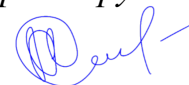


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВАКЦИН
И СЫВОРОТОК ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА»

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Магомедова Наида Абдулхаликовна

**Научное обоснование мер борьбы и профилактики гепатита В и гепатита С
на территории с активным течением эпидемических процессов**

3.2.2. Эпидемиология

3.2.7. Иммунология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук,

профессор, член-корреспондент РАН

Костинов Михаил Петрович

доктор медицинских наук

Храпунова Изабелла Абрамовна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1. Состояние заболеваемости вирусными гепатитами В и С в мире, Российской Федерации, Республике Дагестан	19
1.2. Распространенность заболеваемости вирусными гепатитами В и С среди медицинских работников в мире, России, Республике Дагестан	25
1.3. Структура, иммунологические и эпидемиологические характеристики вируса гепатита В и вируса гепатита С	30
1.4. Иммунологические особенности в клетках печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и с хроническим вирусным гепатитом С	37
1.5. Эпидемиологические особенности хронического вирусного гепатита В и хронического вирусного гепатита С и их влияние на интенсивность эпидемического процесса. Роль вакцинации в профилактике хронических форм повреждений печени	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	42
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЕПАТИТОМ В И С ЗА МНОГОЛЕТНИЙ ПЕРИОД НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И СРОКОВ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНИЗАЦИИ НА УРОВЕНЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА	48
3.1. Анализ заболеваемости хроническим и острым гепатитом В и С за пятилетний период в Республике Дагестан	48
3.2. Многолетняя динамика заболеваемости острыми и хроническими вирусными гепатитами В и С среди населения и медицинских работников Республики Дагестан	51
3.3. Оценка влияния возраста и сроков иммунизации на уровень поствакцинального иммунитета	55

ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА К ЯДЕРНОМУ АНТИГЕНУ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В С УЧЕТОМ ПРИВИВОЧНОГО АНАМНЕЗА, ВОЗРАСТНЫХ, ГЕНДЕРНЫХ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ.....	60
4.1. Частота встречаемости anti-НВс в группах непривитых и вакцинированных против гепатита В, медицинских работников	60
4.2. Эпидемиологический анализ когорты привитых по наличию anti-НВс в зависимости от напряженности гуморального иммунитета к вирусу гепатита В..	63
4.3. Сравнительный анализ когорты привитых по наличию anti-НВс в зависимости от сроков проведения вакцинации против вируса гепатита В	64
4.4. Сравнительный анализ когорты непривитых по наличию anti-НВс в зависимости от напряженности гуморального иммунитета к вирусному гепатиту В.....	66
4.5. Частота встречаемости анти-НВс у работников медицинских организаций в зависимости от возрастных, гендерных и профессиональных категорий.....	67
4.6. Уровень специфического иммуноглобулина к ядерному антигену вируса гепатита В в группах медицинских работников с разным риском парентерального инфицирования вирусным гепатитом В.....	73
4.7. Распределение anti-НВс в группах с наличием и отсутствием протективного уровня гуморального иммунитета против вирусного гепатита В.....	77
ГЛАВА 5. РАСПРОСТРАНЕНИЕ МАРКЕРОВ МОНОИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С И КОИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ С И В СРЕДИ ПЕРСОНАЛА МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ, УЧАСТВУЮЩИХ В ИССЛЕДОВАНИИ	81
5.1. Частота выявления маркеров вируса гепатита С среди работников медицинских организаций, участвующих в исследовании.....	81
5.2. Возрастная структура персонала медицинских организаций с маркерами моноинфекции и сочетанной инфицированности вирусами гепатита С и В.....	82

5.3. Структура профессиональных категорий персонала медицинских организаций с маркерами моноинфекции вирусного гепатита С и сочетанной инфекцией гепатита С и В	84
5.4. Эпидемиологическое расследование случаев заболеваний парентеральными гепатитами С и В среди сотрудников изучаемых медицинских коллективов.....	85
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106
ПРИЛОЖЕНИЕ А	143
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	146
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	148
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	150
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Заболееваемость вирусными гепатитами с парентеральным путем передачи инфекции в мире, в том числе среди медицинских работников представляет большую социально-экономическую проблему, несмотря на то что вирусный гепатит В (ГВ) является вакциноуправляемой инфекцией и внедрением современных методов лечения вирусного гепатита С (ГС). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается около 2 млрд человек, инфицированных вирусами гепатитов В и С. Структура заболеваемости представлена в основном хроническими формами, которые занимают основное место в поддержании эпидемического процесса распространения ПВГ [1], а лица с латентными формами ГВ, как разновидности хронической формы, представляют эпидемиологическую опасность в качестве доноров крови и печени в связи с возможной репликацией вируса [2].

Авторы отмечают, что на сегодня отсутствует единый утвержденный алгоритм диагностики латентного гепатита В и диспансерного наблюдения за донорами с подозрением на скрытую инфекцию. Они подчеркивают необходимость создания единой базы/регистра ведения пациентов с положительным результатом определения анти-НВс в сыворотке крови. Мы можем соотнести данное положение справедливым и для групп профессионального риска заражения ГВ, к которым относятся медицинские работники. Кроме того, именно у лиц с хроническими парентеральными вирусными гепатитами и их сочетанных формах чаще развивается гепатокарцинома и цирроз печени [3, 4, 5].

В настоящее время маркером для диагностики ГВ методом ИФА является маркер поверхностного антигена ВГВ (HbsAg), который является основным маркером для выявления инфицированных вирусом гепатита В, а также определение уровня антител к поверхностному белку вируса (anti-НВs), который характеризует степень напряженности гуморального иммунитета. Вместе с тем, по

мнению ряда авторов, особого внимания заслуживают маркеры ГВ, позволяющие, помимо HbsAg, определять антитела к ядерному (сердцевинному) антигену вируса (anti-HBc), наличие которого является следствием перенесенного ГВ и возможным признаком хронической, в том числе латентной формы гепатита В (ЛГВ) [6, 7]. Однако в программах скрининга на ГВ часто тестируют только HbsAg и anti-HBs, пропуская тех лиц, у которых anti-HBc является единственным обнаруживаемым маркером встречи с вирусом, который может представлять собой признак хронической инфекции, при которой HbsAg не обнаруживается серологически. В научной литературе все чаще появляются сведения о значении этого показателя в диагностике хронических и латентных форм ГВ [8, 9]. Вместе с тем в настоящее время исследования на anti-HBc не входят в реестр обязательных для диагностики ГВ перед иммунизацией населения, в том числе и для медицинских работников, являющихся группой риска по данной инфекции. В литературе мы не нашли работ, посвященных анализу зависимости anti-HBc от степени напряженности гуморального иммунитета против гепатита В у медицинских работников и определения частоты встречаемости anti-HBc в группах вакцинированных и непривитых.

Моноинфекция вирусом гепатита В или вирусом С является одной из основных причин хронических заболеваний печени во всем мире. Однако в эндемичных районах значительное число пациентов инфицированы обоими вирусами, в основном в результате общих путей передачи [10, 11]. Коинфекция ГВ и ГС является сложным клиническим заболеванием, распространенность которого во всем мире оценивается в 1-15%. Точное число пациентов с коинфекцией неизвестно, но этот процент варьирует в зависимости от географического региона [12].

Коинфекция HCV-HBV может привести к более тяжелому заболеванию печени, повышенному риску цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы (рака печени) и более высокому уровню смертности по сравнению с моноинфекцией любым из этих вирусов [13].

Сообщается, что показатели коинфекции в странах Восточной Азии, таких как Китай и Вьетнам, составляют от 3% до 20%, опять же с различиями в зависимости от конкретных групп населения и географических районов [14].

Употребление инъекционных наркотиков, небезопасная медицинская практика (например, загрязненные иглы) и незащищенная половая жизнь являются распространенными факторами риска заражения какГС, так иГВ, что увеличивает вероятность коинфекции. Коинфекция может быть не диагностирована из-за отсутствия специфических симптомов и ограниченного доступа к скринингу. Тестирование как наГС, так и наГВ имеет важное значение для выявления коинфицированных лиц [15].

СкринингГС основан на первичном выявлении антитела к вирусу (anti-HCV). В результате исследования анти- HCV следующим обязательным этапом является определение вирусной РНК ВГС методом ПЦР для подтверждения активной инфекции. Если анализ РНК ВГС технически недоступен, допускается проведение теста на ядро-антиген вируса гепатита С (HCVcAg), который также служит маркером репликации вируса в сыворотке или плазме крови. HCVcAg появляется на более поздних стадиях инфекции и позволяет своевременно диагностировать активное вирусное воздействие без необходимости дорогостоящего и сложного РНК-анализа.

Современные представления о HCVcAg (нуклеокапсидный белок) ВГС претерпели изменения: теперь HCVcAg является не только маркером иммунного ответа, но и прямым индикатором появления вируса в крови, особенно на ранних стадиях инфекции. Антитела к HCVcAg вырабатываются обычно через 20–150 дней после заражения и являются часто первыми показателями инфекции. Антитела к неструктурным белкам NS3, NS4 и NS5 допускают изменение активности инфекции, степень поражения печени и риск перехода заболевания в хроническую форму.

В нашем исследовании использовались менее изученные, но высокоинформативные иммунологические маркеры — антитела к HCVcAg и -NS,

по сравнению с другими иммунологическими показателями, такими как совокупные антитела к HCV (к вирусу гепатита С в целом).

Комплексное определение антител к ядрам и неструктурным белкам повышает точность диагностики и помогает прогнозировать ситуацию в очаге вирусного гепатита С.

В соответствии с мировой тенденцией снижения заболеваемости острыми формами гепатитов В и С и ростом хронических форм этих инфекций, заболеваемость хроническим гепатитом В (ХГВ) по Российской Федерации продолжает расти. В этиологической структуре впервые зарегистрированных случаев хронических вирусных гепатитов (ХВГ) преобладает хронический гепатит С (ХГС), доля его составляет 78,7% среди всех ХВГ. Так, на конец 2023 года она в 1,9 раза превысила показатель 2020 года (8,45‰, и 4,36‰ соответственно). Заболеваемость ХГС в 2023 г. и 2024 г. превышала заболеваемость ХГВ в 3,7 раза. Заболеваемость ХГВ в 2024 г. составила 9,41 сл. На 100 тыс. населения (13 770 случаев), что ниже среднего многолетнего показателя (СМП) (9,87 на 100 тыс. населения). За последнее десятилетие заболеваемость ХГВ снизилась на 12,7% (в 2015 г. – 10,78 случая на 100 тыс. населения), но в сравнении с 2023 г. увеличилась на 11,4% (в 2023 г. – 8,45 сл. На 100 тыс. населения, 12 394 случаев) [16]. Поскольку активность эпидемического процесса вирусных гепатитов обусловлена преимущественно хроническими формами, Роспотребнадзор Российской Федерации подчеркивает, что для прогнозирования эпидемиологической ситуации, разработки эффективных программ профилактики вирусных гепатитов необходим учет всех лиц, больных хроническими гепатитами В и С, включая сочетанные (коморбидные) формы. В связи с изложенным, а также во исполнение решений Роспотребнадзора о важности полного учета больных гепатитами В и С для разработки комплекса профилактических мер, проведено данное научное исследование.

Заболеваемость ГВ и ГС среди сотрудников медицинских организаций Республики Дагестан, как части населения Республики, отражает общую тенденцию среди населения, несмотря на большой риск инфицирования,

связанный с профессией. Так, показатель инфицированности ГВ и ГС медицинских работников Республики с 2013 по 2022 гг. составил 326,2‰, который практически не отличался от общего показателя инфицированности совокупного населения Дагестана – 328,6‰ [17].

В связи с изложенным, для изучения закономерностей современных особенностей эпидемического процесса распространения ГВ и ГС на эндемичных территориях, мы использовали в качестве эпидемиологической модели медицинские организации Республики Дагестан.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время имеется большое количество работ отечественных (Дроздова О.М., Рычагов И.П., Балыбина О.А. (2005); Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Никитина Г.Ю (2013); Ботова О.П. (2014); Овчинникова О.В., Сиротинская Е.К. (2015); Никитина Г.Ю., Семененко Т.А., Готвянская Т.П. (2017) и зарубежных исследователей (Alkakhtani, D.M., Abu-Eshi, S.A., Mahfuz, A.A. (2014), посвященных теме заболеваемости и профилактики ГВ и ГС среди медицинских работников. Все они рассматривают те или иные конкретные факторы, способствующие заболеваемости медицинских работников в разных подразделениях медицинских организаций России и зарубежом. Определению такого серологического маркера для диагностики ГВ, как anti-HBs, как основного маркера в том числе у медицинских работников, посвящено значительное число работ (Баженов А. И., Эльгорт Д. А., Фельдшерова А. А., Будницкая П. З. (2012); Данилова, Е. С. (2013); Yaroshevich, B. K. Serrano, K. Wursthorn (2010); S. M. Alavian, W. F. Carman, S. M. Jazayeri (2013). Вместе с тем работы по изучению anti-HBs- (специфического иммуноглобулина к ядерному антигену вируса гепатита В) и значению этого показателя для оценки эпидемического процесса распространения ГВ стали уделять внимание в последние годы (Terrault, N. A. (2018); Бацких, С. Н. (2021, 2023); C. Jiang, L. Chang, Y. Yan, L. Wang (2021); A. Adunya, D. Sinamou, T. Bailey (2024). Исследователи утверждают, что репликация

вируса гепатита В в печени возможна при отсутствии в крови HBsAg и наличия только anti-HBc (Цинзерлинг В.А., Эсауленко Е.В., Карев В.Е., Бубочкин А.Б., Сухорук А.А., Шибаева Е.О., Понятишина М.В. (2017).

Большое значение придается также проблеме коинфекции, т.е. сочетанным формам ГВ/ГС. Ряд исследователей показывает, что коинфицирование коррелирует с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (Shahriyar Semnani, Gholamreza Roshandel, Nafiseh Abdolahi, Sima Besharat, Abbas-Ali Keshtkar (2006). Mak L.Y., Sabbah M. и L.Benvegnu с соавторами (1994, 2020) показали, что совокупный риск развития ГЦК через 10 лет у коинфицированных пациентов составляет 45% по сравнению с 16% перенесших моноинфекции ГВ и 28% перенесших ГС.

В программах скрининга на ГВ часто тестируют только HBsAg и anti -HBs, не учитывая тех лиц, у которых anti - HBc является единственным обнаруживаемым маркером встречи с вирусом, который может представлять собой признак хронической инфекции, при которой HBsAg не обнаруживается серологически. Вместе с тем в научной литературе мы не нашли убедительных данных о необходимости углубленного обследования медицинских работников серопозитивных по anti-HBc для постановки возможного диагноза хронического ГВ или ЛГВ, а также одновременного обследования на маркеры к ГС для выявления истинного уровня заболеваемости ПВГ, в том числе сочетанных форм для проведения своевременного лечения и профилактики гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Научное обоснование мер борьбы и профилактики гепатита В и гепатита С на территории с активным течением эпидемических процессов на основе оценки

эпидемиологических и иммунологических особенностей маркеров вирусных гепатитов В и С среди сотрудников медицинских организаций.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ уровней заболеваемости ГВ и ГС среди работников медицинских организаций на территории Республики Дагестан и изучить влияние возраста и сроков проведения иммунизации на уровень гуморального иммунитета против ГВ в изучаемых коллективах.

2. Провести исследование сывороток крови медицинских работников, вакцинированных и непривитых на наличие антител к ядерному антигену ВГВ (anti-НВс) и изучить влияние вакцинации на частоту его обнаружения в зависимости от уровня напряженности гуморального иммунитета, возраста работающих, сроков проведения первичного вакцинального комплекса, гендерных особенностей, профессиональных категорий и рисков парентерального заражения.

3. Изучить распределение подтверждающих маркеров ГС-антитела к структурному ядерному белку вируса гепатита С (anti-НСV-core) и антитела к неструктурным белкам вируса (anti-НСV-NS) – среди профессиональных групп медицинских работников разного возраста и разной степени риска парентерального заражения и выявить распространенность одновременного обнаружения маркеров гепатитов В (anti-НВс) и С (anti-НСV-core) с проведением эпидемиологического расследования случаев заболеваний парентеральными гепатитами С и В среди сотрудников изучаемых медицинских коллективов.

4. В рамках динамического наблюдения за здоровьем медицинских работников разработать алгоритм их обследования с определением anti-НВс и anti-НСV-core с целью углубленного обследования серопозитивных лиц для уточнения диагноза, выявления ареола истинной заболеваемости гепатитами В и С и принятия мер по ее профилактике.

Научная новизна

1. Впервые проведен сравнительный эпидемиологический анализ серологических тестов (anti-HBc и anti-HCV-core+ anti-HCV-NS) у вакцинированных и непривитых против ГВ работников медицинских организаций в Республике Дагестан.

2. На основании анализа результатов исследований на anti-HBc подтверждено влияние иммунизации на профилактику не только острых, но и хронических, в том числе латентных форм вирусного гепатита В независимо от степени напряженности гуморального иммунитета, включая отсутствие протективных уровней антител (anti-HBs <10 мМЕ/мл).

