных из 401 чел.- 62,6%. (Рисунок 53).

Холестатический синдром проявлялся увеличением уровня билирубина, активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови.



Билирубин оказался выше нормы у 31,2% больных (125чел.) ( $39,4 \pm 5,9$  мкмоль/л) и достоверно превышал данный показатель в контрольной группе  $12,6 \pm 2,6$  мкмоль/л.

Щелочная фосфатаза была повышена у 45,6% больных (183 чел.)  $263,7 \pm 36,8$  Ед/л и ее средний уровень также отличался от контрольной группы  $83,2 \pm 19,5$  Ед/л ( $p < 0,001$ ).

Одновременное увеличение уровня билирубина и активности щелочной фосфатазы отмечено у 183 больных. Таким образом, синдром холестаза наблюдался у 45,6% больных ХГС.

Повышение тимоловой пробы до  $7,4 \pm 1,3$  ед. регистрировали у 21,9% (88 больных),  $\alpha$ -глобулинов были ( $14,0 \pm 1,62\%$ ) у 14,0% (56 чел.),  $\beta$ -глобулинов ( $13,6 \pm 1,2\%$ ) - у 17,5% (70 чел.). Отмечалось повышение  $\gamma$ -глобулинов ( $18,5 \pm 2,9\%$ ) у 11,7% (47 чел.). Мезенхимально-воспалительный синдром, который свидетельствует об активности патологического процесса в печени, встречался у детей с ХГС в 21,9% случаев.

При ХГС цитолитический синдром наблюдался достоверно чаще других синдромов – 62,6% против 45,6% (холестатический) ( $p < 0,01$ ) и 21,9% (мезенхимально-воспалительный); ( $p < 0,01$ ).

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

Всем пациентам было проведено УЗИ органов брюшной полости (Рисунок 54).

Характерные изменения при ХГС: гиперэхогенность – у 334 пациентов (83,3%), неоднородность у 303 детей (75,6%), изменение формы желчного пузыря в виде перегиба - у 272 чел. (84,0%). Менее чем в половине случаев у 192 больных (47,9%) отмечалось увеличение размеров печени.



Рисунок 54. Изменения при ультразвуковом исследовании у детей с хроническим вирусным гепатитом С на момент постановки диагноза

Общепринятая оценка тяжести ХГ не полностью характеризует реакцию печени и регионарных лимфатических узлов на инфекцию и степень изменения ткани печени. При оценке тяжести вирусного гепатита следует учитывать и сонографические данные, в частности изменения печеночного кровотока, эхоплотности паренхимы печени, степень увеличения регионарных лимфатических узлов. По мнению Дворяковской Г.М. (2004) ультразвуковым признаком фиброза, свидетельствующим в пользу хронизации у детей с вирусным гепатитом С, является визуализация лимфатических узлов в области ворот печени или мезентериальных лимфоузлов. Увеличение лимфоузлов у детей с ХГС встречалось у 143 чел. (35,7%).

По данным ЭГДС у большинства обследованных обнаруживали признаки воспаления слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта (СО ВОПТ) в виде гастро- или дуоденопатии у 252чел. (62,8%). Эрозии слизистой оболочки антрального отдела желудка или луковицы ДПК обнаружены у 35 больных ХГС (8,7%). Нарушения двигательной функции были представлены дуодено-гастральным (39,7%) или гастро-эзофагеальным (16%) рефлюксами.

**Таким образом,** при обследовании 401 ребенка диагноз ХВГ С подтверждали выявлением анти-НСV и РНК НCV у всех пациентов: низкая вирусная нагрузка обнаружена у 77 чел. (19,2%), умеренная – у 218 чел. (54,4%), и высокая – у 106 пациентов (26,4%).

До начала проведения противовирусной терапии (ПТВ), выявлено, что источник инфицирования при ХГС не установлен в 46,3%, при гемотрансфузиях - 16,2%, вертикальный путь составил 19,6% от всех путей передачи инфекции.

У 69,0% детей с ХГС наблюдалась сопутствующая патология органов и систем, которая усугубляла течение вирусного гепатита. Преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта у 225 больных (56,1%) и органов дыхания – у 96 пациентов (23,4%).

На момент постановки диагноза ХГС у трети пациентов отсутствовали какие-либо жалобы. Гепатомегалия выявлена у 274 чел. - 68,3%.

Показана структура синдромов клинических проявлений у детей с ХГС: преобладали астеновегетативный у 178 детей (44,4%) и абдоминальный болевой синдромы у 183 чел. (45,6%), реже отмечался диспепсический, геморрагический у 105 чел. (26,2%) и 39 чел. (10,2%) соответственно.

Признаками воспаления печени по результатам УЗИ в данной группе также были чаще всего неоднородная эхоструктура у 303 детей (75,6%) и повышение эхогенности печени – у 334 пациентов (83,3%). Менее чем в половине случаев у 192 больных (47,9%) отмечалось увеличение размеров печени. Увеличение лимфоузлов у детей с ХГС встречалось в 37,4 % (151 чел.) случаев.

## **ГЛАВА 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С**

### **7.1. Оценка эффективности интерферон-содержащих схем противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С**

На данном этапе под наблюдением находилось 363 больных с ХГС, так как из 388 детей 25 чел. не получали ПВТ (Интерферон альфа-2b и Ребетол и Пэгинтерферон альфа-2b + Ребетол). После постановки диагноза хронического вирусного гепатита С и уточнения показаний к назначению лечения, пациенты были разделены методом рандомизации по таблице случайных чисел на 2 группы - I и II. Группа I состояла из 181 больного, группа II – из 182, чел., не получавших ранее ПВТ.

Согласно Протоколу «Диагностика и лечение пациентов с вирусными вирусными гепатитами В и С» (2010) группе больных I (181 больной) назначали комбинированную противовирусную терапию из стандартного Интерферона альфа-2b короткого действия в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю и Ребетола 15 мг/кг/сутки ежедневно (в 2 приема утром и вечером) перорально в течение 24 недель (ИФН+Р). Группа II (182 ребенка), которой была проведена противовирусная комбинированная терапия Пэгинтерфероном альфа-2b по 0,4 мл 1 раз в неделю в течение 24 недель и Ребетолом – по 2 капсулы (15 мг/кг/сутки), разделенный на 2 приема (утром и вечером) перорально в течение 24 недель (ПЕГ-ИФН+Р).

Все пациенты проходили курс лечения впервые. Согласно Протоколу (2010) противовирусную терапию назначали при наличии следующих условий: если уровень РНК HCV в сыворотке крови был более  $2 \times 10^4$  МЕ/мл или активность АЛАТ выше верхней границы нормы.

Распределение больных в зависимости от генотипа и схемы лечения представлено на рисунке 55.

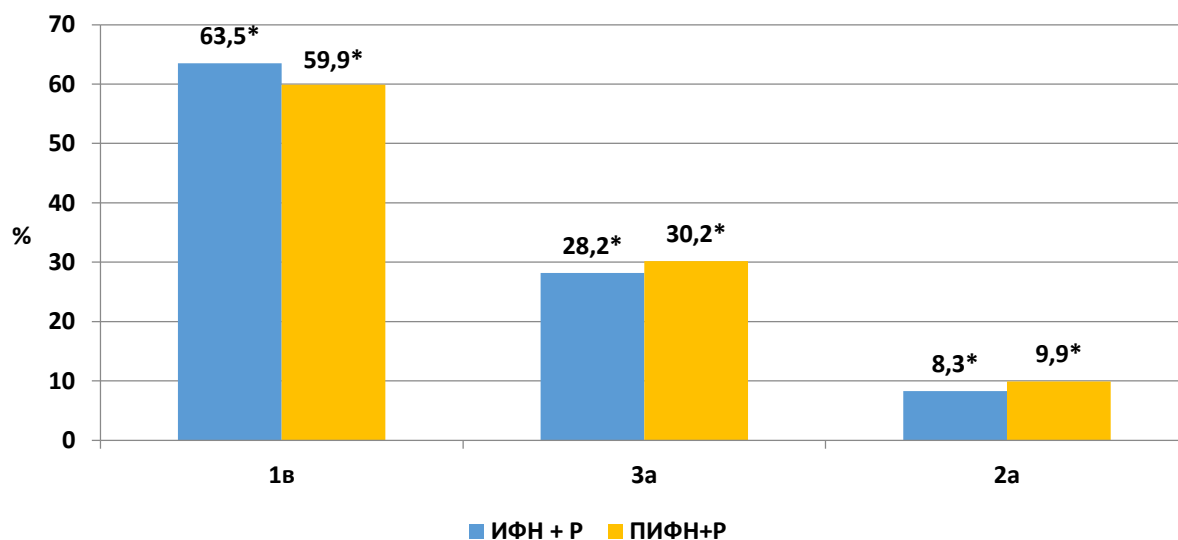


Рисунок 55. Распределение больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа и схемы противовирусной терапии

Генотип 1в наблюдался в 63,5% (115чел.) и 59,9% (109чел.), 2а – в 8,3% (15чел.) и 9,9% (18чел.), 3а – в 28,2% (51чел.) и 30,2% (55чел.) – в I и II группах соответственно. Достоверного отличия по генотипам группы I группы больных и II группы не наблюдали.

Согласно «Протоколу диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С» (2010) оценивали эффективность ПВТ у больных в зависимости о схемы проводимой терапии и генотипа ВГС.

При 1 генотипе вируса у больных ХГС продолжительность ПВТ составляла 48 недель, при 2 и 3 генотипах – 24 недели. При неэффективности терапии (отсутствие УВО) у больных с генотипами 2а, 3а ПВТ была продлена до 48 недель. Критерием достижения ВО на всех этапах лечения было отсутствие РНК HCV в крови.

Была проанализирована частота вирусологического ответа у больных ХГС в зависимости от схемы проводимой терапии и генотипа ВГС (Рисунок 56).

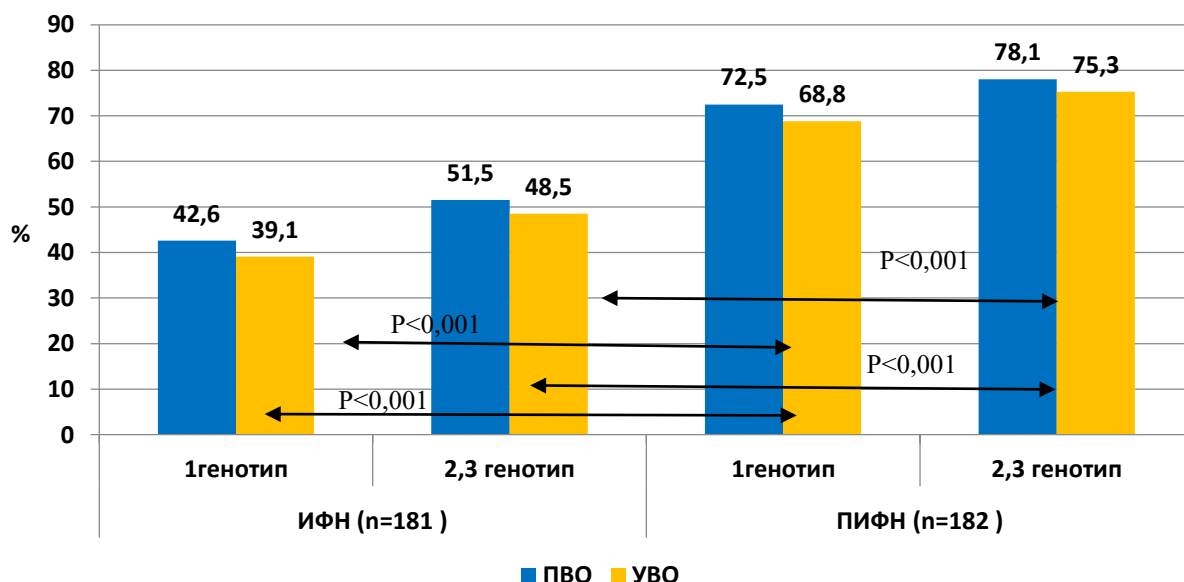


Рисунок 56. Частота вирусологического ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от схемы комбинированной противовирусной терапии и генотипа вируса гепатита С (\* -  $p < 0.05$ )

При ИФН-терапии+Ребетол отмечался ПВО у 49 больных (42,6%) из 115 больных 1 генотипа, УВО через 12 месяцев после окончания лечения регистрировался у 45 детей (39,1%) из 115 больных 1 генотипа. При ИФН-терапии+Ребетол первичный вирусологический ответ через 12 месяцев терапии отмечался у 34 больных (51,5%) из 66 больных 2,3 генотипов, УВО через 12 месяцев после окончания лечения регистрировался у 32 детей (48,5%) из 66 больных 2,3 генотипов.

Таким образом, в I группе больных ХГС при ИФН-терапии+Ребетол первичный вирусологический ответ наблюдался у 83 (45,9%) больных, УВО – у 77 чел. (42,5%) из 181 больного.

Пациентам II группы назначали сразу ПИНФ-терапии+Ребетол. Через 12 месяцев первичный вирусологический ответ терапии отмечался у 72,5% пациентов с 1 генотипом, УВО через 12 месяцев после окончания лечения регистрировался у 68,8% больных 1 генотипом.

При приеме ПИНФ-терапии+Ребетол через 12 месяцев терапии первичный вирусологический ответ отмечался у 78,1% больных 2,3 генотипов,

УВО через 12 месяцев после окончания лечения регистрировался у 75,3% больных 2,3 генотипов.

Таким образом, во 2 группе больных при ПИФН-терапии+Ребетол первичный вирусологический ответ отмечался у 136 чел (74,7%) больных, УВО – у 130 чел. (71,4%) из 182 больных. Достоверных отличий по эффективности терапии у больных 1-й и 2-й групп отмечено не было, поэтому они были объединены в одну группу.

В связи с тем, что до начала ПВТ, различий в клинической симптоматике в обеих группах выявлено не было, для определения динамики и частоты клинических синдромов после ее окончания, пациенты были объединены в зависимости от ответа лечения (Таблица 21).

Удельный вес астеновегетативного синдрома достоверно снизился в обеих группах больных. У ответивших I группы произошло снижение с 44,3% (161 чел.) из 363 больных до лечения до 14,5% (12 чел.) из 83 чел. ответивших после лечения ( $p < 0,001$ ). У не ответивших больных I группы данный синдром уменьшился после терапии до 27,6% (27чел.) из 98чел. ( $p < 0,01$ ).

Таблица 21 - Удельный вес больных хроническим вирусным С по группам с различными синдромами в зависимости от ответа на комбинированную противовирусную терапию

Синдромы	До лечения n=363		Ответившие n=219					Не ответившие n=144					Достоверности					
			1 группа n=83		P	2 группа n=136		1 группа n=98		P	2 группа n=46		1 гр. До леч - ответ	1 гр. До леч- не ответ	2 гр. До леч - ответ	2 гр. До леч - не ответ	1гр Отв. - не отв.	2 гр. Отв. - не отв.
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%						
Астено- вегетативный	16 1	44, 3	1 2	14, 5	>0,0 5	1 4	10, 3	27	27, 6	>0,0 5	1 1	23, 9	<0,00 1	<0,01	<0,00 1	<0,00 1	<0,0 5	<0,0 5
Диспепсически й	96	26, 4	9	10, 8	>0,0 5	7	5,1	22	22, 4	>0,0 5	8	17, 4	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	<0,0 5	<0,0 5
Болевой	16 6	45, 7	1 4	16, 9	>0,0 5	1 5	11, 0	31	31, 6	>0,0 5	1 2	26	<0,00 1	<0,01	<0,00 1	<0,01	<0,0 5	<0,0 5
Геморрагическ ий	57	15, 7	5	6	>0,0 5	6	4,4	10	10, 2	>0,0 5	3	6,5	<0,01	<0,00 1	<0,00 1	<0,00 1	>0,0 5	>0,0 5



Астеновегетативный синдром у больных I группы отмечался достоверно реже у ответивших на лечение больных (14,5%), чем у не ответивших 27,6% ( $p<0,05$ ). Во II группе больных астеновегетативный синдром регистрировали достоверно меньше у ответивших на лечение больных 10,3%, чем у не ответивших 23,9% ( $p<0,05$ ).

Диспепсический синдром больных I группы отмечался достоверно реже у ответивших на лечение больных (10,8%), чем у не ответивших 22,4% ( $p<0,05$ ). Данный синдром больных II группы – достоверно ниже у ответивших на лечение больных (5,1%), чем у не ответивших 17,4% ( $p<0,05$ ).

Болевой синдром больных I группы – достоверно ниже у ответивших на лечение больных (16,9%), чем у не ответивших 31,6% ( $p<0,05$ ). Во II группе больных болевой синдром регистрировался достоверно меньше у ответивших на лечение больных 11%, чем у не ответивших 26% ( $p<0,05$ ).

Геморрагический синдром в I группе больных – меньше у ответивших на лечение больных (6%), чем у не ответивших (10,2%). Геморрагический синдром в II группе больных – меньше у ответивших на лечение больных (4,4%), чем у не ответивших (6,5%).

После проведения терапии в I группе больных увеличение печени достоверно снизилось на 1-3см у 55,1% (54чел.) не ответивших и 18,1% (15чел.) ответивших ( $p<0,001$ ). Во II группе больных увеличение печени снизилось на 1-3см у 45,6% (21чел.) не ответивших и 16,1% (22чел.) ответивших ( $p<0,001$ ).

После проведения терапии в I группе больных достоверно снизилось увеличение печени на  $>3$ см у 16,3% (16чел.) не ответивших и 3,6% (3 чел.) ответивших ( $p<0,005$ ). Во II группе больных увеличение печени снизилось на 1-3см у 10,9% (5 чел.) не ответивших и 2,9% (4 чел.) ответивших.

Снижение частоты клинических синдромов обусловило улучшение клинической картины.

Эффективность терапии оценивали по биохимическому ответу (нормализация активности АлАТ на 4, 12, 24, 48 неделях). Было проведено

исследование динамики АлАТ у всех пациентов независимо от генотипа и проводимой терапии в зависимости от ответа на лечение (Рисунок 57).

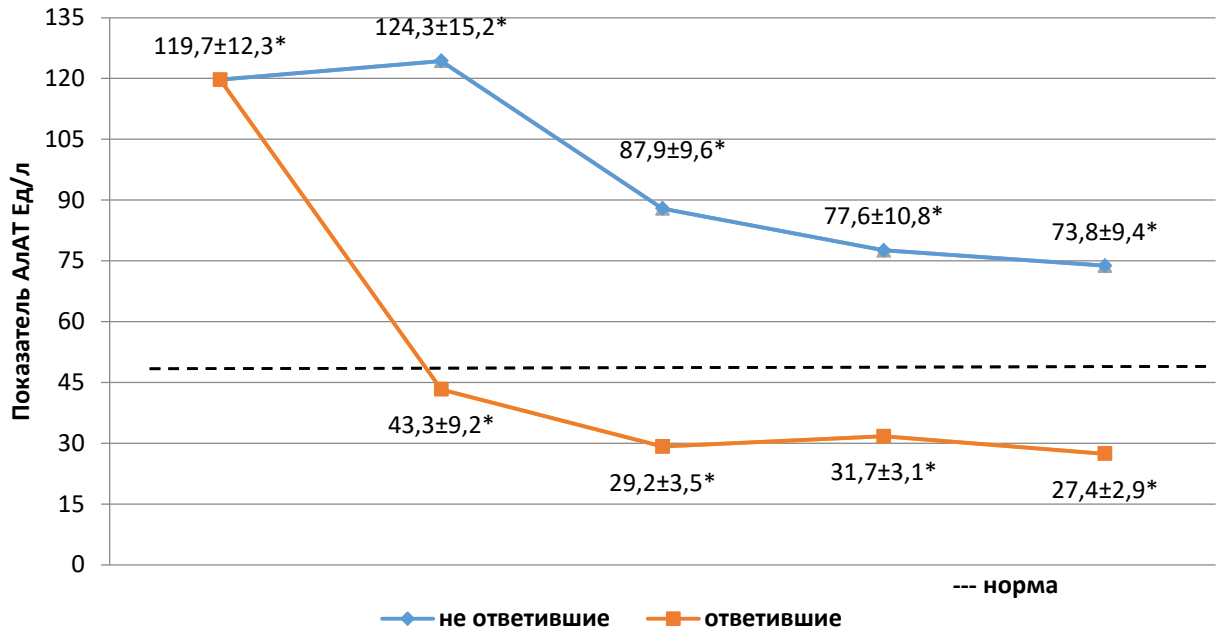


Рисунок 57. Динамика аланиновой аминотрансферазы при хроническом вирусном гепатите С в зависимости от ответа на комбинированную противовирусную терапию

После назначенной терапии каждые 3 месяца был проведен анализ на активность АлАТ. После 1 месяца лечения у ответивших произошло снижение АлАТ с  $119,7 \pm 12,3$  Ед/л до  $43,3 \pm 9,2$  Ед/л ( $p < 0,001$ ), что не отличалось от нормы. В данной группе произошло дальнейшее достоверное снижение. Снижение уровня АлАТ отмечалось в течение 12 месяцев у ответивших до  $27,4 \pm 2,9$  Ед/л ( $p < 0,001$ ).

После месяца проведенной терапии в группе не ответивших пациентов активность АлАТ увеличилась с  $119,7 \pm 12,3$  Ед/л до  $124,3 \pm 15,2$  Ед/л, что выше нормы и показателя в группе ответивших на лечение детей ( $p < 0,05$ ). Через 3 месяца у не ответивших на терапию произошло снижение активности АлАТ до  $87,9 \pm 9,6$  Ед/л ( $p < 0,05$ ). Достоверное снижение уровня АлАТ наблюдалось до окончания терапии и составило  $73,8 \pm 9,4$  Ед/л ( $p < 0,05$ ), но осталось выше нормы.

Быстрое снижение активности трансаминаз в группе I можно считать ранним прогностическим критерием положительного вирусологического ответа независимо от генотипа и проводимого лечения.

На фоне ПВТ (Интерферон альфа-2b и Ребетол и Пэгинтерферон альфа-2b + Ребетол), особенно в начале лечения, у абсолютного большинства детей отмечались нежелательные явления (Таблица 22).

Таблица 22 - Частота возникновения нежелательных явлений у детей на фоне комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С

№ п.п	Нежелательные явления	Интерферон α-2b + Ребетол (%)	Пэгинтерферон α-2b + Ребетол (%)
1	Гриппоподобный синдром (подъем температуры, озноб, головная боль, миалгия)	81,1	84,3
2	Астенический синдром	65,7	67,1
3	Диспепсический	8,3	9,4
4	Покраснение в месте инъекции	27,4	28,6
5	Снижение аппетита	13,5	15,1
6	Нарушение ЦНС	19,4	21,5

Согласно данным литературы, нежелательные явления при стандартный Интерферон + Ребетол и Пэгинтерферон альфа-2b + Ребетол наблюдаются довольно часто. При возникновении побочных эффектов больному изменяли дозу, но препараты не отменяли.

При проведении терапии, возникшие нежелательные явления устраняли. Все нежелательные явления у больных при 2-х вариантах ПВТ практически не отличались.

Наиболее частыми нежелательными явлениями у обследованных детей отмечали гриппоподобный и астеновегетативный синдромы, которые при проведении 2-х вариантов ПВТ регистрировались больше 80%. При осмотре у детей наблюдали изменения кожных покровов: покраснение в месте инъекций,

снижение аппетита, диспепсический синдром, нарушение ЦНС. Побочные явления ПВТ у большинства детей были обратимы.

Были рассмотрена динамика основных биохимических показателей при 2-х схемах терапии (Таблица 23).

Таблица 23 - Динамика основных биохимических показателей при 2-х схемах комбинированной противовирусной терапии больных с хроническим вирусным гепатитом С до и после окончания лечения

Биохимические показатели	До проведения терапии n= 363 (I)	После лечения ИФН-терапии I группа n=181 (II)	После лечения ПИФН-терапии II группа n=182 (III)	Р I-II	Р I-III	Р II-III
АлАТ	119,5±12,3 Ед/л	33,9±8,5	22,8±4,5	<b>p=0.026</b>	<b>p&lt;0,001</b>	p>0,05
АсАТ	84,1±9,7 Ед/л	26,4±3,6	19,2±2,9	<b>p=0.000</b>	<b>p=0.000</b>	p>0,05
Билирубин	39,4±5,9 мкмоль/л	21,7±3,6	16,8±2,9	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,001</b>	p>0,05
Щелочная фосфатаза	263,7±36,8 Ед/л	211,5±12,4	187,2±7,9	<b>p&gt;0,05</b>	<b>p=0.042</b>	p>0,05

Статистически значимых различий по группам больных при 2-х схемах терапии после лечения противовирусными препаратами зарегистрировано не было, поэтому пациенты были объединены в зависимости от ответа лечения.

Были проанализированы основные биохимические показатели у детей с ХГС в зависимости от ответа на терапию (Таблица 24).

Таблица 24 - Основные биохимические показатели у детей с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от ответа на терапию

Биохим. показатели	Показат. здоровых лиц n=30	До лечения n= 181 (I)	После лечения		Р I-II	Р I-III	Р II-III
			ВО отр n=83 (II)	ВО + n=98 (III)			
АлАТ	18,7±2,6	119,5±1	73,8±9,4	27,4±2,9	<b>p=0.0</b>	<b>p=0.0</b>	<b>&lt;0,00</b>

	Ед/л	2,3 N*	N*	N*	<b>03</b>	<b>00</b>	<b>1</b>
АсАТ	13,6±3,1 Ед/л	81,7±9,7 N*	43,7±4,1 N*	23,2±2,5 N*	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>	<b>p=0.0</b> <b>00</b>	<b>&lt;0,00</b> <b>1</b>
Билирубин	12±2,59 мкмоль/ л	35,6±5,9 N*	23,4±1,2 N*	18,9±2,6	<b>p=0.0</b> <b>44</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>p&gt;0,0</b> <b>5</b>
Щелочная фосфатаза	83,2±19, 5 Ед/л	263,7±3 6,8 N*	229,2±1 0,8 N*	195,1±8, 7 N*	<b>p&gt;0,0</b> <b>5</b>	<b>p=0.0</b> <b>00</b>	<b>p=0.0</b> <b>14</b>

Достоверно снижалась активность АлАТ у ответивших и не ответивших на ПВТ больных (Рисунок 58).

