

**Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и
благополучия человека
Федеральное бюджетное учреждение науки
«Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и
микробиологии им. академика И.Н. Блохиной»**

На правах рукописи

КАШНИКОВА АННА ДМИТРИЕВНА

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

3.2.2. Эпидемиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Зайцева Наталья Николаевна

Нижний Новгород – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Общая характеристика гепатита С	13
1.2 Строение вириона и организация генома вируса гепатита С	15
1.3 Эпидемиологическая характеристика гепатита С	20
1.3.1 Методы исследования в диагностике вирусного гепатита С	24
1.3.2 Характеристика эпидемического процесса гепатита С в мире	29
1.3.3 Генотиповые особенности, распространённость различных генотипов вируса гепатита С в мире	37
1.3.4 Характеристика эпидемического процесса гепатита С в России.....	40
1.4 Риск перинатальной трансмиссии вируса гепатита С.....	48
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1 Материал исследования.....	52
2.2 Методы исследования.....	54
ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГЕПАТИТА С НА ТЕРРИТОРИИ Н. НОВГОРОДА (1994–2023 ГГ.).....	57
3.1 Этиологическая структура регистрируемых форм вирусных гепатитов	57
3.2 Анализ многолетней динамики заболеваемости острым и хроническим гепатитом С в 1994–2023 гг.	61
3.3 Заболеваемость острым и хроническим гепатитом С в различных возрастных группах населения.....	67
3.4 Сравнительный анализ заболеваемости гепатита С среди населения районов Н. Новгорода.....	76
ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С В Н. НОВГОРОДЕ В 2010–2023 ГГ.	79

4.1 Распространенность анти-ВГС в различных половозрастных группах населения в 2010–2023 гг.	79
4.2 Эпидемиологические особенности гепатита С у беременных и рожениц и оценка риска перинатальной передачи вируса	83
4.3 Молекулярно-эпидемиологический мониторинг геновариантов вируса гепатита С, циркулирующего на территории Н. Новгорода в 2015–2023 гг.	87
ГЛАВА 5 ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ГЕПАТИТОМ С НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ	90
5.1 Совершенствование информационной подсистемы эпидемиологического надзора за гепатитом С	90
5.2 Совершенствование диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за гепатитом С	91
5.3 Совершенствование организационной подсистемы эпидемиологического надзора за гепатитом С	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	133

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время достигнут определенный прогресс в изучении гепатита С (ГС): определено строение возбудителя, механизм передачи, разработаны и внедрены в практику современные методы лабораторной диагностики, в том числе молекулярно-генетические, разработана эффективная противовирусная терапия [4; 14; 83; 199]. Кроме того, расширены представления об исходах ГС с учетом особенностей его клинического течения и индивидуальных иммунологическим и вирусологическим профилей пациента [95].

Вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи, ГС остается одной из значительных проблем медицины, как с общемедицинских, так и экономических позиций. По оценкам экспертов ВОЗ, от хронического ГС (ХГС) страдают 50 млн. человек и ежегодно это число увеличивается на 1 млн. Число смертей от таких тяжелых исходов инфицирования вирусом ГС (ВГС) как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) в 2022 г. составило 242 тыс. человек¹.

В России ГС — это одна из наиболее важных медико-социальных проблем здравоохранения. Ежегодно в стране регистрируется более 45 тыс. новых случаев ГС-инфекции, более половины из которых приходится на лиц трудоспособного возраста, а общее количество лиц с ХГС, по оценкам специалистов, составляет от 2 до 5 млн. человек [42]. Убиквитарность ВГС, неравномерное территориальное распределение заболеваемости инфекцией, латентное течение инфекционного процесса и высокая частота хронизации заболевания, а также активное вовлечение в эпидемический процесс (ЭП) населения страны репродуктивного и трудоспособного возраста определяют высокую медико-социальную значимость ГС для страны. Серьезный социально-экономический ущерб от ГС и его

¹ URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

последствий ставит инфекцию в один ряд с такими глобальными проблемами как туберкулёз, ВИЧ-инфекция, гепатит В (ГВ).

Сложившаяся в настоящее время эпидемиологическая ситуация по ГС, характеризующаяся накоплением в популяции большого числа источников инфекции, ростом заболеваемости ЦП и ГЦК, тенденцией к увеличению смертности от данных исходов, свидетельствует о необходимости совершенствования системы эпидемиологического надзора (ЭН) и разработки мероприятий по предотвращению распространения заболевания, снижению социально-экономического бремени [84; 204].

Несмотря на успехи в изучении различных аспектов ГС, многие вопросы остаются недостаточно исследованы. Не установлена истинная распространенность инфекции, не ведется динамическое наблюдение за особенностями проявлений ЭП в изменяющихся социально-демографических условиях на различных территориях страны. Генетическое разнообразие ВГС, особенности распределения генотипов в популяции на различных территориях и внутри социальных групп диктуют необходимость углубленного исследования закономерностей распространения возбудителя ГС среди населения, установления взаимосвязи между генетической структурой вируса и различными проявлениями ЭП инфекции.

В 2016 г. ВОЗ приняла «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусным гепатитам», в которой впервые прозвучал призыв к элиминации вирусных ГВ и ГС как проблемы общественного здравоохранения к 2030 г., снижению заболеваемости и смертности от вирусных гепатитов (ВГ) по сравнению с уровнем 2015 г. на 90,0% и 65,0% соответственно. В продолжение начатой работы, в 2022 г. ВОЗ приняла три взаимосвязанные Глобальные стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, ВГ и инфекциям, передаваемым половым путем на 2022–2030 гг. с учётом проведённых мероприятий, оценке их эффективности и достигнутых успехов [130]. Как следствие, ожидается снижение числа новых случаев инфицирования ВГС на 75,0% (с 20,0⁰/₀₀₀₀ в 2020 г. до

5,0⁰/₀₀₀₀ в 2030 г.) и сокращение числа смертельных исходов, связанных с инфицированием ВГС, на 60,0% (с 5,0⁰/₀₀₀₀ в 2020 г. до 2,0⁰/₀₀₀₀ в 2030 г.). Учитывая масштабные целевые показатели по снижению заболеваемости ГС и смертности от сопутствующей патологии, в рамках реализации глобальной стратегии необходимо проведение исследований, направленных на установление истинных показателей распространенности и смертности от ГС в отдельных регионах, изучение вклада в развитие ЭП печеночных и внепеченочных проявлений хронической формы инфекции, а также разработка мер по совершенствованию системы ЭН.

Степень разработанности темы исследования

В России ГС остаётся одной из актуальных проблем отечественной медицинской науки и практического здравоохранения. Это обусловлено отсутствием вакцинопрофилактики, широтой распространения возбудителя ГС-инфекции, преобладанием латентного компонента ЭП, гетерогенностью возбудителя и появлением новых рекомбинантных вариантов вируса. Активность ЭП ГС поддерживается преимущественно за счёт заболеваемости хронической формой, а увеличение числа скрытых источников инфекции и множественность путей передачи способствуют неблагоприятному прогнозу развития эпидемиологической ситуации в отношении ГС-инфекции.

Изучение ЭП ГС на территории РФ в предыдущие годы позволило установить ряд важных закономерностей и тенденций, вместе с тем результаты проведенных исследований требуют дальнейшего наблюдения, масштабирования и анализа. В целях значительного снижения заболеваемости и распространенности хронических ВГ в РФ необходима разработка и внедрение в практическое здравоохранение эффективных программ по выявлению, лечению и профилактики инфекции.

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 гепатитом С 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 (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 скрытопротекающего 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 антитела к ВГС (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 г.).

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

Методология исследования определена принципами доказательной медицины и организована в соответствии с поставленными целью и задачами. В дизайне исследования использован системный подход с применением эпидемиологических (описательно-оценочных и аналитических), лабораторных (молекулярно-генетические, иммунологические исследования) и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Эпидемический процесс гепатита С на территории Н. Новгорода характеризуется доминированием инфекции в структуре вирусных гепатитов с формированием тенденции к снижению заболеваемости. В 2010–2023 гг. заболеваемость гепатитом С регистрируется преимущественно среди взрослого трудоспособного населения 20–49 лет. Н. Новгород относится к территориям со средней активностью эпидемического процесса гепатита С (3,5%), наибольшая распространённость маркеров инфицирования вирусом (анти-ВГС, РНК ВГС) детектируется среди взрослых лиц 30–49 лет.
2. Динамические изменения в генотиповой структуре вируса гепатита С 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 эпидемиологического надзора за гепатит С-инфекцией являются расширение программы скрининга на маркеры инфицирования вирусом 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 ВГС.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов исследования 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 11 научных конференциях: 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 темы 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).

Публикации

По теме проведенного исследования опубликовано 17 научных работ, из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертационных исследований, 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, практических рекомендаций, списка сокращений и иллюстративного материала. Список литературы включает 93 отечественных и 117 зарубежных работ. В работе представлены 34 рисунка и 5 таблиц.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика гепатита С

Гепатит С — это антропонозная вирусная инфекция с гемоконтактным механизмом передачи, характеризующаяся первичной гепатотропностью, полиморфизмом клинических проявлений, длительным бессимптомным течением, высокой частотой хронизации и неблагоприятных исходов заболевания [95; 127; 170; 178; 183; 189]. К настоящему времени в мировой литературе накоплено достаточно сведений о строении и свойствах возбудителя ГС, характеристиках ЭП, клинических и патоморфологических проявлениях, методах специфической лабораторной диагностики инфекции. Вместе с тем, несмотря на достигнутые успехи, ГС остается одной из актуальных проблем медицины, как с общемедицинских, так и экономических позиций [7; 55; 108; 179; 184].

Первые публикации о ГС относятся к концу 70-х и началу 80-х годов прошлого века [160]. На тот момент было установлено, что около 10,0% случаев гепатита, связанного с переливанием крови, не коррелировали с двумя уже известными вирусами гепатита, и поэтому заболевание было названо как "гепатит ни-А, ни-В" (NANBH). Постановка диагноза основывалась на наличии факторов риска в анамнезе (хирургические операции, гемотрансфузии и т.д.), длительно сохраняющихся повышенных значениях ферментов печени (АЛТ, АСТ) и на отсутствии известных на тот момент специфических маркеров гепатитов А, В и D. Этиологический агент NANBH долгое время оставался неустановленным из-за низкой концентрации вируса в крови.

Исследования, проведенные группой американских учёных в 1978 г. на шимпанзе, доказали, что вирус передаётся через кровь, вызывает повышение уровня АЛТ в сыворотке крови и патологические изменения в печени [173]. В последующем было установлено, что вирус имеет липидную оболочку и чувствителен к действию жирорастворителей (хлороформ) [154], диаметр

вирусной частицы составляет около 80 нм [112]. Позже эта гипотеза была уточнена — вирус NANBH способен также проходить через фильтр с порами 50 нм [154].

В 1985 г. Bradley D.W. предположил, что возбудителем NANBH может быть небольшой оболочечный вирус, относящийся к флавивиридам, тогавиридам или возбудителю гепатита дельта, или, наоборот, что это может быть новый тип оболочечного вируса [96]. Длительное клинико-эпидемиологическое наблюдение за лицами, предположительно инфицированными NANBH, позволило охарактеризовать патоморфологические особенности течения заболевания: при инфицировании взрослого человека у 20,0% лиц в течение 10–20 лет развивался ЦП и около 20,0% инфицированных выздоравливали спонтанно [113].

В 1988 г. международная группа учёных под руководством Choo Q.L. смогла получить комплементарную ДНК (кДНК) ВГС из сыворотки пациента с «парентеральным гепатитом ни А, ни В» используя новый метод молекулярного клонирования фрагментов генома вируса в бактериях [158].

В 1989 г. с помощью молекулярно-генетических методов (ПЦР) были клонированы фрагменты генома патогена и реконструирован его полный геном, а идентифицированный вирус стали называть ВГС [141]. В 1999 г. группа немецких ученых во главе с Lohmann V. разработали клеточную культуру *in vitro* для репликации ВГС с использованием клеточной линии гепатомы человека. Эта клеточная модель была незаменимой для выявления биологических особенностей ВГС, и, в последующем, для разработки лекарственной терапии против ВГС [187]. Дальнейшее изучение ВГС научным сообществом позволило определить структурную организацию генома ВГС и кодируемые ими белки (Рисунок 1).

В 2020 г. Нобелевская премия по физиологии или медицине была присуждена докторам Харви Дж. Альтеру, Майклу Хоутону и Чарльзу М. Райсу за неоценимый вклад в изучение и открытие возбудителя ГС [98; 127; 150; 151; 180].

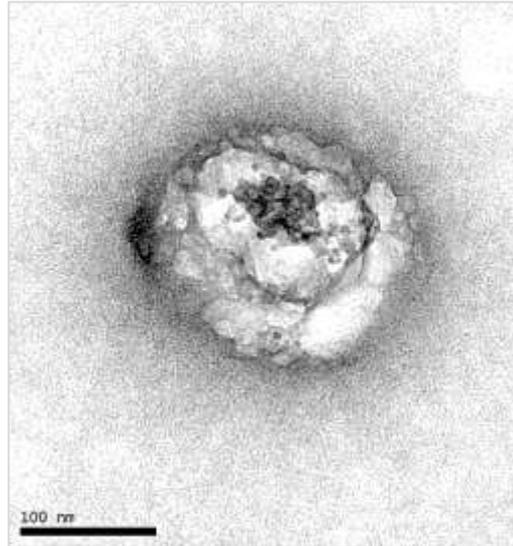


Рисунок 1— Микрофотография вируса гепатита С [208]

1.2 Строение вириона и организация генома вируса гепатита С

Вирус гепатита С представляет собой РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*. Вирион имеет икосаэдрическую форму диаметром 50–60 нм и состоит из нуклеокапсида, содержащего геномную РНК, и липидной оболочки, включающей различные белковые структуры. На поверхности оболочки расположены вирусные шипы высотой около 6 нм, образованные гетеродимерами гликопротеинов E1 и E2. В плазме крови часть вирионов находится в свободной форме, однако значительная доля вирусных частиц ассоциирована с клеточными липопротеинами (липовирусные частицы). Эти комплексы включают липопротеины низкой и очень низкой плотности, а также аполипопротеины A1, B, C и E (Рисунок 2) [123; 142].

Геном ВГС представлен одноцепочечной линейной молекулой РНК позитивной полярности длиной 9,6 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.). Он содержит два нетранслируемых региона (5'–NTR и 3'–UTR), которые участвуют в инициации трансляции, а также кодируют структурные и неструктурные белки [33].

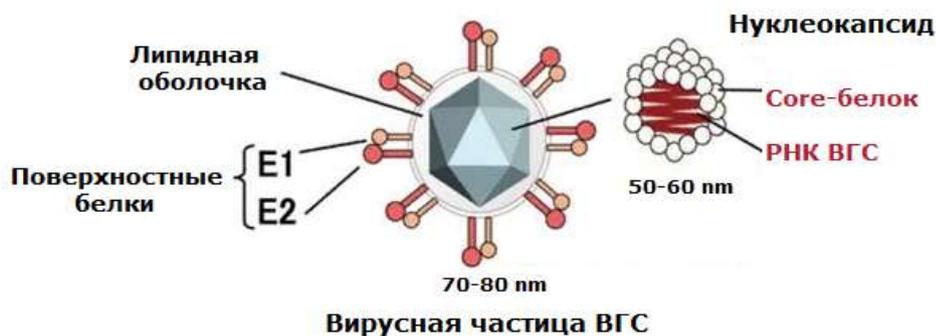


Рисунок 2 — Схематичное строение вируса гепатита С

(Адаптировано из Wrensch et al., 2018) [142]

В области 5'-NTR расположен участок внутренней посадки рибосомы (IRES) и открытая рамка считывания (ORF), кодирующая три структурных белка: core-белок и гликопротеины E1 и E2. Участок IRES специфически связывается с рибосомами и факторами трансляции клетки-хозяина, направляя рибосому к стартовому кодону, после чего начинается синтез полипротеина. Наиболее гипервариабельным регионом (HVR) в геноме ВГС является область, кодирующая мембранные гликопротеины E1 и E2. Белки оболочки вируса (E1 и E2) являются компонентом вириона и участвуют в формировании вирусной частицы в клетке. Установлено, что при отсутствии углеводородных цепей в сайтах E2, происходит нарушение пространственной структуры белков функционального комплекса ВГС [34; 64; 65; 78; 100].

Core-белок формирует нуклеокапсид вируса, его C-терминальный регион отличается высокой консервативностью, способностью связываться с вирусной РНК и выполняет регуляторную функцию в процессе репликации вируса, что необходимо для правильной укладки полипептидной цепи [163; 202]. На 3'-NTR кодируются неструктурные (функциональные) белки, включая белки:

- p7 — способствует высвобождению вирусных частиц из инфицированного гепатоцита;
- NS2 — протеиназа, участвующая в процессинге вирусных белков;
- NS3-4A — комплекс, обладающий активностью протеазы и РНК-хеликазы;

- NS4B — участвует в формировании мембранных структур, необходимых для репликации вируса;
- NS5A — играет ключевую роль в репликации вируса, модуляции клеточных сигнальных путей, распространении вируса в организме и реакции на интерферон;
- NS5B — РНК-зависимая РНК-полимераза (RdRp), обеспечивающая синтез вирусной РНК.

Таким образом, неструктурные белки ВГС выполняют ключевые функции в репликации вируса и выступают в роли ферментов, обеспечивающих его жизненный цикл (Рисунок 3) [145; 163].

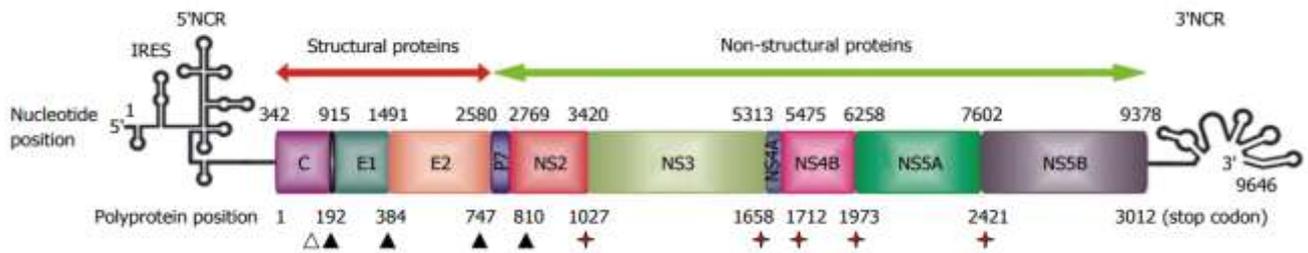


Рисунок 3 — Организация генома вируса гепатита С (Echeverría N. et al., 2015) [145]

Одной из важнейших особенностей генома ВГС является его выраженная генетическая гетерогенность, обусловленная высоким уровнем репродукции и частотой возникновения ошибок при репликации. Частота возникновения мутаций при репликации ВГС неравномерно распределена как по всему геному ВГС, так и внутри отдельных генов: консервативными участками являются 5'-NTR и 3'-NTR регионы, наиболее вариабельной областью — структурный ген E2, где описаны две гипервариабельные области (HVR1 и HVR2), участвующие в формировании квазивидов, т.е. генетически близкородственных вариантов [194]. Несмотря на то, что у большинства инфицированных лиц образуются эффективные нейтрализующие антитела (nAbs) против ВГС, высокая изменчивость генома в области HVR1 позволяет вирусу избегать распознавания иммунной системы. Кроме того, вариабельность в участках, кодирующих мембранные гликопротеины E1 и E2, обеспечивает постоянную мутацию белков

оболочки вируса, что приводит к неэффективности иммунного ответа и создаёт значительные трудности для разработки вакцины с использованием классических подходов [162].

Отсутствие корректирующей активности РНК-зависимой РНК-полимеразы ВГС связано с образованием большого числа генетических вариантов, особенно для несоответствий G:U/U:G (частота ошибок — 1×10^{-3} на сайт). Скорость продукции вирусных частиц достигает 10^{11} – 10^{12} частиц в сутки с периодом полужизни 2,2–7,2 часа. Скорость мутаций составляет $2,5 \times 10^{-5}$ на нуклеотид, что является одним из самых высоких показателей среди РНК-содержащих, включая ретровирусы, что в сочетании с коротким временем генерации и высокими скоростями репликации приводит к циркуляции внутри инфицированного человека сложной популяции близкородственных вариантов, известных как вирусные квазивиды.

До недавнего времени ВГС классифицировался на 6 различных генотипов. Количество подтвержденных генотипов и подтипов ВГС увеличилось с 18 вариантов в 2005 г. до 93 в 2022 г. [119; 145; 152; 207]. В 2006 г. генотип 7a был впервые выявлен у населения Демократической Республики Конго, далее был идентифицирован его подтип 7b [103; 145]. В 2016 г. у 4 эпидемиологически несвязанных между собой людей из г. Пенджаб в Индии был идентифицирован 8 генотип ВГС, который представляет филогенетическую группу, отличную от ранее описанных последовательностей [153].

В современный период, международная экспертная группа рекомендует для всех генотипов, за редким исключением, проводить четкое разделение между изолятами, которые отличаются менее чем на 13% на нуклеотидном уровне и теми, которые отличаются более чем на 15% (разные генотипы или подтипы). Подтвержденные подтипы требуют наличия полной или почти полной кодирующей последовательности, отличающейся от других, как минимум, на 15% нуклеотидных позиций, и информации о кодирующей последовательности по крайней мере двух других изолятов в core/E1 и NS5B участках генома.

Согласно исследованиям, у разных генотипов ВГС геномная РНК имеет различную длину нуклеотидных последовательностей: размер генома в генотипе 1 составляет 9,4 т.п.н., тогда как в генотипах 2 и 3 — 9,1099 нуклеотидов и 9063 нуклеотидов соответственно. Различия в величине длины геномной РНК могут влиять на патогенность вируса, клиническое течение инфекции, ответ на лечение, а также приводить к различным сложностям при разработке вакцины [10; 125; 134].

Определение нуклеотидных последовательностей участков генома методом секвенирования ПЦР-продуктов позволило детектировать генетические рекомбинанты ВГС. Анализ расположения точек разрыва (BCR) рекомбинации в геноме ВГС позволил определить различия между внутри- и межгенотипическими рекомбинантами вируса: BCR во внутрисубтипических рекомбинантах (1a/1c и 1b/1a) расположен в области E1/E2, в то время как в межгенотипических рекомбинантах (включая 2k/1b) BCR находится в области NS2–NS3 (Рисунок 4) [94; 106].

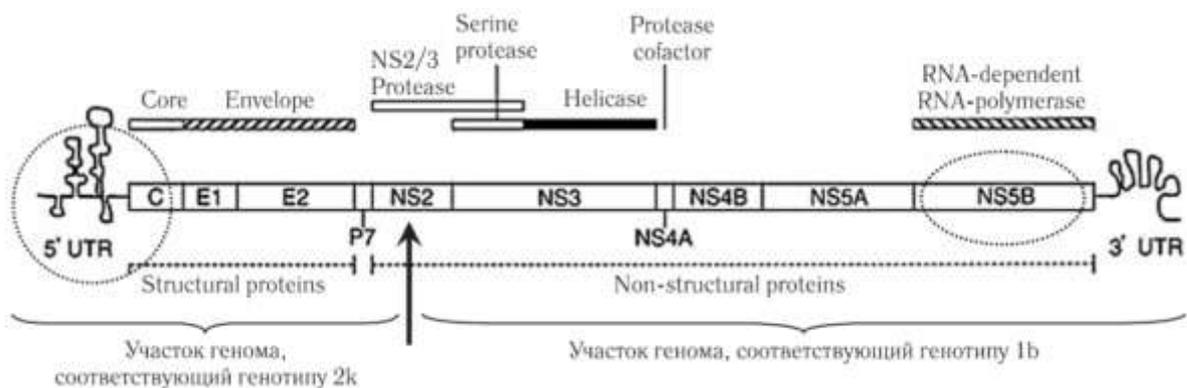


Рисунок 4 — Строение генома рекомбинантной формы ВГС RF2k/1b [94]

Рекомбинантный вариант 2k/1b был впервые описан О. Калининой с соавт. в 2002 г. (г. Санкт-Петербург) [94]. При проведении филогенетического анализа 5'NTR–core и NS5B областей ВГС выявлено, что в изучаемом изоляте 5'UTR–NS2–область принадлежала к субтипу 2k, а регион от сайта рекомбинации до 3'UTR–конца — субтипу 1b. Секвенирование региона E2–p7–NS2 позволило найти точку перекреста рекомбинантных участков изолятов ВГС, которая

располагалась в пределах NS3–белка [135; 197; 200]. Несмотря на то, что ВГС характеризуется разнообразием геновариантов, сравнение первичной структуры 5'NTR–области генома различных изолятов ВГС выявило их незначительную изменчивость (между генотипами уровень гомологии нуклеотидов составляет 92,0–98,0%, а внутри генотипа — 98,0–99,0%). На данный момент 2k/1b — это единственный рекомбинантный штамм ВГС, который широко распространился и был выделен от пациентов во многих странах, включая Ирландию, Францию, Кипр, Азербайджан, Узбекистан и Россию [109; 111; 116; 122; 167; 176; 195].

1.3 Эпидемиологическая характеристика гепатита С

Источниками инфекции ВГС служат лица с острой или хронической формами инфекции, которые представляют угрозу уже в инкубационном периоде, продолжительность которого колеблется от 2 до 26 недель (в среднем 6–8 недель). Учитывая преобладание хронических форм ГС, наибольшую эпидемиологическую опасность представляют лица латентным течением заболевания [5; 9; 22; 80; 93]. Естественная восприимчивость организма человека высокая и определяется инфицирующей дозой. Напряжённость и длительность постинфекционного иммунитета неизвестны, доказана возможность повторного инфицирования.

Механизмы передачи — парентеральный, трансплацентарный и контактный [31]. Пути передачи ВГС делят на искусственные и эволюционно сформировавшиеся естественные. К естественным путям передачи относят половой путь (при половых незащищенных контактах ВГС проникает через микротравмы слизистых оболочек) и вертикальный (от матери ребенку) [79]. Искусственные (артифициальные) пути передачи реализуются при проникновении ВГС через поврежденную кожу, слизистые оболочки при медицинских и немедицинских парентеральных манипуляциях, бытовом инфицировании через бритвенные и маникюрные принадлежности, зубные щетки и т.п. Однако ВГС обладает относительно невысокой устойчивостью к

воздействию факторов окружающей среды: полная инактивация вируса наступает через 30 минут при температуре 60°C и через 2 минуты при температуре 100°C. Вирус также чувствителен к ультрафиолетовому облучению и воздействию растворителей липидов, как было указано ранее [67].

К группам высокого риска инфицирования ВГС, относятся потребители инъекционных психоактивных веществ (ПАВ), медицинские работники, реципиенты крови и её компонентов, реципиенты солидных органов, пациенты хирургических и других отделений с высокой парентеральной нагрузкой, социально дезориентированные лица (работники коммерческого секса, лица, содержащиеся в учреждениях пенитенциарной системы), лица, имеющие тесный контакт с больными острой и хронической формой ГС-инфекции в семейных очагах, учреждениях пенитенциарной системы и др. [23; 39; 87].

Таким образом, ведущим механизмом передачи является парентеральный и остаётся дискуссионным вопрос о вероятности инфицирования ВГС при реализации данного механизма передачи. По данным литературы риск заражения ГС-инфекцией при случайном уколе контаминированной иглой находится в диапазоне от 0,0 до 10,3% и в среднем составляет 0,75%. Решающими факторами, по данным исследований, являются глубина травмы, наличие большого количества крови на травмирующем инструменте или пребывание его в вене или артерии (хирургическая игла, полая игла и т.п.) [24; 26; 69].

Хорошо известные медицинские аспекты проблемы ГС сочетаются с увеличением социально-экономической значимости инфекции в связи с эксплозивным ростом заболеваемости в начале XXI века, активным вовлечением в ЭП лиц репродуктивного и наиболее трудоспособного возраста из социально-адаптированной группы.

Установлена роль ГС как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи (ИСМП), регистрируются групповые заболевания в отдельных медицинских организациях [13; 68; 90; 136; 137]. Высокая пораженность населения ГС-инфекцией значительно увеличивает риск распространения данного

заболевания среди пациентов и персонала, особенно, среди медицинских работников, оказывающих экстренную медицинскую помощь. Риск реализации парентерального механизма передачи возбудителя повышается в условиях несоблюдения требований санитарно-противоэпидемического режима, правил эпидемиологической безопасности, в том числе использования средств индивидуальной защиты.

Из-за длительного инкубационного периода и часто скрытого течения болезни, источник ГС-инфекции в ходе эпидемиологического расследования остаётся неустановленным и не связан с получением в прошлом медицинской помощи. Таким образом, количество зарегистрированных случаев инфицирования ГС в результате получения медицинской помощи может быть не оценено должным образом. Так, по официальным данным, в мире регистрируются единичные случаи внутрибольничного инфицирования ВГС, в структуре ИСМП гемоконтактные вирусные гепатиты составляют от 0,3-1,5% до 6,0-7,0% [40]. Вопрос профилактики внутрибольничного инфицирования ВГС в настоящее время рассматривается как составляющая часть проблемы безопасности пациентов и персонала, а также качества оказания медицинской помощи и ставит новые задачи перед здравоохранением. Согласно позиции ВОЗ, в настоящее время ни один тип учреждения здравоохранения ни в одной стране мира не может претендовать на то, чтобы быть свободным от риска возникновения ИСМП.

Не менее актуальным является изучение распространённости ГС в группе доноров крови. Следует отметить, что первичные доноры крови рассматриваются как контингент повышенного риска передачи ВГС. Встречаемость маркеров инфицирования ВГС в данной группе в 5–10 раз превышает аналогичные показатели у активных доноров (сдающих кровь 5–6 раз в год) и составляет 0,8%, в то время как среди «утверждённых» или повторных доноров частота обнаружения маркеров составляет 0,04%. По данным Р.Ф. Аюповой, превалентность анти-ВГС среди первичных доноров в РФ составляет 1,1%, повторных – 0,21%, что на 84,8% ниже, чем среди первичных доноров [2].

Частота обнаружения РНК ВГС у первичных доноров составляет 0,2%, повторных — 0,03% [50]. Для РФ, контроль безопасности донорской крови представляется особенно важным, так как распространенность ГС-инфекции среди доноров в значительной степени подвержена колебаниям от региона к региону. Несмотря на это, по данным ВОЗ, в ряде развивающихся стран не проводится рутинный скрининг донорской крови на гемоконтактные инфекции [136]. Распространённость анти-ВГС среди доноров крови в странах Европы по данным систематического обзора варьирует от 0,0% (Исландия) до 2,17% (Латвия) [186]. Отмечается высокая превалентность инфекции среди доноров в странах Восточной (Румыния, Литва, Латвия) и Южной Европы (Италия), что во многом определяется разной частотой встречаемости изучаемой инфекции среди совокупного населения [108].

Чрезвычайное генетическое разнообразие ВГС является основным препятствием для разработки вакцины [168]. Тем не менее, спонтанный клиренс ВГС предполагает, что ХГС можно предотвратить, если вакцинация вызовет надежный, эффективный иммунный ответ. В литературе описаны различные стратегии индукции гуморального и/или клеточного иммунитета [110; 193; 198], основанные на вирусных векторах, которые экспрессируют различные антигены HCV [107; 174], ДНК-вакцинацию [117], вакцинацию рекомбинантными белками E2 и E1E2 [99; 171; 190], вирусоподобными частицами ВГС [181; 185] и самоорганизующимися наночастицами [156]. Тем не менее, в настоящее время только три вакцинных кандидата были доведены до стадии доклинических и клинических испытаний на людях [105].

Данные исследований, проведённых на людях и шимпанзе, указывают, что как В-клеточный, так и Т-клеточный иммунитет, связаны с выздоровлением от ГС. Результаты клинических испытаний показали необходимость разработки антигенов, полученных из E1 и E2 мембранных гликопротеинов, с целью индукции перекрестного ответа nAbs против ВГС. Несмотря на генотиповое разнообразие ВГС, антитела широкого нейтрализующего действия (bnAbs)

распознают относительно консервативные регионы в мембранных гликопротеинах оболочки ВГС и эффективны против разных генетических вариантов изолятов ВГС. Молекулярное понимание ответов nAbs против ВГС является обязательным для целенаправленной инженерии и рационального дизайна кандидатной вакцины. Более того, индукция иммунного ответа против ВГС требует максимизации выработки Т-клеток и bnAbs, что в случае относительно слабоиммуногенных антигенов ВГС диктует необходимость в мощных адъювантах и механизмах доставки. Высоко эффективная вакцина остается критически важным инструментом для глобальной борьбы с ВГС.

1.3.1 Методы исследования в диагностике вирусного гепатита С

Как и при других инфекционных заболеваниях с полиморфной клинической картиной, ключевую роль в решении различных аспектов проблемы ГС играют методы обнаружения специфических маркеров инфекции. Центральное место в системе диагностики ГС занимает решение двух основных задач, связанных с определением этиологии заболевания и максимально полным выявлением случаев бессимптомного носительства вируса.

Лабораторная диагностика ГС основана на определении специфических маркеров инфекции иммунохимическими и молекулярно-генетическими методами: анти-ВГС классов IgM и IgG; анти-ВГС к структурным (core) и неструктурным белкам вируса (NS3, NS4, NS5); определение авидности анти-ВГС, обнаружение core-Ag ВГС и детекция РНК ВГС, определение генотиповой принадлежности вируса.

Наиболее широко используемые тест-системы для детекции анти-ВГС относятся к системам иммуноферментного анализа (ИФА) третьего поколения и детектируют антитела, которые связываются с рекомбинантными антигенами, полученными из четырех регионов ВГС: core, NS3, NS 4 и NS5. Помимо ИФА-диагностики также используется иммунолюминесцентный анализ (в широкой

практике не используется) и иммунохроматографический метод (для экспресс-диагностики) [49].

Серологические тесты, используемые для первичной диагностики ГС-инфекции основаны на обнаружении анти-ВГС и обладают достаточно высокой чувствительностью, специфичностью и простотой использования, однако не позволяют дифференцировать случаи перенесенной и активной инфекции. Считается, что первыми, на 60–70 день после инфицирования ВГС, детектируются антитела, кодированные core и NS5–регионами РНК ВГС. Результаты тестирования образцов крови на наличие IgM анти-ВГС пациентов с ОГС и ХГС показывают их частое выявление в обеих группах (50,0–93,0% и 50,0–70,0% соответственно). Таким образом, обнаруженные анти-ВГС IgM не могут служить маркером для дифференцирования острой инфекции от хронической [25].

С целью разграничения острого и хронического ГС может использоваться ИФА анализ, определяющий avidность антител. Выявление в испытуемой сыворотке крови анти-ВГС с индексом avidности ниже 50,0% указывает на острую инфекцию, показатель более 50,0% - хроническую. При этом индекс avidности более 90,0% указывает на то, что инфекционный процесс длится не менее 10 месяцев. В исследованиях было продемонстрировано, что при одновременной циркуляции анти-ВГС классов IgM и IgG последние являются низкоавидными [30; 35].