3. Доказана необходимость введения скринингового тестирования медицинских работников и студентов медицинских вузов и колледжей на наличие anti-HBc и anti-HCV-core+ anti-HCV-NS для выявления лиц с возможными хроническими и латентными формами моноинфекции ГВ и ГС, а также коморбидными формами, с целью дальнейшего углубленного обследования серопозитивных субъектов для постановки диагноза, проведения превентивного лечения заболевших и достижения полной регистрации хронических форм гепатитов В и С для проведения противоэпидемических и профилактических мероприятий.

Теоретическая и практическая значимость работы

Для преодоления отсутствия иммунного ответа на введение вакцинного препарата предложено несколько направлений: разработка индивидуальной схемы вакцинации с увеличением дозы и кратности введения вакцины; применение современных вакцин с более совершенным адьювантным компонентом; введение внутреннего аудита за достоверностью данных вакцинации и условиями хранения вакцинного препарата [18].

Такие подходы могут быть осуществлены при создании региональных программ вакцинации, охватывающих не только медицинских работников, но и иммунокомпрометированных пациентов; формирование специализированных регистров по иммунному ответу и эффективности вакцинации, что позволит вести системный мониторинг, своевременно выявлять проблемы и оперативно корректировать схемы вакцинации.

Эпидемиологический анализ, проведенный среди исследуемой когорты при применении серологических тестов anti-HBc, anti-HCV-core+ anti-HCV-NS и anti-HBs, показал возможность определения контингентов работников медицинских организаций для дальнейшего углубленного обследования и выявления лиц, страдающих хроническими формами парентеральных вирусных гепатитов В и С. Для этого на базе медицинских организаций, участвующих в научном исследовании, был создан соответствующий регистр, состоящий из четырех разделов:

I – регистр медицинских работников с наличием anti-HBc (Приложение Б);

II – регистр работников медицинских организаций с наличием anti-HCV-core+ anti-HCV-NS (Приложение В).

III – регистр работников медицинских организаций с выявленными маркерами сочетанного инфицирования (ГВ+ГС) (Приложение Г).

IV – регистр работников медицинских организаций, нуждающихся во внеплановой ревакцинации против гепатита В в случае отсутствия иммунного ответа на вакцинацию (Приложение Д).

Результаты научных исследований дают нам основание рекомендовать проведение скрининга крови на суммарный anti-HBc и anti-HCV-core+ anti-HCV-NS работникам медицинских организаций и студентам медицинских вузов и колледжей перед иммунизацией против ГВ для выявления контингентов, нуждающихся в углубленном клиническом обследовании для постановки инфекционного диагноза. Это позволит более полно выявлять ареал распространения источников инфекции с проведением соответствующих профилактических и противоэпидемических мероприятий, обнаруживать случаи

хронических форм моноинфекции ГВ и ГС, а также коинфекции ГВ/ГС, проводить дальнейшее углубленное клиническое обследование серопозитивных лиц с определением коэффициента позитивности (КП), что, в свою очередь, сделает возможным выявлять различные формы этих инфекций на ранних стадиях заболевания и проводить более успешное лечение, а также профилактику гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени.

Методология и методы исследования

Методология исследования выстроена в соответствии с поставленной целью с учетом изучения и анализа научной литературы по теме диссертационной работы и поставленных задач. Программа исследования включает эпидемиологические (описательные, аналитические), лабораторно-диагностические (иммунологические) и статистические методы исследования. Полученные результаты проанализированы, систематизированы и изложены в главах диссертационного исследования. На основании итоговых данных сделаны выводы и предложены практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Отсутствие протективного уровня anti-HBs в сыворотке крови медицинских работников не зависит от длительности сроков иммунизации (до 5 лет, от 6 до 15 и от 16 до 23 лет), возраста и гендерного распределения и составляет около половины (48,9%) от числа вакцинированных против гепатита В. Вместе с тем в первые 5 лет после вакцинации доля сотрудников с протективными уровнями иммунитета (anti-HBs ≥ 10 мМЕ/мл) значительно выше (33,8%), чем доли лиц с завершённой вакцинацией от 16 до 23 лет (25,0%) ($p < 0,05$), что подтверждает наибольшую значимость вакцинации для профилактики гепатита В в первые 5 лет.

2. Anti-HBc в сыворотке крови вакцинированных, независимо от напряженности поствакцинального иммунитета, выявляется в 2,7 раза реже по сравнению с непривитыми, что свидетельствует о том, что иммунизация против ГВ защищает от инфицирования.

3. Медицинские работники в когортах вакцинированных и непривитых, являющиеся серопозитивными по anti-HBc нуждаются в дальнейшем углубленном обследовании (определение HBsAg, ДНК вируса в крови) с целью постановки диагноза и получения лечения в случае подтверждения диагноза: хронический вирусный гепатит В или скрытая ГВ-инфекция.

4. При скрининге на маркеры парентеральных вирусных гепатитов целесообразно проводить обследование на anti-HBc и anti-HCV-core+ anti-HCV-NS. Такой подход позволит формировать когорты лиц для дальнейшего углубленного клинического исследования с целью выявления случаев ГВ и ГС на разных стадиях заболевания и своевременного оказания адекватной медицинской помощи, а также обеспечить более полное выявление источников как моно-, так и коинфекции.

Личный вклад автора

Автор принял непосредственное участие во всех этапах работы, включая разработку дизайна исследования, научно-информационный поиск по теме диссертации, подготовку обзора литературы, определение цели и задач исследования, проведение серологических исследований, статистическую обработку данных, на основании которых сформулированы основные положения диссертационной работы, научно-практическая значимость исследования и выводы диссертации. Подготовка основных публикаций проведена автором или при непосредственном участии автора.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института общественного здоровья имени Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедре социальной гигиены, организации надзора с курсом лабораторной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Дагестанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов исследования обусловлена его соответствием принципам доказательной медицины, репрезентативностью, достаточным объемом выборки, использованием современных эпидемиологических, иммунологических и статистических методов исследования.

Основные положения диссертации были представлены и обсуждены на международных и российских конференциях, конгрессах и симпозиумах:

- XXXIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (10-13 октября 2023 г.), г. Москва;
- VI Российско-Китайский Симпозиум по инфекционным болезням (6th Russian-Chinese Symposium on Infectious Diseases) (7-8 ноября 2023г.), г. Санкт-Петербург;
- XXII Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (4-5 декабря 2023 г.), г. Москва;

- XVI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (25-27 марта 2024г.), г. Москва;
- XXXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания (15-18 октября 2024 г.), г. Москва;
- Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты» (23-25 октября 2024 г.), г. Москва;
- XXIII Ежегодный Конгресс детских инфекционистов России с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (2-3 декабря 2024 г.), г. Москва;
- XI Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, посвященный 80-й годовщине Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг., (18-20 мая 2025 г.), г. Санкт-Петербург;
- XXXV Конгресс по болезням органов дыхания (14-17 октября 2025 г.), г. Москва;
- VI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (17 октября 2025 г.), г. Москва.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 2,5,6 и 8 паспорта научной специальности 3.2.2. Эпидемиология, а также пункту 9 паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 7 научных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 4 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus; 1 публикация в сборниках материалов всероссийской научной конференции.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 153 страницах, включая список литературы, содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 4 главы с результатами собственных исследований, заключение, выводы. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 22 таблицами. Список литературы содержит 266 источников, из которых 139 работ отечественных и 127 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Состояние заболеваемости вирусными гепатитами В и С в мире, Российской Федерации, Республике Дагестан

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) общая заболеваемость гепатитами В (ГВ) и С (ГС) остается высокой. Более 6 000 человек заражаются вирусным гепатитом каждый день. Более 500 миллионов человек во всем мире постоянно инфицированы ГВ и/или ГС и подвержены риску развития хронического заболевания печени, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ЦП и ГЦК) [19, 20, 21, 22, 23].

Около 45% населения земного шара живут в высоко эндемичных по хронической ГВ-инфекции регионах – не менее 8% жителей являются носителями HBsAg, 43% населения живут в умеренно эндемичных регионах (2-7% HBsAg-позитивных) и 12% населения живут в низкоэндемичных регионах (от 0,6% до <2% HBsAg-позитивных). В 2022 г. насчитывалось 254 миллиона человек с гепатитом В. В европейском регионе доля HBsAg-позитивных составляет 0,3–12%, при этом число носителей ГВ достигает 3,5 млн человек. К высокоэндемичным регионам ВОЗ относит республики Центральной Азии и часть Восточной Европы. Умеренно эндемичные регионы – это Восточная и Южная Европа, и Российская Федерация; Северная и Западная Европа относятся к низкоэндемичным регионам [24, 25].

В отличие от ГВ, ГС является гиперэндемичным для всех территорий. По данным ВОЗ в мире ежегодно инфицированными ГС становятся от 3 до 4 млн человек. Каждый год в мире от последствий ГС (в т.ч. от ЦП и ГЦК) умирает 290 тыс. человек [25, 26, 27, 28, 29]. В 2022 году число заболевших ГС достигло 50 миллионов человек. За 2023 г. уже около 58 млн человек по всему миру инфицированы хроническим ГС. Вместе с тем уровень расшифрованности ГС остается низким (менее 20%), в том числе в развитых странах [30].

Структура заболеваемости представлена острыми и хроническими формами, с преобладающим большинством хронических. Половина заболевших

хроническими ГВ и ГС приходится на людей работоспособного возраста 30–54 года, при этом на долю мужчин приходится 58% всех случаев. Согласно докладу ВОЗ, опубликованному в 2024 году («Глобальный отчет о гепатите за 2024 год»), число смертей от ГВ и ГС увеличилось с 1,1 миллиона в 2019 году до 1,3 миллиона в 2022 году. Из них 83% были вызваны ГВ и 17% – ГС. Каждый день во всем мире от гепатита В и С умирает 3500 человек. Основными причинами летальных исходов являются развитие ГЦК и ЦП [31]. Несмотря на рост хронических форм ГВ и ГС, ВОЗ ставит цель перед мировым сообществом о достижении элиминации ПВГ к 2030 году, для чего предлагается принять оперативные меры по совершенствованию диагностики, вакцинации и лечения всех форм парентеральных вирусных гепатитов.

В докладе ВОЗ приводит десять стран, которые несут на себе почти две трети глобального бремени заболеваемости гепатита В и С: Бангладеш, Вьетнам, Индия, Индонезия, Китай, Нигерия, Пакистан, Российская Федерация, Филиппины и Эфиопия [24].

Российская Федерация.

Россия относится к умеренно эндемичным странам по ГВ, что в первую очередь связано с введением широкомасштабной программы вакцинации против ГВ [29, 32, 33, 34, 35]. Вместе с тем по данным государственного доклада Роспотребнадзора Российской Федерации (РФ) [16] в 2023 году показатели по острому вирусному гепатит В по сравнению со среднемноголетними показателями (СМП) заболеваемости, уменьшились в 3,1 раза. В 2023 г. в РФ было выявлено 5770 человек с впервые установленным диагнозом острый вирусный гепатит В (ОГВ). Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 3,93 случая, что не превышает СМП - 7,07 на 100 тыс. населения, но выше заболеваемости 2022 года на 43,4%. С 2010 года идет тенденция снижения ОГВ – его доля в 2023 году снизилась в 2,1 раза, составив 9% по сравнению с 2010 годом (19%). В эти же годы доля острого вирусного гепатита С (ОГС) в структуре острых вирусных гепатитов увеличилась в 1,7 раза – с 19% в 2013 году до 24% – в 2023. В докладе отмечается, что наряду со снижением заболеваемости острыми формами гепатитов В и С

продолжают регистрироваться высокие уровни новых случаев хронических форм вирусных гепатитов (ХВГ). Всего в 2023 г. зарегистрировано более 58,9 тыс. случаев ХВГ (в 2022 г. – 43,3 тыс. случаев). Заболеваемость хроническим гепатитом В (ХГВ) по Российской Федерации продолжает расти, на конец 2023 года она составила 8,45‰, превысив в 1,9 раза показатель 2020 года (4,36‰); показатель заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС) в 2019 году составил 30,9‰, в 2023 – 31,63‰ [16, 36, 37, 38].

Растет и экономический ущерб от хронических форм парентеральных вирусных гепатитов. Так, экономическое бремя вирусного гепатита С в 2023 году было значительным и, по расчетам, составило 65,6 млрд руб. с учетом прямых и косвенных затрат. Согласно оценочным данным, прямые медицинские затраты составили около 19,7 млрд руб., при этом наибольшую долю в структуре прямых затрат занимали закупки лекарственных препаратов для лечения ХГС, на которые приходилось 13,0 млрд руб. (по данным мониторинга закупок лекарственных препаратов, «Коалиция по готовности к лечению», 2024). Косвенные экономические затраты в связи с ХГС, связанные с потерями валового внутреннего продукта (ВВП) в виде недополученной заработной платы работников и налоговых доходов государства, вследствие инвалидизации и преждевременной смертности населения в 2020 г. составили 43,4 млрд руб., а прямые немедицинские затраты – 2,5 млрд руб. (Институт прикладных экономических исследований РАНХиГС, 2022). В связи с этим распоряжением Правительства Российской Федерации от 02.11.2022 № 3306-р утвержден план мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории Российской Федерации до 2030 года. В соответствии с указанным планом во всех регионах страны организованы разъяснительные, профилактические, противоэпидемические, диагностические и лечебные мероприятия [36, 37, 39].

Экономическое бремя хронического вирусного гепатита В в 2023 году было наименьшим из числа изученных социально значимых хронических инфекций, что можно связать с успехами массовой вакцинации населения против этого заболевания. Согласно оценочным данным, прямые медицинские затраты

составили около 2,5 млрд руб., при этом наибольшую долю в структуре прямых затрат занимали расходы на диагностику гепатита В, на которые приходилось 1,4 млрд руб. [16, 36].

По данным ВОЗ, ежедневно от ГВ погибает один медицинский работник. Поскольку ГВ относится к вакциноуправляемым инфекциям, снизить уровень заболеваемости и предотвратить ее тяжелые последствия способна хорошо организованная вакцинация населения. Вакцинация/ревакцинация против вирусного гепатита В регламентирована нормативными актами, а также показана всем медицинским работникам с вирусным гепатитом С [40]. В Российской Федерации вакцинация против ГВ включена в Национальный календарь профилактических прививок с 2000 г. Вакцинацию проводят детям и взрослым в возрасте до 55 лет, ранее не привитых против этой инфекции [33]. По официальным данным охват прививками населения в возрасте 18-35 лет в 2023 г. составил 97,79%, в возрасте 36-59 лет – 92,06%, а старше 60 лет – 44,20%. С каждым годом продолжает увеличиваться уровень охвата вакцинацией взрослого населения, что позволило снизить заболеваемость острым гепатитом В в 2023 году до 0,33 на 100 тыс. населения [36, 41, 42, 43].

Республика Дагестан.

Тенденцию роста хронических форм гепатитов В и С можно отметить и в Республике Дагестан, о чем было отмечено на заседании Коллегии Минздрава республики 25 июня 2024 года, где обсуждались вопросы эпидемиологической ситуации в республике по вирусным гепатитам [44]. Максимальный показатель заболеваемости ХГВ за период наблюдения (2019–2023 гг.) зарегистрирован в 2019 г. (8,78‰). С 2019 г. отмечается рост заболеваемости со среднегодовым темпом прироста 12,1%. Уровень заболеваемости ХГВ в 2023 г. составил 7,7‰, что выше уровня 2022 г. (6,73‰) на 12,8%, а также выше среднегодовых уровней (5,52‰) на 28,5%. [45].

Наиболее высокие показатели заболеваемости ХГВ, превышающие средний уровень заболеваемости по Республике Дагестан (6,73‰), отмечаются на 9-ти территориях: Дербентский район (24,6‰), Кулинский район (9,02‰),

Кайтагский район (20,9‰), Новолакский район (8,27‰), Хасавюртовский район (11,78‰), Чародинский район (37,94‰), г. Даг. Огни (26,56‰), г. Каспийск (19,43‰), г. Буйнакск (31,26‰). Вместе с тем продолжается тенденция снижения показателя заболеваемости ОГВ, который в 2023 году составил 0,19‰, что ниже среднероссийского показателя (0,34‰) на 44,1% [46].

