

На правах рукописи

Кашникова Анна Дмитриевна

**КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
ГЕПАТИТА С И ПОДХОДЫ К СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА**

3.2.2. Эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Казань – 2025

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И. Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Зайцева Наталья Николаевна**

Официальные оппоненты:

Михайлов Михаил Иванович – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией вирусных гепатитов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Троценко Ольга Евгеньевна – доктор медицинских наук, директор Федерального бюджетного учреждения науки «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.061.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (420012, Казань, ул. Бутлерова, 49Б) и на сайте организации (<https://kazan-gmu.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Тaufеева Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования. Гепатит С (ГС) — антропонозная вирусная инфекция, характеризующаяся гемоконтактным механизмом передачи, отсутствием вакцинопрофилактики, высокой частотой хронизации, длительным бессимптомным течением, клиническим полиморфизмом и рядом неблагоприятных исходов заболевания (Никольская М.В. и соавт., 2023; Hanif F.M. et al., 2022; Li H.Ch. et al., 2021). Несмотря на значительные успехи в изучении ГС, инфекция остается одной из важных проблем здравоохранения (Кравченко И.Э. и соавт., 2024; Чуланов В.П. и соавт., 2021; Yang J. et al., 2023).

Глобальная распространенность вируса ГС (ВГС) в 2020 г. составляла 1,8% (Blach S. et al., 2022). В 2022 г. ВОЗ приняла Глобальную стратегию сектора здравоохранения на 2022–2030 гг., в т.ч. направленную на снижение числа новых случаев инфицирования ВГС на 75,0% и сокращение числа смертельных исходов на 60,0%.

В России ежегодно регистрируется более 45 тыс. новых случаев ГС. Распространённость маркеров ВГС среди населения старше 19 лет варьирует от 1,5% до 6,4%, наиболее поражёнными являются лица 30–49 лет и старше 60 лет (Сарыглар А.А. с соавт., 2023; Соболева Н.В. и соавт., 2017). В 2022 г. Распоряжением Правительства РФ от 02.11.2022 №3306-р утверждён «План мероприятий по борьбе с хроническим ГС (ХГС) на территории РФ в период до 2030 года», в рамках которого создан федеральный регистр пациентов, разработаны методические материалы, организована закупка лекарственных средств и пр.

Изучение эпидемического процесса (ЭП) ГС на территории РФ позволило установить ряд важных закономерностей и тенденций, вместе с тем результаты проведенных исследований требуют дальнейшего наблюдения и анализа. В целях значительного снижения заболеваемости и распространенности хронических вирусных гепатитов (ВГ) в РФ необходима разработка и внедрение программ по выявлению, лечению и профилактики инфекции.

Вопросам эпидемиологических особенностей ГС-инфекции среди населения Нижнего Новгорода (медицинские сотрудники, пациенты инфекционных и наркологических стационаров) посвящены единичные исследования (Мазепа В.Н. с соавт., 2007; Михайлова Ю.В. с соавт., 2015). В этой связи, существует необходимость проведения дополнительных углублённых сероэпидемиологических и молекулярно-генетических исследований для совершенствования эпидемиологического надзора (ЭН) за ГС-инфекцией на уровне крупного промышленного центра Нижегородского региона (Н. Новгород).

Всё вышеизложенное определяет актуальность и целесообразность выполнения

данной работы.

Цель исследования: научное обоснование совершенствования эпидемиологического надзора за гепатитом С на основе многолетней комплексной оценки эпидемического процесса инфекции на региональном уровне.

Задачи исследования:

1. Оценить качественные и количественные характеристики эпидемического процесса гепатита С в Н. Новгороде за многолетний период (1994–2023 гг.).
2. Определить серопревалентность маркеров инфицирования вирусом гепатита С среди различных групп населения Н. Новгорода, в том числе беременных, в 2010–2023 гг.
3. Изучить генетическое разнообразие циркулирующих вариантов вируса гепатита С на территории Н. Новгорода в 2001–2023 гг.
4. Дать научное обоснование подходов к совершенствованию эпидемиологического надзора за ГС на региональном уровне.

Научная новизна. Впервые проведена комплексная оценка интенсивности манифестного и латентного компонентов ЭП острого ГС (ОГС) и ХГС с начала регистрации инфекции (1994–2023 гг.), выделены и изучены периоды с различной интенсивностью ЭП, получены новые знания о его территориальных особенностях, цикличности заболеваемости. Охарактеризованы возрастная структура заболеваемости ОГС и ХГС, динамические изменения в структуре путей передачи ВГС за многолетний период (2010–2023 гг.).

На основании проведённых сероэпидемиологических исследований впервые представлена распространённость маркеров инфицирования ВГС (антител к ВГС (анти-ВГС), РНК ВГС) среди населения Н. Новгорода в различных половозрастных группах в 2010–2023 гг., в том числе среди беременных в 2018–2022 гг.

Установлено генетическое разнообразие циркулирующих вариантов ВГС на территории Н. Новгорода в 2015–2023 гг.: впервые выявлены и охарактеризованы доминирующие субтипы ВГС и их соотношение, представлены различия в структуре субтипов вируса в возрастных группах населения. Проанализированы изменения, произошедшие в генотиповой структуре ВГС на изучаемой территории, за период 2001–2023 гг.

Научно обоснованы и разработаны подходы к совершенствованию ЭН за ГС-инфекцией.

Теоретическая и практическая значимость работы. Установленные проявления ЭП, характеризующиеся формированием тенденции к снижению уровня заболеваемости ОГС и ХГС, выявленные изменения в возрастной структуре заболеваемости ГС и структуре путей передачи за многолетний период являются

основой для корректировки и разработки стратегий профилактики, лабораторной диагностики и лечения ГС-инфекции на региональном уровне.

Полученные объективные данные о распространённости маркеров инфицирования ВГС среди населения, половозрастных особенностях скрыто протекающего компонента ЭП ГС позволяют разработать целевые программы для наиболее поражённых групп населения, оптимизировать алгоритм скрининга и диагностики инфекции, а также повысить эффективность проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Проведенный молекулярно-генетический мониторинг генотиповой структуры ВГС является теоретической основой для разработки кандидатной вакцины, расчёта экономического эффекта противовирусной терапии.

Результаты проведенного исследования позволяют определить актуальные направления совершенствования ЭН. Обоснована целесообразность расширения программы скрининга на маркеры ВГС, организации рефлексного тестирования всех положительных на анти-ВГС проб, проведения периодических сероэпидемиологических исследований, повышения осведомленности населения о проблеме ГС и ВГ в целом.