Остро стоит вопрос интерпретирования ложноположительных результатов при диагностике ГС. Такие результаты могут быть связаны с неспецифическим взаимодействием компонентов крови и используемой тест-системы: перекрестными реакциями с белками других микроорганизмов (молекулярная мимикрия, кросс-реактивность), реакциями с аутоантигенами человека, предшествующей вакцинацией, а также ошибками на преаналитическом этапе лабораторной диагностики [58; 76; 86]. Наибольшая частота ложноположительных результатов наблюдается среди пациентов с

онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, лиц с ВИЧ-инфекцией, цитомегаловирусной и герпесвирусной инфекциями, инфицированных шистосомами и имеющих специфические антитела, а также среди лиц после иммунизации противогриппозной вакциной. Примечательно, что по данным исследователей, вероятность получения ложноположительных результатов выше при проведении тестирования в популяциях с очень низкой распространенностью ВГС, что делает нецелесообразным проведение сплошного тестирования населения на маркеры инфекции [102; 169].

Для разграничения ложнопозитивных образцов и образцов, действительно содержащих антитела к ВГС, используются подтверждающие тесты, определяющие антитела против конкретных белков, кодированных различными зонами РНК ВГС.

«Золотым» стандартом лабораторной диагностики ВГС является метод ПЦР, позволяющий выявлять РНК ВГС, практически исключая возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. РНК ВГС обнаруживается в плазме крови к 10 дню инфицирования и является первым диагностируемым маркером ОГС, что позволяет определить инфицирование до появления специфических антител, т.е. на этапе «серологического окна» или до сероконверсии [146]. Для оценки концентрации РНК ВГС применяют количественный вариант ПЦР.

В качестве альтернативы ПЦР методу используется тест на антиген ВГС (core-Ag) [45; 132; 144]. Каждый из этих маркеров ВГС имеет свои достоинства и недостатки. Core-Ag детектируется в крови через несколько дней после появления РНК ВГС, что может быть связано с относительно меньшей чувствительностью актуальных диагностических наборов.

На данный момент применяются различные алгоритмы лабораторной диагностики гепатита С. Стандартный подход, рекомендуемый Европейской (EASL), Американской (AASLD) и Азиатско-тихоокеанской (APASL) ассоциациями по изучению печени, основан на двухэтапной диагностике ГС-

инфекции с первичным тестированием на анти-ВГС и, в случае позитивного результата, последующим подтверждающим ПЦР-исследованием на наличие РНК ВГС (Рисунок 5). Альтернативным вариантом для подтверждения активной ГС-инфекции, и как доступное и перспективное направление в диагностике репликативной активности вируса, ВОЗ и EASL рассматривают определение core-антигена ВГС. Для дальнейшей диагностики стадии фиброза или ЦП у лиц с положительным результатом на анти-ВГС часто используются различные неинвазивные тесты, которые имеют меньший риск вреда, чем биопсия печени.



Рисунок 5 — Алгоритм лабораторного обследования на гепатит С-инфекцию

Активно обсуждаются различные алгоритмы тестирования донорской крови и схемы отбора доноров для снижения риска инфицирования реципиентов: так, например, в результате сочетания скрининга доноров на ВГС современным иммуноанализом ID-NAT, риск перинатальной передачи ВГС сокращается до предельно малых уровней [37,50]. Широко обсуждается организация и внедрение в практику рефлексного тестирования, которое подразумевает под собой подход с

последовательным исследованием выявленных серопозитивных на анти-ВГС проб на наличие молекулярно-генетических маркеров (РНК ВГС, генотип) в рамках одного забора крови. По данным литературы, такой подход повышает повторную обращаемость за медицинской помощью и, соответственно, в условиях доступности противовирусной терапии, увеличивает число лиц, прошедших курс и излечившихся. Дополнительно отмечается снижение экономического бремени лабораторной диагностики [104; 175; 206].

В то время как в мировое научное сообщество сосредоточило свое внимание на разработке и расширении доступа к противовирусным препаратам прямого действия, относительно меньше внимания уделялось обеспечению точных и доступных диагностических инструментов. Имеющиеся на данный момент экспресс-диагностические тесты или «point-of-care rapid diagnostic tests» (POC-RDTs), анализ образца «сухого пятна» крови и самотестирование на ГС инфекцию продемонстрировали свою диагностическую ценность в реальных клинических условиях, в ходе массовых кампаний по скринингу заболевания и эффективно применяются в популяциях высокого риска заражения ВГС в развитых странах, а также в некоторых странах с уровнем дохода ниже среднего для выявления миллионов не диагностированных инфицированных ВГС людей [120].

В 2021 г. ВОЗ рекомендовала внедрить самотестирование на ВГС для расширения доступа к диагностике и в 2024 г. провела перекалфикацию экспресс-теста "OraQuick HCV self-test" для использования неспециалистами в целях самодиагностики, что в перспективе позволит расширить охват диагностикой и лечением ГС².

Наличие современных методов тестирования, таких как высокочувствительные ИФА и молекулярно-генетические методы в сочетании с глубоким пониманием их возможностей и ограничений, создаёт широкие перспективы для проведения как фундаментальных, так и прикладных

² URL: <https://www.who.int/ru/news/item/10-07-2024-who-prequalifies-the-first-self-test-for-hepatitis-c-virus>

исследований в области ГС. Эти методы позволяют не только точно диагностировать инфекцию, но и изучать её эпидемиологические, вирусологические и иммунологические аспекты, что способствует разработке новых стратегий профилактики и лечения. Организация доступа к быстрой и простой диагностике ВГС имеет решающее значение в достижении элиминации ВГС и должна быть приоритетным направлением общественного здравоохранения.

1.3.2 Характеристика эпидемического процесса гепатита С в мире

Изучение особенностей распространённости маркеров инфицирования ВГС среди населения мира остаётся одной из ключевых проблем глобального здравоохранения. Исследования, проведенные в 1990 г. и 2005 г., демонстрировали увеличение числа лиц с анти-ВГС в мире с 122 млн. (Р: 2,3%, 95% UI: 2,1%–2,5%) до 184 млн. (Р: 2,8%, 95% UI: 2,6%-3,1) [126]. Однако к 2015 году, согласно данным, охватившим 110 стран (92% населения мира), число инфицированных сократилось до 71 млн человек, что составляет 1,0% (95% UI: 0,8%–1,1%) населения Земли. При этом 80% всех случаев инфицирования приходилось на 30 стран, включая Китай, Пакистан, Индию, США и Россию [128]. Изучение особенностей динамических изменений превалентности маркеров ГС-инфекции в мире позволило определить общую тенденцию к снижению показателя с 2007 г., однако в разных регионах наблюдаются значительные различия в темпах. В ряде стран рост заболеваемости с 2007 г. составил 10,0% и более за счет миграции инфицированных людей из эндемичных по ГС стран (Катар и ОАЭ), роста доли ятрогенного пути передачи (Азербайджан, Индия, Ирак, Сирия и Узбекистан), а также увеличения распространённости инфекции среди потребителей ПАВ инъекционным путём (Иран, Россия и Латвия). В большинстве других стран уровень смертности от причин, связанных с ГС, был выше, чем регистрируемая заболеваемость, что привело к снижению распространённости инфекции в популяции.

По результатам другого исследования, выполненного в 2020 г., глобальная превалентность ВГС составила 1,8% [95% ДИ: 1,4–2,3%), в работе отмечалась значительная географическая неравномерность поражённости населения (Рисунок 6) [124].

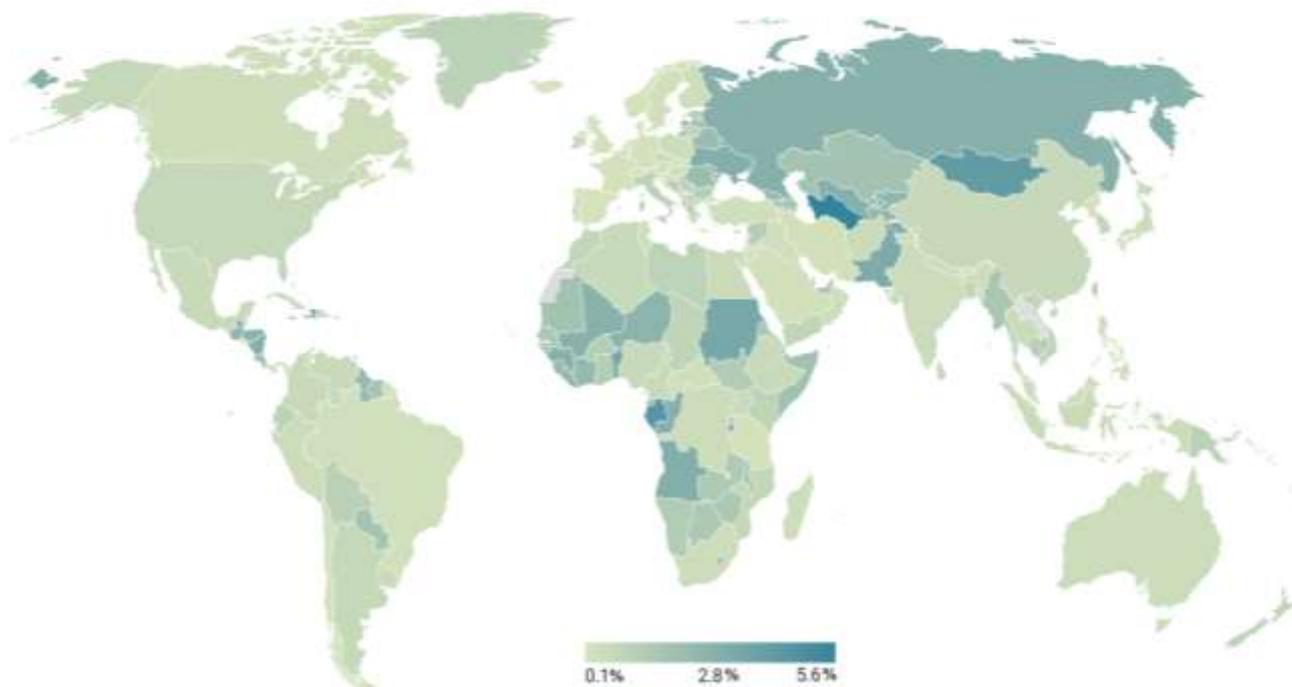


Рисунок 6 — Распространённость ВГС в мире, %

Адаптировано по данным <https://vizhub.healthdata.org> (2019 год) и <https://cdafound.org> (2020 год)

Распространённость ВГС в странах Африки составляла 1,7%, варьируя от 4,5% в Центральном (Габон) и 3,6% в Западном (Бенин) до 0,5% в Южном регионах (ЮАР). На территории стран Северной Африки, Западной Азии и западных стран южной Азии маркеры инфицирования ВГС детектируются в 0,9%. По данным литературы, частота обнаружения анти-ВГС в Египте составляла 0,5% в 2020 г., Йемене — 0,9%, в то время как в ОАЭ и Пакистане — 1,6 и 3,3% соответственно. Примечательно, что из 9,5 млн. человек, начавших противовирусную терапию прямого действия в период с 2015 г. по 2019 г., более половины находились в Египте (3,5 млн.) и Пакистане (1,1 млн.). Относительно

высокие показатели распространённости ГС-инфекции на территории постсоветского пространства — Грузии (2,6%) и Армении (2,3%).

Следует отметить эффективность программы по элиминации ВГ в Египте, в рамках которой в 2014–2022 гг. было обследовано более 60 млн. человек и более 4 млн. получили лечение, что позволило стать Египту первой страной в мире, достигшей целей Стратегии ВОЗ: показатель заболеваемости ГС снизился с $300,0^0/0000$ до $9,0^0/0000$, а распространённость маркеров инфицирования ВГС сократилась с 10,0% до 0,38% в 2014 г. и 2022 г., соответственно. Благодаря проведённым мероприятиям было предотвращено появление 3,5 млн. новых случаев инфицирования ВГС, 1,4 млн. смертельных случаев, которые могли бы принести 62 млрд. долларов экономического ущерба [115; 131; 191].

Распространённость ВГС в странах Восточной Азии, составляла 1,3%, варьируя между высокими показателями в Монголии (4,2%) и низкими в Южной Корее (0,17%) и Японии (0,5%). Превалентность ВГС среди населения Китая составляла 0,9%, и варьировала от 0,3% до 6,5% с характерной географической неравномерностью выраженной в относительно низких показателях на востоке и юге Китая [182].

По официальным данным, в Австралии и Новой Зеландии с начала 2000–х годов регистрируется снижение показателя заболеваемости ВГС. Наибольшему риску заражения ВГС подвержены коренные австралийцы, неработающие и лица, содержащиеся в учреждениях пенитенциарной системы. Распространённость маркеров ВГС в среднем составляла около 0,5%, при этом в 2015 г. было зарегистрировано около 230 тыс. случаев ВГС, 75% из которых уже были диагностированы.

На территории части стран Восточной Европы (Россия, Украина, Беларусь Молдова, Румыния) распространённость ГС-инфекции в среднем составляла 2,6%, при этом на территории Венгрии, Польши, Чешской и Словацкой республиках аналогичный показатель в разы ниже (0,3%). Отмечается невысокий

охват терапией ППВТ в данном регионе (<1,0% от лиц с маркерами активной ГС-инфекции).

В странах Северной (0,6%), Западной (0,4%) и Южной (0,7%) Европы эпидемиологическая ситуация по ГС характеризуется как более благоприятная по сравнению с другими регионами. Особенно низкие показатели распространённости маркеров инфицирования ВГС наблюдаются в развитых странах Европы, таких как Нидерланды (0,08%), Испания (0,12%), Дания (0,12%) и Норвегия (0,13%). Согласно официальным данным, в этих странах выявлено более 80,0% лиц с ГС-инфекцией, что свидетельствует об эффективности систем диагностики и эпидемиологического контроля [209].

В странах Южной Америки распространённость ВГС практически одинакова и невысока (Бразилия (0,3%), Чили (0,2%), Перу (0,5%)), в то время как страны Центральной Америки отличаются значительным разбросом показателей (от 0,3% в Панаме до 2,3% в Коста-Рике). Частота обнаружения маркеров ВГС среди населения стран Карибского бассейна, была спрогнозирована из-за отсутствия серологических исследований и, в среднем, составила 1,5%. Стоит отметить, что в середине 1980–х годов в странах Латинской Америке произошёл рост заболеваемости ГС-инфекцией, связанная с началом диагностики ВИЧ и развитием практики платного донорства. В большинстве стран данного региона, включая Мексику, смертность от ВГС находится на высоком уровне из-за отсутствия доступа к современной ППВТ.

Противоположная ситуация наблюдается в странах Северной Америки. Распространённость ВГС составляет менее 1,0%, а часть территорий уже достигло целевых показателей программы ВОЗ.

Согласно данным ВОЗ в 2022 г. 242 тыс. смертей в мире были связаны с цирротическими изменениями печени и ГЦК, которые развились в результате инфицирования ВГС. Установлено, что каждый год задержка в разработке эффективных программ по диагностике и лечению ГС может привести к дополнительным 44,8 тыс. случаям рака печени и 72,3 тыс. случаям смерти,

связанным с инфицированием ВГС, во всем мире к 2030 г. [97; 159]. По результатам обширного систематического обзора, в котором представлены данные о 1,4 млн. пациентов с ЦП из 86 стран, в совокупности составляющих 87,0% населения мира, показатели распространенности парентеральных ВГ (ПВГ) среди пациентов с ЦП значительно варьировали в зависимости от региона. Так, в странах европейского (27,0%) и американского (32,0%) регионов, северных регионов Африки (83,0%) распространённость ГС-инфекции среди больных ЦП выше, чем среди стран западно-тихоокеанского региона (13,0%), некоторых стран Азии (7,0–19,0%). Глобальная распространенность ГС среди пациентов с ЦП составляет около 28,5%, среди пациентов с ГЦК – 20,0% [210]. В 2017 г. стандартизированная по возрасту распространенность ВГС-ассоциированного компенсированного ЦП составила $341,1^{0}/_{0000}$ [95% ДИ: 314,1–368,7⁰/₀₀₀₀], декомпенсированного ЦП - до $32,5^{0}/_{0000}$ [95% ДИ: 30,6–34,5⁰/₀₀₀₀]. По результатам глобальной оценки, на долю восточной Азии приходится до 54,0% новых случаев рака печени, 35,0% случаев декомпенсированного ЦП и 15,0% смертей от ЦП. Несмотря на то, что распространенность ГС в европейских странах постепенно снижается, прогнозируется рост числа осложнений, ассоциированных с выраженными стадиями ЦП и ГЦК. Рабочая группа по профилактике заболеваний в США (USPSTF) рекомендует проводить скрининг на маркеры инфицирования ВГС не менее одного раза в жизни всем людям в возрасте 18 лет и старше, за исключением тех случаев, когда распространенность ГС-инфекции в популяции составляет менее 0,1% [165; 205]. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени и Американское общество инфекционных болезней (AASLD-IDSA) рекомендуют однократное рутинное обследование на ВГС для всех лиц 18 лет и старше и однократное тестирование всех лиц моложе 18 лет с повышенным риском заражения ВГС, периодическое тестирование лиц с повышенным риском заражения ВГС и ежегодное тестирование на ВГС всех потребителей инъекционных ПАВ и ВИЧ-инфицированных мужчин, имеющих незащищенный секс с мужчинами [161].

Существует три основных стратегии выявления ГС-инфекции у населения [66]:

- 1) тестирование групп высокого риска (практикуется повсеместно);
- 2) тестирование в определённых возрастных группах, в которых, согласно актуальным сероэпидемиологическим исследованиям на территории, зарегистрирована наибольшая распространённость инфекции (США, Канада, Япония и Италия);
- 3) массовый скрининг населения (Китай (Тайвань), Египет, Пакистан).

Согласно СанПиН 3.3686–21 в России утверждён перечень контингентов, подлежащих обязательному медицинскому обследованию на маркеры ГС (анти-ВГС и РНК ВГС): беременные и роженицы, реципиенты и доноры крови и её компонентов, персонал медицинских организаций, пациенты, обратившиеся за медицинской помощью, лица с патологией печени, контактные лица в очагах ГС, лица из различных групп риска и ряд других.

К 2022 г. в большинстве стран разработаны национальные стратегии и/или ведется работа с группами повышенного риска по профилактике новых случаев инфицирования ВГС, что привело к снижению заболеваемости ГС и смертности, связанной с заболеваниями печени ГС-вирусной этиологии. Помимо частичного отсутствия эпидемиологических данных в Европе, в некоторых странах не разработаны национальные политики и руководства по лечению, профилактике и снижению бремени ГС-инфекции. В ряде стран приоритетным направлением является разработка и финансирование скрининговых исследований с целью более полного выявления лиц с маркерами ГС, как среди групп риска, так среди и совокупного населения. Так, например, страны с относительно низкими показателями заболеваемости ГС (Германия, Нидерланды и Австрия) с трудом достигают целей стратегии из-за изначально низкой эндемичности инфекции [147; 192].

Несмотря на то, что эффективность прямой противовирусной терапии (ППВТ) достаточно высока, показатели охвата лечением не увеличились

настолько, на сколько это необходимо: в мировом масштабе 67,0% стран «отстают» от плана ВОЗ как минимум на 20 лет, а ряд европейских стран не представили достаточные данные, позволяющие сделать вывод о распространённости ГС-инфекции среди населения. Комиссия Европейского Союза предложила расширить юридический мандат Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) для усиления мониторинга за эпидемией ГС, улучшения отчетности и заполнения информационных пробелов о проблеме по всей Европе. Для этого разработаны и внедрены проекты HA-REACT Joint Action и HerCare Europe, которые также касаются проблем ликвидации ВИЧ, туберкулёза и других ВГ [157].

В силу сложности и высокой стоимости реализации национальных стратегий, ряд исследований находят более прагматичным подход с постепенным достижением целей элиминации путем ликвидации ВГС в отдельных группах населения, или так называемой микроэлиминации. Программы микроэлиминации направлены на работу с группами повышенного риска инфицирования ВГС, такими как мигранты, люди с ВИЧ-инфекцией, MSM, потребители ПАВ инъекционным путём, пациенты с психическими расстройствами, заключенные или пациенты с гемофилией [133; 143; 148; 177; 188; 201]. По данным литературы, такие программы являются достаточно успешными и позволяют определить проблемные моменты на различных этапах программы, оценить приверженность к лечению и его доступность в регионе.

Следует подчеркнуть, что высокие абсолютные показатели распространённости маркеров инфицирования ВГС не всегда отражают высокую эпидемиологическую значимость инфекции для конкретной страны, так как могут быть связаны с различающейся численностью населения. Широкий разброс в показателях может объясняться рядом факторов, включая особенности лабораторной диагностики и системы учёта заболеваний, различия в чувствительности и специфичности тест-систем разных поколений, а также

методологических подходов к организации сероэпидемиологических исследований.

Согласно основным стратегиям выявления ВГС среди населения, тестирование может проводиться среди групп высокого риска, в зависимости от года рождения (США, Канада, Япония и Италия), либо быть организовано в виде массового скрининга (Тайвань, Египет, Пакистан). Использование различных скрининговых стратегий определяет эффективность выявления и дальнейшего лечения лиц с ГС-инфекцией. По данным моделированного исследования, только 21,4–22,7% лиц, живущих с хроническим ВГ, были диагностированы и знают о своем статусе [129]. Например, к 2016 г. были диагностированы 5,0% людей, живущих с ХГС в Африканском регионе, около 36,7% в Европе, 36,0% в Северной и Южной Америке, 21,0% в Западно-Тихоокеанском регионе, 17,0% в Восточно-Казахстанском регионе, Тихоокеанском регионе, 17,0% в Восточном Средиземноморье регионе, и 9,0% в Юго-Восточной Азии. На примере Европейских стран демонстрируются внутрирегиональные различия: доля диагностированных случаев ГС на Мальте (91,7%), Швеции (84,6%) и Финляндии (77,4%) резко контрастирует с низкими показателями диагностики на территориях Кипра (10,0%) и Словакии (9,4%) [124].

Отсутствие достаточной осведомленности населения и знаний среди медицинских работников способствуют низкому уровню диагностики и воспринимаемому бремени болезни, что, в свою очередь, приводит к недостаточной эффективности проводимых мероприятий по профилактике распространения ГС-инфекции.

Эпидемиологические особенности превалентности ГС на различных территориях позволяют выделить три варианта распространения инфекции в зависимости от возраста пациентов [47; 125; 209]:

- 1) высокая распространенность среди людей трудоспособного возраста (30–49 лет) (Финляндия, Ирландия, Люксембург, Норвегия, Польша, Россия и Словакия);

2) высокая распространенность среди пожилых людей старше 60 лет (Италия, Япония);

3) высокая распространенность инфекции во всех возрастных группах (Египет).

Первая группа, вероятно, связана с высокой распространённостью потребления инъекционных наркотиков, остальные две — с оказанием медицинской помощи и переливанием крови. В настоящее время сохраняется риск инфицирования в условиях медицинских организациях, например, при использовании нестерильных инструментов и оборудования. Новые случаи заражения преимущественно происходят в результате употребления инъекционных ПАВ, получением услуг в маникюрных, парикмахерских и тату-салонах, создании проколов (пирсинг) при использовании инструментов без предварительной дезинфекционной обработки или стерилизации.

1.3.3 Генотиповые особенности, распространённость различных генотипов вируса гепатита С в мире

Определение генотипа/субтипа ВГС имеет важное значение не только для научных исследований, но и для решения практических задач, таких как выбор оптимальной схемы лечения и прогнозирование его эффективности. Молекулярно-эпидемиологические исследования геновариантов ВГС выявили значительные географические различия в их распространении, что подчеркивает важность учета региональных особенностей при разработке стратегий диагностики и лечения (Рисунок 7).

Геноваринаты ВГС, относящиеся к 1 типу, имеют глобальное распространение, включая развитые регионы, такие как Северная Америка и Европа. В европейских странах доминирует субтип 1b (Германия — 30,6%, Испания — 30,6%, Австрия — 39,4%, Италия — 37,4%) и субтип 1a (Германия — 35,9%, Италия — 21,8%, Испания — 23,1%) [172]. Частота выявления субтипов 1a

(«американский генотип») и 1b в США в среднем составляет 46,2% и 26,3% соответственно [125].

Генотип 2 ВГС имеет высокую распространенность в Центральной (ЮАР — 8,6%) и Западной Африке (Эфиопия — 47,1%), а также в некоторых сипанах Западной Азии. Субтипы 2a и 2b в мире имеют более ограниченное распространение, но часто выявляются в странах Северной Америки (США — 15,4%, Канада — 10,7%), а субтип 2c представлен в Италии (2,6%).

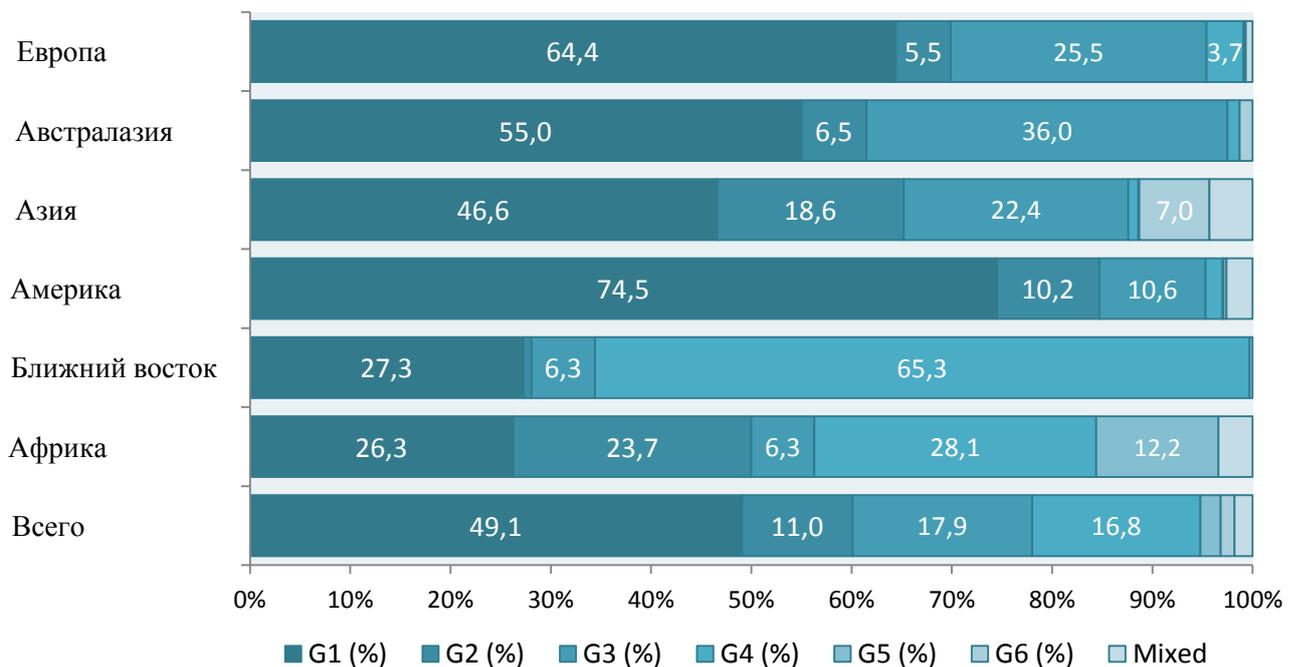


Рисунок 7 — Распространённость генотипов ВГС в мире (Gower E. et al., 2016)

[125]

Генотип 3 ВГС циркулирует преимущественно на территории юго-западной Азии (Кувейт — 54,2%, Ливанская Республика — 45,8%, Сирия — 59,0%) и в Индийском субконтиненте, также распространен в северной (Великобритания — 43,8%) и восточной Европе (Словения — 37,8%, Республика Беларусь — 38,5%) и Австралии (до 30%). Широкое распространение субтипа ВГС 3a в Таиланде (38,5% в генотиповой структуре) относится к середине 1970-х – началу 1980-х годов [166].

Генотип 4 ВГС широко распространён в странах Средней Азии, Северной и Центральной Африки. Считается, что этот генотип возник в Центральной Африке, а начиная с 1850 года его различные линии, включая субтип 4а, были завезены в Северную Африку. Распространение генотипа 4 также могло быть связано с миграцией населения во время Второй мировой войны. Согласно литературным данным, среди доноров крови в Египте генотип 4 выявляется в 30,0–40,0% случаев от общего числа инфицированных ВГС.

Генотип 5 часто выявляется среди лиц с ХГС в Южно-Африканской Республике, а генотип 6 идентифицирован в странах Юго-Восточной Азии. Распространенность генотипов 4 и 5 увеличилась в связи с эмиграцией из стран Ближнего Востока и Африки, для данных генотипов характерно распространение в популяции потребителей инъекционных ПАВ. Во Вьетнаме существует несколько линий генотипа ВГС 6: 6а, 6е, 6h, 6к, 6l, 6о, 6р. Рост популяции ВГС-инфицированных наблюдался с 1955 по 1963 гг. и до 1984 г., что практически соответствовало периоду войны во Вьетнаме [203].

Генотипы ВГС 7 и 8 являются эндемичными для конкретных географических точек. Геновариант 7а был выявлен в 2006 г. у пациента из Демократической Республики Конго [119]. Впоследствии у другого пациента из того же региона был выявлен субтип 7b. В 2016 г. у 4 эпидемиологически несвязанных между собой пациентов из Индии был идентифицирован 8 генотип ВГС [153].

По данным исследований, проведенных в Европе, распределение генотипов сильно зависело от возраста пациентов, причем во всех регионах оно имело общие черты. Генотип 1b ассоциировался с рождением не позднее 1958 г., а генотип 2 - до 1954 г. Доля ГС, вызванного генотипом 3, значительно выше среди лиц, родившихся до 1964 г. Генотип 4 чаще выявлялся у серопозитивных на анти-ВГС людей рожденных в 1962–1974 гг. [172]. Установлено, что внутрибольничное инфицирование значительно чаще регистрировалось среди женщин и пожилых пациентов рожденных в период 1900–1954 гг.; употребление

инъекционных ПАВ и половой путь передачи характерны для пациентов мужского пола среднего возраста (1964–1974 гг. и 1974–1980 гг. рождения соответственно), а заражение через татуировку / пирсинг регистрировалось значительно чаще у молодых мужчин, родившихся после 1980 г.

В исследовании также установлены закономерности в определении факторов риска инфицирования ВГС и генотиповой принадлежности ВГС. Так, среди лиц, инфицированных при проведении медицинских манипуляций, преобладал субтип 1b и реже — субтип 1a, 3 и 4 генотипы. Употребление инъекционных ПАВ достоверно коррелировало с более высокой распространенностью геновариантов 1a, 3 и 4, в то время как субтип 1b и генотип 2 были более редкими. При половом пути передачи среди MSM превалировали субтип 1a (57,0%) и генотип 4 (29,6%), в то время как субтип 1b и генотип 3 детектировался в единичных случаях.

1.3.4 Характеристика эпидемического процесса гепатита С в России

На парламентских слушаниях «О государственной политике по предупреждению распространения в РФ заболеваемости инфекционным гепатитом», проведенных Государственной Думой Федерального Собрания РФ в 2001 г., ситуация по ПВГ В и С была определена как чрезвычайная, а в 2004 г. данным инфекциям был присвоен статус социально-обусловленных.

В 2021 г. в послании Федеральному Собранию президент РФ подчеркнул приоритетность решения проблемы ГС-инфекции. В 2022 г. Правительством РФ утверждён план мероприятий по борьбе с ХГС на территории страны до 2030 г., в рамках которого предусмотрено совершенствование системы выявления, регистрации и учёта всех случаев ГС, создан регистр больных ВГ, организованы масштабные мероприятия по закупке противовирусных лекарственных препаратов за счёт средств федерального бюджета для обеспечения лечения лиц с диагнозом ХГС в амбулаторных условиях [60; 61]. Эти меры являются важным шагом в борьбе с ГС, однако их реализация требует значительных финансовых

ресурсов: суммарное экономическое бремя ГС-инфекции в РФ в 2023 г. оценивалось в 65,9 млрд. рублей, объем прямых медицинских затрат, связанных с ХГС составлял 16,5 млрд. рублей [21].

В РФ отмечена благоприятная динамика, характеризующаяся снижением заболеваемости ОГС более чем в 21,0 раз (с 21,1⁰/₀₀₀₀ в 2000 г. до 1,0⁰/₀₀₀₀ в 2023 г.) и тенденцией к стабилизации. Наряду со снижением заболеваемости ОГС, показатель заболеваемости впервые установленным ХГС в последние 10 лет находился в пределах от 31 до 39 случаев на 100 тыс. населения (Рисунок 8).

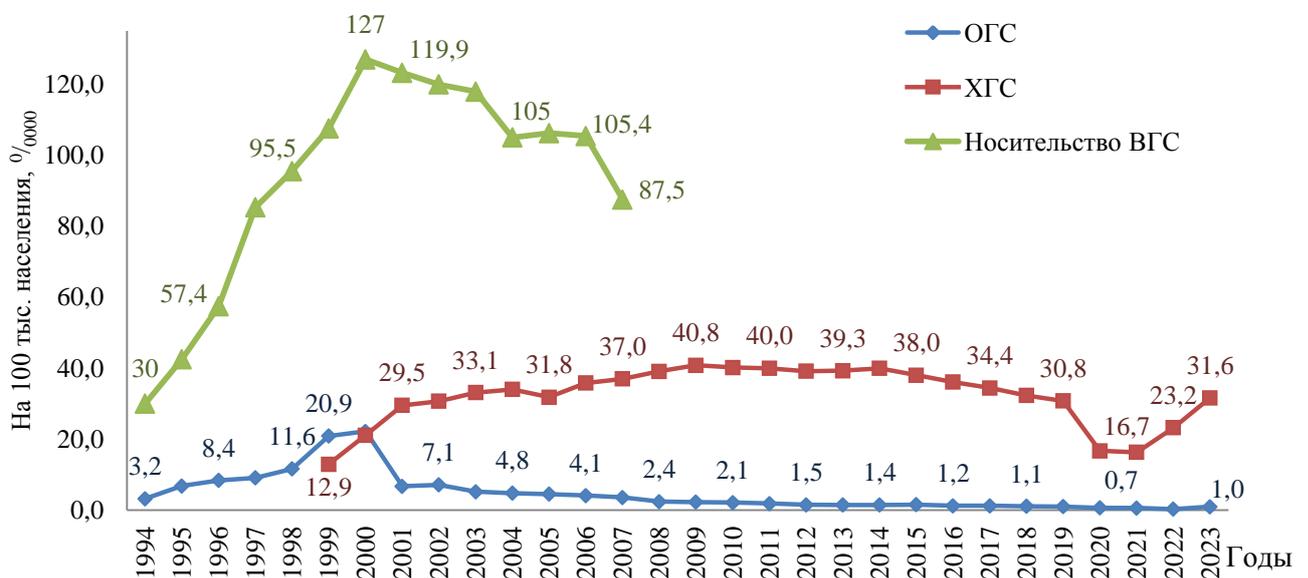


Рисунок 8 — Многолетняя динамика заболеваемости ОГС и ХГС, носительство ВГС в РФ в 1994–2023 гг., ⁰/₀₀₀₀

Следует отметить, что из-за особенностей регистрации ГС в стране, возможно, происходил недоучет случаев заболеваний. Так, прекращение регистрации носительства ВГС в 2008 г., не привело к тому, что показатели заболеваемости всеми регистрируемыми формами ГС в 2009 г. увеличилось. По оценочным данным, число пациентов с ХГС в России может составлять от 3,5 до 4,7 млн. человек [125; 149].