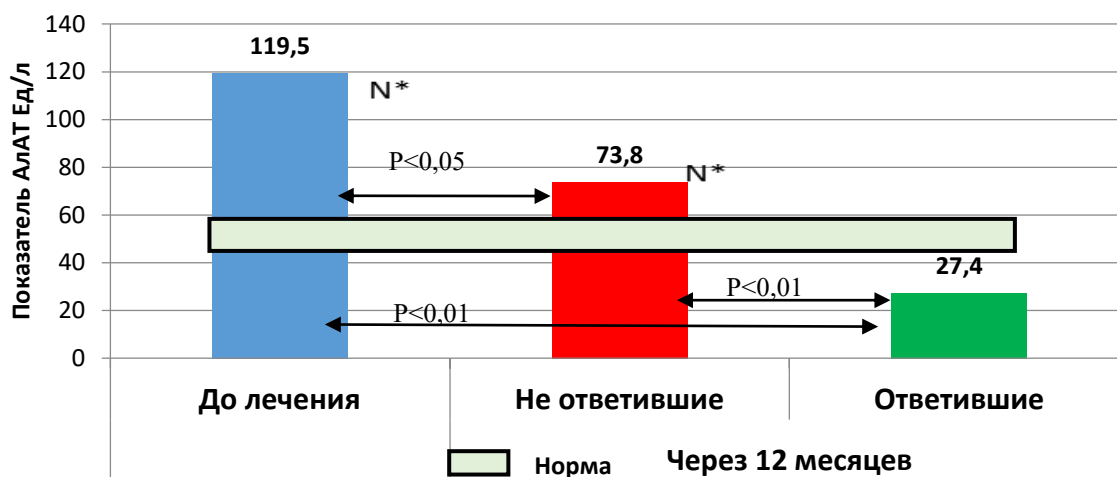


Рисунок 58. Активность аланиновой аминотрансферазы при хроническом вирусном гепатите С у детей до и после комбинированной противовирусной терапии через 48 недель

Проведенный анализ показал, что через 48 недель повышение уровня АлАТ ( $73,8 \pm 9,4$  Ед/л) сохранялось у 26 не ответивших (26,5%) ( $p < 0,05$ ) и у 17 ответивших на ПВТ (17,3%) ( $< 0,001$ ). У остальных пациентов показатель АлАТ снизился до нормы. Таким образом, активность АлАТ у ответивших на ПВТ нормализовалась, а у не ответивших оставалась достоверно выше нормы.

Активность АсАТ до лечения и после лечения через 48 недель у детей ХГВ, ответивших и не ответивших на терапию, представлена на рисунке 59.

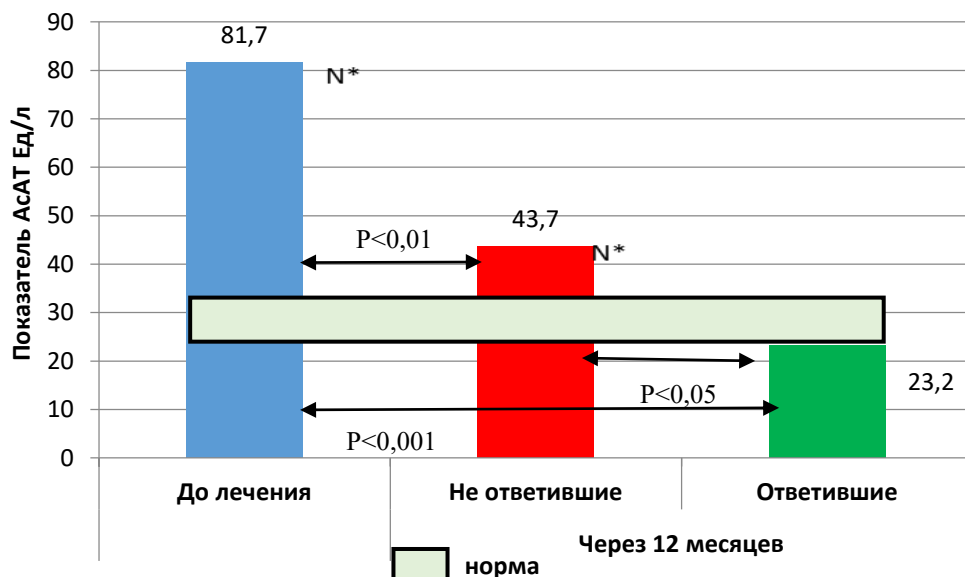


Рисунок 59. Уровни АсАт при хроническом вирусном гепатите С у детей до и после комбинированной противовирусной терапии через 48 недель

Повышенный уровень АсАТ ( $43,7 \pm 4,1$  Ед/л) сохранялся у 21 не ответивших на терапию (21,4%), у ответивших - у 10 (12%) пациентов, у остальных отмечался в пределах нормы.

Рассмотрим показатели билирубина у ответивших и не ответивших на терапию больных после лечения (Рисунок 60).

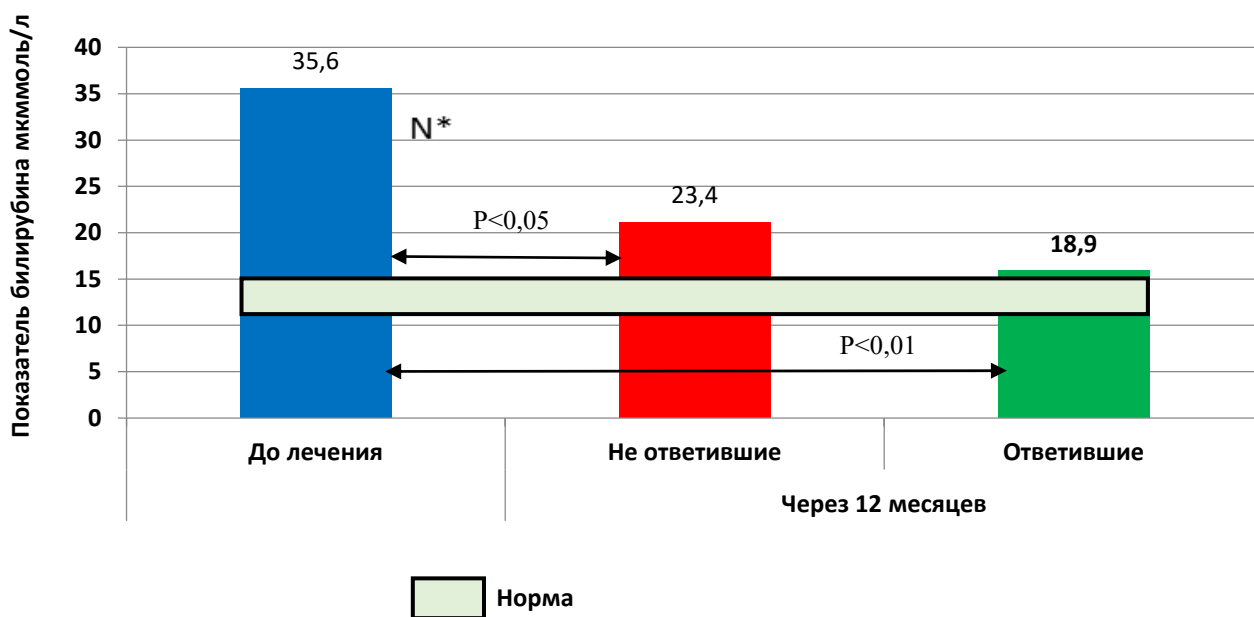


Рисунок 60. Показатели билирубина при хроническом вирусном гепатите С у детей до и после комбинированной противовирусной терапии через 48 недель

Через 48 недель у не ответивших отмечался повышенный уровень билирубина ( $23,4 \pm 1,2$  Ед/л) остался у 12 (12,2%) не ответивших на ПВТ, а у ответивших на терапию у 7 детей (8,4%) - выше нормальных показателей. Необходимо подчеркнуть, что уровень билирубина у не ответивших на ПВТ, оставался выше нормы и был выше по сравнению с показателями детей, ответивших на лечение.

Достоверно снижался показатель щелочной фосфатазы как у больных, ответивших и не ответивших на ПВТ (Рисунок 61).

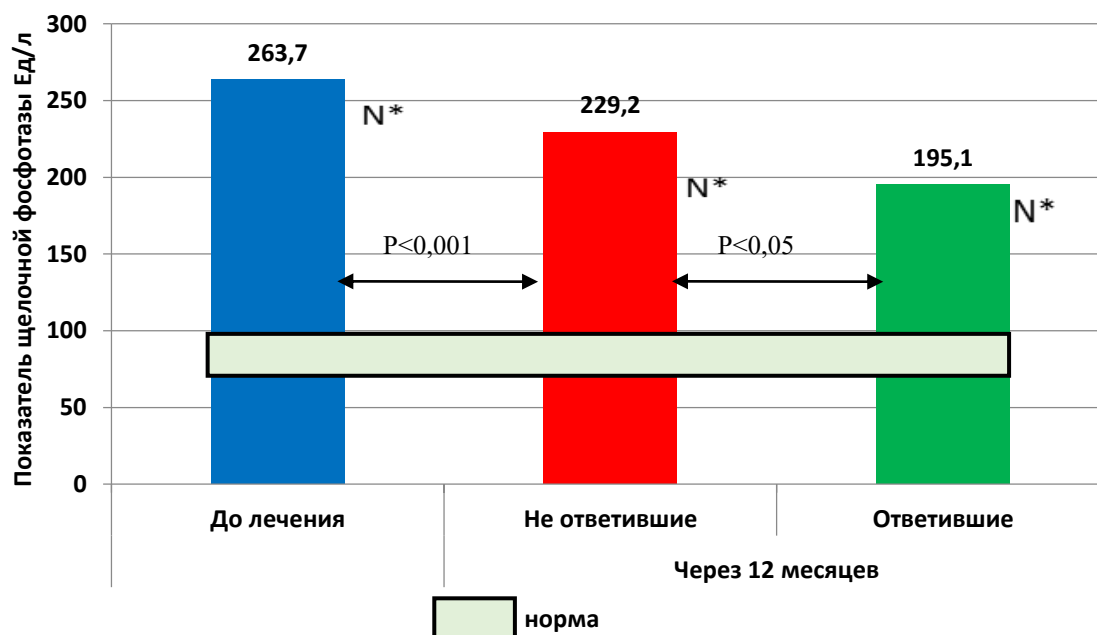


Рисунок 61. Показатели щелочной фосфатазы при хроническом вирусном гепатите С у детей до и после комбинированной противовирусной терапии через 48 недель

Достоверное снижение щелочной фосфатазы от исходных значений имело место во всех группах детей. В группе, не ответившей на ПВТ, повышенная активность щелочной фосфатазы сохранялась у 25 (25,5%) не ответивших больных и составляла  $229,2 \pm 10,8$  Ед/л, а у ответивших - у 9 (10,8%) -  $195,1 \pm 8,7$  Ед/л ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 61).

Был проведен анализ снижения ВН при 2-вариантах терапии при ХГС у детей (Таблица 25).

Таблица 25 - Анализ динамики уровней вирусной нагрузки при двух схемах противовирусной терапии

Степень вирусной нагрузки РНК HCV ME/мл	До лечения n=363 (I)		После лечения						P II-III	P I-IV
			Группа I ИФН+ Ребетол n=181 (II)		Группа II ПИФН+ Ребетол n=182 (III)		Всего n=363 (IV)			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Высокая 10 <sup>*7-8</sup>	95	26,2	20	11,0	14	7,7	34	9,4	>0,05	<b>p=0,000</b>
Умеренная* <sup>5-6</sup>	198	54,5	65	35,9	54	29,7	119	32,8	>0,05	<b>p&lt;0,001</b>
Всего низкая* <sup>4</sup>	70	19,3	72	39,8	83	45,6	155	42,7	>0,05	<b>p&lt;0,001</b>
Отрицат.	-	-	24	13,3	31	17,0	55	15,1	>0,05	<b>p=0,000</b>
Итого	363	100	181	100	182	100	363	100	-	-

Как показано в таблице 25, не выявлено достоверной разницы в уровне ВН между группами больных, получавших ИФН+Ребетол и терапию ПИФН+Ребетол, поэтому эти две группы были объединены для оценки динамики ВН до и после лечения. 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 HCV перестала определяться.

Таким образом, эффективность комбинированной схемы пегилированного интерферона с ребетолом лучше, чем комбинированная схема стандартного интерферона с ребетолом.



## **7.2. Оценка эффективности препарата прямого противовирусного действия у детей с хроническим вирусным гепатитом С**

В исследование были включены 38 детей с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) в возрасте от 12 до 17 лет, из них 25 детей ранее не получали ПВТ, 13 чел. получали противовирусную терапию (Интерферон альфа-2b+Ребетол или Пэгинтерферон альфа-2в+Ребетол). Всем 38 больным был назначен препарат глекапревир/пибрентасвир (Мавирет). Длительность наблюдения за пациентами после окончания комбинированной терапии ИФН+Р 7-14 лет (в среднем  $6,4 \pm 3,9$  лет) и непосредственно перед назначением глекапревир/пибрентасвир – 3-15 лет ( $7,6 \pm 4,1$  лет). Глекапревир/пибрентасвир назначали в 2021 г. в ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД». Перед началом назначения терапии у родителей детей было получено информированное добровольное согласие на применение противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. Всех больных обследовали и проводили терапию согласно Методических рекомендаций «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у детей» (2021г.), «Стандарта специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С» (2012) в критериях диагностики и лечения, поэтому по возрастному признаку дети не были разделены на группы. РНК ВГС определяли методом ПЦР (чувствительность метода – 10–15 МЕ/мл). Согласно Методических рекомендаций «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у детей» (2021), продолжительность лечения составила 8 недель у 37 больных и 16 недель у 1 ребенка (с 3 генотипом ХГС, который ранее не ответил на терапию Пегинтрон+Ребетол). Эффективность Глекапревир/пибрентасвира оценивали по результатам обнаружения РНК вируса гепатита С методом ПЦР через 12 недель после окончания ПВТ.

Группе больных с ХГС, состоящей из 37 пациентов, была проведена терапия препаратом Глекапревир/пибрентасвир, который назначали детям с массой тела не менее 45 кг по три таблетки одновременно один раз в день с пищей (общая суточная доза: глекапревир 300 мг и пибрентасвир 120 мг) в течение 8 недель и 1 больного – в течение 16 недель (3 генотип). По генотипам распределение детей с ХГС было следующим: 1в генотип – 21чел. (55,3%), 2а генотип – 1чел. (2,6%), 3а генотип – 16 больных (42,1%).

Были рассмотрены жалобы и клинические симптомы после проведения ИФН-терапии в катамнезе и до назначения глекапревир/пибрентасвира (Таблица 26).

Таблица 26. Клинические синдромы после проведения комбинированной противовирусной терапии и до назначения глекапревир/пибрентасвира

Клинические симптомы	После лечения ИФН-терапии n=13		До назначения терапии препарата Мавирет n=38		Р II-III
	Абс	%	Абс	%	
<b>Жалобы</b>					
Слабость, утомляемость	2	15,4	8	21,0	>0,05
Головная боль	1	7,7	4	10,5	>0,05
Снижение аппетита	2	15,4	6	15,8	>0,05
Тошнота, горечь во рту	1	7,7	4	10,5	>0,05
Носовые кровотечения	1	7,7	3	7,9	>0,05
Боли в животе	3	23,1	8	21,0	>0,05
<b>Объективные данные</b>					
Бледность	1	7,7	7	18,4	>0,05
Кожные телеангиоэктазии	2	15,4	4	10,5	>0,05
Увеличение печени (на 1-3см)	4	30,8	14	36,8	>0,05
Увеличение печени (на 3-5см и больше)	1	7,7	2	5,3	>0,05
Увеличение селезенки	1	7,7	1	2,6	>0,05

Как видно из таблицы 26, клинические симптомы после проведения ИФН-терапии и до назначения препарата Глекапревир/пибрентасвир не отличались друг от друга, т.е. пациенты были сопоставимы.

После окончания лечения препаратом Глекапревир/пибрентасвир клинические симптомы (слабость, снижение аппетита, боли в животе и др.) купировались.

Были изучены биохимические показатели больных с ХГС после комбинированной терапии ИФН+Р до и после окончания лечения препаратом Глекапревир/пибрентасвир. Как представлено на рисунке 62, произошло достоверное повышение уровня АлАТ с  $48,3 \pm 3,2$  Ед/л до  $58,8 \pm 4,1$  Ед/л ( $p < 0,05$ ).

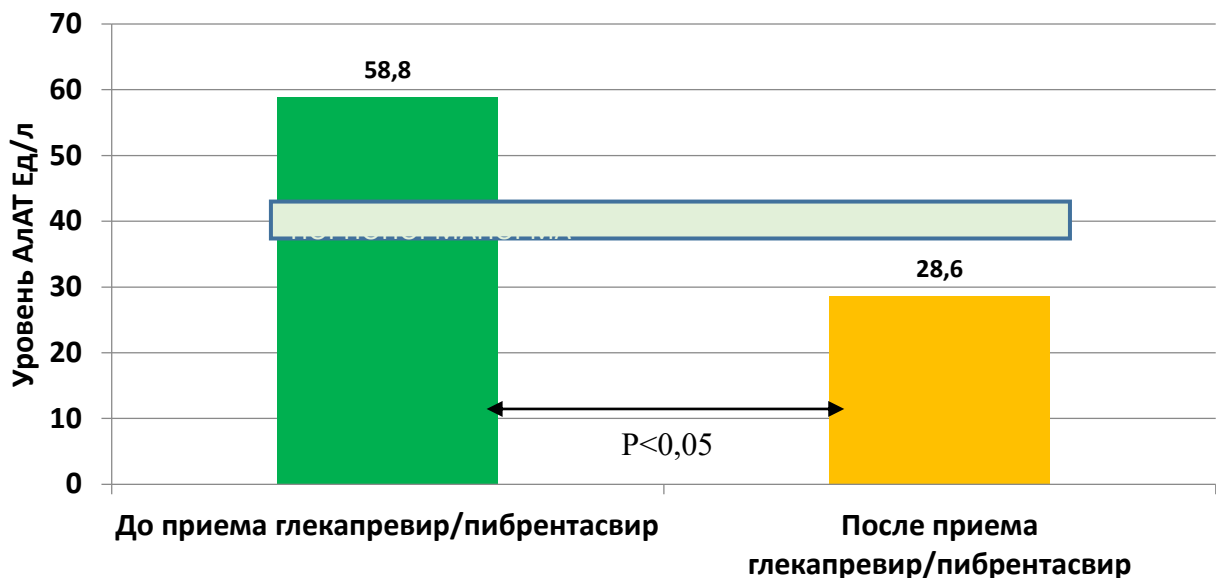


Рисунок 62. Показатели аланиновой аминотрансферазы у больных хроническим вирусным гепатитом С после проведения комбинированной интерферонотерапии, до и после лечения Глекапревир/пибрентасвир

Повышенная активность АлАТ после проведения ИФН-терапии сохранилась у 13,3% больных ХГС (2 чел.). У большинства детей с ХГС перед началом лечения препаратом Мавирет данный показатель был выше нормы у 34,2% (13 чел.) -  $p < 0,05$ , после окончания терапии ПППД у всех больных уровень АлАТ нормализовался -  $28,6 \pm 3,7$  Ед/л ( $p < 0,001$ ).

Динамика АсАТ была аналогична АлАТ. Показатели АсАТ больных ХГС после проведения ИФН-терапии и препаратом Мавирет представлены на Рисунке 63.

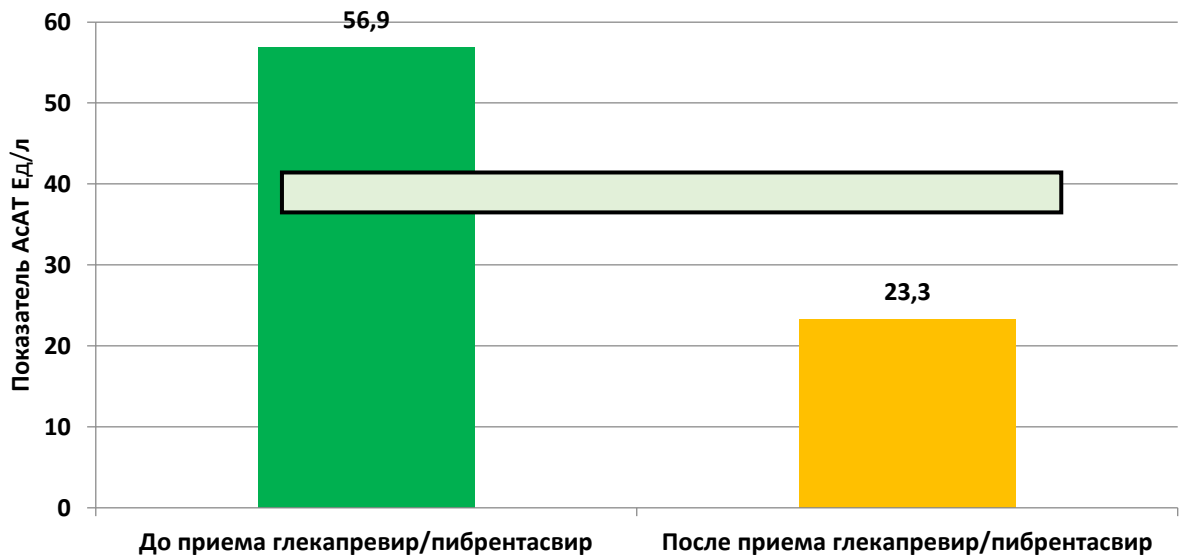


Рисунок 63. Показатели аспарагиновой аминотрансферазы у больных хроническим вирусным гепатитом С после окончания комбинированной интерферонотерапии, до и после лечения Глекапревир/пибрентасвир

Снижение 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  $45,8 \pm 3,6$  Ед/л 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.). После окончания терапии препаратом Мавирет активность АсАТ достоверно снизилась до нормы -  $23,3 \pm 2,1$  Ед/л ( $p < 0,001$ ).

Была проанализирована вирусная нагрузка (ВН) до и после лечения Мавиретом (Таблица 27).

Таблица 27 - Динамика вирусной нагрузки у больных хроническим вирусным гепатитом С после лечения препаратом Глекапревир/пибрентасвир

Степень вирусной нагрузки РНК HCV МЕ/мл	До назначения Мавирета n=38		После окончания Мавирета n=38		Р II-III
	п	%	п	%	
Умеренная* <sup>5-6</sup>	33	86,8	-	-	<b>p=0,000</b>
Низкая* <sup>3-4</sup>	5	13,2	-	-	<b>p=0,000</b>
Отрицат.	-	-	38	100	<b>p=0,000</b>
Итого	38	100	38	100	-

До назначения препарата Глекапревир/пибрентасвир умеренная степень ВН определялась у 86,8 % (33 чел.), низкая ВН - у 13,2% (5чел.), после окончания приема препарата прямого противовирусного действия - у 100% детей РНК вируса гепатита С не определялась (Рисунок 64).

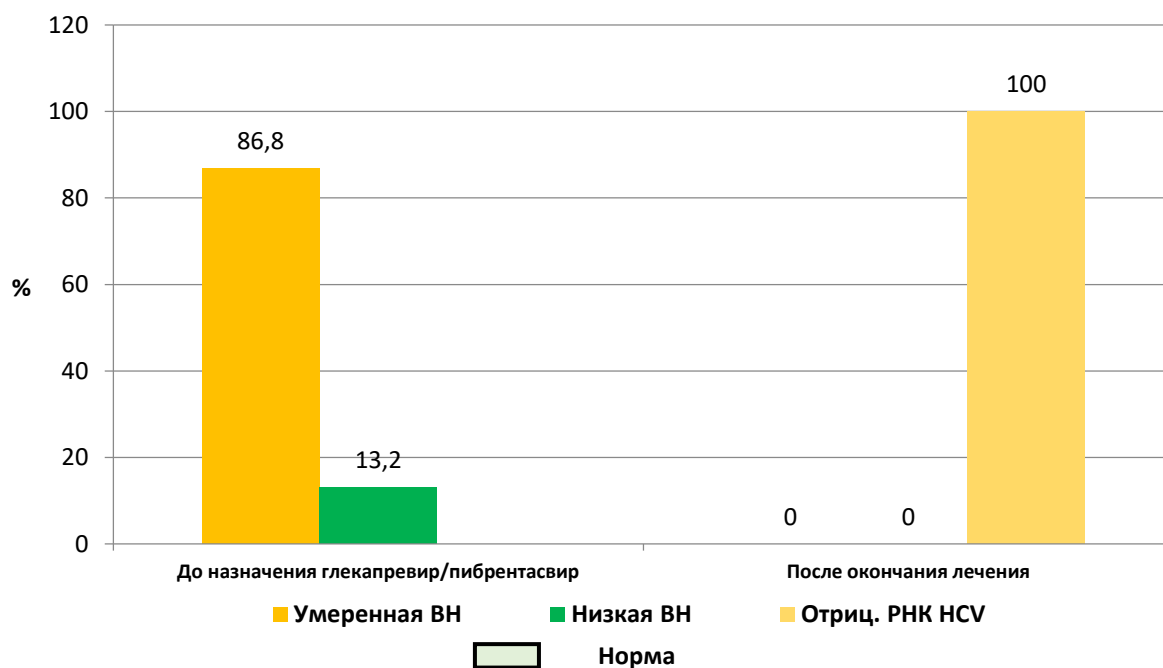


Рисунок 64. Динамика вирусной нагрузки у больных с хроническим вирусным гепатитом С на фоне лечения препаратом Глекапревир/пибрентасвир

Продолжительность терапии составила 8 недель у 37 больных, 16 недель – у 1 ребенка с 3 генотипом ХГС. Через 8 недель - у 37 детей и у 1 больного

через 16 недель нормализовались биохимические показатели. Через 12 недель после окончания лечения у всех пациентов (100%) наблюдался устойчивый вирусологический ответ (УВО).

**Подводя итоги главы,** можно констатировать, что частота основных клинических синдромов в обеих группах (астеновегетативный, диспепсический, болевой) после окончания комбинированной противовирусной терапии была достоверно меньше у ответивших на лечение пациентов, чем у не ответивших. Кроме того, у ответивших на ПВТ, активность АлАТ на фоне терапии нормализовалась уже через 1 месяц после начала лечения, а у не ответивших на терапию - через месяц стала выше, чем до лечения. Через три месяца активность АлАТ снизилась у не ответивших на терапию, но оставалась выше нормы в течение всего периода лечения.

У большинства детей комбинированная противовирусная интерферонотерапия сопровождалась развитием нежелательных явлений, чаще всего гриппоподобного – более 81,1%, астенического – 65,7% синдромов, которые купировались и не препятствовали дальнейшему лечению. Побочные явления были аналогичны в обеих группах.

При анализе уровня ВН при 2-вариантах терапии у детей с ХГС не выявлено достоверной разницы в уровне ВН между группами больных, получавших ИФН+Ребетол и ПИФН+Ребетол, поэтому эти две группы были объединены для оценки динамики ВН до и после окончания лечения. Установлено, что после окончания ПВТ в 2,8 раза уменьшилось количество больных с высокой ВН - 34 чел. (9,4%) против 95 чел. (26,2%) до начала терапии ( $p < 0,05$ ). Одновременно увеличилась доля пациентов с низкой ВН 42,7% (155 чел.) против 19,3% (70 чел.) –  $p < 0,001$ . У 55 больных (15,1%) РНК HCV перестала определяться.