Материалы диссертации явились основой для разработки учебного пособия «Гепатит С: эпидемиология, диагностика, профилактика» (ISBN: 978-5-91326-927-0), используются в учебном процессе Института биологии и биомедицины ННГУ им. Н.И. Лобачевского при проведении практических занятий, чтении лекций, а также для самостоятельной работы студентов и слушателей курсов постдипломного образования (Акт внедрения от 05.12.2024).

Результаты исследований явились основой аналитического обзора «Эпидемиологические особенности гепатит С-инфекции в медицинских организациях» (утв. Учёным советом ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, протокол № 7 от 30.09.2021).

Материалы диссертации позволили разработать и зарегистрировать базу данных «Данные по заболеваемости гепатитом С и результаты молекулярно-эпидемиологического мониторинга популяции вируса гепатита С в Нижегородском регионе» (Свидетельство о регистрации базы данных RU 2022623608 от 22.12.2022).

Разработанный алгоритм диагностики ГС-инфекции по тестированию серопозитивных на анти-ВГС проб на генетические маркеры вируса, используется в практической деятельности ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №34 Советского района г. Нижнего Новгорода» (Акт внедрения от 27.09.2024) и ГБУЗ НО «Городская больница №35 Советского района г. Нижнего Новгорода» (Акт внедрения от 24.09.2024).

Методология и методы исследования организованы в соответствии с поставленными целью и задачами. В дизайне исследования использован системный подход с применением эпидемиологических (описательно-оценочные и аналитические), лабораторных (молекулярно-генетические, иммунологические) и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Эпидемический процесс ГС на территории Н. Новгорода характеризуется доминированием ГС в структуре вирусных гепатитов с формированием тенденции к снижению заболеваемости. В 2010–2023 гг. заболеваемость ГС регистрируется преимущественно среди взрослого трудоспособного населения 20–49 лет. Н. Новгород относится к территориям со средней активностью ЭП ГС (3,5%), наибольшая распространённость маркеров инфицирования ВГС (анти-ВГС, РНК ВГС) детектируется среди взрослых лиц 30–49 лет.

2. Динамические изменения в генотиповой структуре ВГС в 2001–2023 г. определяются снижением удельного веса субтипов 1b и 3a, ростом доли 1a субтипа и 2 генотипа вируса.

3. Основными мерами дальнейшего совершенствования ЭН за ГС-инфекцией являются расширение программы скрининга на маркеры инфицирования ВГС в группах риска (взрослого трудоспособного населения от 30 до 59 лет (с учётом естественного взросления населения) и женщин, планирующих беременность), а также организация рефлексного тестирования серопозитивных по анти-ВГС образцов на наличие РНК вируса.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность полученных результатов обеспечена репрезентативной и достаточной по объёму выборкой, современными лабораторными методами, характеризующимися высокой чувствительностью и специфичностью, адекватными статистическими методами анализа с использованием современного программного обеспечения. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на XIX Международном медицинском форуме Медицина+, Н. Новгород, 2018 г.; XXIV Нижегородской сессии молодых ученых (*диплом отделения Академии информатизации образования по Нижегородской области*), г. Арзамас, 2019 г.; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения», посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной, Н. Новгород, 2019 г.; XIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены», г. Екатеринбург, 2021 г.;

Всероссийской научно-практической конференции «Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы», Н. Новгород, 2021 г. (*диплом III степени*); XIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (*диплом II степени*), г. Москва, 2021 г.; XII Съезде Общероссийской общественной организации «Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов» (*диплом I степени*), г. Москва, 2022 г.; XI, XII Межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Избранные вопросы инфекционной патологии у детей», Н. Новгород, 2023 г. 2024 г.; I, II Окружной научно-практической конференции «Практические аспекты эпидемиологического надзора и контроля актуальных инфекционных болезней», Н. Новгород, 2023 г., 2024 г.

Работа выполнена в рамках НИР «Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля на основе молекулярно-эпидемиологического мониторинга проявлений эпидемического процесса вирусных гепатитов» лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (Регистрационный номер 121100700040-6 от 07.10.2021).

Предварительное рассмотрение диссертационной работы проведено на заседании Ученого совета ФБУН ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной Роспотребнадзора (протокол №12 от 23.12.2024).

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, получено свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Личный вклад автора. Диссертантом определены цель и задачи, основная идея, разработан план работы и методика исследования. Самостоятельно проведен анализ литературы по теме научной работы, выполнены эпидемиологическое исследование, сбор и первичная подготовка клинического материала, сформирована электронная база данных, проведена обработка полученных результатов, сформулированы выводы работы.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, главы материалов и методов, трёх глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 93 отечественных и 117 зарубежных работы. В работе представлено 34 рисунка и 5 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** представлен обзор литературы по теме диссертационного исследования.

Во **второй главе** представлены материалы и методы, дизайн исследования. Диссертационная работа выполнена на базе лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора в период 2018–2024 гг.

Ретроспективный анализ заболеваемости ВГ в Н. Новгороде проведен на основе форм статистической отчетности № 1, 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» с использованием аналитических таблиц референс-центра за вирусными гепатитами ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва.

Для изучения превалентности маркеров инфицирования ВГС среди населения из банка сывороток крови отобрано 91014 образцов от лиц, проходивших обследование на догоспитальном этапе и при поступлении в стационары неинфекционного профиля Н. Новгорода в период 2010–2023 гг. Частота обнаружения специфических маркеров ГС-инфекции изучена с учетом возрастной и половой принадлежности обследованных за период 2010–2023 гг. — среди детей и подростков до 17 лет ($n=19532$), в 2018–2023 гг. — среди взрослых ($n=71482$). Среди обследованных преобладали мужчины — 59,0% [95%ДИ: 58,7–59,3], женщины составляли 41,0% [95%ДИ: 40,7–41,3].

С целью изучения и анализа распространённости маркеров инфицирования ВГС у беременных и оценки риска внутриутробного инфицирования исследованы образцы сывороток крови, полученные от новорожденных и беременных в 2018–2022 гг. ($n=28394$) при поступлении в учреждения родовспоможения Н. Новгорода, проанализировано 78 пар «мать-ребёнок». Забор крови у новорожденного в первые часы жизни и беременной в III триместре происходил однократно.

Всего обследовано 119408 человек, проведено 126572 исследований.

Лабораторное исследование включало определение маркеров инфицирования: анти-ВГС IgM и IgG, антител к структурному (core) и неструктурным (NS3, NS4, NS5) белкам ВГС методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем (АО «Вектор-Бест», Новосибирская обл.).

Для выявления активной инфекции серопозитивные анти-ВГС образцы исследованы на наличие РНК ВГС ($n=1339$) с последующим генотипированием ($n=484$) с использованием реагентов «АмплиСенс МАГНО-сорб» (экстракция вирусной РНК), «РЕВЕРТА-L» и «АмплиСенс HCV-Мониторинг-FL» (обратная транскрипция, амплификация, качественное определение РНК ВГС), «АмплиСенс

НСV-генотип-FL, вариант FRT-g1–6» (генотипирование РНК ВГС) (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Все исследования проводились согласно протоколам производителя.

