

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.9:[578.891:616.36-002.2]-08-036.22(043.3)

**ТЕРЕШКОВ**  
Дмитрий Валерьевич

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В:  
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,  
СОЧЕТАНИЕ С ДРУГИМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2022

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Мицура Виктор Михайлович,**  
доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

**Официальные оппоненты:** **Доценко Марина Леонидовна,**  
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Матиевская Наталья Васильевна,**  
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 12 января 2023 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220083, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, тел. 8 (017) 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ декабря 2022 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций Д 03.18.04,  
кандидат медицинских наук, доцент



А.П.Музыченко

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызванная вирусом гепатита В (ВГВ), остаётся глобальной социально-экономической и медицинской проблемой [Schweitzer A., 2015; EASL, 2017]. При явном снижении заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ) отмечается рост заболеваемости хроническим гепатитом В (ХГВ) [Zampino R., 2015]. Примерно у 2 миллиардов человек во всем мире определяются маркеры перенесенной или текущей ВГВ-инфекции, а более 257 миллионов человек (3,5% мировой популяции) имеют поверхностный антиген ВГВ (HbsAg) и подвержены высокому риску прогрессирования заболевания печени и смертности [ВОЗ, 2017]. Ежегодно от цирроза и рака печени в исходе хронической ВГВ-инфекции умирает более 680000 человек [Stanaway J.D., 2016]. Стратегия борьбы с гепатитом В включает лечение его хронической формы, прерывание путей распространения и вакцинацию [Locarnini S., 2015; Матиевская Н.В., 2019]. Вакцинация является самым эффективным методом профилактики инфицирования ВГВ [Hutin Y., 2018; Коломиец Н.Д., 2019]. При этом остаётся ряд нерешённых вопросов при использовании вакцин против гепатита В. Среди медицинских работников, являющихся группой риска инфицирования ВГВ [Еремин В.Ф., 2021], через 10 лет после полного курса вакцинации 35% лиц не имеют протективного иммунитета против ВГВ [La Fauci V., 2016; Цыркунов В.М., Кроткова Е.Н., 2017]. Точно не установлена длительность поствакцинального иммунитета, необходимость и сроки проведения ревакцинации [Whitford K., 2018]. Основная цель противовирусной терапии (ПВТ) пациентов с ХГВ – повысить выживаемость и качество жизни путём предупреждения прогрессирования заболевания и развития гепатоцеллюлярной карциномы [EASL, 2017]. Препаратами выбора для противовирусного лечения ХГВ являются нуклеоз(т)идные аналоги (НА), которые достаточно эффективны и безопасны [Lok A.S.F., 2016; Данилов Д.Е., 2019]. Однако их назначение требует неопределенно длительного курса лечения, что сопряжено со значительными финансовыми затратами и вопросами приверженности пациентов к терапии [Locarnini S., 2015].

Для реализации предложенной ВОЗ Глобальной стратегии сектора здравоохранения по вирусному гепатиту [ВОЗ, 2016] в части элиминации гепатита В актуальными научными и практическими задачами представляются изучение распространенности ВГВ-инфекции в различных группах населения Республики Беларусь, влияния особенностей ВГВ, циркулирующего в настоящее время, и сопутствующих инфекций на клиническое течение ХГВ, а также разработка доступных на всех уровнях оказания медицинской помощи методов определения выраженности фиброза печени для выбора оптимальной тактики ведения пациентов с ХГВ.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Связь работы с крупными научными программами, темами**

Работа выполнялась в рамках следующих научно-исследовательских проектов:

1) ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», тема научно-исследовательской работы «Разработать диагностические алгоритмы и оценить роль прогностических факторов социально значимых заболеваний инфекционного и иммунологического генеза» (№ государственной регистрации 20160570, сроки выполнения 2016–2018 гг.);

2) ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки – медицине», подпрограмма 3 «Новые технологии купирования заболеваний», задание 3.35 «Разработать методы диагностики и патогенетического лечения хронических прогрессирующих заболеваний паренхиматозных органов и связанных с ними состояний, сопровождающихся нарушением процессов регенерации» (№ государственной регистрации 20190387 от 29.03.2019, сроки выполнения 01.01.2019 – 31.12.2021).

**Цель исследования:** оптимизация диагностики и лечения хронического гепатита В на основе изучения генетических свойств возбудителя, эпидемиологических характеристик и особенностей клинического течения заболевания, в том числе при сочетании с другими вирусными инфекциями.

### **Задачи исследования:**

1. Проанализировать заболеваемость хроническим гепатитом В в Республике Беларусь, частоту HBsAg-позитивности в отдельных группах населения (доноры, беременные), напряженность иммунитета против вируса гепатита В у медицинских работников.

2. Оценить варианты клинических проявлений хронической ВГВ-инфекции и оптимизировать этиотропное лечение хронического гепатита В с учетом характеристик вируса и хозяина.

3. Разработать неинвазивный метод определения выраженности фиброза печени для пациентов с хроническим гепатитом В и внедрить его в практическое здравоохранение.

4. Изучить распространенность сочетанных вирусных инфекций (вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус гепатита D, вирус гепатита Е, вирусы ТТ и SENV) у пациентов с хроническим гепатитом В и их клиническое значение.

### **Объект и предмет исследования**

Объект исследования: пациенты с различными клиническими формами хронической ВГВ-инфекции; медицинские работники и студенты 6 курса Гомельского государственного медицинского университета.

Предмет исследования: распространенность ВГВ-инфекции, молекулярно-генетические свойства ВГВ, клинические проявления ХГВ и ВГВ-ассоциированного цирроза печени, фиброз печени, напряженность иммунитета против ВГВ, эффективность противовирусной терапии, сопутствующие вирусные инфекции (вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус гепатита D, вирус гепатита E, вирусы TT и SENV) при ХГВ, методы диагностики и профилактики неблагоприятных исходов хронической ВГВ-инфекции.

#### **Научная новизна**

Получены данные о распространенности HBsAg среди доноров и беременных женщин в Гомельской области в поствакцинальный период, установлен низкий уровень распространенности HBsAg в данных группах населения.

Впервые изучено влияние на тяжесть заболевания печени при хроническом гепатите В генетических свойств вируса гепатита В, циркулирующего в белорусской популяции. Установлено, что пациенты с генотипом D независимо от уровня вирусной нагрузки имеют более высокие показатели печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы, индексов фиброза печени и чаще нуждаются в противовирусном лечении, чем пациенты с генотипом A.

Оценена диагностическая значимость 7 существующих индексов фиброза печени, выбран оптимальный из них для пациентов с хроническим гепатитом В и установлены его интерпретационные характеристики для определения выраженного фиброза (F2–F4).

Впервые у пациентов с хроническим гепатитом В изучена распространенность сочетанных вирусных инфекций (вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус гепатита D, вирус гепатита E, вирусы TT и SENV) и их клиническое значение. Выявлена высокая распространенность вирусов TT и SENV у пациентов с хроническим гепатитом В. Не установлено влияние вирусов TT, SENV и перенесенного ранее гепатита E на тяжесть заболевания печени при хроническом гепатите В.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. С 2002 по 2017 гг. наблюдается рост заболеваемости хроническим гепатитом В со среднегодовым темпом прироста +3,3%; пик заболеваемости хроническим гепатитом В приходится на возрастную группу 30–39 лет. Частота выявления HBsAg сопоставима в группах первичных доноров – 0,53% (95% ДИ 0,40–0,69) и беременных женщин – 0,65% (95% ДИ 0,37–1,12). Среди медицинских работников и студентов медицинского университета у 44,2% отсутствовал защитный уровень анти-HBs, 23,5% не прививались против гепатита В или имели неизвестный вакцинальный статус, 9,3% имели признаки перенесенной или латентной

ВГВ-инфекции. В возрастной группе старше 40 лет удельный вес лиц, имеющих протективный уровень анти-НВs, значимо ниже (39,3%), чем среди лиц до 40 лет (64,3%,  $p < 0,001$ ). Защитный титр анти-НВs отсутствовал у 37,6% вакцинированных, из них среди привитых менее 10 лет назад протективный иммунитет отсутствовал у 27,8%, среди вакцинированных более 10 лет назад у 46,7% ( $p = 0,002$ ).