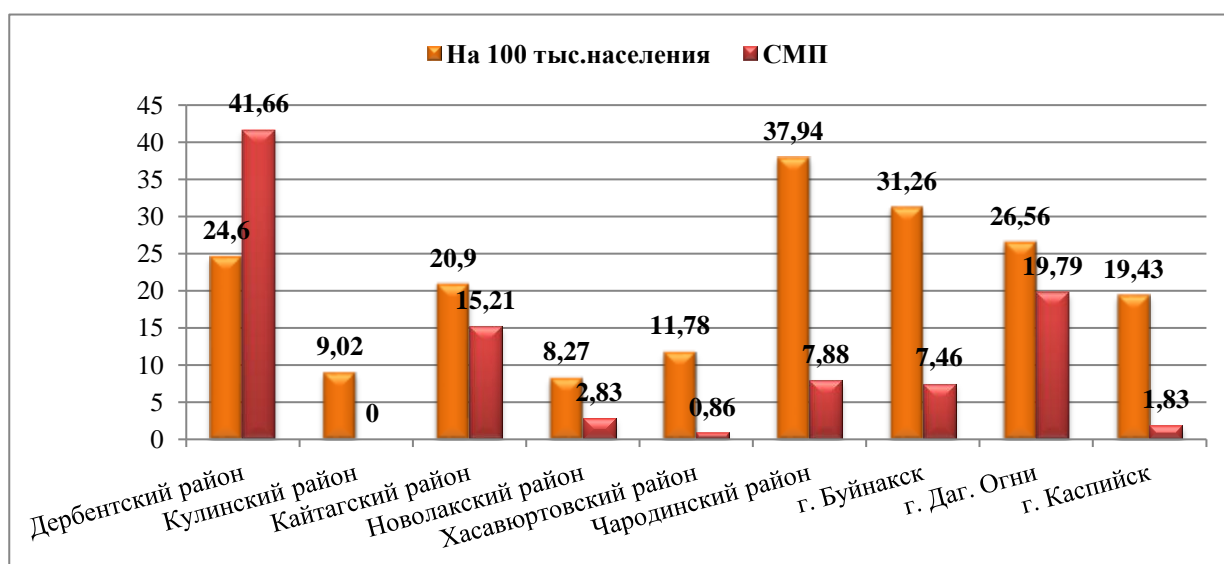


Рисунок 1 – Административные территории с превышением показателя заболеваемости ХГВ по РД в сравнении со СМУ (2019-2023 гг.) (на 100 тыс. населения)

На фоне снижения ОГС в Республике Дагестан, так же, как и в Российской Федерации отмечается рост заболеваемости ХГС. Так, заболеваемость ХГС в 2022 году выросла в 2,6 раза, а по сравнению с 2021 годом на 53,3% [47]. Показатель заболеваемости в 2022 году 6,32‰, в 2021 г. – 2,95 ‰, что выше СМП (4,88) на 22,8% и ниже показателя по Российской Федерации (23,04) на 72,5%. В 2023 г. показатель заболеваемости составил 8,20 ‰, что выше аналогичного показателя 2022 года (6,32‰) на 22,8%. Вместе с тем по отдельным территориям показатель ХГС выше. Ранжирование территорий по уровню заболеваемости ХГС выявило 10 административных территорий с высоким уровнем заболеваемости (СМП более 6,32 ‰): г. Буйнакск (25,6‰), Новолакский район (16,5‰), Хасавюртовский район (14,9‰), Дербентский район (13,8‰), г. Хасавюрт (11,6‰), г. Даг. Огни

(10‰), Кайтагский район (9,0‰), г. Махачкала (8,7‰), Бабаюртовский район (8,2‰), Каспийск (7,8‰) [46, 47].

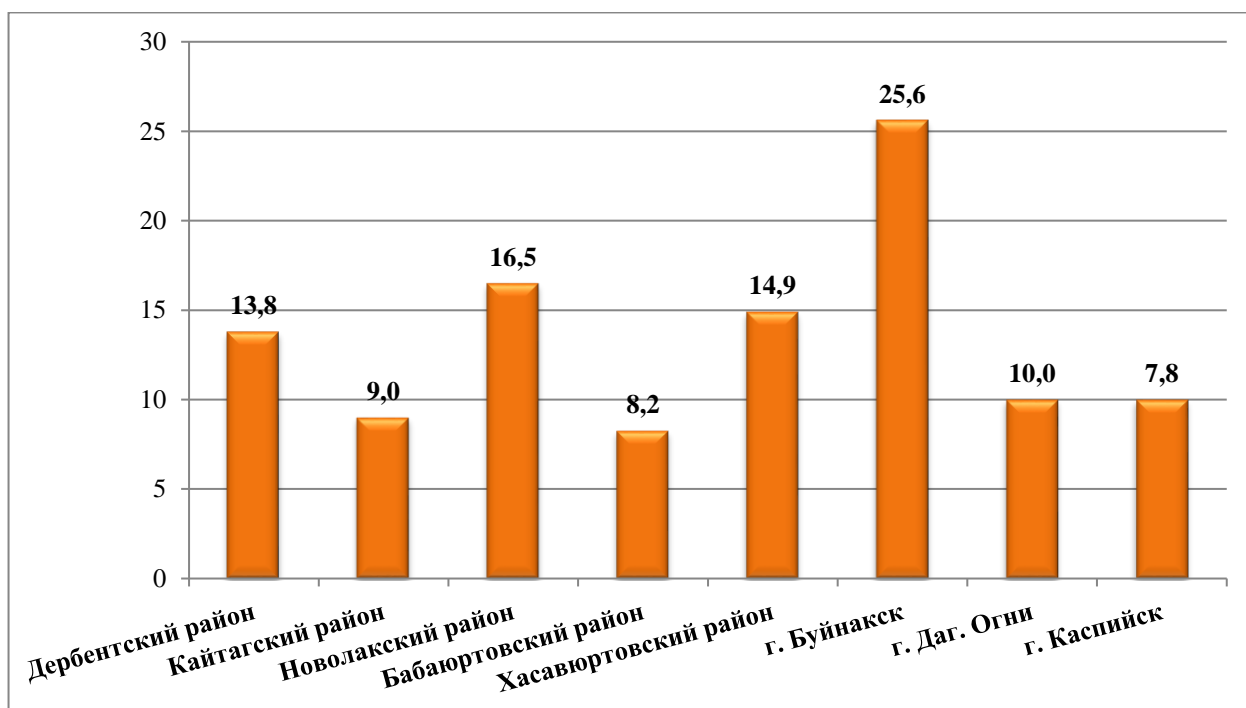


Рисунок 2 – Административные территории с превышением показателя заболеваемости ХГС по РД (2018-2022 гг.) (СМП более 6,32‰)

В 2023 г. в Республике Дагестан суммарное число впервые зарегистрированных парентеральных вирусных гепатитов (острые и хронические формы) составило 523 случая, показатель заболеваемости составил 16,7‰, что на 17,4% выше уровня 2022 года (13,8‰), но ниже уровня заболеваемости по Российской Федерации (44,1‰) в 2,6 раза. Приведенные данные свидетельствуют о том, что ряд территорий в Республике Дагестан являются эндемичными по парентеральным вирусным гепатитам, особенно по заболеваемости хроническими формами ГВ и ГС [48]. В 2022 г. в республике число впервые зарегистрированных парентеральных вирусных гепатитов (острые и хронические формы) составило 435 случаев (13,8 на 100 тыс. населения), что на 48,5% выше уровня 2021 года (7,1 на 100 тыс. населения) [46].

Несмотря на риск возникновения и распространения инфекционных заболеваний, большая часть родителей отказываются от иммунизации своих детей

по религиозным мотивам и боязни поствакцинальных осложнений, что является одной из причин эндемичности отдельных территорий по ряду вакциноуправляемых инфекций. Многое зависит от религиозного, культурного и традиционного укладов жизни, а также от материального обеспечения отдельных территорий, в том числе одноразовыми медицинскими изделиями, средствами контрацепции и культурой их применения. Немаловажное значение имеют мероприятия по организации просвещения населения и возможности донести информацию до самых отдаленных районов. Вместе с тем основная заболеваемость ГВ отмечается среди городского населения. Так, удельный вес городских жителей в структуре заболеваемости ОГВ составил 72,7%. В связи с ростом отказов от проведения профилактических прививок, в республике проводится большая разъяснительная работа с населением с использованием средств массовой информации (СМИ), лидеров духовенства и мечетей [48].

Медицинскими работниками совместно со специалистами учреждений Роспотребнадзора по Республике Дагестан и работниками местного самоуправления проводится адресная работа с родителями, отказывающимися от проведения профилактических прививок. Организовывается постоянный ежегодный серологический мониторинг в декретированных возрастных группах с последующим изучением их результатов и принятием эффективных мер профилактики (иммунизация серонегативных в целях предупреждения вспышек инфекционных заболеваний, определение когорты восприимчивых лиц среди подростков и взрослых для повторной профилактической иммунизации с учетом длительности поствакцинального иммунитета) [47, 48].

1.2. Распространенность заболеваемости вирусными гепатитами В и С среди медицинских работников в мире, России, Республике Дагестан

Многочисленные парентеральные манипуляции обуславливают риск передачи трансмиссивных инфекций, в первую очередь парентеральных вирусных гепатитов среди медицинских работников. По этой причине медицинский персонал

является профессиональной группой риска по инфицированию ГВ и ГС. Парентеральные манипуляции, среди которых: операции, прием родов, пункции магистральных сосудов, различные внутривенные и внутримышечные инъекции, реанимационные, эндоскопические и стоматологические лечебно-диагностические мероприятия, а также лабораторные клинико-диагностические исследования и т. д. и т. п. многократно увеличивают риск заражения ПВГ медицинских работников, основным фактором передачи которых, является кровь пациентов [49, 50, 51, 52, 53, 54]. Причем риск инфицирования ПВГ сохраняется у медицинских работников любого уровня образования и статуса, в том числе у студентов медицинских вузов во время производственной практики, помощи на волонтерской основе [55, 56]. В Европе распространенность ГВ среди медицинских работников достаточно низкая (0,6–1,2%) [57], так же как и в некоторых странах Азии, например, в Индии, Иране, Турции и Объединенных Арабских Эмиратах [58, 59, 60]. Распространенность ГВ среди медицинских работников намного выше в других странах Азии (до 9,85%) и в Африке [61]. В Азии самая высокая распространенность была зафиксирована во Вьетнаме [62]. В материалах метаанализа по вопросам распространенности ГВ в мире, приведенного группой авторов [63], имеются сведения о двух исследованиях вьетнамских специалистов, которые обнаружили, что у стоматологов были более низкие показатели серопозитивности HBsAg, чем у других групп медицинских работников; однако даже среди стоматологов распространенность составила 5%, что по-прежнему считается высоким показателем [64]. Также высокий уровень распространенности HBsAg (>8,7%) был зарегистрирован среди медицинских работников в Камеруне, Мавритании, Сьерра-Леоне и Танзании [65, 66, 67, 68, 69, 70]. Кроме того, высокая концентрация в стационаре пациентов со стертыми или бессимптомными, скрытыми формами парентеральных вирусных гепатитов также повышает риск инфицирования персонала [29]. По данным анкетирования все медицинские работники имеют в анамнезе аварийные ситуации — уколы иглой, порезы, разбрызгивание крови [54, 55]. Кроме того, заражению способствуют нерациональный режим труда и отдыха (суточный режим работы), который ведет к более частому травматизму, а значит повышенному риску парентерального пути

заражения [71, 72, 73]. На риск заражения медицинских работников также оказывает влияние распространенность заболевания среди населения, особенно на территориях эндемичных по данному заболеванию [74, 75].

Развитие цирроза печени и летальных исходов при декомпенсации цирроза печени отражают общую проблему хронических вирусных гепатитов – отсутствие своевременной эффективной противовирусной терапии, несмотря на выявление вирусов гепатита у медицинских работников в ранние сроки заражения при прохождении периодических медосмотров [38].

Российская Федерация.

В нашей стране ГВ занимает 2-е место в структуре профессиональной заболеваемости медицинских работников, уступая только туберкулезу [76]. В структуре заболеваемости по профессиональным категориям показатели распространенности серологических маркеров ГВ и ГС среди медицинских сестер в 1,5-2 раза выше, чем среди врачей [77, 78, 79]. Высокому риску инфицирования гемоконтактными инфекциями подвергаются сотрудники отделений интенсивной терапии (ОРИТ), анестезиолого-реанимационные отделения (АРО) многопрофильных стационаров. Эти отделения характеризуются высокими показателями заболеваемости парентеральными вирусными инфекциями среди медицинского персонала [29].

Об инфицированности ГВ и ГС среди медицинского персонала свидетельствуют результаты серологических тестов, которые проводятся регулярно. Согласно литературным данным по анализу серологических показателей, наиболее интенсивное инфицирование вирусами с парентеральным механизмом передачи среди медицинских работников происходит в первые 5 лет работы. Так, например, удельный вес серопозитивности к ГВ среди медицинских работников в г. Москве составлял 2,4% при поступлении на работу, по достижению пятилетнего стажа этот показатель увеличился до 9,2%. HBsAg у медицинских сотрудников был выявлен среди лиц со стажем 1-5 лет, в то время как anti-HBc маркер текущей или перенесенной ГВ-инфекции, чаще обнаруживался при трудовой деятельности от 6 до 10 лет (1,6%). При этом анти-HBc в сочетании с

анти-НВs детектировались у 14,5% персонала, трудовой стаж которых больше 10 лет, что превышает таковые показатели среди медицинских работников со стажем 1-5 лет (6,5%) и 5-10 лет (6,4%). Известно, что частота выявления НВsAg среди медицинских работников ОРИТ и АРО достигала около 11,0%, анти-ВГС – 3,3%. Anti-НВс, детектировались у 50,6% работников отделений реанимации [80, 81]. Сравнительный анализ выявляемости НВsAg среди медицинского персонала г. Улан-Удэ (Республика Бурятия) показал, что наиболее высокие показатели среди обследованных лиц были установлены у сотрудников, стаж работы которых составлял 1-5 лет и 6-10 лет (2,7% и 6,6% соответственно). При этом показатели выявляемости anti-НВcore увеличивались по мере увеличения стажа работы: 3,2% (стаж 1-5 лет), 6,4% (стаж 6-10 лет). Напротив, достоверных различий в частоте выявления anti-НВс в сочетании с анти- НВs у лиц с различным стажем работы среди медицинских сотрудников медицинских организаций не выявлено ($p < 0,05$). В г. Улан-Удэ распространенность анти-ВГС с увеличением рабочего стажа имела незначительные колебания от 3,0% до 3,4%, в то время как для персонала медицинских организаций Москвы данный показатель варьировал от 4,0% (стаж 6-10 лет) до 2,2% (стаж 1-5 лет) [29, 76, 80].

У персонала отделений гемодиализа НВsAg, anti-НВs и anti-НВс детектировались в 22,7%, 40,9% и 77,3% соответственно. В отделении гематологии наблюдалась аналогичная превалентность маркеров ГВ среди медицинских работников: НВsAg, anti-НВs и anti-НВс детектировались в 19,0%, 35,7% и 78,6% случаев соответственно. Серологические маркеры ГС также наиболее часто регистрировались среди работников отделений гемодиализа, достигая 18,2% [82, 83]. У персонала хирургических отделений клинической больницы г. Кемерово НВsAg выявлен у 3,6%, anti -ВГС достигала 7,9%. Удельный вес работников хирургических отделений с анти-НВs составил 32,2%, с анти-НВс – 26,5%. В частности, высокие показатели выявляемости маркеров ГВ наблюдались в отделении челюстно-лицевой хирургии – до 10% [84]. Во Владивостоке частота выявления НВsAg среди персонала отделений хирургического профиля достигала 1,3%, анти-ВГС – 4,4% [29, 85].

Республика Дагестан.

В условиях эндемичности ряда территорий Республики Дагестан по заболеваемости ХГВ и ХГС нам представляется своевременным и злободневным настоящее исследование, посвященное выявлению истинной распространенности ГВ, ГС и их сочетанных форм у работников ряда медицинских организаций Республики Дагестан методами серологической диагностики. Причем, если определению такого серологического маркера, как anti-HBs, посвящено значительное число работ [76, 86, 87], то определению anti-HBc и его значению в эпидемическом процессе распространения ГВ, стали уделять все большее внимание в последнее время. В этой связи особого внимания заслуживают маркеры ГВ, позволяющие, помимо anti-HBs), характеризующих степень иммунной защиты от ГВ, определять anti-HBc, наличие которых является следствием перенесенного ГВ и возможным признаком латентной формы гепатита В [88, 89]. В настоящее время выявление такого маркера ГВ, как anti-HBc при отсутствии других положительных тестов считается практически единственным серологическим маркером латентной формы инфекции [90, 91]. Вместе с тем, в программах скрининга на ГВ часто тестируются только HBsAg и anti-HBs, пропуская тех лиц, у которых anti - HBc является единственным обнаруживаемым маркером. Считается, что изолированный anti-HBc может представлять собой признак хронической инфекции, при которой HBsAg не обнаруживается серологически. Некоторые авторы считают anti-HBc самым надежным серологическим маркером ГВ и рекомендуют в качестве «эпидемиологического» при проведении скрининга на наличие в прошлом контакта организма с этим вирусом [41, 92, 93, 94].

Известно, что вирус гепатита С способствует развитию печеночных [95, 96] и внепеченочных заболеваний, включая сосудистые и мышечно-скелетные заболевания (например, криоглобулинемию, артралгию и миалгию), сердечно-сосудистые, почечные, аутоиммунные и В-клеточные лимфопролиферативные заболевания [97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104]. Изучение распространенности anti-HCV-core среди медицинских работников Республики Дагестан имеет важное значение как для организации профилактических мероприятий с применением

индивидуальной программы наблюдения за здоровьем работников здравоохранения, так и для продолжения их профессиональной активности.

1.3. Структура, иммунологические и эпидемиологические характеристики вируса гепатита В и вируса гепатита С

Вирус гепатита В.

Вирус гепатита В (ВГВ) является представителем семейства *Hepadnaviridae*, рода *Orthohepadnavirus* (Международный комитет по таксономии вирусов) и является этиологическим патогеном гепатита В – инфекционного заболевания, поражающего печень и протекающего в острой или хронической форме. Контагиозность ВГВ является высокой, заражение возможно, при инокуляции $5 \cdot 10^{-4}$ мл вирусосодержащей биологической жидкости [29, 105, 106, 107, 108].

