

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.

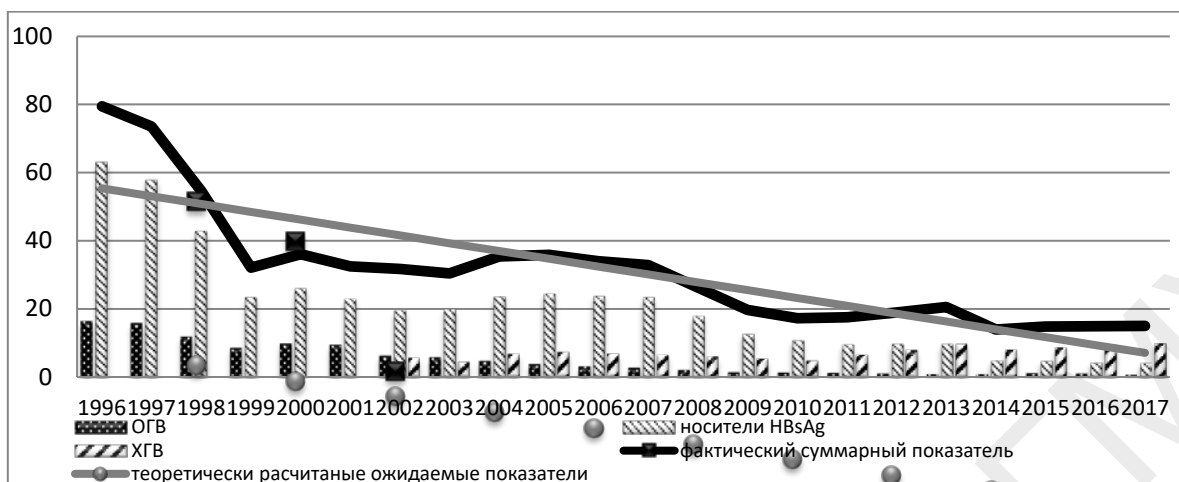


Рисунок 1. – Многолетняя динамика выявления случаев всех форм ВГВ-инфекции в Республике Беларусь в 1996–2017 гг., показатель на 100 000 населения

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 (≥ 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-положительной 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-положительные 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.

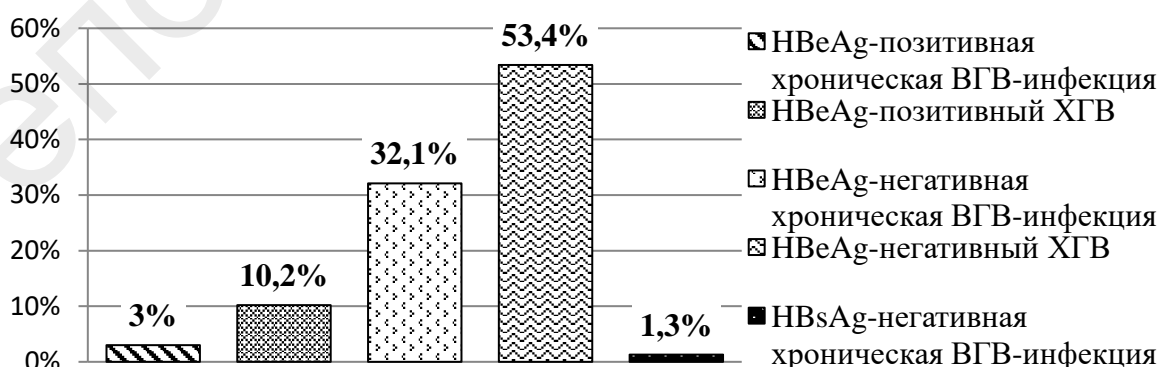


Рисунок 2. – Распределение пациентов по клиническим фазам хронической ВГВ-инфекции

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.

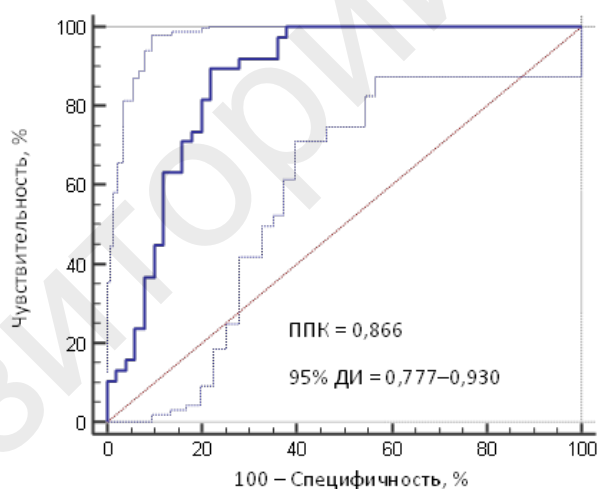


Рисунок 3. – Характеристическая ROC-кривая для индекса GUCI

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- α , 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- α 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+ВГД, 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 ВГД – 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).

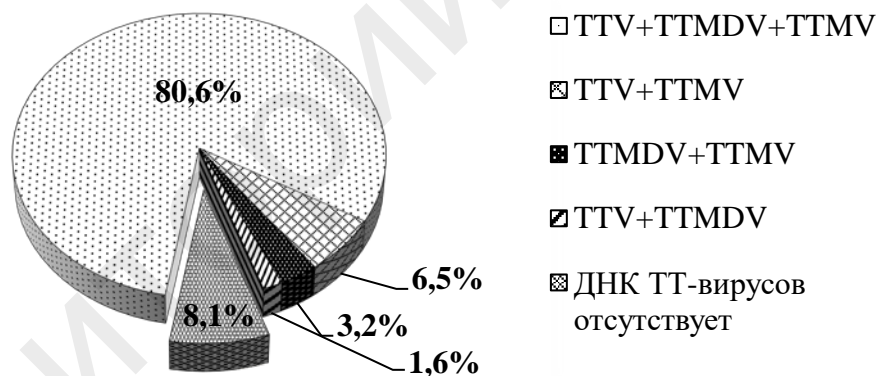


Рисунок 4. – Частота выявления ТТ-вирусов у пациентов с ХГВ

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 Tenovirus (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 5th 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 5th 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 5th 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 5th 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 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 80 г/м². 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.