Клинические симптомы после проведения ИФН-терапии и до назначения препарата Глекапревир/пибрентасвир не отличались друг от друга, т.е. группы были сопоставимы. Длительность наблюдения пациентов с момента начала

заболевания составила  $7,6 \pm 4,1$  лет. Повышенная активность АЛАТ и АсАТ после проведения комбинированной ИФН-терапии сохранилась у 13,3% больных ХГС (2 чел.), после окончания терапии Глекапревир/пибрентасвир у всех больных уровень трансаминаз нормализовался. До назначения Глекапревир/пибрентасвир умеренная степень ВН определялась у 86,8 % (33 чел.), низкая ВН - у 13,2% (5чел.), после окончания приема Глекапревир/пибрентасвир - 100% детей РНК вируса гепатита С не определялась. Через 12 недель после окончания лечения у всех пациентов (100%) наблюдался устойчивый вирусологический ответ (УВО).

## **ГЛАВА 8. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ**

В качестве базового определения эпидемиологического надзора нами использована формулировка, предложенная Черкасским Б.Л. «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» [238].

Система эпидемиологического надзора включает три взаимосвязанные подсистемы: информационную, диагностическую и управленческую (Рисунок 65). Задачи современного эпидемиологического надзора соответствуют его функциям и заключаются в сборе, хранении и обработке информации, ее эпидемиологическом анализе, проведении эпидемиологической диагностики и прогнозирования [208]. По мнению Миндлиной А.Я., 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 [136]. При этом эффективность всей системы управления эпидемиологическим надзором зависит от качества его информационного обеспечения [259].



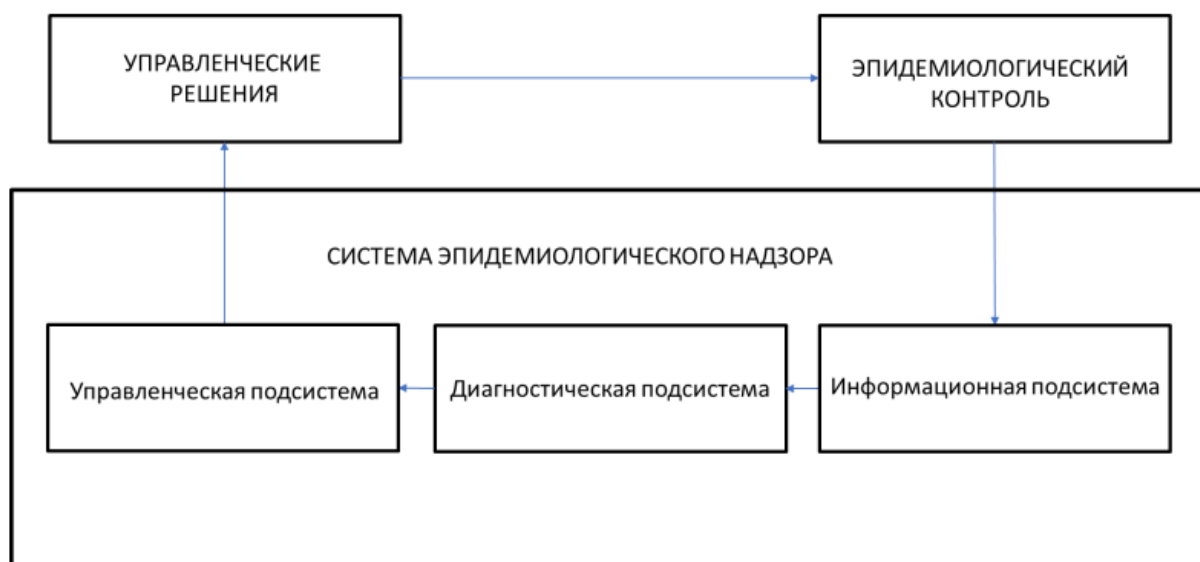


Рисунок 65. Схема эпидемиологического надзора

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.

На территории Российской Федерации контроль за вирусными гепатитами, осуществляется с помощью системы эпидемиологического надзора, включающей реализацию трех подсистем: информационно-аналитической, диагностической и управленческой. Особое место в системе эпидемиологического надзора занимает такая составляющая, как определение стандартного определения случая заболевания. Всемирная организация здравоохранения трактует стандартное определение случая, как, «перечень объективных, стандартных и согласованных критериев, на основании которых медицинский работник может принимать решение о наличии у пациента искомого заболевания» [61].

Одним из направлений оптимизации системы эпидемиологического надзора за ГВ и ГС 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 ГВ и ГС в соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 (ред. от 25.05.2022) "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (вместе с "СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...") (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 N 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 ГВ и ГС является одним из приоритетных направлений улучшения качества диагностики, а в конечном итоге и системы эпидемиологического надзора за этими заболеваниями в России.

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.

Работами отечественных ученых [131, 136] неоднократно подчеркивались проблемы необходимости оптимизации учетно-отчетной медицинской документации. В настоящее время Форма учета сведений об инфекционных и паразитарных заболеваниях (форма 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») несовершенна и содержит недостаточно данных для полноценного анализа эпидемиологической ситуации по вирусным гепатитам. Для совершенствования учетно-отчетной медицинской документации («Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку», Форма 0/58/у) целесообразным является внесение в нее данных о прививочном анамнезе, условиях инфицирования (пут передачи), сведений о контактных.

Острота эпидемиологической ситуации, и ее оценка по вирусным гепатитам определяется и наличием исходов от этих инфекций. Хронический вирусный гепатит, который является исходом острого, - одна из причин неблагоприятного исхода. В большинстве случаев он протекает бессимптомно. После проведения противовирусной терапии наступают рецидивы заболевания, которые являются также неблагоприятными исходами этих болезней. По

литературным данным приблизительно у 20-30% из числа инфицированных ВГС лиц через 20 - 30 лет развивается цирроз печени [267].

В настоящее время в нее внесены только сведения об острых и хронических формах гепатитов и отсутствует информация о регистрации микст-инфекции. В то же время, благодаря расширению диагностических возможностей значительная доля исследований современной гепатологии принадлежит изучению сочетанных инфекций. Известно, что сочетанные формы гепатитов, а также сочетания с возбудителями других инфекций (туберкулез, ВИЧ и др.) характеризуются большей хронической потенциальностью, увеличением риска развития ГЦК, неблагоприятным влиянием друг на друга.

Важным компонентом информационной подсистемы эпиднадзора в связи с последним, является изучение параметров развития эпидпроцесса вирусных гепатитов с учетом развития сочетанных форм инфекции, а информационный блок эпидемиологического надзора (эпидемиологический мониторинг) должен быть дополнен сведениями о выявлении, учете и регистрации микст - инфекции.

Проблема онкологической заболеваемости в РФ имеет огромное медико-социальное значение, т.к. именно онкологическую заболеваемость и смертность населения считают «индикатором» благополучия обстановки в городах [105]. Согласно данным Международного агентства по изучению рака (МАИР/IARC, 2001), в мире ежегодно заболевает злокачественными новообразованиями более 10 млн. человек, 23 млн. человек живут с диагнозом рак, установленным в последние 5 лет, и 6 млн. умирают от этой патологии. Цирроз печени также является одним из факторов риска развития онкопатологии, одной из которых является гепатоцеллюлярная карцинома. У больных ХГВ и ХГС остается высокая вероятность формирования гепатоцеллюлярной карциномы. После возникновения цирроза, связанного с HCV, ГЦК развивается со скоростью до 8% в год (в среднем 1–4%) [170]. Смертность от цирроза печени в течение

первого года после его выявления варьирует от 1 до 57% в зависимости от стадии заболевания.

Учет заболеваемости, распространенности и смертности от ГЦК в России ведется в соответствии с формами федерального статистического наблюдения № 7 и № 35 по обобщенному коду МКБ-10 «Злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков» (C22), который включает следующие заболевания: «Печеночно-клеточный рак» (C22.0), «Рак внутрипеченочного желчного протока» (C22.1), «Гепатобластома» (C22.2), «Ангиосаркома печени» (C22.3), «Другие саркомы печени» (C22.4), «Другие уточненные раки печени» (C22.7) и «Злокачественное новообразование печени неуточненное» (C22.9) [170].

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 эпиданамнеза) и наблюдения 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. 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, учитывая огромный массив 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. Оптимизация мероприятий по передаче информации о новорожденных, родившихся от матерей носителей вирусов ГВ и ГС из учреждений родовспоможения в амбулаторно-поликлинические учреждения, обслуживающие детское население посредством внедрения современных информационных технологий существенно повысит результативность эпиднадзора за указанными инфекциями в плане своевременности и полноты проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий в очагах этих инфекций (Рисунок 66).

## Схема эпидемиологического надзора

### Информационная подсистема

#### Эпидемиологический мониторинг

- ✓ Совершенствование учетно-отчетной медицинской документации (экстренное извещение Ф.0/58/у) 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 мониторинг

- ✓ 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 66. Система эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С

Клинико-диагностический мониторинг как компонент информационной подсистемы занимает определяющие позиции в ранней диагностике вирусных гепатитов В и С. Клинико-диагностический мониторинг включает клиническое обследование, лабораторную и инструментальную диагностику больных. В ходе клинического мониторинга осуществляется динамическое наблюдение за состоянием больного с оценкой клинических, биохимических, инструментальных и других показателей для своевременной корректировки мероприятий по диагностике и лечению таких пациентов.

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 моно-терапии детей с ХГВ была менее 50% поэтому было решено искать другие варианты ПВТ.

При анализе назначения 2-х 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 с ХГС препаратами ПППД отмечается 100% эффективность противовирусной терапии, которая является наиболее перспективной. Оптимизация мониторинга за больными с ХГ в катамнезе необходима, чтобы своевременно исключить обострение и вовремя назначить терапию.

Необходимым компонентом информационного блока является мониторинг своевременности охвата лечением, диспансерным наблюдением, а также эффективностью 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 заболеваний важное значение имеет определение генетических особенностей возбудителей, которые позволяют установить наличие эпидемиологической связи между случаями заболевания, территориальное распространение генотипов, предполагаемые источники инфекции [236].

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.

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. N 2580-р].

Развитие молекулярной эпидемиологии определяется нарастающим многообразием патогенных вариантов микроорганизмов. Внедрение технологий с использованием электронных баз данных о выявленных

генотипах и субтипах HCV и HBV 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 управления более оперативно получают информацию об источниках и видах рисков и достигаемых (или не достигаемых) результатах [83, 72, 411].

Вторым блоком современного эпиднадзора за вирусными гепатитами В и С является 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 HCV и HBV. Задачи эпидемиологической диагностики эпидемических процессов ГВ и ГС 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 современного эпиднадзора за вирусными гепатитами В и С – подсистема управления. Эффективный контроль за любой инфекцией, включая вирусные гепатиты В и С, как известно, возможен на основе системы эпидемиологического надзора, который должен включать в себя необходимую информацию для разработки и реализации мероприятий по профилактике этих инфекций. Полученные данные эпидемиологической

диагностики определяют необходимость 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, разработке образовательных программ обучения на всех уровнях медицинского образования, включая систему постдипломного образования, а также населения по вопросам профилактики парентеральных вирусных гепатитов.

**Таким образом,** эпидемиологический мониторинг является важнейшей составной частью эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами, способствует разработке профилактических мероприятий. Клинико-диагностический мониторинг необходим для проведения своевременной диагностики, лечения, диспансерного наблюдения за больными хроническими вирусными гепатитами в катамнезе. Молекулярно-генетический мониторинг позволяет исследовать заболевание на разных этапах, снизить риск возникновения данной инфекции, тем самым, повысить эффективность эпидемического надзора. Диагностическая подсистема способствует своевременному проведению эпидемиологической диагностики для своевременного и рационального планирования, и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении HCV и HBV. Управленческая подсистема формирует нормативно-правовую базу информационного обеспечения системы эпиднадзора, а также постоянно совершенствует профилактические и противоэпидемические мероприятия.

Проведение мероприятий по оптимизации системы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С позволит в дальнейшем, улучшить эпидемиологическое благополучие по заболеваемости данными инфекциями в части снижения интенсивности

эпидемических процессов вирусных гепатитов В и С. Основными задачами на ближайшую перспективу являются дальнейшее снижение заболеваемости хроническими формами вирусных гепатитов, использование результатов молекулярно-генетических исследований для целей эпидемиологического надзора.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) назвала вирусный гепатит «вирусной бомбой замедленного действия», тем самым привлекая внимание к огромным человеческим, социальным и экономическим потерям, связанным с этим заболеванием [125, 141, 297]. ГВ имеет глобальный ареал распространения: только в Европейском регионе ВОЗ примерно 15 млн человек страдают хронической формой инфекции, которая у 20–30% пациентов может приводить к циррозу и раку печени [57, 327]. Среди вирусных гепатитов наиболее распространенными являются вирусные гепатиты В и С – около 325 миллионов человек в мире живут с этими инфекционными заболеваниями [209]. На момент введения массовой вакцинации более 2 млрд человек в мире были инфицированы ВГВ, более 350 млн были больны хроническим ВГВ и подвержены риску развития цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы, от которых ежегодно погибают от 500 до 800 тысяч человек [11, 355, 360, 413, 419]. Вакцинация новорожденных, групп риска и населения в целом обеспечивает успех в снижении заболеваемости ГВ [139]. Глобальная распространённость ВГС в педиатрической популяции сильно варьирует в различных странах, может достигать 0,13% и увеличивается по всему миру [135, 385]. Без лечения примерно 15% пациентов с циррозом умирают в течение 5 лет [12, 349, 351].

Согласно Глобальному докладу ВОЗ по вирусным гепатитам, 2015 год принято считать точкой отсчета для отслеживания прогресса в осуществлении новой глобальной стратегии по элиминации вирусных гепатитов. [203, 421]. В настоящее время эффективность существующих схем терапии вирусных гепатитов разная и зависит не только от этиологии и генотипа, но и от состояния макроорганизма [126, 154]. Несмотря на наметившийся закат эры интерферонотерапии вирусных гепатитов, ключевое значение интерферонов (ИФН) в естественной защите организма от вируса гепатита В (HBV) и вируса гепатита С (HCV) остается непререкаемым [99,

218]. В апреле 2019 г. Европейским агентством по лекарственным средствам было одобрено применение пангенотипической фиксированной дозы глекапревира-пибрентасвира для применения у подростков (12–17 лет), инфицированных HCV, на основе высокой частоты УВО12 (100%) в исследовании Dora [54, 65, 339]. Среди применяемых в РФ ПППД для лечения детей преимущественной схемой выбора является глекапревир+пибрентасвир (на ее долю приходится 71% пациентов) [233]. Количество противопоказаний к использованию ПППД, по сравнению с комбинированной терапией препаратами ИФН и Р, значительно сузилось, появилась возможность применять этиотропную терапию ранее трудных для лечения больных с противопоказаниями к комбинированным схемам [271]. По-прежнему актуален поиск таких схем лечения хронических вирусных гепатитов, которые бы сочетали в себе предельную дешевизну и отсутствие значимых побочных эффектов [123, 193, 213].

В работе были рассмотрены современные проявления эпидемического процесса вирусного гепатита В в Самарской области и Российской Федерации. Эпидемический процесс острого вирусного гепатита В в России и Самарской области имел однонаправленные тенденции, однако активность эпидемического процесса на территории региона была выше, чем в целом по стране. Доля ОГВ в этиологической структуре острых вирусных гепатитов в Самарской области в 2005 году по сравнению с 1998 годом снизилась в 1,7 раза с 60,1% (1998г.) до 35,9% (2005г.) ( $p < 0,0001$ ), а в целом по стране - в 1,8 раза с 33,9% в 1998 году до 19,1% в 2005 году, ( $p < 0,0001$ ).

В результате проведения системных мероприятий по вакцинации населения против вирусного гепатита В за период проведения массовой иммунизации (2006 – 2021 гг.), отмечено дальнейшее существенное снижение уровней заболеваемости ОГВ в Российской Федерации (в 28,7 раза) с  $8,6\text{‰}$  в 2005 г. до  $0,3\text{‰}$  в 2021 г. ( $p < 0,0001$ ), а на территории Самарской области (в 46 раз) с  $9,2\text{‰}$  в 2005 г. до  $0,2\text{‰}$  в 2021 г.

( $p < 0,0001$ ). Реализация комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий позволила достичь выраженного снижения заболеваемости острым вирусным гепатитом В [177].

По состоянию на 01.01.2021г. в Самарской области всего охвачено вакцинацией против вирусного гепатита В 2 491 097 человек, из них детей в возрасте 0-14 лет – 509 104 человека, подростков 15-17 лет - 91 081 человек, взрослых – 214 975 человек, в том числе в возрасте 18-59 лет – 1 675 937 человек. В регионе поддерживается высокий уровень своевременности охвата вакцинацией против вирусного гепатита В детей по достижении 12 месяцев, в 2021г. данный показатель составил 98,9% (в 2020г.- 98,8%). Вакцина против вирусного гепатита В была введена в практическое здравоохранение в конце 20 века и доказала свою эффективность в 98-100% случаев [56, 65], что подтверждается нашими результатами. Высокая активность эпидемического процесса острого вирусного гепатита В в 1997-2001гг. среди детского населения Самарской области явилась отражением эпидемической ситуации, сложившейся в целом по стране. Ретроспективный анализ заболеваемости острым вирусным гепатитом В детского населения за период с 1997 по 2021 гг. показал, что максимальный показатель заболеваемости в Самарской области ( $19,8\text{‰}$ ), отмечался в 1999 г. и был в 1,98 раза выше ( $p < 0,01$ ), чем в целом по Российской Федерации (РФ -  $10,0\text{‰}$ ).

Процесс снижения заболеваемости начался с момента введения (в 2000-2001 гг.) вакцинации против ГВ новорожденных, и дальнейшем подростков. Иммунизации подростков в рамках в Календаря профилактических прививок, уже с 2005 года обеспечила положительные сдвиги в динамике течения эпидемического процесса этой инфекции в сторону значительного снижения интенсивных показателей заболеваемости острым вирусного гепатита В как в РФ в 2005 году (до  $2,0\text{‰}$ ), так и Самарской области (до  $2,6\text{‰}$ ).

В России накоплены данные об эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики против ГВ. Динамика показателей острым вирусным гепатитом В детей наглядно об этом свидетельствует. Массовая иммунизация населения страны против ГВ привела к дальнейшему снижению уровней заболеваемости ОГВ к 2010 году до  $0,4\text{‰}$  на территории Самарского региона и  $0,3\text{‰}$  РФ в целом. Широкомасштабные мероприятия по иммунопрофилактике вирусного гепатита В в Самарской области обеспечили отсутствие регистрации новых случаев ОГВ среди детей в возрасте от 0 до 14 лет в 2013 – 2016 гг. и 2018-2020 гг.

В период эпидемического подъема заболеваемости (1998 – 2000 гг.) среди российских регионов в числе лидеров по количеству инфицированных вирусным гепатитом В долгое время оставалась Самарская область. В 1999-2000 гг. показатели заболеваемости на территории региона достигали пиковых значений (1999г. -  $137,6\text{‰}$ , 2000 г.-  $100,4\text{‰}$ ) и были выше (в 2,4 - 3,1 раза) среднероссийских значений ( $p < 0,0001$ ).

В годы эпидемического подъема заболеваемости (1999 - 2000 гг.) острота эпидемической ситуации по заболеваемости вирусным гепатитом В среди детского населения определялась возрастной группой детей до 1 года, что свидетельствовало о существенной роли вертикального пути передачи этой инфекции, определяя необходимость оптимизации профилактических и противоэпидемических мероприятий среди указанного контингента. Высокий охват иммунизацией детей до 1 года является залогом эффективной реализации вакцинопрофилактики вирусного гепатита В. При выполнении этих условий случаи ОГВ среди детей до 1 года за последние 15 лет (2006 - 2021 гг.) регистрировались только в отдельные годы (2008 и 2015 гг.).

В 1999 г. в Самарской области хронический вирусный гепатит В регистрировали в 62,1%. В последующем лидирующие позиции в структуре заболеваемости хронических вирусных гепатитов занял хронический вирусный гепатит С, удельный вес которого среди всех хронических



вирусных вирусных гепатитов составил к 2021 году в РФ в 78,3% и в Самарской области – в 90,0%. За весь период наблюдения показатели заболеваемости хроническим вирусным гепатитом варьировали как в субъектах РФ [165], так и в Самарской области.

В 1999 - 2001 гг. кривые заболеваемости ХГВ в РФ и Самарской области имели восходящий характер с максимальными показателями  $16,0\text{‰}$ -  $22,5\text{‰}$ , что, несомненно, являлось следствием улучшения качества диагностики и выявления больных хронической формой этой инфекции. В дальнейшем, на фоне массовой иммунизации населения России против ГВ, кривые заболеваемости приобрели нисходящий характер и характеризовались снижением уровней заболеваемости хронического вирусного гепатита В к 2021 году до  $4,5\text{‰}$  в Самарской области (РФ -  $2,4\text{‰}$ ).

Анализ данных, касающихся возрастного распределения заболеваемости хронического вирусного гепатита В в Самарской области, свидетельствует о снижении интенсивности первичных заражений, приводящих к возникновению манифестных форм инфекции среди детского населения (0 - 18 лет) с 6,2% (2002г.) до 0,8 % (2020г.) в общей структуре заболевших ХГВ. Риск возникновения хронического вирусного гепатита В среди всех заболевших этой инфекцией детей в возрасте 0 - 14 лет за период 2006 - 2018гг. снизился в 8 раз с 3,2% до 0,4% в 2019 году ( $p < 0,0001$ ). При этом, в Самарском регионе в 2015 – 2017 гг. и 2020-2021 гг. случаи хронического вирусного гепатита В среди детей от 0 до 14 лет не регистрировались.

В ходе проведения мероприятий по массовой вакцинации против вирусного гепатита В в Самарской области, как и РФ произошло перераспределение возрастных групп больных ХГВ. Анализ возрастной структуры показал, что в последние годы все активнее в эпидпроцесс хронического вирусного гепатита В вовлекается взрослое население 30 - 39

лет и старше (2015г.- 37,6%, 2018г.-33,4%). Основная доля зарегистрированных случаев хронического вирусного гепатита В в Самарской области приходилась на взрослое население в возрасте 30–39 лет, в 2015 г., их доля оказалась самой высокой и составила 37,6 % [114].

Многолетняя динамика заболеваемости впервые выявленного хронического вирусного гепатита В среди детей (0-14 лет) в Самарской области в 1999-2021 гг. явилась отражением эпидемиологической ситуации, сложившейся в Российской Федерации. Пик заболеваемости по ХГВ среди детского населения 0 - 14 лет в целом по РФ отмечался в 2000 году.

Важным изменением эпидемического процесса является снижение заболеваемости ХГВ среди детского населения. С 2007 года кривые заболеваемости хронической формой этой инфекции приобрели однонаправленный нисходящий характер, к 2021 году показатель заболеваемости хронического вирусного гепатита В среди детей в возрасте от 0 до 14 лет в РФ составил  $0,08\text{‰}$ , в Самарской области заболевших не зарегистрировано.

Однако несмотря на введение в календарь профилактических прививок вакцинации против вирусного гепатита В новорожденных (с 1998г.) до 2007г. улучшения ситуации в Самарской области по заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В детей в возрасте до года не произошло. С Уровни заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В отличались своей вариабельностью и колебались в интервалах от 3,2 до 6,7 на 100 тысяч детей данной возрастной группы.

Положительным моментом, свидетельствующем о снижении активности эпидпроцесса ГВ в условиях активно проводимой иммунопрофилактики против этой инфекции и усиления комплекса санитарно-противоэпидемических мероприятий, является отсутствие заболевших среди детей 1-2 лет Самарской области в 2007 - 2008 гг., 2010 - 2012 гг. и 2014-2021 гг. Анализ возрастной структуры свидетельствует о

несомненной эффективности проводимой иммунопрофилактики среди детского населения. С начала введения вакцинации от этой инфекции отмечена положительная динамика заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В среди детей.

Среднемноголетний (1999-2021 гг.) интенсивный показатель заболеваемости ОГВ Самарской области ( $16,7 \pm 34,9\text{‰}$ ) превышал в 1,88 раза среднероссийские значения ( $8,9 \pm 13,5\text{‰}$ ) ( $p < 0,0001$ ), что свидетельствует о высокой интенсивности эпидемического процесса ОГВ в регионе за изучаемый период. Вероятно, эти данные отражают возможности клинико-лабораторной диагностики вирусного гепатита В и/или несостоятельность учета и регистрации хронической формы этой инфекции на территории региона.

Сложный по структуре эпидемический процесс ГВ обусловлен взаимодействием многообразных клинических форм: манифестных острых (ОГВ) и хронических (ХГВ), а также бессимптомных и малосимптомных форм с острым и хроническим течением. На основании обобщения материалов государственного статистического наблюдения можно констатировать, что значительная суммарная интенсивность эпидемического процесса ГВ, особенно в 1999-2001 гг., создала высокий потенциал для развития эпидемического процесса для ГВ на ближайшие годы.

За 20-летний период 1999-2019 гг. зарегистрирован пик максимальных показателей суммарной инцидентности эпидемического процесса ГВ: в 2000г. в РФ ( $148,1\text{‰}$ ), в 1999г. в Самарской области ( $238,6\text{‰}$ ). Проводимая массовая иммунизация против вирусного гепатита В привела к улучшению эпидемической ситуации ГВ. По сравнению с годами максимального суммарного показателя ГВ (1999-2000гг.) в Российской Федерации в 2019г. данный показатель снизился - в 7,6 раза до  $19,4\text{‰}$  ( $p < 0,0001$ ), в Самарской области - в 13,8 раза ( $p < 0,0001$ ) до  $17,2\text{‰}$ .

Конец 90-х годов прошлого столетия в РФ характеризовался чрезвычайно высокой интенсивностью эпидемического процесса вирусного гепатита С и оставил след эпидемического неблагополучия на ближайшие годы в плане формирования хронических форм этих инфекций. Ретроспективный анализ многолетней динамики заболеваемости ГС показал однонаправленные тенденции в развитии эпидемического процесса этой инфекции в Самарской области и Российской Федерации в последние 20 лет.