Для оценки эпидемиологической ситуации использовались показатели: среднемноголетней уровень (СМУ) заболеваемости, темп прироста/снижения заболеваемости ($T_{пр.ср.}$), метод наименьших квадратов. Для описания качественного показателя рассчитаны показатель средних величин (M) и стандартная ошибка средних величин (m) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), относительный риск (RR), показатели представлены как $M \pm 2m$. При анализе четырехпольных таблиц рассчитывался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера, при проведении множественных сравнений значений использовалась поправка Холма-Бонферрони. Различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при $p < 0,05$. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.1 (разработчик—StatSoft.Inc).

В **третьей главе** дана комплексная характеристика ЭП ГС на территории Н. Новгорода в 1994–2023 гг.

При оценке этиологической структуры регистрируемых форм ВГ в Н. Новгороде выявлено, что удельный вес ГС варьировал от 2,7% [95%ДИ:2,4–3,0] в 1994 г. до 76,5% [95%ДИ:75,4–77,6] в 2013 г. (Рисунок 1).

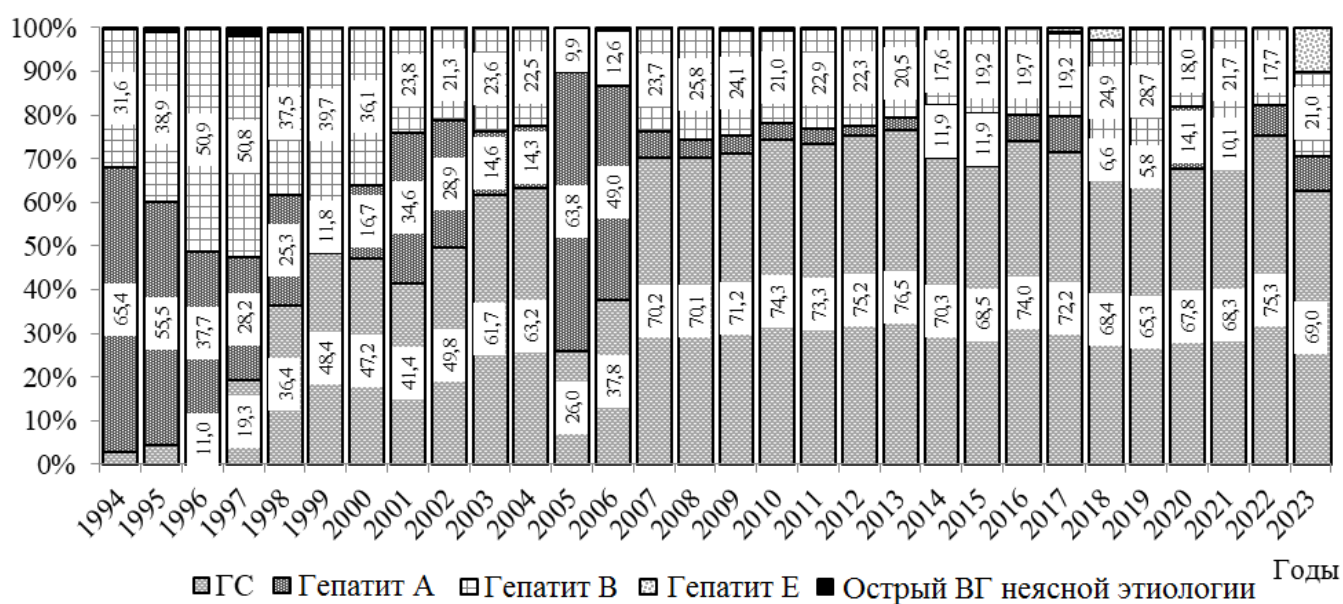


Рисунок 1 — Этиологическая структура регистрируемых форм вирусных гепатитов в Н. Новгороде в 1994–2023 гг., %

С начала регистрации ГС (1994 г.) отмечался значительный рост доли изучаемой инфекции в структуре ВГ. Крупная вспышка гепатита А в 2005 г. обусловила сокращение доли ГС в этиологической структуре ВГ в 2,4 раза при сохранении показателя заболеваемости на уровне прошлых лет.

При анализе динамических изменений показателя заболеваемости ОГС выявлено колебание от $19,9^0/0000$ в 2000 г. до $0,9^0/0000$ в 2023 г. при СМУ $4,2 \pm 1,7^0/0000$, что соответствует среднероссийскому показателю ($4,6 \pm 1,9^0/0000$) (Рисунок 2).

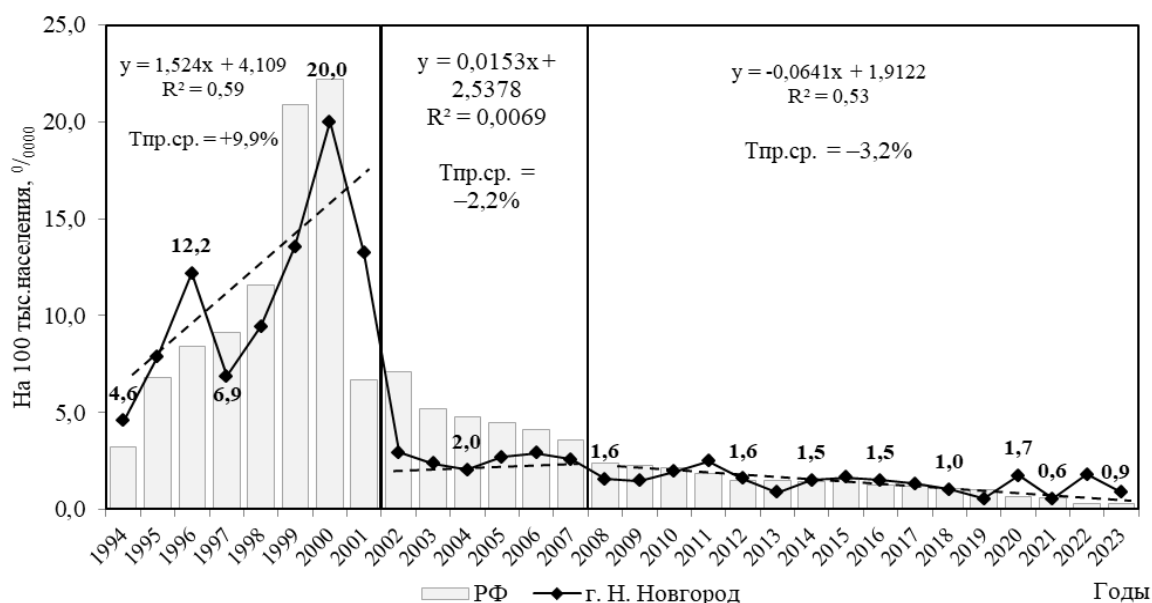


Рисунок 2 — Многолетняя динамика заболеваемости острым гепатитом С в Н. Новгороде и РФ в 1994–2023 гг., $^0/0000$