Анализ показателей заболеваемости ГС в РФ по федеральным округам (ФО) в 2010–2023 гг. выявил однонаправленную тенденцию к снижению показателя

заболеваемости ОГС и сохранение высокого показателя заболеваемости ХГС (Рисунок 9,10). Сохранение высокого уровня заболеваемости ХГС в настоящее время является следствием огромного числа инфицирования ВГС, которое имело место 20–25 лет назад и привело к развитию хронической инфекции, выявляемой в настоящее время [91].

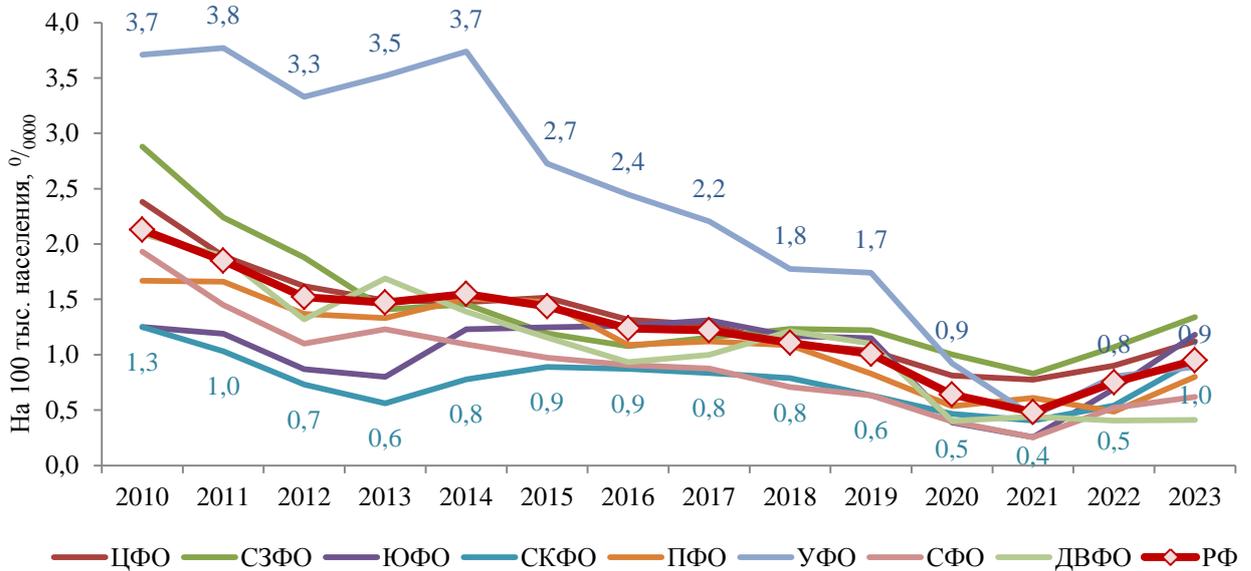


Рисунок 9 — Многолетняя динамика заболеваемости ОГС в ФО РФ
в 2010–2023 гг., ‰

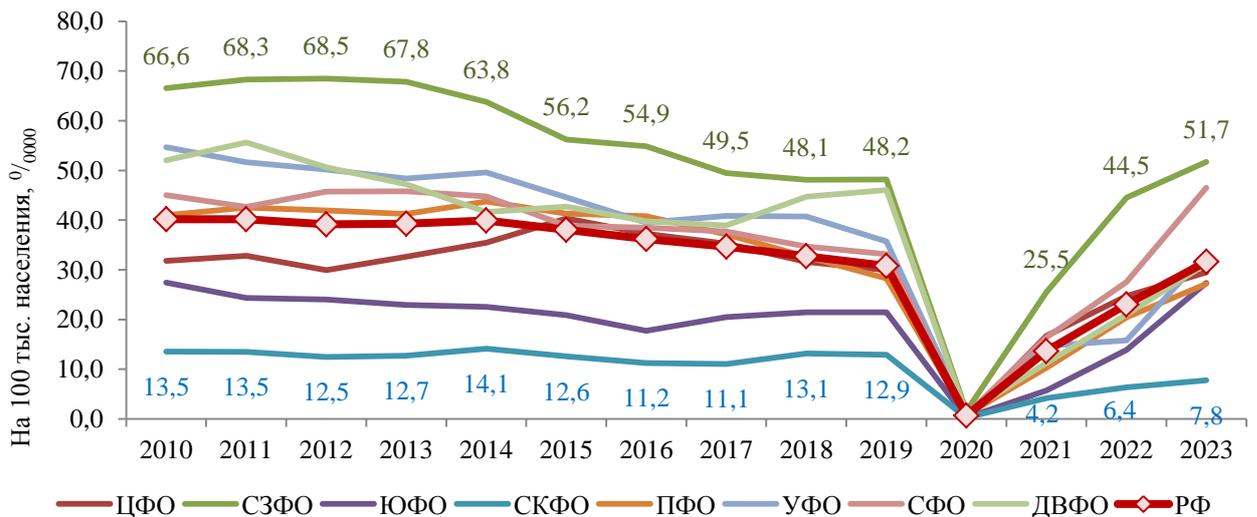


Рисунок 10 — Многолетняя динамика заболеваемости ХГС в ФО РФ
в 2010–2023 гг., ‰

В 2010–2023 гг. уровень заболеваемости ОГС выше аналогичного показателя среднего многолетнего уровня (СМУ) РФ ($1,24^0/0000$) отмечался в трёх ФО — Центральном ФО (ЦФО) ($1,34^0/0000$), Северо-Западном ФО (СЗФО) ($1,43^0/0000$) и Уральском ФО (УФО) ($2,9^0/0000$).

В 2010–2023 гг. уровень заболеваемости ХГС выше СМУ РФ ($31,44^0/0000$) в пяти ФО — СЗФО ($51,07^0/0000$), Дальне-Восточном ФО (ДВФО) ($37,42^0/0000$), УФО ($37,19^0/0000$), Сибирском ФО (СФО) ($35,54^0/0000$) и Приволжском ФО (ПФО) ($32,09^0/0000$), ниже — в Южном ФО (ЮФО) ($19,36^0/0000$) и Северо-Кавказском ФО (СКФО) ($10,45^0/0000$).

Отмечаются выраженные различия в заболеваемости ОГС в пределах одного ФО, например, в 2023 г. показатель в Республике Татарстан ПФО составил $1,25^0/0000$ против $0,26^0/0000$ в Республике Марий Эл. Аналогичные различия характерны и для показателей заболеваемости ХГС. Так в 2023 г. разница между максимальными и минимальными показателями заболеваемости ХГС составила 3,4 раза ($43,09^0/0000$ в Самарской области против $12,6^0/0000$ в Республике Марий Эл). Ситуация может быть следствием разных диагностических возможностей, доступности медицинской помощи, экономических особенностей.

В литературе имеются достаточно ограниченные данные о возрастной структуре заболеваемости населения. По данным федерального Референс-центра за ВГ (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва), в 2017 г. наиболее высокие показатели заболеваемости ОГС и ХГС регистрировались в возрастных группах 30–39 лет ($2,7^0/0000$ и $835,6^0/0000$, соответственно) и 40–49 лет ($1,7^0/0000$ и $725,6^0/0000$, соответственно), что отражает высокую поражённость ГС-инфекцией репродуктивного и трудоспособного населения страны. Несколько реже случаи ГС регистрировались среди населения 20–29 ($2,2^0/0000$ и $437,9^0/0000$, соответственно), 50–59 ($1,0^0/0000$ и $482,8^0/0000$, соответственно) и старше 60 лет ($0,4^0/0000$ и $288,6^0/0000$, соответственно). Среди детей до 17 лет населения показатель заболеваемости ХГС был значительно ниже, чем среди взрослого населения, и имел тенденцию к снижению с увеличением возраста: среди детей до

1 года ХГС регистрировался в $3,9^0/0000$, 1–2 года — $2,0^0/0000$, 3–6 лет — $1,0^0/0000$, 10–14 лет — $1,1^0/0000$. Среди подростков и молодых людей 15–19 лет распространённость ХГС составляла $70,3^0/0000$. Случаи ОГС регистрировались преимущественно среди детей до 1 года ($1,8^0/0000/68,0\%$ случаев) [11].

По данным литературы, частота обнаружения маркеров инфицирования ВГС в РФ среди лиц старше 19 лет для анти-ВГС составляла от 1,5% до 9,3%, РНК ВГС — от 0,8% до 4,2% (Рисунок 11) [51; 52; 63; 85; 92; 114].



Рисунок 11 — Частота обнаружения анти-ВГС в субъектах РФ

По данным ФБУЗ Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора в РФ, в 2010 г. диагноз острого или хронического ГС был подтверждён наличием анти-ВГС и РНК ВГС в 27,6% и 25,2% случаев, соответственно. В 2017 г. в Московской области 60,0% случаев ХГС были подтверждены наличием в сыворотке не только анамнестических анти-ВГС, но РНК ВГС [92]. В 2018–2020 гг. в субъектах Северо-Западного ФО диагноз ХГС был подтверждён в 74,9–80,6% случаев [18]. По данным федерального Референс-

центра за ВГ (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва), в 2019 г. в РФ диагноз ХГС был подтвержден в 61,0% случаев. Вероятно, что диагностика остальных регистрируемых форм ГС осуществлялась на основании выявления в сыворотке крови анти-ВГС и собранного эпидемиологического анамнеза, но без дополнительного исследования на наличие РНК ВГС [17].

Молекулярно-генетические исследования, посвящённые изучению генотиповой характеристики ВГС, проведённые в 1995–1998 гг. Д.К. Львовым с соавт. показали, что на территории России доминировал субтип 1b [29]. В генотиповой структуре ВГС, циркулирующего в регионах Северной Евразии его доля составляла до 64,7%, на Дальнем Востоке — 80,0–83,0%, а в Центрально-Черноземном и Волго-Вятском регионах России — 50,0–56,0%. Остальные субтипы ВГС встречались значительно реже. Доля субтипа 3a варьировала от 5,6% до 18,9%. Субтип 1a наиболее часто обнаруживали в Центральном, Северо-Западном, Волго-Вятском регионах — 11,2–21,9%, в то время как на территории Восточной Сибири, Центрально-Черноземного района и Урала выявлен в 5,0% случаев. Субтипы 2a и 2b детектировались с частотой 4,7% и 0,5% соответственно.

В 2002 г. в Санкт-Петербурге впервые в мире был выявлен природный межгенотипный рекомбинант ВГС 2k/1b с абсолютно новыми фенотипическими характеристиками [81]. Проведённые в начале 2000–х исследования показали, что в Санкт-Петербурге доля данного рекомбинанта в структуре ВГС популяции колебалась от 3,2 до 7,5% среди различных контингентов населения, что поставило его на третье место по частоте встречаемости среди других геновариантов на изучаемой территории [34; 59].

В 2010 г. на территории России также сохранялось доминирование субтипов 1b и 3a, которые составляли 52,8% и 36,3% в генотиповой структуре ВГС, соответственно. Реже выявлялся субтип 1a (2,1%) и генотип 2(8,1%) [15; 17].

В современный период на различных территориях России сохраняется доминирование субтипа 1b [1; 73; 74; 92]. По данным Регистра больных ВГ в

2018 г. доля субтипа 1b составила 50,4%, 3a — 30,3%. Менее распространёнными были генотип 2 (15,1%), и субтип 1a (3,9%). Доля рекомбинанта 2k/1b в общей структуре генотипов составила 0,12%. Таким образом, на территории РФ с 90-х годов прошлого века в популяции ГС инфицированных лиц сохраняется высокая распространённость субтипа 1b и увеличение доли субтипа 3a. Остальные генотипы встречаются крайне редко.

Результаты филогенетического анализа РНК ВГС позитивных проб с временной шкалой выявили некоторые закономерности распространения различных геновариантов вируса в РФ. Субтип 1b многократно занесён в Россию 55–65 лет назад из Японии и США, что объясняет его высокую распространённость, субтип 3a — из Индии, Пакистана, Японии и Европы (50–25 лет назад), субтип 2a был завезён из Японии около 40 лет назад, а субтип 1a — из Европы 35 лет назад [70].

В современный период, отмечается рост доли ГС в этиологической структуре ЦП и ГЦК, однако, данные о распространённости ВГС среди лиц с ЦП или ГЦК на территориях РФ достаточно ограничены. Доля ГС, согласно исследованию, проведённому А.И. Хасановым с соавт. на базе ГККГ им. Н.Н. Бурденко и 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого, в этиологической структуре ЦП в 1996–2005 гг. составляла 23,6%, уступая ЦП, ассоциированному с алкогольной зависимостью (45,2%) [77]. Авторы отмечают взаимосвязь между летальностью от ЦП, ассоциированных с ГС, и изменениями в эпидемиологической обстановке на тот момент (снижение распространённости наркомании, значительное сокращение числа носителей маркеров ВГС).

Согласно исследованию Богомолова П.О. с соавт, с 2011 г. отмечается рост обращаемости пациентов с патологией печени [82]. В 2012 г. на долю больных с ХГС приходилось 7,2%, в 2017 г. — 10,6%, зафиксировано увеличение доли больных с ХГС, обусловленным 3 генотипом, который по данным литературы, способствует более быстрому формированию ЦП в исходе инфекции: у 51,8% пациентов выраженный фиброз и ЦП диагностируется в возрасте 26–45 лет, в то

время как у пациентов с 1 генотипом — 46–65 лет [72; 75]. По данным исследования, проведенного на базе Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина в 2016 г., частота выявления маркеров ГС среди лиц с ГЦК составляла до 30% и в 87,7% случаев ГЦК сочеталась с ЦП, в изучаемой группе преобладали мужчины [6]. По результатам исследования, проведенного в республике Саха (Якутия), доля неблагоприятных исходов, связанных с ГС-инфекцией, составила 37,94% для ЦП и 41,8% для ГЦК [56].

Проведенное в 2019 г. в России многоцентровое исследование на территориях с различной и интенсивностью ЭП оценил средний показатель смертности от ОГС, ЦП и ГЦК, ассоциированных с инфицированием с ВГС, в Москве $8,8^0/0000$, в Калининградской области — $1,5^0/0000$, в Республике Саха (Якутия) — $6,4^0/0000$, в Республике Татарстан — $10,6^0/0000$. При этом бремя смертности, ассоциированное с ВГ, по результатам исследования, в значительной степени формировалось за счёт ГС-инфекции [54]. Авторы отмечают, что данные сопоставимы с аналогичными показателями смертности по Европейскому региону ($8,2^0/0000$). Единичные исследования были посвящены изучаемому показателю на территории Иркутска, Красноярска и Томска, где доля ГС в структуре летальных случаев от ЦП составляла 10,3% и 37,1% соответственно [8].

Помимо поражения печени, сопутствующими состояниями у пациентов с ЦП в исходе ХГС являлись ожирение (27,7% случаев), алкогольная болезнь печени (19,4%), сахарный диабет 2-го типа (10,5%), различные формы ишемической болезни печени (6,3%), артериальная гипертензия (4,7%) и др. [41; 82]. Однако в клинической практике установить связь коморбидной патологии с внепеченочными проявлениями ХГС затруднительно [42].

Таким образом, высокая распространённость ГС-инфекции, бессимптомное вирусоносительство в сочетании с хроническим поражением печени и другими неблагоприятными исходами, ежегодный высокий финансовый ущерб определяют значительное социально-экономическое бремя ГС-инфекции для здравоохранения России, определяющееся не только прямыми медицинскими

расходами, но и косвенными потерями, связанными с ухудшением качества жизни лиц с маркерами инфицирования ВГС, снижением их трудоспособности и преждевременной смертностью.

1.4 Риск перинатальной трансмиссии вируса гепатита С

В условиях эпидемиологического неблагополучия, когда наблюдается значительный рост хронических форм ПВГ, вероятность вовлечения женщин фертильного возраста в эпидемический процесс ГС-инфекции является весьма высокой. ГС ассоциируется с неблагоприятным акушерским исходом, риском развития гестационного диабета, гипертензии и некоторых врожденных пороков развития, высоким процентом преждевременных родов (<37 недель), задержкой роста и развития плода, угрозой инфицирования ребёнка при родоразрешении и в послеродовом периоде [3; 19; 53; 101].

По современным представлениям, реализация естественного пути передачи ГС инфекции от матери ребёнку возможна в течение трех периодов: пренатальный (внутриутробный), интранатальный и постнатальный (послеродовой). Внутриутробная передача ВГС определяется наличием РНК ВГС в образце сыворотки новорожденного в течение первых 3 дней жизни, вероятность инфицирования плода оценивается в 30,0–40,0%. Предполагаемые механизмы передачи ВГС в этот период включают транцитоз вирусных частиц между матерью и плодом, материнско-плодовый поток зараженных вирусом периферических мононуклеарных клеток и инфицирование плацентарного трофобласта матери ВГС. Обнаружение РНК ВГС в образце сыворотки новорожденного до 28 дней после рождения определяет интранатальную инфекцию, этот период является основным моментом, когда может произойти передача ВГС от матери к ребёнку (60,0% случаев). Основными факторами риска являются акушерские инвазивные процедуры, такие как амниоцентез и мониторинг плода, а также разрывы влагалища или промежности во время естественных родов, разрыв шейки матки и др. По данным литературы, кесарево

сечение не снижает риск перинатальной передачи ВГС. Ведение ВГС-инфекции при беременности не отличается от ведения неинфицированных, за исключением того, что инвазивные процедуры должны быть сведены к минимуму. Грудное вскармливание не рассматривается как фактор риска передачи вируса от матери ребенку и не является противопоказанием, поскольку частота инфицирования группы детей на естественном вскармливании сопоставима с группой на искусственном. Риск инфицирования создается при повреждении сосков и кровотечении из этих повреждений [37].

Риск перинатальной трансмиссии у женщин с положительным РНК ВГС удваивается при наличии ко-инфекции ВИЧ (10,8% против 5,8%). Перинатальное инфицирование ВГС происходит в 3,0–10,0% случаев и является основной причиной детской хронической инфекции ВГС. По другим данным, риск заражения ребенка серопозитивной матерью в среднем составляет 2,0% и возрастает до 7,0% при выявлении РНК ВГС в крови беременной, до 10,0%, если женщина практикует внутривенное введение наркотиков и до 20,0%, если у беременной регистрируют ко-инфекцию ВГС и ВИЧ-инфекцию. Перинатальная передача ВГС также может происходить при отсутствии РНК ВГС в крови у матери. По данным литературы, передача ВГС была обнаружена в 4 случаях из 1320 (0,3%) от матерей с отсутствием РНК ВГС в крови, что можно объяснить изменением титра РНК ВГС во время беременности или ложноотрицательными результатами из-за низкой чувствительности наборов для тестирования. Факторы риска перинатального инфицирования включают высокий уровень вирусемии ВГС у матери (> 600 тыс. МЕ/мл), ко-инфекцию ВИЧ-ВГС (увеличение в 4,0 раза), длительный разрыв плодных оболочек, инвазивный мониторинг плода с использованием крови плода. Высокий риск перинатальной передачи, связанный с употреблением инъекционных наркотиков, по-видимому, зависит от инфицирования ВГС мононуклеарных клеток периферической крови матери и поэтому является одним из наиболее важных факторов риска перинатальной передачи ВГС. Если по результатам проводимых исследований будет однозначно

установлено, что ППВТ безопасна и эффективна во время беременности, то это предоставит возможность для обоснования обязательного скрининга, начала лечения и излечения женщин во время беременности, что потенциально снизит риск внутриутробного инфицирования (ВУИ) и неблагоприятных исходов для матери и ребенка, связанных с ВГС [118]. Беременные с вирусемией ВГС подлежат назначению ППВТ, однако до 79,0% женщин в настоящее время отказываются от лечения [121].

Общая распространенность маркеров ВГС среди беременных в мире оценивается в 1,0–8,0%, что составляет 0,5–2,0% в странах с высоким уровнем дохода и 5,0–15,0% в развивающихся странах [121; 139]. Следует отметить, что в США скрининг на маркеры инфицирования ВГ проводится беременным, у которых присутствуют факторы риска. Например, женщинам с отягощающим анамнезом употребления инъекционных ПАВ, находящихся на длительном гемодиализе, получающих препараты крови, имеющих партнеров, страдающих заболеваниями, передающимися половым путем, или с необъяснимыми хроническими заболеваниями печени в анамнезе. Распространенность ГС в США значительно возросла с 1,8 до 3,4 на 1000 новорожденных в период с 2009 г. по 2014 г. ($p < 0,05$) [155; 164]. В ретроспективном когортном исследовании более 57 тыс. ВГС-положительных женщин в период с 2007 г. по 2013 г. в Брисбене, Австралия, не имели выявленных факторов риска. По данным Висконсинской электронной системы ЭН за болезнями (WEDSS) и Wisconsin Medicaid за 2011–2015 гг. доля женщин в штате Висконсин (США), с маркерами ВГС во время беременности увеличилась в два раза [138].

В странах Европы относительно высокая распространенность анти-ВГС выявлена в Польше (2,02%) и Испании (0,5–1,4%), низкая — в Великобритании (0,1–0,5%), Словении (0,05–0,09%) [108; 196]. По результатам исследования по выявлению анти-ВГС среди здорового населения Ровенской области (Украина) установили увеличение частоты обнаружения анти-ВГС у беременных (с 1,5% в 1990–1992 гг. до 3,2% в 2008–2009 гг.) [71]. В странах с высокой

распространенностью ВГС-инфекции, например, в Египте, частота выявления анти-ВГС у беременных варьирует от 6,1–6,4% в городской местности до 15,7% в сельской местности.

В России скрининг на маркеры инфицирования ВГС у беременных относится к стандартным методам исследования. Частота выявления анти-ВГС у беременных в России в 2002 г. составляла 2,8%. В настоящее время в некоторых регионах РФ количество беременных с наличием в крови анти-ВГС выросло в 3–5 раз по сравнению с 2000–2001 гг. Так, по данным Федосеевой Л.Р. с соавт, распространённость маркеров ВГС среди беременных в республике Якутия (Саха) в 2004 г. достигала 16,0% [36]. Среднемноголетний медианный показатель частоты выявления маркеров ВГС у беременных в Томской области составил – 4,2% [95% ДИ: 3,8–5,1] (2000–2015 гг.), Тюменской области – 1,4% (2016–2020 гг.), Воронежской области – 1,7% (2001–2016 гг.) [38; 44; 63].

Таким образом, для профилактики перинатальной передачи целесообразно проводить тестирование на ВГС на этапе планирования беременности, информировать женщин детородного возраста о риске инфицирования ребенка ВГС и дальнейшего развития заболевания с целью своевременного проведения женщинам репродуктивного возраста противовирусной терапии до наступления беременности и родов. Неравномерность и региональные особенности ЭП ГС на различных территориях РФ, актуализируют изучение распространённости маркеров ВГС среди беременных и рожениц.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решение поставленных задач проводилось комплексно с использованием эпидемиологического, лабораторных (серологические, молекулярно-генетические методы) и статистических методов в трёх взаимосвязанных направлениях, включающих:

- определение интенсивности и особенностей проявления манифестного и латентного компонентов ЭП ГС на основе динамики заболеваемости официально регистрируемых форм ГС с 1994 по 2023 гг., частоты обнаружения специфических маркеров инфекции среди совокупного населения с 2010 по 2023 гг.;
- изучение и анализ разнообразия генетических вариантов вируса гепатита С, циркулирующих в Н. Новгороде в 2001–2023 гг.
- совершенствование системы ЭН за ГС на основе проведенных исследований.

Все исследования проведены в лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора с февраля 2018 г. по июнь 2024 г. в рамках темы НИР «Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля на основе молекулярно-эпидемиологического мониторинга проявлений эпидемического процесса вирусных гепатитов», одобренной Локальным этическим комитетом ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

2.1 Материал исследования

Анализ этиологической структуры острых ВГ (ОВГ), ПВГ, динамики заболеваемости регистрируемых форм ГС (ОГС, ХГС, носительство ВГС) в Н. Новгороде проведен на основе официальных статистических данных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Нижегородской области» (формы

статистической отчетности № 1, 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») с использованием информационных сборников статистических и аналитических материалов Роспотребнадзора. Для определения тенденции заболеваемости, периодичности и цикличности ЭП анализ многолетней динамики заболеваемости регистрируемыми формами ГС проведен с начала официальной регистрации (с 1994 г. для ОГС и с 1997 г. для ХГС) до 2023 г. Динамика частоты носительства ВГС проанализирована за временной промежуток 1996–2007 гг., что совпадает с моментом начала и окончания регистрации данной формы. Для выявления территорий риска в Н. Новгороде проанализированы данные официальной статистики заболеваемости ГС в 8 районах города за период 1994–2023 гг. Всего проанализировано 252 единицы отчетности.

Для изучения распространенности манифестного и латентного компонентов ЭП ГС на территории Н. Новгорода проведен комплексный анализ результатов лабораторного обследования населения исследуемой территории. Из банка сывороток крови отобрано 91014 образцов от лиц, проходивших обследование на догоспитальном этапе и при поступлении в стационары неинфекционного профиля в период с 2010 по 2023 гг. В исследование включены лица следующих возрастных групп: дети до 1 года, 1–2 года, 3–6, 7–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 и старше 60 лет. Частота обнаружения специфических маркеров ГС-инфекции среди населения изучена с разделением по возрастным группам и гендерной принадлежности обследованных лиц за период 2010–2023 гг. - среди детей и подростков до 17 лет ($n=19532$), с 2018–2023 гг. - среди взрослых лиц ($n=71482$). 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 специфических маркеров инфицирования ВГС у беременных и оценки риска ВУИ плода исследованы образцы сывороток крови новорожденных, беременных и родильниц в 2018–2022 гг. ($n = 28394$) при поступлении в учреждения родовспоможения Н. Новгорода, проанализировано 78 пар «мать-ребёнок», выполнен анализ выявляемости

специфических маркеров инфицирования ВГС с использованием информационных сборников статистических и аналитических материалов Роспотребнадзора (2010–2023 гг.).

2.2 Методы исследования

Лабораторное исследование включало определение маркеров инфицирования ВГС: анти-ВГС классов иммуноглобулинов М и G, антител к структурному (core) и неструктурным (NS3, NS4, NS5) белкам ВГС, исследованные методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем производства АО «Вектор-Бест» (р.п. Кольцово, Новосибирская обл.). Объем и структура проведенных исследований представлены в Таблице 1. Всего обследовано 119408 человек, проведено 125812 исследований.

Для выявления активной инфекции серопозитивные по анти-ВГС образцы исследованы на наличие геномной РНК ВГС (n=1339) с последующим генотипированием вируса (n=484). Детекция вирусной РНК проведена методом ОТ-ПЦР из образцов сыворотки крови объемом 200 мкл с использованием комплекта реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «АмплиСенс МАГНО-сорб» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва). Обратная транскрипция и амплификация РНК ВГС проведена с помощью комплекта реагентов для получения кДНК на матрице РНК «РЕВЕРТА-L» и набора реагентов для качественного определения РНК ВГС «АмплиСенс HCV-Мониторинг-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва), соответственно. Генотипирование РНК ВГС осуществлялось наборами реагентов «АмплиСенс HCV-генотип-FL, вариант FRT-g1-6» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва), с помощью амплификатора Rotor Gene-6000. Предварительная обработка клинического материала проведена согласно Методическим рекомендациям «Взятие, транспортировка и хранение клинического материала для ПЦР-диагностики» (Москва, 2021 г.). Все исследования проводились согласно протоколам производителя.

Таблица 1 — Характеристика материалов, объемов и методов исследований

Направление исследований	Виды и методы исследований	Материалы и объем исследований
Изучение этиологической структуры ВГ, ПВГ, динамических изменений ЭП и доли ГС в структуре ВГ по данным официальной регистрации	Эпидемиологический метод: ретроспективный анализ многолетней динамики заболеваемости ВГ в Н. Новгороде за период 1994–2023 гг.	Годовые формы официальной статистической отчетности № 1, 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», аналитические таблицы федерального Референс-центра за вирусными гепатитами (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва)
Выявление особенностей проявлений ЭП ГС среди различных групп населения Н. Новгорода	Лабораторные методы: – ИФА – ОТ-ПЦР в режиме «Real-time»	Образцы клинического материала (сыворотка, плазма крови) от 119408 человек (125812 исследований)
Изучение частоты обнаружения РНК ВГС в клиническом материале от лиц, серопозитивных на анти-ВГС	Лабораторные методы: – ОТ-ПЦР в режиме «Real-time»	Образцы клинического материала (плазма крови) от 1339 серопозитивных на анти-ВГС человек (1339 исследований)
Характеристика структуры генотипов и субтипов ВГС, циркулирующих среди населения Н. Новгорода в 2001–2023 гг.	Лабораторные методы: – ОТ-ПЦР в режиме «Real-time»	Образцы клинического материала (плазма крови) от 484 РНК ВГС-позитивных человек (1936 исследований)

Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.1 (разработчик - StatSoft.Inc). Для оценки эпидемиологической ситуации использовались следующие статистические показатели: уровень среднемноголетней заболеваемости, среднегеометрический темп прироста/снижения средней многолетней заболеваемости по выровненным данным (Тпр.ср.); для оценки динамики ЭП применен метод наименьших квадратов. Для описания качественного показателя рассчитаны показатель

средних величин (M) и стандартная ошибка средних величин (m) по методу Клоппера-Пирсона с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ), относительный риск (RR). Относительные показатели представлены как $M \pm 2m$. При анализе четырехпольных таблиц рассчитывался критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, при проведении множественных сравнений значений в таблицах сопряженности использовалась поправка Холма-Бонферрони. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. При проверке равенства долей использовался z критерий с поправкой Йейтса на непрерывность. Нулевую гипотезу о равенстве значений признаков отвергали и различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Для оценки риска перинатальной трансмиссии ВГС ребенку учитывались такие факторы как: наличие или отсутствие репликации РНК ВГС ($n = 78$) в плазме крови, генотип ВГС ($n = 39$) у роженицы. На основании полученных данных построены таблицы сопряженности переменной РНК ВГС у роженицы с переменными соответствующих факторов риска у новорожденного. Забор крови у новорожденного в первые часы жизни и беременной в III триместре происходил однократно.

ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГЕПАТИТА С НА ТЕРРИТОРИИ Н. НОВГОРОДА (1994–2023 ГГ.)

С целью изучения проявлений ЭП ГС на основе данных официальной регистрации, проведен ретроспективный анализ заболеваемости регистрируемыми формами ГС на территории Н. Новгорода в 1994–2023 гг.

3.1 Этиологическая структура регистрируемых форм вирусных гепатитов

По данным официальной регистрации удельный вес всех этиологических форм ВГ за период с 1994 по 2023 гг. составил:

Гепатит А (ГА) — 19,5% [95% ДИ: 12,5–26,6], ГВ (острый ГВ и хронический ГВ) — 26,0% [95% ДИ: 23,3–29,7], ГС (ОГС+ХГС) — 54,1% [95% ДИ: 45,6–62,6], гепатит Е (ГЕ) — 0,2% [95% ДИ: 0,0–0,4], острый вирусный гепатит неясной этиологии (ОГВНЭ) — 0,3% [95% ДИ: 0,2–0,5].

При оценке этиологической структуры регистрируемых форм ВГ в Н. Новгороде установлено, что удельная доля ГС в разные годы варьировала от 2,7% [95% ДИ: 2,4–3,0] в 1994 г. до 76,5% [95% ДИ: 75,4–77,6] в 2013 г. С начала регистрации хронических форм ГС (в 1997 г.) отмечается значительный рост доли изучаемой инфекции в структуре ВГ. Возникновение крупной вспышки ГА в 2005 г. привело к сокращению доли ГС в этиологической структуре ВГ в 2,0 раза при сохранении исходно высокого уровня заболеваемости. С 2007 г. доля ГС-инфекции стабильно преобладает над другими формами ВГ за счёт высоких показателей инцидентности впервые выявленной хронической формы (Рисунок 12).

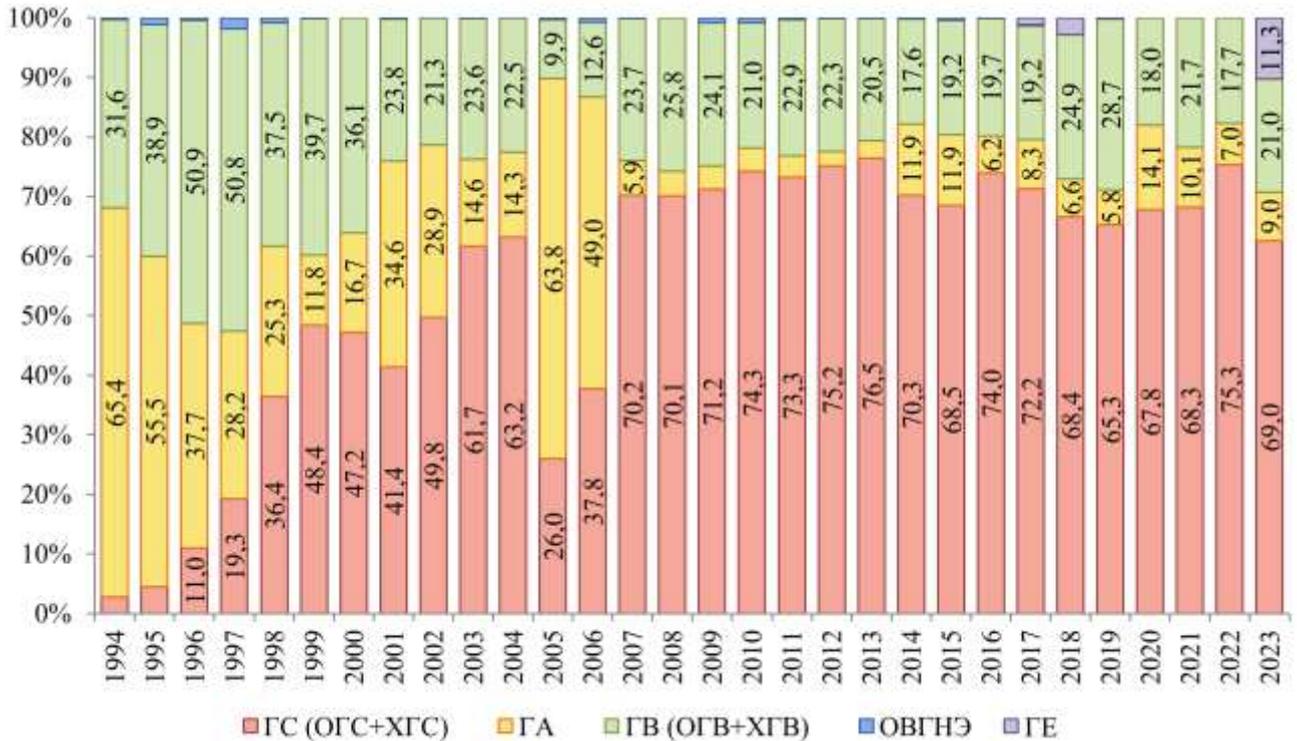


Рисунок 12 — Этиологическая структура регистрируемых форм вирусных гепатитов в Н. Новгороде в 1994–2023 гг., %

Активность ЭП острых форм ВГ на изучаемой территории неуклонно снижается. При оценке этиологической структуры ОВГ последние тридцать лет установлено преобладание доли ГА — 55,1% [95% ДИ: 47,4–62,8], доля острого ГВ (ОГВ) и ОГС составила 29,5% [95% ДИ: 23,5–35,6] и 13,8% [95% ДИ: 10,9–16,6] соответственно, доля ОВГ неустановленной этиологии — 1,4% [95% ДИ: 0,7–2,1] (Рисунок 13).