В Самарской области пик заболеваемости острым вирусным гепатитом С пришелся на 1999 г., показатель составил 38,15 на 100 тыс. населения, что в 1,8 раза выше среднероссийского уровня (20,9 на 100 тыс. населения) [Кузнецова Р.С., 2016]. Однако темпы снижения в Самарской области оказались выражены более резко, чем в целом по стране, показатель заболеваемости острым вирусным гепатитом С уменьшился в 152,8 раза с  $38,2\text{‰}_{0000}$  в 1999 г. до  $0,25\text{‰}_{0000}$  в 2021 г. ( $p < 0,0001$ )

Среднемноголетний (1997-2021 гг.) интенсивный показатель заболеваемости острым вирусным гепатитом С Самарской области ( $6,0 \pm 8,5\text{‰}_{0000}$ ) также превышал среднероссийские значения ( $5,2 \pm 14,9\text{‰}_{0000}$ ), что свидетельствует о высокой интенсивности эпидемического процесса ОГС в регионе за указанный период наблюдения. Сравнительный анализ динамики и тенденций заболеваемости наркоманией и ОГС на территории Самарского региона в 1997-2021 гг. показал наличие периодов их синхронного подъема и снижения.

Эпидемический процесс вирусного гепатита С среди детского населения Самарской области за период за последние более чем двадцатилетний период также претерпел существенные изменения. Ретроспективный анализ заболеваемости ОГС детского населения (0-14 лет) показал, что интенсивность эпидпроцесса острого вирусного гепатита С за 21-летний период (1999 - 2021 гг.) снизилась в 30 раз ( $p < 0,0001$ ).

Одним из основных этапов при разработке стратегии профилактики вирусного гепатита С у детей является изучение возрастной структуры и уровней заболеваемости в группах риска. В Самарской области, как и при вирусном ГВ, регистрировалось редкое вовлечение в эпидемический процесс вирусного гепатита С детского населения. Удельный вес детей, среди всех заболевших острым вирусным гепатитом С в Самарской области в 1999-2021 гг. колебался от 0,7% до 6,1%.

Показатели заболеваемости острым вирусным гепатитом С детей в возрасте до года в 2000 году по сравнению с 1999 годом выросли в 3,1 раза (с 3,9 до 12,2 на 100 тысяч данной возрастной группы) ( $p < 0,0001$ ). Динамика заболеваемости острым вирусным гепатитом С характеризовалась волнообразным течением с ее пиковым значением в 2002 году - 26,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> данной возрастной группы и последующим снижением уровней заболеваемости к 2018 году до 2,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> указанной возрастной группы детского населения. Случаи ОГС среди детей до 1 года за последние три года (2019-2021 гг.) в регионе не регистрировались. Острый вирусный гепатит С не регистрировался в Самарской области среди детей в возрасте 1-2 года в периоды 2005-2016 гг. и 2018 - 2021 гг., а 3-6 лет - в период 2004-2019 гг.

В последние годы на первое место в структуре заболеваемости вышел хронический вирусный гепатит С, удельный вес которого к 2021 году достигал почти 90% (89,5%). В тенденциях заболеваемости ХГС, в Российской Федерации и Самарской области сохранялись выраженные отличия. Уровни заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С в Самарской области с момента официальной регистрации (1999 г.) до 2017 года имели тенденцию к резкому росту - с 13,3<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> (1999г.) до 56,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> (2017 г.) с последующим его снижением к 2021 году (до 20,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>) ( $p < 0,0001$ ). При этом в Российской Федерации, в 2001 - 2002 гг. отмечалась стабилизация показателей заболеваемости хронического вирусного гепатита С на уровне 29,5 - 30,7<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> и дальнейшим отчетливым снижением (в 1,9 раза) до 16,4<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>

в 2021 году. По сравнению с 2019г. в 2020 г. произошло резкое снижение показателей заболеваемости хронического вирусного гепатита С с  $45,4\text{‰}$  до  $26,2\text{‰}$ . В 2020 г. зарегистрировано значительное снижение и сужение диапазона значений показателя заболеваемости хронического вирусного гепатита С в большинстве субъектов [165], что характерно для Самарской области.

Подъем заболеваемости ОГС с чрезвычайно высокой интенсивностью эпидемического процесса ГС в конце 90-х годов прошлого столетия оставили в России след неблагополучия в связи с большой частотой формирования хронических форм этой инфекции. Заболеваемость хроническими формами остается высокой при отмечающейся тенденции к снижению. При сократившейся регистрации уровня острого вирусного гепатита С существенно в регионе увеличился показатель впервые диагностируемых хронических форм этой инфекции. Последний вырос к 2001 году до  $32,4\text{‰}$ , достигнув своего максимума в 2016 году ( $58,0\text{‰}$ ). В этом году он в 52,7 раза превысил заболеваемость острым вирусным ГС и в 5,4 раза - уровень впервые диагностируемого хронического вирусного ГВ ( $p < 0,0001$ ).

Среди взрослого населения наиболее выраженная доля (17,6% - 37,6 %) в структуре заболеваемости принадлежала возрастной группе лиц 30 - 39 лет, что, по-видимому, отражают уровни первичных заражений вирусом гепатита С 20-30 лет назад. Оценивая заболеваемость ХГС группах населения (20-29 лет и 30-39 лет), необходимо учитывать их социальное значение в жизни общества - группы основного репродуктивного возраста и трудового потенциала страны.

В возрастной структуре заболевших ХГС за весь исследуемый период доля детей с хроническим вирусным гепатитом С в возрасте от 0 до 14 лет была низкой и составляла 0,2% - 6,2%, в период 2015-2019 гг. заболевших детей зарегистрировано не было. Интенсивность эпидемического процесса среди детей в регионе, практически за весь период наблюдения (1999 -

2021гг.) была значительно выше, чем в целом по стране. В отдельные годы эти отличия были существенными и отличались в 2,7 раза (2003г.) и 3,0 раза (2016г.) ( $p < 0,0001$ ).

В результате активного вовлечения детей до года в эпидемический процесс хронического вирусного гепатита С доля данного контингента выросла с 5,6% в 2000 году до 27,3% в 2006 год и оставалась высокой до 2021 года (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 Самарской области за период 1999-2021 гг. в отличие от ХГВ носили более выраженный характер. Кроме того, причиной может послужить гипердиагностика хронического вирусного гепатита С, 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 хроническим вирусным гепатитом С среди возрастной категории детей от 1 года до 2-х лет также имела тенденцию к росту в период 2008 - 2012 гг., снижение уровней заболеваемости наблюдалось с 2013 по 2021гг. с  $6,9^{0}_{0000}$  до  $4,6^{0}_{0000}$  детей в данной возрастной группе в 1,5 раза ( $p < 0,0001$ ). Среди возрастной категории детей 3-6 лет, тенденция заболеваемости оставалась стабильной. Начиная с 1999 года, уровни заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С выросли с  $0,8^{0}_{0000}$  до  $5,0^{0}_{0000}$  детей данной возрастной группы к 2009 году, а затем к 2021 году снизились практически до периода начала регистрации ( $0,6^{0}_{0000}$ ) ( $p < 0,0001$ ).

Среднемноголетний (1997-2021гг.) интенсивный показатель заболеваемости острого вирусного гепатита С Самарской области ( $6,0 \pm 8,3^{0}_{0000}$ ) превышал среднероссийские значения ( $5,2 \pm 6,5^{0}_{0000}$ ), что

свидетельствует о высокой интенсивности эпидемического процесса этой инфекции в регионе в указанные годы.

Объективная оценка эпидемической ситуации по вирусному гепатиту С не может быть оценена без суммарной интенсивности эпидемического процесса этой инфекции. На основании обобщения материалов государственного статистического наблюдения можно констатировать, что значительная суммарная интенсивность эпидемического процесса вирусного гепатита С, особенно 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, совершенствования эпидемиологического надзора за данной патологией.

Противовирусная терапия больных является одним из мероприятий, направленных для предотвращения передачи вируса, а значит и снижению заболеваемости. Разрешенными к применению в педиатрии для лечения ХГВ являются ламивудин и интерфероны [253]. Было проведено обследование 126 детей в возрасте от 3 до 17 лет с ХГВ в репликативную фазу. Перед назначением ПВТ 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, anti-HBcor, HBeAg, anti-Hbe. Для исключения вирусного гепатита D определяли суммарные anti-HDV.

ДНК HBV 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 – 27,0% пациентов (34 чел.).

Из 126 больных было 38 чел. (30,2%) с HbeAg(-) и 88 (69,8%) - с HbeAg(+). В работе С.Т. Тобокаловой и др. также преобладали дети в возрасте от 1 года до 17 лет с ХГВ ( HbeAg+) по сравнению с ХГВ (HbeAg-)



[С.Т. Тобокалова, 2020]. Удельный вес детей с HbeAg(+) с минимальной вирусной нагрузкой (ВН) от  $2 \times 10^{*4}$  МЕ/мл – 6,8% (6 чел.), с умеренной ВН 54,6% (48чел.)  $2 \times 10^{*5-6}$  и с высокой ВН от  $2 \times 10^{*7-8}$  – 38,6% (34чел.). Дети с HbeAg (-) – с минимальной ВН 55,3% (21чел.), с умеренной ВН – 43,2% (17чел.).

Мальчиков (68,3%) достоверно больше, чем девочек (31,7%) ( $p < 0,001$ ). Отмечается наибольшая возрастная группа детей в возрасте 15-17 лет – 43,6%, больных в возрасте 11-14 лет было 28,7%, в 1,5% ( $p < 0,004$ ).

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

Среди сопутствующих заболеваний больных ХГВ преобладали болезни желудочно-кишечного тракта - 65 больных (67,0%), 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 чел. (53,6%) из 97 больных отмечалось по 1 нозологической единице, у 44 – по 2 (34,9%), в основном в сочетании с заболеваниями ЖКТ, у 14 детей (11,3%) выявлены одновременно 3 сопутствующих заболевания.

На момент постановки диагноза ХГВ основу клинической картины у обследованных детей составили астенический (67,5% детей) и болевой абдоминальный (53,2% пациентов) синдромы, что согласуется с данными других авторов [117]. Диспепсический синдром наблюдали у 32,5% детей, наиболее характерными симптомами были горечь во рту, снижение аппетита, тошнота, реже рвота. Увеличение печени регистрировали у 45,2% детей.

Уже при первичном обращении до постановки диагноза ХГВ повышение уровня АлАТ было отмечено у 69% детей и составил  $103,4 \pm 13,6$

Ед/л, что значимо выше показателей контрольной группы. У трети наблюдавшихся больных показатель АЛТ оказался в норме. Доля пациентов с активностью АЛТ в пределах 2N была достоверно больше, чем больных с ее нормальным уровнем – 59,5% против 30,6% ( $p < 0,001$ ) и высокой степенью активности 59,5% против 9,7% ( $p < 0,001$ ). По данным Д.В. Терешкова уровень АЛТ, превышающий верхнюю границу нормы (ВГН), зафиксирован у 117 пациентов (58,2 %) (синдром цитолиза) [222], что совпадает с нашими результатами.

Повышение уровня АсАТ относительно нормальных значений до  $81,7 \pm 20,8$  Ед/л было выявлено у 31% (39 детей). В целом, цитолитический синдром был отмечен у 87 больных (69 %).

Таким образом, отсутствие повышения трансаминаз у 1/3 пациентов может быть причиной ложного заключения об отсутствии ХГ.

Активность АЛТ детей с HBeAg(+) составила  $111,6 \pm 9,8$  Ед/л против  $79,8 \pm 5,7$  Ед/л детей с HBeAg(-) ( $p < 0,01$ ). Сравнительные исследования И.П. Балмасовой также показали, что у HBeAg позитивных пациентов регистрируются более высокие показатели АЛТ и ДНК ВГВ в крови [12].

Уровень АсАТ больных с HBeAg(+) составил  $96,4 \pm 10,3$  Ед/л против  $60,9 \pm 6,7$  Ед/л детей с HBeAg(-) ( $p < 0,005$ ), что согласуется с данными других исследователей [222, 368].

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

Всем детям была проведено УЗИ органов брюшной полости. У 41 ребенка (32,5%) выявлено изменение сосудистого рисунка, чаще в виде усиления, а увеличение лимфоузлов - у каждого пятого ребенка. Показано, что при хронических вирусных гепатитах УЗИ не носит важного диагностического значения и необходимо, прежде всего, для выявления

возможных причин холестаза, либо абдоминальных болей, либо изменения со стороны билиарного тракта.

Дети получали ПВТ методом рандомизации по таблице случайных чисел: I группа - 62 чел., II группа – 64 чел. Группа больных, состоявшая из 62 чел., получала сначала только моно- ИФН. Через 24 недели ответившим на терапию продолжали назначенное лечение, не ответившим на терапию назначали комбинированную терапию (ИФН+Ламивудин).

Группа пациентов из 64 чел. 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 не ответивших.

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).

Через 24 недели на ИФН-терапию у 21 из 62 больных (33,9%) I группы был получен вирусологический ответ (ВО), т.е. произошло снижение  $VH \geq 2 \log_{10}$  МЕ/мл. Через 48 недель ответили на лечение 16 чел. (76,2%), не ответивших – 5 чел. (23,8%). Не ответившим на ИФН-терапию через 24 недели 41 пациент (66,1%) был добавлен Ламивудин. 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 HBV отмечалась у 7 больных (11,3%)

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 HBV отмечалась у 8 больных (12,5%).

Таким образом, ВО был одинаков в обеих группах больных 45,2% и 48,4% соответственно в I и II группах. ДНК HBV перестала определяться в 11,3% и 12,5% соответственно. Клинические проявления с положительной динамикой отмечались в обеих группах.

Астеновегетативный синдром и снижение аппетита достоверно реже наблюдались у детей с ХГВ, ответивших на лечение 10,2% (6 больных), а у не ответивших – 34,8% (24 чел.) ( $p < 0,05$ ).

Геморрагический синдром снизился у не ответивших 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 3см 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 не ответивших (17,6%) ( $p < 0,05$ ), у всех ответивших на ПВТ данный показатель был в норме ( $< 0,001$ ).

Таким образом, активность АлАТ у ответивших на ПВТ нормализовалась, а у не ответивших – оставалась достоверно выше нормы.

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

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. Поэтому эти две группы были объединены для оценки динамики ВН до и после лечения.

При анализе вирусной нагрузки в обеих группах до и после противовирусной терапии, в два раза уменьшилось количество больных с высокой ВН 34 (26,9%) против 15 (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.

Побочные эффекты были следующие: гриппоподобный синдром – 82,5%, астенический – 68,2%, которые купировались и не препятствовали дальнейшему лечению. Исследования Л.Г. Горячевой и других авторов также показали, что терапия с использованием группы ИФН-препаратов вызывала значительное число нежелательных явлений [56, 65, 293].

В катамнезе под наблюдением находилось 56 больных с ХГВ в возрасте от 14 до 25 лет, средний возраст  $21,0 \pm 3,1$  лет. Продолжительность наблюдения варьировалась от 3 до 18 лет и составила  $15,7 \pm 4,3$  лет.

При положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО слабость, утомляемость в катамнезе достоверно снизилась до 7,8% (4чел.) против 26,1% (29чел.) после окончания лечения ( $p < 0,05$ ). При отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО после окончания лечения слабость, утомляемость достоверно снизилась до 6,7% (1чел.) против 26,1% (29чел.) при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,005$ ). В катамнезе при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО слабость, утомляемость в достоверно купировалась у всех пациентов (5 чел.) против 26,1% (29чел.) при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,02$ ).

При положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО головная боль в катамнезе достоверно купировалась у всех больных (51чел.) против 15,3% (17чел.) после окончания лечения ( $p < 0,005$ ). После окончания лечения при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО головная боль в достоверно купировалась у всех больных (15чел.) против 15,3% (17чел.) при

положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,005$ ). В катамнезе при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО головная боль в достоверно купировалась у всех пациентов (5 чел.) против 15,3% (17чел.) при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,005$ ).

При положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО боли в животе в катамнезе достоверно снизилась до 3,9% (2чел.) против 18,9% (21чел.) после окончания лечения ( $p < 0,005$ ). В катамнезе при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО боли в животе достоверно купировалась у всех пациентов (5чел.) против 18,9% (21чел.) после окончания лечения при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,05$ ).

При положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО увеличение печени в катамнезе достоверно купировалась у всех больных (51 чел.) против 36,9% (41чел.) после окончания лечения ( $p < 0,005$ ). После окончания лечения при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО увеличение печени достоверно снижалось до 13,3% (2чел.) против 36,9% (41чел.) при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,05$ ). В катамнезе при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО увеличение печени достоверно купировалась у всех пациентов (5чел.) против 36,9% (41чел.) после окончания лечения при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО ( $p < 0,05$ ). При отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО увеличение печени достоверно купировалась у всех больных как в катамнезе (5чел.), так и после окончания лечения (15 чел.) -  $p < 0,01$ .

Показатель АЛАТ при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО после проведения терапии ( $47,9 \pm 5,6$  Ед/л) достоверно превышали данный показатель группы здоровых детей ( $18,7 \pm 2,6$  Ед/л) -  $p < 0,001$ , а также - показатель АЛАТ при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО в катамнезе ( $38,9 \pm 3,6$  Ед/л) -  $p < 0,001$ .

Показатель АсАТ при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО после проведения терапии ( $41,3 \pm 4,7$  Ед/л) достоверно превышали данный

показатель группы здоровых детей ( $13,6 \pm 3,1$  Ед/л) -  $p < 0,001$ , при отрицательной ДНК ВГВ и положительном ВО после проведения терапии  $30,8 \pm 6,7$  Ед/л также достоверно превышали данный показатель группы здоровых детей ( $p < 0,001$ ). Показатель АсАТ при положительной ДНК ВГВ и отрицательном ВО в катамнезе ( $35,4 \pm 3,2$  Ед/л) достоверно превышали данный показатель группы здоровых детей ( $p < 0,001$ ).

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 чел. - стало 15 чел. (26,9% против 11,9%;  $p < 0,01$ ), а в катамнезе таких пациентов стало 10 из 56 чел. - 17,8% соответственно.

До проведения терапии больных с умеренной ВН было 65 чел. (51,7%), их количество уменьшилось после проведения терапии и в катамнезе – 52 чел. (41,3%) и 18 чел. (32,1%) ( $p < 0,02$ ) соответственно.

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

При анализе вирусной нагрузки в обеих группах до и после противовирусной терапии, в два раза уменьшилось количество больных с высокой ВН 34 (26,9%) против 15 (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.

Таким образом, после проведения терапии ДНК НВV не определялась у 15 чел. из 126 (11,9%);  $p < 0,01$ , а в катамнезе - у 5 из 56 чел. (8,9%).

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

Пациенты, у которых ДНК вируса гепатита В перестала определяться после окончания противовирусной терапии, сопровождающийся исчезновением клинических и лабораторных признаков острого или хронического заболевания, клиренсом HBsAg и снижением ДНК ВГВ в крови до неопределяемого уровня, очевидно, не всегда означает полное разрешение заболевания С.Н. [19]. В катамнезе у 5 (33,3%) пациентов ДНК HBV осталась отрицательной. У остальных 10 больных (66,7%) уровень ДНК HBV 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 половины больных она была в норме, у других 50% - незначительно повышена.

До лечения HBeAg(+) больных было 69,8% (88чел.), HBeAg(-) – 30,2% (38чел.). При наблюдении больных ХГВ после окончания лечения в динамике было отмечено, HBeAg(+) больных уменьшилось с 69,8% (88чел.) до 45,2% (57чел.) -  $p < 0,001$ , на 24,6% больных (31чел.). В катамнезе HBeAg(+) осталось 28,6% (16чел.) против 45,2% до лечения ( $p < 0,003$ ). Количество HBeAg(-) в катамнезе увеличилось до 62,5% (35чел.) против 30,2% (52чел.) до лечения ( $p < 0,001$ ) и после окончания лечения с 41,3 (35чел.) до 62,5% (35чел.) -  $p < 0,001$ . В катамнезе сероконверсия по HBeAg была отмечена у 8,9% (5чел.) против 13,5% (17чел.) после окончания лечения ( $p < 0,001$ ). У 15 пациентов из данных больных отмечалась отрицательная ДНК HBV.

При монотерапии у 7 чел. отмечалась сероконверсия по HBeAg(-), при комбинированной терапии – у 8 чел., что подтверждается исследованиями И.Г. Никитина (2008) [144]. Автором отмечено, что достоверных различий по частоте HBeAg-сероконверсии при применении препаратов как в режиме монотерапии и в комбинации со стандартным ИФН не наблюдалось (18 и 13% соответственно).



При исследовании иммунного статуса отмечалась иммунологическая недостаточность с достоверным снижением количества по сравнению с контрольной группой: CD3<sup>+</sup> (49,5±5,1% против 63,1±3,2% - p<0,05), CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> (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<sup>+</sup> (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±0,09г/л против 1,37±0,05г/л в контрольной группе, p<0,05), IgG (14,2±1,83г/л против 9,8±0,76 г/л, p<0,05). Повышенное содержание уровня IgM до 1,32±0,1г/л у больных ХГВ против 0,94±0,15г/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 ±1,7пг/мл против 0,9±0,1пг/мл - p<0,05), при достоверном снижении ИФН-γ (2,4±0,6 пг/мл против 0,9±0,1пг/мл - p<0,05), что свидетельствует о дисбалансе цитокинового профиля, а значит о выраженном дисбалансе в работе иммунитета.

Нами было проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование 401 ребенок в возрасте 3-17 лет с диагнозом: хронический вирусный гепатит С.

По генотипам разделение детей с ХГС было следующим: 1в – 245 (61,1%), 2а – 37 (9,2%), 3а – 119 больных (29,7%). В этиологической структуре преобладал генотип 1в, реже встречались генотипы 3а и 2а. Результаты нашего исследования согласуются с данными Матинян И.А., который отмечал, что у 58,2% детей ХГС был ассоциирован с инфицированием генотипом 1 HCV, у 5,7% – с генотипом 2, у 34,4% – с инфицированием генотипом 3 [132].

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

До начала проведения противовирусной терапии (ПТВ), выявлено, что источник инфицирования при ХГС не установлен в 46,3%, при гемотрансфузиях - 16,2%, оперативные вмешательства – 17,9%, вертикальный путь составил 19,6% от всех путей передачи инфекции.

Клиническая картина хронического вирусного гепатита С в детском возрасте характеризовалась малосимптомным течением. У детей с ХГС преобладали астеновегетативный у 178 детей (44,4%) и абдоминальный болевой синдромы у 183 чел. (45,6%), реже отмечался диспепсический и геморрагический у 105 чел. (26,2%) и 39 чел. (10,2%) соответственно. Наши данные согласуются с результатами исследований М. С. Бохонова, Р.Ш. Мирхайдарова [23, 138].

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%) - >3см.

По данным Венцловайте Н.Д., наиболее часто (у 80–85% пациентов) наблюдались такие неспецифические проявления, как диспептический синдром, умеренная гепатомегалия (до 2 см ниже края реберной дуги), чуть реже встречался астеновегетативный синдром (около 55%). Менее 20% детей имели выраженную гепатомегалию (до 3–4 см ниже края реберной дуги) и гепатоспленомегалию, артралгический синдром (у 15% пациентов) [43].

У 53,6% детей (215 чел.) 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). Исследования М.С. Бохонова согласуются

с нашими результатами. Так, при первичном обращении детей с ХГС у 50,4% активность АЛТ была повышена до 2—5 норм и только в 13,2% - больше 5 норм, значения АЛТ не превышали 1,5 норм у 36,4% [28].

Признаками воспаления печени по результатам УЗИ в данной группе также были чаще всего гиперэхогенность – у 334 пациентов (83,3%), неоднородность у 303 детей (75,6%), изменение формы желчного пузыря в виде перегиба - у 272 чел. (84,0%). Менее чем в половине случаев у 192 больных (47,9%) отмечалось увеличение размеров печени.

В 69,0% 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 чел. (54,4%), у 148 – по 2 (36,9%), в основном, в сочетании с заболеваниями ЖКТ, у 38 больного (9,5%) выявлены одновременно 3 сопутствующих заболевания.

Пациенты рандомно были распределены в 2 группы - I и II. Группа I состояла из 181 больного, группа II – из 182, чел., 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 (Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С, 2010).

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

I-й группе больных, состоявшей из 181 больного, назначали комбинированную противовирусную терапию, которая включала стандартный Интерферон (ИФН) альфа-2b и Ребетол (ИФН+Р). При 1

генотипе вируса у больных продолжительность ПВТ составляла 48 недель, при 2 и 3 генотипах – 24 недели.

В I группе больных при ИФН-терапии+Ребетол первичный вирусологический ответ (ПВО) после 48 недель лечения наблюдался у 49 больных (42,6%) из 115 больных 1 генотипа, УВО через 24 недели после окончания лечения – у 45 чел. (39,1%). ПВО после окончания лечения ИФН-терапии+Ребетол регистрировали у 34 детей (51,5%) из 66 больных 2,3 генотипов, УВО при 2,3 генотипе - 32 чел. (48,5%). В работе Л. Г. Горячевой с соавт. отмечается, что терапия препаратами интерферонов не лишена недостатков из-за низкой эффективности: при 1 генотипе ХГС она составляет 30-50%, а при генотипах 2 и 3 — 80% после 24 недель ПВТ [43, 64, 65, 320, 389].

Таким образом, в I группе больных при терапии ИФН+Ребетол после окончания лечения ПВО отмечался у 83 чел. (45,9%), УВО – у 77 чел. (42,5%). В исследованиях С. Н. Орловой и др. авторов показано, что при использовании комбинации интерферонов с рибавирином у детей с ХГС удалось достигнуть УВО у 40–55% [302, 154], что согласуется с нашими результатами.

Результаты нашего исследования показали, что при лечении ПИФН-терапии+Ребетол во II группе детей с ХГС первичный вирусологический ответ отмечался после 48 недель лечения – у 68чел. (62,3%) больных из 109 больных, УВО через 12 месяцев после окончания лечения у 75 чел. (68,8%) из 182 больных, что согласуется с результатами других авторов. Так, Д.Э. Валутите с соавт. аналогичное лечение (комбинированная терапия пегилированным интерфероном (еженедельные подкожные инъекции) с рибавирином (ежедневный пероральный прием) в течение 24–48 нед.) обуславливало устойчивый вирусологический ответ (УВО) у более чем 50% пациентов с генотипом ВГС 1 после 12 мес терапии и у более чем у 80% пациентов с генотипами ВГС 2 и 3 после 6 мес терапии [41].

В II группе больных при ПИФН-терапии+Ребетол после 48 недель лечения ПВО наблюдался у 73 больных (78,8%) из 73 больных генотипов 2,3, УВО через 24 недели после окончания лечения – у 45 чел. (39,1%). УВО через 12 месяцев после окончания лечения ПИФН-терапии+Ребетол регистрировали у 55 детей (75,3%) из 73 больных 2,3 генотипов.

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

В связи с тем, что до начала ПВТ, различий в клинической симптоматике в обеих группах обнаружено не было, так же, как и достоверных отличий по эффективности терапии, пациенты были объединены в одну группу.