ВГВ – оболочечный сферический вирус диаметром 42-47 нм. Суперкапсид построен из трех полипептидов, названных большим (L), средним (M) и малым (S) белками, а также из мембранных гликопротеинов клеток хозяина. Поверхностные области белков оболочки образуют антиген-НВsAg, который существует в трех морфологических формах: в виде мелких частиц диаметром 16–25 нм, филаментозных – длиной до 200 нм и диаметром 18–20 нм, а также НВsAg, образующий оболочку частицы Дейна [29, 109, 110].

Ген S, кодирующий НВsAg, включает в себя зоны pre-S1, pre-S2 и S. Эти зоны кодируют три белка, составляющих наружную оболочку вируса (S-малую, M – среднюю, L – большую). Информация о малом белке НВsAg (S-НВsAg) кодируется S-зоной. В синтезе M-НВsAg задействован S-зона и его зона pre-S2. Большая форма НВsAg кодирована всеми тремя участками S-10 гена – pre-S1, pre-S2, S [111]. Важную роль в процессе прикрепления и проникновения вируса внутрь гепатоцита играет участок НВsAg, кодируемый pre-S1 областью. Данный процесс осуществляется за счет прикрепления данного участка к рецептору NTCP (Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide, (Na⁺-таурохолат котранспортирующий полипептид), на поверхности клеток печени. Pre-S2-зона несет информацию об

участке, необходимом для первичного прикрепления вирусной частицы к мембране гепатоцита [29, 112, 113].

В настоящее время идентифицировано десять генотипов ВГВ, имеющих буквенные обозначения от А до J [114]. Репликация вируса проходит в гепатоцитах с высвобождением вирионов по внутриклеточному секреторному пути. После проникновения вируса в гепатоцит нуклеокапсид вируса транспортируется к ядру для высвобождения генома rcDNA в нуклеоплазме, rcDNA (2-цепочечная спиральная ДНК) превращается в ковалентно связанную кольцевую ДНК (cccDNA). В среднем в каждом гепатоците формируется от 5 до 50 кольцевых молекул ДНК. Эта форма вирусного генома остается внутри ядра клеток хозяина и, уклоняясь от надзора иммунной системы, может привести к рецидиву вирусной инфекции [115, 116, 117].

ГВ – это антропонозная инфекция. Вирус гепатита В передается от человека к человеку через кровь, сперму или другие биологические жидкости. Пути передачи гепатита В: парентеральный путь (через кровь посредством нестерильных инструментов при маникюре, пирсинге, тату, стоматологии); половой путь; вертикальный путь (от матери к ребенку); бытовой путь (при совместном использовании зубной щетки, бритвы) [118, 119].

Таким образом, для заражения взрослого невакцинированного человека необходимо проникновение вируса в кровь (при переливании крови, через рану и кровотечении, в том числе в ротовой полости, через инструменты, секс, зубную щетку, бритву и личные предметы). Примерно у 95% инфицированных взрослых в течение 6 месяцев вирус удаляется из организма, а у 2-6% лиц развивается хронический гепатит В [117, 119, 120].

Вероятность развития хронического гепатита В выше у тех, кто заразился вирусом гепатита В в более молодом возрасте. Примерно у 90% тех, кто заразился во время или вскоре после рождения, развивается хронический гепатит В [121] в то время как менее чем у 10% тех, кто заразился после пяти лет, развивается хроническая форма.

Anti-HBs начинают появляться в крови на 4-12-й неделе после заражения, где они связываются с HBsAg (поверхностный антиген вируса гепатита В), поэтому реально (в определяемых концентрациях) их можно обнаружить только после исчезновения или невыявления HBsAg. Период между исчезновением антигена и появлением антител может составлять от 1 недели до 6 месяцев. Уровни антител достигают максимума через 6-12 месяцев и сохраняются около 5 лет и более, иногда пожизненно [122].

Anti-HBs также образуются при введении вирусного антигена в ходе вакцинации, что свидетельствует об эффективном иммунном ответе на вакцину. Однако, поствакцинальные антитела не так длительно сохраняются в крови, как постинфекционные. Определение anti-HBs используют для решения вопроса о целесообразности вакцинации, а также при эпидемиологических исследованиях для выявления закономерностей эпидемического процесса распространенности ГВ и оценки иммунной прослойки среди населения в том или ином ареале для принятия организационных управленческих решений по дополнительной иммунизации. Определению такого серологического маркера, как anti-HBs, в том числе у медицинских работников, посвящено значительное число работ [76, 86, 123, 124, 125, 126] и меньше исследований проводились по изучению anti-HBs и значению этого показателя в эпидемическом процессе распространения ГВ [89, 91, 127, 128, 129]. В отечественной и зарубежной научной литературе много работ посвящено диагностике ГВ, которая основана в первую очередь на определении HBsAg, как основного маркера, используемого с целью выявления лиц, инфицированных вирусом гепатита В [130, 131, 132, 133, 134]. Вместе с тем ряд авторов утверждает, что наличие анти-HBs в сыворотке крови при отсутствии HBsAg и его сероконверсии могут быть ассоциированы с риском развития цирроза печени [135]. Кроме того, наличие анти-HBs при отсутствии HBsAg может быть показателем латентной формы вирусного гепатита В, при которой возможно только определение ДНК вируса в сыворотке крови.

Ученые считают, что необходимо пересмотреть роль HBsAg, как единственного серологического маркера ГВ, используемого при рутинном

скрининговом обследовании (в том числе доноров), так как у определенного количества anti-НВс-положительных пациентов определяется ДНК вируса, что может свидетельствовать о латентной форме инфекции, которая занимает определенное место в поддержании эпидемического процесса распространения ГВ. ЛГВ характеризуется низким уровнем репликации, когда ДНК вируса может не обнаруживаться в сыворотке, но могут присутствовать антитела к ядерному (anti - НВс) и/или поверхностному (anti HBs) белку вируса. Все чаще исследователи приходят к выводу, что обнаружение anti -НВс в сыворотке крови может стать новым инструментом в управлении эпидемическим процессом распространения ГВ [6, 7, 73, 136]. Отсутствие клинических проявлений ЛГВ приводит к отсутствию углубленного мониторинга соответствующими тестами, в том числе определение ДНК вируса в сыворотке крови и печени и, как следствие, недоучет возможных источников инфекции с одной стороны и оказание этим лицам медицинской помощи с другой. Вместе с тем в настоящее время исследования на anti-НВс не входят в реестр обязательных для диагностики ГВ перед иммунизацией населения, в том числе и для медицинских работников, являющихся группой риска по данной инфекции.

Вирус гепатита С.

РНК-содержащий вирус, принадлежащий к роду *Hepacivirus* семейства *Flaviviridae* и характеризующийся высокой генетической изменчивостью. ГС вызывает заболевание печени, протекающее в острой или хронической форме. ГС представляет собой гепатотропный вирус, обладающий большим потенциалом персистенции. Геном вируса представлен покрытой оболочкой одноцепочечной спиральной РНК. Несмотря на быструю активацию иннатного (врожденного) иммунитета в ответ на проникновение ГС в организм человека, распространение вируса и повышение его сывороточной концентрации происходит в течение нескольких суток после инфицирования. Об этом свидетельствует высокая вирусная нагрузка, обнаруживаемая уже в первые дни инфицирования. В основе этого феномена лежит способность ВГС к включению различных активных и

комплементарных механизмов, снижающих эффективность иннатного иммунитета [137, 138].

Современная классификация вируса гепатита С основывается на области генома, кодирующей белок NS5b. По ней выделяют 8 генотипов вируса, более 89 субтипов и 9 межгенотипных рекомбинантных форм [139, 140]. В ряде субъектов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов превалирует субтип 3a – с ним связан 51% случаев заболевания [141, 142]. Вариабельность генома вируса обуславливает трудности по созданию эффективной вакцины против гепатита С.

Anti -HCV – специфические иммуноглобулины классов IgM и IgG к белкам вируса гепатита С, свидетельствующие о возможной инфицированности или ранее перенесенной инфекции. Определение IgG антител ВГС (anti-HCV-core) свидетельствует об острой или хронической патологии [143, 144]. Лабораторную диагностику ГС можно осуществлять через тестирование и на anti-ВГС-core и на РНК ВГС. Уровень ВГС РНК может изменяться в процессе течения острого гепатита С, в связи с чем при отрицательном тесте у всех пациентов с предположением об остром гепатите С, требуется контрольное определение ВГС РНК через несколько недель. Когда ГС РНК (+), а анти-ВГС (-) - вероятность острого гепатита С не вызывает сомнений. Когда пациенты позитивны и по anti-HCV-core и по HCV РНК, разграничение между острым гепатитом и обострением хронического гепатита С весьма затруднено. Помимо вышеперечисленных соединений, существуют антитела к неструктурным белкам ВГС, которые также являются маркерами заболевания: anti-NS3 определяются на начальных стадиях, и позволяют спрогнозировать дальнейшее развитие болезни; anti-NS4 свидетельствуют о запущенном патологическом процессе и серьезных поражениях печени; anti-NS5 демонстрируют хроническое течение заболевания [145].

Несмотря на множество общих черт в патогенезе заболеваний печени, связанных с ГВ и ГС, эти вирусы заметно различаются по своим вирусологическим свойствам и стратегиям иммунного ускользания и выживания [145]. Вмешательство ГС в реакции иннатного иммунного ответа может приводить к нарушениям в созревании клеток, осуществляющих адаптивный иммунитет,

которые тесно взаимосвязаны с активностью врожденного иммунитета. Несмотря на раннее начало репликации ВГС, индукция ВГС-специфических Т-клеток происходит спустя продолжительный временной интервал от момента инфицирования [146, 147]. ВГС-специфические CD8-клетки с момента их выявления отличает снижение эффекторных функций, что проявляется в недостаточной продукции ИФН- γ и ИЛ-2. Спонтанный клиренс вирусной инфекции характеризуется полноценным созреванием CD8-клеток памяти и проявляется в виде фенотипа CD127+/CCR7+, а также восстановлением функций CD8-клеток [148]. Этот процесс протекает при участии CD4-клеток, и, как показано в ряде исследований, интенсивность опосредуемых CD4-клетками реакций более выражена у пациентов с самоограничивающейся инфекцией по сравнению с теми, у кого не наблюдалось спонтанного клиренса вируса. В отличие от самоограничивающихся инфекций при хронизации ГС инфекции HCV-специфические CD8-клетки остаются функционально неполноценными с фенотипом PD-1/CD127-. Эта субпопуляция HCV-специфических CD127- и CD8+ Т-клеток доминирует в печени при длительных хронических инфекциях, тогда как большая фракция HCV-специфических CD8-клеток периферической крови имеет типичный CD127+ фенотип Т-клеток памяти [148, 149, 150]. Иными словами, при хронической инфекции HCV-специфические CD8-клетки остаются функционально неполноценными. Этот феномен может отражать более глубокое «истощение» функциональных возможностей внутрипеченочных Т-клеток, что подтверждается более быстрым функциональным восстановлением HCV-специфических CD8-клеток при обработке печеночных Т-клеток антиPD-L1-антителами по сравнению с реакцией Т-клеток периферической крови. Нейтрализующие антитела с широким спектром активности были выявлены в высоких титрах также у пациентов с длительно протекающей хронической ВГС-инфекцией. Сосуществование нейтрализующих антител и вируса при хронической инфекции может быть следствием механизмов мутантного «ускользания», позволяющих ГС избегать иммунной нейтрализации [149]. Это означает, что данные антитела могут нейтрализовать лишь ранее существовавшие вирусные штаммы в отличие от

нейтрализации мутантного вируса. Именно с этим феноменом связаны трудности в производстве вакцины от ГС (быстро мутирующий в организме человека вирус становится невосприимчив к существующим ранее антителам). Последующее распространение вируса сопровождается включением дополнительных механизмов повреждения функций Т- и В-клеток, что дает ВГС преимущество перед иммунной системой, увеличивая тем самым возможность хронической персистенции [138].

ВГС – антропонозная вирусная инфекция из группы парентеральных гепатитов, характеризующаяся поражением печени, нередко субклиническим течением, хронизацией процесса с переходом в цирроз и/или формированием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), наличием внепеченочных поражений. Острый гепатит С (ОГС), в большинстве случаев, протекает в легкой, бессимптомной форме. В 70,0% случаев ОГС, при отсутствии своевременной и адекватной терапии, переходит в ХГС, при котором риск развития цирроза печени (ЦП) и ГЦК в течение следующих 20 лет достигает 30,0% [30, 138, 150]. Скорость прогрессирования процесса может быть медленной – более 30 лет или быстрой, когда весь процесс развивается в срок менее 20 лет от момента заражения [151, 152].

Источниками ГВ и ГС являются больные острой или хронической формой инфекции, инфицирование реализуется через кровь, ее компоненты и биологические жидкости (сперму и вагинальный секрет, слезы, перикардальную, цереброспинальную, синовиальную, плевральную и перитонеальную и амниотическую жидкости). Механизм передачи парентеральный, пути передачи: перинатальный, половой, контактный и искусственный. У 24-40% заболевших путь инфицирования установить не удаётся [153, 154, 155, 156, 157]. Основными факторами риска передачи ГВ и ГС являются переливание крови и частые парентеральные манипуляции, в т. ч. другие инвазивные немедицинские процедуры (татуировки, пирсинг, маникюр и т. д.), а также внутривенное употребление психоактивных веществ [138, 158].

1.4. Иммунологические особенности в клетках печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и с хроническим вирусным гепатитом С

Хронический гепатит В (ХГВ).

Иммунологический процесс при ХГВ характеризуется наличием регуляторных Т-клеток и нарушением функции дендритных клеток, за счет чего поддерживается специфическая для этих заболеваний иммунологическая недостаточность [159, 160, 161, 162]. А. Г. Борисов и А. А. Савченко изучали особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета при остром и хроническом ГВ [163]. Также было показано, что процесс цитолиза гепатоцитов является основной составляющей патогенеза гепатитов и при хроническом вирусном поражении печени определяется иммуноопосредованным состоянием, которое зависит от репликативной активности вируса и реакций иммунной системы на этот вирус [163, 164]. По изменениям величин иммунологических показателей определяли характер течения ХГВ, при котором можно выделить два типа иммунного ответа. Первый тип – гиперэргический – характеризуется повышенными значениями иммунологических показателей (увеличение содержания CD3⁺-клеток с дизрегуляцией в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов и повышением показателей гуморального звена иммунитета). Второй – гипоэргический характеризуется снижением числа Т-клеток, CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов. Определение основного диагностического маркера, HBsAg, является недостаточным для утверждения о наличии или об отсутствии инфицирования, как считают и отечественные авторы [165, 166]. К такому же выводу приходят и зарубежные исследователи: F. U. Kantar, Y. Kowazaki, R. Loomba, N. Lelie и др., которые считают, что для лиц, инфицированных ГВ в прошлом, в пост-трансплантационный период существует высокий риск реактивации ГВ-инфекции, и более тяжелое ее течение. Тот же риск сохраняется и при использовании донорского материала с положительным результатом на anti-HBc к ГВ [167, 168, 169, 170]. Авторы утверждают, что неполноценный скрининг маркеров ГВ доноров крови может привести к инфицированию реципиента. Для наиболее эффективного

выявления ГВ-положительных лиц среди донорского контингента и обеспечения инфекционной безопасности реципиентов необходимо проводить скрининг не только HBsAg и anti-HBs, но также anti-HBc и ДНК ВГВ. К такому же выводу приходят и В.А. Цинзерлинг с соавторами. Исследователи утверждают, что репликация вируса гепатита В в печени возможна при отсутствии в крови HBsAg и наличия только ядерного антигена anti-HBc [29, 171].

Хронический гепатит С (ХГС).

Прогрессирующее течение ХГС неуклонно приводит к формированию фиброза печени (ФП), а затем и циррозу печени. Механизм развития ФП вытекает из многогранности морфологической реакции печени на повреждение. Фиброгенез – универсальный процесс прогрессирования хронических заболеваний печени, не зависящий от этиологических факторов, связанный с заменой паренхиматозных клеток соединительной тканью [172]. Непосредственными факторами управления фиброгенезом являются универсальные и специфические цитокины, регулирующие воспалительный ответ на повреждение гепатоцитов [173]. Вирус гепатита С (ВГС) подавляет клеточное звено иммунной системы, влияя на CD4+ и CD8+ - лимфоциты, а также приводит к запуску апоптоза вирусспецифических Т-клеток [174, 175]. Основное значение в противовирусной защите при ХГС имеет Т-клеточное звено иммунитета – Т-хелперы 1-го типа (Th1), которые стимулируют цитотоксическую активность CD8+ -лимфоцитов и макрофагов и усиливают экспрессию антигенов первого класса гистосовместимости на клетках-мишенях [176, 177]. Происходит снижение количества Т-лимфоцитов [178], а также преобладание CD8+ клеток над CD4+ у больных с ХГС по сравнению со здоровыми [179], образование ВГС – специфических антител – происходит спустя продолжительное время и концентрации их недостаточно высоки [138, 180].