Период 1994–2001 гг. характеризовался выраженным ростом показателя инцидентности ОГС (Тпр.ср.=+9,9%, СМУ= $11,0 \pm 3,1^0/0000$), максимальные показатели отмечались в 2000 г. Последующий период (2002–2007 гг.) отличался умеренной тенденцией к снижению инцидентности с $2,9^0/0000$ до $1,6^0/0000$ (Тпр.ср.=−2,2%, СМУ= $2,4 \pm 0,3^0/0000$). В 2008–2023 г. наблюдалось снижение заболеваемости с $1,6^0/0000$ в 2008 г. до $0,9^0/0000$ в 2023 г. (Тпр.ср.=−3,2%, СМУ= $1,4 \pm 0,2^0/0000$).

Установлена цикличность заболеваемости ОГС с периодами подъема каждые 3–5 лет, всего зафиксировано 5 циклов ЭП (1994–1998, 1999–2004, 2005–2008, 2009–2013, 2014–2019 гг.).

В 2010–2023 гг. СМУ инцидентности ОГС детей и подростков ($0,9 \pm 0,3^0/0000$) был ниже аналогичного показателя среди взрослых ($1,7 \pm 0,3^0/0000$), их доленое участие в возрастной структуре составляло 14,0%, из них 71,9% — дети до года. При сравнении двух периодов (2010–2016 гг. и 2017–2023 гг.) СМУ заболеваемости ОГС снизился в группах 20–29 (с $4,1^0/0000$ до $1,4^0/0000$), 30–39 (с $3,3^0/0000$ до $1,9^0/0000$), 40–49 ($1,4^0/0000$ до $1,0^0/0000$), старше 60 лет (с $0,5^0/0000$ до $0,1^0/0000$) и вырос среди лиц

50–59 лет (с $0,5^0/0000$ до $1,1^0/0000$). В структуре заболеваемости ОГС в аналогичные периоды отмечено сокращение доли лиц 20–29 (с 38,8% до 19,1%) и увеличение доли случаев в возрастной группе от 30 до 59 лет (с 47,6% до 63,4%).

В структуре установленных путей передачи в 2010–2023 гг. ведущая роль принадлежала половому пути (37,4%) и парентеральному при употреблении инъекционных психоактивных веществ (22,9%). Доля перинатальной передачи ВГС в общей структуре путей передачи составляла 18,3%. При сравнении двух периодов (2010–2016 гг. и 2017–2023 гг.) доля случаев инфицирования при употреблении инъекционных психоактивных веществ, снизилась (с 29,3% до 7,7%, $p=0,01$), доли полового пути (с 31,5% до 51,3%, $p=0,04$) и перинатального инфицирования (с 13,0% до 30,8%, $p=0,03$) увеличились.

Показатель заболеваемости ХГС в изучаемый период варьировал от $139,3^0/0000$ в 2002 г. до $10,6^0/0000$ в 2021 г. при СМУ $63,9 \pm 12,6^0/0000$, что в 2,1 раза выше аналогичного среднероссийского показателя ($30,5 \pm 3,1^0/0000$) (Рисунок 3).

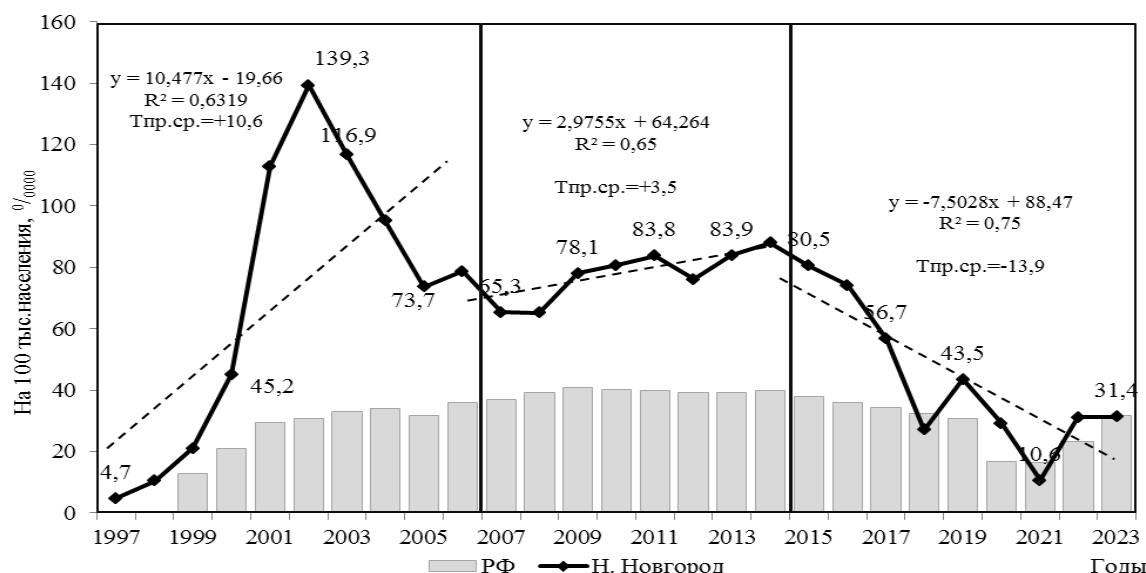


Рисунок 3 — Многолетняя динамика заболеваемости хроническим гепатитом С в Н. Новгороде и РФ в 1997–2023 гг., $^0/0000$

В динамике заболеваемости ХГС выделены три периода с различной интенсивностью ЭП. Период 1997–2006 гг. характеризовался выраженным ростом показателей заболеваемости с пиком в 2002 г. ($T_{\text{пр.ср.}}=+10,6\%$, СМУ= $69,8 \pm 28,0^0/0000$). В 2007–2013 гг. выявлена умеренная тенденция к стабилизации заболеваемости ($T_{\text{пр.ср.}}=+3,5\%$, СМУ= $76,2 \pm 5,5^0/0000$). Третий период, с 2014 г. по настоящее время, характеризуется выраженной тенденцией к снижению показателя инцидентности ($T_{\text{пр.ср.}}=-13,9\%$, СМУ= $49,4 \pm 15,0^0/0000$). Прослеживалась цикличность заболеваемости

ХГС с подъемами заболеваемости 8–9 лет, всего зафиксировано 2 цикла ЭП (1997–2007, 2009–2018 гг.).