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 чел.) из 363 больных, до 11,9% (26 чел.) ответивших ( $p<0,001$ ) из 219 чел., не ответивших - 26,3% (38 чел.) из 144чел. Диспепсический синдром достоверно снизился после проведения терапии с 26,4% (96 чел.) до 7,8% (17чел.) у ответивших ( $p<0,001$ ), у не ответивших – до 20,8% (30чел.). Болевой синдром достоверно уменьшился с 45,7% (166 чел.) до 13,2% (29 чел.) у ответивших ( $p<0,001$ ) и у не ответивших - до 29,9% (43 чел.) - ( $p<0,002$ ).

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 не ответивших. Кроме того, у ответивших на ПВТ, активность АлАТ на фоне терапии больных нормализовалась уже через 1 месяц после начала лечения, а у не ответивших на терапию - через месяц стала выше, чем до лечения, через три месяца – снизилась, но оставалась выше нормы в течение всего периода терапии.

В 2021г. была проведена терапия в ГБУЗ Самарской 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  $14,7 \pm 1,9$  лет), из них 13 пациентов ранее получали ПВТ (Интерферон альфа-2b+Ребетол или Пэгинтерферон альфа-2в+Ребетол), остальные 25 детей не получали ПВТ. Длительность наблюдения за пациентами после окончания комбинированной терапии ИФН+Р составила 7-14 лет (в среднем  $6,4 \pm 3,9$  лет), а перед назначением Мавирета – 3-15 лет ( $7,6 \pm 4,1$  лет).

Согласно Методических рекомендаций «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у детей» (2021), препарат Мавирет назначали детям с массой тела не менее 45 кг по три таблетки одновременно один 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 генотипом ХГС, который ранее не ответил на терапию Пегинтрон+Ребетол).

Эффективность терапии препарата Мавирет оценивали по результатам ПЦР на 8 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 с ХГС после комбинированной терапии ИФН+Р, до и после окончания лечения препаратом Мавирет. После окончания ИФН-терапии произошло достоверное повышение уровня АЛАТ с  $48,3 \pm 3,2$  Ед/л 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.). У большинства детей с ХГС

перед началом лечения препаратом Мавирет данный показатель был выше нормы у 34,2% (13 чел.) -  $p < 0,05$ , после окончания терапии ПППД у всех больных уровень АЛТ нормализовался -  $28,6 \pm 3,7$  Ед/л ( $p < 0,001$ ).

Снижение 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  $45,8 \pm 3,6$  Ед/л 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.

Аналогичные результаты представлены в работах других авторов, как у детей, так и у взрослых. В работе Л.Г. Горячевой с соавт. [65] было пролечено 67 детей подросткового возраста ПППД (препаратом глекапревир/пибрентасвир). Показана эффективность в 100% случаев. За время терапии ПППД (глекапревир/пибрентасвир) детей с ХГС не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, которое потребовало бы отмены лечения [43, 339], что подтверждается и нашими результатами.

В исследовании Т.В. Строковой [217], было включено 15 детей, которые были пролечены препаратом Мавирет. УВО спустя 12 недель после завершения лечения зафиксирован у всех (100%) детей. По данным В.В. Макашовой с соавт. [126] было проведено лечение 70 взрослых больных ХГС с применением безинтерфероновых схем. Авторы наблюдали высокую эффективность – до 100%, минимальное влияние на качество жизни

пациентов и значимое повышение переносимости и безопасности. В исследованиях И.Г. Никитина [147], отмечается, что частота достижения УВО во всех группах терапии взрослых больных ХГС препаратом Мавирет (глекапревир/пибрентасвир) составила 99,7%, среди пациентов с генотипом 3 ВГС – 98,4%, в то время как для всех иных генотипов данный показатель достигал 100%.

После окончания лечения Мавиретом у всех больных нормализовались биохимические показатели и ни у одного пациента не была обнаружена РНК HCV. 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 терапии детей. После лечения Мавирет у всех больных нормализовались биохимические показатели и отмечался устойчивый вирусологический ответ.

Во исполнение решения Ассамблеи Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) о глобальной ликвидации вирусных гепатитов к 2030 г. в ноябре 2022 было издано Распоряжение Правительства РФ от 2 ноября 2022 г. № 3306-р «Об утверждении плана мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории РФ в период до 2030 г.», в котором разработаны мероприятия по ликвидации заболеваемости хронического вирусного гепатита С. Затем был издан Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.02.2023 № 70н "Об утверждении критериев оказания медицинской помощи больным с вирусным гепатитом С в условиях дневного стационара и стационарных условиях в соответствии с клиническими рекомендациями, оплата которой осуществляется за счет средств обязательного медицинского страхования". (Зарегистрирован 29.03.2023 № 72781). Исполнение вышеуказанных



документов и применение препаратов ПППД у детей, больных хроническим вирусным гепатитом С позволит выполнить программу ВОЗ по ликвидации этого заболевания в нашей стране.

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.

На территории Российской Федерации контроль за вирусными гепатитами осуществляется с помощью системы эпидемиологического надзора, включающей реализацию трех подсистем: информационной, диагностической и управленческой. Информационная подсистема (информационное обеспечение) эпиднадзора включает в себя информацию о динамике эпидемического процесса ГВ и ГС, основанную на данных эпидемиологического мониторинга. Клинико-диагностический мониторинг современных информационных технологий, включающий своевременность охвата лечением, диспансерное наблюдение в катамнезе, эффективность проводимых мероприятий среди детей с хроническим вирусным гепатитом на основе современных информационных технологий. Молекулярно-генетического мониторинг включает идентификацию возбудителей с определением фенотипа и генотипов циркулирующих вирусов ГВ и ГС среди детей, заболевших хроническими вирусными гепатитами. Диагностическая подсистема предусматривает проведение эпидемиологической диагностики на основе данных информационной подсистемы в целях своевременного и рационального планирования и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий в отношении HCV и HBV. Подсистема управления включает в себя необходимую информацию для разработки и реализации мероприятий по профилактике этих инфекций.

Проведение мероприятий по оптимизации системы эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами позволит в дальнейшем, улучшить эпидемическое благополучие по заболеваемости данными инфекциями в части снижения интенсивности эпидемических процессов вирусных гепатитов В и С.

## ВЫВОДЫ

1. Сравнительная оценка динамики заболеваемости острым 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 раз ( $p < 0,0001$ ) и 688 раз ( $p < 0,0001$ ), 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 раз ( $p < 0,0001$ ) 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 году (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 раз 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 раз 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- $\alpha$  до  $4,6 \pm 1,7$  пг/мл, ИЛ-1 $\beta$  до  $9,7 \pm 1,4$  пг/мл, ИЛ-4 до  $24,8 \pm 7,9$  пг/мл на фоне снижения концентрации ИФН- $\gamma$  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: моно- интерферонотерапии, 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 нагрузки (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 СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ	-	Аланинаминотрансфераза
АсАТ	-	Аспартатаминотрансфераза
анти-НВс	-	Антитела к ядерному антигену вируса гепатита В
анти-НВе	-	Антитела к антигену Е вируса гепатита В
анти-НВс	-	Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В
анти-НСV	-	Антитела к вирусу гепатита С
ВО	-	Вирусологический ответ
ГЦК	-	Гепатоцеллюлярная карцинома
ИЛ	-	Интерлейкины
ИФН- $\alpha$ ( $\gamma$ )	-	Интерферон альфа (гамма)
ИФА	-	Иммуноферментный анализ
ПВТ	-	Противовирусная терапия
Пег-ИФН- $\alpha$	-	Пегилированный интерферон-альфа
ПЦР	-	Полимеразная цепная реакция
РВО	-	Ранний вирусологический ответ
УВО	-	Устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	-	Ультразвуковое исследование
ФНО	-	Фактор некроза опухоли
ХВГ	-	Хронический вирусный гепатит
ХГВ	-	Хронический вирусный гепатит В
ХГС	-	Хронический вирусный гепатит С
ФНО, TFN	-	Фактор некроза опухоли
ЦП	-	Цирроз печени
ЩФ	-	Щелочная фосфатаза
CD-16+	-	Общее число натуральных киллеров
CD-3+	-	Общее число Т-лимфоцитов
CD-4+	-	Субпопуляция Т-лимфоцитов хелперы/индукторы
CD-4+/ CD-8+	-	Иммунорегуляторный индекс



CD-8+	- Субпопуляция Т-лимфоцитов, супрессоры/цитотоксические
HBcAg	- Сердцевидный антиген вируса гепатита В
HBеAg	- Антиген Е вируса гепатита В
HBsAg	- Поверхностный антиген вируса гепатита В
HBV	- Вирус гепатита В
HCV	- Вирус гепатита С
HLA	- Human Leukocytis Antigen – антигены гистосовместимости
Jg А	- Иммуноглобулины класса А
Jg G	- Иммуноглобулины класса G
Jg М	- Иммуноглобулины класса М

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абдурахманов, Д.Т. Энтекавир в лечении хронического гепатита В: многоцентровые рандомизированные исследования и реальная клиническая практика / Д.Т. Абдурахманов, А.В. Отрашевская // Терапевтический архив. – 2014. – №86(11). – С.100-104.
2. Абдурахманов, Д.Т. Безопасность и эффективность теллапревира в лечении хронического гепатита С у больных российской популяции, включенных в исследование по программе раннего доступа /Д.Т. Абдурахманов, В. Г. Морозов, И. Г. Никитин и др.//РЖГГК. – 2014. – С.36-46.
3. Абдурахманов, Д.Т. Противовирусная терапия хронического гепатита С:30-летняя история успеха / Д.Т. Абдурахманов, Т.П. Розина, Е.Н. Никулкина и др. //Терапевтический архив. – 2019. – №11. – С.110-115.
4. Авдеева, Ж.И. Анализ механизмов развития иммунного ответа при инфицировании вирусом гепатита В и способы повышения эффективности вакцинации / Ж.И. Авдеева, Н.А. Алпатова, С.Л. Лысикова и др. // Иммунология. – 2021. – 42 (4). – С.403-414.
5. Агафонов, В.М. Хронический гепатит В в амбулаторной практике врача-инфекциониста /В.М. Агафонов, И.А. Бурмагина, И.В. Щепина и др. // Сборник материалов IV конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням, Санкт-Петербург, 18–20 мая 2016. – Санкт-Петербург: Евро-Азиатское Общество по Инфекционным Болезням, 2016. – С.7.
6. Акимкин, В.Г. Вирусный гепатит С у беременных и новорожденных / В.Г. Акимкин, Ж.Б. Понежева, Х.Г. Омарова и др. //Инфекционные болезни. – 2023. – №21(1). – С.114-118.

7. Антонова, Т.В. Хронический гепатит С и онкогематологические заболевания /Т.В. Антонова, М.С. Ножкин, Д.А. Лиознов //Клиническая онкогематология. – 2023. – №16(1). – С.46–53.

8. Асратян, А.А. Изменения эпидемической ситуации по нарко-мании и вирусным гепатитам в Москве и Российской Федерации в динамике наблюдения (1999–2017 гг.) / А.А. Асратян, Д.В. Соловьев, О.А. Смирнова и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы – 2019. – №3. – С.6-14.

9. Ахмедова, М.Д. Хронические вирусные гепатиты В и D у беременных: распространенность, течение и исходы (Обзор литературы) /М.Д. Ахмедова, Ш.А. Ташпулатова, Г.А. Ихтиярова и др. //Журнал инфектологии. – 2021. — Т.13, №2. – С.5-14.

10. Ахметжанова, Г.А. Роль информационных кампаний в профилактике инфекционных болезней /Г.А. Ахметжанова, Л.О. Борисова, Л.Г. Авдоница //100 лет Санитарно-эпидемиологической службе России – 2022: сборник тезисов XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 26–28 октября 2022 г. – Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022 – С.105.

11. Балаева, Т.В. Анализ факторов, связанных с приверженностью населения вакцинации против вирусного гепатита В в Архангельской области / Т.В. Балаева, Е.А. Кригер, О.В. Самодова и др. // Журнал Инфектологии. – 2018 – Т.10, № 1. – С.80-88.

12. Балмасова, И.П. Молекулярная биология вируса гепатита В и иммунопатогенез хронического вирусного гепатита В / И.П. Балмасова, Р.И.Сепиашвили, Е.С.Малова // Журн. микробиол. – 2016. – № 2. – С. 119—126.

13. Барамзина, С.В. Хронический гепатит В и его исходы у взрослых – роль специфической вакцинопрофилактики /С.В. Барамзина, А.Л. Бондаренко //Сборник материалов третьего конгресса Евро-Азиатского

общества по инфекционным болезням, Екатеринбург, 21-23 марта 2014. – Екатеринбург: Евро-Азиатское Общество по Инфекционным Болезням, 2014. – С.15.

**14.** Барамзина, С.В. Вакцинопрофилактика гепатита В у взрослых: социальные аспекты ее недостаточной эффективности. / С.В. Барамзина //Гигиена и санитария. – 2017. – №96(6). – С.508-515.

**15.** Барамзина, С.В. Хронические гепатиты В и С как стигма: актуальна ли проблема для российского общества? / С.В. Барамзина //Терапевтический архив. – 2019. – №91 (11). – С.4–9.

**16.** Басина, В.В. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим гепатитом С во время противовирусной терапии в безинтерфероновом режиме. / В.В. Басина, А.А. Сухорук, Н.А. Арсентьева и др. // Казанский мед. ж. – 2018. – № 99 (5). – С.760–765.

**17.** Бацких, С.Н. Использование методов диагностики хронического гепатита С в эпоху терапии препаратами прямого противовирусного действия /С.Н.Бацких, В.П.Чуланов, В.И.Покровский //Инфекционные болезни. – 2019. – т. 17, №4. – С. 62–68.

**18.** Бацких, С.Н. Риск развития цирроза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, перенесших вирусный гепатит В /С.Н. Бацких Е.В. Винницкая, Е.С. Сбикина и др. //Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. – 2020. – №30(4) – С.28-34.

**19.** Бацких С.Н. Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие? /С.Н. Бацких //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – №31(1). – С.7–19.

**20.** Бацунов, О.К. Содержание некоторых цитокинов и хемокинов в крови пациентов с хроническим гепатитом В на ранних стадиях фиброза печени / О.К. Бацунов, Н.А. Арсентьева, Н.Е. Любимова и др. //Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22. № 2. – С. 291-300.

**21.** Беляков, В. Д. Качество и эффективность противоэпидемических мероприятий / В. Д. Беляков, А. Л. Дегтярев, Ю. Г. Иванников. – Ленинград: Издательство "Медицина", 1981. – 304 с.

**22.** Беляков, В. Д. Эпидемиологический надзор - современной организации противоэпидемической работы / В. Д. Беляков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1985. – Т. 62, № 5. – С. 53-58.

**23.** Билалова, А.Р. Иммунологическая эффективность вакцинации гепатита В в группе риска / А.Р. Билалова, В.В. Макашова, О.С. Астрина // Здоровье человека в XXI веке – 2016: сборник научных статей VIII-ой Российской научно-практической конференции с международным участием, Казань, 31марта-1 апреля 2016 г.: Казанский гос. мед. университет, М-во здравоохранения респ. Татарстан– Казань, 2016. – С.565-569.

**24.** Богомолов, П.О. Оценка эффективности и безопасности 3D - терапии у пациентов с субкомпенсированным циррозом печени HCV этиологии (генотип 1b). /П.О. Богомолов, М.В. Мациевич, А.О. Буеверов и др. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – №27(4). – С.41 – 51.

**25.** Богомолов, П.О. Отдаленные результаты этиотропной терапии субкомпенсированного цирроза печени в исходе хронического гепатита С / П.О. Богомолов, А.О. Буеверов, В.Э. Бакирова и др. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – №29(6). – С.30–35.

**26.** Бондаренко, И.М. Суммарная и олигомерная фракции растворимого белка CD16 в сыворотке крови человека в норме и при вирусных гепатитах /И.М. Бондаренко, А.А. Бабаев, Г.А. Кравченко и др. //Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2012. – №2(3). – С.246-250.

**27.** Борисов, А.Г. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета при остром и хроническом вирусном гепатите В /А.Г. Борисов, А.А. Савченко //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Ч.2. №3 (85). – С.53-57.

**28.** Бохонов, М.С. Клинические особенности хронического гепатита С у детей / М.С. Бохонов, Л.Е. Галицина, И.Г. Ситников и др.//Детские инфекции. – 2023. – №22(2). – С.23-27.

**29.** Брико, Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики. /Н.И. Брико //Лечащий врач. – 2012. – №10. – С.47-52.

**30.** Брико, Н.И. Вакцинация – решающая мера снижения бремени, связанного с инфекционными болезнями среди взрослых лиц / Н.И. Брико //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 4. – С.10–15.

**31.** Брико, Н.И. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в России: состояние и перспективы совершенствования /Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. –2017. – Т. 93, № 2. – С. 4–9.

**32.** Брико, Н. И. Проблемы вакцинопрофилактики взрослого населения /Н.И. Брико, Н. Н. Цапкова, Л. Р. Батыршина //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – 2018. – № 2 (99) – С. 4-15.

**33.** Буркин А.В., Спиренкова А.Е, Углева С.В. Состояние перспективы вакцинопрофилактики в Российской Федерации в соответствии с национальным календарем прививок //Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 8–30 марта 2011 г. – Москва, 2011. – С. 61.

**34.** Бурлуцкая, А.В. Вакцинопрофилактика детей: мнения и информированность родителей /А.В. Бурлуцкая, Н.В. Савельева Ю.А. Терешина и др. // Международный научно-исследовательский журнал – 2021 – № 7 (109) Часть 2 – С.57-62.

**35.** Бурневич, Э.З. Противовирусная терапия хронического гепатита С, основанная на интерфероне- $\alpha$ : закономерности и принципы /Э.З. Бурневич, С.Е. Щаницына // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т.25.№ 1. – С. 8-13.

**36.** Бурневич, Э.З. Глекапревир/пибрентасвир-последняя деталь мирового пазла противовирусной терапии хронического гепатита С / Э.З. Бурневич, Е. Н. Никулкина, А. Л. Филатова // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, №3. – С. 10-15.

**37.** Бурова, О.С. Эффективность двойной противовирусной терапии у «наивных» пациентов детского возраста с хроническим гепатитом С / О.С. Бурова, А.К. Картавых // 110-летие СГМУ им. В.И. Разумовского – 2019: материалы VIII Всероссийская неделя науки с международным участием «Week of Russian science - 2019», Саратов, 2-5 апреля 2019 г. – Саратов: СГМУ, 2019. – Т.11- С.1656.

**38.** Бутаев, Т.М. О состоянии заболеваемости вирусными гепатитами В РСО-Алания / Т.М. Бутаев, Г.К. Гадзиева, Н.И. Отараева, Т.И. Сикоева // Актуальные вопросы частной Эпидемиологии. Вирусные гепатиты: успехи и перспективы вакцинации. Эпидемиология хронических гепатитов. Инфекция и иммунитет - 2012: материалы X съезда ВНПОЭМП, Москва, 12–13 апреля 2012 г.– Москва, 2012. – С.435-436.

**39.** Буцкая, М.Ю. Анализ заболеваемости острым гепатитом В на территории СЗФО за 2015-2019 гг. / М.Ю. Буцкая, Е.Н. Прийма // Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика - 2021: материалы Российской научно-практической онлайн конференции, Санкт-Петербург, 3-4 февраля 2021 г.– Санкт-Петербург: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. – С.23.

**40.** Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ – июль 2017 / ВОЗ // Еженедельный эпидемиологический бюллетень – 2017. – №27 (92). P.369-392 [http:// www.who.int/wer](http://www.who.int/wer).

**41.** Валутите, Д.Э. Выявление мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с неэффективной терапией препаратами прямого противовирусного действия / Д.Э. Валутите, А.В. Семенов, Ю.В. Останкова и др. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – №98 (1). – С.18-27.

**42.** Васильев, С.Ю. Новые подходы к диагностике фиброза печени у больных хроническим гепатитом С. / С.Ю. Васильев, Д.Ю. Константинов, Л.Л. Попова //Наука и инновации в медицине. –2018.– №2(10). – С.15-18.

**43.** Венцловайте, Н.Д. Вирусный гепатит С у детей: ретроспективный анализ и перспективы на будущее / Н.Д. Венцловайте, Л.Г. Горячева, В.А. Грешнякова и др. //Клиническая инфектология и паразитология». – 2021. – Т. 10. – № 2. – С.208-218.

**44.** Венцловайте, Н.Д. Опыт терапии хронического вирусного гепатита С у детей старше 12 лет комбинированным препаратом прямого противовирусного действия, содержащим глекапревир и пибрентасвир / Н.Д. Венцловайте, Л.Г. Горячева, В.А. Грешнякова и др. //Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 57–66.

**45.** Вильдан, Х.Ф. Особенности течения манифестных форм острого гепатита С / Х.Ф. Вильдан, А.И. Фазульзянова, С.В. Ткачева //Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т 99, №5. – 754-759.

**46.** Власенко, Н.В. Однонуклеотидные полиморфизмы членов суперсемейства интерлейкина-1: ассоциация с вирусными гепатитами В и С /Власенко Н.В., Чурилова Н.С., Панасюк Я.В. и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – №98 (2). – С.198–212.

**47.** Власенко, Н.В. Оценка эпидемиологической значимости молекулярногенетических факторов в отношении напряжённости поствакцинального иммунитета против гепатита В /Н.В. Власенко, Н.С.



Чурилова, Т.А. Лоскутова и др. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – №99 (2) С. – 149–159.

**48.** ВОЗ. Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ – июль 2017, ВОЗ // Еженедельный эпидемиологический бюллетень – 2017. – №27 (92). Р.369-392.

**49.** ВОЗ. Вирусный гепатит С. Информационный бюллетень от 18.07.2018 // [Электронный ресурс]. <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> [WHO. Hepatitis C. Newsletter dated 07/18/2018.

**50.** ВОЗ. Информационный бюллетень, 2022, ВОЗ //Социальные аспекты здоровья населения". – 2022. – №4.

**51.** Вознесенский, С.Л. Распространенность активных форм ХГВ в Московском регионе: Материалы докладов X научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» / С.Л. Вознесенский, В.П.Чуланов, Г.М. Кожевникова и др. // Инфекционные болезни и антимикробные средства - 2012: материалы докладов X научно-практической конференции: Москва, 2-3 октября 2012. года. – Москва: Департамент здравоохранения города Москвы, 2012. – С.20.

**52.** Волынец, Г.В. Предикторы положительного вирусологического ответа при проведении комбинированной терапии пегилированным интерфероном альфа-2в и рибавирином хронического гепатита С у детей /Г.В. Волынец, Т.А. Скворцова, Е.Л. Семикина и др. // Санкт-Петербург – Гастросессия-2015 - 2015: материалы XII Международной научной гастроэнтерологической сессии НОГР, Санкт-Петербург, 11–12 ноября 2015 года. – Санкт-Петербург, 2015. – М5-М5б.

**53.** Волынец, Г.В. Предикторы положительного вирусологического ответа как основа выбора индивидуализированной терапии хронического гепатита С у детей /Г.В. Волынец, Т.А. Скворцова, Е.Л. Семикина и др. //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №125 (1). – С.37–48.

**54.** Волынец, Г.В. Современный взгляд на лечение хронического гепатита С у детей и подростков / Г.В. Волынец, А.И. Хавкин // Рос. Вестн. Перинатол. и Педиатр. – 2019. – №64:(6). – С.11–19.

**55.** Волынец, Г.В, Хронические вирусные гепатиты у детей. / Г.В. Волынец, В.Н. Панфилова, С.В. Жаворонок //Учебное пособие. - М.: Издательский Дом ТОНЧУ, 2020. - 376 с.

**56.** Волынец, Г.В. Хронический гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему /Г.В. Волынец, В.Н. Панфилова //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – №65(4). – С.47—60.

**57.** Высоцкая, В.С. Влияние вакцинации на эпидемический процесс вирусного гепатита В в Республике Беларусь / В.С. Высоцкая, А.Н. Волченко, Н.Д. Коломиец, и др. //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т.18 №1. – С.26-33.

**58.** Галина, Н.П. Анализ организации прививок детского и взрослого населения рф против дифтерии, столбняка, кори и вирусного гепатита В / Н.П. Галина, А.Я. Миндлина, Р.В. Полибин //Инфекция и иммунитет – 2019. – Т. 9, № 5–6. – С. 779–786.

**59.** Галова, Е.А. Нарушения в системах детоксикации и их роль в фиброгенезе при хроническом вирусном гепатите С детей. / Е. А. Галова, В. В. Краснов //Детские инфекции. – 2021. – №20(2) – С.38-43.

**60.** Ганченко, Р.А. Частота встречаемости органоспецифических при хроническом гепатите С (1b генотип) на фоне противовирусной терапии /Р.А. Ганченко, В.В. Басина // Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России – 2017: Материалы II Межрегионального научно-практического форума, Краснодар, 22-24 мая 2017. – Краснодар: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Министерство здравоохранения Краснодарского края, Кубанский Государственный Медицинский Университет, Международная ассоциация специалистов в области инфекций,

Национальное общество инфекционистов, АНО «Содружество профессионального содействия врачам Северо-Запада», 2017. – С.39.

**61.** Вирусный гепатит В: Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями: ВОЗ, 2018. – 18с.; Стандарты эпиднадзора // ВОЗ, 2020. – 164с.

**62.** Голубовская, О. А. Достижения и проблемы на пути элиминации гепатита С в рамках Глобальной стратегии ВОЗ /О. А. Голубовская //Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – №7(3). – С.382–388.

**63.** Горячева, Л.Г. Течение хронического гепатита В у детей, рожденных от матерей с НВ-вирусной инфекцией. / Л.Г. Горячева, И.В., Шилова, С.М., Харит //Детские инфекции. – 2015. – №14(2). – С.22-24.

**64.** Горячева, Л.Г. Диагностика и лечение хронических гепатитов у детей: Медицинское пособие. / Л.Г. Горячева, Н.В. Рогозина, Рогозина, И.В. Шилова и др.// С.Пб., – 2016.

**65.** Горячева, Л. Г. Вирусные гепатиты у детей: Состояние и перспективы решения проблемы /Л. Г. Горячева, Н. Д. Венцловайте, В. А. Грешнякова //Детские Инфекции. – 2021. – №20(4). – С.35-41.

**66.** Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Попцов В.Н. и др. Отдаленные результаты трансплантации трупной печени / С.В.Готье, Я.Г.Мойсюк, В.Н. Попцов и др. //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – №16(3). – С.45-53.

**67.** Губенко, А.И. Планирование программы регистрационных клинических исследований препаратов для лечения хронического гепатита С / А.И. Губенко, Н. Н. Еременко // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2019. – №9(1). – С.6–13.

**68.** Гусев, Д.А. Эффективность и безопасность пангенотипной противовирусной терапии хронического гепатита С в реальной клинической практике: данные наблюдений в трех клинических центрах Санкт-Петербурга. / Д.А. Гусев, К.В. Жданов, К.В. Козлов и др. //Журнал инфектологии. – 2022. – №14(5). – 60-68.