2. В настоящее время хронические формы ВГВ-инфекции чаще встречаются у мужчин (73,1%), а также среди лиц в возрастной группе 30–39 лет (35,5%). Среди пациентов с хронической ВГВ-инфекцией преобладают НВеАg-негативные лица (86,8%), имеющие менее выраженный цитолитический синдром ( $p = 0,03$ ) и ниже уровень ДНК ВГВ ( $p < 0,001$ ), чем НВеАg-позитивные. Латентная форма хронической ВГВ-инфекции встречается у 1,3% (95% ДИ 0,3–3,9) пациентов. Показания к проведению противовирусной терапии имеют 48,7% пациентов с хронической ВГВ-инфекцией. Доминирующий в Гомельской области генотип D вируса (76,7%) у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией связан с более высокими показателями печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы и индексов фиброза печени, чем у пациентов с генотипом А, независимо от уровня вирусной нагрузки. Доля пациентов, нуждающихся в противовирусном лечении, значимо выше в группе с генотипом D (66,7%), чем с генотипом А (35%;  $p = 0,01$ ).

3. Оценка выраженности фиброза печени с помощью индекса GUCI, основанного на расчете непрямых маркеров фиброза (АСТ, МНО, тромбоциты), информативна при любой клинической фазе хронической ВГВ-инфекции, значения  $\geq 0,7$  соответствуют выраженному фиброзу печени (F2–F4). Вирусная нагрузка у пациентов с минимальным фиброзом печени (F0–F1) значительно ниже, по сравнению с теми, кто имеет стадию фиброза F2–F4 ( $p = 0,003$ ).

4. Вирусы группы TT при ХГВ в различных сочетаниях встречаются у 91,9% пациентов, частота выявления SENV составляет 66,1% (SENV-H – 30,6%, SENV-D – 11,3%, сочетание SENV-D + SENV-H – 24,2%). Не установлено влияние вирусов группы TT и SENV на течение заболевания печени и частоту развития цирроза печени у пациентов с ХГВ. Среди пациентов с ХГВ коинфицирование ВИЧ имеют 6,6%, частота коинфекции ВГВ + ВГС составляет 6,3%, ВГВ + ВГD – 3,8% и ВГВ + ВГD + ВГС – 1,7%. Сочетанные вирусные инфекции (ВИЧ, ВГС, ВГD) у пациентов с ХГВ характеризуются более тяжелым течением заболевания печени и чаще вызывают развитие цирроза печени, чем при моноинфекции ВГВ. Маркеры перенесенного ранее гепатита Е имеют 6,2% пациентов с ХГВ, влияние перенесенного гепатита Е на тяжесть заболевания печени и частоту развития цирроза при ХГВ не установлено.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Настоящая работа является самостоятельным научным исследованием. Соискателем совместно с научным руководителем осуществлено планирование диссертационного исследования, определены тема, цель и задачи научной работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. Соискателем самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, проанализированы основные источники отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации (вклад 100%). Диссертантом самостоятельно выполнен отбор и наблюдение 287 пациентов с различными формами хронической ВГВ-инфекции, а также набрана группа из 344 медицинских работников и студентов 6 курса медицинского университета для исследования напряженности иммунитета против ВГВ (вклад 100%). Соискателем создана база данных в программе «Excel», проведена статистическая обработка, анализ, интерпретация и графическое представление результатов исследования (вклад 100%). Все разделы диссертации выполнены автором самостоятельно. Основные научные результаты исследований представлены в опубликованных статьях [1–12], сборниках научных работ и материалах конференций [13–27], тезисах научных докладов [28–32] (вклад соискателя – 70–95%). В соавторстве с научным руководителем разработана инструкция на метод определения выраженности фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В (вклад соискателя – 80%) [33].

### **Апробация диссертации и информация об использовании её результатов**

Результаты диссертационной работы были представлены на Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» и 26-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (г. Гомель, 2016); научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвящённой 55-летию кафедры инфекционных болезней Гродненского государственного медицинского университета (г. Гродно, 2017); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» и 27-й итоговой научной сессии Гомельского государственного медицинского университета (г. Гомель, 2017); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии» (г. Гомель, 2018); V юбилейном Российском конгрессе лабораторной медицины (г. Москва, 2019); конференции Евро-Азиатского Общества по инфекционным болезням и VI школе по инфектологии (г. Витебск, 2019); 5-й Центрально- и Восточно-Европейской конференции

по вирусным гепатитам и ВИЧ (г. Вильнюс, 2019); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (г. Гомель, 2019).

Результаты исследования внедрены в работу учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска, учреждения здравоохранения «Могилёвская инфекционная больница», государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», в учебный процесс на кафедре инфекционных болезней учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

### **Опубликование результатов диссертации**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 12 статей (7,41 авторских листов) в журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, из них 2 статьи (1,46 авторских листов) – в журналах, рекомендуемых ВАК Российской Федерации; 15 статей в сборниках научных работ, материалах конференций и 5 тезисов научных докладов, представленных в Республике Беларусь и за рубежом. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста, иллюстрирована 19 таблицами и 24 рисунками, объем которых составляет 20 страниц, содержит 6 приложений на 10 страницах. Библиографический список объемом 24 страницы включает список использованных источников (46 русскоязычных и 208 англоязычных источников) и список публикаций автора (33 источника).

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материал и методы исследования**

Обсервационное поперечное исследование включало 287 пациентов с хроническими формами ВГВ-инфекции: ХГВ, ВГВ-ассоциированным циррозом печени, включая лиц с ко-инфекцией ВГВ+ВГС, ВГВ+ВГД, ВГВ+ВИЧ. Критериями включения пациентов в исследование являлись обнаружение HBsAg и анти-HBcor IgG в течение не менее 6 месяцев.

Проведен анализ заболеваемости различными формами ВГВ-инфекции в Республике Беларусь за период с 1996 по 2017 гг. (зарегистрировано 67729 случаев заболевания всеми формами ВГВ-инфекции). Для оценки состояния иммунитета против ВГВ уровень анти-НВs определен у 344 медицинских работников и студентов медицинского университета. Распространенность НВsAg изучена у 23540 доноров за 2015 г., среди которых преобладали регулярные, у 9514 первичных доноров крови за 2013–2016 гг., а также среди 1998 беременных женщин.

Общеклиническое, биохимическое и коагулометрическое исследование крови проводилось по унифицированным методикам. На основании непрямых маркеров фиброза рассчитаны следующие индексы: АСТ/АЛТ, APRI, FIB-4, S-index, GUCI, King's score, шкала eLIFT. Методом ПЦР выявляли генетический материал ВГВ, ВГС, вирусов группы TT и SENV. Определение генотипа ВГВ у 41 пациента проводили в НИЛ УО «Гомельский государственный медицинский университет». Филогенетический анализ ВГВ у 49 пациентов выполнен в лаборатории диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии». Методом ИФА проводилось исследование на наличие в сыворотке крови пациентов маркеров ВГВ, ВГС, ВГD, ВГЕ, ВИЧ. Степень фиброза печени определялась по шкале METAVIR на основании фиброэластометрии либо биопсии печени.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программ «Microsoft Excel» 2010 и «Statistica» 10 для Windows (StatSoft, Inc., США). ROC-анализ выполнен с использованием программы MedCalc 10.2.0.0 (MariaKerke, Бельгия). Статистически значимыми считались различия при показателе  $p < 0,05$ .