В 2010–2023 гг. в возрастной структуре преобладали лица старше 20 лет (98,3%). Среди детей и подростков ХГС чаще регистрировался в возрасте 15–19 лет ($28,3^0/0000$). Показатель заболеваемости ХГС во всех возрастных группах имел однонаправленную тенденцию к снижению: при сравнении периодов 2010–2016 гг. и 2017–2023 гг. наиболее выраженные изменения наблюдались в группах 20–29 и 30–39 лет, в которых показатель снизился в 6,7 раза (с $158,6^0/0000$ до $23,8^0/0000$) и 3,3 раза (с $202,1^0/0000$ до $61,2^0/0000$), соответственно. Отмечена тенденция к смещению показателя заболеваемости ХГС на старшие возрастные группы: сокращение доли лиц 20–29 (с 36,0% в 2010 г. до 5,1% в 2023 г.) и 30–39 лет (с 33,8% в 2010 г. до 22,3% в 2023 г.) и увеличение доли лиц в возрастных группах 40–49 (с 12,3% в 2010 г. до 32,5% в 2023 г.) и 50–59 лет (с 8,7% в 2010 г. до 17,9% в 2023 г.).

Показатель заболеваемости ОГС и ХГС имел однонаправленную тенденцию к снижению: установлено, что в изучаемый период СМУ заболеваемости ГС в заречной части ($80,3 \pm 14,1^0/0000$) Н. Новгорода был выше, чем в нагорной ($49,7 \pm 11,3^0/0000$) в 1,6 раза (RR=1,62; 95%ДИ:1,56–1,67).

В **четвёртой главе** представлены результаты распространённости серологических и молекулярно-генетических маркеров инфицирования ВГС среди населения в 2010–2023 гг.

Преvalентность анти-ВГС в 2010–2023 гг. среди детей и подростков до 17 лет составляла 1,0% [95%ДИ:0,9–1,1] (Рисунок 4).

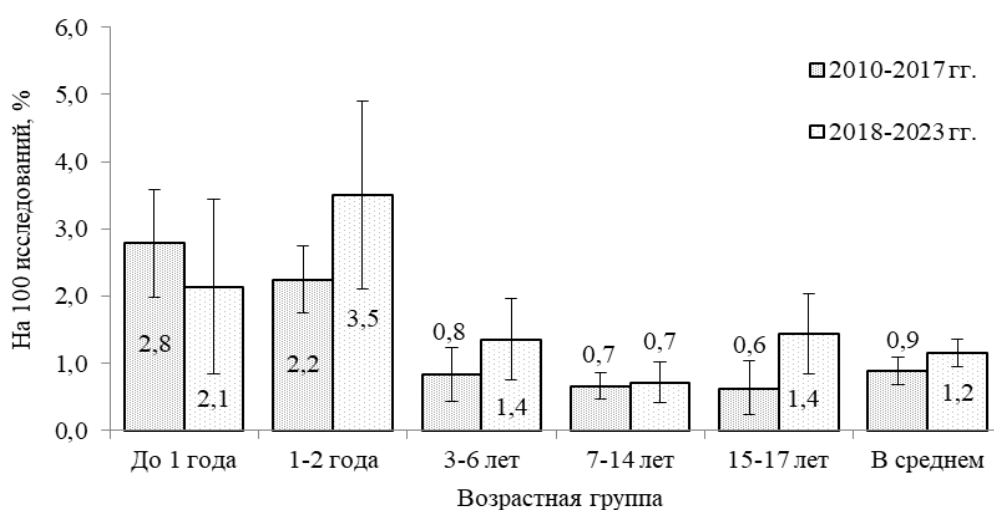


Рисунок 4 — Частота выявления анти-ВГС среди детей и подростков Н. Новгорода в 2010–2023 гг., %

Отмечается высокая частота обнаружения анти-ВГС у детей до 2 лет (2,6% [95%ДИ:1,9–3,3]). Превалентность анти-ВГС среди детей старше 2 лет и подростков составляла 0,8% [95%ДИ:0,7–0,9], в том числе 3–6 лет — 1,1% [95%ДИ:0,8–1,4], 7–14 лет — 0,7% [95%ДИ:0,5–0,9], 15–17 лет — 1,0% [95%ДИ:0,7–1,3]. Отмечено увеличение частоты обнаружения анти-ВГС среди детей и подростков в среднем в 1,3 раза: с 0,9% [95%ДИ:0,7–1,1] в 2010–2017 гг. до 1,2% [95%ДИ:1,0–1,4] в 2018–2023 гг. ($\chi^2=3,01$, $p=0,083$).

Среди взрослого населения в 2018–2023 гг. частота обнаружения анти-ВГС составляла 3,5% [95%ДИ:3,3–3,7]. Наибольшая распространённость анти-ВГС выявлена в группах 30–39 (6,9% [95%ДИ:6,2–7,6]) и 40–49 лет (6,8% [95%ДИ:6,2–7,4]), что превышало аналогичный показатель в других возрастных группах ($\chi^2=509,3$, $p<0,01$). Среди 50–59 летних анти-ВГС детектировались в 3,5% [95%ДИ:3,1–3,9] случаев. Среди лиц 20–29 и старше 60 лет распространённость анти-ВГС составляла 2,7% [95%ДИ:2,1–3,3] и 1,7% [95%ДИ:1,5–1,9], соответственно.

Среди взрослого населения наблюдаются выраженные гендерные различия в частоте обнаружения анти-ВГС: среди мужчин (4,8% [95%ДИ:4,5–5,1]) маркеры инфицирования ГС выявлялись в 2,1 раза чаще, чем среди женщин (2,3% [95%ДИ:2,1–2,5]) ($p<0,01$) (Рисунок 5).