В обзорном материале В.Т. Ивашкина, посвященном иммунной системе при хроническом вирусном повреждении печени при хронических вирусных гепатитах В и С [181] описывается несколько механизмов подавляющего влияния ГВ и ГС на звенья иммунного ответа: истощение функциональной активности вирусспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов в результате персистенции

высоких концентраций вирусных антигенов; повышение активности регуляторных Т-клеток; мутации генома ВГС, позволяющие «ускользнуть» от иммунного надзора; прямое действие белков ВГС на Т-клетки. Рассматривается также роль активированных тромбоцитов в иммунопатологических реакциях при хроническом вирусном повреждении печени [138].

1.5. Эпидемиологические особенности хронического гепатита В и хронического гепатита С и их влияние на интенсивность эпидемического процесса. Роль вакцинации в профилактике хронических форм повреждений печени

Важность изучения, необходимость наиболее полной регистрации ХГВ и ХГС определяются во многом тем, что лица, заболевшие этими формами инфекции, являются основными источниками ГВ и ГС. Показано, что источниками заражения больных острым ГВ в 94-96% служат лица с хроническими формами этой инфекции и только в 4-6% – острой формой заболевания [182, 183]. Частоте хронических форм гепатитов В и С посвящено большое число работ. По мнению многих авторов, формирование ХГВ имеет место у 5-10% больных острым ГВ, а развитие ХГС установлено у 50-80% заболевших острым ГС [184, 185]. Так, в начале двухтысячных годов отмечалось преобладание среди заболевших ХГВ и ХГС лиц молодого, наиболее репродуктивного возраста (19-29 лет и 30-39 лет), а также значительный удельный вес больных с хроническими формами поражения печени смешанной этиологии (среди которых до 73% составляли лица с наличием маркеров ГВ и ГС), что значительно увеличивало у них риск хронизации процесса [186].

Ряд исследователей показывают, что коинфицирование ГВ/ГС коррелирует с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [187, 188, 189, 190]. L. Venvegnu с соавторами показал, что совокупный риск развития ГЦК через 10 лет у коинфицированных пациентов составил 45% по сравнению с 16%

перенесших моно инфекции ГВ и 28% перенесших ГС [191]. Половина заболевших ХГВ и ХГС приходится на людей работоспособного возраста 30–54 года [192, 193].

Вакцинация против ГВ.

Именно вакцинацией объясняется стойкое снижение числа впервые выявленных носителей HBsAg в большинстве стран. Вакцинация препятствует инфицированию [194, 195, 196, 197, 198, 199]. Парентеральный иммуноглобулин ВГВ используется в случаях, когда необходима мгновенная защита при установленной угрозе заражения (например, при травме медицинского работника, невакцинированного против ГВ, при оказании им медицинской помощи носителю HBsAg), пока у него не выработается иммунный ответ на срочную (экстренную) вакцинацию, а также среди людей, которые не формируют эффективный иммунный ответ на обычную вакцинацию против ГВ [200]. Иммунные реакции, связанные с клиренсом ВГВ, опосредованы развитием как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [143]. При этом CD4⁺ – Т-хелперы распознают эпитопы капсидного белка, а CD8⁺-Т-клетки – эпитопы разных белков ВГВ [201]. CD4⁺-Т-клетки, рестриктированные по молекулам главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, способствуют продукции В-клетками специфических антител (АТ), которые нейтрализуют циркулирующие вирусные частицы. Вирус-нейтрализующие АТ главным образом направлены на детерминанту HBsAg всех генотипов ВГВ [202]. Цитотоксические CD8⁺-Т-клетки, рестриктированные по молекулам МНС класса I, устраняют инфицированные клетки. Этот процесс приводит к контролю инфекции и генерирует формирование иммунологической памяти [117]. В настоящее время обоснована необходимость вакцинации больных ХГС против ГВ, т. к. было показано, что введение вакцин таким больным ведет в большом числе случаев к появлению у них специфических антител в защитной концентрации и не приводит к активизации патологического процесса в печени в дальнейшем [40, 203, 204, 205, 206]. Таким образом, литературные данные свидетельствуют о важности изучения распространенности вирусных гепатитов В и С. Полученные результаты могут послужить основой применения стандартных мер предосторожности во время трудовой деятельности и наиболее важной

причиной снижения риска передачи патогенов, передающихся через кровь, что, в свою очередь, может привести к снижению заболеваний парентеральными вирусными гепатитами и их последствиям (рак и цирроз печени). Вместе с тем в научной литературе мы не нашли убедительных данных по изучению и анализу такого серологического маркера, как anti -HВс при отсутствии HBsAg, который может представлять собой признак хронической инфекции, его зависимости от уровня напряженности поствакцинального иммунитета против гепатита В в зависимости от возраста, гендерных характеристик, сроков проведения первичной иммунизации, профессиональных категорий и риска инфицирования медицинских работников в медицинских организациях (отделениях) различного профиля. Также мы не выявили работ по изучению и анализу таких серологических маркеров ГС у медицинских работников, как определение антител к ядрам и неструктурным белкам вируса (антитела к HCVcAg и -NS, по сравнению с другими иммунологическими показателями, такими как совокупные антитела к HCV (к вирусу гепатита С в целом) при проведении рутинных диспансерных обследований этой профессиональной группы [29].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации («Сеченовский Университет»), протокол № 13-23 от 20.07.23.

Дизайн исследования

Проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование гуморального иммунитета к ГВ у медицинских работников (врачи, средний медицинский персонал, младший медицинский персонал, прочий персонал). Исследование включало использование эпидемиологических (аналитических) социологических (анкетирование) и лабораторных (определение серологических маркёров гепатита В, С) методов исследования.

Материалы

Общая выборка представлена 1 643 медицинскими работниками трех медицинских организаций стационарного и амбулаторно-поликлинического типа Республики Дагестан. При этом, сотрудники, первично вакцинированные против ГВ, составили 1 597 (97,2%) человек и непривитые (отказавшиеся по разным причинам от иммунизации) 46 (2,8%) человек. Субъекты включены в исследование после получения письменного согласия.

Критерии включения в исследование: работники медицинских организаций с 18 лет и старше с документальным подтверждением наличия завершенного курса первичной вакцинации против гепатита В проведенные в интервале от 3 месяцев до 23 лет; давшие согласие на обработку результатов исследований; а также лица, непривитые по различным причинам.

Критерии невключения в исследование: документально подтвержденный ГВ; наличие острых инфекционных или обострение хронических заболеваний на момент исследования; иммуносупрессивная терапия; онкологические заболевания; получение иммуноглобулина за последние 3 месяца.

Базы выполнения работы

Работа выполнена на базе 5 медицинских, образовательных и научных организаций. Обследованы группы врачей и медицинских сестер по профилю «скорая медицинская помощь», травматолого-ортопедического, хирургического, терапевтического, анестезиолого-реаниматологического, акушерско-гинекологического, педиатрического, инфекционного, стоматологического, трансфузиологического, эпидемиологического профилей, фтизиатрической и лабораторной службы.

В Государственном бюджетном учреждении Республики Дагестан «Сергокалинская центральная районная больница» (ЦРБ) в исследовании участвовали: врачей – 72 человека, средний персонал – 173, младший персонал – 54, прочий персонал – 38; по профилю: медицинские работники хирургического профиля (n=21), стоматологического профиля (n=7), лабораторий (n=11), акушерско-гинекологического профиля (n=34), терапевтического профиля (n=153), анестезиолого-реаниматологического профиля (n=14), инфекционного профиля (n=12), эпидемиологического профиля (n=2), педиатрического профиля (n=33), по профилю «скорая медицинская помощь» (n=12) [207].

В Государственном бюджетном учреждении Республики Дагестан «Каспийская центральная городская больница» (КАСП ЦГБ) исследовали сыворотки крови врачей – 302, среднего персонала – 514, младшего персонала – 192, прочего персонала – 26, из них медицинские работники хирургического профиля составили 78 человек, травматолого-ортопедического профиля – 33, стоматологического профиля 47, лабораторий – 53), акушерско-гинекологического профиля – 188, терапевтического профиля – 290, анестезиолого-реаниматологического профиля – 21, инфекционного профиля – 31, трансфузиологической службы – 2, педиатрического профиля – 216, эпидемиологического профиля – 6, фтизиатрической службы – 43 [207].

В Государственном бюджетном учреждении Республики Дагестан «Республиканский центр травматологии и ортопедии им. Н.Ц. Цахаева» (Травм-центр) исследовали врачей – 51, средний персонал – 122, младший персонал – 63,

прочий персонал – 36, из них медицинские работники травматолого-ортопедического профиля (n=166), хирургического профиля (n=28), лабораторий (n=14), терапевтического профиля (n=10), трансфузиологической службы (n=2), анестезиолого-реаниматологического профиля (n=15), эпидемиологического профиля (n=1) [207].

Иммунологические исследования проводились в лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва и включали в себя определение следующих маркеров инфицирования ГВ и ГС: anti-HBsAg, anti-HBc, гепатита С: anti-HCV-core + анти HCV-NS). Всего исследовано и проанализировано 6 572 образцов сыворотки крови.

Вакцины

В регионе для вакцинации сотрудников медицинских организаций ранее были использованы следующие вакцинные препараты: с 1991 года в Республике Дагестан прививали вакциной «Энджерикс В» (вакцина против гепатита В рекомбинантная. АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия. Рег. удостоверение П N011718/01. Производитель ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз С.А., Бельгия). С 2007 г. в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» иммунизацию проводили «Регевак В» (вакцина против гепатита В, рекомбинантная дрожжевая жидкая. АО «Биннофарм», Россия. Рег. удостоверение Р N003741/01.) и вакциной гепатита В рекомбинантной дрожжевой (ЗАО «НПК “Комбиотех”», Россия. Рег. удостоверение Р N000738/01) [207].

Методы

Серологические

Оценка напряженности иммунитета проводилась на основании исследования антител к поверхностному белку ВГВ с использованием коммерческих наборов реагентов согласно протоколу производителя. Диагностический скрининг выполнен методом иммуноферментного анализа (ИФА). Согласно требованиям методических указаний «Профилактика инфекционных исправленоблезней. Эпидемиологический надзор за гепатитом В» (МУ 3.1.2792-10), защитным уровнем

считали титр 10 мМЕ/л и выше [195]. Полученные результаты сравнивали с референсными значениями anti-HBsAg в мМЕ/мл: <10 мМЕ/мл – отсутствие иммунного ответа; >10 мМЕ/мл – наличие иммунного ответа; >100 мМЕ/мл – высокая активность иммунного ответа.

Образцы сывороток крови исследовали на наличие антитела к ядерному антигену вируса гепатита В (anti-HBc) методом ИФА иммуноферментной тест-системой «ГепаБест анти-HBc-IgG» (АО «Вектор-Бест-Европа», Россия) [207].

Уровень антител к вирусу гепатита С (ВГС) в исследуемых образцах определяли с помощью набора реагентов «БиоСкрин-ВГС» производства АО БТК «Биосервис», Россия, согласно протоколу производителя. Интерпретация результатов первичного скрининга основывалась на коэффициенте позитивности (КП). Образец исследуемой сыворотки считался отрицательным при КП менее 1 (КП <1). В случае, если КП равнялся или превышал 1 (КП \geq 1), образец классифицировался как положительный. В соответствии с п.719 СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» [196], первичное выявление антител к ГС требовало обязательного дополнительного подтверждения. С целью исключения вероятности неспецифических реакций все положительные по результатам первичного скрининга образцы анализировали с использованием набора реагентов для иммуноферментного подтверждения наличия суммарных антител к антигенам Core и NS вируса гепатита С (подтверждающий тест) в сыворотке крови человека методом твердофазного непрямого ИФА «ВГС АТ Подтверждающий» производства ООО «ИМБИАН ЛАБ», Россия. Интерпретацию результатов исследования проводили, оценивая КПобр по каждому антигену. Отрицательным считался результат, при котором КП был менее 1 (КП <1), положительным – результат, при котором КП равнялся или превышал 1 (КП \geq 1) [207].

Социологические

Изучены данные 1643 анкет работников медицинских организаций. Анкета содержала вопросы, касающиеся социо-демографических (пол, возраст) и профессиональных характеристик участников (должность, стаж работы), а также

сведения о полученных профилактических прививках (прививочный сертификат) и перенесенных заболеваниях (Приложение А).

Учетно-отчетная документация

Данные для ретроспективной оценки заболеваемости за период с 2017 по 2022 гг. взяты из электронной базы данных Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Российской Федерации и Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Дагестан (Управления Роспотребнадзора по Республике Дагестан). Заболеваемость ГВ и ГС населения Республики Дагестан анализировали по формам Федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», № 5 «Сведения о профилактических прививках», № 23 «Сведения о вспышках инфекционных заболеваний», а также данным государственного доклада о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Дагестан.

Проанализированы отчетные формы ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Дагестан» по частоте выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусному гепатиту С (anti-HCV) среди контингентов населения подлежащих обязательному обследованию за 2017–2022 гг.

Выполнен анализ данных (журнал учета инфекционных заболеваний форма № 60/у) ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Дагестан» о регистрации первичных случаев гепатитов среди населения Республики Дагестан за 2017–2022 гг.

Официальные статистические данные по заболеваемости ВГ за 2017–2022 гг. в виде интенсивных показателей заболеваемости (на 100 тыс. населения) оценивались на основании официальных данных Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Управления Роспотребнадзора по Республике Дагестан.

Статистические

Для статистического анализа результатов исследования использованы пакеты Microsoft Office Excel 2010 и программы Prism9 (GraphPad, США). Для сравнения долей применили критерий хи-квадрат, для выявления связей – коэффициенты взаимной сопряженности Пирсона и Чупрова с проверкой значимости по критерию хи-квадрат, для выявления связей – коэффициент корреляции (с проверкой значимости с помощью t-критерия). Доверительные интервалы для долей рассчитаны по методу Уилсона. Анализ номинальных и ранговых переменных данных проводился с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS [207, 209, 210].

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЕПАТИТОМ В И С ЗА МНОГОЛЕТНИЙ ПЕРИОД НА ТЕРРИТОРИИ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И СРОКОВ ПРОВЕДЕНИЯ ИММУНИЗАЦИИ НА УРОВЕНЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

3.1. Анализ заболеваемости хроническим и острым гепатитом В и С за пятилетний период в Республике Дагестан

Максимальный показатель заболеваемости ХГВ в Республике Дагестан за период наблюдения (2019-2023 гг.) зарегистрирован в 2019 г. (8,78 на 100 тыс. населения).

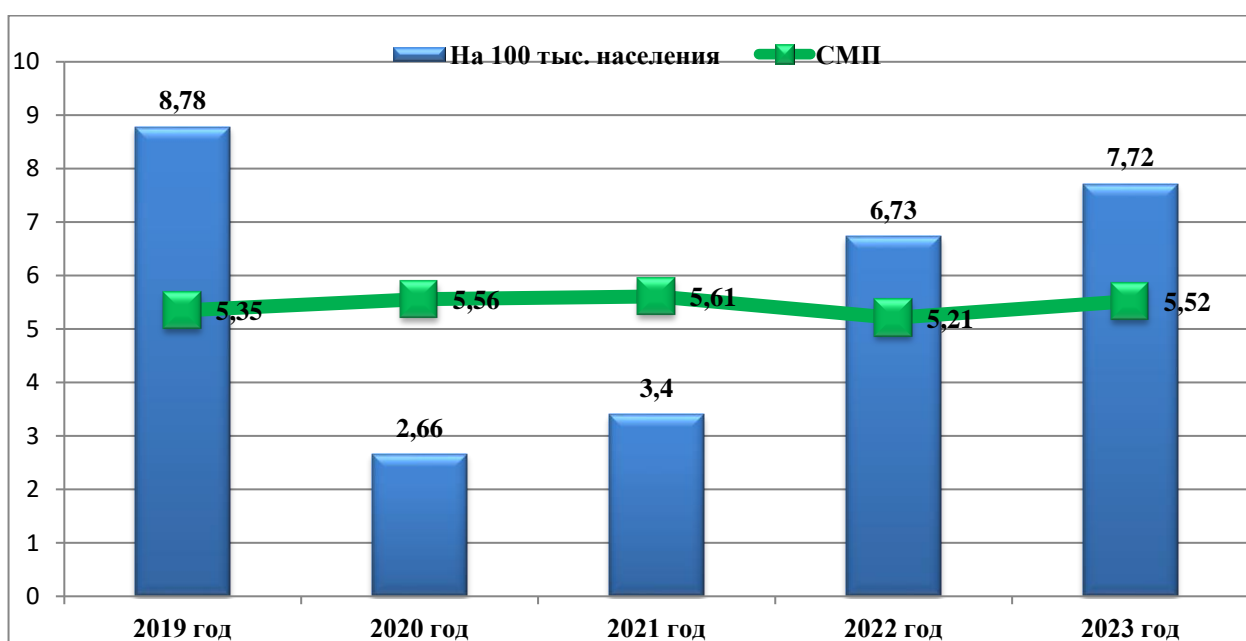


Рисунок 3 – Динамика заболеваемости ХГВ по РД в сравнении со СМП (2019-2023 гг.)