### **Особенности распространения и профилактика ВГВ-инфекции в отдельных группах населения Республики Беларусь**

За период с 1996 по 2017 гг. в Республике Беларусь суммарная заболеваемость всеми формами ВГВ-инфекции снижалась с 79,5 в 1996 г. до 15,0 зарегистрированных случаев на 100 000 населения в 2017 г., темп ежегодного снижения составил -7,4% ( $r_s = -0,89$ ;  $p < 0,0001$ ). При явном снижении общей заболеваемости всеми формами ВГВ-инфекции наблюдается рост заболеваемости ХГВ с 5,7 (2002 г.) до 10,0 (2017 г.) на 100 000 населения, среднегодовой темп прироста составил +3,3% ( $r_s = +0,73$ ;  $p = 0,0014$ ), рисунок 1. Наибольшее число заболевших различными формами ВГВ-инфекции приходится на возрастные группы старше 21 года (82,9% от всех выявленных случаев). При этом пик заболеваемости ОГВ и выявления «носителей НВsAg» (согласно классификации EASL 2017 года категорию «носителей» составили лица с хронической ВГВ-инфекцией без гепатита) приходится на возрастную группу 21–29 лет, а ХГВ – на возрастную группу 30–39 лет.

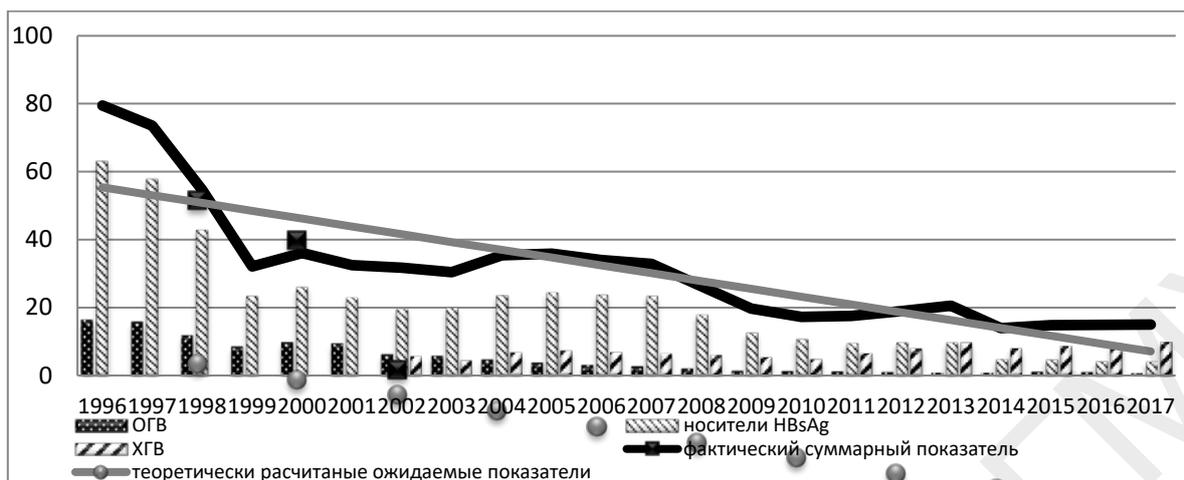


Рисунок 1. – Многолетняя динамика выявления случаев всех форм ВГВ-инфекции в Республике Беларусь в 1996–2017 гг., показатель на 100 000 населения

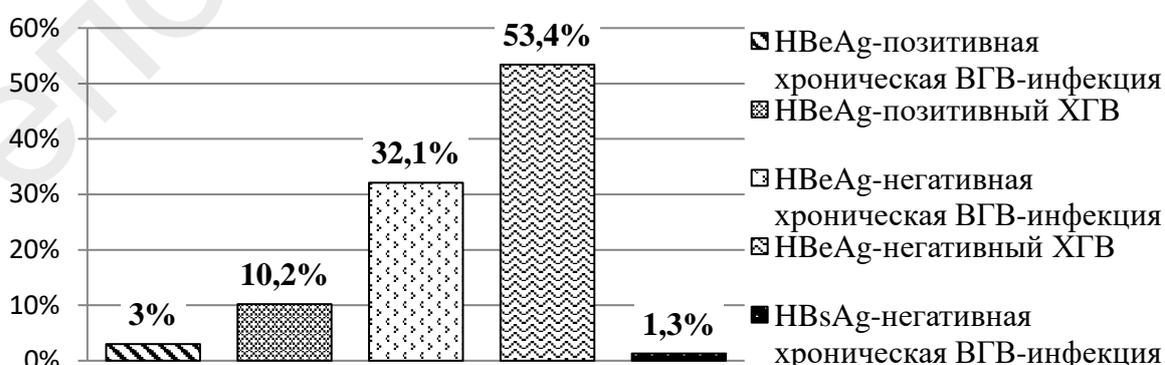
При скрининговом тестировании 23540 доноров на HBsAg всего первично положительные результаты составили 0,74%, а после подтверждения с помощью тест-системы другого производителя и ПЦР – 0,11% (95% ДИ 0,07–0,16) от общего количества исследований. Частота выявления HBsAg у первичных доноров крови за 2013–2016 гг. составила 0,53% (95% ДИ 0,40–0,69). Если сравнить данные обследования первичных доноров с выявляемостью HBsAg в общей группе за 2015 г., где преобладают регулярные доноры, то обнаруживаются статистически значимые различия. Так, HBsAg был выявлен у 0,61% первичных доноров и 0,11% в общей группе ( $\chi^2=34,9$ ;  $p<0,0001$ ). При проведении анализа скринингового обследования 1998 беременных установлено, что частота выявления HBsAg в данной группе лиц составила 0,65% (95% ДИ 0,37–1,12). За 2016-2017 гг. в Республике Беларусь было зарегистрировано 79 случаев ВГВ-инфекции у работников организаций здравоохранения.

Защитный уровень анти-HBs ( $\geq 10$  мМЕ/мл) выявлен у 192 из всех 344 обследованных медицинских работников и студентов медицинского университета, что составило 55,8% (95% ДИ 50,5–61,0). У 44,2% (95% ДИ 39,0–49,5) обследованных лиц протективный иммунитет к ВГВ отсутствовал. В возрастной группе старше 40 лет удельный вес лиц, имеющих защитный уровень анти-HBs, был значимо ниже, чем в возрастной группе 20-39 лет – 39,3% и 64,3% соответственно ( $\chi^2=19,6$ ,  $p<0,001$ ). У 61 из 344 обследованных (17,7%) данные о вакцинации против гепатита В отсутствовали, не получали вакцину 20 человек (5,8%). Среди вакцинированных у 164 человек (62,4%) отмечен достаточный защитный уровень анти-HBs, у 99 человек (37,6%) протективный иммунитет отсутствовал. Установлено, что через 1–9 лет после вакцинации

протективный иммунитет имели 72,2% привитых, а у вакцинированных более 10 лет назад защитный уровень антител определялся лишь в 53,3% случаев ( $\chi^2=10,03$ ,  $p=0,002$ ). Значительно чаще протективный уровень анти-НВs определялся у сотрудников с медицинским образованием (61,7%), по сравнению с младшим медицинским персоналом – 26% случаев ( $\chi^2=25,0$ ,  $p<0,001$ ). Среди сотрудников с медицинским образованием было 76,5% вакцинированных, среди младшего медицинского персонала – лишь 41,1% привитых ( $\chi^2=26,9$ ,  $p<0,001$ ). У 26 человек из 281 были обнаружены анти-НВсog IgG, которые являются маркером паст-инфекции или латентного течения гепатита В, что составило 9,3% (95% ДИ 6,4–13,3) всех обследованных.