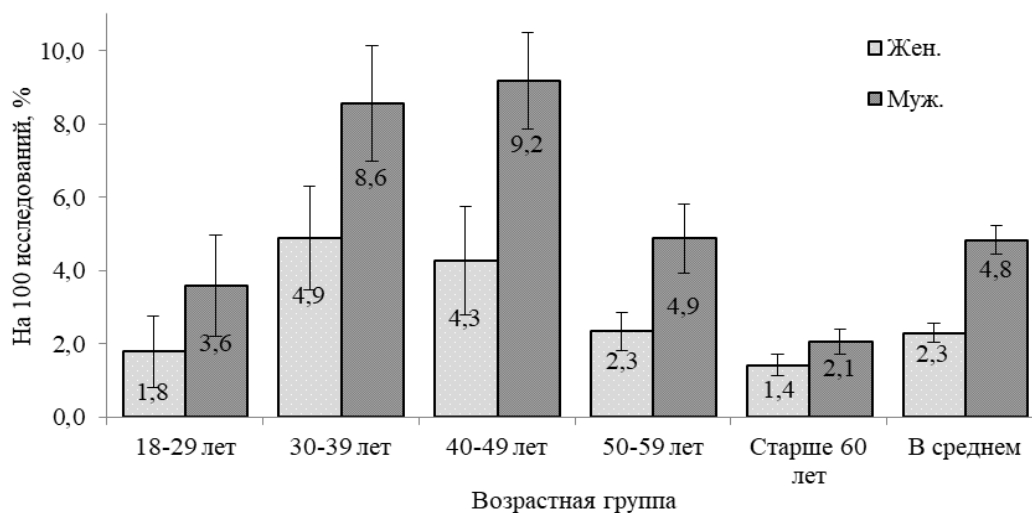


Рисунок 5 — Частота выявления анти-ВГС среди взрослого населения Н. Новгорода в 2018–2023 гг., %

Распространённость активной ГС-инфекции, подтверждённой выявлением РНК ВГС составила 1,8% [95%ДИ:1,7–1,9]. Среди позитивных на анти-ВГС РНК вируса выявлялась у 47,9% [95%ДИ:43,3–52,5] лиц. В группе серопозитивных детей 1–6 лет РНК ВГС не обнаружена, среди детей до 1 года и старше 7 лет регистрировалась у 0,2% обследованных. Превалентность РНК ВГС среди взрослого населения

составила 2,3% [95%ДИ:2,2–2,4]), достоверно чаще РНК ВГС выявлялась в группе 30–39 (3,3% [95%ДИ:3,0–3,6]) и 40–49 лет (5,7% [95%ДИ:5,2–6,2]).

По результатам проведенных исследований, превалентность анти-ВГС в 2018–2022 гг. у беременных составляла 1,9% [95%ДИ:1,7–2,2] и варьировала от 1,5% [95%ДИ:1,2–1,8] до 2,3% [95%ДИ:2,0–2,7] в разные годы. Отмечен рост превалентности анти-ВГС с увеличением возраста беременных ($\chi^2=73,36$; $p<0,01$): наибольшая распространённость выявлена среди беременных в возрасте 40–49 лет (4,3% [95%ДИ:3,3–5,6]). В возрастной группе до 20 лет анти-ВГС определялись у 1,6% [95%ДИ:0,9–2,9], среди беременных 20–29 (1,3% [95%ДИ:1,1–1,5]) и 30–39 лет (2,2% [95%ДИ:2,0–2,5]) ($p<0,01$).

Результаты оценки значимости факторов риска свидетельствуют о высокой степени влияния на перинатальную трансмиссию вируса наличие активной инфекции у матери (RR=6,4; 95%ДИ:0,9–44,6%; $p<0,05$) и отсутствие статистической значимости генотиповой принадлежности ВГС ($\chi^2=4,6$; $p=0,32$) в контексте потенциального риска перинатальной передачи (Таблица 1).

Таблица 1 — Определение степени потенциального риска потенциального риска перинатальной передачи вируса гепатита С

Переменные факторов риска		РНК ВГС ребёнка		M±2m, %	Разность оценок вероятности, %	Уровень значимости (p) для критерия:	
		РНК (+)	РНК (-)			Фишера	χ^2
РНК ВГС роженицы	РНК (+)	20	39	33,9±11,7	28,6	<0,05	-
	РНК (-)	1	18	5,3±11,9			
Генотип ВГС роженицы	1 генотип	9	10	47,4±22,8	12,4	-	0,32
	2–3 генотип	7	13	35±21,2			

Генетическое разнообразие ВГС на территории Н. Новгорода в 2001–2023 гг. представлено 4 геновариантами. В профиле распределения генотипов ВГС в 2015–2023 гг. с одинаковой долей доминировали субтипы 1b (43,8% [95%ДИ:40,7–46,9]) и 3a (37,3% [95%ДИ:34,2–40,4]). Минорными являлись субтип 1a (6,2% [95%ДИ:5,0–7,4]), генотип 2 (7,1% [95%ДИ:5,4–8,5]), микст-варианты составляли 5,6% [95%ДИ:4,6–6,6]. Генотип 5 выявлен в единичном случае.

Сравнительный анализ результатов исследований, выполненных на территории Н. Новгорода, свидетельствует о тенденции к росту доли субтипа 1a (с 0,7% [95%ДИ:0,5–0,9] до 6,2% [95%ДИ:5,0–7,4], $z=7,3$, $p<0,05$) и генотипа 2 (с 2,4% [95%ДИ:2,0–2,8] до 7,1% [95%ДИ:5,4–8,5], $z=4,2$, $p<0,05$) и постепенном уменьшении доли субтипов 1b (с 52,3% [95%ДИ:50,8–53,8] до 43,8% [95%ДИ:40,7–

46,9], $z=3,3$, $p<0,05$) и 3а (с 48,2% [95%ДИ:46,7–49,7] до 37,3% [95%ДИ:34,2–40,4], $z=4,2$, $p<0,05$) в структуре циркулирующих генотипов ВГС (Рисунок 6).

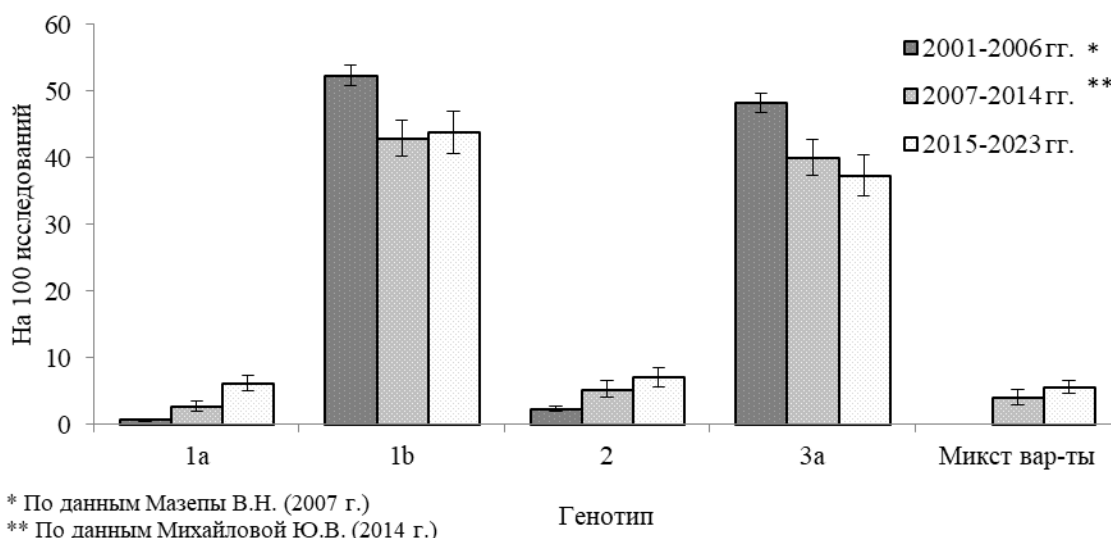


Рисунок 6 — Частота выявления геновариантов вируса гепатита С в Н. Новгороде в 2001–2023 гг., %