С 2019 г. отмечается рост заболеваемости со среднегодовым темпом прироста – 12,1%. Уровень заболеваемости ХГВ в 2023 г. составил 7,7‰, что выше уровня 2022 г. (6,73‰) на 12,8%, а также выше среднеегодовых уровней (СМУ) (5,52‰) на 28,5%. На этом фоне интересными представляются данные прививочного анамнеза заболевших из карт эпидемиологического

обследования очага инфекционного заболевания, среди которых непривитые против гепатита В составили 83,4%. Вместе с тем продолжается тенденция снижения показателя заболеваемости острым ГВ (ОГВ), который в 2023 году составил 0,19‰, что ниже среднероссийского показателя (0,34‰) на 44,1% [46].

На фоне снижения ОГС в Республике Дагестан, так же, как и в Российской Федерации, отмечается рост заболеваемости хроническим ХГС. Так, в 2023 г. показатель заболеваемости составил 8,20 ‰, что выше показателя 2022 года (6,32‰) на 22,8%. В 2023 г. в РД суммарное число впервые зарегистрированных парентеральных вирусных гепатитов (острые и хронические формы) составило 523 случаев, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения 16,7‰, что на 17,4% выше уровня 2022 года (13,8‰), но ниже уровня заболеваемости по Российской Федерации (44,1‰) в 2,6 раза [46].

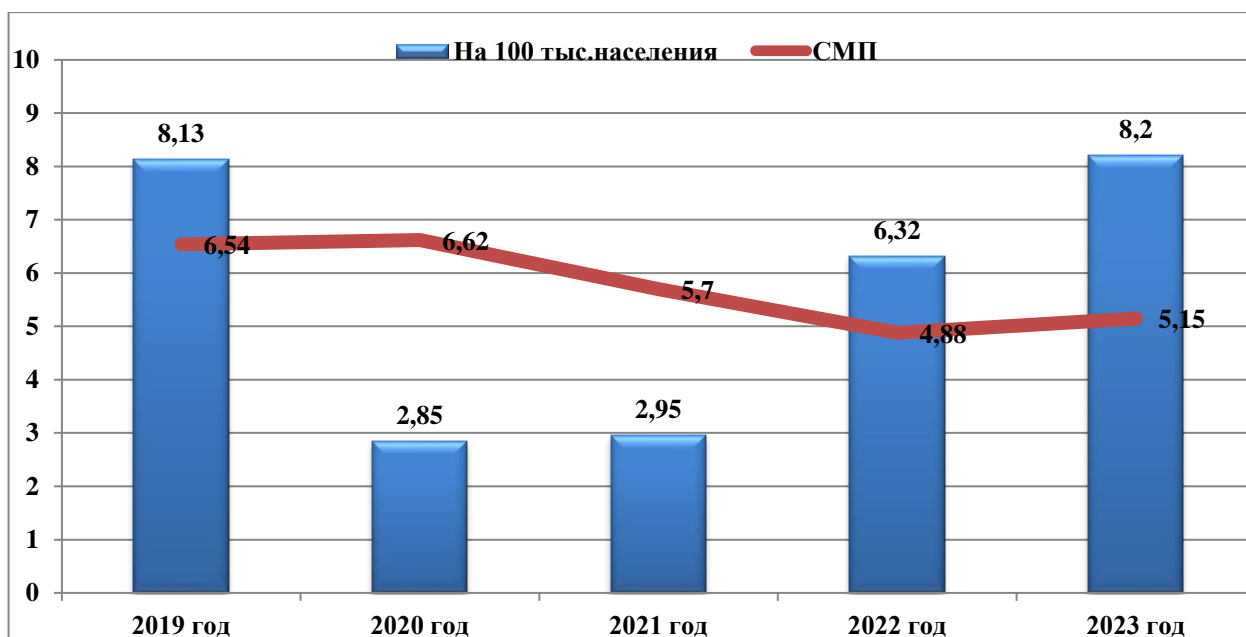


Рисунок 4 – Динамика заболеваемости ХГС в РД по сравнению со СМУ (на 100 тыс. населения) за 2019-2023 гг.

Вместе с тем по отдельным территориям показатель ХГС выше. Так, заболеваемость ХГС по г. Махачкала в 2022 году превышала республиканский показатель на 33,3%, по сравнению с 2021 годом. Все эти данные свидетельствуют

о том, что ряд территорий в Республике Дагестан является эндемичными по хроническим формам парентеральных вирусных гепатитов.

Для эпидемиологического наблюдения и исследования особенностей эпидемического процесса распространения ГВ и ГС удобнее использовать организованные коллективы, где обследование сотрудников проводится регулярно, а также ведется документация о вакцинации. Несмотря на наличие специфической профилактики против вирусного гепатита В проблема заболеваемости ГВ среди медицинских работников не становится менее значимой, что справедливо и для Республики Дагестан. Заболеваемость ГВ и ГС среди сотрудников медицинских организаций, как части населения Республики отражают общую тенденцию среди населения республики. Показатель инфицированности ГВ и ГС медицинских работников с 2013 по 2022 г.г. составил 326,2‰, практически не отличался от общего показателя инфицированности совокупного населения (328,6‰), несмотря на профессиональные риски. Максимальный показатель заболеваемости ХГВ в Республике Дагестан за период наблюдения (2018-2022 гг.) зарегистрирован в 2019 г. (8,78 на 100 тыс. населения). С 2018 г. отмечается рост заболеваемости со среднегодовым темпом прироста – 10,2%. Уровень заболеваемости ХГВ в 2022 г. (6,73 на 100 тыс. населения) выше уровня 2021 г. (3,40) на 50,0%, ниже СМУ (5,21) на 22,6% и выше среднероссийского показателя (6,33) на 5,94%. Показатели заболеваемости за 2022 год по сравнению с аналогичными показателями в Российской Федерации свидетельствуют о том, что в республике сохраняются высокие уровни заболеваемости ГВ. Так, за 2022 год в РД зарегистрировано 11 случаев острого вирусного гепатита В (ОГВ) (в 2021 г. – 12 случаев), при этом показатель заболеваемости составил 0,35 на 100 тыс. населения, что выше среднероссийского показателя (0,29) на 17,1% [46, 183].

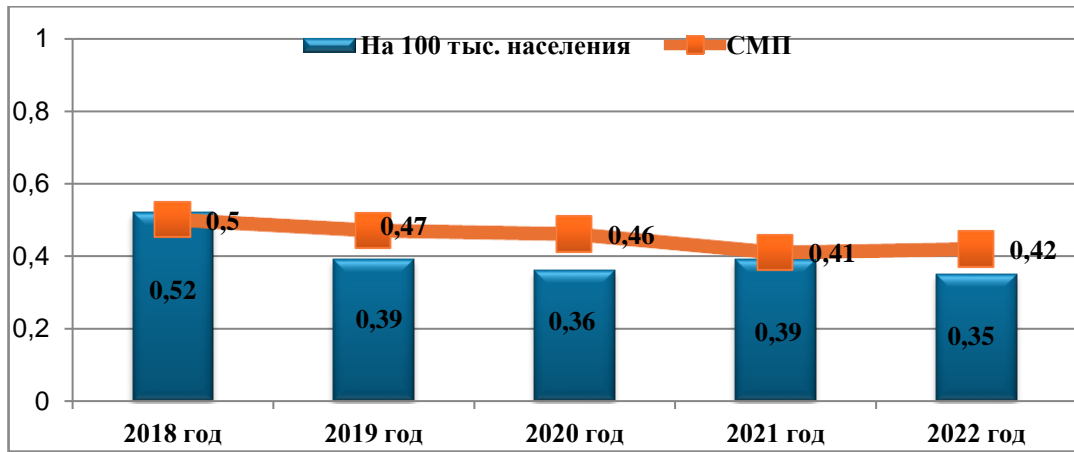


Рисунок 5 – Динамика заболеваемости острым гепатитом В в Республике Дагестан в сравнении с СМП (2018-2022 гг.)

Отмечается рост и заболеваемости вирусным гепатитом С. Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) в 2022 г. по сравнению с 2021 г. выросла на 53,3%, показатель заболеваемости 6,32 на 100 тыс. населения (198 сл.), в 2021 г. 91 сл. (2,95 на 100 тыс. населения), что выше СМП (4,88) на 22,8% и ниже среднего российского показателя (23,04) на 72,5%. В 2022 году в РД зарегистрировано 13 случаев острого вирусного гепатита С (ОГС) (в 2021 г. – 10 случаев), что выше уровня прошлого года в 1,2 раза и ниже уровня заболеваемости по стране в 1,8 раз [46].

3.2. Многолетняя динамика заболеваемости острыми и хроническими гепатитами В и С среди населения и медицинских работников Республики Дагестан

Многолетняя динамика заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами (2013–2022 гг.) в республике показывает рост хронических форм при существенном снижении регистрации острых форм (Рисунок 6).

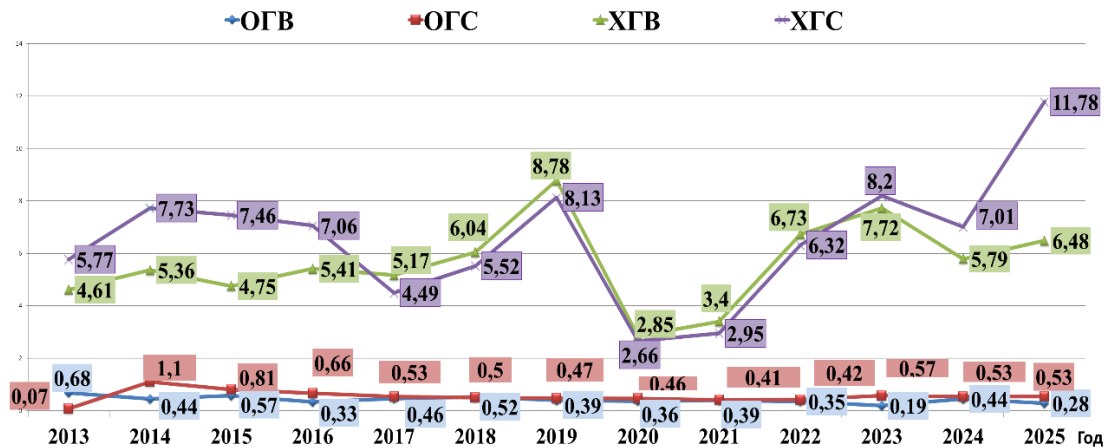


Рисунок 6 – Многолетняя динамика заболеваемости ОВГ, ХВГ в РД, 2013-2025 гг. на 100 тыс. населения

В 2022 г. в Республике число впервые зарегистрированных парентеральных вирусных гепатитов (острые и хронические формы) составило 435 случаев (13,8 на 100 тыс. населения), что на 48,5% выше уровня 2019 года (7,1). Представленные сведения позволяют отнести территорию Республики Дагестан к эндемичным в отношении ГВ и ГС [46].

При существенном росте заболеваемости ГВ и ГС в республике среди всего населения, с 2013-го по 2022 год отсутствует регистрация установленного диагноза профессионального гепатита среди медицинских работников (МР).

Проанализировав представленные результаты предварительных и периодических медицинских осмотров 28 480 медицинских работников различного профиля в медицинских организациях республики, установлена значительная вовлеченность МР в эпидемический процесс, что подтверждается результатами выявления маркеров инфицирования вирусами гепатита В и С за многолетний период (2005–2022 гг.).

В этиологической структуре у МР преобладал гепатит В (69,4% (n=120), из них у 7 обнаружен микст-гепатит (ГВ+ГС), что составило 5,8% и в 1 случае ГВ+ГД. Доля ГС составила 30,6%. Только 6,7% работников медицинских организаций перенесли ГВ в острой манифестной желтушной форме. У большинства наблюдаемых медработников заболевание было выявлено только на стадии хронического гепатита (Рисунок 7).

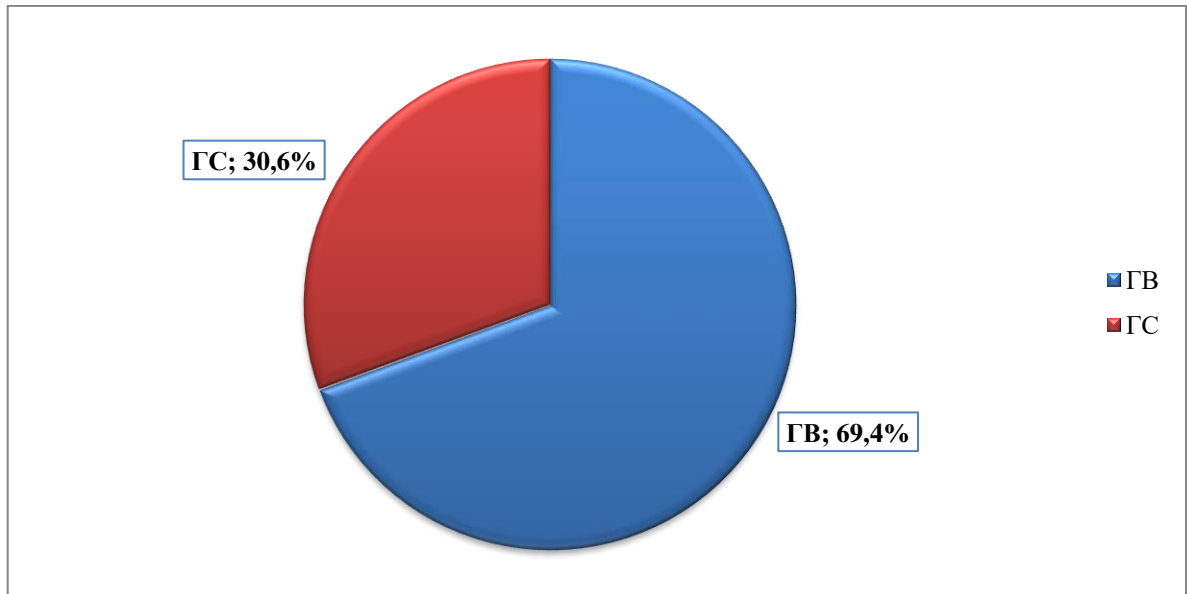


Рисунок 7 – Этиологическая структура ГВ и ГС среди МР

Наибольший удельный вес инфицированных ГВ МР от общего числа инфицированных среди данного контингента отмечен в следующих медицинских организациях: ГБУ РД «Каспийская ЦГБ» 15,8% (19 сл.), ГБУ РД «РКБ им. А.В. Вишневого» 15,0 % (18 сл.), ГБУ РД «Сергокалинская ЦРБ» 15,8% (19 сл.), ГБУ РД «Хасавюртовская ЦГБ» 3,3% (4 сл.), ГБУ РД «Дербентская ЦГБ» 9,2% (11 сл.), ГБУ РД «Кизилюртовская ЦГБ» 3,3% (4 сл.), ГБУ РД «Тарумовская ЦРБ» 5,0% (6 сл.), ГБУ РД «РЦТО им. Н.Ц. Цахаева» 3,3% (4 сл.).

Все МР имели в анамнезе аварийные ситуации, которые чаще происходили при стаже работы более 10 лет, что можно объяснить некоторым снижением настороженности, определённым пренебрежением мерами безопасности, возрастными особенностями; также можно предположить увеличение нагрузки и интенсивности труда в условиях дефицита опытных медицинских кадров [55]. Анонимное анкетирование медицинских работников выявило, что несмотря на высокую распространенность аварийных ситуаций в профессиональной деятельности, многие из них не отражались документально. Основной причиной такого недокументирования является страх негативных последствий, в том числе дисциплинарных мер, перегрузка персонала, из-за чего фиксация инцидентов откладывается или игнорируется.

Показатель инфицированности ГВ и ГС медицинских работников за многолетний период (2013–2022 гг.) составил 326,2 на 100 тыс. населения, что практически повторяет показатель инфицированности совокупного населения (328,6 на 100 тыс. населения).

Наибольший удельный вес выявленных положительных маркеров ГВ и ГС (2016–2022 гг.) среди медработников отмечается в следующих медицинских организациях (Таблица 1).

Таблица 1 – Средний удельный вес маркеров гепатита В (HBsAg) и гепатита С (anti-HCV) у работников медицинских организаций Республики Дагестан за 2016–2022 гг.

Медицинские организации (МО)		Гепатит В (HBsAg) (%)	Гепатит С (anti-HCV) (%)
1.	ГБУ РД «Сергокалинская ЦРБ»	4,6	1,2
2.	ГБУ РД «Кочубейская МСЧ»	2,8	1,9
3.	ГБУ РД «Ботлихская ЦРБ»	2,8	0,8
4.	ГБУ РД «Каспийская ЦГБ»	2,1	0,5
5.	ГБУ РД «Чародинская ЦРБ»	2,2	-
6.	ГБУ РД «РОТЦ им. Н.Ц. Цахаева»	1,3	0,7
7.	ГБУ РД «РСПК»	1,3	-
8.	ГБУ РД «Избербашская ЦГБ»	0,9	0,3
9.	ГБУ РД «Кизилюртовская ЦГБ»	0,8	0,4
10.	ГБУ РД «РКБ им. А.В. Вишневого»	0,8	0,7
11.	ГБУ РД «Дербентская ЦГБ»	0,6	0,1
12.	ГБУ РД «ЦГБ г. Даг. Огни»	0,5	0,7
13.	ГБУ РД «Гунибская ЦРБ»	0,5	-
14.	ГБУ РД «Шамильская ЦРБ»	0,5	0,2
15.	ГБУ РД «Буйнакская ЦГБ»	0,2	0,1
16.	ГБУ РД «Хасавюртовская ЦГБ»	0,4	0,1
17.	ГБУ РД «Новолакская ЦРБ»	0,4	0,4
18.	ГБУ РД «Кизлярская ЦГБ»	0,4	0,4
19.	ГБУ РД «Казбековская ЦРБ»	0,3	0,3
20.	ГБУ РД «Ногайская ЦРБ»	0,3	-
21.	ГБУ РД «Табасаранская ЦРБ»	0,2	-
22.	ГБУ РД «Кизлярская ЦРБ»	-	0,1

3.3. Оценка влияния возраста и сроков иммунизации на уровень поствакцинального иммунитета

Исследуемая выборка составила 1 597 вакцинированных против ГВ медицинских работников в возрасте от 20 до 80 лет [211].