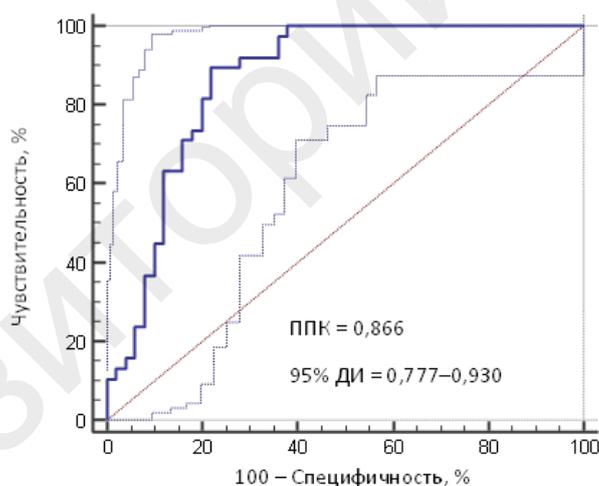
### **Клиническая характеристика хронического гепатита В, оценка фиброза печени и эффективности противовирусного лечения**

Для клинической характеристики хронической ВГВ-инфекции изучены клиничко-лабораторные параметры 234 пациентов, преобладали НВеАg-негативные лица (86,8%). По стадии фиброза печени пациенты распределились следующим образом: F0 – 64 чел. (38,3%), F1 – 39 чел. (23,3%), F2 – 22 чел. (13,2%), F3 – 9 чел. (5,4%), F4 – 33 чел. (19,8%). Показатели АЛТ, превышающие верхнюю границу нормы (ВГН), отмечены у 75,8% пациентов с циррозом печени и у 58,2% пациентов без цирроза. У 3 пациентов (1,3%) результат исследования на НВsАg был отрицательным, при этом в сыворотке крови выявлялись анти-НВсog IgG, анти-НВе IgG и ДНК ВГВ, что свидетельствует о латентной форме хронической ВГВ-инфекции. При сравнении пациентов с НВеАg-позитивной и НВеАg-негативной хронической ВГВ-инфекцией не выявлено различий по возрасту ( $p=0,30$ ) и частоте выраженного (стадии F2–F4) фиброза печени ( $\chi^2=0,88$ ,  $p=0,35$ ). НВеАg-позитивные пациенты имели выше уровень ДНК ВГВ ( $p<0,001$ ), АЛТ ( $p=0,03$ ) и АСТ ( $p=0,01$ ), чем НВеАg-негативные. Распределение пациентов по клиническим фазам хронической ВГВ-инфекции согласно классификации EASL 2017 года представлено на рисунке 2.



**Рисунок 2. – Распределение пациентов по клиническим фазам хронической ВГВ-инфекции**

Для изучения диагностической ценности непрямых маркеров фиброза при ХГВ обследовано 130 пациентов с известной стадией фиброза печени. Проведено сравнение 9 лабораторных показателей (АЛТ, АСТ, альбумин, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза, холестерин, ПТИ, МНО, тромбоциты) и 7 индексов для оценки фиброза печени (АСТ/АЛТ, APRI, FIB-4, S-index, GUCI, King's score, шкала eLIFT) между группами пациентов с минимальным фиброзом (F0–F1, n=77) и выраженным фиброзом (F2–F4, n=53). Все показатели и индексы значительно различались в представленных группах ( $p < 0,01$ ). С помощью ROC-анализа оценивалось прогностическое значение лабораторных показателей и индексов на основе сравнения площадей под характеристической кривой (ППК). Наиболее значимыми для оценки выраженности фиброза печени (ППК > 0,85) оказались индексы GUCI, King's score и шкала eLIFT. Наиболее информативным для определения выраженного фиброза печени (F2–F4) с чувствительностью 89,5% и специфичностью 78,0% при точке разделения  $\geq 0,7$  является индекс GUCI, который не учитывает возраст пациентов, имеет самые оптимальные диагностические характеристики (ППК = 0,866, индекс Юдена = 0,67) и рассчитывается по формуле:  $(\text{АСТ} / \text{ВГН АСТ}) \times \text{МНО} \times 100 / \text{тромбоциты}$ . График характеристической ROC-кривой для индекса GUCI представлен на рисунке 3.



**Рисунок 3. – Характеристическая ROC-кривая для индекса GUCI**

Среди 234 пациентов была определена группа нуждающихся в ПВТ (учитывался уровень вирусной нагрузки, АЛТ, стадия фиброза печени). Показания к проведению ПВТ имели 114 пациентов (48,7%). Еще 22 человека (9,4%), которые имели уровень ДНК ВГВ >2000 МЕ/мл и повышенный уровень АЛТ в диапазоне до 2 ВГН, нуждались в контроле лабораторных показателей в течение 3-6 месяцев для последующего определения необходимости назначения ПВТ. Были

проанализированы показатели вирусной нагрузки и АЛТ в течение 24 месяцев лечения тенофовиром у 27 пациентов. Снижение вирусной нагрузки ДНК ВГВ не менее чем на 1  $\log_{10}$  от исходного уровня через 3 месяца ПВТ было отмечено у всех пациентов. Через 6 месяцев лечения вирусологический ответ (ДНК ВГВ не определялась или имела подпороговые значения  $<150$  МЕ/мл) зафиксирован у 19 пациентов (70,4%), биохимический ответ (нормализация АЛТ) – у 18 пациентов (66,7%), а через 24 месяца ПВТ – у 24 (88,9%) и 23 (85,2%) соответственно.

Для изучения влияния молекулярно-генетических свойств ВГВ на клиническое течение хронической ВГВ-инфекции обследован 231 пациент. Уровень ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл имели 72 чел. (31,2%), 2000–20000 МЕ/мл – 46 чел. (19,9%), выше 20000 МЕ/мл – 113 чел. (48,9%). Было проведено сравнение лабораторных показателей и индексов фиброза пациентов с вирусной нагрузкой ДНК ВГВ ниже и выше 2000 МЕ/мл. У пациентов с вирусной нагрузкой более 2000 МЕ/мл оказались статистически значимо выше показатели АЛТ ( $p<0,001$ ), АСТ ( $p<0,001$ ), тимоловой пробы ( $p<0,001$ ), индексов фиброза GUCI ( $p<0,001$ ), APRI ( $p<0,001$ ) и FIB-4 ( $p=0,03$ ), а уровень тромбоцитов ( $p<0,001$ ) и альбумина ( $p=0,02$ ) – ниже. Также установлено, что вирусная нагрузка у пациентов с минимальным фиброзом печени (F0–F1) значительно ниже, по сравнению с теми, кто имеет степень фиброза F2–F4 ( $p=0,003$ ).

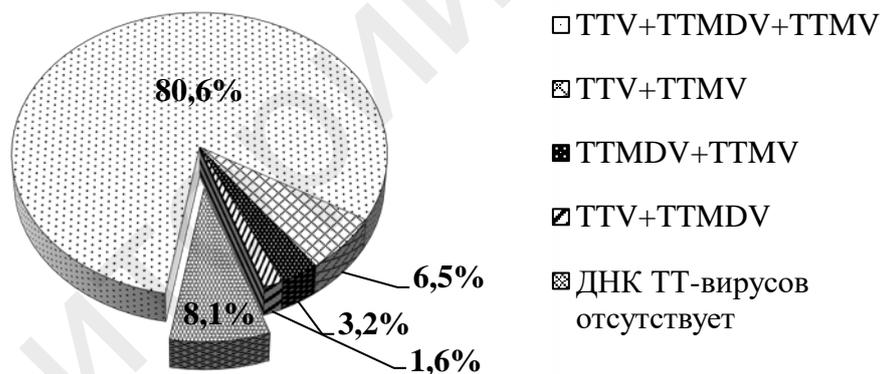
На основании генетического анализа 90 образцов ДНК ВГВ установлено, что 69 проб (76,7%) относились к генотипу D, 20 проб (22,2%) – к генотипу A, еще одна – к генотипу C. Анализ нуклеотидных последовательностей изученных образцов у 49 пациентов показал, что чаще изоляты D генотипа ВГВ представлены субтипом D2 (44,1%), доля D1 и D3 составила 29,4% и 26,5% соответственно; генотип A представлен субтипом A2 и генотип C – субтипом C2. У пациентов с генотипом D оказались значимо выше показатели АЛТ ( $p=0,009$ ), АСТ ( $p<0,001$ ), ГГТ ( $p=0,03$ ), индексов APRI ( $p<0,001$ ), GUCI ( $p=0,002$ ), FIB-4 ( $p=0,003$ ) и S-index ( $p=0,003$ ), чем у лиц с генотипом A.