Незначительный вклад в этиологическую структуру ОВГ отмечен для ГЕ: с 2013 г. (начало официальной регистрации) зарегистрировано 9 случаев заболевания, что составляет менее 0,1% в структуре ОВГ. Вместе с тем, выявлены значительные колебания за весь период наблюдения удельного веса ОГС от 1,4% [95% ДИ: 0–4,8] в 2005 г. до 26,9% [95% ДИ: 26,4–27,4] в 2000 г., что связано с эксплозивным ростом заболеваемости ГС в начале XXI века и вспышкой ГА в Н. Новгороде в 2005 г., когда доля ГА в структуре ОВГ достигала 94,5% [95% ДИ: 89,1–99,9]. В последнее десятилетие ГА превалирует в структуре ОВГ, и,

очевидно, характер многолетней динамики заболеваемости определяется данной нозологической формой, что значительно влияет и на долю ОГС в структуре.

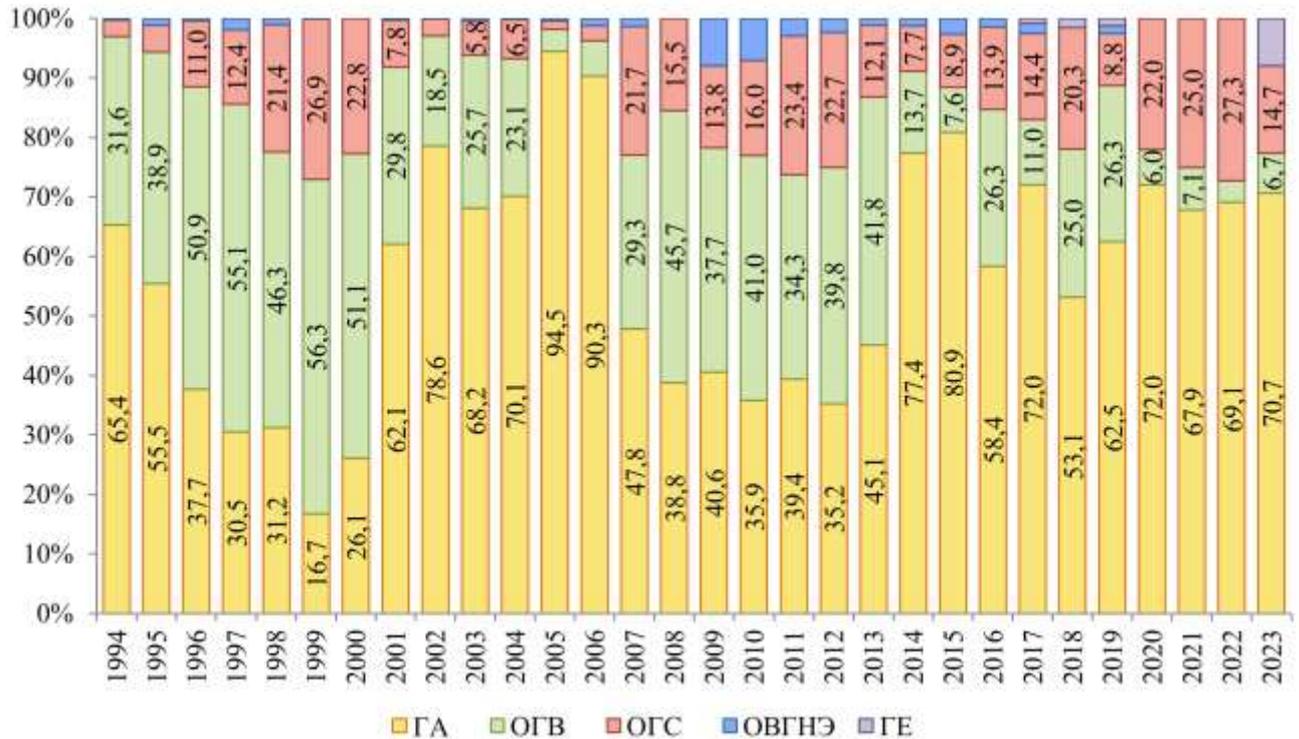


Рисунок 13 — Этиологическая структура острых вирусных гепатитов в Н. Новгороде в 1994–2023 гг., %

Удельный вес ОГС в структуре ОВГ в 1994–2023 гг. среди детей и подростков до 17 лет составлял 7,5% [95% ДИ: 4,5–10,5]. Доля ОГС в группе детей до года в 2010–2023 гг. превалировала над всеми другими ОВГ (62,5% [95% ДИ: 58,8–66,2], доля ОГА — 12,5% [95% ДИ: 4,3–20,7], ОГВ — 25,0% [95% ДИ: 19,2–30,8]), что указывает на значительную роль и актуальность перинатального пути передачи в ЭП ГС на изучаемой территории в современный период. В возрастных группах от 1 года до 17 лет доля ОГС по сравнению с ГА (93,2% [95% ДИ: 91,3–95,1]) была незначительной и в среднем составляла 5,8% [95% ДИ: 4,6–7,0] от всех зарегистрированных случаев.

В возрастной группе старше 17 лет доля ОГС в структуре ОВГ составила 18,9% [95% ДИ: 13,4–24,4], что выше аналогичного показателя среди детей и подростков (доля ГА — 52,9% [95% ДИ: 44,9–60,9], ОГВ — 28,1% [95% ДИ: 22,8–

33,3]). В 2020–2021 гг. отмечено повышение удельного веса ОГС среди взрослого населения до 27,0% [95% ДИ: 21,8–32,2] по сравнению с периодом до пандемии COVID–19, но не за счёт увеличения абсолютного числа зарегистрированных случаев ОГС, а уменьшения частоты выявления ОГВ и ГА в анализируемый период. Учитывая одновременную вовлеченность в процесс нескольких инфекций, можно предположить, что причина снижения выявляемости и регистрации случаев инфекций является не пандемия COVID–19, а резкое снижение интенсивности ЭП анализируемых инфекций.

С 1994 по 1999 гг. в этиологической структуре ПВГ превалировал ГВ, а с 2000 г. стабильно преобладал ГС: доля инфекции в разные годы варьировала от 8,0% [95% ДИ: 6,1–9,9] (1994 г.) до 84,8% [95% ДИ: 82,8–86,8] (2014 г.) и в среднем составила 64,9% [95% ДИ: 56,7–73,1] от всех зарегистрированных форм ПВГ (Рисунок 14).

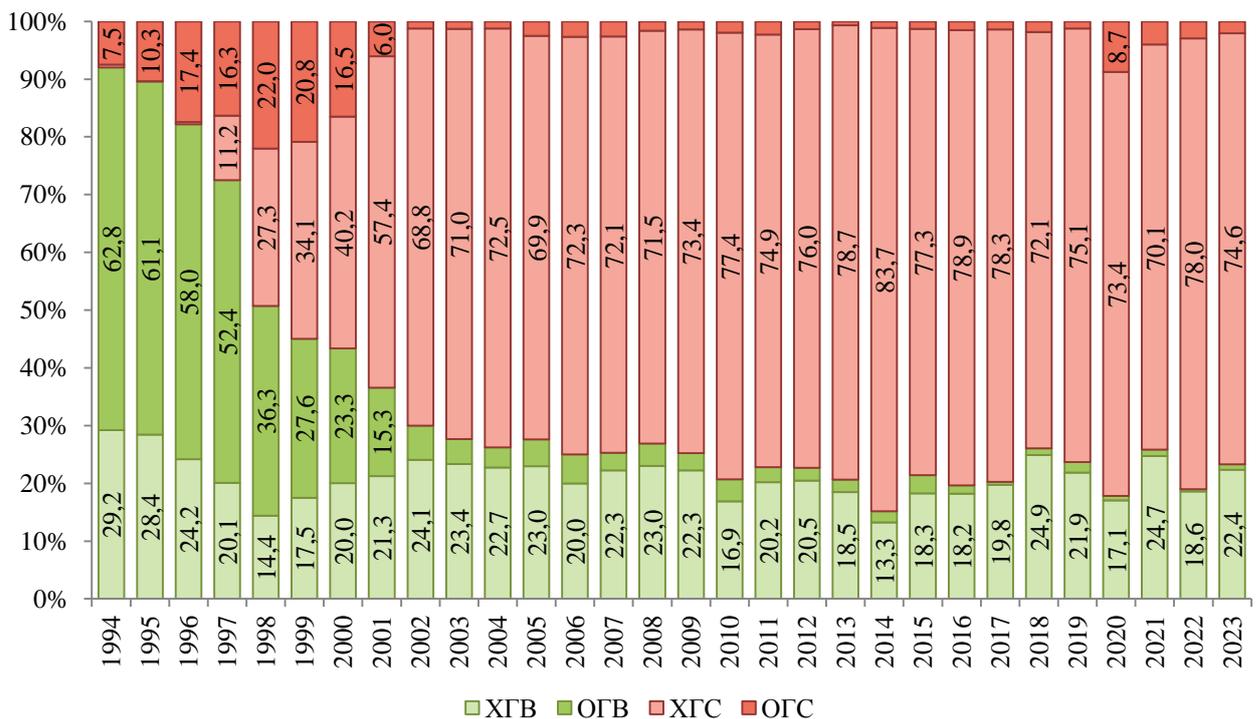


Рисунок 14 — Этиологическая структура парентеральных вирусных гепатитов в Н. Новгороде с 1994 по 2023 гг., %

Хроническая форма инфекции в изучаемый период являлась доминирующей как для ГС, так ГВ, — 93,0% [95% ДИ: 92,7–93,3] и 63,7% [95% ДИ: 62,8–64,6] соответственно. Доля ОГС в этиологической структуре ПВГ снизилась с 7,5% [95% ДИ: 5,7–9,3] (1994 г.) до 2,1% [95% ДИ: 0,9–3,3] (2023 г.). Таким образом, с 2002 по 2023 гг. соотношение регистрируемых форм ГВ к ГС составляет 1:3 и не зависит от уровня заболеваемости изучаемыми инфекциями.

В повозрастной структуре хронических ПВГ отмечена тенденция сокращения доли ХГС с увеличением возраста населения. Так, среди взрослого населения в возрасте от 20 до 29 лет доля хронического ГВ (ХГВ) и ХГС в 2010–2023 гг. составила 10,5% [95% ДИ: 9,2–11,8] и 88,9% [95% ДИ: 87,9–89,9] соответственно, а среди лиц старше 60 лет — 42,3% [95% ДИ: 40,1–44,5] и 57,7% [95% ДИ: 55,5–59,9], что позволяет сделать вывод разнонаправленности процессов и снижении поражённости населения ХГС, по сравнению с ХГВ, с увеличением возраста.

Таким образом, по результатам анализа этиологической структуры ПВГ установлено доминирование доли ГС в структуре регистрируемых форм ПВГ и преобладание ОГС в структуре ОВГ среди детей 1 года жизни. Сокращение доли острых форм как ГС, так и ГВ с 2000 г. при неизменном соотношении показателя долей хронических форм ПВГ свидетельствует о снижении активности ЭП на изучаемой территории при высокой распространённости инфекции и подержании ЭП за счёт лиц с хронической формой инфекции.

3.2 Анализ многолетней динамики заболеваемости острым и хроническим гепатитом С в 1994–2023 гг.

С начала регистрации ГС-инфекции произошли изменения в уровне заболеваемости острой и хронической форм. В Н. Новгороде отмечен рост соотношения между показателями острой и хронической формой инфекции - с 1:0,7 в 1997 г. до 1:33,3 в 2023 г. С 2015 по 2018 гг. данное соотношение имело тенденцию к постепенному сокращению (с 1:51,4 до 1:32,5 соответственно), в

2019 г. — к росту, что обусловлено снижением показателя инцидентности острой формы ГС-инфекции в 2 раза ($0,95^0/0000$ в 2018 г. до $0,55^0/0000$ в 2019 г.). В связи с начавшейся в 2020 г. пандемией COVID–19, регистрируемая заболеваемость ХГС в 2021 г. сократилась в 2,2 раза по сравнению с 2019 г., что привело к резкому сокращению соотношения с 1:78,5 в 2019 г. до 1:18,0 в 2020–2021 гг.

Кумулятивный показатель выявления регистрируемых форм инфекции (ОГС, ХГС, носительство ВГС) с 1994 по 2023 гг. составил $2946,0^0/0000$ (Рисунок 15). Значительный вклад в изучаемый показатель внесла регистрация носительства ВГС в 1996–2007 гг. — более 1/3 всех случаев (36,9%) в Н. Новгороде было зарегистрировано как носительство ВГС.

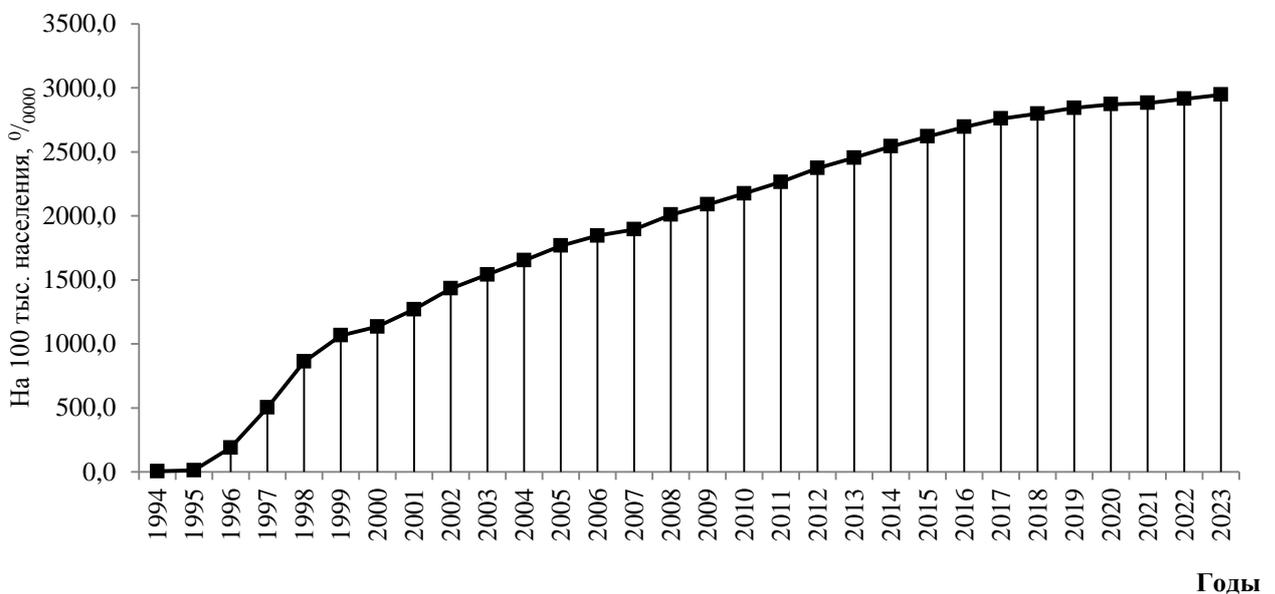


Рисунок 15 — Распространение ГС (кумулятивный показатель) в Н. Новгороде с 1994 по 2023 гг., $^0/0000$

При анализе динамических изменений показателя заболеваемости ОГС с момента регистрации выявлено колебание от $19,9^0/0000$ в 2000 г. до $0,6^0/0000$ в 2021 г. при среднем многолетнем уровне $4,2^0/0000$, что соответствует уровню среднероссийского показателя, составляющего $4,6^0/0000$ [20]. Показатель заболеваемости ОГС с начала регистрации инфекции в Н. Новгороде ежегодно

превышал среднеобластной уровень в среднем 1,6 раза (от 0,9 раз в 2019 г. до 2,3 раза в 2022 г.).

В динамике заболеваемости ОГС выделены три периода с разной интенсивностью ЭП (Рисунок 16).

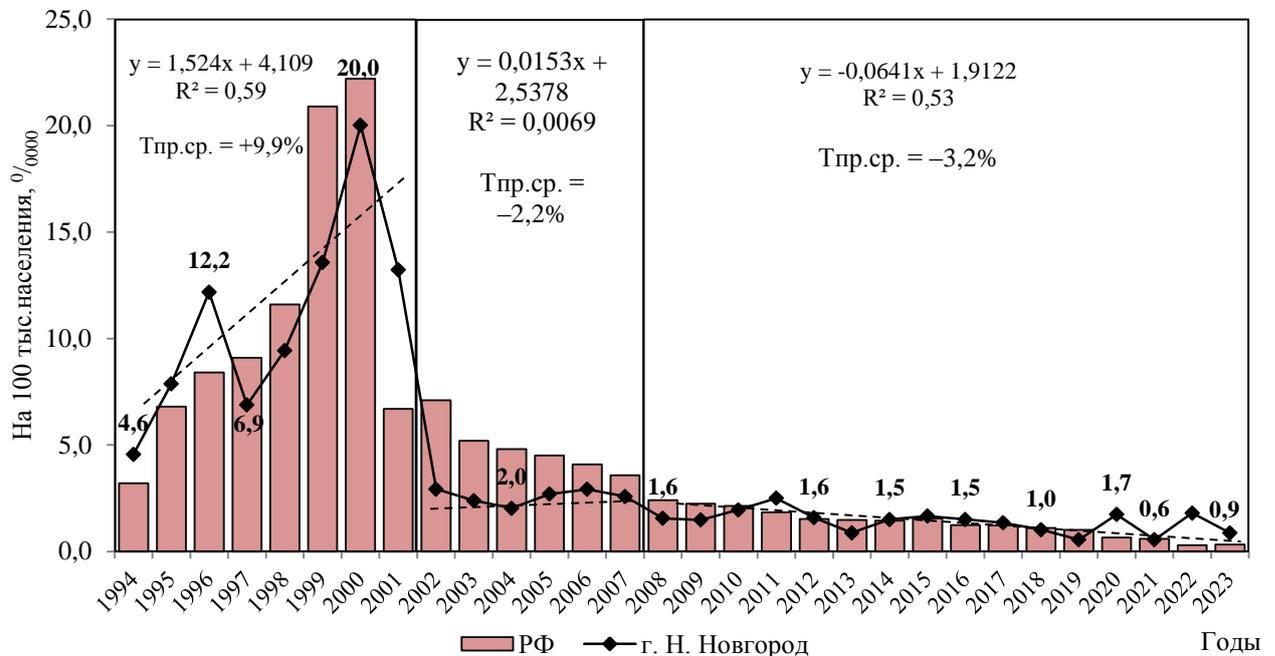


Рисунок 16 — Многолетняя динамика заболеваемости острым гепатитом С в Н. Новгороде в 1994–2023 гг., ‰

Кривая заболеваемости ОГС с 1994 г. по 2001 г. имела восходящий тренд: максимальные показатели зарегистрированы в 2000 г. Период с 1994 г. по 2001 г. характеризовался выраженным ростом показателя инцидентности ($T_{\text{пр.ср.}} = +9,9\%$, $СМУ = 11,0\text{‰}$). Следует отметить, что показатели заболеваемости в первые годы регистрации как ОГС, так и ХГС, наряду с изменениями заболеваемости также отражали эволюцию представлений о заболевании, иллюстрируя совершенствование диагностических подходов. Значительное снижение заболеваемости ОГС в 1997 г., возможно, связано с началом регистрации носительства ВГС и перерегистрацией части лиц с острой формой ГС в группу носителей инфекции. Последующий шестилетний период (2002–2007 гг.) отличался умеренной тенденцией к снижению заболеваемости — с $2,9\text{‰}$ до

1,6⁰/₀₀₀₀ ($T_{\text{пр.ср.}} = -2,2\%$, $СМУ = 2,4^0/0000$). С 2008 г. по 2023 г. наблюдался период снижения заболеваемости с 1,6⁰/₀₀₀₀ в 2008 г. до 0,9⁰/₀₀₀₀ в 2023 г. ($T_{\text{пр.ср.}} = -3,2\%$, $СМУ = 1,4^0/0000$) [32].

Установлена цикличность динамики ОГС с подъемами через 3–5 лет (Рисунок 17). В динамике заболеваемости ОГС отмечается чередование лет с высоким (2003, 2005–2007, 2010–2011, 2014–2017 гг.) и низким (2004, 2008–2009, 2012–2013, 2018–2021 гг.) уровнями заболеваемости относительно линии тенденции за период 2002–2021 гг. При сглаживании динамической кривой методом скользящей средней выявляются периоды подъёма заболеваемости продолжительностью 2–3 года (2005–2007, 2015–2017 гг.), периоды низкого уровня заболеваемости колебались от 1 года (2004, 2013 г.) до 2 лет (2008–2010, 2012–2014, 2018–2021 гг.).

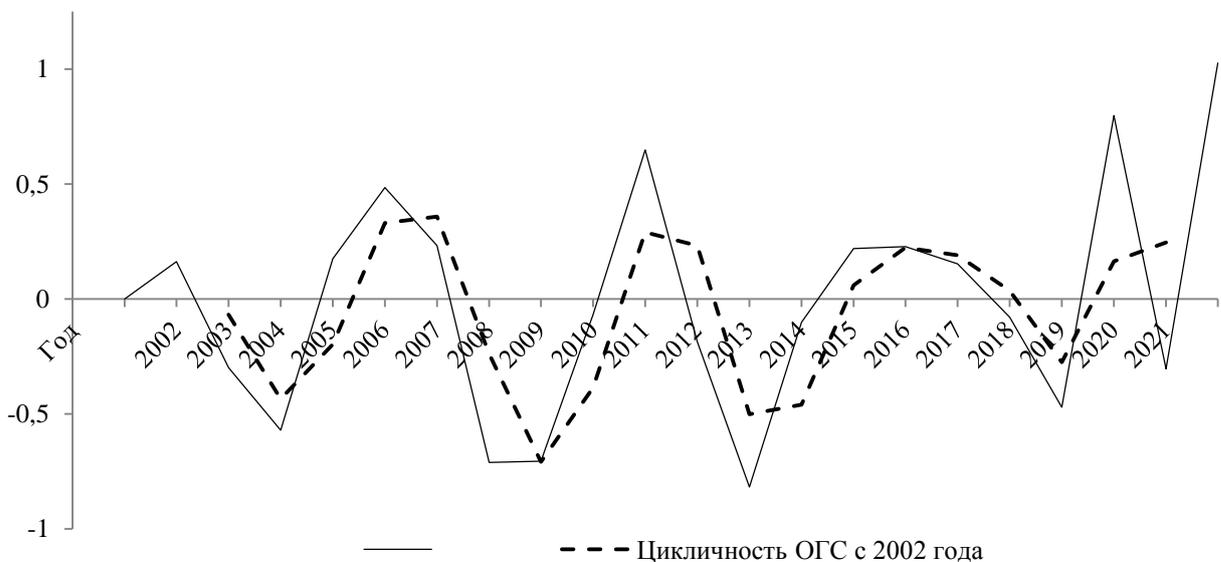


Рисунок 17 — Динамика отклонения разности между фактической (Y_i) и теоретически рассчитанной заболеваемостью острым гепатитом С (Y_T) и соответствующей сглаженной кривой от теоретической прямолинейной тенденции (принята за ось абсцисс) в Н. Новгороде в 2002–2023 гг.

Всего зафиксировано 5 циклов ЭП (1994–1998, 1999–2004, 2005–2008, 2009–2013). В 2019 г. завершено формирование очередного цикла, начавшегося в

2014 г. С 2020 г. ЭП находился в положительной фазе, что позволяет прогнозировать увеличение заболеваемости ОГС в ближайшие годы.

Учитывая единство и взаимосвязь различных форм инфекции, когда остро начавшееся заболевание может в дальнейшем принять хроническое течение, проведен анализ заболеваемости впервые выявленным ХГС, который значительно превосходит аналогичный показатель ОГС, определяя их разнонаправленность, свидетельствуя о сохранении высокой интенсивности латентного компонента ЭП ГС.

При анализе динамических изменений показателя заболеваемости ХГС с момента регистрации выявлено колебание от $139,3^{0}/_{0000}$ в 2002 г. до $10,6^{0}/_{0000}$ в 2021 г. при среднем многолетнем уровне $63,9^{0}/_{0000}$, что в 2,1 раза выше аналогичного среднероссийского показателя, составляющего $30,5^{0}/_{0000}$ (Рисунок 18). Показатель заболеваемости ХГС в Н. Новгороде ежегодно превышал среднеобластной уровень в среднем 1,3 раза (от 0,8 раз в 2021 г. до 2,1 раза в 2022 г.).

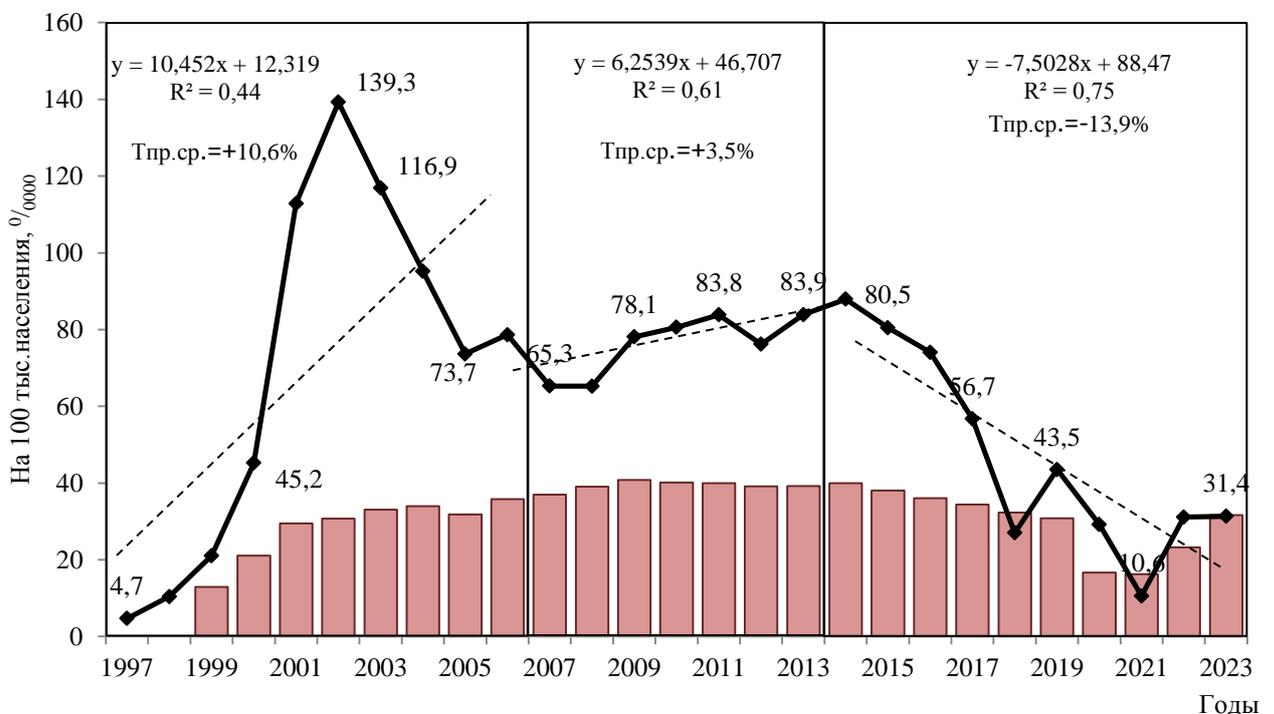


Рисунок 18 — Многолетняя динамика заболеваемости хроническим гепатитом С в Н. Новгороде в 1997–2023 гг., $^{0}/_{0000}$

В динамике заболеваемости ХГС выделены три периода с различной интенсивностью эпидемического процесса. Первый, с 1997 по 2006 гг., характеризовался выраженным ростом показателей заболеваемости с пиком в 2002 году ($T_{\text{пр.ср.}}=+10,6$, $СМУ=69,8^0/0000$), что может быть связано с началом регистрации нозологической формы, а также переходом лиц с острой инфекцией в категорию хронических больных. Во втором периоде, с 2007 по 2013 гг., выявлена умеренная тенденция к стабилизации заболеваемости ($T_{\text{пр.ср.}}=+3,5\%$, $СМУ=76,2^0/0000$). Третий период, с 2014 г. по настоящее время, характеризуется выраженной тенденцией к снижению показателя заболеваемости ($T_{\text{пр.ср.}}=-26,3\%$, $СМУ=49,4^0/0000$). Таким образом, ЭП в настоящее время поддерживается большим числом хронических источников инфекции.

Установлена цикличность динамики ХГС с подъемами через 8–9 лет. Всего зафиксировано 2 цикла ЭП (1997–2007, 2009–2018 гг.) (Рисунок 19).

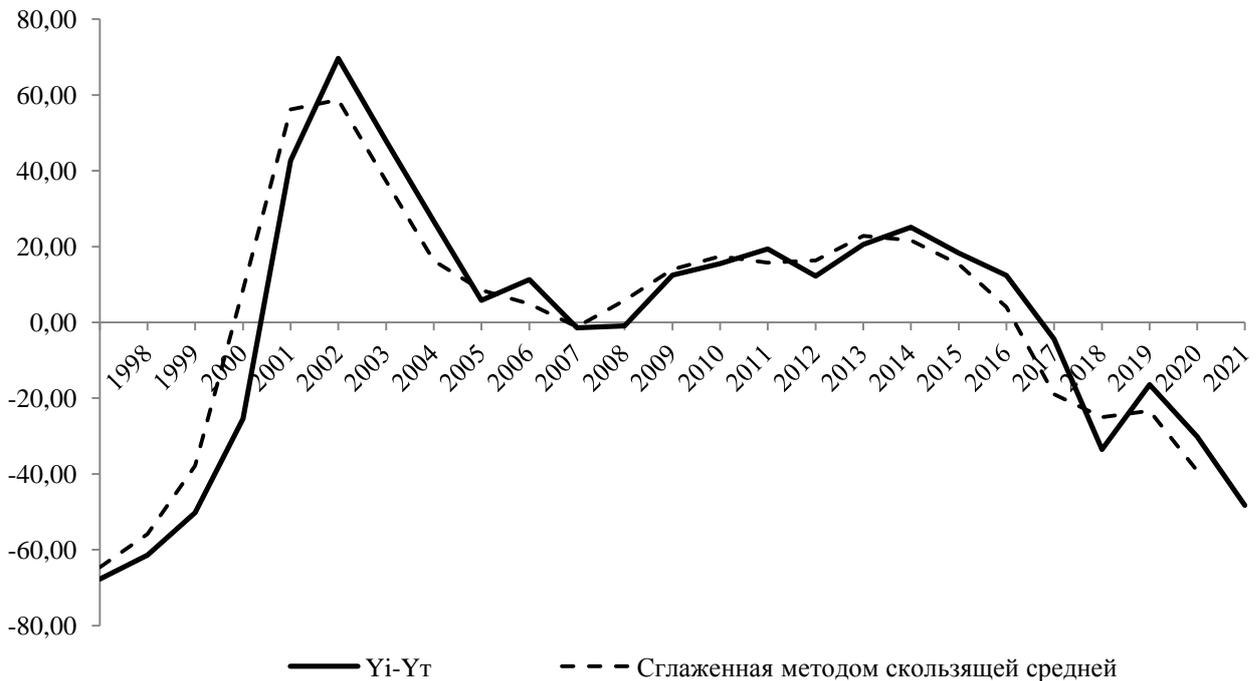


Рисунок 19 — Динамика отклонения разности между фактической и теоретически рассчитанной заболеваемостью впервые выявленного хронического гепатита С ($Y_i - Y_t$) и соответствующей сглаженной кривой от теоретической прямолинейной тенденции (принята за ось абсцисс) в Н. Новгороде в 1997–2021 гг.

Относительно тенденции в динамике заболеваемости ХГС отмечается чередование лет с высоким (2001–2006, 2009–2016 гг.) и низким (1997–2000 гг., 2008 г., 2017–2021 гг.) уровнем заболеваемости. При сглаживании динамической кривой методом скользящей средней выявляются периоды подъёма заболеваемости продолжительностью 7–8 лет, периоды низкого уровня заболеваемости колебались от 1 (2008 г.) до 5 лет (1997–2000, 2017–2021 гг.). К показателям заболеваемости ГС в 2020–2021 гг. следует относиться с осторожностью, так как их снижение, с большой долей вероятности, является следствием объявленной в это время пандемии COVID–19, ограничением охвата лабораторного обследования населения на специфические маркеры инфицирования ВГС и как следствие, сокращением частоты выявления инфицированных лиц [57].

3.3 Заболеваемость острым и хроническим гепатитом С в различных возрастных группах населения

Анализ инцидентности ОГС за период 1994–2023 гг. выявил существенные различия в уровне заболеваемости для отдельных возрастных групп населения (Рисунок 20).

Показано, что у взрослого населения (старше 17 лет) показатель заболеваемости ОГС выше аналогичного, чем у детей (до 17 лет), в годы подъема заболеваемости (в 1994–2001 гг., 2005–2007 гг., 2010–2011 гг., 2013–2016 гг.) в среднем в 4,0 раза (СМУ $5,3^{0}/_{0000}$ среди взрослых против аналогичного показателя $1,3^{0}/_{0000}$ среди детей), доля населения старше 17 лет составляла 94,1% [95% ДИ: 93,1–95,6].

В годы спада заболеваемости (2002–2004 гг., 2008–2009 гг., 2012 г., 2017–2023 гг.) показатели для ОГС среди взрослого и детского населения находились на одинаковом уровне, доля лиц старше 17 лет была ниже, относительно лет подъёма – 83,5% [95% ДИ: 79,5–90,0].