Медианный возраст изучаемой выборки составил 48 лет (с минимальным значением 20 лет и максимальным 80 лет). Большую долю – 49,7% составляет средний медицинский персонал, 24,9% – врачи, 20,2% – младший медицинский персонал, и 5,3% – прочий персонал.

Гендерное распределение: мужчин – 124 человека, или 6,3%; женщин – 1 473, или 93,7%. Распределение персонала по медицинским организациям и гендерным показателям представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Распределение персонала по медицинским организациям и гендерным показателям

Наименование организации	Число	Мужчин	Женщин	Соотношение мужчин и женщин	p*
Общее количество	1 597	124	1 473	1:12	<0,001
%	100%	6,3%	93,7%		
КАСП ЦГБ	1008	58	950	1:16	<0,001
%	100%	5,8%	94,2%		
Травм центр	268	51	217	1:4	<0,001
%	100%	19,0%	81,0%		
ЦРБ	321	15	306	1:20	<0,001
%	100%	4,7%	95,3%;		
Примечание: * p для критерия хи-квадрат, сравнение долей мужчин и женщин.					

Как следует из Таблицы 2, большинство привитых сотрудников исследуемой выборки составляют женщины. На одного мужчину приходится от 4 до 20 женщин в зависимости от наименования организации.

Анализ напряженности иммунитета против ГВ привитых медицинских работников в целом по медицинским организациям в срок от 3 месяцев до 23 лет после получения первичной трехкратной иммунизации вакциной против ГВ представлен в Таблице 3.

Таблица 3 – Анализ напряженности иммунитета против ГВ привитых работников медицинских организаций

Anti-HBs в мМЕ/мл	Количество лет, прошедших от момента иммунизации			p*
	3 мес.–5 лет (1)	6–15 лет (2)	16–23 года (3)	
Число медработников (n=1597)	74	926	597	
от 0 <10 мМЕ/мл отсутствие гуморального иммунитета	31	456	295	(1,2)=0,140 (1,3)=0,155 (2,3)=0,398
%	41,9%	49,2%	49,4%	
>10<100 мМЕ/мл средний иммунитет	18	231	158	(1,2)=0,379 (1,3)=0,934 (2,3)=0,435
%	24,3%	24,9%	26,5%	
>100 мМЕ/мл сильный иммунитет	25	239	144	(1,2)=0,08 (1,3)=0,04 (2,3)=0,499
%	33,8%	25,8%	24,1%	
Лица, имеющие протективные уровни (>10<100 и >100 мМЕ/мл)	43	470	302	
%, имеющих протективные уровни anti-HBs	58,1%	50,8%	50,6%	(1,2)=0,140 (1,3)=0,155 (2,3)=0,398
Примечание: * p для критерия хи-квадрат, сравнение долей между группами сроков после вакцинации.				

Из общего количества привитых сотрудников (1 597) протективные уровни anti-HBs выявлены у 815 человек, что составляет 51,0% от всех вакцинированных в течение 23 лет; 782 человека, или 48,9% имели уровни anti-HBs ниже

протективных. Из них 373 человека показали нулевые значения anti-HBs, что составило 23,4%, т. е. практически у пятой части привитых медицинских работников anti-HBs в сыворотке крови не определялся.

Таким образом, по результатам нашего исследования у 41,9% - 49,4% привитых отсутствует гуморальный иммунитет независимо от сроков, прошедших от иммунизации. Протективные уровни anti-HBs после 5 лет иммунизации сохранили 58,1% вакцинированных и половина (50,8%–50,6%) лиц, прошедших вакцинацию в течение 6 и более лет. Вместе с тем, важно отметить, что в первые 5 лет после вакцинации доля сотрудников с уровнями anti-HBs >100 мМЕ/мл значимо выше (33,8%), чем доли лиц с завершённой вакцинацией от 16 до 23 лет назад ($p < 0,05$).

Мы проанализировали возможное влияние возраста и сроков проведения иммунизации лиц с отсутствием иммуноконверсии. Удельный вес медицинских работников с отсутствием иммунного ответа (<10 мМЕ/мл) по годам, прошедшим после получения первичной вакцинации представлен в Таблице 4.

Таблица 4 – Удельный вес и возраст медицинских работников с отсутствием сероконверсии (<10 мМЕ/мл) по годам, прошедшим после получения трехкратной вакцинации

Сроки после проведения последней дозы вакцины (мес., годы)	Число лиц с anti-HBs <10 мМЕ/мл	Общее количество вакцинированных	Удельный вес лиц с отсутствием протективного иммунитета (%)	Медиана возраста
3 – 11 мес.	1	6	16,7%	45
1	5	11	45,5%	39
2	3	7	42,8%	33
3	5	9	55,6%	39
4	5	17	29,4%	56
5	12	24	50%	42
6	8	15	53,3%	41
7	33	60	55%	42
8	12	36	33,3%	50
9	36	67	53,7%	40
10	53	114	46,5%	52
11	82	177	46,3%	54

Продолжение Таблицы 4

12	10	30	33,3%	43
13	54	86	62,8%	52
14	68	132	51,5%	56
15	99	209	47,4%	56
16	148	304	48,7%	48
17	59	128	46,1%	32
18	14	17	77,8%	33
19	7	17	41,2%	30
20	13	27	48,1%	34
21	28	53	52,8%	34
22	11	21	52,4%	51
23	15	30	50,0%	41

Коэффициент корреляции между сроками после проведения последней дозы вакцины и удельным весом лиц с отсутствием протективного уровня иммунитета равен 0,403 ($p=0,051$), то есть связь отсутствует.

Как следует из Таблицы 4, у 782 сотрудников медицинских организаций, или у 49% от изучаемой выборки, выявлено отсутствие выработки антител ($\text{anti-NBs } 0 < 10 \text{ мМЕ/мл}$), медианный возраст этой группы 41 год.

В данном исследовании уровень anti-NBs от 10 до 100 мМЕ/мл считался условно средним, более 100 мМЕ/мл – сильным.

Количество медицинских работников, имевших протективные значения anti-NBs после вакцинации, составило 815 человек или 51% от всей изучаемой выборки, медиана возраста этой когорты составила 46 лет, из них лиц со средним иммунитетом ($>10 < 100 \text{ мМЕ/мл}$) – 408 или 50,1%, – медиана возраста- 46 лет, с сильным иммунитетом ($>100 \text{ мМЕ/мл}$) – 406, или 49,9%, – медианный возраст – 47 лет, без достоверных различий между сравниваемыми группами.

Следовательно, можно констатировать, что когорта привитых, имеющая протективный уровень антител и когорта с отсутствием такового представлены практически равновеликими величинами (50,1% и 49,9%). Различия по возрасту были незначимыми (46 и 47 лет соответственно) ($p > 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования иммунного ответа медицинских работников на первичный комплекс вакцинации против ГВ показали отсутствие зависимости серонегативной реакции на введение вакцины от длительности сроков, прошедших от иммунизации от 3 мес. до 23 лет. Доля лиц с отсутствием протективных уровней anti-HBs в сыворотке крови практически одинакова у лиц, иммунизированных в пределах от 3 мес. до 5 лет, от 6 до 15 и от 16 до 23 лет и составляет 41,9%, 49,2% и 49,4% соответственно от числа вакцинированных, различия между этими группами не достоверны ($p(1,2)=0,140$; $p(1,3)=0,155$; $p(2,3)=0,398$). Возраст также не оказывал значимого влияния на частоту иммуноконверсии (Таблица 4). Мониторинг уровня поствакцинального иммунитета к вирусу гепатита В позволяет выявить группу лиц с отсутствием иммуноконверсии после иммунизации независимо от сроков проведения первичного вакцинального комплекса и возраста работника и решить вопрос о дополнительной вакцинации.

ГЛАВА 4. ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА К ЯДЕРНОМУ АНТИГЕНУ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В С УЧЕТОМ ПРИВИВОЧНОГО АНАМНЕЗА, ВОЗРАСТНЫХ, ГЕНДЕРНЫХ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ РАБОТНИКОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

4.1. Частота встречаемости anti-HBc в группах непривитых и вакцинированных против гепатита В, медицинских работников

Из общей выборки вакцинированных против ГВ и непривитых медицинских работников (1 643) anti-HBc был обнаружен у 601 человека, что составило 36,6% (95%ДИ:34,4-39,0), у 1 042 человек, или 63,4% (95%ДИ:61,2-65,9) anti-HBc не был выявлен ($p < 0,001$ ($\chi^2 = 236,7$, $df = 1$, $RR = 1,73$ (95%ДИ 1,61-1,87)) (Рисунок 8) [41].

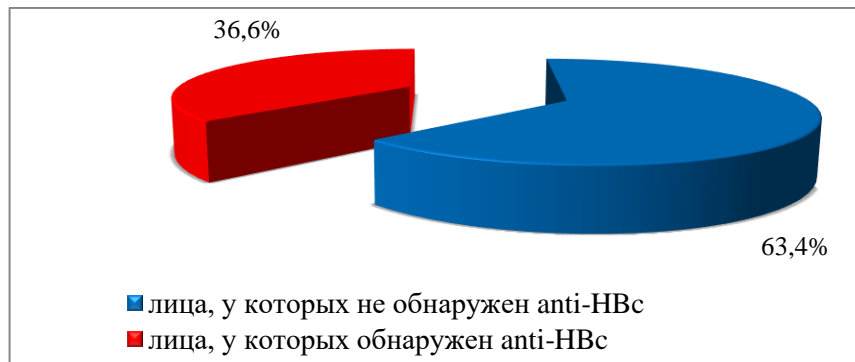


Рисунок 8 – Удельный вес (%) anti-HBc в когорте медицинских работников

Эти данные свидетельствуют о том, что почти треть работников медицинских организаций (36,6%) встречались с ГВ в прошлом, поскольку клинический диагноз не был выставлен, часть из них может страдать латентной формой гепатита В (ЛГВ) [41].

Следует обратить внимание, что медицинским работникам перед вакцинацией против ГВ не проводились исследования на наличие anti-HBc, который, по мнению многих исследователей, как при внедрении программы массовой вакцинации, так и на последующих этапах проведения иммунизации среди всех возрастных групп населения, считается надежным серологическим

маркером ГВ и рекомендуется в качестве «эпидемиологического» при проведении скрининга на наличие в прошлом контакта организма с этим вирусом [8, 41, 90].

Мы провели сравнительный анализ когорты вакцинированных против ГВ и непривитых на наличие анти-НВс в сыворотке крови.

Когорта медицинских работников, вакцинированных против ГВ, составила 1 597 человек, из которых 1031 человек, или 64,6%, не имели антител к ядерному антигену ВГВ (anti-НВс-) (1031; 95%ДИ: 62,33- 67,03); у 566 человек, или 35,4% (566; 95%ДИ: 33,21-37,91) антитело к ядерному белку вируса ГВ было обнаружено (anti-НВс+) ($p < 0,001$, ($\chi^2 = 270,8$, $df = 1$, $RR = 1,82$ (95%ДИ 1,69-1,96)). Удельный вес (%) anti-НВс в когорте медицинских работников, вакцинированных против ГВ, представлена на Рисунке 9 [41].

В когорте не получавших вакцину против ГВ, которая составила 46 медицинских работников, в крови у 35 из них, или 76,1% (35; 95% ДИ:(67,01- 92,95) был обнаружен anti-НВс. Отрицательные результаты теста показали 11 медицинских работников, или 23,9% от числа непривитых ($p < 0,001$, ($\chi^2 = 25,04$, $df = 1$, $RR = 0,34$ (95%ДИ 0,18–0,54)). Удельный вес удельного веса anti-НВс в когорте невакцинированных против ГВ представлена на Рисунке 10 [41].

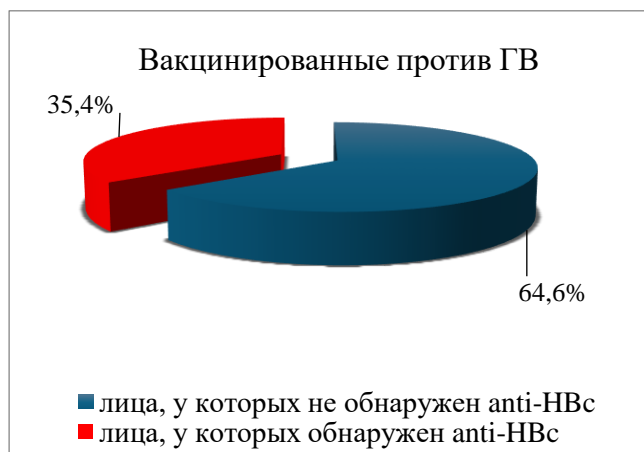


Рисунок 9 – Удельный вес (%) anti-НВс в когорте медицинских работников, вакцинированных против ГВ



Рисунок 10 – Удельный вес (%) anti-НВс в когорте медицинских работников, непривитых против ГВ

Сравнивая Рисунки 9 и 10, можно отметить, что в когорте вакцинированных против ГВ доля медицинских работников с наличием антител к ядерному антигену более чем в 2 раза (2,1) меньше ($p < 0,001$), по сравнению с когортой непривитых (35,4% и 76,1% соответственно), а доля с отрицательными показателями (anti-НВс) в 2,7 раза больше ($p < 0,001$) по сравнению с непривитыми (64,6% и 23,9% соответственно), что свидетельствует о встрече организма с вирусом, а также о раннее перенесенном ГВ возможно в субклинической (безжелтушной) или латентной форме. Абсолютные данные и экстенсивные показатели с указанием степени статистической достоверности различий между группами представлены в Таблице 5 [41].

Таблица 5 – Сравнительные данные по обнаружению anti-НВс в крови вакцинированных против ГВ и непривитых медицинских работников [41]

	Вакцинированные		Непривитые	
Абс. числа	1 597		46	
Группы	anti-НВс + (1)	anti-НВс – (2)	anti-НВс + (3)	anti-НВс – (4)
Абс. числа	566	1 031	35	11
% (95%ДИ)	35,4 (33,21; 37,91)	64,6 (62,33;67,03)	76,1 (67,01;92,95)	23,9 (15,02;40,96)
p	$p_{1-2} < 0,001$, ($\chi^2=270,8$, $df=1$, $RR=1,82$ (95%ДИ 1,69-1,96); $p_{2-4} < 0,001$, ($\chi^2=31,84$, $df=1$, $RR=1,05$ (95%ДИ 1,03-1,07); $p_{3-4} < 0,001$, ($\chi^2=25,04$, $df=1$, $RR=3,18$ (95%ДИ 1,85-5,46), $p_{1-3} < 0,001$, ($\chi^2=1,84$, $df=1$, $RR=0,95$ (95%ДИ 0,93-0,97)			

Полученные данные свидетельствуют о том, что вакцинированные более защищены не только от острой формы ГВ, но также хронической, которая может быть выражена ЛГВ, впоследствии в ряде случаев приводящей к гепатокарциноме и циррозу печени [41, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 212, 213, 214, 215].

4.2. Эпидемиологический анализ когорты привитых по наличию anti-HBc в зависимости от напряженности гуморального иммунитета к вирусу гепатита В

Анализ серологических тестов, определяющих напряженность иммунитета по уровню anti-HBc в сыворотке крови в когорте вакцинированных лиц показал, что в 781 образце из 1 597 отмечалось отсутствие протективного уровня (anti-HBc <10 мМЕ/мл), что составило 48,9% (781; 95% ДИ: 46,57-51,48), т. е. практически половина от числа вакцинированных не имела защитных титров anti-HBc. При этом у 186 человек из этой когорты отмечен положительный результат на anti-HBc, что составляет 23,8% (186; 95%ДИ: 21,06 – 27,06). В когорте лиц с наличием протективных уровней иммунитета (anti-HBc >10 мМЕ/мл), которая состояла из 815 человек, серопозитивные лица по anti-HBc составили 380 человек, или 46,6% (380;95%ДИ: 43,43-50,29). Распределение anti-HBc у привитых медицинских работников с наличием и отсутствием протективного уровня anti-HBc представлено в Таблице 6 [41].