Определена потребность в ПВТ среди пациентов с генотипами A и D. Показания к проведению ПВТ имели 53 из 89 пациентов (59,6%). Среди пациентов с генотипом D в лечении нуждались 46 из 69 пациентов (66,7%), а с генотипом A – 7 из 20 пациентов (35,0%) ( $\chi^2=6,45$ ,  $p=0,01$ ). Пациенты с генотипом A имеют более высокую вероятность ответа на лечение Пег-ИФН- $\alpha$ , преимуществом которого является ограниченный по времени курс лечения, отсутствие риска развития устойчивости вируса и возможность индукции долгосрочного иммунологического контроля, а для пациентов с генотипом D оптимальным выбором являются НА. Из общего числа пациентов, нуждающихся в ПВТ, использование Пег-ИФН- $\alpha$  можно рекомендовать 13,2% (95% ДИ 6,2–25,2%), для 86,8% пациентов в качестве

стартовой терапии оптимально назначение НА. Среди 49 пациентов, которым проводилось исследование на мутации лекарственной резистентности, у 3 проводилось лечение ламивудином ранее, 46 никогда не получали НА. Ни один из обследованных пациентов не имел лекарственной устойчивости.

### **Особенности клинического течения хронического гепатита В при сочетании с другими вирусными инфекциями**

В группе из 287 пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, которая включала коинфицированных ВГВ+ВГС, ВГВ+ВГD, ВГВ+ВИЧ, основную группу с моноинфекцией ВГВ составили 234 пациента (81,5%), группу ВГВ+ВИЧ – 19 человек (6,6%) и группу ВГВ + ВГС и/или ВГD – 34 пациента (11,8%). Среди пациентов основной группы на наличие в крови ДНК вирусов ТТV, ТТMDV, ТТMV, SENV-D и SENV-H были обследованы 62 человека. Наиболее часто встречалось сочетание трех родов вирусов одновременно ТТV+ТТMDV+ТТMV – 80,6%. Также отмечены сочетания: ТТV+ТТMV – 6,5%, ТТMDV+ТТMV – 3,2%, ТТV+ТТMDV – 1,6%. Моноинфекция какого-либо из трех родов вирусов ТТ не выявлялась. Отсутствие вирусов ТТV, ТТMDV, ТТMV или их комбинации отмечено у 8,1% (рисунок 4).



**Рисунок 4. – Частота выявления ТТ-вирусов у пациентов с ХГВ**

Проведено сравнение показателей биохимического анализа крови (билирубин, АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, холестерин, альбумин, тимоловая проба), коагулограммы (ПТИ, МНО), тромбоцитов, индексов фиброза, уровня ДНК ВГВ у пациентов, имеющих ДНК вирусов группы ТТ, и негативных по данному параметру. Не выявлено значимых различий ни одного из показателей у пациентов в зависимости от наличия ДНК вирусов группы ТТ. Частота развития цирроза печени при ХГВ также не зависела от наличия у пациентов вирусов группы ТТ ( $p=0,49$ ). У пациентов с ХГВ частота выявления ДНК SENV-D составила 35,5%, SENV-H – 54,8%. При этом инфицирование только ДНК SENV-D выявлено у 11,3%, SENV-H – у 30,6%, а сочетание SENV-D+SENV-H – у 24,2% пациентов.

Отсутствовала ДНК SENV-D, SENV-H или их сочетание у 33,9% пациентов. ДНК SENV чаще выявлялась у мужчин – 73,5%, чем у женщин – 38,5% ( $p=0,02$ ). При сравнении лабораторных показателей у пациентов с выявленной ДНК SENV и негативных по ДНК SENV не было установлено статистически значимых различий. Частота развития цирроза печени у пациентов с ХГВ не зависела от наличия ДНК SENV ( $p=0,26$ ).

В группу ХГВ с коинфекцией ВИЧ вошли 19 человек (6,6%). По клинической классификации ВИЧ-инфекции пациенты распределились следующим образом: 1 стадия – 2 чел. (10,5%), 2 стадия – 6 чел. (31,6%), 3 стадия – 6 чел. (31,6%), 4 стадия – 5 чел. (26,3%). Из 19 пациентов с коинфекцией ВИЧ 17 (89,5%) получали антиретровирусную терапию. Цирроз печени имели 13 человек (68,4%), что значительно выше, чем при моноинфекции ВГВ ( $\chi^2=28,2$ ,  $p<0,0001$ ). У пациентов с ХГВ и коинфекцией ВИЧ более выражены цитолитический, мезенхимально-воспалительный, печеночно-клеточной недостаточности и холестатический синдромы ( $p<0,05$ ), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания печени, чем при моноинфекции ВГВ. При этом вирусная нагрузка ДНК ВГВ в группе пациентов ВГВ+ВИЧ была значительно ниже ( $p=0,005$ ), чем при ВГВ-моноинфекции.

Среди всех обследованных пациентов ХГВ и коинфекцию ВГD и/или ВГC имели 34 пациента (11,8%), отмечены следующие сочетания вирусов: ВГВ+ВГC – 18 чел. (6,3%), ВГВ+ВГD – 11 чел. (3,8%), ВГВ+ВГD+ВГC – 5 чел. (1,7%). Цирроз печени значительно чаще имели пациенты с коинфекцией ВГВ+ВГC (38,9%,  $\chi^2=7,69$ ,  $p=0,006$ ) и ВГВ+ВГD (72,7%,  $p<0,0001$ ), чем при ВГВ-моноинфекции. У пациентов с коинфекцией ВГВ+ВГC более выражен цитолитический синдром, а при коинфекции ВГВ+ВГD – синдромы печеночно-клеточной недостаточности, мезенхимально-воспалительный, гиперспленизма и гипербилирубинемия, чем при моноинфекции ВГВ. При этом уровень ДНК ВГВ у пациентов с коинфекцией ВГВ+ВГD был значительно ниже ( $p=0,01$ ), чем при ВГВ-моноинфекции. У пациентов с коинфекцией ВГВ+ВГD более выражены гипербилирубинемия и синдром гиперспленизма ( $p<0,05$ ), чем при коинфекции ВГВ+ВГC.

Среди 81 обследованного на маркеры ВГЕ пациента с ХГВ никто не имел анти-ВГЕ IgM. В то же время у 6,2% (95% ДИ 2,3–13,9) пациентов обнаружены анти-ВГЕ IgG, что свидетельствует о перенесенном ранее гепатите E. Проведено сравнение возраста и лабораторных показателей у пациентов с ХГВ, имеющих анти-ВГЕ IgG, и негативных по данному параметру. Не было выявлено значимых различий ни одного из исследованных показателей у пациентов в зависимости от выявления анти-ВГЕ IgG ( $p>0,1$ ). Частота развития цирроза печени при ХГВ также не зависела от наличия анти-ВГЕ IgG ( $p=0,67$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. В Республике Беларусь за период с 1996 по 2017 год, отмечается рост заболеваемости хроническим гепатитом В с 5,7 (2002 г.) до 10,0 (2017 г.) случаев на 100 тысяч населения, среднегодовой темп прироста +3,3%; пик заболеваемости хроническим гепатитом В приходится на возрастную группу 30-39 лет. Частота встречаемости HBsAg среди первичных доноров крови составила 0,53% (95% ДИ 0,40–0,69), а среди беременных женщин – 0,65% (95% ДИ 0,37–1,12) [4, 5, 28, 29, 30].