**69.** Данные Федеральной статистической службы [Электронный ресурс] / Росстат: [веб-сайт]. – Режим доступа. URL: <http://www.gks.ru>, свободный.

**70.** Долгих, В.В. Современная проблематика вакцинопрофилактики / В.В. Долгих //100 лет Санитарно-эпидемиологической службе России - 2022: материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 26–28 октября 2022 г. – Москва: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022 – С.118.

**71.** Драпкина, О.М. Иммунизация взрослых. Методические рекомендации / О.М. Драпкина, Н.И. Брико, М.П. Костинов, и др. // М., ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России: 2020. — 248 с.

**72.** Джумаева, Я.М.Х. Основные особенности модели государственного управления по результатам / Я.М.Х. Джумаева, А.А. Бачаев, Р.Т.Горгиев //ФГУ Science. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 47–50.

**73.** Емельянов, Д. Н. Профилактика и лечение хронического гепатита В в современной клинической практике /Д. Н. Емельянов, Р. Г. Мязин, М. Н. Устинова и др. //Лекарственный вестник. – 2019. – Т.13, № 2 (74).– С.23-27.

**74.** Есмембетов, К.И. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита С препаратами интерферона /К.И. Есмембетов, Н.И. Есмембетова //Клиническая медицина Казахстана. – 2015. – №4. – С.21–34.

**75.** Ефремова, Т. А. Социальная значимость применения лекарственных препаратов при лечении хронического гепатита С /Т. А. Ефремова, Н. В. Коробов, Л. А. Лошаков //Менеджер здравоохранения. – 2019. – №2. – С.1-7.

**76.** Ешмоллов, С.Н. Цитокины ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей /С.Н. Ешмоллов, И.Г. Ситников, И.М. Мельникова //Детские инфекции. – 2018. – №17(1). – С.17-22.

**77.** Жаворонок, С.В. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С /С.В. Жаворонок, В.Р. Гутмане, Т.В. Зновец и др. //Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2017. – №2. – С.6-14.

**78.** Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / Жданов К.В., Лобзин Ю. В., Гусев Д.А. и др.// СПб.: Фолиант, 2011. - 304 с.

**79.** Жданов, К.В. Эффективность и безопасность комбинации рибавирин и пегилированного интерферона альфа-2а у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравнительных клинических исследований /К.В. Жданов, И.Г. Бакулин, Д.А. Гусев и др. // Журнал инфектологии. – 2017. – Т.9, №4. – С.59-68.

**80.** Жевнерова, Н. С. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С на ранних сроках развития /Н. С. Жевнерова, Т. В. Антонова, В. А. Ковалева //Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И. П. Павлова – 2016. – Т.ХХIII ·№ 4. ·– С.45-48.

**81.** Жукова, Е.А. Изменения цитокинового статуса при хронических вирусных гепатитах В и С у детей / Е.А. Жукова, Н.А. Каплина, С.В. Романова и др. // Цитокины и воспаление – 2009. – Т.8 №4. – С.38.

**82.** Зайцева, Е.А. Применение Ингарона при лечении хронического вирусного гепатита В /Е.А. Зайцева, Л.Л. Попова, Д.Ю. Константинов // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5–6. – С. 63–67.

**83.** Зайцева, Н.В. Санитарно-эпидемиологический надзор: новый этап развития в условиях цифровизации и правовых изменений / Н.В. Зайцева, И.В. Май, Д.А. Кирьянов и др.//Анализ риска здоровью. – 2021. – № 2. – С. 4–16.

**84.** Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) /под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена». – 2012. – 260 с.

**85.** Знойко, О.О. Диагностическая тактика и рекомендации по лечению больных хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 2 ВГС /О.О.Знойко, К. Р. Дудина, А. Н. Козина и др. //Лечащий врач. – 2016. – № 2. – С.66-69.

**86.** Ибрагимов, Э.К. Безопасность и приверженность длительной терапии нуклеозидными и нуклеотидными аналогами у больных хроническим гепатитом В / Э.К. Ибрагимов, Д.Т. Абдурахманов, Е.Н. Никулкина и др. //Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – №5. – С. 46-51.

**87.** Ибрагимов, Э.К. Эффективность и безопасность длительной терапии хронического гепатита В нуклеозидными и нуклеотидными аналогами / Э.К. Ибрагимов, Д.Т. Абдурахманов, Т.П. Розина //Терапевтический архив. – 2019. – №2. – С.40-46.

**88.** Иваников, И.О. Хронический вирусный гепатит В: роль вирусной нагрузки / И.О. Иваников, А.А. Ильянкova //Терапевт. – 2010. – №8. – С.5–10.

**89.** Ивашкин, В.Т. Лечение и профилактика хронического гепатита В в России / В.Т. Ивашкин //Российские Медицинские Вести. – 2010. – №1. – С.65–70.

**90.** Иноятова, Ф.И. Комплексные исследования в диагностике хронических вирусных гепатитов у детей / Ф.И. Иноятова, А.А. Сыдииков, Г.А. Юсупалиева // Достижения науки и образования. – 2018. – № 15 (37). – С.104-112.

**91.** Иноятова, Ф.И., Клинико-лабораторные параллели HBsAG-статуса при хронической HBV- инфекции у детей /Ф.И. Иноятова, Ф.Г. Абдуллаева // Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика - 2019: материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 28 февраля-1 марта 2019 года. – Санкт-Петербург, 2019. – С.60. г.

**92.** Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 1993–2002 гг. // Сборник статистических и аналитических материалов. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2003. – С. 69.

**93.** Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации и за январь-декабрь 2018 г. [http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic\\_details.php.ELEMENT\\_ID=11277](http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php.ELEMENT_ID=11277).

**94.** Информационные бюллетени о целях в области устойчивого развития: задачи, связанные со здоровьем. Вирусный гепатит. Available at: [https://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0003/364953/viral-hepatitis-rus.pdf](https://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0003/364953/viral-hepatitis-rus.pdf) (дата обращения: 01.07.2022).

**95.** Калиаскарова, К.С. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и фиброз печени у больных хроническими гепатитами В и С, принадлежащих различным популяциям населения Казахстана /К.С. Калиаскарова, С.К. Туганбекова, Е.С. Малова и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2012. – №3. – С.32-37.

**96.** Калинина, З. П. О поствакцинальном иммунитете против вирусного гепатита В у медицинских работников Санкт-Петербурга /З. П. Калинина, М. Г. Дарьина, К. Н. Мовчан и др. // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 89–92.

**97.** Калинина, Э.Н. Клинические особенности течения острой HCV-инфекции / Э.Н. Калинина, Н.А. Нахапетян, Н.В. Епифанцева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы - 2018: материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 26–28 февраля 2018 года. – Москва: Национальное научное общество инфекционистов, Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, 2018, – С.92.

**98.** Калинина, Э.Н. Манифестное течение острого вирусного гепатита С: эпидемиологические и клинические особенности /Э.Н.Калинина, А.Н.Емельянова, Н.В.Епифанцева и др. // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17. №2. – С.88–92.

**99.** Калюжин, О.В. Субпопуляции лимфоцитов, уровень интерферонов и экспрессия их рецепторов у больных хроническими гепатитами В и С: зависимость от вида вирусов и степени фиброза печени /О.В. Калюжин, Ж.Б. Понежева, И.В. Семенова и др. //Терапевтический архив –2017. – №11. – С.14-20.

**100.** Карягина, М. С. Вирусные гепатиты В и С: сходство и различие /М. С. Карягина, Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова и др.//Лечащий врач. – 2019. – №9. С74-79.

**101.** Кдырбаева, Ф.Р. Анализ осведомленности населения о вирусном гепатите В / Ф.Р. Кдырбаева // Управляемые и другие значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика – 2021: материалы Российской научно-практической онлайн конференции, Санкт-Петербург, 3 – 4 февраля 2021 года. – Санкт-Петербург: Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2021. – С. 57.

**102.** Клинические рекомендации РФ 2022 Острый вирусный гепатит С у детей /Международная общественная организация "Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням", Межрегиональная общественная организация "Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, 2022. – 46с.

**103.** Клинические рекомендации Хронический вирусный гепатит С 2021-2022-2023 /Утверждены Минздравом РФ, 2022.

**104.** Кляритская, И.Л. Лечение хронического вирусного гепатита С согласно новых рекомендаций Европейского общества по изучению печени 2020 г. (EASL recommendations on treatment of hepatitis C,



2020) /И.Л. Кляритская, Е.О. Шелихова, Ю.А. Мошко и др. //КТЖ – 2020. – №3. – С.21-30.

**105.** Кнышова, Л.П. Контроль учебных достижений студентов медиков в компетентностном формате / Л.П. Кнышова, А.И. Артюхина, В.И. Чумаков //Современные наукоемкие технологии. – 2016. – № 6 (1). – С. 140-144.

**106.** Ковалева, Т.А. Оценка качества жизни и уровень тревоги у беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С /Т.А. Ковалева, Е.А. Алексеева, И.Е. Куприянова и др. //Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 4, Т. 26, Выпуск 1. – С.96-99.

**107.** Ковалева, Н.Б. Препараты прямого противовирусного действия в терапии хронического вирусного гепатита С: эффективность и отдаленные результаты /Н.Б. Ковалева //Материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы» 18–20 ноября 2021 Москва. – Москва, 2021. – С.37.

**108.** Кочетова, Е. О. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста/ Е. О. Кочетова, О. В., Шамшева, И. В. Полеско и др. // Лечащий Врач. – 2023. – №6. – С. 26.

**109.** Кочнева, Г.В. О возможности искоренения гепатита С в России /Г.В. Кочнева, М.Ю. Карташов, Е.И. Кривошеина и др. //Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2021.– №1. – С.31-41.

**110.** Кравченко, А. В. 20 лет терапии хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации /А. В. Кравченко, У. А. Куимова, В. Г. Канестри и др. //Инфекционные болезни. - 2019. - Т. 17, №1. - С. 20-27.

**111.** Крамарь, Л.В. Особенности лечения вирусных гепатитов у детей /Л.В. Крамарь //Лекарственный вестник –2018. – № 4 (72). Т.12 – С.34-40.

**112.** Кригер, Е. А. Отношение родителей к вакцинации детей и факторы, связанные с отказом от прививок / Е. А. Кригер, О. В. Самодова, Н. Л. Рогушина и др. // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2016. – №2 (95). – С. 91-95.

**113.** Кузин, С. Н. Состояние популяционного иммунитета к гепатиту В населения Российской Федерации в 2017–2019 годы. / С. Н. Кузин, Т.А. Семенов, В.В. Клушкина и др. //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2022. – №21(2). – С.29–37.

**114.** Кузнецова, Р.С. Анализ заболеваемости гепатитом С в Самарской области / Р.С. Кузнецова //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – №5. – С.21-26.

**115.** Кузнецова, Р.С. Социальные аспекты заболеваемости хроническими гепатитами В и С (На примере Самарской области) / Кузнецова Р.С., //ЗНИСО – 2018. – №10. (307) – С. 8-15.

**116.** Кунс М.С. Пересмотр сероконверсии гепатита В: новые сведения о естественной истории инфекции, вызванной вирусом острого гепатита В (HBV), на основе количественных и высокочувствительных анализов и новых биомаркеров. / М.С. Кунс, В. Хольцмайер, А.Л. Макнамара и др. // Virol J. –2021. – №18. – С. 235.

**117.** Курманова, Г.М. Особенности клинических проявлений хронических вирусных гепатитов С и В. / Г.М. Курманова, Н.А. Акешова, Г.М. Баратова и др. //Вестник КазНМУ. – 2016. – №4. – С.37-44.

**118.** Ларионова, С. О. Клинико-морфологическая диагностика хронического гепатита В / С. О. Ларионова // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2017. – Т. 39. – С. 4196–4200

**119.** Лиознов, Д.А. Хронический вирусный гепатит С: современное состояние проблемы / Д.А. Лиознов, Н.В. Дунаева, Н.Х. Чунг Н.Х. и др. // Нефрология. – 2019. –Т. 23, № 4. – С. 36-46.

**120.** Лялина, Л.В. Результаты реализации программы элиминации вирусного гепатита В на СевероЗападе России / Л.В. Лялина, Е.В. Эсауленко, Хорькова и др. // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 5. – С. 875–886.

**121.** Маев, И.В. Диагностическая точность предиктивных индексов оценки фиброза печени при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом С / И.В. Маев, Е.И. Кузнецова, Д.Н. Андреев и др. // Терапевтический архив. – 2020. – №92 (2). – С.24–28.

**122.** Маевская, М. В. Применение современных схем лечения больных хроническим гепатитом В в повседневной клинической практике /М. В. Маевская, М. А. Морозова, Ш. А. Ондос и др. //РЖГГК. – 2014. - №5. – С.29-36.

**123.** Мазина, Н.К. Современные подходы к решению проблем лечения вирусных гепатитов / Н.К. Мазина, П.П. Мазин //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – №1. – С.71—80.

**124.** Макашова, В.В. Эффективность безинтерфероновых схем терапии у больных хроническим гепатитом С / В.В. Макашова, Ж.Б. Понежева //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – №6. – С.31-34.

**125.** Макашова, В.В. Хронический вирусный гепатит С с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (клиническое наблюдение) /В.В Макашова, Х.Г.Омарова, Хохлова О.Н. и др. // РМЖ «Медицинское обозрение». – 2018. – №8 (II). – С.92-96.

**126.** Макашова, В. В. Эффективность препаратов прямого противовирусного действия у больных хроническим гепатитом С / В. В.Макашова, Х.Г. Омарова, Ж.Б. Понежева //Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2019. – №8 (65). – С.47-49.

**127.** Макашова, В.В. Хронический вирусный гепатит С и его исходы: цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома. / В.В. Макашова, Х.Г.

Омарова, Ж.Б. Понежева, и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы – 2021. – №1. – С.99–104.

**128.** Макашова, В.В. Исходы хронического гепатита С в зависимости от возраста больных. / В.В. Макашова, Ж.Б. Понежева, Х.Г. Омарова и др. //Инфекционные болезни. – 2021. – №19(1). – С.105–109.

**129.** Макашова, В. В. Цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома в исходе хронического гепатита С: случай из практики / В. В. Макашова, Х. Г., Омарова, Ж. Б. Понежева //Лечащий Врач. – 2023. – №3 (26). – С.28-34.

**130.** Малов, В.А. Особенности лечения хронического вирусного гепатита С препаратами прямого противовирусного действия (обзор литературы) / В.А. Малов, Е.А. Убеева, И.П.Убеева и др. //Терапевтический архив. – 2019. – №11. – С.81-84.

**131.** Масленникова, Н. П. Оптимизация организационно-методических основ иммунопрофилактики в Российской Федерации: 3.2.2 «Эпидемиология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Масленникова Наталья Павловна. – Москва, 2021. - 24 с.

**132.** Матинян, И.А. Эффективность комбинированной противовирусной терапии препаратами интерферона у детей с хроническим гепатитом С по сравнению с монотерапией. / И.А. Матинян, Т.В. Строкова, Е.В. Павловская и др. //РМЖ. – 2019. – №5. – С.19-23.

**133.** Медуницын, Н. В. Персональный и коллективный иммунитет при вакцинации /Н. В. Медуницын, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов и др. // БИОпрепараты. – Профилактика, диагностика, лечение. – 2016. – Т. 16. № 4. – С.195-206.

**134.** Медуницын, Н. В. Проблемы коррекции иммунитета при вакцинации /Н. В. Медуницын // Иммунология. – 2017. – №38(3). – С.148-154.

**135.** Мескина, Е.Р. Каскад медицинской помощи детям с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, в Московской области / Е.Р. Мескина, Л.А. Галкина, Е.Е. Целипанова и др. //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2022. – №99(5). – С.525–539.

**136.** Миндлина, А. Я. Эпидемиологические особенности антропонозных инфекций различной степени управляемости и научное обоснование оптимизации надзора на современном этапе: специальность 3.2.2 «Эпидемиология»: автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Миндлина Алла Яковлевна. – Москва, 2014. – 48с.

**137.** Мирхайдаров, Р.Ш. Особенности иммунного статуса больных хроническим вирусным гепатитом /Р.Ш. Мирхайдаров, Р.Н. Кильдебекова, Э.А. Имельбаева и др. //Клиническая геронтология. – 2015. – №7. –С.26-30.

**138.** Мирхайдаров, Р.Ш. Иммунокорреция в лечении и профилактике фиброза печени при хроническом гепатите С / Р.Ш. Мирхайдаров, Д.А. Валишин, Р.Н. Кильдебекова //Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2023. – Т.12. №1. – С.47-53.

**139.** Михайлов, М.И. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации / Михайлов, М.И., Ющук Н.Д., Малинникова Е.Ю. и др. //Вестник ВШОУЗ – 2018. – №2. – С.20-29.

**140.** Михайлов, М.И. Вирусные гепатиты: прогнозы и проблемы /Михайлов, М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – Т.19.№1. – С.71-81.

**141.** Михайлова, Ю.В. Динамика заболеваемости вирусными гепатитами населения Российской Федерации в 2015–2021 г г. /Ю.В. Михайлова, А.В. Громов, Е.Л. Аверьянова и др. //Научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики" – 2022. – № 4. – С.269-297.

**142.** Набатчикова, Е.А. Течение и исходы цирроза печени после элиминации вируса гепатита С: результаты долгосрочного проспективного

наблюдения /Е.А. Набатчикова, Д.Т. Абдурахманов, Е.Н. Никулкина //Терапевтический архив. – 2020. – №2.– С.34-42.

**143.** Нечаев, В.В. Социально-значимые инфекции. / В.В. Нечаев, А.К. Иванов, А.М. Пантелеев //СПб: ООО «Береста», 2011.

**144.** Никитин, И.Г. Рекомендации по диагностике и подходам к лечению хронического гепатита В / И.Г. Никитин //Фарматека. – 2008. – №2. – С.55-68.

**145.** Никитин, И.Г. Актуальные вопросы организации оказания медицинской помощи пациентам с хроническими вирусными гепатитами /И.Г. Никитин, В.П. Чуланов, К.В. Андреева и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы». – 2016. – №1. – С.4-11.

**146.** Никитин, И. Г. Даклализар как неотъемлемый компонент пангенотипных схем лечения хронического вирусного гепатита С с использованием препаратов с прямым противовирусным действием / И.Г. Никитин //Лечебное дело – 2020. – № 4. – С. 64-68.

**147.** Никитин, И. Г. Современные подходы к безинтерфероновой противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С/ И.Г. Никитин //Лечебное дело. – 2021. – №2. – С.121-128.

**148.** Новикова, Ю.Б. Современная эпидемическая ситуация по парентеральным вирусным гепатитам и наркомании в Российской Федерации и Москве /Ю.Б. Новикова, А.А. Асратян, Е.В. Русакова //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2016. – № 2 (87). – С.18-25.

**149.** Об утверждении плана мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории РФ в период до 2030 г.: Распоряжение Правительства Российской Федерации от 2 ноября 2022 г. № 3306-р: [Утверждено Распоряжением Правительства Российской Федерации 8 ноября 2022]. – Москва. – 2022.

**150.** Об утверждении критериев оказания медицинской помощи больным с гепатитом С в условиях дневного стационара и стационарных

условиях в соответствии с клиническими рекомендациями, оплата которой осуществляется за счет средств обязательного медицинского страхования: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 февраля 2023 г. № 70н. [Зарегистрировано в Минюсте РФ 29 марта 2023 г.] – г. Москва.

**151.** Омарова, Х.Г. Особенности течения НВV-инфекции на фоне противовирусной терапии / Х.Г. Омарова, В.В. Макашова, Ж.Б. Понежева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – №1. — С.60-63.

**152.** О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 229 от 27.06.2001г. URL: [http:// www.infectology.ru/forall/pricaz3.aspx](http://www.infectology.ru/forall/pricaz3.aspx) (19.02.2018).

**153.** Онищенко, Г.Г. Оценка эффективности массовой вакцинации против вирусного гепатита В в Российской Федерации. /Г.Г.Онищенко, И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов // Мир вирусных гепатитов. – 2009. – № 3. – С. 22–23.

**154.** Орлова, С. Н. Противовирусная терапия у больных хроническим гепатитом С и предикторы её эффективности /С. Н.Орлова, С. А. Машин, Е. Н. Копышева и др.// Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 1. – С.5-12.

**155.** О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году - Государственный доклад. //М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 220с.

**156.** О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году - Государственный доклад. // М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020 – 299с.

**157.** О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году - Государственный доклад. //М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. – 256с.

**158.** О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Самарской области в 2021 году - Государственный доклад // Самара: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Самарской области. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области», 2022. – 195 стр.

**159.** О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году - Государственный доклад. //М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.

**160.** О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году - Государственный доклад. //М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.

**161.** Останкова, Ю.В. Генетические варианты вируса гепатита В у первичных доноров в г. Астана, Казахстан. / Ю.В. Останкова, А.В. Семенов, Ж.К. Буркитбаев и др.// Инфекция и иммунитет. – 2016. – №6 (4). – С.359-366.

**162.** Останкова, Ю.В. Первичные мутации лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. / Ю.В. Останкова, Д.Э. Валутите, Е.Б. Зуева и др. //Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №3(97). – С.105.

**163.** Острелина, А.О. Эффективность поствакцинального иммунитета против гепатита В у детей и подростков. /А.О. Острелина, Т.Г. Дмитриева, Т.П. Никифорова и др. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы- 2018: материалы X Ежегодного



Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 26–28 февраля 2018 года. – Москва: Национальное научное общество инфекционистов, Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, Национальная организация диетологов и нутрициологов, Федерация педиатров стран СНГ, 2018. – С.160.

**164.** Отчет референс центра по мониторингу за вирусными гепатитами в РФ «Особенности эпидемиологии вирусного гепатита С у детей и подростков до 17 лет в Российской Федерации». //Национальное научное общество инфекционистов. – М., январь 2019 г.

**165.** Панасюк, Я.В. Динамика заболеваемости хроническим гепатитом С в Российской Федерации в период с 2013 по 2020 г. / Я.В. Панасюк, Н.В. Власенко, Н.С. Чурилова и др. // Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы – 2021: сборник научных тезисов XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18–20 ноября 2021 года. – Москва: ООО «Гепатит Инфо», ООО «Гепатит Форум», 2021. – С.55- 56.

**166.** Патлусов, Е.П. Роль метаболических и иммунологических нарушений в прогрессировании хронического гепатита С /Е.П. Патлусов, Ж.Б. Понежева, И.В. Маннанова // РМЖ. 2019. №10. С. 7-11.

**167.** Пашаева, С.А. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами В и С в Республике Дагестан за последние 5 лет / С.А. Пашаева, Д.Р. Ахмедов, Р.М. Омариева и др. // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие – 2018: материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, г. Москва, 26-28 февраля 2018 года. – Москва: Национальное научное общество инфекционистов, Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, Национальная организация диетологов и нутрициологов, Федерация педиатров стран СНГ, 2018. – С.168.

**168.** Пименов, Н. Н. Вирусный гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н. Н. Пименов, В. П. Чуланов, С. В. Комарова и др. // Эпидемиол. инфекц. болезни. 2012. №3. С.4–10.

**169.** Пименов, Н.Н. Актуальность и перспективы внедрения в России единого федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С / Н.Н. Пименов, А.В. Вдовин, С.В. Комарова и др. // Терапевтический архив. – 2013. – №85(11). – С.4-9.

**170.** Пименов, Н.Н. Вирусный гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции /Н.Н. Пименов, С.В. Комарова, И.В. Карандашова //Инфекционные болезни. – 2018. – т. 16. №3. – С. 37–45.

**171.** Пирогова, И.Ю. Дифференцированный подход к выбору схемы противовирусной терапии хронического гепатита С (Опыт реальной клинической практики) / И.Ю. Пирогова, Н.Б. Ковалева, Е.П. Патлусов и др. // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2018. – №28(1).– С.41-48.

**172.** Плотникова, Е.Ю. Магниево-цинковый статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С / Е.Ю. Плотникова, М.С. Карягина, М.А. Шамрай и др. //РМЖ. Медицинское обозрение. – 2017. – №2. – С.60-64.

**173.** Подымова, С. Д. Болезни печени: руководство /С.Д. Подымова. - М.: Медицина. - 1998- 704 с.

**174.** Подымова, С. Д. Болезни печени: руководство /С.Д. Подымова. //4-е изд., перераб. и доп.- М.: Медицина. - 2005- 768 с.

**175.** Покровский, В.И. Инфекционные болезни и эпидемиология /В.И. Покровский, С.Г. Пак, Н.И. Брико и др. //М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 1008 с.

**176.** Полянина, А.В. Иммунологическая структура к вирусу гепатита В населения Нижнего Новгорода в условиях массовой вакцинопрофилактики.

/А.В. Полянина, Т.Н. Быстрова, О.Н. Княгина //Медицинский альманах. – 2017. – № 4 (49). – С. 86–90.

**177.** Полянина, А.В. Оценка популяционного иммунитета к вирусу гепатита В у население крупного города европейской части России / А.В. Полянина, Т.Н. Быстрова, А.А. Залесских // Здоровье населения и среда обитания. – 2019. – №12(329). – С.62-65.

**178.** Полянина, А.В. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики /А. В. Полянина, Т. Н. Быстрова // Журнал Медиаль. – 2019. – № 2 (24).– С.10-39.

**179.** Понежева, Ж. Б. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С /Ж. Б. Понежева, И. В. Семенова //Лечащий врач. – 2017. – №2. – С. 24-28.

**180.** Понежева, Ж.Б. Лечение больных хроническим гепатитом С с первым отечественные препаратом прямого противовирусного действия /Ж.Б. Понежева, В.В. Макашова // Эпидемиология и инфекционные болезни – 2019. – Т.9. № 4. – С. 77-83.

**181.** Потапов, А. С. Интерферонотерапия хронического вирусного гепатита С у детей / Потапов А. С., Пахомовская Н. Л., Волынец Г. В. и др. // Фарматека. – 2009. – № 13. – С. 67– 71.

**182.** Приходько, Е.М. Возможности регенеративной терапии у пациентов с хроническим гепатитом /Е.М. Приходько, П.В.Селиверстов, В.Г. Радченко //Санкт-Петербург – Гастро-2016 – 2016: материалы 18-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума, Санкт-Петербург, 16–18 мая 2016 года. – Санкт-Петербург – 2016. – С.27.

**183.** Профилактика вирусного гепатита В: Санитарно-эпидемиологические правила //М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008 — 19 с.

**184.** Рабсон А., Основы медицинской иммунологии /А. Рабсон, А. Ройт, П. Дел. // пер. с англ. – М.: Мир, 2006 – 320 с.

**185.** Раскина, Е.Е. Актуальные проблемы лечения хронического гепатита С у детей в амбулаторной практике / Е.Е. Раскина, П.А. Железников //Российский педиатрический журнал. – 2022. – №3(10). – С.252.