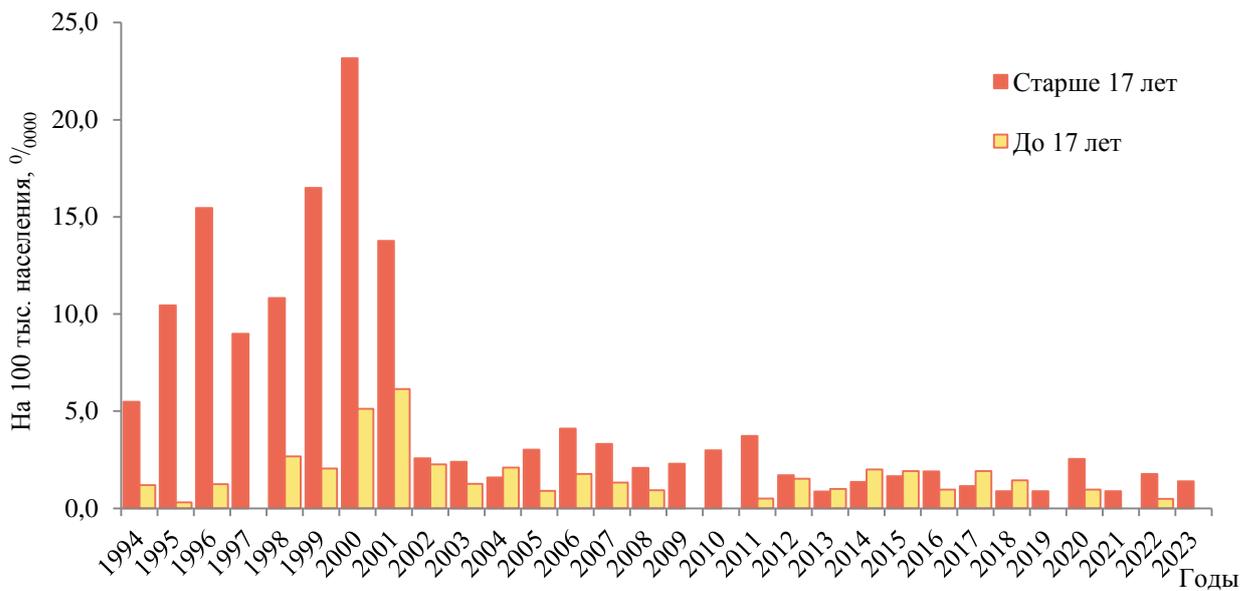


Рисунок 20 — Заболеваемость острым гепатитом С среди детского и взрослого населения Н. Новгорода в 1994–2023 гг., ‰/0000

В 2012–2023 гг. уровень заболеваемости во взрослой и детской возрастных группах, исключая годы, когда отсутствовали зарегистрированные случаи ОГС среди детей, находился на одном уровне, при этом доля лиц старше 17 лет оставалась доминирующей и составляла 79,1% [95% ДИ: 70,0–86,4], против доли лиц до 17 лет — 20,9% [95% ДИ: 13,6–30,0].

В структуре пораженности ОГС в 2010–2023 гг. доминировали лица старше 20 лет, на долю которых приходилось 85,7% [95% ДИ: 80,1–90,2] всех случаев. За исследуемый период среди взрослого населения первое ранговое место занимали лица в возрастных группах 20–29 лет и 30–39 лет с долевым участием 32,2% [95% ДИ: 25,3–39,7] и 33,3% [95% ДИ: 26,4–40,9] соответственно. Второе ранговое место приходилось на возрастные группы 40–49 лет (16,1% [95% ДИ: 11,0–22,4]) и 50–59 лет (12,1% [95% ДИ: 7,6–17,9]), третье — старше 60 лет (6,3% [95% ДИ: 3,2–11,0]).

Следует отметить, что долевое участие в структуре лиц с ОГС в возрасте 20–29 лет сократилось в 2,1 раза с 36,9% в 2010–2016 гг. до 17,6% в 2017–2023 гг. (Рисунок 21).

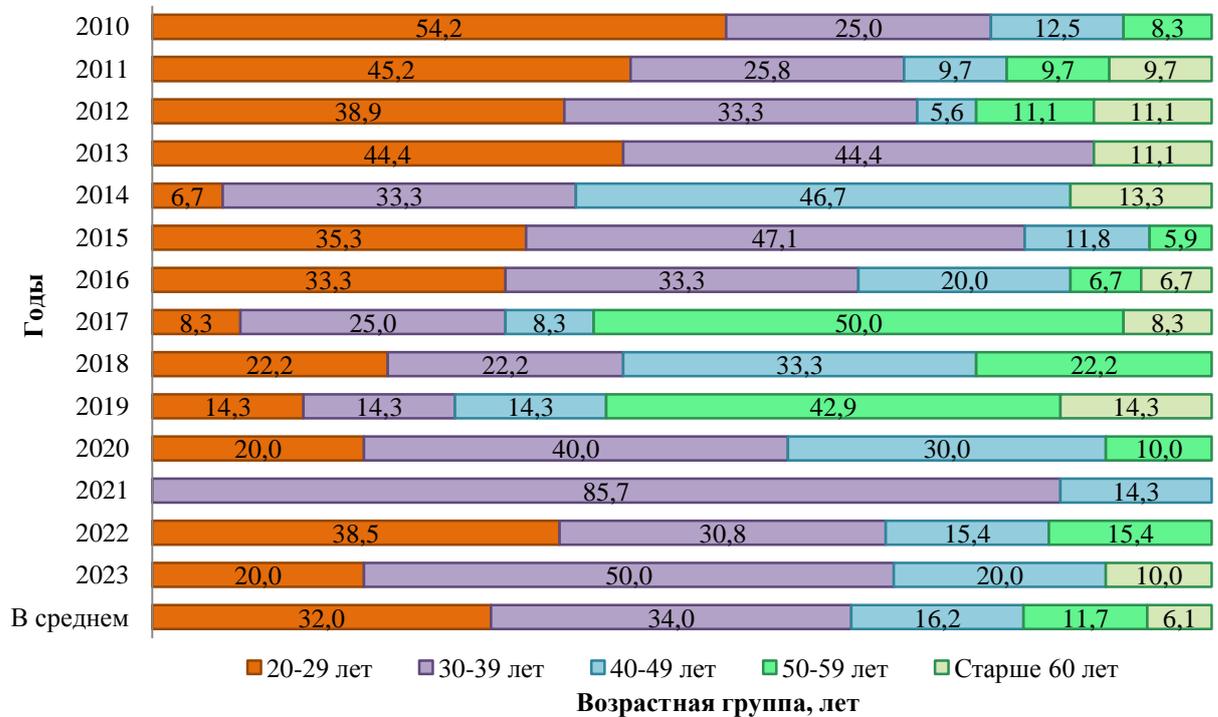


Рисунок 21 — Структура повозрастной заболеваемости острым гепатитом С среди взрослого населения Н. Новгорода в 2010–2023 гг., %

Среднемноголетний показатель заболеваемости в данной возрастной группе также снизился с $4,1^0/0000$ до $1,4^0/0000$ (Рисунок 22). Противоположная тенденция наблюдалась для лиц в возрастных группах 40–49 лет и 50–59 лет: долевое участие данных возрастных групп в изучаемые периоды увеличилось с 15,2% до 19,4% и с 6,0% до 20,1%, соответственно. Однако, СМУ заболеваемости среди лиц с ОГС, заболевших в возрасте 40–49 лет, снизился с $1,4^0/0000$ до $1,0^0/0000$, а среди лиц 59–59 лет – вырос с $0,6^0/0000$ до $1,1/0000$ в 2010–2016 гг. и 2017–2023 гг., соответственно.

Долевое участие лиц с ОГС в возрастной группе 30–39 лет в исследуемые периоды незначительно увеличилось (34,6% в 2010–2016 гг. и 38,3% в 2017–2023 гг.), СМУ заболеваемости ОГС сократился с $3,3^0/0000$ до $1,9^0/0000$. Доля лиц

старше 60 лет в структуре заболеваемости снизилась с 7,4% до 4,7%, СМУ заболеваемости ОГС в данной возрастной группе также сократился с $0,5^0/0000$ до $0,1^0/0000$ в 2010–2015 гг. и 2016–2021 гг., соответственно.

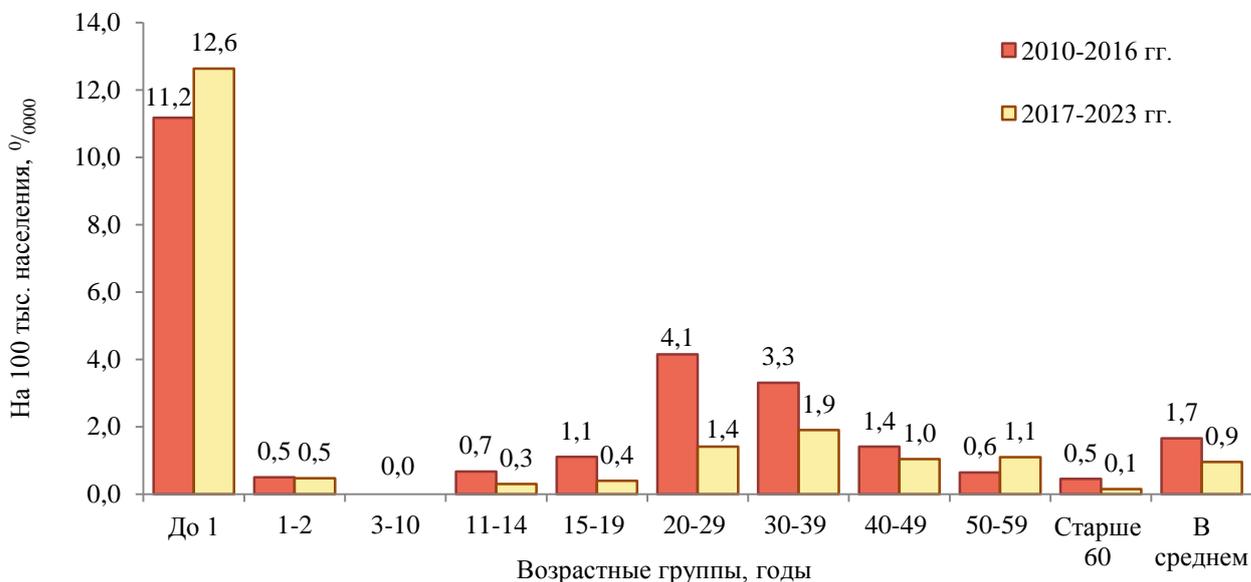


Рисунок 22 — Среднемноголетний показатель заболеваемости острым гепатитом С среди населения Н. Новгорода в 2010–2016 гг. и 2017–2023 гг., $^0/0000$

Заболеваемость ОГС среди детей и подростков до 19 лет в 2010–2023 гг. ниже показателей заболеваемости среди взрослых, их доля в структуре ОГС составляла 14,3% [95% ДИ: 7,6–17,9]. Подавляющее большинство случаев приходилось на детей до года (69,0%). Обращает на себя внимание сохранение высокого показателя заболеваемости ОГС среди новорожденных: в 2010–2016 гг. СМУ инцидентности ОГС составлял $11,2^0/0000$, в 2017–2023 гг. – $12,6^0/0000$. Единичные случаи зафиксированы среди детей в возрасте от 1–2 лет, 11–14 лет и подростков 15–19 лет, на их долю в структуре заболеваемости ОГС до 19 лет приходилось до 31,0%, показатель заболеваемости ОГС имел тенденцию к снижению: 10–14 лет (с $0,7^0/0000$ в 2010–2016 гг. до $0,3^0/0000$ в 2017–2023 гг.), 15–19 лет (с $1,1^0/0000$ в 2010–2016 гг. до $0,4^0/0000$ в 2017–2023 гг.). Среди детей в возрастных группах от 3 до 10 лет случаи заболевания ОГС не зарегистрированы.

Распространение возбудителя ГС-инфекции — явление динамическое и может быть ассоциировано с преобладанием того или иного пути передачи (Рисунок 23).

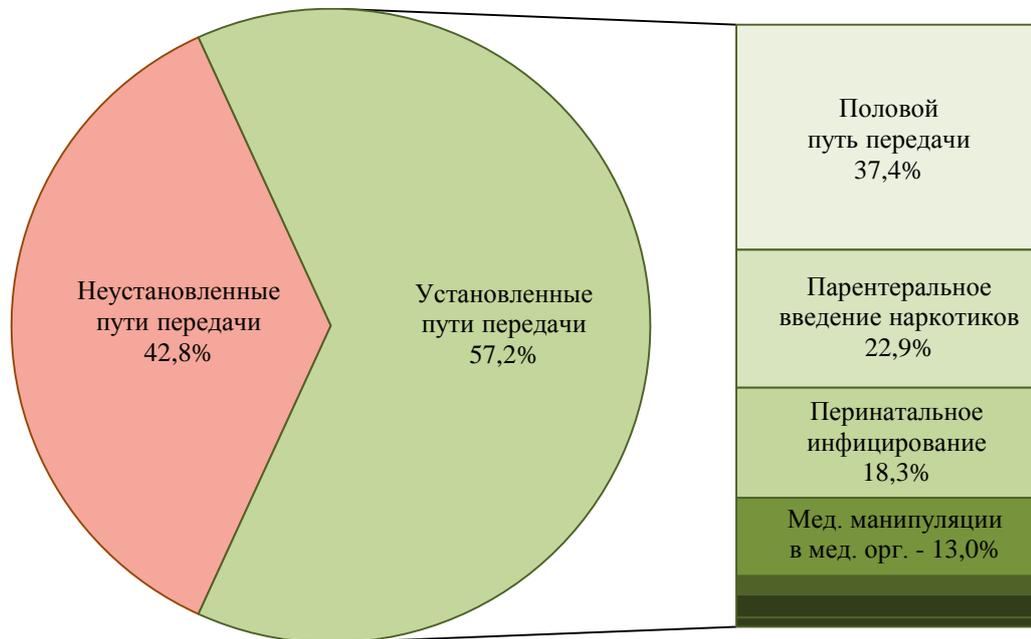


Рисунок 23 — Структура установленных путей передачи вируса гепатита С среди взрослого населения Н. Новгорода в 2010–2023 гг., %

Среди лиц старше 15 лет доля неустановленных источников и путей передачи вируса в 2010–2023 гг. составляла 42,8% [95% ДИ: 36,4–49,2].

Ведущая роль, из известных путей передачи ВГС, принадлежит половому пути — 37,4% [95% ДИ: 29,1–45,7] случаев. В ЭП ГС активно вовлекается население молодого возраста – более 73,5% случаев зарегистрировано среди лиц 20–39 лет. Второе место в структуре путей передачи ВГС занимает заражение при употреблении инъекционных ПАВ (22,9% [95% ДИ: 15,7–30,1]). Необходимо отметить, что доля случаев инфицирования, произошедших в результате употребления инъекционных ПАВ, продолжает снижаться: с 29,3% в 2010–2016 гг. до 7,7% в 2017–2023 гг., что, вероятно, является причиной существенного снижения заболеваемости ОГС в целом в этот период. По данным литературы, в 1999–2000 гг. доля участия данного пути передачи на изучаемой территории

достигала 94,0–97,0% [12; 28]. Реализация данного фактора риска наиболее характерна для лиц в возрасте 20–39 лет (80,0% зарегистрированных случаев).

Реже регистрировалось заражение ВГС при проведении медицинских инвазивных процедурах в медицинских организациях (14,5%), при немедицинских инвазивных процедурах вне медицинской организации (нанесение татуировок, проколы мочек ушей и т.п.) (3,8%), инфицирование в условиях тесного бытового гемоконтакта (3,1%). Доля перинатальной передачи ВГС в общей структуре составляла 18,3%. Необходимо отметить, что доля случаев инфицирования, произошедших в результате употребления инъекционных ПАВ, снизилась, в то время как доли полового пути (с 31,5% в 2010–2016 гг. до 51,3% в 2017–2023 гг., $p = 0,04$) и перинатального инфицирования (с 13,0% в 2010–2016 гг. до 30,8% в 2017–2023 гг., $p = 0,03$) увеличились. Перераспределение в структуре ведущих путей передачи ВГС в пользу полового и перинатального инфицирования определяет усиление работы, в первую очередь, среди женщин, планирующих беременность, подростков и условно здорового населения. В 2017–2023 гг. случаев регистрации ОГС в Н. Новгороде, реализованных посредством искусственного механизма передачи, не зарегистрировано.

При изучении возрастной структуры заболеваемости ХГС выявлено, что подавляющее число случаев (98,3% [95% ДИ: 98,1–98,5]), так же, как и при ОГС, приходится на группу лиц старше 17 лет, показатель инцидентности в данной группе выше, чем в группе детей и подростков в среднем в 10,2 раза (Рисунок 24).

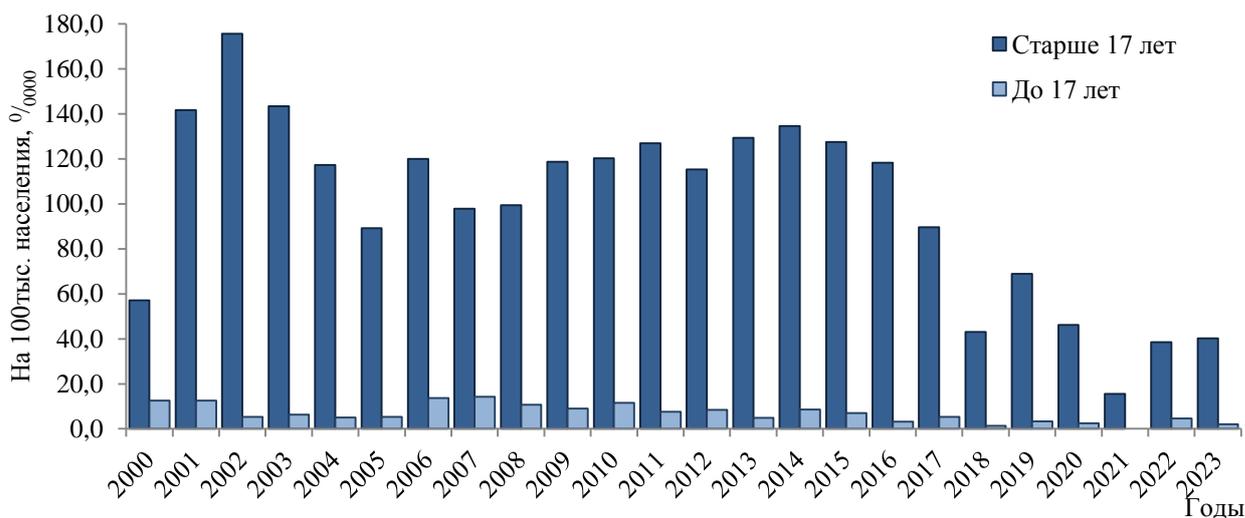


Рисунок 24 — Заболеваемость хроническим гепатитом С среди детского и взрослого населения Н. Новгорода в 2000–2023 гг., ‰/100000

Среди детского населения в 2010–2023 гг. более 62,4% [95% ДИ: 56,2–68,6] всех случаев впервые зарегистрированных форм ХГС приходилось на подростков и молодых людей 15–19 лет. Единичные случаи зарегистрированы среди детей младших возрастных групп.

Среди взрослого населения в 2010–2023 гг. первое ранговое место в структуре ХГС занимали лица 30–39 лет, их доля варьировала от 40,3% (2015 г.) до 20,6% (2022 г.) и в среднем составляла 35,3% [95% ДИ: 34,3–36,3] (Рисунок 25). Вклад в структуру заболеваемости ХГС лиц в возрасте 20–29 лет снизился в 7,2 раза с 36,0% в 2010 г. до 5,1% в 2023 г. Следует отметить, что группа 20–39 лет составляла 57,2% [95% ДИ: 56,3–58,1] от всех впервые выявленных случаев хронической формы ГС в 2010–2023 гг. Доля лиц в возрасте 40–49 лет, 50–59 лет и старше 60 лет увеличилась и составляла 32,5% (12,3% в 2023 г.), 17,9% (8,7% в 2010 г.) и 22,3% (9,3% в 2010 г.) в 2023 г. Таким образом, отмечается тенденция к смещению заболеваемости впервые выявленного ХГС на старшие возрастные группы: сокращение доли лиц 20–29 лет и 30–39 лет и увеличение доли лиц в возрастных группах старше 40 лет.

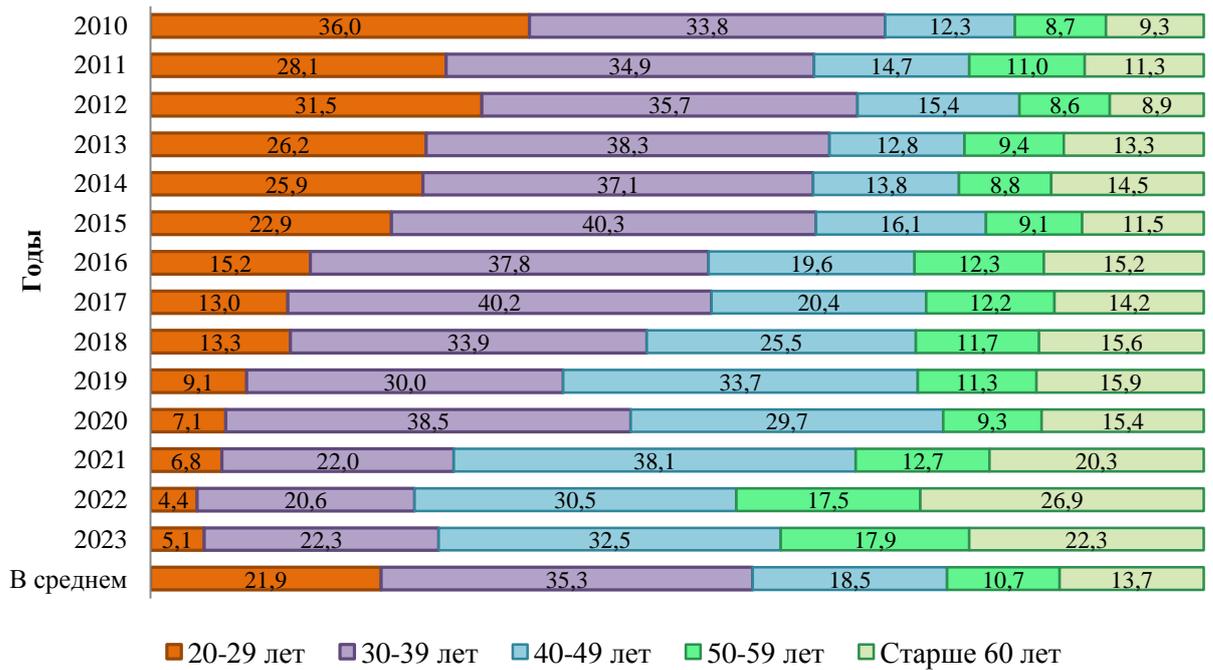


Рисунок 25 — Структура повозрастной заболеваемости хроническим гепатитом С среди взрослого населения Н. Новгорода в 2010–2023 гг., %

Показатель заболеваемости ХГС во всех возрастных группах имел однонаправленную тенденцию к снижению, кроме группы детей до 1 года (Рисунок 26).

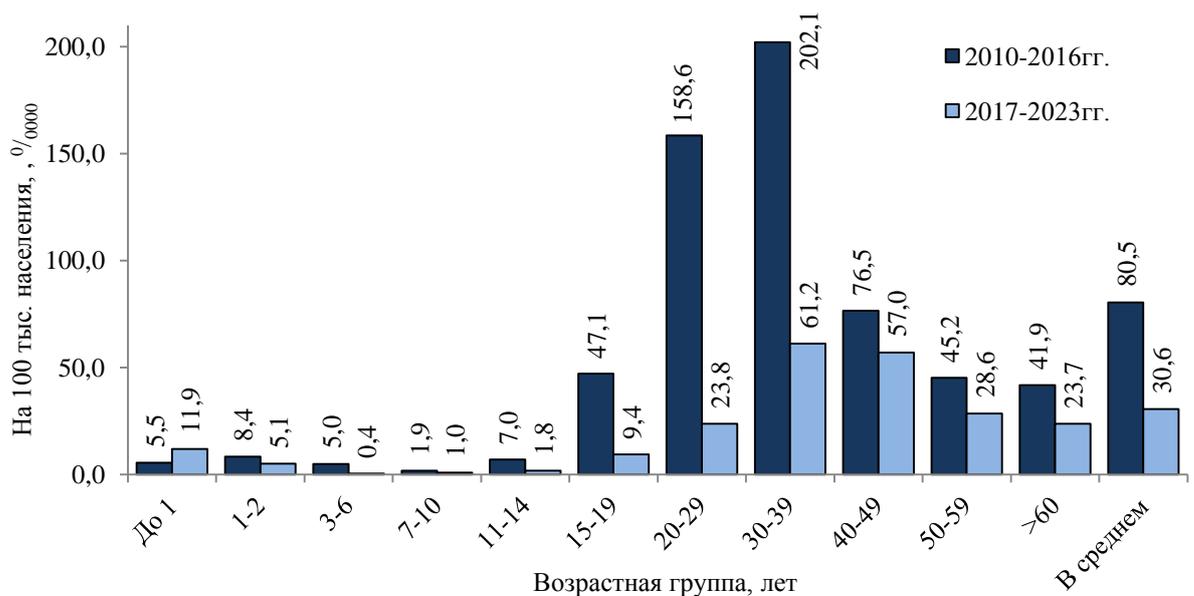


Рисунок 26 — Среднемноголетний показатель заболеваемости хроническим гепатитом С среди населения Н. Новгорода в 2010–2016 гг. и 2017–2023 гг., ‰

Как и в большинстве регионов России, в Н. Новгороде изучаемая инфекция широко распространена среди взрослого трудоспособного населения: в 2010–2023 гг. в возрастной структуре пораженности ХГС преобладали лица старше 20 лет. Среди детей и подростков ХГС чаще регистрировался в возрасте 15–19 лет.

В 2010–2023 гг. наибольшая заболеваемость среди детского населения регистрировалась в возрастных группах до 1 года ($8,7^0/0000$) и 1–2 года ($6,7^0/0000$). В 2017–2023 гг. по сравнению с 2010–2016 гг., СМУ заболеваемости ХГС среди детей до 1 года вырос с $5,5^0/0000$ до $11,9^0/0000$, а среди детей 1–2 лет, наоборот, снизился в 1,7 раза — с $8,4^0/0000$ до $5,1^0/0000$. Заболеваемость ХГС среди детей 3–14 лет и подростков 15–19 лет также имеет тенденцию к снижению: с 16,5 случаев в 2010–2015 гг. до 4,4 случая на 100 тыс. детей и подростков в 2016–2021 гг.

При сравнении двух периодов (2010–2016 гг. и 2017–2023 гг.) установлено, что динамические изменения в возрастной структуре заболеваемости среди взрослого населения выражаются в снижении инцидентности ХГС в группе лиц 20–29 лет в 6,7 раза (с $158,6^0/0000$ до $23,8^0/0000$), 30–39 лет в 3,3 раза (с $202,1^0/0000$ до $61,2^0/0000$) 40–49 лет в 1,3 раза ($76,5^0/0000$ до $57,0^0/0000$), 50–59 лет в 1,6 раза ($45,2^0/0000$ до $28,6^0/0000$) и старше 60 лет в 1,8 раза ($41,9^0/0000$ до $23,7^0/0000$). Отмечается тенденция к смещению заболеваемости впервые выявленного ХГС на старшие возрастные группы: сокращение доли лиц 20–29 лет (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.).

Обращает на себя внимание сохранение показателей заболеваемости на уровне 60 случаев на 100 тыс. населения в 2010–2023 гг. в группе лиц 40–49 лет при увеличении их доли в по возрастной структуре заболеваемости ХГС среди взрослого населения в 2,6 раза. Это может свидетельствовать о значительной поражённости лиц данного возраста и постепенном смещении изучаемого показателя на старшие возрастные группы.

По результатам проведенного анализа выявлена однонаправленная тенденция к снижению показателя заболеваемости ОГС и ХГС среди населения во всех возрастных группах, уровень заболеваемости ГС определяли случаи инфекции, зарегистрированные среди населения 20–49 лет.

3.4 Сравнительный анализ заболеваемости гепатита С среди населения районов Н. Новгорода

С целью выявления территорий риска в Н. Новгороде была проанализирована заболеваемость ОГС и ХГС в 8 районах города.

На всех территориях отмечена тенденция к снижению заболеваемости ОГС, при попарном сравнении показателей заболеваемости ОГС в различных районах достоверной разницы в уровне показателей не выявлено ($p > 0,05$) (Рисунок 27). Наиболее выраженное снижение заболеваемости ОГС зафиксировано в Нижегородском ($T_{\text{пр.ср.}} = -19,1\%$), Автозаводском ($T_{\text{пр.ср.}} = -6,5\%$), Советском ($T_{\text{пр.ср.}} = -7,1\%$) и Приокском ($T_{\text{пр.ср.}} = -5,1\%$) районах. Умеренная тенденция к снижению заболеваемости ОГС регистрировалась в Сормовском ($T_{\text{пр.ср.}} = -4,2\%$), Ленинском ($T_{\text{пр.ср.}} = -3,5\%$) и Канавинском ($T_{\text{пр.ср.}} = -2,1\%$) районах, к стабилизации – в Московском районе ($T_{\text{пр.ср.}} = -0,9\%$).

Аналогичная ситуация наблюдалась с уровнем заболеваемости ХГС: во всех районах выявлена тенденция к снижению изучаемого показателя с начала регистрации (Рисунок 28). Её темп в отдельных районах характеризовался как выраженный (Нижегородский ($T_{\text{пр.ср.}} = -5,1\%$) и Приокский районы ($T_{\text{пр.ср.}} = -6,1\%$)) или средневыраженный (Советский ($T_{\text{пр.ср.}} = -3,7\%$), Ленинский ($T_{\text{пр.ср.}} = -3,2\%$), Сормовский ($T_{\text{пр.ср.}} = -2,5\%$), Канавинский ($T_{\text{пр.ср.}} = -2,0\%$), Московский ($T_{\text{пр.ср.}} = -1,5\%$) районы)). В Автозаводском районе установлена тенденция к стабилизации заболеваемости ($T_{\text{пр.ср.}} = -0,2\%$).

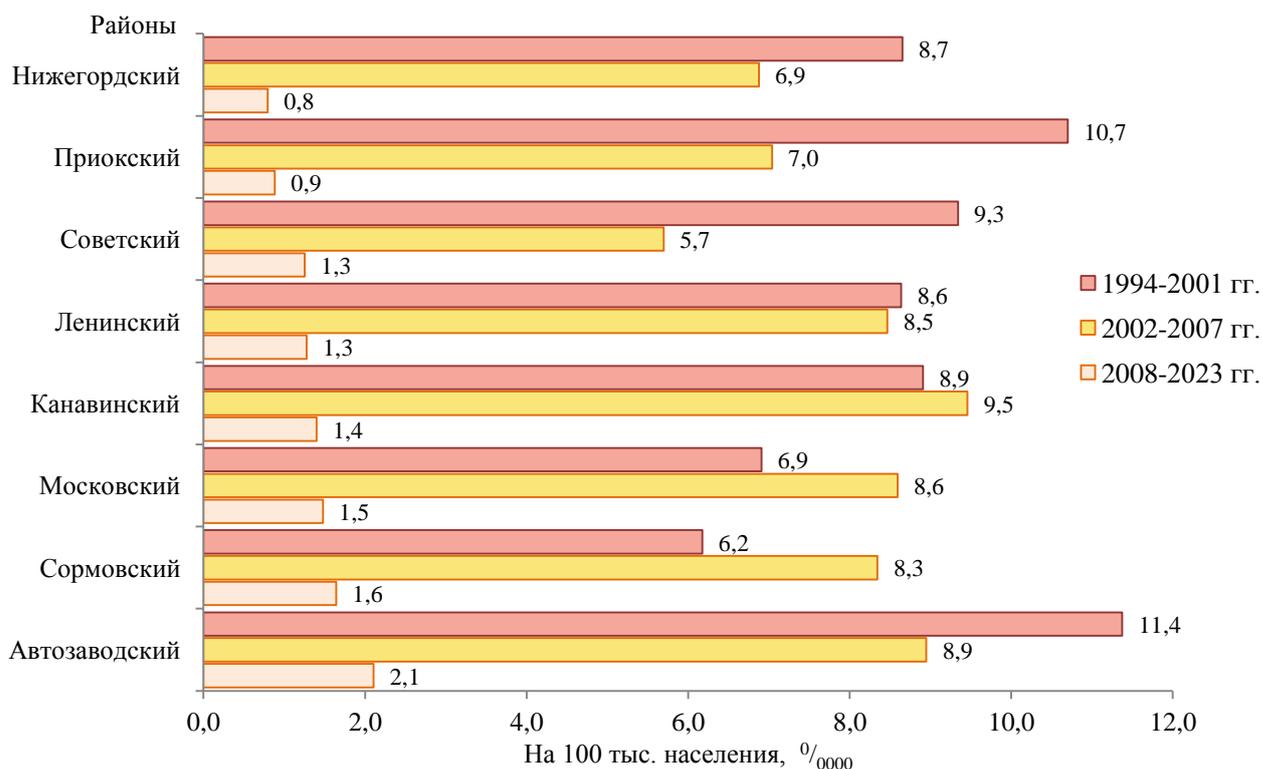


Рисунок 27 — Среднемноголетний уровень заболеваемости острым гепатитом С по районам Н. Новгорода в 1994–2023 гг., ‰

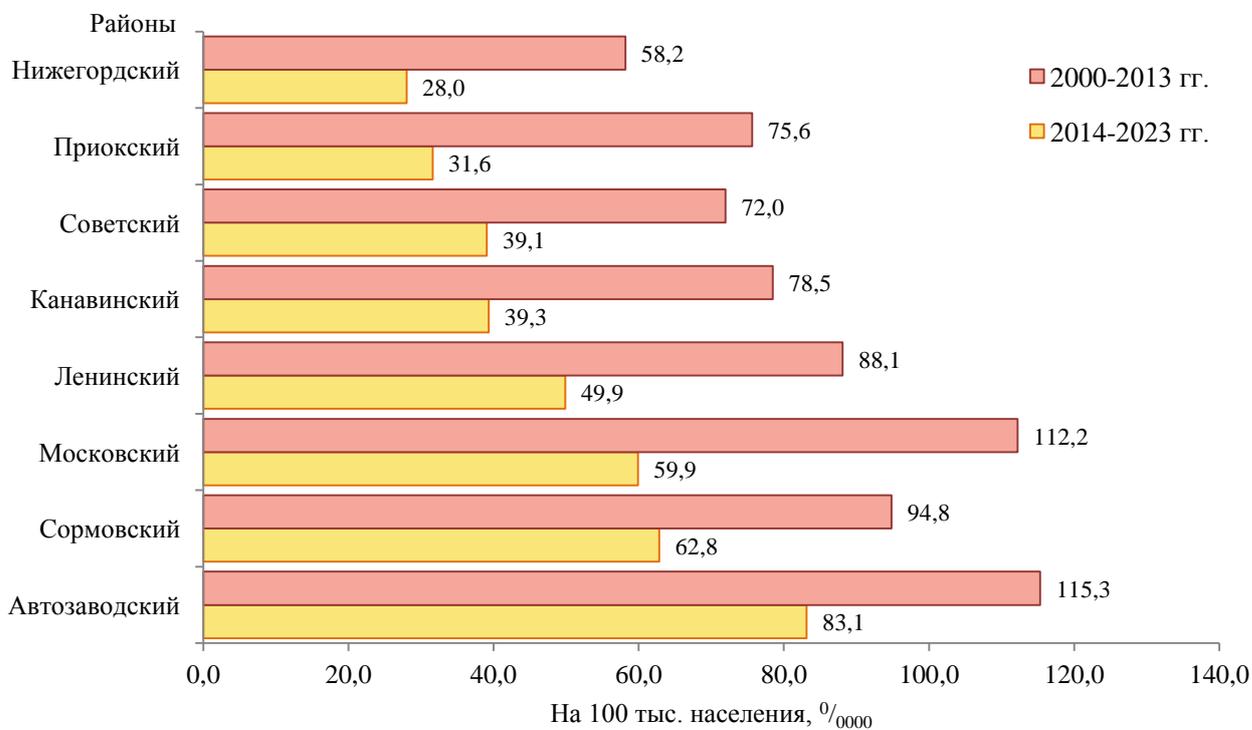


Рисунок 28 — Среднемноголетний уровень заболеваемости хроническим гепатитом С по районам Н. Новгорода в 2000–2023 гг., ‰

Наибольший вклад в заболеваемость ОГС и ХГС вносил Автозаводский район, где было зарегистрировано 29,9% случаев ОГС и 33,1% случаев ХГС.