2. Среди медицинских работников и студентов Гомельского государственного медицинского университета у 44,2% защитный уровень анти-HBs отсутствовал, 23,5% не прививались против гепатита В или имели неизвестный вакцинальный статус, 9,3% имели признаки перенесенной или латентной ВГВ-инфекции. В возрастной группе старше 40 лет удельный вес лиц, имеющих защитный уровень анти-HBs, значительно ниже (39,3%), чем у лиц до 40 лет (64,3%,  $p < 0,001$ ). Протективный иммунитет отсутствовал у 37,6% вакцинированных лиц, из них уровень анти-HBs ниже защитного определялся у 27,8% привитых 1–9 лет назад, а у привитых более 10 лет назад – в 46,7% случаев ( $p = 0,002$ ). Среди случаев ВГВ-инфекции у работников медицинских учреждений 10,1% составили врачи, 40,5% – средний медицинский персонал, а 49,4% – младший медицинский персонал и другие сотрудники без медицинского образования. Из инфицированных ВГВ работников организаций здравоохранения 19,0% получили полный курс вакцинации против ВГВ [6, 20, 21, 22, 31].

3. В настоящее время хронические формы ВГВ-инфекции чаще встречаются у мужчин (73,1%), а также у лиц в возрастной группе 30–39 лет (35,5%). Среди пациентов с хронической ВГВ-инфекцией преобладают HBeAg-негативные лица (86,8%), имеющие менее выраженный цитолитический синдром ( $p = 0,03$ ) и ниже уровень ДНК ВГВ ( $p < 0,001$ ), чем HBeAg-позитивные. Латентная форма хронической ВГВ-инфекции встречается у 1,3% (95% ДИ 0,3–3,9) пациентов и может протекать с прогрессированием заболевания печени. С ВГВ-инфекцией ассоциировано 5% случаев цирроза печени среди всех госпитализированных пациентов и 6,5% случаев среди впервые выявленных циррозов печени. ВГВ-ассоциированный цирроз печени является причиной смерти в 3,8% случаев в структуре летальности от цирроза в целом и в 10,5% случаев среди циррозов вирусной этиологии [7, 12, 24, 25].

4. При нарастании стадии фиброза печени в периферической крови снижается уровень альбумина, ПТИ, тромбоцитов, холестерина, повышается уровень АСТ, МНО, гамма-глутамилтрансферазы, АЛТ, щелочной фосфатазы. Уровень вирусной нагрузки у пациентов с

минимальным фиброзом печени (F0–F1) значительно ниже, по сравнению с теми, кто имеет стадию фиброза F2–F4 ( $p=0,003$ ). Из 7 изученных индексов, включающих непрямые маркеры фиброза, наиболее значимы для определения выраженного фиброза печени у пациентов с ХГВ индексы GUCI, King's score и шкала eLIFT, а наиболее информативным (ППК=0,866, при точке разделения  $\geq 0,7$  чувствительность 89,5%, специфичность 78,0%) является индекс GUCI (АСТ, МНО, тромбоциты) [1, 8, 13, 14, 32, 33].

5. В Гомельской области у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией доминирующим является генотип D ВГВ (76,7%), который связан с более высокими показателями печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтрансферазы и индексов фиброза печени, чем у пациентов с генотипом А, независимо от уровня вирусной нагрузки. Среди пациентов с хронической ВГВ-инфекцией 68,8% имеют уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл и высокий риск прогрессирования заболевания печени. Доля пациентов, нуждающихся в противовирусном лечении, значимо выше в группе с генотипом D (66,7%), чем с генотипом А (35%,  $p=0,01$ ), а для 86,8% пациентов, имеющих показания к лечению, в качестве стартовой противовирусной терапии предпочтительно использование нуклеоз(т)идных аналогов [10, 11].

6. Вирусы группы TT широко распространены при ХГВ и в различных сочетаниях встречаются у 91,9% пациентов. Частота выявления SENV среди пациентов с ХГВ составляет 66,1% (SENV-H – 30,6%, SENV-D – 11,3%, сочетание SENV-D + SENV-H – 24,2%). Не установлено влияние вирусов группы TT и SENV на течение заболевания печени и частоту развития цирроза печени у пациентов с ХГВ. Среди пациентов с ХГВ коинфицирование ВИЧ имеют 6,6%, частота коинфекции ВГВ + ВГС составляет 6,3%, ВГВ + ВГD – 3,8% и ВГВ + ВГD + ВГС – 1,7%. Сочетанные вирусные инфекции (ВИЧ, ВГС, ВГD) у пациентов с ХГВ характеризуются более тяжелым течением заболевания печени и чаще вызывают развитие цирроза печени, чем при моноинфекции ХГВ. Вирусная нагрузка ДНК ВГВ в группе пациентов с коинфекцией ВГВ + ВГD была значимо ниже, чем при ВГВ-моноинфекции. Маркеры перенесенного ранее гепатита E имеют 6,2% пациентов с ХГВ, влияние перенесенного гепатита E на тяжесть заболевания печени и частоту развития цирроза при ХГВ не установлено [2, 3, 9, 15, 16, 17, 18, 19, 23, 26, 27].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Для предотвращения профессиональной трансмиссии ВГВ необходим полный охват медицинских работников и вспомогательного персонала вакцинацией против ВГВ. Перед проведением вакцинации необходимо исследование не только на HBsAg, но и на анти-HBcor IgG;

через 1-2 месяца после введения последней дозы вакцины должна быть проведена оценка напряженности иммунитета для выделения группы лиц, которые не ответили на базовую схему вакцинации [6, 20, 21, 22, 31].

2. Разработанная инструкция по применению «Метод определения выраженности фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В» предназначена для врачей-инфекционистов, врачей-терапевтов, врачей общей практики, врачей иных специальностей, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ХГВ. Определение непрямых маркеров фиброза печени у пациентов с ХГВ легко выполнимо на любом этапе оказания медицинской помощи и может использоваться для динамического мониторинга прогрессирования фиброза, а также для отбора пациентов с целью своевременного проведения противовирусной терапии. Оценка выраженности фиброза печени с помощью расчета индекса GUCI, основанного на определении непрямых маркеров фиброза (АСТ, МНО, тромбоциты) может успешно применяться при любой клинической фазе хронической инфекции, вызванной ВГВ, но максимально информативна у HBeAg-негативных пациентов, значения  $\geq 0,7$  соответствуют выраженному фиброзу печени (F2-F4) [1, 8, 13, 14, 32, 33]

3. Показания к проведению противовирусного лечения имеют 48,7% пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, еще 9,4% нуждаются в мониторинге лабораторных показателей в течение 3–6 месяцев для определения необходимости инициации противовирусной терапии. Доминирование в Республике Беларусь генотипа D ВГВ (76,7%) у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией и установленные особенности его клинического течения определяют тактику стартовой противовирусной терапии, в качестве которой предпочтительно использовать нуклеоз(т)идные аналоги в 86,8% случаев, а для 13,2% пациентов с генотипом А можно рекомендовать лечение ПЭГ-ИФН. Не показано обследование на лекарственную резистентность ВГВ пациентов, которые ранее не получали противовирусное лечение [10, 11, 12].

Результаты исследования внедрены в работу учреждения «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», учреждения здравоохранения «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска, учреждения здравоохранения «Могилёвская инфекционная больница», государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», в учебный процесс на кафедре инфекционных болезней учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в научных журналах

1. Мицура, В. М. Непрямые маркеры фиброза печени у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С / В. М. Мицура, Д. В. Терешков // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 3. – С. 24–29.

2. Выявление ДНК вирусов TTV и SENV у пациентов с заболеваниями печени и доноров крови / В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, Д. В. Терешков, М. Н. Змушко, А. Г. Скуратов, Н. Е. Фомченко, А. Е. Воропаева // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – № 2. – С. 266–275.

3. Torque Tenо Virus (TTV): распространенность и особенности ПЦР-диагностики / О. В. Осипкина, Е. В. Воропаев, В. М. Мицура, А. А. Зятков, Д. В. Терешков, Т. В. Переволоцкая, А. Н. Переволоцкий // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 3. – С. 85–90.

4. Распространенность и динамика заболеваемости различными формами гепатит В вирусной инфекции в Республике Беларусь / В. М. Мицура, А. Н. Волченко, Д. В. Терешков, В. В. Запольская // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 370–380.