В **пятой главе** представлены подходы к совершенствованию ЭН за ГС на региональном уровне. С целью совершенствования системы ЭН за ГС предлагается внесение следующих корректив:

1. Информационная подсистема: Расширение программы скрининга населения на маркеры инфицирования ВГС и организацию рефлексного тестирования, с последующим исследованием анти-ВГС положительной пробы на генетические маркеры вируса (РНК ВГС, генотип). Высокие показатели регистрируемой заболеваемости ОГС и ХГС, значительная частота обнаружения маркеров активной ГС инфекции актуализируют проведение программ скрининга в группе взрослого трудоспособного населения 30–59 лет (с учётом естественного взросления населения) по выявлению лиц со скрытым течением инфекции в рамках диспансеризации (1 раз в 3 года) и организации обязательного прегравидарного обследования.

2. Диагностическая подсистема: Проведение периодических сероэпидемиологических исследований среди совокупного населения и групп риска, для изучения особенностей ЭП ГС, с использованием результатов при разработке математической модели развития ЭП и прогнозирования эпидемиологической ситуации.

3. Организационная подсистема: Повышение осведомлённости населения о мерах профилактики ГС обуславливает разработку образовательных программ для учащихся старших классов, студентов, трудовых коллективов, женщин, планирующих беременность, информационную поддержку медицинских специалистов различного профиля по вопросам диагностики и профилактики ГС в рамках системы непрерывного медицинского образования, программ повышения квалификации.

ВЫВОДЫ

1. Получены данные о качественных и количественных характеристиках ЭП ГС в Н. Новгороде за многолетний период: отмечен значительный рост доли инфекции в этиологической структуре ВГ с 2,7% (1994 г.) до 69,0% (2023 г.); установлено снижение интенсивности ЭП ОГС в 7,6 раза в период 2008–2023 гг. по сравнению с 1994–2001 гг. ($СМУ_{2008-2023 \text{ гг.}}=1,4^0/0000$ и $СМУ_{1994-2001 \text{ гг.}}=10,7^0/0000$) с умеренной тенденцией к снижению заболеваемости ($T_{\text{пр.ср.}2008-2023 \text{ гг.}}=-3,2\%$), показана цикличность динамики с подъемами каждые 3–5 лет. В динамике заболеваемости ХГС отмечено снижение интенсивности ЭП ХГС в 1,4 раза ($СМУ_{2014-2023 \text{ гг.}}=49,4^0/0000$ и $СМУ_{1997-2006 \text{ гг.}}=69,8^0/0000$) с выраженной тенденцией к снижению показателя ($T_{\text{пр.ср.}2014-2023 \text{ гг.}}=-13,9\%$), прослеживается некоторая цикличность с подъёмами заболеваемости каждые 8–9 лет. Установлено, что СМУ заболеваемости ГС в заречной части Н. Новгорода выше, чем в нагорной в 1,6 раза ($RR=1,62$; $95\%ДИ:1,56-1,67$). Превалирование хронической формы инфекции над острой свидетельствует о высокой значимости лиц с хронической формой ГС в поддержании ЭП на изучаемой территории.

2. В структуре заболеваемости ОГС преобладает взрослое трудоспособное население 20–49 лет (70,0% случаев), в 2010–2023 гг. СМУ заболеваемости ОГС взрослых ($1,7^0/0000$) был выше показателей заболеваемости детей и подростков ($0,9^0/0000$). В структуре заболеваемости ОГС отмечено сокращение доли лиц 20–29 лет (с 54,2% в 2010 г. до 20,0% в 2023 г.) и увеличение доли случаев среди лиц в возрастных группах от 30 до 59 лет (с 45,8% в 2010 г. до 70,0% в 2023 г.). Подавляющее большинство случаев ХГС также зарегистрировано среди взрослого населения (98,3% случаев), в 2010–2023 гг. СМУ заболеваемости ХГС среди взрослого населения составил $70,4^0/0000$, детей и подростков — $7,7^0/0000$. Отмечена тенденция к смещению показателя заболеваемости ХГС на старшие возрастные группы (40–49 (с 12,3% в 2010 г. до 32,5% в 2023 г.) и 50–59 лет (с 8,7% в 2010 г. до 17,9% в 2023 г.)) и снижение доли лиц 20–39 лет (с 69,8% в 2010 г. до 27,4% в 2023 г.).

3. Превалентность анти-ВГС в 2010–2023 гг. среди детей и подростков до 17 лет составила 1,0%, в 2018–2023 гг. среди взрослых – 3,5%. Наибольшая распространённость анти-ВГС выявлена в возрастных группах 30–39 (6,9%) и 40–49 лет (6,8%). Среди мужчин (4,8%) маркеры инфицирования ГС детектировались в 2,1 раза чаще, чем среди женщин (2,3%). Распространённость активной ГС-инфекции, подтверждённой обнаружением РНК ВГС в позитивных на анти-ВГС образцах, среди детей и подростков составляла 0,2%, взрослых — 2,3%.

4. Распространённость анти-ВГС среди беременных составляла 1,9%, показатель имел тенденцию к росту с увеличением возраста, достигая максимальных значений в группе 40–49 лет (4,3%). Определено влияние наличия активной инфекции у матери (RR=6,4; 95%ДИ:0,9–44,6%; $p<0,05$) и отсутствие статистической значимости генотиповой принадлежности ВГС ($p>0,05$) на перинатальную трансмиссию РНК ВГС.

5. Генотиповое разнообразие ВГС на территории Н. Новгорода в период 2001–2023 гг. представлено 4 геновариантами с доминированием субтипов 1b (43,8%) и 3a (37,3%) в 2015–2023 гг. Динамические изменения в структуре генотипов ВГС в изучаемые временные промежутки проявились в снижении удельного веса субтипов 1b и 3a и росте доли генотипа 2 и субтипа 1a. Генотип 5 выявлен в единичном случае.