**186.** Рахимова, В.Ш. Внепеченочные проявления вирусного гепатита С / В.Ш. Рахимова, Р.Ш. Абдиева, Ш.Б. Рахматуллаева // Материалы VI Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням г. Санкт-Петербург, 20–21 мая 2020 года. – Санкт-Петербург: Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области», 2020. – С.106.

**187.** Рашидова, М.А. Современные представления о вирусных гепатитах (обзор литературы). / М.А. Рашидова, М.А. Даренская, Л.Ф. Шолохов //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2015. – №6 (106). – С.67–74.

**188.** Рейзис А.Р. Новый прогностический тест эффективности противовирусной терапии при хроническом гепатите С у взрослых и детей как принцип персонифицированной медицины / А.Р. Рейзис, О.Н. Хохлова, Л.В. Серебровская //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – №2. – С.93-96.

**189.** Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С //М. – 2014. – 91с.

**190.** Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С // Вопросы и ответы по гепатиту [официальный сайт]. URL: [http://www.gepatit-c.ru/treatment/pdf/hcv\\_rek\\_2013](http://www.gepatit-c.ru/treatment/pdf/hcv_rek_2013). (дата обращения: 05.07.2013).

**191.** Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В // М.; 2014. – 63с.

**192.** Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С //Москва; ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 144с.

**193.** Романцов, М.Г. Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов. Эффективность этиотропной и патогенетической терапии, оценка качества жизни, риск развития исходов заболевания / М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб, Л.Г. Горячева //СПб.: «Издательство «Тактик-Студио» – 2010. – 64с.

**194.** Рубис, Л.В. Некоторые результаты изучения эффективности вакцинации против гепатита В / Л.В. Рубис // Журнал инфектологии. – 2020. – Т, 12, № 2. –С.71-78.

**195.** Рудакова А.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С (1 генотип) в России: затраты и эффективность /А.В. Рудакова, Д.А. Гусев, А.Н. Усков // Журнал инфектологии. – 2015. – Т.7.№1 – С.91-98.

**196.** Рупасова, А.Р. Вирусные гепатиты /А.Р. Рупасова, А.Ю. Сорокина // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4(ч.2.) – С.317-320.

**197.** Рыкало, Н. А. Функционирование системы цитокинов при вирусных гепатитах у детей / Н.А. Рыкало // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С.83-86.

**198.** Рюмин, А.М. Побочные эффекты разных схем интерферонотерапии хронического гепатита С. /А.М. Рюмин, О.Л. Соболевская, О.В. Корочкина // Медицинский совет. – 2017. – №15. – С.89-91.

**199.** Рябикова, Т.Ф. Вакцинопрофилактика гепатита В и оценка ее эффективности в Приволжском федеральном округе. / Т.Ф. Рябикова, В.И. Ершов, Е.И. Ефимов // Медицинский альманах. – 2009. – № 2. – С. 147–149.

**200.** Савченко, А.А. Особенности фенотипа -лимфоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от генотипа вируса (до и после лечения препаратами прямого противовирусного действия). / А.А. Савченко, Е.П. Тихонова, В.Д. Беленюк и др.//Инфекционные болезни. – 2022. – №20(1). – С.74–81.

**201.** Сагалова, О.И. Эффективность комбинации Глекапревир/Пибрентасвир у пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусами генотипов 1-6, в рутинной клинической практике в России / О.И Сагалова, В.С. Адоньева, С.В. Зотов // Журнал инфектологии. – 2023. – Том 15, №2. – С.47-59.

**202.** Салман, Э.Р. Прогнозная оценка предотвратимой смертности, ассоциированной с хроническим гепатитом С / Э.Р. Салман, М.Н. Асатрян, А.Д. Гайдаренко и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – №6. – С.40-47.

**203.** Сарыглар, А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронического гепатита С в республике Тыва / А.А. Сарыглар, С.О. Донгак, А.Д. Иброхимова и др. //Журнал инфектологии. – 2023. – Т.15. №1. – С.55-60.

**204.** Семенов, Т.А. Сероэпидемиологические исследования в системе надзора за вакциноуправляемыми инфекциями /Т.А.Семенов, В.Г.Акимкин //Журн. микробиол. – 2018. – № 2. – С. 87—94.

**205.** Семенова, И. В. Современные принципы терапии хронических гепатитов различной этиологии /Ж. Б. Понежева, И. В. Семенова //Архивъ внутренней медицины. – 2015. – №6. – С.14-20.

**206.** Семенов, С.И. Сравнительная характеристика иммунного статуса больных хроническими формами вирусных гепатитов В, С, D и здоровых лиц / С.И.Семенов, А.И.Федоров, С.С.Максимова и др. // Журн. микробиол. – 2017. – № 2. – С. 92—97.

**207.** Семенов А.В., Останкова Ю.В. Окультный (скрытый) вирусный гепатит В: проблемы лабораторной диагностики / А.В. Семенов, Ю.В. Останкова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 60–69.

**208.** Симонова, Е.Г. Современный этап развития эпидемиологического надзора и перспективы его совершенствования /Е.Г. Симонова //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – № 4 (95). – С.4-8

**209.** Сковородина, С.А. Характеристика заболеваемости вирусными гепатитами В и С населения Омской области / С.А. Сковородина, О.А. Пасечник, М.А. Вайтович // Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика - 2019: материалы Российской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 28 февраля - 1 марта 2019 года. – Санкт-Петербург: Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области», 2019. – С.38-39.

**210.** Соболева, Н.В. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации /Н.В. Соболева, А.А. Карлсен, Т.В. Кожанова // Журнал инфектологии. – 2017. – Т.9. №2. – С.56-64.

**211.** Созинова, Ю.М. Этиотропное лечение хронического вирусного гепатита С 1в генотипа на стадии цирроза печени / Ю.М. Созинова, Э.Г. Гайфуллина, Э.Т. Саматова и др.// Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие – 2018: материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 26-28 февраля 2018 года. – Москва: Национальное научное общество инфекционистов, Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов, Федерация педиатров стран СНГ, 2018. – С.210.

**212.** Сокова, Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с хроническим вирусным гепатитом В в Самарской области / Е.А.Сокова, Л.Л. Попова, Е.А.Константинова и др.//Международный научно-исследовательский журнал. 2019. - №3 (22) Часть 4. – С.76-79.

**213.** Сологуб, Т.В. Современные медицинские технологии терапии больных хроническим вирусным гепатитом. / Т.В. Сологуб, М.Г. Романцов, О.С. Кетлинская и др. //Современные проблемы науки и образования. – 2010. – №6. – С.20-38.

**214.** Соловьева, И.А. Характеристика иммунного гомеостаза и функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови у детей с хроническими вирусными гепатитами / И.А. Соловьева, Г.П. Мартынова, А.А. Савченко // Актуальные проблемы инфекционной патологии, посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета – 2009: материалы Российской научно-практической конференции, Томск, 18-19 ноября 2009 года,– Томск: Сибирский государственный медицинский университет, 2009. – С.157-158.

**215.** Стельмах, В.В. Возможности комбинированной противовирусной терапии с применением пегилированного интерферона, рибавирин и индуктора интерферонагенеза – циклоферона в лечении хронического гепатита С / В.В.Стельмах, В.К. Козлов, А.Л. Коваленко и др. //Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2019. – №Т.82 №2. – С.25-31.

**216.** Стилиди, Е. Прогностическая значимость провоспалительных цитокинов при хронических вирусных гепатитах В и С/ Е. Стилиди, И. Кляритская // Врач. – 2013. – № 3. – С.75-78.

**217.** Строкова, Т.В. Результаты терапии препаратами прямого противовирусного действия у детей с хроническим гепатитом С/ Т.В. Строкова, И.А. Матинян, Е.В. Павловская // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – №16(1). – С.79–84.

**218.** Сулима, Д. Первый в России опыт применения GLE/PIB для лечения HCV-инфекции генотипа 3a с криоглобулинемией и сопутствующей HBV-инфекцией у пациента с ХБП С5д, леченного гемодиализом и



ожидающего трансплантации почки /Д. Сулима, Д. Лиознов, А. Яковлев и др. //Врач. – 2019.– №2. – С.3-13.

**219.** Султанова, Г.Ю. Цитолитический синдром и липидный профиль крови при хроническом вирусном гепатите В /Г.Ю.Султанова, О.Ф. Ганиева, Х.И. Хамдамов // IV конгресс Евро-азиатского общества по инфекционным болезням – 2016: материалы конгресса Санкт-Петербург, 18–20 мая 2016 года. – Санкт-Петербург: Евро-Азиатское Общество по Инфекционным болезням, 2016. – С.91.

**220.** Сухорук, А.А. Некоторые фармако-экономические аспекты противовирусной терапии хронического гепатита С у пациентов с циррозом печени / А.А. Сухорук, Е.В. Эсауленко // IV конгресс Евро-азиатского общества по инфекционным болезням – 2016: материалы конгресса Санкт-Петербург, 18–20 мая 2016 года. – Санкт-Петербург: Евро-Азиатское Общество по Инфекционным болезням, 2016. – С.92.

**221.** Сухорук, А.А. Анализ результатов долгосрочной этиотропной терапии НВеАg-негативного хронического гепатита В /Сухорук А.А., Захаров К.А., Шиманская А.С. и др. //Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 34–39.

**222.** Терешков, Д. В. Клиническое течение и выбор противовирусной терапии хронического гепатита В с учетом молекулярно-генетических свойств возбудителя / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. Л. Гасич и др. // Гепатология и гастроэнтерология. – 2022. – Т.6., № 1. – С. 38-43.

**223.** Тиванова, Е.В. Алгоритм диагностики вирусного гепатита С в условиях многопрофильной лаборатории /Е.В. Тиванова, Н.М. Колясникова // Лаборатория ЛПУ. – 2016. – Спецвыпуск № 9. – С.6-8.

**224.** Тобокалова, С.Т. Клинико-лабораторная характеристика больных хроническим гепатитом В в зависимости от НВеАg-статуса на территории Кыргызской Республики / С. Т. Тобокалова, К. А. Нагойбаева, Д. С. Бекенова и др. // Инфекционные болезни. – 2020. – №1. – С. 17-22.

**225.** Трипак В.М., Яковлева Л.В., Трошкина Н.П. Эпидемиологические особенности заболеваемости парентеральных вирусных гепатитов В и С на территории Самарской области в 2002-2011 гг. / В.М. Трипак, Л.В. Яковлева, Н.П. Трошкина // Отечественная эпидемиология в XXI веке: приоритетные направления развития и новые технологии в диагностике и профилактике болезней человека – 2012: материалы конференции, Санкт-Петербург 19- 20 апреля 2012 года. – Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2012. – с. 85.

**226.** Трифонова, Г.Ф. Острый и хронический вирусный гепатит С в Российской Федерации В 1994–2013 гг. / Г.Ф. Трифонова, И.А. Левакова, Д.Д. Болсун и др. //Инфекция и иммунитет. 2014. №4(3). С.267-274.

**227.** Учайкин, В.Ф. Вирусные гепатиты у детей. / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чередниченко //М., 1994. – 304.

**228.** Учайкин, В.Ф. Вирусные гепатиты от А до TTV у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чередниченко//М.: Новая волна, 2003. – 432 с.

**229.** Фазылов, В.Х. Показатели цитокинов у больных хроническим гепатитом С, не ответивших на первичную противовирусную терапию / В.Х. Фазылов, Э.Р. Манапова, С.В. Ткачева // IV конгресс Евро-азиатского общества по инфекционным болезням – 2016: материалы конгресса Санкт-Петербург, 18–20 мая 2016 года. – Санкт-Петербург: Евро-Азиатское Общество по Инфекционным болезням, 2016. – С.100.

**230.** Файзуллаев, Н.Ф. Значимость цитокинового статуса в течении хронических вирусных гепатитов «В» и «С» и их исходов / Н.Ф. Файзуллаев, З. С. Камалов, Ш. Х. Зиядуллаев // Проблемы биологии и медицины – 2022. – №1 (134) –С.164-171.

**231.** Фельдблюм, И.В. Эпидемиологический надзор за вакцинопрофилактикой. / И.В. Фельдблюм //МедиАль. – 2014. – №3 (13). – С.37-55.

**232.** Фельдблюм, И.В. Перспективы использования отечественных вакцин гепатита В для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия /И.В. Фельдблюм //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – № 4 (95). – С.39-43.

**233.** Фомичева, А.А. Состояние и перспективы терапии хронического гепатита С у детей в Российской Федерации / А.А. Фомичева, Н.А. Мамонова, Н.Н. Пименов //Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, №1. – С.50-57.

**234.** Хантимирова, Л. М. Ретроспективный анализ заболеваемости вирусным гепатитом В населения Российской Федерации с 2013 по 2017 г. в аспекте вакцинопрофилактики /Л. М. Хантимирова, Т. Ю. Козлова, Е. Л. Постнова и др. //БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18, № 4 – С.225-235.

**235.** Хронический вирусный гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени – РЖГГК, 2008. – 25с.

**236.** Хорькова, Е.В. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С, D и гепатоцеллюлярной карциномой на региональном уровне /Хорькова Е.В., Лялина Л.В., Микаилова О.М., и др. //Здоровье населения и среда обитания. – 2021. – Т. 29. № 8. – С. 76–84.

**237.** Хохлова, З.А. Динамика заболеваемости вирусными гепатитами в крупном промышленном городе / З.А. Хохлова, Р.А. Гилева, Н.П. Дудукова //Вирусные гепатиты – достижения и новые перспективы – 2021: материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Москва, 18–20 ноября 2021– Москва: ООО «Гепатит Инфо», ООО «Медфорум», 2021. – С.77- 78.

**238.** Черкасский, Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии / Б. Л. Черкасский //Москва, 2001. – 560 с.

**239.** Черкасова, Л.В. К вопросу о целесообразности проведения серологического мониторинга напряженности иммунитета В группах риска /Л.В. Черкасова, Н.А. Островская, Р.А. Бурханов //Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения – 2017: материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Санкт-петербург, 16–17 ноября 2017 года. Санкт-петербург: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017. – С.149.

**240.** Черных, Е. Р. Дендритные клетки в патогенезе вирусного гепатита С / Е.Р. Черных, Е.А. Олейник, О. Ю. Леплина и др. //Инфекция и иммунитет. – 2019. – №9(2). – С.239-252.

**241.** Чернявская, О.П. Перспективные направления совершенствования эпидемиологического мониторинга в Российской Федерации /О.П. Чернявская, А.И. Верещагин //ЗНиСО. – 2012. – №10 (235). – С.7-8.

**242.** Чечеткин А.В. Предупреждение передач и вирусов гепатитов В и С при переливании донорской крови и ее компонентов /А.В. Чечеткин, В.В.Данильченко, А.Б. Макеев и др. //IV конгресс Евро-азиатского общества по инфекционным болезням – 2016: материалы конгресса Санкт-Петербург, 18–20 мая 2016 года. – Санкт-Петербург: Евро-Азиатское Общество по Инфекционным болезням, 2016.– С.102.

**243.** Чуелов. С. Б. Этиотропная терапия вирусных гепатитов. / С. Б. Чуелов, А.Л. Россина, В. Ф. Учайкин //Детские инфекции. – 2017. – №16(3). – С.32-40.

**244.** Чуланов, В.П. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В / В.П. Чуланов, Т.А. Семененко, И.В. Карандашова и др. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – №4 (95). – С.65-72.

**245.** Чуланов, В.П. Промежуточные результаты международного многоцентрового проспективного наблюдательного исследования «MOSAIC» по оценке эпидемиологии, субъективных и экономических

исходов лечения хронического гепатита С / В.П.Чуланов, В.А. Исаков, К.В. Жданов и др. //Инфекционные болезни. –2018. – №16(1). – С.5–14.

**246.** Шамшева, О. В. Характеристика поствакцинального иммунитета у студентов, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни. / О. В. Шамшева, Е. О. Кочетова, И. В. Полеско и др. //Детские инфекции. – 2021. – №20(3). – С.29-32.

**247.** Шапиева, Н. Т. Современные аспекты хронического гепатита В / Н.Т. Шапиева, Ж. Б. Понежева, В. В. Макашова и др. // Лечащий врач. – 2019. – № 5. – С.82-87.

**248.** Шапошников, А.А. Санитарно-эпидемиологический надзор в современных условиях / А.А. Шапошников //Пост-менежмент. – 2010. – №3. – С.16-22.

**249.** Шахгильдян, И.В. Современная эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов в Российской Федерации /И.В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, П.А. Хухлович // Вирусные гепатиты - проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики. – Москва: М., 2005. – С.380-384.

**250.** Шахгильдян, И.В. Хронические гепатиты в Российской Федерации /И.В. Шахгильдян, А.А. Ясинский, М.И. Михайлов и др. Хронические гепатиты в Российской Федерации. //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 12–15.

**251.** Шилова, И.В. Возможности обследования детей и матерей с хроническим гепатитом В / И.В. Шилова, Л.Г. Горячева //Журнал инфектологии. –2017. – № 9 (4, Прил 2). – С.123.

**252.** Шилова, И.В. Успехи и проблемы профилактики гепатита В у детей. Новые пути решения. / И.В. Шилова, Л.Г. Горячева, Н.А. Ефремова и др. //Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. – № 21(3). – С.403-409.

**253.** Шилова, И.В. Современные возможности профилактики, терапии и реабилитации у детей, рожденных от матерей с НВ-вирусной инфекцией /

И.В. Шилова, Л.Г. Горячева, Н.А. Ефремова // Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика – 2019: материалы Российской научно-практической конференции Санкт-Петербург, 28 февраля-1 марта 2019 года. – Санкт-Петербург, 2019. – С.144.

**254.** Шилова, И.В. HBV-инфекция у детей при перинатальном инфицировании. клинический случай семейного гепатита В /И.В. Шилова, Ю.В. Останкова, Л.Г. Горячева //Журнал инфектологии. – 2021. – Том 13, №3. – 120-124.

**255.** Шулакова, Н.И. Иммунологическая эффективность массовой вакцинопрофилактики против гепатита В в рамках реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье» в отдельных регионах Российской Федерации / Н.И. Шулакова, И.Н. Латыкина, В.Г. Акимкин // ЗНиСО. – 2015. – № 6 (267). – С. 39–43.

**256.** Шулакова, Н.И. Иммунологическая эффективность массовой вакцинопрофилактики против гепатита В / Н.И.Шулакова, В.Г. Акимкин, Л.Б.Кистенева// Журнал эпидемиология и инфекционные болезни – 2016. – №4 – С.33-36.

**257.** Шулакова, Н.И. Итоги массовой иммунизации против гепатита В. / Н.И. Шулакова //ЗНиСО. – 2016. – № 6 (279). – С. 49–53.

**258.** Шулакова, Н.И. Иммунологическая эффективность массовой вакцинопрофилактики против гепатита В / Н.И. Шулакова, В.Г. Акимкин, Л.Б. Кистенева // «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы». – 2016. – №4. – С.33-36.

**259.** Шулакова, Н.И. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность массовой вакцинации населения России против гепатита В: 3.2.2. «Эпидемиология»: автореферат на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Шулакова Надежда Ивановна – Москва, 2017 – 209с.

**260.** Шулакова, Н.И. Современные тенденции развития эпидемического процесса гепатита В /Н.И. Шулакова, В.Г. Акимкин

//Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения: материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Санкт-Петербург, 16–17 ноября 2017 года. – Санкт-Петербург: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017. С. 102.

**261.** Шульгина, Н.И. Оценка эффективности массовой иммунизации населения против гепатита В. /Н.И. Шульгина, В.Л. Стасенко //Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 125–128.

**262.** Щаницына, С.Е. Факторы риска неблагоприятного прогноза хронического гепатита С / С.Е. Щаницына, Э.З. Бурневич, Е.Н. Никулкина и др. //Терапевтический архив. – 2019. – 2. – С.59-66.

**263.** Щепина, И.В. Эпидемиология хронического вирусного гепатита С в Архангельской области /И.В. Щепина, Е.А. Кригер, Н.Г. Бровина, К.П. Бровкова // Электронный научный журнал "Социальные аспекты здоровья населения". – 2019. – №3 (65). – С.3-6.

**264.** Эсауленко, Е.В. Эффективность комбинированной противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С, 1В генотипом с различной степенью выраженности фиброза / Е.В. Эсауленко, В.В. Высочинская, О.Е. Никитина //Журнал инфектологии. – 2012. – №4 (3S). – С.75.

**265.** Эсауленко Е.В. Отечественный ингибитор протеазы нарлапревир для терапии хронического гепатита с 1 генотипа вируса / Е.В. Эсауленко // Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока – 2015: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Иркутск, 16-18 сентября 2015 года – Иркутск: Евро-Азиатского Общества по Инфекционным Болезням, 2015. – С.99.

**266.** Эсауленко, Е.В. Хронический вирусный гепатит С в Северо-Западном Федеральном округе /Е.В.Эсауленко, А.А.Сухорук,

М.В.Понятишина и др. //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. – Т.9, № 2. – С.74-81.

**267.** Эсауленко, Е.В. Иммуногенность вакцины против гепатита В третьего поколения (pre-S1/pre-S2/S) /Е.В. Эсауленко, Сухорук А.А., Захаров К.А. и др. // Инфекция и иммунитет. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 71–78.

**268.** Эсауленко, Е.В. Выбор тактики ведения больных хроническим гепатитом В после завершения долгосрочной противовирусной терапии /Е.В. Эсауленко, К.А. Захаров, И.С. Аликян и др. // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 3. – С.108-114.

**269.** Эсауленко, Е.В. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. / Е.В. Эсауленко, Л.В. Лялина, А.В. Семенов / Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна //Аналитический обзор, 11 выпуск – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. – 112 с.

**270.** Эсауленко, Е. В. Распространенность коморбидности при хроническом вирусном гепатите С. / Е. В. Эсауленко, К. Е. Новак, В. В. Басина и др. //Медицинский алфавит. – 2021. – №1. – С.66–70.

**271.** Эсауленко, Е.В. Хронический вирусный гепатит С – на пути к элиминации /Е.В. Эсауленко, А.А. Дземова // Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика: материалы Российской научно-практической онлайн конференции, Санкт-Петербург, 3-4 февраля 2021 года. – Санкт-Петербург: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2021. – С.170.

**272.** Ющук, Н.Д. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С /Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко и др.//РЖГГИ – 2010 – №6. – С.4-60.

**273.** Ющук, Н.Д. Бремя вирусных гепатитов в Российской Федерации и пути его снижения в долгосрочной перспективе (на примере гепатита С) / Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, Н.А. Якушечкина и др. // Терапевтический архив. – 2013. – № 12. – С. 79–85.



**274.** Ющук, Н.Д. Лечение хронического гепатита С в России: современные возможности и ближайшие перспективы. / Ющук, НД, Климова ЕА. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. – №(2). – С.86-95.

**275.** Ющук, Н.Д. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. / Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко и др. //3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 368с.

**276.** Ющук, Н.Д. Результаты прогнозирования эпидемической ситуации по гепатиту С в зависимости от стратегии противовирусной терапии / Н.Д. Ющук, О.И. Ивахненко, О.О. Знойко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. № 4. – С.60-70.

**277.** Ягудина, Р. И. Анализ «влияния на бюджет» применения препаратов прямогепатотропного действия у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1В) в условиях российского здравоохранения / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, В.А. Крылов //Инфекционные болезни. – 2020. – № 1. – С. 116-125.

**278.** Якушечкина Н.А. Определение бремени гепатита С в Российской Федерации и фармакоэкономическая оценка новых методов противовирусной терапии: 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Якушечкина Наталья Алексеевна Москва, 2016. – 24 с.

**279.** Ярмухамедова, М.К. Применение ПППД у больных с поражением печени ВГС этиологии / М.К. Ярмухамедова, У.Х. Самибаева, Д.Х. Восеева и др. // Достижения науки и образования. – 2020. – № 8 (62). –С.69-73.

**280.** Ярошенко, Е.Б. Роль вирусных гепатитов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы. / Е.Б. Ярошенко, Э.З. Бурневич, Я.Г. Мойсюк //Практическая онкология. – 2008. – №4 (9). – С.89–93.

**281.** Ярошенко, Е.Б. Актуальная проблема: лечение HCV инфекции в посттрансплантационном периоде. / Е.Б. Ярошенко, Я.Г. Мойсюк // Трансплантология. – 2010. – №1. – С.112-114.

**282.** Aalaei-Andabili, S.H. Regulatory T cells are the most important determinant factor of hepatitis B infection prognosis: a systematic re-view and meta-analysis. / S.H. Aalaei-Andabili, S.M. Alavian // Vaccine. – 2012. – Vol. 30. – P.5595–5602 82.

**283.** Aleman, S. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis. / S. Aleman, N. Rahbin, O. Weiland, et al. // Clin Infect Dis. –2013. – Vol. 57(2) – P.230–236.

**284.** Angeli, P. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of patients with decompensated cirrhosis. / P. Angeli, M. M. Bernardi, C. Villanueva et al. // J. Hepatol. – 2018. – Vol. 69 (2). – P.406–460.

**285.** Banatvala, J. E. Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory / J. E. Banatvala, P. V. Damme, S. Oehen // Vaccine. – 2001. – N 19. – P. 877–885.

**286.** Banatvala, J. E. Hepatitis B vaccine – do we need boosters? / J. E. Banatvala, P. Van Damme // Hepatol. – 2003. – Vol. 10. – P.1–6.

**287.** Benova, L. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. / L. Benova, Y.A. Mohamoud, C. Calvert, L.J. Abu-Raddad // Clin Infect Dis. – 2014. – Vol. 59 (6). – P.765–73.

**288.** Boglione, L. Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. / L. Boglione, A. D’Avolio, G. Cariti, et al. // Liver Int. – 2013. – Vol.33. – P.580-585.

**289.** Boisvert, M. Type III interferons in hepatitis C virus infection. / M. Boisvert, N.H. Shoukry // Front Immunol. – 2016. – Vol. 7. – P.628.

**290.** Bourlière, M. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). / M. Bourlière, J.P. Bronowicki, V. de Ledinghen, et al. // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 15(4). – P.397-404.

**291.** Bruce, MG. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. / MG Bruce, D Bruden, D Hurlburt, et al. // *J Infect Dis*. – 2016. – Vol. 214(1). – P.16-22.

**292.** Bruno, S. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. / S. Bruno, T. Stroffolini, M. Colombo, et al. // *Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF). Hepatology*. – 2007. – Vol. 45(3) – P.579–587.

**293.** Chaar, E.I. Hepatitis B virus DNA splicing in Lebanese blood donors and genotype A to E strains: implications for hepatitis B virus DNA quantification and infectivity/ E.I. Chaar, A.T. Jisr, J.P. Allain // *J. Clin. Microbiol*. – 2012. – №50 (10). – C.3159–3167.