Установлено, что в исследуемый 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).

Таким образом, тенденция показателей заболеваемости ОГС и ХГС как в целом по городу, так и в отдельных районах была однонаправленной и имела некоторые отличия в темпах прироста/снижения годовых показателей. Это свидетельствует об общих факторах, действующих на ЭП ГС в отдельных районах Н. Новгорода, но проявляющихся с разной интенсивностью.

ГЛАВА 4 ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С В Н. НОВГОРОДЕ В 2010–2023 ГГ.

Для объективной оценки интенсивности латентного компонента ЭП ГС в Н. Новгороде изучена распространенность анти-ВГС и РНК вируса среди совокупного населения.

4.1 Распространенность анти-ВГС в различных половозрастных группах населения в 2010–2023 гг.

Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения анти-ВГС в группе детского населения, особенно среди детей первых двух лет жизни, что связано с возможной реализацией перинатальной трансмиссии ВГС и циркуляцией трансплацентарных материнских антител до 1,5–2 лет у ребёнка (Рисунок 29) [27; 43; 62; 79]. Частота обнаружения анти-ВГС среди новорожденных до 1 года составляла — 2,6% [95% ДИ: 2,0–3,2], детей 1–2 лет — 2,8% [95% ДИ: 2,3–3,3]. Обнаружение анти-ВГС в старших возрастных группах при отсутствии РНК ВГС ассоциируется, как правило, с перенесенной активной инфекцией.

Превалентность анти-ВГС среди детей и подростков, исключая детей до 2 лет, составляла 0,8% [95% ДИ: 0,7–0,9]. Частота обнаружения анти-ВГС составляла: в группе 3–6 лет — 1,1% [95% ДИ: 0,8–1,4], среди детей школьного возраста (7–14 лет) – 0,7% [95% ДИ: 0,5–0,9]. Распространённость анти-ВГС среди подростков 15–17 лет была несколько выше, чем среди школьников и составляла 1,0% [95% ДИ: 0,7–1,3].

По результатам сравнения двух периодов (2010–2017 гг. и 2018–2023 гг.) отмечается увеличение частоты обнаружения анти-ВГС среди детей 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. ($\chi^2=3,01, p=0,083$).

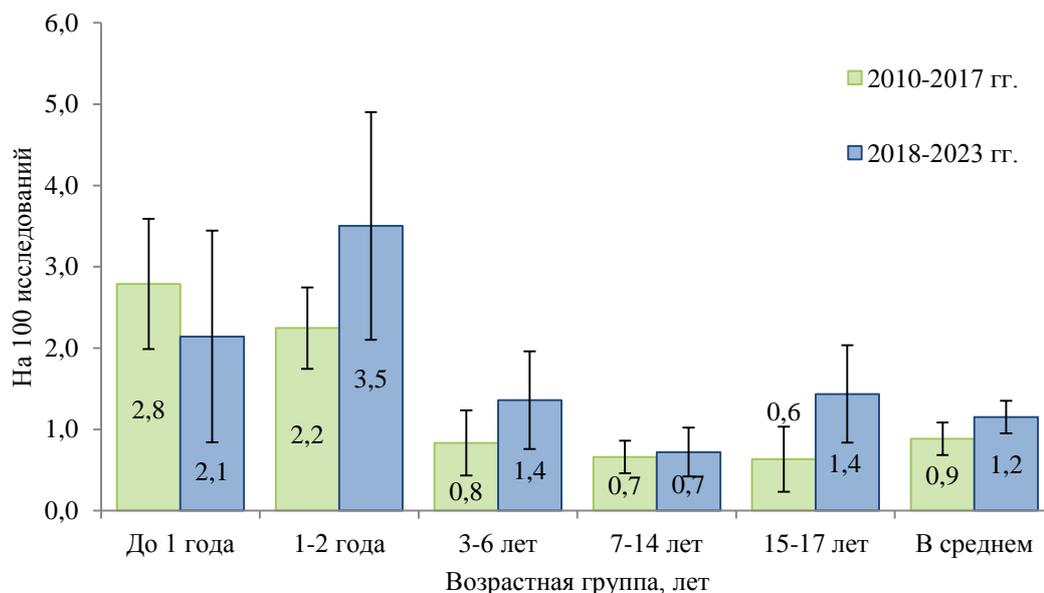


Рисунок 29 — Частота обнаружения анти-ВГС среди детского населения Н. Новгорода в различных возрастных группах в 2010–2023 гг., %

Зафиксированы достоверные различия в распространённости анти-ВГС среди некоторых возрастных групп детей разного пола ($\chi^2 = 5,91$, $p = 0,015$) (Таблица 2).

Таблица 2 — Величина уровня значимости p (тест χ^2) при попарном сравнении частоты выявления анти-ВГС в различных возрастных группах детского населения среди мальчиков и девочек в 2010–2023 гг.

Возрастная группа		Мальчики				
		До 1 года	1–2 года	3–6 лет	7–14 лет	15–17 лет
Девочки	До 1 года	0,82	0,85	0,24	0,00	0,02
	1–2 года	0,85	0,85	0,15	0,00	0,01
	3–6 лет	0,24	0,15	0,08	0,82	0,59
	7–14 лет	0,00	0,14	0,06	0,14	0,87
	15–17 лет	0,06	0,01	0,33	0,24	0,88

Наибольшая распространённость анти-ВГС среди взрослого населения в 2018–2023 гг. выявлена в группах 30–39 (6,9% [95% ДИ: 6,2–7,6]) лет и 40–49 лет (6,8% [95% ДИ: 6,2–7,4]), что достоверно превышало аналогичный показатель в других возрастных группах ($\chi^2 = 509,3$, $p < 0,01$). В возрастной группе 50–59 лет

анти-ВГС детектируются у 3,5% [95% ДИ: 3,1–3,9]. Среди лиц 20–29 лет 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 [88].

Динамические изменения в частоте обнаружения анти-ВГС в 2018–2023 гг. среди населения старше 17 лет проявились в снижении изучаемого показателя в среднем в 1,3 раза. В группе мужчин показатель превалентности анти-ВГС снизился с 5,1% [95% ДИ: 4,6–5,8] в 2018 г. до 4,4% [95% ДИ: 3,7–5,1] в 2023 г., для женщин с 2,9% [95% ДИ: 2,4–3,4] до 1,9% [95% ДИ: 1,5–2,3], соответственно.

У взрослого населения наблюдаются выраженные различия в частоте обнаружения анти-ВГС между мужчинами и женщинами: среди мужчин (4,8% [95% ДИ: 4,5–5,1]) маркеры инфицирования ВГС в среднем выявляли в 2,1 раза чаще, чем среди женщин (2,3% [95% ДИ: 2,1–2,5]), что повышает общий показатель превалентности анти-ВГС в данной возрастной группе и среди населения в целом (Рисунок 30).

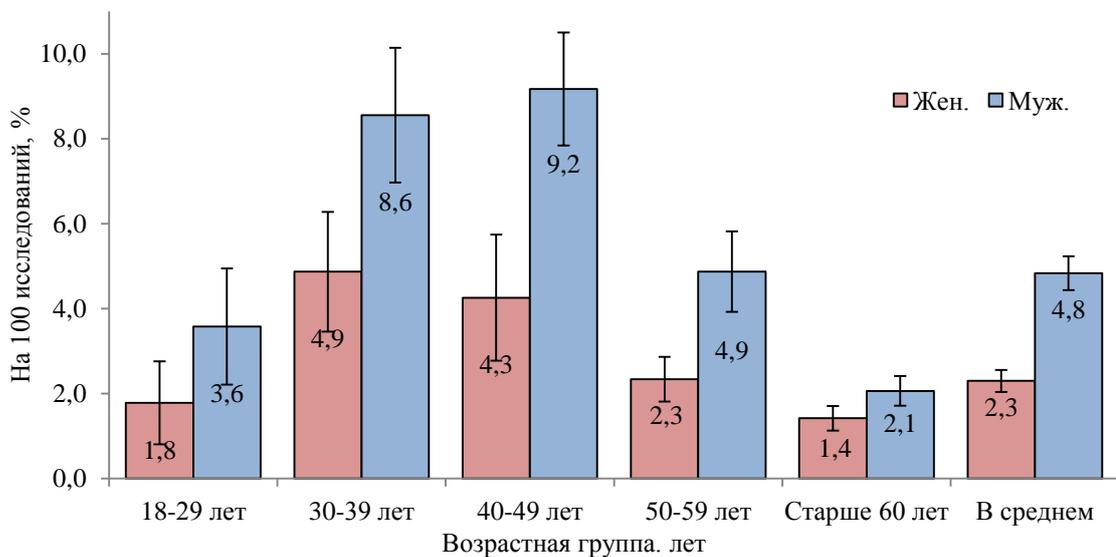


Рисунок 30 — Превалентность анти-ВГС среди населения Н. Новгорода в различных половозрастных группах в 2018–2023 гг.

Выявлены достоверные различия между частотой обнаружения анти-ВГС у мужчин и женщин для всех возрастных групп: 20–29 ($\chi^2 = 8,95$, $p = 0,003$), 30–39

($\chi^2 = 24,43$, $p < 0,001$), 40–49 ($\chi^2 = 49,54$, $p < 0,001$), 50–59 лет ($\chi^2 = 30,57$, $p < 0,001$), старше 60 лет ($\chi^2 = 11,90$, $p < 0,001$) (Таблица 3).

Отмечается значительное снижение показателя, как среди мужчин, так и среди женщин с увеличением возраста — превалентность анти-ВГС среди мужчин и женщин в возрастной группе 30–39 лет в 1,9 раза больше аналогичного показателя для лиц в возрастной группе 50–59 лет.

Таблица 3 — Величина уровня значимости p (тест χ^2) при попарном сравнении частоты выявления анти-ВГС в различных возрастных группах взрослого населения среди мужчин и женщин в 2018–2023 гг.

Возрастная группа		Мужчины				
		18–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет	Старше 60 лет
Женщины	18–29 лет	0,01	0,00	0,00	0,00	0,54
	30–39 лет	0,00	0,00	0,00	0,95	0,00
	40–49 лет	0,00	0,00	0,00	0,30	0,00
	50–59 лет	0,00	0,95	0,30	0,00	0,37
	Старше 60 лет	0,54	0,00	0,00	0,37	0,01

Таким образом, мониторинг эффективности программы по борьбе с ГС должен основываться на оценке динамики показателей заболеваемости в различных группах населения с учётом пола и возраста.

Серологические исследования по обнаружению антител в сыворотке крови к структурным и неструктурным белкам ВГС имеют ряд недостатков при интерпретации полученных результатов по сравнению с молекулярно-генетическими методами исследования. Использование последних позволяет выявлять факт инфицирования ВГС до сероконверсии, определять активную стадию инфекции, как следствие, получать объективную информацию о распространённости ВГС и региональных тенденциях и закономерностях развития ЭП ГС.

Распространённость активной ГС-инфекции, подтверждённой выявлением РНК ВГС, составляла 1,8% [95% ДИ: 1,7–1,9], РНК ВГС выявлена у 47,9%

[95% ДИ: 43,3–52,5] лиц, позитивных на анти-ВГС. В группе серопозитивных на анти-ВГС детей 1–6 лет РНК ВГС не обнаружена, среди детей до 1 года и старше 7 лет маркер активной инфекции регистрировался у 0,2% обследованных. Превалентность РНК ВГС среди взрослого населения составляла 2,3% [95% ДИ: 2,2–2,4]), достоверно чаще маркер активной инфекции выявлялся в возрастной группе 30–39 лет (3,3% [95% ДИ: 3,0–3,6]), максимальных значений показатель превалентности РНК ВГС достигал в группе лиц 40–49 лет (5,7% [95% ДИ: 5,2–6,2]).

Частота обнаружения РНК ВГС среди взрослого серопозитивного населения составляла 58,5% [95% ДИ: 55,3–61,7]. Достоверной разницы по изучаемому параметру между возрастными группами не обнаружено ($p > 0,05$).

4.2 Эпидемиологические особенности гепатита С у беременных и рожениц и оценка риска перинатальной передачи вируса

По официальным статистическим данным, показатель превалентности анти-ВГС у беременных в разные годы составлял от 2,0% [95% ДИ: 1,8–2,2] (2011 г.) до 1,3% [95% ДИ: 1,1–1,5] (2023 г.), СМУ — 1,7% [95% ДИ: 1,5–1,9], отмечается тенденция к стабилизации (Рисунок 31).

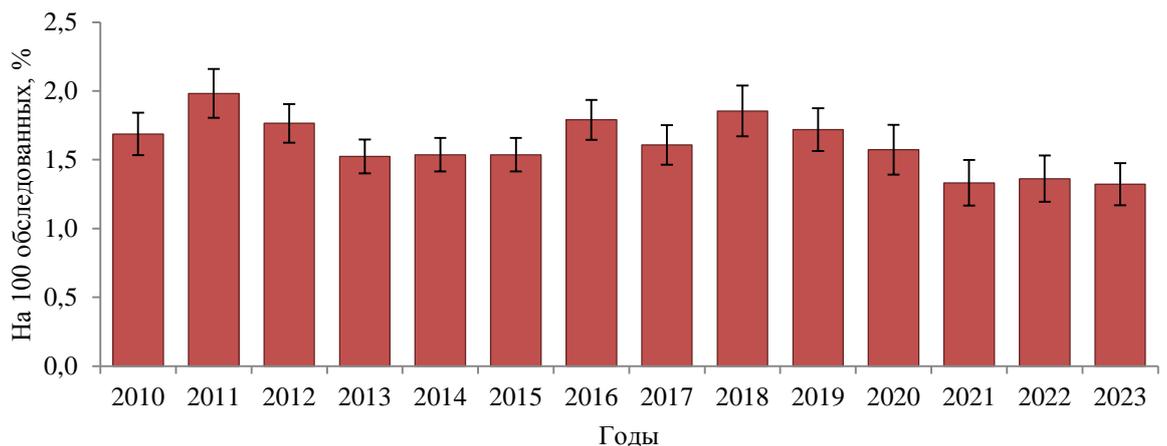


Рисунок 31 — Превалентность анти-ВГС у беременных Н. Новгорода в 2010–2023 гг., %

Показатель распространённости специфических маркеров ВГС среди беременных Н. Новгорода не отличился от общероссийского и за изучаемый период удельный вес выявления анти-ВГС у беременных изменился незначительно [89]. Обращает на себя внимание рост заболеваемости среди новорожденных по сравнению с предыдущим периодом: в 2010–2016 гг. данный показатель составлял $11,2^0/0000$, в 2017–2023 гг. — $12,6^0/0000$. По результатам эпидемиологического расследования случаев ОГС у детей до 14 лет отмечено, что ведущая роль в передаче инфекции принадлежит неонатальному и/или перинатальному заражению. Доля перинатальной трансмиссии среди детей до 14 лет в 2010–2023 гг. составляла 92,0%, что свидетельствует о значительной роли данного пути в поддержании ЭП ГС среди детского населения на изучаемой территории.

По результатам исследования превалентность анти-ВГС в 2018–2023 гг. у беременных в среднем составляла 1,9% [95% ДИ: 1,7–2,2] и варьировала от 2,3% [95% ДИ: 2,0–2,7] до 1,5% [95% ДИ: 1,2–1,8] в разные годы. Возраст беременных с анти-ВГС варьировал от 17 до 48 лет, в среднем составляя $32,7 \pm 11,1$ года. Отмечался рост превалентности анти-ВГС с увеличением возраста беременной ($\chi^2 = 73,36$; $p < 0,05$): наибольшая распространённость маркера выявлена среди беременных в возрасте 40–49 лет (4,3% [95% ДИ: 3,3–5,6]), что достоверно выше аналогичного показателя в возрастной группе 20–29 лет ($\chi^2 = 61,41$; $p < 0,05$) (Рисунок 32). В возрастной группе до 20 лет анти-ВГС определялись у 1,6% [95% ДИ: 0,9–2,9], среди беременных 20–29 и 30–39 лет выявлена достоверная разница в частоте обнаружения изучаемого маркера, распространённость анти-ВГС в данных группах составляла 1,3% [95% ДИ: 1,1–1,5] и 2,2% [95% ДИ: 2,0–2,5] соответственно ($\chi^2 = 31,86$; $p < 0,05$). Несмотря на то, что наиболее поражённой возрастной группой являлась группа беременных 40–49 лет, в структуре анти-ВГС позитивных образцов, поступивших в лабораторию, основной вклад вносили пробы, полученные от беременных в возрасте 30–39 лет и 20–29 лет (57,8% [95% ДИ: 53,6–61,9] и 30,2% [95% ДИ: 26,5–34,2] соответственно), что свидетельствует

о решающей роли женщин данного возраста в реализации перинатальной трансмиссии ВГС.

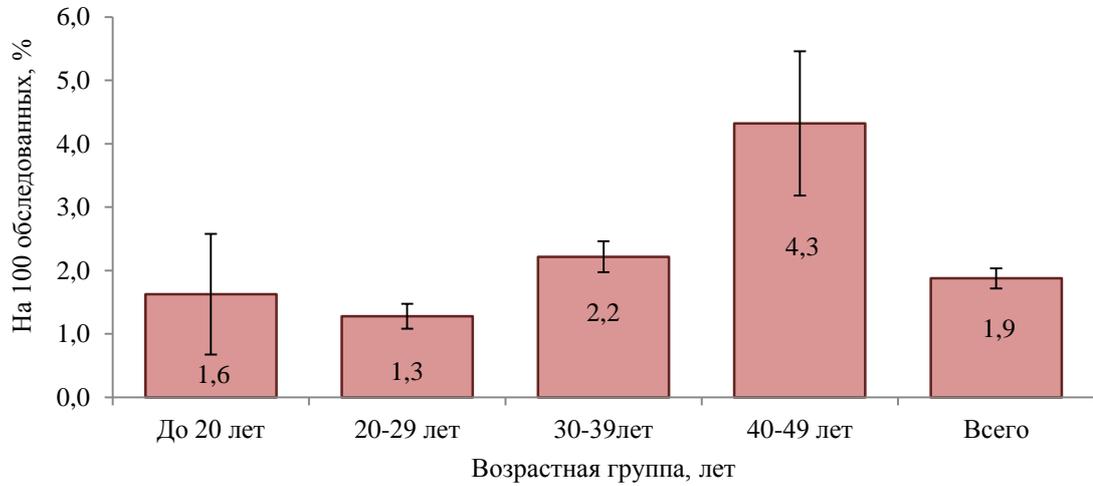


Рисунок 32 — Частота обнаружения анти-ВГС у беременных Н. Новгорода в зависимости от возраста в 2018–2023 гг., %

Учитывая широкую распространённость инфекции у беременных и преимущественно хронический бессимптомный характер патологии можно предположить, что в ближайшие годы значимость перинатального пути передачи в ЭП ВГС будет сохраняться.

Показателем активной стадии ГС-инфекции является обнаружение РНК ВГС в сыворотке. В среднем распространённость текущей ГС-инфекции, подтверждённой выявлением РНК ВГС у беременных, составляла 0,9% [95% ДИ: 0,8–1,0%], доля лиц с активной инфекцией среди анти-ВГС позитивных – 47,0% [95% ДИ: 41,7–52,9%]. Результаты проведенного генотипирования показали, что генетическое разнообразие ВГС, обнаруженного у беременных, представлено 3 геновариантами ВГС — 1, 2, 3. В профиле распределения генотипов с одинаковой долей доминировали субтипы 1b и 3a, частота встречаемости которых составляла 34,9% [95% ДИ: 25,6–45,7%] и 42,2% [95% ДИ: 32,1–52,9%] соответственно ($p > 0,05$), что отражает общую картину генотипового разнообразия ВГС, характерную для Нижегородского региона. Минорными являлись субтип 1a (9,6%

[95% ДИ: 5,0–17,9%]) и генотип 2 (7% [95% ДИ: 3,4–14,9%]). Образцы, содержащие одновременно два генотипа (микст-вариант), составили 3,6% [95% ДИ: 1,2–10,1%]. Все комбинации представляли собой различное сочетание субтипов 1 генотипа и других геновариантов: 1a/1b, 1a/3a. Обращает на себя внимание несколько большая частота обнаружения субтипа 1a у беременных по сравнению с другими контингентами населения, где, согласно исследованию, проведённому на территории ранее, этот показатель не превышает 5,9% [95% ДИ: 3,5–8,3%] ($p>0,05$).

Исследование молекулярно-генетических особенностей пар сывороток «мать-ребёнок» позволило установить пренатальный (внутриутробный, трансплацентарный) риск передачи ВГС (Таблица 4).

Таблица 4 — Определение степени потенциального риска перинатальной передачи вируса гепатита С

Переменные факторов риска		РНК ВГС ребёнка		M±2m, %	Разность оценок вероятности, %	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			

В группе детей, родившихся от матерей с активной ГС-инфекцией, в сыворотке у всех новорожденных детектировали анти-ВГС, передача РНК ВГС зафиксирована в 33,9% [95% ДИ: 23,1–46,6%] случаев. Следует отметить, что в группе детей, рождённых от РНК ВГС-негативных матерей, РНК ВГС детектировалась у 1 ребенка – 5,3% [95% ДИ: 0,9–24,6%], что может быть связано с изменяющейся в ходе беременности вирусной нагрузки у женщины [140].

Констатация ВУИ ВГС у ребенка оценивалась посредством обнаружения РНК ВГС в плазме крови. Результаты оценки значимости факторов риска свидетельствуют о влиянии 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 трансмиссии вируса.

4.3 Молекулярно-эпидемиологический мониторинг геновариантов вируса гепатита С, циркулирующего на территории Н. Новгорода в 2015–2023 гг.

Генетическое разнообразие ВГС на территории Н. Новгорода в 2015–2023 гг. представлено 4 геновариантами, что свидетельствует о высокой генетической изменчивости РНК-содержащих вирусов и, в частности, ВГС [48].

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]) и генотип 2 (7,1% [95%ДИ: 5,4–8,5]). Образцы, содержащие одновременно два генотипа (микст-вариант) составили 5,6% [95%ДИ: 4,6–6,6], все комбинации представляли собой различное сочетание субтипов 1 генотипа и других геновариантов ВГС. Сочетание 2-го и 3-го генотипов ВГС не зарегистрировано. Генотип 5 был выявлен в единичном случае.

Сравнительная характеристика полученных результатов исследований, выполненных в Н. Новгороде в 2001–2006 гг., 2007–2014 гг., 2015–2023 гг. свидетельствует об увеличении доли субтипа 1a и генотипа 2 в 2000-х годах, постепенном уменьшении доли субтипов 1b и 3a, что отражает изменения в структуре генотипов ВГС, циркулирующих на исследуемой территории на протяжении последних 22 лет (Рисунок 33) [16; 46].

В генотиповой структуре с 2001 г. стабильно преобладают субтипы 1b и 3a. Обращает на себя внимание увеличение частоты выявления субтипа 1a (с 0,7% [95%ДИ: 0,5–0,9] в 2001–2006 гг. до 6,2% [95%ДИ: 5,0–7,4] в 2015–2023 гг., $z = 7,3$, $p < 0,05$) и генотипа 2 (с 2,4% [95%ДИ: 2,0–2,8] в 2001–2006 гг. до 7,1% [95%ДИ: 5,4–8,5] в 2015–2023 гг., $z = 4,2$, $p < 0,05$), и статистически значимое снижение доли субтипов 1b (с 52,3% [95%ДИ: 50,8–53,8] в 2001–2006 гг. до 43,8%

[95%ДИ: 40,7–46,9] в 2015–2023 гг., $z = 3,3$, $p < 0,05$) и 3а (с 48,2% [95%ДИ: 46,7–49,7] в 2001–2006 гг. до 37,3% [95%ДИ: 34,2–40,4] в 2015–2023 гг., $z = 4,2$, $p < 0,05$) среди РНК-положительных проб.

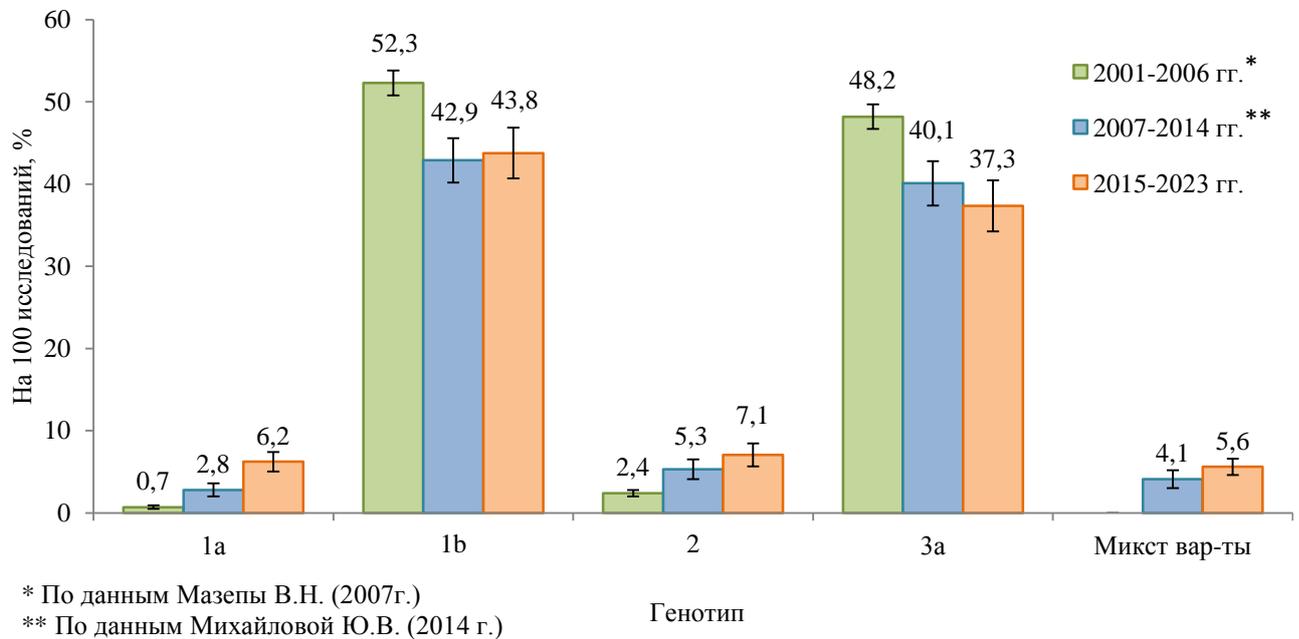


Рисунок 33 — Динамические изменения генотипового разнообразия вируса гепатита С в Н. Новгороде в 2001–2023 гг., %

Таким образом, общая структура генотипов/субтипов ВГС, циркулирующих среди населения Н. Новгорода, соответствовала данным отечественных исследований, согласно которым наиболее распространёнными являлись субтипы ВГС 1b и 3а. Проведенные исследования показали, что значительных изменений в соотношении основных подтипов ВГС в период наблюдения не произошло. Последние 22 года ЭП на территории Н. Новгорода обусловлены циркуляцией среди населения 1b и 3а субтипов, что также может свидетельствовать об его относительной давности развития.

Следует отметить, что соотношение подтипов ВГС 1b и 3а у лиц в группах до 30 лет и старше 30 лет существенно не различалось, при общем преобладании подтипа ВГС 1b (Рисунок 34).

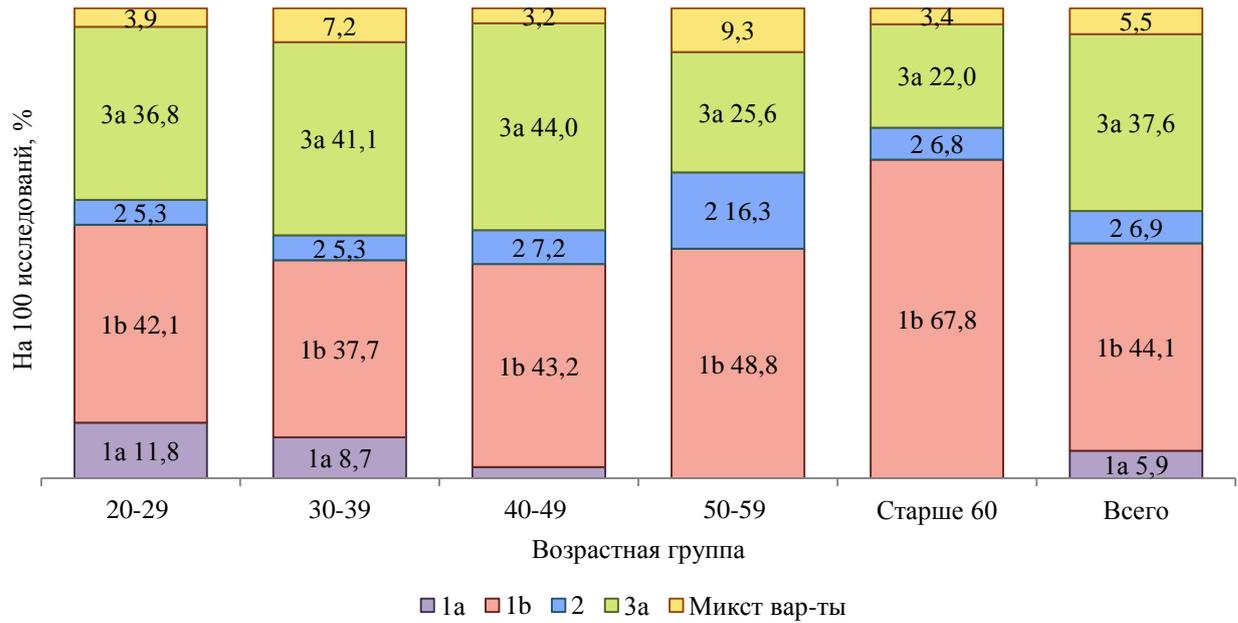


Рисунок 34 — Частота обнаружения генотипа/субтипа вируса гепатита С в различных возрастных группах у серопозитивных лиц, %

При анализе генотиповой структуры в разных возрастных группах выявлены статистически значимые различия: отмечено увеличение доли 1b (с 42,1% до 67,8%, $z = 2,9$, $p < 0,05$) и 3a субтипов (с 36,8% до 22,0%, $z = 2,1$, $p < 0,05$) с увеличением возраста при сравнении показателей в возрастных группах 20-29 лет и старше 60 лет. Субтип 1a в равной степени выявлялся в возрастных группах 20–29 и 30–39 (11,8% и 8,7% соответственно, $z = 0,03$, $p > 0,05$) лет, в единичных случаях детектировался среди РНК-позитивных проб от лиц в группе 40-49 лет (2,4%) и не был обнаружен у лиц старше 50 лет.

ГЛАВА 5 ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ГЕПАТИТОМ С НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Согласно результатам проведенного исследования, в Нижнем Новгороде складывается неблагоприятная ситуация по гепатиту С. Единственным способом предупреждения распространения инфекции является своевременное диагностирование инфекции и проведение соответствующего лечения и профилактики заболевания. В рамках действующей системы ЭН с целью её совершенствования за ГС на региональном уровне и в современных условиях, а также принятия мер, направленных на предотвращение распространения и снижение социально-экономического бремени ГС, предлагается внесение следующих коррективов в три подсистемы ЭН: информационную, диагностическую и управленческую (организационную).

5.1 Совершенствование информационной подсистемы эпидемиологического надзора за гепатитом С

Информационная подсистема ЭН предполагает сбор, систематизацию, хранение и анализ информации о состоянии и тенденциях развития ЭП ГС, а также о предпринимаемых мерах по профилактике и лечению, что требует межведомственного информационного взаимодействия медицинских учреждений и государственных органов, ответственных за общественное здоровье, позволяя автоматизировать процессы эпидемиологического наблюдения.

Таким образом, по результатам проведённого исследования в рамках информационной подсистемы для количественной и качественной характеристики ЭП ГС целесообразным является развитие системы серологического мониторинга, следующим образом:

1. Расширение программы скрининга на маркеры ГС с целью охвата тестированием более широкого круга населения и увеличения выявляемости на

территории путем сплошного тестирования на анти-ВГС лиц, проходящих диспансеризацию, повышение доступности тестирования в более полном перечне медицинских учреждений, в том числе амбулаторно-поликлинического звена, скорой помощи, специализированных медицинских центрах.

В связи с высокой распространённостью маркеров инфицирования ВГС среди населения и существенного вклада хронической формы инфекции в поддержание ЭП ГС на изучаемой территории, лицам, которым проводились инвазивные вмешательства различного характера (от стоматологической до хирургической помощи, в косметологических кабинетах, тату-салонах) в медицинских и не медицинских организациях, может быть рекомендовано в течение последующих 3–6 месяцев (инкубационный период ВГС) после выполненного вмешательства, сдать тест на маркеры инфицирования ВГС с целью предупреждения развития тяжёлых форм инфекции.

2. Организация рефлексного тестирования сыворотки крови на молекулярно-генетические маркеры инфицирования ВГС для каждого впервые выявленного серопозитивного на анти-ВГС образца, по результатам которого можно сделать вывод о наличии у человека маркера активной инфекции – РНК ВГС, генотиповых и других особенностях ВГС. Особый интерес, с точки зрения изучения эпидемиологических особенностей ГС в регионе и получении актуальной информации о распространяющихся на территории геноварантах ВГС, является оперативное лабораторное исследование биоматериала, полученного от лиц с ОГС, с использованием молекулярно-генетических методов.