5. Эффективность скрининга крови доноров на маркеры вирусных гепатитов в Гомельской области / В. М. Мицура, Д. В. Терешков, Ф. Н. Карпенко, Е. В. Давыдова, И. А. Козырь, А. С. Пантюхов // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. – 2018. – Т. 4, № 4. – С. 506–513.

6. Оценка иммунитета против вируса гепатита В среди медицинских работников и студентов медицинского университета / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, Н. М. Голубых // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 373–379.

7. Анализ результатов патологоанатомических вскрытий пациентов с циррозом печени за 2015–2018 годы / В. М. Мицура, А. Г. Скуратов, В. А. Саварина, Д. В. Терешков, А. А. Поддубный // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – № 4. – С. 22–26.

8. Терешков, Д. В. Диагностическое значение не прямых маркеров фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В / Д. В. Терешков, В. М. Мицура // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, № 1. – С. 73–79.

9. Сочетанные вирусные инфекции у пациентов с хроническим гепатитом В: распространенность и клиническое значение / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4, № 2. – С. 171–176.

10. Терешков, Д. В. Молекулярно-генетические свойства вируса гепатита В и их клиническая роль при хроническом гепатите В / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. Л. Гасич // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 43–50.

11. Клиническое течение и выбор противовирусной терапии хронического гепатита В с учетом молекулярно-генетических свойств возбудителя / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. Л. Гасич, О. В. Осипкина // Гепатология и гастроэнтерология. – 2022. – Т. 6, № 1. – С. 38–43.

12. Терешков, Д. В. Хроническая гепатит В вирусная инфекция: клиническая характеристика и противовирусная терапия / Д. В. Терешков, В. М. Мицура // Проблемы здоровья и экологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 82–89.

### **Статьи в сборниках научных работ и материалах конференций**

13. Терешков, Д. В. Диагностическая ценность непрямых маркеров фиброза печени при хроническом гепатите В / Д. В. Терешков, В. М. Мицура // Современные проблемы инфекционной патологии человека [Электронный ресурс]: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; под ред. Л. П. Титова. – Минск: ГУ РНМБ, 2016. – Вып. 9. – С. 169–173. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM).

14. Терешков, Д. В. Непрямые маркеры фиброза печени при хроническом гепатите В и их диагностическая значимость / Д. В. Терешков, В. М. Мицура // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 26-й итог. науч. сессии Гом. гос. мед. ун-та (Гомель, 3–4 нояб. 2016 г.) / А. Н. Лызиков [и др.]. – Элект. текст. данные (объем 10,6 Mb). – Гомель: ГомГМУ, 2017. – С. 778–781. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

15. Клиническое значение вирусов TTV и SEN у пациентов с HBV-инфекцией / В. М. Мицура, Д. В. Терешков, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина // Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию каф. инфекц. болезней УО «ГрГМУ», Гродно, 27 окт. 2017 г. / Клиническая инфектология и паразитология. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 547–549.

16. Распространённость вирусов TTV и SEN среди пациентов с HBV-инфекцией / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина // Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию каф. инфекц. болезней УО «ГрГМУ», Гродно, 27 окт. 2017 г. / Клиническая инфектология и паразитология. – 2017. – Т. 6, № 4. – С. 573–575.

17. Частота выявления вирусов TTV и SEN у пациентов с вирусным гепатитом В / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина // Обеспечение эпидемиологического благополучия:

вызовы и решения : материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 16–17 ноября 2017 г. / под ред. А. Ю. Поповой. СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017. – С. 313–314.

18. Вирусы TTV и SENV: выявление и распространённость / Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, В. М. Мицура, А. А. Зятьков, Д. В. Терешков, А. Г. Скуратов // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 27-й итог. науч. сессии Гом. гос. мед. ун-та (Гомель, 2–3 нояб. 2017 г.) / А. Н. Лызиков [и др.]. – Элект. текст. данные (объём 10,0 Mb). – Гомель: ГомГМУ, 2018. – С. 175–178. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

19. Частота выявления и возможное клиническое значение вирусов TTV и SENV у пациентов с вирусным гепатитом В / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 27-й итог. науч. сессии Гом. гос. мед. ун-та (Гомель, 2–3 нояб. 2017 г.) / А. Н. Лызиков [и др.]. – Элект. текст. данные (объём 10,0 Mb). – Гомель: ГомГМУ, 2018. – С. 762–765. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

20. Напряженность иммунитета к вирусному гепатиту В среди медицинских работников / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, Н. М. Голубых // Мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению коморбидной патологии : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч. (Гомель, 29–30 нояб. 2018 г.) / А. Н. Лызиков [и др.]. – Элект. текст. данные (объём 9,1 Mb). – Гомель: ГомГМУ, 2018. – С. 459–461. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

21. Прививочный статус и заболеваемость парентеральными вирусными гепатитами у работников организаций здравоохранения в Республике Беларусь в 2016-2017 гг. / А. Н. Волченко, В. М. Мицура, В. В. Запольская, Д. В. Терешков, В. С. Высоцкая, В. В. Пашкович, И. Н. Глинская // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. [Электронный ресурс] / РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; Л. П. Титов (гл. ред.). – Минск: ГУ РНПЦЭМ, 2018. – Вып. 11. – С. 14–18.

22. Частота выявления защитного уровня антител к HBsAg у медицинских работников и студентов медицинского университета / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина, Н. М. Голубых // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. [Электронный ресурс] / РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; Л. П. Титов (гл. ред.). – Минск: ГУ РНПЦЭМ, 2018. – Вып. 11. – С. 141–147.

23. Выявление ТТ-вирусной инфекции с использованием молекулярно-генетических методов / О. В. Осипкина, Е. В. Воропаев,

В. М. Мицура, А. А. Зятков, Д. В. Терешков // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч. (Гомель, 21–22 нояб. 2019 г.) / А. Н. Лызиков [и др.]. – Элект. текст. данные (объем 3,2 Мб). – Гомель: ГомГМУ, 2019. – Т. 4. – С. 155–158. – 1 электрон.опт. диск (CD-ROM).

24. Структура стационарных пациентов с циррозом печени в Гомельской области в 2018 году / В. А. Саварина, В. М. Мицура, Е. Г. Малаева, Д. В. Терешков, А. А. Поддубный // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; под ред. В. А. Горбунова. – Минск: СтройМедиаПроект, 2019. – Вып. 12. – С. 64–67.

25. Характеристика пациентов с вирус-ассоциированными циррозами печени и причины их смерти по данным патологоанатомических вскрытий / В. А. Саварина, В. М. Мицура, А. Г. Скуратов, Д. В. Терешков, А. А. Поддубный // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы Международной научно-практической конференции (г. Гомель, 19 июня 2020 г.) / под общ. ред. доктора мед. наук, доц. А. В. Рожко. – Гомель, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020. – С. 160–161.

26. Терешков, Д. В. Клинико-лабораторные параметры пациентов с хроническими вирусными микст-гепатитами В+С и В+D / Д. В. Терешков, В. М. Мицура // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. уч., посвященной 30-летию юбилею Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 12–13 нояб. 2020 г.) / И. О. Стома [и др.]. – Элект. текст. данные (объем 3,65 Мб). – Гомель: ГомГМУ, 2020. – Т. 5. – С. 55–57. – 1 электрон. опт. Диск (CD-ROM).

27. Частота выявления антител к вирусу гепатита Е у пациентов с хроническим гепатитом В / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, С. В. Жаворонок, О. В. Осипкина, Н. М. Голубых // Современные проблемы радиационной медицины: от науки к практике : материалы Международной научно-практической конференции (г. Гомель, 29 апреля 2021 г.) / под общ. ред. доктора мед. наук, доц. А. В. Рожко. – Гомель, ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2021. – С. 207–208.