6. Разработаны подходы к совершенствованию системы ЭН за ГС в рамках информационной, диагностической, организационной подсистем, включающих расширение программы скрининга на ГС, организацию рефлексного тестирования серопозитивных по анти-ВГС образцов на наличие РНК ВГС, проведение периодических сероэпидемиологических исследований и повышение уровня информированности населения, в том числе специалистов медицинских организаций по проблеме ВГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В качестве дополнительной меры по своевременному выявлению лиц с ГС и повышения информативности лабораторной диагностики инфекции рекомендуется расширение алгоритма обследования на маркеры инфицирования ВГС в формате организации рефлексного тестирования при регулярном прохождении профилактического медицинского осмотра и диспансеризации населения трудоспособного возраста, преимущественно 30–59 лет (с учётом естественного взросления населения), 1 раз в три года.

2. С целью предупреждения риска внутриутробного инфицирования плода рекомендуется организовать рефлексное тестирование на маркеры инфицирования ВГС в рамках комплексного обследования при прегравидарной подготовке.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным направлением является динамическое изучение особенностей развития ЭП ГС, закономерностей распространения ГС-инфекции на территории Нижегородского региона, с учетом данных о доле ХГС в этиологической структуре цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, смертности и летальности от исходов изучаемой инфекции.

Необходимо внедрение расширенного геномного ЭН за ГС с использованием технологии полногеномного секвенирования для мониторинга циркулирующих на территории генотипов/субтипов вируса, в том числе рекомбинантных форм ВГС (RF1_2k/1b) с целью проведения эпидемиологических расследований случаев инфицирования ВГС, расшифровки эпидемических очагов, изучения особенностей клинического течения заболевания.

Высокое эпидемиологическое значение и перспективу имеют исследования, направленные на поиск генетических детерминант в качестве маркеров индивидуальной восприимчивости и резистентности организма, естественной элиминации ВГС, риска развития фиброза и цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, внепеченочных заболеваний в исходе ГС-инфекции, генетических предикторов эффективности лечения ХГС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кашникова А.Д. Выявляемость маркеров вирусного гепатита С у пациентов соматических стационаров / А.Д. Кашникова, Т.Н. Быстрова // Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: материалы X всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. – Москва, 2018. – С. 44–45.
2. Кашникова А.Д. Оценка риска внутрибольничного инфицирования вирусом гепатита С пациентов и медицинского персонала соматического стационара / А.Д. Кашникова, Т.Н. Быстрова // XXIV Нижегородская сессия молодых ученых (технические, естественные, математические науки): материалы докладов – Н. Новгород, 2019. – С. 52–53.
3. Быстрова Т.Н. Выявляемость серологических и молекулярно-генетических маркеров вируса гепатита С у пациентов крупного соматического стационара / Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина, А.Д. Кашникова // Сборник Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной – Н. Новгород, 2019. – С. 157–159.
4. Кашникова А.Д. Современная характеристика манифестного и латентного компонентов эпидемического процесса гепатита С в г. Нижнем Новгороде / А.Д. Кашникова, Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина // Современные проблемы

эпидемиологии, микробиологии и гигиены: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. – Уфа, 2019. – С. 62–65.

5. Молекулярно-генетический мониторинг возбудителей в системе эпидемиологического надзора и контроля вирусных гепатитов / Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина, А. А. Залесских, А.Д. Кашникова // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной – Н. Новгород, 2019. – С. 44–46.

6. Молекулярно-генетические и иммунологические маркеры гепатита С у пациентов многопрофильной соматической организации Нижнего Новгорода / А.Д. Кашникова, Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина [и др.] // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2020. Сборник материалов. – Москва, 2020. – С. 191.

7. Генетическое разнообразие гепатита С в Нижнем Новгороде в 2015–2019 гг. / А.Д. Кашникова, Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина, А.А. Залесских // Молекулярная диагностика. Сборник трудов. – Москва, 2021. – С. 21-22.

8. Кашникова А.Д. Динамические изменения распространенности гепатит С инфекции среди населения крупного города европейской части России / А.Д. Кашникова, Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина // Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. – Екатеринбург, 2021. – С. 55–57.

9. Молекулярно-генетический мониторинг как компонент эпидемиологического надзора за гепатитом С / А.Д. Кашникова, Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина, А.А. Залесских // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2022. – Т. 30, № 11. – С. 76–81.

10. Оценка значимости факторов риска перинатальной передачи вируса гепатита С / А.Д. Кашникова, А.В. Полянина, Т.Н. Быстрова [и др.] // Материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – Москва, 2022. – С. 383–384.

11. Распространённость маркеров вируса гепатита С среди населения Нижнего Новгорода на начальном этапе элиминации инфекции (2016–2021 гг.) / А.Д. Кашникова, Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина, Н.Н. Зайцева // Материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – Москва, 2022. – С. 382–383.

12. Распространённость маркеров парентеральных вирусных гепатитов В и С у беременных и родильниц в Нижнем Новгороде в 2018–2021 гг. / А.В. Полянина,

А.Д. Кашникова, О.В. Антипова [и др.] // Материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням “Покровские чтения”. Сборник тезисов конференции. – Москва, 2022. – С. 39.

13. Частота обнаружения маркеров гепатита С среди населения Нижнего Новгорода с 2010 по 2021 гг. / А.Д. Кашникова, Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина [и др.]// Молекулярная диагностика и биобезопасность–2022. Сборник материалов конгресса с международным участием. – Москва, 2022. – С. 74.

14. Данные по заболеваемости гепатитом С и результаты молекулярно-эпидемиологического мониторинга популяции вируса гепатита С в Нижегородском регионе / А.Д. Кашникова, А.В. Полянина, Т.Н. Быстрова // Свидетельство о регистрации базы данных RU 2022623608. Заявл. от 15.12.2022. Оpubл. 22.12.2022

15. Эпидемиологическая характеристика гепатита С в Нижегородском регионе на первом этапе программы по борьбе с инфекцией (2016–2021 гг.) / А.Д. Кашникова, А.В. Полянина, Н.Н. Зайцева, Т.Н. Быстрова // Пермский медицинский журнал. – 2023. – № 40, № 5. – С. 100–109.

16. Эпидемиологические особенности гепатита С среди беременных и родильниц в Нижнем Новгороде / А.Д. Кашникова, А.В. Полянина, О.В. Антипова, Н.Н. Зайцева // Медицинский алфавит. – 2023 – № 34. – С. 33–36.

17. Использование ЕИАС Роспотребнадзора в анализе заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами В и С на примере Нижегородской области / А.В. Полянина, А.Д. Кашникова, А.А. Залесских [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2024. – Т. 33, № 1. – С. 52–60.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Анти-ВГС	- антитела к вирусу гепатита С
ВГ	- вирусный гепатит
ВГС	- вирус гепатита С
ГС	- гепатит С
ОГС	- острый гепатит С
СМУ	- средний многолетний уровень
ХГС	- хронический гепатит С
ЭН	- эпидемиологический надзор
ЭП	- эпидемический процесс