5.2 Совершенствование диагностической подсистемы эпидемиологического надзора за гепатитом С

Диагностическая подсистема ЭН включает комплекс методов и средств для проведения оперативного и ретроспективного эпидемиологических анализов на основе данных, полученных в результате работы информационной подсистемы.

С целью оценки эффективности программы по борьбе с ХГС И ГС-инфекцией в целом необходимо проведение периодических сероэпидемиологических исследований в регионе, которые подразумевают:

а) оценку динамических изменений регистрируемой заболеваемости ГС населения в целом и групп риска, в частности, результатов серологического и молекулярно-генетического мониторинга, численности пациентов с ХГС в ходе выполнения программы с учётом подробного эпидемиологического анамнеза, численности реконвалесцентов после ОГС, лиц без прогрессирования ХГС и т.п.;

б) оценку доступности медицинской помощи для пациентов с ГС, которые проходят через все этапы диагностики, отбора на лечение и получения курса терапии, а также причины неоказания медицинской помощи и проблем, возникающих на каждом из этапов;

в) оценку эффективности лечения, включая долю лиц, достигших устойчивого вирусологического ответа, улучшение биохимических показателей и регистрацию фиброзных изменений в печени, улучшения качества жизни;

г) изучение эффективности проводимых профилактических мер по предотвращению и выявлению новых случаев заболевания с учётом путей и факторов передачи инфекции, динамики затрат и экономической эффективности программы по борьбе с распространением инфекции, ее рентабельность в сравнении со стоимостью лечения последствий заболевания.

Мониторинговые исследования являются важным инструментом в борьбе с ГС и предоставляют возможность создания рабочей модели для прогнозирования развития ЭП ГС с целью разработки региональных программ по профилактике и лечению ГС, а также своевременно принимать необходимые меры по снижению заболеваемости и, как следствие, улучшению здоровья населения.

5.3 Совершенствование организационной подсистемы эпидемиологического надзора за гепатитом С

Организационная подсистема ЭН — это система, представленная набором правовых, методических и организационных документов, определением задач, функций и ответственности за осуществление ЭН. Особо актуальной частью организационной подсистемы является разработка и повсеместное внедрение в практику здравоохранения систем мониторинга пациентов и различных баз данных.

В связи с высокой поражённостью условно-здорового населения (беременные, дети и лица подросткового возраста), с практической точки зрения, уместным является повышение информированности общественности о ГС с использованием различных образовательных (информационные стенды в учебных учреждениях среднего и высшего образования, местах работы, поликлиниках, больницах и т.д.), и медиа-ресурсов (телевидение, радио, социальные сети, сайты органов местного самоуправления), специально разработанных программ, направленных на повышение знаний о ГС среди населения, организация и проведение собраний, посвященных проблеме ВГ. Осуществление информационно-разъяснительной работы, как одного из важнейших элементов борьбы с заболеванием, должно быть направлено на привлечение внимания к необходимости добровольного скрининга и профилактики ГС, доступности медицинской помощи, возможности полного излечения, а также неблагоприятных последствий при отсутствии своевременной противовирусной терапии.

Немаловажной задачей в сфере совершенствования ЭН за ГС является предоставление медицинским специалистам различного профиля образовательной и информационной поддержки. Для оказания качественной медицинской помощи пациентам с ГС и предотвращения возможных сопутствующих заболеваний, данные специалисты должны обладать своевременным доступом к актуальной информации о методах и алгоритмах диагностики ГС, о дорожной карте пациента с ГС и доступности лечения. Образовательная и информационная поддержка

является неотъемлемой составляющей в повышении квалификации и актуализации знаний медицинских специалистов и может быть организована в рамках системы непрерывного медицинского образования, программ повышения квалификации что, в свою очередь, может существенно повлиять на качество медицинской помощи, предоставляемой пациентам.

В целом, эффективность ЭН будет определяться четкостью взаимодействия специалистов различного профиля, формированием тактики профилактики ГС в регионе, что включает не только проведение исследований и разработку программы по борьбе с инфекцией, но и обучение населения мерам профилактики, поощрение тестирования на ГС, предоставления медицинским работникам и всем лицам, задействованным в области борьбы с инфекцией, оперативной и полной информации о программе лечения и профилактики ГС (Таблица 5). Для достижения максимальной эффективности в этом направлении необходимо наладить четкое взаимодействие между санитарно-эпидемиологической, медицинской службами, а также координировать деятельность всех заинтересованных специалистов. С целью объективной оценки распространения ГС в регионах и разработки стратегии его предотвращения необходимо проведение специальных исследований, в том числе на территориях, отличающихся по социально-экономическим, демографическим и этническим характеристикам. Но стоит учитывать, что различия в уровне социально-экономического развития не позволяют экстраполировать результаты и выводы с одних территорий на другие.

Таблица 5 — Подходы к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за гепатитом С

Подсистема	Содержание	Пути совершенствования
Информационная подсистема	Серологический мониторинг	Расширение программы скрининга на маркеры инфицирования ГС за счёт группы взрослого трудоспособного населения от 30 до 59 лет (с учётом естественного взросления населения) и прегравидарного обследования женщин, планирующих беременность
		Организация рефлексного тестирования сыворотки крови на молекулярно-генетические маркеры инфицирования ВГС (РНК ВГС, определение генотипа вируса) для каждого впервые диагностированного серопозитивного результата на анти-ВГС
Диагностическая подсистема	Эпидемиологическая диагностика	Проведение периодических сероэпидемиологических исследований с целью оценки текущей эпидемиологической обстановки, разработки прогноза развития эпидемиологической ситуации в регионе, планирования мероприятий по неспецифической профилактике
Организационная подсистема	Профилактические и противоэпидемические мероприятия	Повышение информированности общественности о проблеме ГС
		Разработка образовательных программ по вопросам профилактики ГС Образовательная и информационная поддержка в вопросах ГС специалистов медицинских организаций

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вирусная ГС-инфекция является актуальной проблемой системы здравоохранения в России. За последние четырнадцать лет в РФ наблюдается положительная тенденция, выражающаяся в значительном уменьшении заболеваемости ОГС — ее уровень снизился в 2,0 раза и составил $1,0^{0}/_{0000}$ в 2023 г. против $2,1^{0}/_{0000}$ в 2010 г. Несмотря на снижение заболеваемости острыми формами ГС, сохраняется высокий уровень заболеваемости ХГС ($31,6^{0}/_{0000}$ в 2023 г.), отмечается почти тридцатикратное превышение уровня заболеваемости ХГС над ОГС. Неравномерность течения ЭП ГС на различных территориях РФ, актуализирует изучение региональных закономерностей и особенностей ГС-инфекции с целью разработки и совершенствования системы профилактических и противоэпидемических мероприятий. В проведенном исследовании осуществлен ретроспективный анализ многолетней динамики заболеваемости регистрируемыми формами ГС на территории Н. Новгорода, дана молекулярно-эпидемиологическая характеристика особенностей ЭП ГС с целью научного обоснования совершенствования ЭН за ГС на региональном уровне.

С начала регистрации ГС в Н. Новгороде отмечался значительный рост доли изучаемой инфекции в структуре ВГ, так удельная доля ГС в разные годы варьировала от 2,7% [95% ДИ: 2,4–3,0] в 1994 г. до 76,5% [95% ДИ: 75,4–77,6] в 2013 г. В 2023 г. доля ГС в этиологической структуре ВГ составляла 69,0% [95% ДИ: 67,8–70,2]. По результатам анализа этиологической структуры ПВГ установлено доминирование ГС в структуре регистрируемых форм, а также преобладание ОГС в структуре ОВГ среди детей первого года жизни. Сокращение доли острых форм как ГС, так и ГВ при неизменном соотношении показателя долей хронических форм ПВГ свидетельствует о снижении интенсивности ЭП ГС на изучаемой территории, поддержании ЭП за счёт лиц с хронической формой инфекции, сохранении источников ГС в популяции города.

С 1994 по 2023 гг. произошли значительные изменения в уровне заболеваемости острой и хронической форм ГС в Н. Новгороде. Отмечена тенденция к снижению соотношения ОГС и ХГС (с 1:41,3 в 2010 г. до 1:36,1 в 2023 г.), что обусловлено снижением инцидентности ХГС (с $80,6^0/0000$ в 2010 г. до $31,4^0/0000$ в 2023 г.). Аналогичный показатель по РФ имеет противоположную тенденцию к увеличению: в 2010 г. соотношение составляло 1:18,9, в 2023 г. – 1:33,3.

При анализе динамических изменений показателя заболеваемости ОГС с момента регистрации выявлено снижение от $20,0^0/0000$ в 2000 г. до $0,9^0/0000$ в 2023 г. при СМУ $4,2^0/0000$. В динамике заболеваемости ОГС были выделены три периода с разной интенсивностью ЭП. Кривая заболеваемости ОГС с 1994 г. по 2001 г. имела восходящий тренд: максимальные показатели отмечались в 2000 г. Период с 1994 г. по 2001 г. характеризовался выраженным ростом показателя инцидентности ($T_{\text{пр.ср.}} = +9,9\%$, СМУ = $11,0^0/0000$). Последующий шестилетний период (2002–2007 гг.) отличался умеренной тенденцией к снижению заболеваемости — с $2,9^0/0000$ до $1,6^0/0000$ ($T_{\text{пр.ср.}} = -2,2\%$, СМУ = $2,4^0/0000$). С 2008 г. по 2023 г. наблюдался период снижения заболеваемости с $1,6^0/0000$ в 2008 г. до $0,9^0/0000$ в 2023 г. ($T_{\text{пр.ср.}} = -3,2\%$, СМУ = $1,4^0/0000$), что соответствует аналогичному показателю по РФ ($1,5^0/0000$). В динамике заболеваемости ХГС также выделены три периода с различной интенсивностью ЭП. Первый период, с 1997 по 2006 гг., характеризовался выраженным ростом показателей заболеваемости с пиком в 2002 г. ($139,3^0/0000$), что может быть связано с началом регистрации нозологической формы ($T_{\text{пр.ср.}} = +10,6\%$, СМУ = $69,8^0/0000$). Во втором периоде (2007–2013 гг.) выявлена умеренная тенденция к стабилизации заболеваемости ($T_{\text{пр.ср.}} = +3,5\%$, СМУ = $76,2^0/0000$). Третий период, с 2014 г. по настоящее время, характеризуется выраженной тенденцией к снижению показателя заболеваемости ($T_{\text{пр.ср.}} = -13,9\%$, СМУ = $49,4^0/0000$). Быстрый рост заболеваемости в 1997–2002 гг. и сохранение высоких показателей впервые выявленного ХГС до настоящего времени указывают

на значительное количество источников ГС-инфекции в популяции.

Установлено преимущественное поражение ГС взрослого трудоспособного населения, как в эпидемический, так и межэпидемический периоды. Ретроспективный анализ данных заболеваемости ГС позволил установить высокую распространённость инфекции среди лиц репродуктивного и трудоспособного возраста. Сокращение показателей заболеваемости ГС у населения моложе 30 лет и сохранение высоких показателей в группе лиц старше 40 лет, свидетельствует о снижении интенсивности передачи ВГС среди молодой части населения и смещении пораженности инфекцией на старшие возрастные группы.

Сравнительные исследования по изучению интенсивности ГС в разрезе районов Н. Новгорода позволили установить ряд закономерностей: при сопоставлении среднегодовых уровней заболеваемости ОГС и ХГС установлено, что у населения заречной части города последние статистически достоверно превышали аналогичные показатели у населения нагорной части, что свидетельствует о более интенсивном течении ЭП ГС в районах, отнесённых к заречной территориям города. Для выяснения причин выявленных различий требуется проведение дополнительных исследований, в том числе детального изучения долевого участия различных путей передачи инфекции, поведенческих и социальных особенностей населения, доступности и организации лабораторного обследования и медицинского наблюдения, других факторов.

Определённые изменения произошли в структуре путей передачи ВГС. Среди случаев с установленным путём передачи в 2010-2023 гг. ведущая роль принадлежала половому пути (37,4%) и парентеральному, реализуемого при употреблении инъекционных психоактивных веществ (22,9%). Реализация данного поведенческого фактора риска характерна для лиц в возрасте 20–39 лет (83,3% всех случаев). Реже регистрировалось заражение ВГС при медицинских инвазивных процедурах в медицинских организациях (14,5%), при инвазивных манипуляциях вне медицинской организации (нанесение татуировок, проколы

мочек ушей и т.п.) (3,8%), инфицирование в условиях тесного бытового гемоконтакта (3,1%). Доля перинатального пути передачи ВГС в общей структуре составляла 18,3%. Необходимо отметить, что доля случаев инфицирования, произошедших в результате употребления инъекционных психоактивных веществ снизилась (с 29,3% до 7,7%, $p = 0,01$), в то время как 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. В 2017–2023 гг. в Н. Новгороде случаев ОГС, реализованных посредством искусственных путей, не зарегистрировано.

Высокие показатели заболеваемости ХГС среди населения 30–49 лет, согласно имеющимся моделям передачи инфекции, позволяют отнести Н. Новгород к территориям, где доминирующим факторам риска передачи инфекции является парентеральное употребление психоактивных веществ в начале XXI века, что соответствует данным, полученным другими исследователями на части территорий России.

Превалентность анти-ВГС среди детского населения составляла 1,0% [95% ДИ: 0,9–1,1] изучаемый показатель имел тенденцию к снижению с увеличением возраста: с 2,6% [95% ДИ: 1,9–3,3] в группе детей до 2 лет до 1,0% [95% ДИ: 0,7–1,3] в группе подростков 15–17 лет. Среди взрослого населения частота обнаружения анти-ВГС составляла 3,5% [95% ДИ: 3,3–3,7], что в 2,9 раза больше, чем среди детей за аналогичный период. 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 достоверно превышало аналогичный показатель в других возрастных группах ($\chi^2 = 509,3$, $p < 0,01$). Наблюдаются выраженные гендерные различия в частоте обнаружения анти-ВГС среди взрослого населения: 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]). Распространённость активной ГС-инфекции, подтверждённой выявлением РНК ВГС составляла 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 на анти-ВГС детей 1–6 лет РНК ВГС не была обнаружена, среди детей до 1 года и старше 7 лет маркер активной инфекции регистрировался у 0,2% обследованных на анти-ВГС лиц. Превалентность РНК ВГС среди взрослого населения составляла 2,3% [95%ДИ: 2,2–2,4]).

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]) и генотип 2 (7,1% [95% ДИ: 5,4–8,5]). Образцы, содержащие одновременно два генотипа (микст-вариант), составляли 5,6% [95% ДИ: 4,6–6,6], все комбинации представляли собой сочетание различных субтипов 1 генотипа и других геновариантов ВГС. Комбинация 2-го и 3-го генотипов ВГС не была зарегистрирована. Сравнительная характеристика полученных результатов исследований, выполненных в Нижегородской области в 2001–2006 и 2007–2012 гг., свидетельствует об увеличении доли субтипа 1a и генотипа 2 в 2000–х годах, постепенном уменьшении доли субтипов 1b и 3a, что отражает изменения в структуре генотипов ВГС, циркулирующих на исследуемой территории на протяжении последних двадцати лет.

Изученная в данном исследовании структура генотипов/субтипов ВГС, циркулирующих среди населения Н. Новгорода, соответствовала данным отечественных исследователей, согласно которым наиболее распространенными являлись субтипы 1b и 3a. Увеличение частоты обнаружения субтипа 1a и генотипа 2 на изучаемой территории, возможно, связано с многократным импортированием и дальнейшим распространением новых штаммов ВГС из Европы и стран Азии. Гетерогенность генетической структуры ВГС на современном этапе и обнаружение новых геновариантов диктует необходимость продолжения изучения эпидемиологических особенностей распространения генотипов на различных территориях и изучение рекомбинатных вариантов ВГС в части создания вакцинных препаратов и лекарственных средств, использования методик геномного эпидемиологического надзора.

С целью определения роли перинатальной трансмиссии ВГС установлена распространённость инфекции среди беременных и рожениц за период 2010–2023 гг. По официальным данным Роспотребнадзора, показатель превалентности анти-ВГС у беременных в разные годы варьировал от 2,0% [95% ДИ: 1,8–2,2] (2011 г.) до 1,3% [95% ДИ: 1,1–1,5] (2023 г.), среднемноголетний показатель - 1,6% [95% ДИ: 1,4–1,8]. 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: наибольшая распространённость маркера инфицирования ВГС выявлена среди беременных в возрасте 40–49 лет (4,3% [95% ДИ: 3,3–5,6]), что соответствует аналогичному показателю в группе женщин условно здорового населения. Таким образом, показатель распространённости специфических маркеров инфицирования ВГС среди беременных Н. Новгорода не отличался от общероссийского. Результаты оценки значимости факторов риска свидетельствуют о влиянии на перинатальную трансмиссию вируса наличие активной инфекции у матери ($p < 0,05$) и отсутствие статистической значимости генотиповой принадлежности ВГС ($p > 0,05$).

Результаты проведённой работы позволили обозначить особенности проявления ЭП ГС на территории Н. Новгорода, актуализировали необходимость совершенствования ЭН за ГС путем включения во все подсистемы надзора предложенных дополнений в части серологического, вирусологического мониторингов, профилактических и противоэпидемических мероприятий. Разработаны предложения по совершенствованию ЭН за ГС, которые основываются на организации комплексного подхода, включающего расширение программы скрининга на ГС, организацию рефлексного тестирования проб, проведение периодических сероэпидемиологических исследований и повышение уровня гигиенического и санитарного просвещения населения о проблеме вирусных гепатитов.

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 подъемами 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 для исследований является динамическое изучение особенностей развития ЭП ГС, закономерностей распространения ГС-инфекции на территории Нижегородского региона как среди населения в целом, так и в отдельных группах, с учетом данных о доле ХГС в этиологической структуре ЦП и ГЦК, 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 исследований 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 ЦП, ГЦК, внепеченочных заболеваний в исходе ГС-инфекции, генетических предикторов эффективности лечения ХГС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Анти-ВГС	- антитела к вирусу гепатита С
ВГ	- вирусный гепатит
ВГЕ	- вирусный гепатит Е
ВГС	- вирус гепатита С
ВУИ	- внутриутробное инфицирование
ГА	- гепатит А
ГВ	- гепатит В
ГС	- гепатит С
ГЦК	- гепатоцеллюлярная карцинома
ДВФО	- Дальневосточный федеральный округ
ИСМП	- инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи
ИФА	- иммуноферментный анализ
кДНК	- комплементарная ДНК
МЕ/мл	- международные единицы/миллилитр
ОВГ	- острый вирусный гепатит
ОВГНЭ	- острый вирусный гепатит неясной этиологии
ОГВ	- острый гепатит В
ОГС	- острый гепатит С
ОТ-ПЦР	- обратная транскрипция полимеразная цепная реакция
«Real-time»	в режиме реального времени
ПАВ	- психоактивное вещество
ПВГ	- парентеральный вирусный гепатит
ППВТ	- прямая противовирусная терапия
ПФО	- Приволжский федеральный округ
РНК	- рибонуклеиновая кислота
РФ	- Российская Федерация

СЗФО	- Северо-Западный федеральный округ
СМУ	- средний многолетний уровень
СНГ	- Содружество Независимых Государств
СФО	- Сибирский федеральный округ
т.п.н.	- тысяч пар нуклеотидов
УФО	- Уральский федеральный округ
ФО	- федеральный округ
ХГВ	- хронический гепатит В
ХГС	- хронический гепатит С
ЦП	- цирроз печени
ЦФО	- Центральный федеральный округ
ЭН	- эпидемиологический надзор
ЭП	- эпидемический процесс
ЮФО	- Южный федеральный округ
AASLD	- американская ассоциация по исследованию заболеваний печени (American Association For The Study Of Liver Diseases)
BCR	- область точек разрыва (Breakpoint Cluster Region)
bnAbs	- антитела широкого нейтрализующего действия (Broadly Neutralizing Antibodies)
HVR	- гипервариабельный регион (Hypervariable Region)
IRES	- участок внутренней посадки рибосомы (Internal Ribosomal Entry Site)
nAbs	- нейтрализующие антитела (Neutralizing Antibodies)
ORF	- открытая рамка считывания (Open Reading Frames)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. HCV-инфекция в Республике Саха (Якутия) и роль её генотипов в клинических исходах болезни / В. К. Семенова, С. С. Слепцова, С. И. Малов [и др.] // АСТА BIOMEDICA SCIENTIFICA. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 45-50.
2. Аюпова, Р. Ф. Маркеры ВИЧ, вирусных гепатитов В и С у первичных и повторных доноров крови / Р. Ф. Аюпова, У. С. Султанбаев, Л. А. Абсалямова // Трансфузиология. – 2019. – Т. 21, № 2. – С. 41-47.
3. Барановская, Е. И. Беременность у женщин с вирусным гепатитом С / Е. И. Барановская, Т. В. Зновец, С. В. Жаворонок. – 2019. – С. 38-42.
4. Бацких, С. Н. Использование методов диагностики хронического гепатита С в эпоху терапии препаратами прямого противовирусного действия / С. Н. Бацких, В. П. Чуланов, В. И. Покровский // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 62-68.
5. Билалова, А. Р. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии / А. Р. Билалова, В. В. Макашова // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – Т. 2, № 22. – С. 8-14.
6. Бредер, В. В. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака в онкологической практике. Опыт Российского Онкологического Научного центра им. Н. Н. Блохина. / В. В. Бредер // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 128, № 4. – С. 4-12.
7. Бремя вирусного гепатита С в Российской Федерации: от реальной ситуации к стратегии / В. П. Чуланов, В. Н. Городин, О. И. Сагалова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2021. – Т. 19, № 4. – С. 52-63.
8. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких [и др.] // Доктор.Ру. – 2019. – Т. 158, № 3. – С. 6-10.

9. Варианты течения и исходы хронического гепатита С и цирроза печени при их естественном течении / А. К. Канатбекова, М. М. Абдикеримова, М. М. Абдикеримов, С. Т. Жолдошев // Санитарный врач. – 2018. – Т. 1. – С. 32-38.
10. Взаимосвязь параметров клеточного иммунитета у больных хроническим гепатитом с различными генотипами вируса гепатита с (НСV) и вирусной нагрузкой / В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. Ю. Баранов, А. Н. Кондрачук // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – Т. 2. – С. 105-110.
11. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор. 11 выпуск / eds. В. И. Покровский, А. А. Тотолян. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. – 112 с.
12. Вирусный гепатит С и наркотики / М. Ю. Гончарук, Е. И. Ефимов, Т. Н. Быстрова [и др.] // Гепатит В, С и D — проблемы диагностики, лечения и профилактики: тезисы докладов IV Российской научно-практической конференции. – 2001. – С. 82.
13. Внутрибольничный острый вирусный гепатит С / Г. С. Суранбаева, А. Б. Мурзакулова, Ж. А. Анарбаева, Э. М. Жакишева // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 744-747.
14. Выявление мутаций лекарственной устойчивости вируса гепатита С у пациентов с неэффективной терапией препаратами прямого противовирусного действия / Д. Э. Валутите, А. В. Семенов, Ю. В. Останкова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98, № 1. – С. 18-27.
15. Генетическое разнообразие вируса гепатита С и распространенность мутаций резистентности к ингибиторам NS5A в Красноярском крае / В. Е. Екушов, А. В. Тотменин, Л. Г. Готфрид [и др.] // Юг России: экология, развитие. – 2024. – Т. 19, № 1. – С. 47-59.
16. Генотипическое разнообразие вируса гепатита С, циркулирующего среди населения Нижегородской области / Т. Н. Быстрова, О. В. Корочкина, Ю. В.

- Михайлова, О. С. Карувваккат // Медицинский альманах. – 2011. – Т. 988, № 17. – С. 32-34.
17. Гепатит С в России: Эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н. Н. Пименов, В. П. Чуланов, С. В. Комарова, И. В. Карандашова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 4-10.
 18. Гепатит С в России и Северо-Западном федеральном округе: итоги первого этапа глобальной программы элиминации инфекции / Е. В. Эсауленко, А. А. Дземова, Г. Ф. Трифонова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2021. – Т. 13, № 3. – С. 40-51.
 19. Гепатит С при беременности – современные подходы к скринингу, лечению и профилактике осложнений / К. Б. Мозес, В. Г. Мозес, И. С. Захаров [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – Т. 3, № 78. – С. 4-9.
 20. Государственный доклад “О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году.” – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 368 с.
 21. Государственный доклад “О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году.” – Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.
 22. Громова Н. И. Спонтанное выздоровление и неблагоприятные исходы при естественном течении инфекции вирусом гепатита С / Н. И. Громова // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 45. – С. 52-56.
 23. Группы риска заражения вирусом гепатита С среди условно здорового населения Белгородской области / М. И. Михайлов, Н. Ю. Жеребцова, Е. В. Щибрик [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 2-8.

24. Дарьина, М. Г. Распространенность гемоконтактных вирусных гепатитов среди медицинских работников стационаров Санкт-Петербурга (эпидемиологическое исследование) / М. Г. Дарьина, К. Н. Мовчан, А. В. Хохлов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2017, № 4. – С. 51-56.
25. Диагностическая значимость определения антител к различным антигенам вируса гепатита С у пациентов с острой и хронической HCV-инфекцией / Н. Д. Ющук, О. Л. Огиенко, И. В. Кркглов [и др.] // Терапевтический архив. – 2002. – Т. 74, № 4. – С. 18-22.
26. Дубель, Е. В. Факторы риска инфицирования медицинских работников гемоконтактными инфекциями при возникновении аварийных ситуаций / Е. В. Дубель, П. Е. Шепринский, Т. Ю. Курганова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 38, № 4. – С. 12-15.
27. Жилина, Е. С. Исследование уровня заболеваемости гепатитами В и С среди беременных женщин / Е. С. Жилина, Н. Ш. Шуман // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 2, № 43. – С. 109-109.
28. Заболеваемость вирусными гепатитами на территории Приволжского Федерального округа (среднегодовалые показатели на 100 тыс. населения за 1996-2002 гг.) / Т. Ф. Рябикова, М. Ю. Гончарук, Е. И. Ефимов [и др.] // Мир вирусных гепатитов. – 2002, № 4. – С. 2-4.
29. Закономерности распространения вируса гепатита С и его генотипов в России и странах СНГ / Д. К. Львов, Е. И. Самохвалов, С. Миширо [и др.] // Вопросы вирусологии. – 1997. – Т. 4. – С. 157-164.
30. Индекс авидности антител к вирусу гепатита С у лиц с впервые выявленной ВГС-инфекцией / О. А. Хомбак, Н. В. Матиевская, М. В. Ершова, И. А. Курстак // Сборник материалов VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием. – 2021. – Т. 36. – С. 288-290.

31. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 816 с.
32. 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. – 2025. – Т. 33, № 01. – С. 52-60.
33. Калинина, О. В. Структурно-функциональная организация генома и жизненный цикл вируса гепатита С / О. В. Калинина, А. В. Дмитриев // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2015. – Т. 2. – С. 9-13.
34. Калинина, О.В. Вирус гепатита С: механизмы изменчивости, классификация, эволюция / Калинина О.В. // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 5-10.
35. Клинико-лабораторная характеристика острого вирусного гепатита С у детей / Н. В. Рогозина, А. Л. Мукомолова, Л. Г. Горячева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2004. – Т. 83, № 6. – С. 25-29.
36. Клинические особенности вирусных гепатитов у беременных в республике Саха (Якутия) / Л. Р. Федосеева, М. Н. Алексеева, В. И. Именева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2004. – Т. 2. – С. 101-102.
37. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С / В. Т. Ивашкин, В. П. Чуланов, Н. А. Мамонова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33, № 1. – С. 84-124.
38. Ковалева, Т. А. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С у беременных женщин на территории Томской области / Т.

- А. Ковалева, К. И. Чуйкова, Е. А. Алексеева // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2011. – Т. 3, № 58. – С. 38-41.
39. Кожемяко, О. В. Анализ результатов анкетирования доноров , являющихся носителями антител к вирусному гепатиту С , по выявлению факторов риска заражения / О. В. Кожемяко, Н. С. Токарева, Т. В. Хомичук // Экономика и организация здравоохранения. – 2018. – Т. 1. – С. 19-21.
40. Коза, Н. М. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Эпидемиология и профилактика (обзорная лекция) / Коза Н. М. // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30, № 4. – С. 135-143.
41. Коморбидные состояния как внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / И. Э. Кравченко, Э. Р. Гирфанутдинова, Н. В. Галеева, Р. Р. Гинятуллин // Инфекционные болезни. – 2024. – Т. 22, № 2. – С. 101-107.
42. Конькова-Рейдман, А. Б. Клинико- диагностические аспекты смешанной криоглобулинемии у больных хроническим вирусным гепатитом С / А. Б. Конькова-Рейдман, Н. В. Печёнкина, О. А. Пищулова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 207, № 11.
43. Матейко, Г. Б. Прогнозирование внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин с хроническим гепатитом С / Г. Б. Матейко, М. В. Матвисив // Клиническая инфектология и паразитология. – 2021. – Т. 10, № 3. – С. 291-296.
44. Матейкович, Е. А. Клинико-статистическая оценка репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста Тюменской области и риски невынашивания беременности в условиях Западной Сибири / Е. А. Матейкович, И. И. Кукарская, Т. В. Легалова // Медицинский совет. – 2021, № 21-1. – С. 198-204.
45. Михайлов, М. И. Возможности диагностики гепатита С с помощью выявления антигена вируса гепатита С / М. И. Михайлов, К. К. Кюрегян, Е. Ю. Малинникова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017, № 6. – С. 42-52.

46. Михайлова, Ю. В. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика гепатита С в группах высокого риска инфицирования лечебно-профилактических учреждений Нижнего Новгорода / Ю. В. Михайлова, Т. Н. Быстрова, О. М. Сутырина // Медицинский альманах. – 2015. – Т. 5. – С. 54-60.
47. Молекулярная эпидемиология гепатита С в центрах гемодиализа в Санкт-Петербурге / С. Л. Мукомолов, Т. Tallo, Е. В. Синайская [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – Т. 6. – С. 4-8.
48. 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. – 2022. – Т. 30, № 11. – С. 76-81.
49. Некоторые особенности лабораторной диагностики хронического гепатита С на различных уровнях оказания медицинской помощи / О. А. Голубовская, Л. Л. Пинский, А. В. Безродная, О. И. Высоцкая // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 458-470.
50. Николаева, Л. И. Эволюция и изменчивость вируса гепатита С и особенности современной лабораторной диагностики маркеров гепатита С / Л. И. Николаева, Е. А. Лейбман, Г. В. Сапронов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 3, № 82. – С. 23-30.
51. Особенности вирусного гепатита С в Иркутской области / Н. Н. Чемезова, В. А. Астафьев, Е. Д. Савилов, Л. А. Степаненко // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. №7. – С. 91-93.
52. Особенности циркуляции вируса гепатита С в Хабаровском крае / Н. В. Соболева, А. А. Карлсен, О. В. Исаева [и др.]. – 2017, № 3. – С. 43-51.
53. Оценка качества жизни и уровень тревоги у беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С / Т. А. Ковалева, Е. А.

- Алексеева, И. Е. Куприянова, К. И. Чуйкова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 4. – С. 96-99.
54. Оценка смертности от вирусных гепатитов В и С в 2019 г. в 4 регионах РФ, по данным первичной медицинской документации / О. О. Знойко, Н. Д. Ющук, О. В. Зайратьянц [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 72-80.
55. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации / Н. Д. Ющук, О. О. Знойко, Н. А. Якушечкина [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2013. – Т. 2, № 69. – С. 18-33.
56. Оценка экономических затрат системы здравоохранения при хроническом гепатите С в Республике Саха (Якутия) / С. С. Слепцова, Ю. И. Иванец, С. С. Слепцов, В. К. Семенова. – С. 104-111.
57. Перхов, В. И. Влияние пандемии COVID-19 на показатели заболеваемости населения / В. И. Перхов, В. Т. Корхмазов, О. В. Ходакова // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – Т. 4. – С. 588-609.
58. Потапова, А. А. Проблемы лабораторной диагностики у пожилых пациентов: сывороточная концентрация Альфа-фетопротеина при неопределенном результате исследования антител к вирусу гепатита С / А. А. Потапова, Л. В. Ковальчук // Фундаментальные исследования. – 2011. – Т. 5. – С. 141-147.
59. Происхождение, распространенность и ответ на терапию гепатита С, вызванного химерным вирусом генотипа 2k/1b / S. Susser, J. Dietz, B. Schlevogt [и др.] // Journal of hepatology. – 2017. – Т. 67. – С. 680-686.
60. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 21 февраля 2024 г. №411-р. – Официальный интернет-портал правовой информации <http://pravo.gov.ru/>, 2024.
61. Распределение субсидий из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации в целях софинансирования расходных обязательств

- субъектов Российской Федерации, возникающих при реализации мероприятий по обеспечению в амбулаторных условиях противовирус. – Официальный интернет-портал правовой информации <http://pravo.gov.ru/>, 2024. – URL: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202403180016> (date accessed: 25.02.2025).
62. Распространенность ко-инфекции ВИЧ/ВГС у беременных. Факторы риска перинатальной передачи ВИЧ/ВГС / А. А. Хаматова, А. И. Мазус, Л. Н. Мазанкова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 91-98.
 63. Распространенность маркеров вирусных гепатитов В и С у отдельных контингентов в Воронежской области / Т. Н. Ситник, Ю. В. Чемодурова, Т. А. Мамчик [и др.] // Профилактическая и Клиническая Медицина. – 2017. – Т. 3, № 64. – С. 21-25.
 64. Роль N-гликанов гликопротеина E1 вируса гепатита с в процессе сборки структурных белков вируса и формировании вирусных частиц / О. В. Орлова, В. Л. Друца, П. В. Спириин [и др.] // Молекулярная биология. – 2013. – Т. 47, № 1. – С. 147-156.
 65. Роль гликозилирования белка E2 вируса гепатита С в функционировании белков оболочки вируса в клетках насекомых и млекопитающих / О. В. Орлова, В. Л. Друца, П. В. Спириин [и др.] // ACTA NATURAE. – 2015. – Т. 7, № 1(24). – С. 92-102.
 66. Руководство по тестированию на гепатиты В и С // Методическая справка. Женева: Всемирная организация здравоохранения. – 2017. – С. 20.
 67. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней: Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21. – Правовой сайт КонсультантПлюс : официальный сайт, 2021. – 626 с.
 68. Сацук, А. В. Систематический обзор вспышек гемоконтактных инфекций (гепатит В, С, ВИЧ), передающихся от пациента к пациенту при оказании медицинской помощи / А. В. Сацук, Г. Г. Солопова, А. А. Плоскирева //

- Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98, № 3. – С. 319-330.
69. Соблюдение алгоритма экстренной профилактики профессионального заражения гемоконтактными инфекциями персоналом хирургических отделений / Г. Р. Хасанова, С. Т. Аглиуллина, Ф. Ш. Галяутдинов [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – Т. 3, № 43. – С. 75-78.
 70. Соболева, Н. В. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации: автореферат диссертации кандидата медицинских наук: 03.02.02. / Н. В. Соболева. – 2020. – С. 25.
 71. Современная эпидемиологическая и вирусологическая характеристика гепатита С на территории северо-западной части Украины / И. С. Хоронжевская, Г. А. Мартынюк, Г. Н. Шевченко [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2011. – Т. 6, № 61. – С. 50-55.
 72. Сопоставление клинико-лабораторной характеристики и частоты фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С первого и третьего генотипов / М. А. Черепнин, В. В. Цуканов, А. А. Савченко [и др.] // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 7. – С. 98-103.
 73. Структура генотипов / подтипов вируса гепатита С у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С в Московской области / Е. Н. Кудрявцева, М. И. Корабельникова, П. О. Богомолов [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 2, № 87. – С. 11-18.
 74. Структура генотипов / подтипов вируса гепатита С у пациентов с различными формами заболевания (по данным Регистра больных вирусными гепатитами) / С. Н. Кузин, В. В. Клушкина, М. И. Корабельникова [и др.]. – 2023. – 116 с.
 75. Субпопуляционный состав Т-киллеров крови у пациентов с гепатитом С с 1-м или 3-м генотипом / М. А. Черепнин, В. В. Цуканов, А. А. Савченко [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 8. – С. 142-149.