#### **Тезисы научных докладов**

28. Мицура, В. М. Определение маркеров вирусных гепатитов в крови доноров Гомельской области Республики Беларусь / В. М. Мицура, Д. В. Терешков // Материалы науч.-практ. конф. в рамках V Российского

конгресса лабораторной медицины (РКЛМ 2019) : сб. тезисов. – Москва: ИПО «У Никитских ворот», 2019. – С. 150–151.

29. Mitsura, V. Epidemiology of hepatitis B viral infection in the Republic of Belarus / V. Mitsura, D. Tserashkou, A. Volchenko // Abstracts of the 5<sup>th</sup> Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV. – Vilnius, Lithuania, 19-20 September 2019 / Reviews in Antiviral Therapy and Infectious Diseases. – 2019. – № 9. – P. 14.

30. Mitsura, V. The prevalence of hepatitis B and C serological markers in blood donors and pregnant women in Gomel region, Belarus / V. Mitsura, D. Tserashkou, E. Masunova // Abstracts of the 5<sup>th</sup> Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV. – Vilnius, Lithuania, 19–20 September 2019 / Reviews in Antiviral Therapy and Infectious Diseases. – 2019. – № 9. – P. 36.

31. Hepatitis B immune status in healthcare workers and medical students / D. Tserashkou, V. Mitsura, E. Voropaev, O. Osipkina, N. Golubyh // Abstracts of the 5<sup>th</sup> Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV. – Vilnius, Lithuania, 19-20 September 2019 / Reviews in Antiviral Therapy and Infectious Diseases. – 2019. – № 9. – P. 39.

32. Tserashkou, D. Indirect markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B / D. Tserashkou, V. Mitsura // Abstracts of the 5<sup>th</sup> Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV. – Vilnius, Lithuania, 19–20 September 2019 / Reviews in Antiviral Therapy and Infectious Diseases. – 2019. – № 9. – P. 40.

### **Инструкция по применению**

33. Метод определения выраженности фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В : инструкция по применению № 045-0419, утв. М-вом здравоохранения Республики Беларусь 25.04.2019 / В. М. Мицура, Д. В. Терешков. – Гомель, 2019. – 15 с.

## РЭЗІЮМЭ

### Церашкоў Дзмітрый Валер’евіч Хранічны гепатыт В: клініка-эпідэміялагічная характарыстыка, спалучэнне з іншымі віруснымі інфекцыямі

**Ключавыя словы:** вірус гепатыта В, хранічны гепатыт В, ко-інфекцыя, супрацьвірусная тэрапія, фіброз печані.

**Мэта даследавання:** аптымізацыя дыягностыкі і лячэння хранічнага гепатыту В на аснове вывучэння генетычных уласцівасцяў узбуджальніка, эпідэміялагічных характарыстык і асаблівасцяў клінічнага цяжэння захворвання, у тым ліку пры спалучэнні з іншымі віруснымі інфекцыямі.

**Метады даследавання:** клінічныя, біяхімічныя, малекулярна-генетычныя, імуналагічныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна.** Атрыманы дадзеныя аб распаўсюджанасці HBsAg сярод донараў і цяжарных жанчын у поствакцынальны перыяд. Упершыню вывучаны ўплыў на цяжкасць захворвання печані пры хранічным гепатыце В генетычных уласцівасцяў віруса гепатыту В, цыркулюючага ў беларускай папуляцыі. Ацэнена дыягнастычная значнасць 7 існуючых індэксаў фіброзу печані, абраны аптымальны з іх для пацыентаў з хранічным гепатытам В і ўстаноўлены яго інтэрпрэтацыйныя характарыстыкі для вызначэння выражанага фіброзу (F2–F4). Упершыню ў пацыентаў з хранічным гепатытам В вывучана распаўсюджанасць спалучаных вірусных інфекцый (вірус імунадэфіцыту чалавека, вірус гепатыта С, вірус гепатыта D, вірус гепатыта E, вірусы TT і SENV) і іх клінічнае значэнне.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** метады ўстанаўлення выяўленасці фіброзу печані, заснаваны на разліку індэкса GUCI, які ўключае паказчыкі непрамых маркераў фіброзу, лёгка выканальны на любым этапе аказання медычнай дапамогі і можа выкарыстоўвацца для правядзення дынамічнага маніторынгу прагрэсавання фіброзу і вызначэння паказанняў да супрацьвіруснай тэрапіі ў пацыентаў з хранічным гепатытам В.

**Вобласць ужывання:** інфекцыйныя хваробы, гепаталогія.

## РЕЗЮМЕ

**Терешков Дмитрий Валерьевич**

### **Хронический гепатит В: клинико-эпидемиологическая характеристика, сочетание с другими вирусными инфекциями**

**Ключевые слова:** вирус гепатита В, хронический гепатит В, ко-инфекция, противовирусная терапия, фиброз печени.

**Цель исследования:** оптимизация диагностики и лечения хронического гепатита В на основе изучения генетических свойств возбудителя, эпидемиологических характеристик и особенностей клинического течения заболевания, в том числе при сочетании с другими вирусными инфекциями.

**Методы исследования:** клинические, биохимические, молекулярно-генетические, иммунологические, статистические.

**Полученные результаты и их научная новизна.** Получены данные о распространенности HBsAg среди доноров и беременных женщин в поствакцинальный период. Впервые изучено влияние на тяжесть заболевания печени при хроническом гепатите В генетических свойств вируса гепатита В, циркулирующего в белорусской популяции. Оценена диагностическая значимость 7 существующих индексов фиброза печени, выбран оптимальный из них для пациентов с хроническим гепатитом В и установлены его интерпретационные характеристики для определения выраженного фиброза (F2–F4). Впервые у пациентов с хроническим гепатитом В изучена распространенность сочетанных вирусных инфекций (вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус гепатита D, вирус гепатита E, вирусы TT и SENV) и их клиническое значение.

**Рекомендации по использованию:** метод определения выраженности фиброза печени, основанный на расчете индекса GUCI, который включает показатели не прямых маркеров фиброза, легко выполним на любом этапе оказания медицинской помощи и может использоваться для проведения динамического мониторинга прогрессирования фиброза и определения показаний к противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом В.

**Область применения:** инфекционные болезни, гепатология.

## SUMMARY

**Tserashkou Dzmitry Valeryevich**

### **Chronic hepatitis B: clinical and epidemiological characteristics, combination with other viral infections**

**Key words:** hepatitis B virus, chronic hepatitis B, co-infection, antiviral therapy, liver fibrosis.

**Aim of the study:** to optimize the diagnostic and treatment of chronic hepatitis B based on the study of the pathogen genetic properties, epidemiological characteristics and clinical features of the disease, including combined with other viral infections.

**Research methods:** clinical, biochemical, molecular genetic, immunological, statistical.

**The results and their scientific novelty.** Data on the prevalence of HBsAg among donors and pregnant women in the post-vaccination period were obtained. For the first time, the influence of the genetic properties of hepatitis B virus, circulating in the Belarusian population, on the liver disease severity in patients with chronic hepatitis B were studied. The diagnostic value of 7 existing liver fibrosis indices was assessed, the most optimal one for patients with chronic hepatitis B was selected and its interpretation characteristics to determine the advanced (F2–F4) fibrosis were established. For the first time, in patients with chronic hepatitis B the prevalence of combined viral infections (human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, hepatitis D virus, hepatitis E virus, TT and SENV viruses) and their clinical significance were studied.

**Recommendations for the practical use:** a method for the liver fibrosis severity assessment based on the calculation of GUCI index, that includes indirect liver fibrosis markers, can be easily performed at any stage of medical care; it can be used for the estimation of fibrosis severity and timely conducting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis B.

**Application area:** infectious diseases, hepatology.

Научное издание

**ТЕРЕШКОВ Дмитрий Валерьевич**

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ В:  
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,  
СОЧЕТАНИЕ С ДРУГИМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни**

Подписано в печать 08.12.2022.

Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Times New Roman».  
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,45. Тираж 66 экз. Заказ № 526.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.  
ул. Ланге, 5, 246000, Гомель.