**294.** Chen, G-y Involvement of TRAIL up-regulation of CD4+, CD8+ T cells in liver injury in chronic hepatitis B. / G-y Chen, J-q He, G-c Lv, et al // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. – 2004 – Vol. 12(5). –P.284–286.

**295.** Chen, C.J. REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. / C.J. Chen, H.I. Yang, J. Su, et al // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295 (1). – P. 65-73.

**296.** Chi, H. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. / H. Chi, B.E. Hansen, C. Yim, et al. // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2015. – Vol.41. – P.867– 876.

**297.** Csete, J. Viral Time Bomb: Health and Human Rights Challenges in Addressing Hepatitis C in Canada. Toronto / J Csete, R.Elliott, B.Fisher // *Canadian HIV/AIDS Legal Network, Centre for Addictions Research of BC and Centre for Applied Research in Mental Health and Addiction*. (Электронный

ресульс).URL:<http://www.aidslaw.ca/site/wpcontent/uploads/2013/11/ViralTimeBomb-ENG.PDF> (дата обращения: 15.04.2017).

**298.** Cousien, A. Hepatitis C treatment as prevention of viral transmission and liver-related morbidity in persons WHO inject drugs. / A. Cousien, V.C. Tran, S. Deuffic-Burban, et al. // *Hepatology* –2015. – Vol.63 (4). – P. 1090–101.

**299.** Cui, F. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C /Cui F., Blach S., Mingied C.M., et al. // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2023. Vol.8. (4) – P.332-342.

**300.** Curry, M.P. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. / M.P. Curry, J.G. O’Leary, N.Bzowej, et al. // *New Engl J Med*. – 2015. – Vol.373 (27). – P.2618-2628.

**301.** Damme, P. V. Persistence of HBsAg Hepatitis B vaccines WHO position paper. / P. V. Damme. // *J Viral Hepat*. – 2017. – № 27.– P.369—392.

**302.** Dienstag, J. L. Association medical position statement on the management of hepatitis C / J. L. Dienstag, J. L. Mc Dienstag, J. G. Hutchison // *J. Gastroenterology*.– 2006. – Vol. 130. – P. 225–230.

**303.** Dore, G.J. Estimating HCV disease bur denvolume 4 (editorial). / G.J. Dore, A. Hatzakis, F. Negro, et al // *J Viral Hepat*. – 2017. – Vol.24 Suppl 2. – P.4-7.

**304.** Durham, D.P. The Impact of Enhanced Screening and Treatment on Hepatitis C in the United States. *Clin Infect*. / D.P. Durham, L.A. Skrip, R.D. Bruce, et al // *Dis*. 2016, – Vol. 62(3). – P.298-304.

**305.** EASL International consensus conference on hepatitis B // *J Hepatol*. – 2003. – Vol.38 (4) – P.533-540.

**306.** EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B: European Association for the study of the liver // *J Hepatol*. – 2009. – Vol.50 (2). – P.227-242.

**307.** EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J Hepatol*. – 2011. – Vol.55 (2). – P. 245–264.

**308.** EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. // *J Hepatol.* 2012. – Vol. 57. – P.167–185.

**309.** EASL 2015. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for Study of Liver // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. 63 (1) – P.199–236.

**310.** EASL 2016. EASL Recommendationson Treatment of Hepatitis C // *J Hepatol.* – 2017. – Vol.66 (1). – P. 153-194.

**311.** EASL 2017. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. . European Association for the Study // *Journal of Hepatology.* – 2017. – Vol. 67 (2). – P. 370–398.

**312.** EASL 2018. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. // *J. Hepatol.* – 2018. – Vol.69(2). – P.461–511.

**313.** England, K. Vertically acquired paediatric coinfection with HIV and hepatitis C virus. / K. England, C. Thorne, M.L. Newell // *Lancet Infect Dis.* – 2006. – Vol.6. – P. 83–90.

**314.** European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – №2(5). – P. 325-36.

**315.** Figlerowicz, M. Interferon alpha and ribavirin in the treatment of children with chronic hepatitis C. / M. Figlerowicz, W. Sluzewski, A. Kowala-Piaskowska // *Eur. J. Pediatr.* – 2004. – Vol.163. – P.265–267.

**316.** Fried, M.W. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. / M.W. Fried, M.L. Shiffman, K.R. Reddy, et al. // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol.347(13). – P.975-982.

**317.** Global Health Estimates 2015: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2015. Geneva : World Health Organization, 2016. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html). (date of access November 29, 2017).

**318.** Global health sector strategy on viral hepatitis 2016—2021.: World Health Organization. Geneva, 2016. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/> (ac cessed: 06.11.2021).

**319.** Gonzalez-Peralta, R. P. Interferon alfa-2b in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics /R. P.Gonzalez-Peralta, D. A. Kelly, B. Haber // *Hepatology*. – 2005. – Vol.42. – P.1010–1018.

**320.** Goodmann, Z.D. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial /Z.D. Goodmann, H.R. Makhlof, L. Liu, et al. // *Hepatology*. – 2008.–Vol. 47(3) – P.836-843.

**321.** Gower, E Epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus / E. Gower, C. Estes, S. Hindman, et al. // *J. Hepatol*. 2014. № 61 (1 S): P. 45–57.

**322.** Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. World Health Organization: March 2015; March 12, 2015 (Accessed September 15, 2018).

**323.** Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. – World Health Organization. – 2018. – C.108 [Online]. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines.2018/en/> [cited 2018 September 10].

**324.** Hadziyannis, S. J. Peginterferon-alpha2 a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose / S. J. Hadziyannis, H. Jr. Sette, T. R. Morgan, et al. // *Ann Intern Med*. – 2004. – Vol. 140 (5). – P.346–355.

**325.** Hedskog, C. Identification of novel HCV genotype and subtypes in patients treated with sofosbuvir based regimens. / C. Hedskog, N. Bhardwaj, S. Chang, et al. // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 66. – P.121A-121A.

**326.** Hepatitis B Fact sheet, July 2012. World Health Organization. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets> (Accessed 16 February 2016).

**327.** Hepatitis B in the WHO European Region; 2018. Available at: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/fact-sheets/2018/fact-sheet-hepatitis-b-in-the-who-european-region> Accessed: 4 Nov 2018.

**328.** Hepatitis B Vaccine and Immunoglobulin: Key Concepts /S. Das, K. Ramakrishnan, S. K. Behera, et al. // *J Clin Transl Hepatol.* – 2019. – №7 (2). – P.165–171.

**329.** Hepatitis C: EASL Consensus (Parise Meeting) // *J.Hepatol.* – 1999. – Vol.4. – P.234-268.

**330.** Hepatitis C //Geneva, 2012. Fact sheet №164: Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>.(accessed: 06.11.2021)

**331.** Hepatitis C. Key facts: WHO, 2020. [accessed 20 Oct 2022]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

**332.** Hollinger, F.B. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. / F.B. Hollinger // *Transfusion.* – 2008. – Vol.48,№5.– P.1001.

**333.** Indolfi, G. Perinatal transmission of hepatitis C virus / G. Indolfi, C. Azzari, M. Resti // *J Pediatr.* – 2013. – Vol. 163(6). – P.1549–1552.

**334.** Indolfi, G. Hepatitis C virus infection in children and adolescents / G. Indolfi, P. Easterbrook, G. Dusheiko, et al. // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 4. – P.477-87

**335.** Indolfi, G. Viral hepatitis in children and adolescents 1 Hepatitis B virus infection in children and adolescents. / G. Indolfi, P. Easterbrook, G. Dusheiko, et al. // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 4 (6). – P.466–476.

**336.** Ioannou, G.N. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of

Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. /G.N. Ioannou, L.A. Beste, M.F. Chang, et al. //Gastroenterology. – 2016. – Vol. 151(3). – P.457-471.

**337.** Jara, P. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection / Jara P., Hierro L., de la Vega A., et al. // *Pediatr. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 27. – P.142–148.

**338.** Ji, X. The effect of genetic polymorphisms of the human leukocyte antigen DQ and their interaction with hepatitis B virus mutations on the risks of viral persistence, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. / X .Ji, Q. Zhang, B. Li, et al. // *Infect Genet Evol.* – 2014. – Vol. 28. – P.201-209.

**339.** Jonas, M.M. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Patients with Genotypes 1–6 Chronic HCV Infection: Part 1 of the Dora Study/ M.M. Jonas, R.H. Squires, S.M. Rhee, et al. // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 68(suppl). – P.1347A–1348A.

**340.** Jonas, M.M. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study / M.M. Jonas, R.H. Squires, S.M. Rhee, et al. // *Hepatology.* – 2020. – Vol. 71(2). – C.456-462.

**341.** Kanninen, T.T. HCV vertical transmission in pregnancy: New horizons in the era of DAAs. / T.T. Kanninen, D. Dieterich, S. Asciutti // *Hepatology.* – 2015. – Vol.62 (6). – P. 1656–1658.

**342.** Kowdley, K.V. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. / K.V. Kowdley, S.C. Gordon, K.R. Reddy, et al. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 370(20). – P.1879-1888.

**343.** Krishnan, P. Pooled Resistance Analysis in Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1 to 6 Infection Treated with Glecaprevir-Pibrentasvir in Phase 2 and 3 Clinical Trials / P. Krishnan, T. Pilot-Matias, G. Schnell, et al. // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2018. – Vol. 62(10). – P.1249-1218.



**344.** Kwon, J.A. Australia could miss the WHO hepatitis C virus elimination targets due to declining treatment uptake and ongoing burden of advanced liver disease complications. / J.A. Kwon, G.J. Dore, Hajarizadeh B. et al. // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16(9).

**345.** Lang, P.A. Natural killer cell activation enhances immune pathology and promotes chronic infection by limiting CD8<sup>+</sup> T-cell immunity. / P.A. Lang, K.S. Lang, H.C. Xu, et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2012. – 109(4). – P. 1210–1215.

**346.** Lawitz, E. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. / E. Lawitz, A. Mangia, D. Wyles, et al. // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 368(20). – 1878-1887.

**347.** Lee, C.K. Hepatitis C: Issues in Children. // Lee C.K., Jonas M.M. // *Gastroenterol Clin North Am*. – 2015. – Vol. 44 (4). – P. 901–909.

**348.** Leuridan, E. Hepatitis B and the Need for a Booster Dose / E. Leuridan, P. Van Damme // *Clin. Infect. Dis*. – 2011. – P. 68-75.

**349.** Li, L. HBcAg-specific IL-21-producing CD4<sup>+</sup> T cells are associated with relative viral control in patients with chronic hepatitis B. / L. Li, M. Liu, L.W. Cheng, et al. // *Scand. J. Immunol*. – 2013. – Vol.78 (5). – P.439-446.

**350.** Li, Y. Genome-wide association study identifies 8p21.3 associated with persistent hepatitis B virus infection among Chinese /Y. Li, L. Si, Y. Zhai, et al. // *Nat Commun*. – 2016. – №7. – C.11664.

**351.** Liang, T.J. Hepatitis B: the virus and disease. / T.J. Liang // *Hepatology*. – 2009. – Vol.49 (5). – P.13-21.

**352.** Lingala, S. Natural history of hepatitis C /S. Lingala, M.G. Ghany // *Gastroenterol. Clin. North Amer*. – 2015. – Vol.44 (4) – P.717–734.

**353.** Liu, Y.Y. Мониторинг эффективности противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом В: от HBsAg до РНК HBV / Y.Y. Liu, X.S. Liang // *World J Hepatol*. – 2019. – Vol.10 (9). – P.603-611.

**354.** Lok, S. Interferon-Free Treatment Regimens for Hepatitis C: Are We There Yet? / S. Lok //Gastroenterology. – 2011. – Vol.141. – P.1963–1967.

**355.** Lozano, R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman, et al. // Lancet. – 2012. – Vol.380. – P.2095–2128.

**356.** Luo, J. Efficacy of entecavir treatment for up to 5 years in nucleos (t) ide-naïve chronic hepatitis B patients in real life. / J. Luo, X. Li, Y. Wu, et al.// International journal of medical sciences. – 2013. – Vol.10 (4). – P.427.

**357.** Lucifora J. Attacking hepatitis B virus cccDNA – The holy grail to hepatitis B cure. / J. Lucifora, U. Protzer //J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver. – 2016. – Vol.64(1). – P.41—48.

**358.** Manns, M. P. Peginterferon alfa-2 b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial / M. P.Manns, J. G.McHutchison, S. C. Gordon, et al. // Lancet. – 2001. – Vol.22. 358 (9286). – P.958–965.

**359.** Manns, M.P. Hepatitis C virus infection. / M.P. Manns, M. Buti, E. Gane et al. // Nat Rev Dis Primers. – 2017. – №3. – P.17006.

**360.** Mast, E.E. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States / E.E. Mast, C.M. Weinbaum, A.E. Fiore, et al. //The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). – 2005. – Vol.54. – P.1–23.

**361.** Meier, M.A. A simple clinical score to identify likely hepatitis B vaccination non-responders – data from a retrospective single center study. / M.A. Meier, C.T. Berger //BMC Infect. Dis. – 2020. – Vol. 20(1). – P.891.

**362.** Mücke, M. Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and metaanalysis / M. Mücke, L. Backus, V. Mücke, et al. // Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2018. – Vol. 3 (3). – P.172–180.

**363.** National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002 // *Hepatology*. – 2002. – Vol.36 - P.200-220.

**364.** Nayagam, S. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. /Nayagam S., Thursz M., Sicuri E., et al. //*Lancet Infect.* – 2016. – Vol. 16.№12. – P. 1399–1408.

**365.** Negro, F. Extra hepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. / Negro, F. Forton D, Craxi A, et al. //*Gastroenterology*. – 2015. – Vol.149(6). – P.1345-1360.

**366.** Nelson, P. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. / P. Nelson, B. Mathers, B. Cowie, et al. // *Lancet*. – 2011. – Vol.378. – P.571–583.

**367.** Next-generation big data federation access control: A reference model / F.M. Awaysheh, M. Alazab, M. Gupta, T.F. Pena, J.C. Cabaleiro // *Future Generation Computer Systems*. – 2020. – № 108. – P. 726–741.

**368.** Nguyen, T. Клинико-вирусологическая характеристика хронического вирусный гепатита В и ответ на противовирусную терапию /Т. Nguyen, Л. И. Мельникова, Л. Ю. Ильченко и др. //Медицина экстремальных ситуаций. – 2023. – №1(25) – С.59-67.

**369.** Nwaohiri, A. Towards elimination of hepatitis C virus infection in children. / A. Nwaohiri, S. Schillie, M. Bulterys, et. al. //The *Lancet Child & Adolescent Health*. – 2018. – Vol. 2(4). – P. 235237.

**370.** Ott, J.J. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age- specific HBs agseroprevalence and epidemicity / J.J. Ott, G.A. Stevens, J. Groeger, et al. // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30. – P. 2212–2219.

**371.** Petruzzello, A. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: updated information on the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. / A. Petruzzello, S. Marigliano, G. Loquercio, et al. //World *J Gastroenterol*. – 2016. – 22(34). – P.7824–7840.

**372.** Pierre, V. D. Persistence of HBsAg Hepatitis B vaccines. WHO position paper. / V. D. Pierre // *J Viral Hepat.* – 2017. – Vol.27(92). – P.369–392.

**373.** Piqueras, B. Upon viral exposure myeloid and plasmacytoid dendritic cells produce 3 waves of distinct chemokines to recruit immune effectors / B. Piqueras, J. Connolly, H. Freitas, et al. // *Blood.* – 2006. – Vol. 107. – P. 2613–2618.

**374.** Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study. / Polaris Observatory HCV Collaborators // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol.2(3). – P.161-176.

**375.** Pondé R.A.A. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. / R.A.A. Pondé // *Arch. Virol.* – 2019. – 164(11). – P.2645–2658.

**376.** Poterucha, J.J. Viral hepatitis. / J.J. Poterucha // *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review.* New York, 2015.

**377.** Poynard T. Viral hepatitis C. / T. Poynard, M.F. Yuen, V. Ratziu, et al. // *Lancet.* – 2003. – Vol.362. – P.2095-2100.

**378.** Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections. Accountability for the global health sector strategies, 2016–2021. // World Health Organization. Geneva, 2019. – 40p. <https://whodc.mednet.ru/en/main-publications/vichspid-i-borba-s-nim/3174/> (accessed: 06.11.2021).

**379.** Puoti, M. High SVR12 with 8-week and 12-week glecaprevir/pibrentasvir therapy: An integrated analysis of HCV genotype 1-6 patients without cirrhosis / M. Puoti, G.R. Foster, S., et al. // *J Hepatol.* – 2018. – Vol.69(2). – P.293-300.

**380.** Razavi, H., Elkhoury A.C., Elbasha E., Estes C., Pasini K., Poynard T., Kumar R. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United

States. / H. Razavi, A.C. Elkhoury, E. Elbasha, et. al. //Hepatology. – 2013. – Vol. 57(6). – P.2164-2170.

**381.** Reau, N. Glecaprevir/Pibrentasvir Treatment in Liver or Kidney Transplant Patients With Hepatitis C Virus Infection. / N. Reau, P.Y. Kwo, S. Rhee, et. al. // Hepatology. – 2018. – Vol.68(4). – P.1298-1307.

**382.** Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Changes made April 12, 2017. <http://www.hcvguidelines.org>

**383.** Romano' L. Paladini S., van Damme P., Zanetti A.R. The worldwide impact of vaccination on the control and protection of viral hepatitis B. / Romano' L. Paladini S., van Damme P., et al. //Digestive and Liver Disease. – 2011. – Vol.43. – P.2–7.

**384.** Scheel, T.K. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. / T.K. Scheel, C.M. Rice // Nature Medicine. – 2013. – Vol.19(7). – P.837-849.

**385.** Schmelzer, J. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. /J. Schmelzer, E. Dugan, S. Blach, et al. //Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol.5(4). – P.374–392.

**386.** Schwarz, K. B. Safety, efficacy and pharmacokinetics of peginterferon alpha2a (40 kd) in children with chronic hepatitis C / K. B. Schwarz, P. Mohan, M. R. Narkewicz, et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2006. – Vol. 43. – P.499–505.

**387.** Schweitzer, A. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. / A Schweitzer, J. Horn, R. Mikolajczyk, et. al. // Lancet. – 2015. – V. 386. – P.1546-1555.

**388.** Sebastiani, G., Gkouvatsos K., Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. / G. Sebastiani, K. Gkouvatsos, K. Pantopoulos // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol.20 (32). – P.11033–11053.

**389.** Sherbini, A.El. Systematic review with meta-analysis. / A.El. Sherbini, S. Mostafa, E. Ali. // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2015. – Vol.42(1). – P.12–19.

**390.** Shi, J. Current progress in host innate and adaptive immunity against hepatitis C virus infection. / J. Shi, Y. Li, W. Chang, X. Zhang, et al. // *Hepatology International*. – 2017. – Vol.11 (4). – P.374–383.

**391.** Shi, W. Hepatitis B virus subgenotyping: history, effects of recombination, misclassifications, and corrections. / W. Shi, Z. Zhang, C. Ling, et al. // *Infect Genet Evol.* – 2013. – Vol.16. – P.355–361.

**392.** Shimakawa, Y. Birth order and risk of hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: a case-control study in the Gambia. / Y. Shimakawa, M. Lemoine, C. Bottomley, et al. // *Liver Int.* – 2015. – Vol.35(10). – P.2318–2326.

**393.** Simmons, B., Long-term treatment outcomes of patients infected with hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a sustained virological response /B. Simmons, J. Saleem, K. Heath, et al. // *Clin Infect Dis.* – 2015. – №61(5). – P.730–740.

**394.** Sjogren, M.H. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. / M.H. Sjogren // *Am. J. Med.* – 2005. – 118(Suppl. 10A). – S. 34–39.

**395.** Sokal, E.M. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. / E.M. Sokal, M. Paganelli, S. Wirth Socha P., et al. // *J Hepatol.* – 2013. – 59(4). – P.814–829.

**396.** Soriano, V. Report from the International Conference on Viral Hepatitis — 2017; *AIDS Rev.* /V. Soriano, B. Young, N. Reau // *AIDS reviews*. – 2018. – Vol.20(1). – P.58–70.

**397.** Spradling, P.R. Chronic Hepatitis Cohort Study Investigators. Hepatitis RB and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: factors associated with testing and infection prevalence. / P.R. Spradling, L. Rupp, A.C. Moorman, et al // *Clin Infect Dis.* –2012. – Vol.55(8). – P.1047-55.

**398.** Stanaway, J.D. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. / J.D. Stanaway, A.D. Flaxman, M. Naghavi, et al // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388(10049). – P.1081-1088.

**399.** Suoglu, D. O. Does interferon and ribavirin combination therapy increase the rate of treatment in children with hepatitis C? / D. O. Suoglu, B. Elkabes, S. Sokucu, et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2002 – Vol. 34. – P.199–206.

**400.** Suryaprasad, A.G. Emerging epidemic of hepatitis C virus infections among young nonurban persons who inject drugs in the United States, 2006–2012. / A.G. Suryaprasad, J.Z. White, F. Xu, et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59. – P.1411–1419.

**401.** Susan, C. Clinical Practice Guidelines Journal of Women's / C. Susan, L. Jennifer // *Health Physical Therapy.* – Vol. 41(2). – P.100-101.

**402.** Tallo, C. Hepatitis B infection and risk factors among pregnant women and their male partners in the Baby Shower Programme in Nigeria: a cross-sectional study *Trop.* / C. Tallo, J.U. Itanyi, K. Tsuyki, et al. // *Med. Int. Heal.* Blackwell Publishing Ltd. – 2021. – Vol. 26(3). – P.316—326.

**403.** Technical Report. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination: Guidance (normative), 2021; – 2021, June. – 96p.

**404.** Terrault, N.A. Diseases AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B: American Association for the Study of Liver: / N.A. Terrault, N.H. Bzowej, K.M. Chang, et al. // *Hepatology.* – 2016. – Vol 63. – P.261–283.

**405.** Terrault, N.A. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance / N.A. Terrault, A.S.F. Lok, B.J. McMahon, et al. // *Hepatology.* – 2018. – Vol 67. – P.1560–1599.

**406.** Thio, C.L. Multicenter AIDS cohort study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of leaver-related mortality in the multicenter cohort study. / C.L. Thio, E.C. Seabeig, R.J. Skolasky, et. al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P.1921-1926.

**407.** Tong, M. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. / M. Tong, N. el-Farra, A. Reikes, et. al. // *N. Engl. J Med*. – 1995. – Vol.332(22). – P.1463-1466.

**408.** Toshikuni, N. Therapy with direct-acting antiviral agents for hepatitis C-related liver cirrhosis. / N. Toshikuni // *Gut and Liver*. – 2017. – Vol.11(3). – P.335–48.

**409.** Trépo, C. Hepatitis B virus infection. / Trépo C., Chan H.L.Y., Lok A. // *The Lancet*. Lancet Publishing Group. – 2014. – Vol. 384(9959). – P.2053—2063.

**410.** Tully D.C. Leveraging genomic surveillance to enhance elimination strategies for hepatitis C virus / D.C. Tully // *Comment*. – 2022. – Vol.3 (12). – P.893-894.

**411.** Wahyunengseh, R.D. Big Data Analysis of Policies on Disaster Communication: Mapping the issues of communication and public responses in the government social media / R.D. Wahyunengseh, S. Hastjarjo // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. – 2021. – Vol. 717, № 1. – P. 012004.

**412.** Wedemeyer, H. Hepatitis C. / H. Wedemeyer // In: M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. – 10th ed. Elsevier, 2015. – 3106p.

**413.** Weinbaum, E.E. Ward Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection / E.E. Weinbaum, J.W. Mast // *Hepatology*. – 2009. – Vol.49. – P.5–44.

**414.** Welton, N.J. Estimation of Markov Chain Transition Probabilities and Rates from Fully and Partially Observed Data: Uncertainty Propagation, Evidence



Synthesis, and Model Calibration / N.J. Welton, A.E. Ades // *Medical Decision Making*. – 2005. – №25. – P. 633–645.

**415.** WHO Global hepatitis report, 2017.

**416.** WHO. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization, 2017. – 2017. – P.204.

**417.** WHO Global health sector strategy on viral hepatitis 2016—2021. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>; jsession- id (accessed: 06.11.2021)

**418.** Wiese, M. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C(genotype 1b) single-source outbreak in germany: A 20-year multicenter study/ M. Wiese, F. Berr, M. Lafrenz, et. al. // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 32(1). – P.91-96.

**419.** World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet, July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/fact-sheets/fs204/en/>. Accessed 16 Feb 2016.

**420.** World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016–2021: towards ending viral hepatitis. 2016. [Электронный ресурс]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf> (дата обращения 11.05.20).

**421.** World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455eng.pdf;jsessionid=687260DEF2EE5404EEA21A9931153739?sequence=1> (acceed 01.08.2021).

**422.** World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. – World Health Organization. – 2018. – C.108 [Online]. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines.2018/en/> [cited 2018 September 10].

**423.** World Health Organization. Вирусный гепатит В. //Информационный бюллетень ВОЗ [Electronic resource].— 2020. — № July. — P. 1—8. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en>. (accessed: 19.06.2021).

**424.** World Health Organization. Technical Report. Interim guidance for country validation of viral hepatitis elimination. — 2021. — 96 p.

**425.** Xu, D. Circulating and liver resident CD4+ CD25+ regulatory T cells actively influence the antiviral immune response and disease progression in patients with hepatitis B. / D. Xu, J. Fu, L. Jin, et.al. //J. Immunol. — 2006. — Vol.177. — P.739–747.

**426.** Zhang, H. F. An open-label pilot study evaluating the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a combined with ribavirin in children with chronic hepatitis C / H. F. Zhang, X. J. Yang, S. S. Shu, et al. // Zhonghua Shi. Yan. He. Lin. Chuang Bing. Du. Xue. Za. Zhi. — 2005. — Vol.19. P.185–187.

**427.** Zhao Y. Genetic polymorphisms of HLA-DR and mutations of hepatitis B virus affect the risk of developing hepatocellular carcinoma in Han Chinese. /Y. Zhao, K. Chen., H. Yang, et al. // J. Virol. — 2023. — Vol. 20. — P.283.

**428.** Zheng, M. NK cells help induce antihepatitis B virus CD8+ T cell immunity in mice. / M. Zheng, R. Sun, H. Wei, et al. // J. Immunol. — 2016. — Vol.196 (10). — P.4122–4131.

**429.** Zibbell, J.E. Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged  $\leq 30$  years — Kentucky, Tennessee, Virginia, and West Virginia, 2006–2012. / J.E. Zibbell, K. Iqbal, R.C. Patel, et al // (MMWR) Morb. Mortal. Weekly Rep. — 2015. — Vol. 64. — P. 453–458.