76. Туманова, О. Ю. Проблема ложноположительных результатов ИФА в диагностике гепатита С / О. Ю. Туманова, И. В. Плясунова, О. Н. Ястребова // Справочник заведующего КДЛ. – 2021. – Т. 1. – С. 27-35.
77. Хазанов, А. И. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996–2005 гг.): распространенность и исходы / А. И. Хазанов, С. В. Плющин, А. П. Васильев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 19-27.
78. Характеристика структурных белков и вирусоподобных частиц вируса гепатита С, синтезированных в клетках насекомых с помощью бакуловирусной системы экспрессии / С. Н. Белжеларская, Н. Н. Королева, В. В. Попенко [и др.] // Молекулярная биология. – 2010. – Т. 44, № 1. – С. 107-119.
79. Хронические гепатиты В и С у женщин: особенности течения беременности, родов и морфологические характеристики плаценты / М. А. Белопольская, В. Ю. Аврутин, Е. А. Рукояткина, А. В. Дмитриев // Архивъ внутренней медицины. – 2018. – Т. 8, № 1. – С. 22-28.
80. Хронический гепатит С: обзор современной литературы / В. С. Чернов, К. В. Козлов, Е. П. Патлусов, П. Л. Кузнецов // Уральский медицинский журнал. – 2019. – Т. №09, № 177. – С. 85-93.
81. Циркулирующая рекомбинантная форма вируса гепатита С RF2k/1b: проблемы диагностики и терапии / Н. Е. Дементьева, О. В. Калинина, О. О. Знойко [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 42-52.
82. Цирроз печени в Московской области: цифры и факты / П. О. Богомолов, М. В. Мациевич, А. О. Буеверов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 1. – С. 59-67.
83. Цирроз печени и онкопатология после успешной противовирусной терапии гепатита С / М. В. Никольская, Н. В. Свистунова, А. А. Сафронова, М. С.

- Жаткина // Вестник Пензенского государственного университета. – 2023. – Т. 1. – С. 13-16.
84. Цуканов, В. В. Бремя цирроза печени в современном мире / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 21-25.
85. Частота выявления антител к вирусу гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации / Н. В. Соболева, А. А. Карлсен, Т. В. Кожанова [и др.] // Журнал микробиологии. – 2017. – Т. 3. – С. 99-106.
86. Шальнова, Е. Е. Ложноположительные результаты серологической диагностики гепатита С – одна из актуальных проблем практического здравоохранения / Е. Е. Шальнова, Г. Б. Бочкова, Ю. Е. Загрядская // Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 26-37.
87. Шахгильдян, И. В. Характеристика отдельных групп высокого риска заражения вирусами гепатитов В, С И D / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко // Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии. – 2004. – Т. 5. – С. 3-12.
88. 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. – Т. 40, № 5. – С. 100-109.
89. 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.
90. Эпидемиологическое расследование случаев инфицирования детей вирусом гепатита С в онкогематологическом отделении медицинской организации / Н. Н. Ладная, Л. А. Дементьева, О. П. Курганова [и др.] // Эпидемиология и Инфекционные Болезни. Актуальные вопросы. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 52-60.

91. Эпидемиология вирусных гепатитов / М. И. Михайлов, Е. Ю. Малинникова, И. А. Потемкин [и др.] // Журнал микробиологии. – 2013. – Т. 1. – С. 78-85.
92. Эпидемиология гепатита С в Московской области: данные регионального регистра и скрининга на антитела к HCV / П. О. Богомолов, А. О. Буеверов, М. В. Мациевич [и др.] // Almanac of Clinical Medicine. – 2016. – Т. 44, № 6. – С. 689-696.
93. Ющук, Н. Д. Гепатит С / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2010. – Т. 1. – С. 46-55.
94. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg / O. Kalinina, H. Norder, S. Mukomolov, L. O. Magnius // Journal of Virology. – 2002. – Vol. 76, № 8. – P. 4034-4043.
95. Applegate, T. L. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail / T. L. Applegate, E. Fajardo, J. A. Sacks // Infectious Disease Clinics of North America. – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 425-445.
96. Bradley, D. W. The agents of non-A, non-B viral hepatitis. / D. W. Bradley // Journal of virological methods. – 1985. – Vol. 10, № 4. – P. 307-319.
97. Broadly neutralizing antibody mediated clearance of human hepatitis C virus infection / V. J. Kinchen, M. N. Zahid, A. I. Flyak [et al.] // Cell Host Microbe. – 2018. – Vol. 24. – P. 717–730.e5.
98. Bukh, J. The history of hepatitis C virus (HCV): Basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control / J. Bukh // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 65, № 1, Supplement. – P. S2-S21.
99. Characterization of antibodies induced by vaccination with hepatitis C virus envelope glycoproteins. / R. Ray, K. Meyer, A. Banerjee [et al.] // The Journal of infectious diseases. – 2010. – Vol. 202, № 6. – P. 862-866.
100. Characterization of hypervariable region in hepatitis C virus envelope protein during acute and chronic infection / K. Higashi, K. Tsukiyama-Kohara, T. Tanaka [et al.] // Archives of Virology. – 2005. – Vol. 150, № 5. – P. 883-898.

101. Chilaka, V. N. Viral Hepatitis in pregnancy / V. N. Chilaka, J. C. Konje // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2021. – Vol. 256. – P. 287-296.
102. Community screening for hepatitis C virus infection in a low-prevalence population. / K. K. Kyuregyan, E. Y. Malinnikova, N. V Soboleva [et al.] // *BMC public health*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1038.
103. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes / P. Simmonds, J. Bukh, C. Combet [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42, № 4. – P. 962-973.
104. Cost-effectiveness of strategies to identify children with perinatally acquired hepatitis C infection. / E. W. Hall, L. Panagiotakopoulos, C. Wester [et al.] // *The Journal of pediatrics*. – 2023. – Vol. 258. – P. 113409.
105. Cox, A. L. Challenges and Promise of a Hepatitis C Virus Vaccine. / A. L. Cox // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. – 2020. – Vol. 10, № 2.
106. Cristina J. Evidence of structural genomic region recombination in Hepatitis C virus / J. Cristina, R. Colina // *Virology Journal*. – 2006. – Vol. 3. – P. 1-8.
107. Cross-reactivity of hepatitis C virus specific vaccine-induced T cells at immunodominant epitopes. / C. Kelly, L. Swadling, A. Brown [et al.] // *European journal of immunology*. – 2015. – Vol. 45, № 1. – P. 309-316.
108. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: A systematic review / S. H. I. Hofstraat, A. M. Falla, E. F. Duffell [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 2017. – Vol. 145, № 14. – P. 2873-2885.
109. Demetriou, V. L. Near-Full Genome Characterisation of Two Natural Intergenotypic 2k/1b Recombinant Hepatitis C Virus Isolates / V. L. Demetriou, E. Kyriakou, L. G. Kostrikis // *Advances in Virology*. – 2011. – Vol. 2011.
110. Designing a B Cell-Based Vaccine against a Highly Variable Hepatitis C Virus. / T. R. Fuerst, B. G. Pierce, Z.-Y. Keck, S. K. H. Fong // *Frontiers in microbiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 2692.

111. Detection of hepatitis C virus natural recombinant RF1_2k/1b strain among intravenous drug users in Uzbekistan / F. Kurbanov, Y. Tanaka, D. Avazova [et al.] // *Hepatology Research*. – 2008. – Vol. 38. – P. 457-464.
112. Determining the size of non-A, non-B hepatitis virus by filtration. / L. F. He, D. Alling, T. Popkin [et al.] // *The Journal of infectious diseases*. – 1987. – Vol. 156, № 4. – P. 636-640.
113. Dienstag, J. L. Non-A, non-B hepatitis: evolving epidemiologic and clinical perspective. / J. L. Dienstag, H. J. Alter // *Seminars in liver disease*. – 1986. – Vol. 6, № 1. – P. 67-81.
114. Dynamic changes in the prevalence of hepatitis C virus in the general population in the Republic of Sakha (Yakutia) over the last 10 years / K. K. Kyuregyan, N. V. Soboleva, A. A. Karlsen [et al.] // *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. – 2019. – Vol. 8, № 2. – P. 16-26.
115. Elimination of hepatitis C in Egypt: unprecedented achievement despite challenges. / A. A. Saied, Z. Kamal, A. B. Roomi, A. A. Metwally // *Journal of travel medicine*. – 2024. – Vol. 31, № 2.
116. Emergence of a genomic variant of the recombinant 2k/1b strain during a mixed Hepatitis C infection: A case report / V. Morel, V. Descamps, C. François [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2010. – Vol. 47, № 4. – P. 382-386.
117. Engineering of N-glycosylation of hepatitis C virus envelope protein E2 enhances T cell responses for DNA immunization. / P. Li, Q. Wan, Y. Feng [et al.] // *Vaccine*. – 2007. – Vol. 25, № 8. – P. 1544-1551.
118. Europe PMC Funders Group Modelling the potential effectiveness of hepatitis C screening and treatment strategies during pregnancy in Egypt and Ukraine / N. Hachicha-maalej, I. J. Collins, A. E. Ades [et al.]. – 2024. – Vol. 78, № 5. – P. 937-946.
119. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource / D. B. Smith, J. Bukh, C. Kuiken [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 59, № 1. – P. 318-327.

120. Facilitators and barriers to point-of-care testing for sexually transmitted infections in low- and middle-income countries: a scoping review / K. Martin, R. Wenlock, T. Roper [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 1-41.
121. Floreani, A. Hepatitis C and pregnancy / A. Floreani // *World Journal of Gastroenterology*. – 2013. – Vol. 19, № 40. – P. 6714-6720.
122. Genetic characterization of hepatitis C virus strains in Estonia: Fluctuations in the predominating subtype with time / T. Tallo, H. Norder, V. Tefanova [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2007. – Vol. 79, № 4. – P. 374-382.
123. Gerold, G. Hepatitis C virus entry: Protein interactions and fusion determinants governing productive hepatocyte invasion / G. Gerold, R. Moeller, T. Pietschmann // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2020. – Vol. 10, № 2.
124. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study / S. Blach, N. A. Terrault, F. Tacke [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2022. – Vol. 7, № 5. – P. 396-415.
125. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection / E. Gower, C. Estes, S. Blach [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2014. – Vol. 61, № 1. – P. S45-S57.
126. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. Mohd Hanafiah, J. Groeger, A. D. Flaxman, S. T. Wiersma // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 1333-1342.
127. Global hepatitis C elimination: History, evolution, revolutionary changes and barriers to overcome / C. N. Oancea, A. E. Butaru, C. T. Streba [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. 643-653.
128. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study / S. Blach, S. Zeuzem, M. Manns [et al.] // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 161-176.

129. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C / F. Cui, S. Blach, C. Manzenigo Mingiedi [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2023. – Vol. 8, № 4. – P. 332-342.
130. Guidance for country validation of viral hepatitis elimination and path to elimination: technical report. – Geneva: World Health Organization, 2023. – 112 p.
131. Hassany, M. WHO awards Egypt with gold tier status on the path to eliminate hepatitis C / M. Hassany, W. Abdel-Razek, M. AbdAllah // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2023. – Vol. 8, № 12. – P. 1073-1074.
132. HCV core antigen as an alternate test to HCV RNA for assessment of virologic responses to all-oral, interferon-free treatment in HCV genotype 1 infected patients / J. K. Rockstroh, J. J. Feld, S. Chevaliez [et al.] // *Journal of Virological Methods*. – 2017. – Vol. 245. – P. 14-18.
133. HCV elimination in central Europe with particular emphasis on microelimination in prisons / R. Flisiak, D. Zarębska-Michaluk, E. Ciupkeviciene [et al.] // *Viruses*. – 2022. – Vol. 14, № 3.
134. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment / M. Keikha, M. Eslami, B. Yousefi [et al.] // *VirusDisease*. – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 235-240.
135. HCV NS5A dimer interface residues regulate HCV replication by controlling its self-interaction, hyperphosphorylation, subcellular localization and interaction with cyclophilin A / S. Shanmugam, A. K. Nichols, D. Saravanabalaji [et al.] // *PLoS Pathogens*. – 2018. – Vol. 14, № 7.
136. Health care-associated hepatitis C virus infection / B. Pozzetto, M. Memmi, O. Garraud [et al.]. – 2014. – Vol. 20, № 46. – P. 17265-17278.
137. Hepatitis B and C among healthcare workers and patient groups at increased risk of iatrogenic transmission in the European Union / European Economic Area / L. Tavoschi, L. Mason, U. Petriti [et al.] // *Journal of Hospital Infection*. – 2019. – Vol. 102, № 4. – P. 359-368.

138. Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSА Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. // *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2018. – Vol. 67, № 10. – P. 1477-1492.
139. Hepatitis C infection seroprevalence in pregnant women worldwide: a systematic review and meta-analysis. / F. Abbasi, M. Almukhtar, A. Fazlollahpour-Naghibi [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 66. – P. 102327.
140. Hepatitis C viral load and mother-to-child transmission: A systematic review and meta-analysis / S. Deng, W. Zhong, W. Chen, Z. Wang // *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. – 2023. – Vol. 38, № 2. – P. 177-186.
141. Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. / Q. L. Choo, A. J. Weiner, L. R. Overby [et al.] // *British medical bulletin*. – 1990. – Vol. 46, № 2. – P. 423-441.
142. Hepatitis C virus (HCV)-apolipoprotein interactions and immune evasion and their impact on HCV vaccine design / F. Wensch, E. Crouchet, G. Ligat [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2018. – Vol. 9, № JUN. – P. 1-9.
143. Hepatitis C virus (HCV) micro-elimination in the hospital setting: The results of the HCV Caserta hospital project / V. Messina, M. Pisaturo, L. Alessio [et al.] // *Journal of Infection and Public Health*. – 2022. – Vol. 15, № 5. – P. 562-565.
144. Hepatitis C virus core antigen as an alternative to RNA in the assessment of response to treatment with direct-acting oral antivirals / A. M. Martínez, P. N. Serrano, J. C. F. de C. Camacho, J. M. M. Planas // *Hepatitis Monthly*. – 2021. – Vol. 21, № 9.
145. Hepatitis C virus genetic variability and evolution / N. Echeverría, G. Moratorio, J. Cristina, P. Moreno // *World Journal of Hepatology*. – 2015. – Vol. 7, № 6. – P. 831-845.
146. Hepatitis C virus infection / M. P. Manns, M. Buti, E. Gane [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – Vol. 3.

147. Hepatitis C virus micro-elimination: Where do we stand? / A. Mangia, R. Cotugno, G. Cocomazzi [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, № 16. – P. 1728-1737.
148. Hepatitis C virus micro-elimination plan in Southern Italy: The “HCV ICEberg” Project / C. Coppola, L. A. Kondili, L. Staiano [et al.] // *Pathogens*. – 2023. – Vol. 12, № 2. – P. 3-11.
149. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study / H. Razavi, S. Robbins, S. Zeuzem [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 2, № 5. – P. 325-336.
150. Houghton, M. Discovery of the hepatitis C virus / M. Houghton // *Liver International*. – 2009. – Vol. 29, № SUPPL. 1. – P. 82-88.
151. Houghton, M. Hepatitis C virus: 30 years after its discovery / M. Houghton // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2019. – Vol. 9, № 12. – P. 1-10.
152. Identification of 19 novel hepatitis C virus subtypes-further expanding HCV classification / C. Hedskog, B. Parhy, S. Chang [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. 1-9.
153. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: Expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes / S. M. Borgia, C. Hedskog, B. Parhy [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 218, № 11. – P. 1722-1729.
154. Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. / S. M. Feinstone, K. B. Mihalik, T. Kamimura [et al.] // *Infection and immunity*. – 1983. – Vol. 41, № 2. – P. 816-821.
155. Increased risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus among medicaid recipients — Wisconsin, 2011–2015 / T. Watts, L. Stockman, J. Martin [et al.] // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2017. – Vol. 66, № 42. – P. 1136-1139.

156. Interrogation of antigen display on individual vaccine nanoparticles for achieving neutralizing antibody responses against hepatitis C virus. / J. D. Bazzill, L. J. Ochyl, E. Giang [et al.] // *Nano letters*. – 2018. – Vol. 18, № 12. – P. 7832-7838.
157. Is elimination of HCV in 2030 realistic in Central Europe / R. Flisiak, D. Zarębska-Michaluk, S. Frankova [et al.] // *Liver International*. – 2021. – Vol. 41, № S1. – P. 56-60.
158. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. / Q. L. Choo, G. Kuo, A. J. Weiner [et al.] // *Science (New York, N.Y.)*. – 1989. – Vol. 244, № 4902. – P. 359-362.
159. Kinchen, V. J. Can broadly neutralizing monoclonal antibodies lead to a hepatitis C virus vaccine? / V. J. Kinchen, A. L. Cox, J. R. Bailey // *Trends Microbiol.* – 2018. – Vol. 26. – P. 854–864.
160. Krugman, S. The natural history of infectious hepatitis / S. Krugman, R. Ward, J. P. Giles // *The American Journal of Medicine*. – 1962. – Vol. 32, № 5. – P. 717-728.
161. Kumar, S. Optimal management of the hepatitis c patient: Review of the AASLD/IDSA guidelines / S. Kumar, I. Jacobson // *Current Hepatitis Reports*. – 2014. – Vol. 13, № 4. – P. 314-320.
162. Li, H. C. Cellular factors involved in the hepatitis C virus life cycle / H. C. Li, C. H. Yang, S. Y. Lo // *World Journal of Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 27, № 28. – P. 4555-4581.
163. Li, H. C. Hepatitis c viral replication complex / H. C. Li, C. H. Yang, S. Y. Lo // *Viruses*. – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 1-22.
164. Luetkemeyer, A. F. Hepatitis C virus care cascade / A. F. Luetkemeyer, D. L. Wyles // *CROI 2019: Highlights of viral hepatitis*. – 2019. – Vol. 27, № 1.
165. Millman, A. J. Hepatitis C: review of the epidemiology, clinical care, and continued challenges in the direct-acting antiviral era / A. J. Millman, N. P. Nelson, C. Vellozzi // *Current Epidemiology Reports*. – 2017. – Vol. 4, № 2. – P. 174-185.

166. Molecular epidemiology and genetic history of hepatitis C virus subtype 3a infection in Thailand. / S. Akkarathamrongsin, P. Hacharoen, P. Tangkijvanich [et al.] // *Intervirology*. – 2013. – Vol. 56, № 5. – P. 284-294.
167. Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis C virus strain RF1_2k/1b / F. Kurbanov, Y. Tanaka, E. Chub [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 198, № 10. – P. 1448-1456.
168. Monitoring vaccine safety using the vaccine safety Datalink: Assessing capacity to integrate data from Immunization Information systems. / H. C. Groom, B. Crane, A. L. Naleway [et al.] // *Vaccine*. – 2022. – Vol. 40, № 5. – P. 752-756.
169. Moorman, A. C. Prevalence of false-positive hepatitis C antibody results, National Health and Nutrition Examination Study (NHANES) 2007-2012. / A. C. Moorman, J. Drobenuic, S. Kamili // *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. – 2017. – Vol. 89. – P. 1-4.
170. Morozov, V. A. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy / V. A. Morozov, S. Lagaye // *World Journal of Hepatology*. – 2018. – Vol. 10, № 2. – P. 186-212.
171. Native folding of a recombinant gpE1/gpE2 heterodimer vaccine antigen from a precursor protein fused with Fc IgG. / M. Logan, J. Law, J. A. J.-X. Wong [et al.] // *Journal of virology*. – 2017. – Vol. 91, № 1.
172. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions / V. Kartashev, M. Döring, L. Nieto [et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2016. – Vol. 81. – P. 82-89.
173. Non-A, non-B hepatitis transmission in chimpanzees: a project of the transfusion-transmitted viruses study group. / F. B. Hollinger, G. L. Gitnick, R. D. Aach [et al.] // *Intervirology*. – 1978. – Vol. 10, № 1. – P. 60-68.
174. Novel adenovirus-based vaccines induce broad and sustained T cell responses to HCV in man. / E. Barnes, A. Folgari, S. Capone [et al.] // *Science translational medicine*. – 2012. – Vol. 4, № 115. – P. 115ra1.

175. Optimizing point-of-care testing strategies for diagnosis and treatment of hepatitis C virus infection in Australia : a model- based cost-effectiveness analysis / S. Shih, Q. Cheng, J. Carson [et al.] // *The Lancet Regional Health - Western Pacific*. – 2023. – Vol. 36. – P. 100750.
176. Origin and Evolution of the Unique Hepatitis C Virus Circulating Recombinant Form 2k/1b / J. Raghwani, X. V. Thomas, S. M. Koekkoek [et al.] // *Journal of Virology*. – 2012. – Vol. 86, № 4. – P. 2212-2220.
177. Outcomes of an HCV elimination program targeting the Viennese MSM population / M. Jachs, T. Binter, D. Chromy [et al.] // *Wiener Klinische Wochenschrift*. – 2021. – Vol. 133, № 13-14. – P. 635-640.
178. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment / A. A. Rabaan, S. H. Al-Ahmed, A. M. Bazzi [et al.] // *Journal of Infection and Public Health*. – 2020. – Vol. 13, № 5. – P. 773-783.
179. Pardee, M. Diagnosis and Management of Hepatitis B and C / M. Pardee // *Nursing Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 54, № 2. – P. 277-284.
180. Pol, S. The remarkable history of the hepatitis C virus / S. Pol, S. Lagaye // *Genes and Immunity*. – 2019. – Vol. 20, № 5. – P. 436-446.
181. Preclinical Development and Production of Virus-Like Particles As Vaccine Candidates for Hepatitis C. / M. G. Masavuli, D. K. Wijesundara, J. Torresi [et al.] // *Frontiers in microbiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 2413.
182. Prevalence of anti-HCV antibody among the general population in mainland China between 1991 and 2015: a systematic review and meta-analysis. / Y. Gao, J. Yang, F. Sun [et al.] // *Open forum infectious diseases*. – 2019. – Vol. 6, № 3. – P. ofz040.
183. Prevalence of chronic HCV infection in patients with type 2 diabetes mellitus in Russia / P. A. Belyi, K. R. Dudina, O. O. Znoyko [et al.] // *Diabetes Mellitus*. – 2022. – Vol. 25, № 2. – P. 4-13.
184. Prevalence of hepatitis C infection among the general population and high-risk groups in the EU/EEA: A systematic review update / R. Han, J. Zhou, C.

- François, M. Toumi // BMC Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 1-14.
185. Probing and pressing surfaces of hepatitis C virus-like particles. / S. Collett, J. Torresi, L. Earnest-Silveira [et al.] // Journal of colloid and interface science. – 2019. – Vol. 545. – P. 259-268.
186. Publishing O. OECD/European Union (2018), “Healthcare-associated infections” / O. Publishing // Health at a Glance: Europe 2018 State of Health in the EU Cycle. – 2018. – Vol. 23, № 46. – P. 2017-2019.
187. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. / V. Lohmann, F. Körner, J. Koch [et al.] // Science (New York, N.Y.). – 1999. – Vol. 285, № 5424. – P. 110-113.
188. Results of a hepatitis C micro-elimination program in two addiction centers among subjects with substance use disorder / P. Vega-Astudillo, I. Basurte-Villamor, I. De Ema López [et al.] // Substance Abuse: Research and Treatment. – 2022. – Vol. 16.
189. Revolution in the diagnosis and management of hepatitis C virusinfection in current era / F. M. Hanif, Z. Majid, N. H. Luck [et al.] // World Journal of Hepatology. – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. 647-669.
190. Safety and immunogenicity of HCV E1E2 vaccine adjuvanted with MF59 administered to healthy adults. / S. E. Frey, M. Houghton, S. Coates [et al.] // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, № 38. – P. 6367-6373.
191. Salomon, I. Advancing hepatitis C elimination in Africa : insights from Egypt / I. Salomon. – 2024, № June. – P. 37-44.
192. Securing wider EU commitment to the elimination of hepatitis C virus / H. Wedemeyer, T. L. Tergast, J. V. Lazarus [et al.] // Liver International. – 2023. – Vol. 43, № 2. – P. 276-291.
193. Sepulveda-Crespo, D. Hepatitis C virus vaccine design: focus on the humoral immune response. / D. Sepulveda-Crespo, S. Resino, I. Martinez // Journal of biomedical science. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 78.

194. Sequencing of the Hepatitis C Virus: A Systematic Review / B. Jacka, F. Lamoury, P. Simmonds [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol. 8, № 6.
195. Serendipitous identification of natural Intergenotypic recombinants of hepatitis C in Ireland / I. Moreau, S. Hegarty, J. Levis [et al.] // Virology Journal. – 2006. – Vol. 3, № 1. – P. 95.
196. Seroprevalence and epidemiology of hepatitis B and C viruses in pregnant women in Spain. Risk factors for vertical transmission / Á. Ruiz-Extremera, M. del Mar Díaz-Alcázar, J. A. Muñoz-Gámez [et al.] // PLoS ONE. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P. 1-13.
197. Shanmugam, S. Efficiency of E2-p7 Processing Modulates Production of Infectious Hepatitis C Virus / S. Shanmugam, M. Yi // Journal of Virology. – 2013. – Vol. 87, № 20. – P. 11255-11266.
198. Smith, S. T-Cell Immunity against the Hepatitis C Virus: A Persistent Research Priority in an Era of Highly Effective Therapy. / S. Smith, J. R. Honegger, C. Walker // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. – 2021. – Vol. 11, № 1.
199. Spach, D. Hepatitis C Diagnostic Testing - Core Concepts. – URL: <https://www.hepatitisc.uw.edu/go/screening-diagnosis/diagnostic-testing/core-concept/all>. (date accessed: 30.08.2023).
200. SPCS1-Dependent E2-p7 processing determines HCV Assembly efficiency / N. Alzahrani, M. J. Wu, C. F. Sousa [et al.] // PLoS Pathogens. – 2022. – Vol. 18, № 2. – P. 1-29.
201. Strategy for the elimination of hepatitis C in Cantabria / J. Crespo, A. T. Puente, A. Cuadrado [et al.] // Revista Espanola de Enfermedades Digestivas. – 2020. – Vol. 112, № 7. – P. 565-570.
202. Tabata, K. Hepatitis C virus replication / K. Tabata, C. J. Neufeldt, R. Bartenschlager // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. 1-22.
203. The genetic diversity and evolutionary history of hepatitis C virus in Vietnam. / C. Li, M. Yuan, L. Lu [et al.] // Virology. – 2014. – Vols. 468-470. – P. 197-206.

204. The global , regional , and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories , 1990 – 2017 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / S. Sepanlou, S. Safiri, C. Bisignano [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2020. – Vol. 5. – P. 245-266.
205. There's just not enough time: a mixed methods pilot study of hepatitis C virus screening among baby boomers in primary care / M. L. Kasting, J. Rathwell, K. M. Gabhart [et al.] // *BMC Family Practice*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – P. 1-10.
206. Thompson, L. A. HCV reflex testing: A single-sample, low-contamination method that improves the diagnostic efficiency of HCV testing among patients in Alberta, Canada. / L. A. Thompson, J. Fenton, C. L. Charlton // *Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada = Journal officiel de l'Association pour la microbiologie medicale et l'infectiologie Canada*. – 2022. – Vol. 7, № 2. – P. 97-107.
207. Tsukiyama-Kohara, K. Hepatitis C virus: Viral quasispecies and genotypes / K. Tsukiyama-Kohara, M. Kohara // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 1-8.
208. Ultrastructural organisation of HCV from the bloodstream of infected patients revealed by electron microscopy after specific immunocapture / E. Piver, A. Boyer, J. Gaillard [et al.] // *Gut*. – 2017. – Vol. 66, № 8. – P. 1487 LP - 1495.
209. Wasley, A. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. / A. Wasley, M. J. Alter // *Seminars in liver disease*. – 2000. – Vol. 20, № 1. – P. 1-16.
210. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review / C. J. Alberts, G. M. Clifford, D. Georges [et al.] // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2022. – Vol. 7, № 8. – P. 724-735.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1— Микрофотография вируса гепатита С [208].....	15
Рисунок 2 — Схематичное строение вируса гепатита С.....	16
Рисунок 3 — Организация генома вируса гепатита С (Echeverría N. et al., 2015) [145]	17
Рисунок 4 — Строение генома рекомбинантной формы ВГС RF2k/1b [94] .	19
Рисунок 5 — Алгоритм лабораторного обследования на гепатит С-инфекцию	27
Рисунок 6 — Распространённость ВГС в мире, % Адаптировано по данным https://vizhub.healthdata.org (2019 год) и https://cdafound.org (2020 год).....	30
Рисунок 7 — Распространённость генотипов ВГС в мире (Gower E. et al., 2016) [125]	38
Рисунок 8 — Многолетняя динамика заболеваемости ОГС и ХГС, носительство ВГС в РФ в 1994–2023 гг., ‰	41
Рисунок 9 — Многолетняя динамика заболеваемости ОГС в ФО РФ в 2010–2023 гг., ‰	42
Рисунок 10 — Многолетняя динамика заболеваемости ХГС в ФО РФ в 2010–2023 гг., ‰	42
Рисунок 11 — Частота обнаружения анти-ВГС в субъектах РФ	44
Таблица 1 — Характеристика материалов, объемов и методов исследований	55
Рисунок 12 — Этиологическая структура регистрируемых форм вирусных гепатитов в Н. Новгороде в 1994–2023 гг., %	58
Рисунок 13 — Этиологическая структура острых вирусных гепатитов в Н. Новгороде в 1994–2023 гг., %	59

Рисунок 14 — Этиологическая структура парентеральных вирусных гепатитов в Н. Новгороде с 1994 по 2023 гг., %	60
Рисунок 15 — Распространение ГС (кумулятивный показатель) в Н. Новгороде с 1994 по 2023 гг., ‰	62
Рисунок 16 — Многолетняя динамика заболеваемости острым гепатитом С в Н. Новгороде в 1994–2023 гг., ‰	63
Рисунок 17 — Динамика отклонения разности между фактической (Y_i) и теоретически рассчитанной заболеваемостью острым гепатитом С (Y_T) и соответствующей сглаженной кривой от теоретической прямолинейной тенденции (принята за ось абсцисс) в Н. Новгороде в 2002–2023 гг.	64
Рисунок 18 — Многолетняя динамика заболеваемости хроническим гепатитом С в Н. Новгороде в 1997–2023 гг., ‰	65
Рисунок 19 — Динамика отклонения разности между фактической и теоретически рассчитанной заболеваемостью впервые выявленного хронического гепатита С ($Y_i - Y_T$) и соответствующей сглаженной кривой от теоретической прямолинейной тенденции (принята за ось абсцисс) в Н. Новгороде в 1997–2021 гг.	66
Рисунок 20 — Заболеваемость острым гепатитом С среди детского и взрослого населения Н. Новгорода в 1994–2023 гг., ‰	68
Рисунок 21 — Структура по возрастной заболеваемости острым гепатитом С среди взрослого населения Н. Новгорода в 2010–2023 гг., %	69
Рисунок 22 — Среднемноголетний показатель заболеваемости острым гепатитом С среди населения Н. Новгорода в 2010–2016 гг. и 2017–2023 гг., ‰	70
Рисунок 23 — Структура установленных путей передачи вируса гепатита С среди взрослого населения Н. Новгорода в 2010–2023 гг., %	71

Рисунок 24 — Заболеваемость хроническим гепатитом С среди детского и взрослого населения Н. Новгорода в 2000–2023 гг., ‰	73
Рисунок 25 — Структура по возрастной заболеваемости хроническим гепатитом С среди взрослого населения Н. Новгорода в 2010–2023 гг., %...	74
Рисунок 26 — Среднемноголетний показатель заболеваемости хроническим гепатитом С среди населения Н. Новгорода в 2010–2016 гг. и 2017–2023 гг., ‰	74
Рисунок 27 — Среднемноголетний уровень заболеваемости острым гепатитом С по районам Н. Новгорода в 1994–2023 гг., ‰	77
Рисунок 28 — Среднемноголетний уровень заболеваемости хроническим гепатитом С по районам Н. Новгорода в 2000–2023 гг., ‰	77
Рисунок 29 — Частота обнаружения анти-ВГС среди детского населения Н. Новгорода в различных возрастных группах в 2010–2023 гг., %	80
Таблица 2 — Величина уровня значимости p (тест χ^2) при попарном сравнении частоты выявления анти-ВГС в различных возрастных группах детского населения среди мальчиков и девочек в 2010–2023 гг.....	80
Рисунок 30 — Превалентность анти-ВГС среди населения Н. Новгорода в различных половозрастных группах в 2018–2023 гг.....	81
Таблица 3 — Величина уровня значимости p (тест χ^2) при попарном сравнении частоты выявления анти-ВГС в различных возрастных группах взрослого населения среди мужчин и женщин в 2018–2023 гг.....	82
Рисунок 31 — Превалентность анти-ВГС у беременных Н. Новгорода в 2010–2023 гг., %.....	83
Рисунок 32 — Частота обнаружения анти-ВГС у беременных Н. Новгорода в зависимости от возраста в 2018–2023 гг., %.....	85
Таблица 4 — Определение степени потенциального риска перинатальной передачи вируса гепатита С	86

Рисунок 33 — Динамические изменения генотипового разнообразия вируса гепатита С в Н. Новгороде в 2001–2023 гг., %.....	88
Рисунок 34 — Частота обнаружения генотипа/субтипа вируса гепатита С в различных возрастных группах у серопозитивных лиц, %	89
Таблица 5 — Подходы к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за гепатитом С	95