Таблица 6 – Распределение anti-HBc у вакцинированных против ГВ медицинских работников с наличием и отсутствием протективного уровня anti-HBc [41]

	Число вакцинированных лиц с anti-HBc <10 мМЕ/мл		Число вакцинированных лиц с anti-HBc >10 мМЕ/мл	
Абс. числа	781		815	
Группы	anti-HBc + (1)	anti-HBc - (2)	anti-HBc + (3)	anti-HBc - (4)
Абс. числа	186	595	380	435
% (95%ДИ)	23,8 (21,06; 27,06)	76,2 (73,43; 79,43)	46,6 (43,43; 50,29)	53,4 (50,18; 57,04)
р	$p_{1-2} < 0,001$ ($\chi^2=428,4$, $df=1$, $RR=3,20$ (95%ДИ 2,89-3,65); $p_{1-3} < 0,001$ ($\chi^2=90,67$, $df=1$, $RR=0,57$ (95%ДИ 0,50-0,65); $p_{2-4} < 0,001$ ($\chi^2=90,67$, $df=1$, $RR=1,76$ (95%ДИ 1,55-2,00); $p_{3-4} = 0,004$ ($\chi^2=7,42$, $df=1$, $RR=1,14$ (95%ДИ 1,04-1,36)			

Как видно из Таблицы 6, гуморальный уровень иммунитета против ГВ не повлиял на количество положительных тестов anti-HBc. Отмечается даже некоторый парадокс: удельный вес anti-HBc в группе с протективным уровнем anti-

HBs почти в 2 раза выше, чем в группе с отсутствием защитных титров anti-HBs (46,6% и 23,8% соответственно). Это подтверждает наше мнение о том, что вакцинация, в ряде случаев, проводилась уже инфицированным вирусом ГВ медицинским работникам без наличия у них клинических проявлений заболевания [41].

4.3. Сравнительный анализ когорты привитых по наличию anti-HBs в зависимости от сроков проведения вакцинации против вируса гепатита В

Далее мы проанализировали распределение привитых медицинских работников на наличие anti-HBs в зависимости от сроков, прошедших от начала первичной вакцинации против ГВ. Когорты лиц с наличием (>10 мМЕ/мл) и отсутствием (<10 мМЕ/мл) протективных значений anti-HBs по срокам проведения первичной вакцинации были разделены на три группы: первая (3 месяца – 5 лет); вторая (6-15 лет) и третья (16-23 года). Распределение привитых лиц с отсутствием протективных уровней anti-HBs (<10 мМЕ/мл) и наличием anti-HBs по годам, прошедшим от первичной вакцинации, представлено в Таблице 7 [41].

Таблица 7 – Распределение привитых против ГВ медицинских работников с отсутствием протективных уровней anti-HBs (<10 мМЕ/мл) и наличием anti-HBs по годам, прошедшим от первичной вакцинации [41]

Время от первичной вакцинации	3 мес.– 5 лет	6-15 лет	16-23 года	Всего
Группы	(1)	(2)	(3)	
Абс.числа лиц с anti-HBs <10 мМЕ/мл	31	455	295	781
Абс.числа лиц с anti-HBs +	10	116	60	186
% (95%ДИ)	5,4 (3,01; 9,81)	62,4 (56,35; 70,42)	32,2 (26,49; 40,08)	100
p	p ₁₋₂ $<0,001$ ($\chi^2=134,85$, df=1, RR=0,11 (95%ДИ 0,06-0,20); p ₂₋₃ $<0,001$ ($\chi^2=33,8$, df=1, RR=1,85 (95%ДИ 1,49-2,29); p ₁₋₃ $<0,001$ ($\chi^2=43,99$, df=1, RR=0,25 (95%ДИ 0,14-0,44)			

Сравнивая количество серопозитивных по anti-HBc в когорте вакцинированных с отсутствием протективного уровня anti-HBs по срокам, прошедшим после первичной вакцинации (Таблица 7), можно отметить, что среди вакцинированных в ранние сроки (3 мес. – 5 лет) после вакцинации, регистрируется наименьшее число лиц с anti-HBc 5,4% (10; 95%ДИ:3,01 –9,81). При этом наибольший показатель 62,4% (116; 95%ДИ 56,35–70,42) серопозитивных лиц отмечается в группе иммунизированных от 6 до 15 лет назад. Такая же тенденция прослеживается и в когорте привитых с наличием протективных уровней иммунитета (anti-HBs >10 мМЕ/мл) (Таблица 8) [41, 216].

Таблица 8 – Распределение привитых против ГВ медицинских работников с наличием протективных уровней anti-HBs (>10 мМЕ/мл) и наличием anti-HBc по годам, прошедшим от первичной вакцинации [41]

Время от первичной вакцинации	3 мес. –5 лет	6-15 лет	16–23 года	Всего
Группы	(1)	(2)	(3)	
Абс. числа лиц с anti-HBs >10 мМЕ/мл	43	470	302	815
Абс. числа лиц с anti-HBc +	13	239	128	380
% (95%ДИ)	3,4 (2,03; 5,82)	62,9 (58,51; 68,28)	33,7 (29,41; 38,97)	100
p	p ₁₋₂ <0,001 ($\chi^2=303,2$, df=1, RR=0,07 (95%ДИ 0,04-0,12); p ₂₋₃ <0,001 ($\chi^2=64,92$, df=1, RR=1,82 (95%ДИ 1,56-2,11); p ₁₋₃ <0,001 ($\chi^2=115,16$, df=1, RR=0,15 (95%ДИ 0,09-0,26)			

Как следует из Таблицы 8, в когорте вакцинированных с наличием протективного уровня anti-HBs, так же, как и в когорте, не имеющих протективных уровней anti-HBs, наименьший показатель серопозитивных лиц отмечается в группе привитых в первые 5 лет – 3,4% (13; 95% ДИ: 2,03-5,82), а наибольший в группе привитых в течение 6-15 лет – 62,9% (239; 95%ДИ: 58,51-68,28) [41].

4.4. Сравнительный анализ когорты непривитых по наличию anti-HBc в зависимости от напряженности гуморального иммунитета к вирусному гепатиту В

Из 46 непривитых медицинских работников anti-HBs <10 мМЕ/мл отмечен у 30 или 65,2% человек (30; 95% ДИ:54,82- 83,49) и anti-HBs >10 мМЕ/мл у 16 или 34,8% лиц (16;95%ДИ: 24,49-53). При этом у 21, или 70% из 30 с отсутствием протективных уровней иммунитета ГВ был обнаружен анти-HBc (21; 95%ДИ:58,32-93,24), у 14, или 87,5% лиц с наличием протективных уровней был обнаружен anti-HBc (14; 95% ДИ: 77,1-100,0) и у 2 человек (12,5%) anti-HBc не был выявлен (2; 95%ДИ:4,22- 43,42) (Таблица 9) [41].

Таблица 9 – Распределение anti-HBc у непривитых против ГВ медицинских работников [41]

	Число непривитых лиц с anti-HBs <10 мМЕ/мл		Число лиц с anti-HBs >10 мМЕ/мл	
Абс. числа /% (95%ДИ)	30/ 65,2% (54,82; 83,49)		16/34,8% (24,49; 53,16)	
Группы	anti-HBc + (1)	anti-HBc - (2)	anti-HBc + (3)	anti-HBc - (4)
Абс. числа	21	9	14	2
% (95%ДИ)	70 (58,32; 93,24)	30 (18,65; 53,57)	87,5 (77,1; 100,0)	12,5 (4,22; 43,42)
p	$p_{1-2}=0,001$ ($\chi^2=9,6$, $df=1$, $RR=0,42$ (95%ДИ 0,24-0,78); $p_{2-4}=0,125$ ($\chi^2=1,76$, $df=1$, $RR=1,36$ (95%ДИ 0,92-2,01); $p_{3-4}<0,001$ ($\chi^2=18,0$, $df=1$, $RR=0,14$ (95%ДИ 0,04-0,53); $p_{1-3}=0,125$ ($\chi^2=1,76$ $df=1$, $RR=0,73$ (95%ДИ 0,50-1,08)			

Как следует из Таблицы 9 всего серопозитивных по anti-HBc среди невакцинированных медицинских работников с наличием или отсутствием гуморального иммунитета против ГВ выявлено 35 человек или 76,1%, (35;95% ДИ: 67,01-92,95), что свидетельствует об инфицированности или перенесенном в стертой форме гепатите В. У остальных 11 или 23,9% (11; 95% ДИ: 15,02-40,96) anti-HBc не обнаружен, т. е. они не сталкивались с возбудителем [41, 218].

Спорный вопрос, с чем связано наличие anti-HBs в протективном титре >10 мМЕ/мл у 16 (34,8%) лиц, отказавшихся от вакцинации против ГВ. Средний возраст этих субъектов составил 47 лет, т. е. они не могли быть привиты ранее. Высокий процент среди них anti-HBc+ (87,5%) (14; 95% ДИ:232 77,1- 100,0) свидетельствует о том, что они переболели ГВ в прошлом и приобрели постинфекционные антитела к ГВ. Эти лица нуждаются в углубленном обследовании для исключения ЛГВ [41].

Таким образом, сравнительный анализ когорты вакцинированных против ГВ медицинских работников, без предварительного определения на маркеры ГВ, и когорты непривитых по наличию анти-HBc в крови показал, что 23,8% привитых и 76% непривитых перенесли гепатит В в стертой безжелтушной форме (поскольку никто не обращался за медицинской помощью). Иммунизация снизила возможность заболевания, в частности ЛГВ среди вакцинированных – в 3,2 раза. Вместе с тем 48,9% вакцинированных против ГВ медицинских работников утратили поствакцинальные антитела и не имели протективного уровня гуморального иммунитета (anti-HBs <10 мМЕ/мл) [41].

4.5. Частота встречаемости анти-HBc у работников медицинских организаций в зависимости от возрастных, гендерных и профессиональных категорий

Как было изложено выше, из всей исследуемой выборки медицинских работников (n-1643) anti-HBc был обнаружен у 601 человека, что составило 36,6% [41, 199]. Доля серонегативных по данному тесту составила 63,4% (Рисунок 1).

Исследуемая выборка представлена следующими профессиональными категориями: врачи – 425 человек, средний медицинский персонал – 809; младший медицинский персонал – 309, прочие – 100 (Рисунок 11).

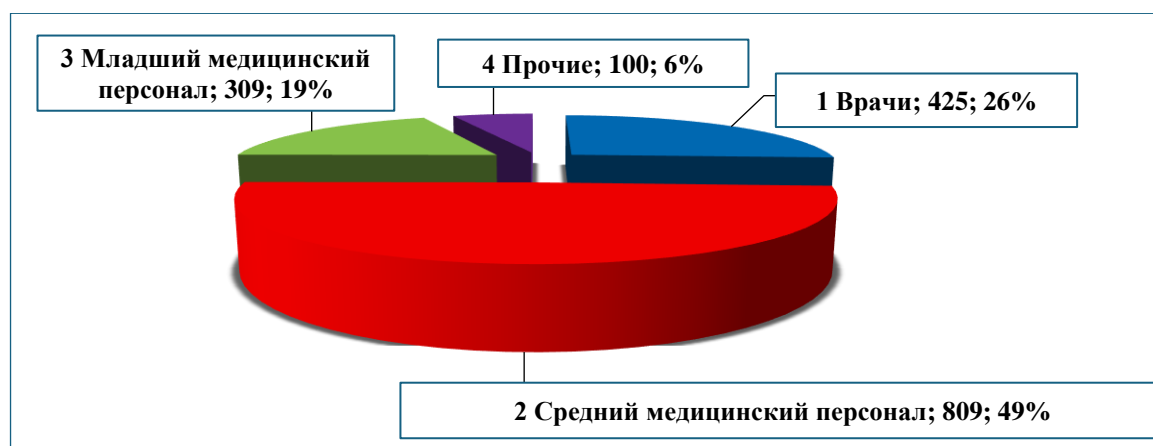


Рисунок 11 – Структура обследованных медицинских работников по профессиональным категориям

Данные выявления anti-НВс по каждой из четырех категорий медицинских работников представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Удельный вес anti-НВс позитивных и anti-НВс негативных лиц, в каждой профессиональной категории медицинских работников [218]

Категории персонала	врачи 1	средний медицинский персонал 2	младший медицинский персонал 3	прочие 4	всего
Количество человек	425	809	309	100	1643
anti-НВс (+) абс.ч.	125	304	129	43	601
%	29,4	37,6	41,7	43,0	
anti-НВс (-) абс.ч.	300	505	180	57	1042
%	70,6	62,4	58,3	57,0	
p	p ₁₋₂ = 0,002; p ₁₋₃ = 0,0003; p ₁₋₄ = 0,005; p ₂₋₃ = 0,14; p ₂₋₄ = 0,22; p ₃₋₄ = 0,39				

По данным Таблицы 10 статистически значимыми являются различия между долями врачей и среднего медицинского персонала с anti-НВс (+) – 29,4% и 37,6% (p=0,002), врачей и младшего медицинского персонала – 29,4% и 41,7% (p=0,0003), врачей и прочего персонала – 29,4% и 43,0% (p=0,005). Различия между долями среднего и младшего медицинского персонала – 37,6% и 41,7,0% (p=0,14), среднего

и прочего персонала – 37,6% и 43,0 ($p=0,22$), а также младшего и прочего персонала – 41,7% и 43,0 ($p=0,39$) статистически недостоверны.

Анализируя данную таблицу, можно отметить, что среди врачей имеет место самый низкий показатель обнаружения anti-НВс (29,4%), далее идет по нарастающей: средний медицинский персонал (37,6%), младший (41,7%) и прочие (43,0%). Возможно, в категориях «младший» и «прочий» персонал имеет место не столько парентеральный, сколько половой путь передачи инфекции, поддерживающий эпидемический процесс в бытовых очагах ГВ [25].

Далее мы проанализировали доли профессиональных категорий в структуре только выборки с выявленным anti-НВс, которая составила 601 человек (Рисунок 12).

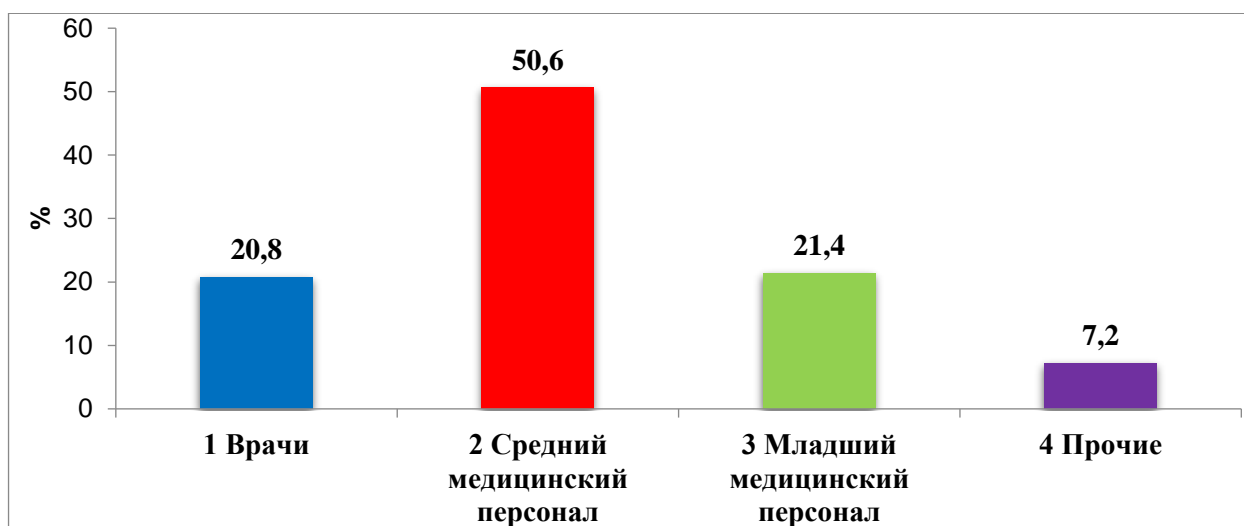


Рисунок 12 – Выявление anti-НВс в группах медицинских работников в зависимости от профессиональной структуры медицинских работников. Различия между группами составили: $p_{1-2} < 0,001$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{1-3} = 0,383$

Как следует из Рисунка 12, количество серопозитивных врачей в структуре anti-НВс позитивных субъектов составила 125 человек или 20,8% (1), средних медицинских работников – 304 человека или 50,6% (2), младших медицинских работников 129 человек или 21,4% (3), прочих работников медицинских организаций 43 человека или 7,2% (4). Таким образом, около половины лиц из anti-НВс позитивной выборки составляет средний медицинский персонал (50,6%). Риск

инфицирования в данной профессиональной категории объясняется более частым и длительным, по сравнению с врачами и младшим медицинским персоналом, контактом с кровью пациентов. Можно отметить, что структура профессиональных категорий в выборке с выявленным anti-НВс в большей мере отражает влияние вредного биологического фактора, с которым сталкиваются медицинские работники в ходе трудовой деятельности.

Обнаружение anti-НВс в гендерных группах.

Из всей исследуемой выборки женщины составили 1 516 человек (92,3%), мужчины – 127 (7,7%). Результаты выявления anti-НВс в зависимости от гендерных характеристик представлен в Таблице 11.

Таблица 11 – Результаты выявления anti-НВс в зависимости от гендерной принадлежности

Количество человек	Женщины	Мужчины	Всего
		1516	127
Anti-НВс (+) абс. ч.	561	40	601
Anti-НВс (+) %	37,0	31,5	100
Anti-НВс (-) абс. ч.	955	87	1042
Anti-НВс (-) %	63,0	68,5	100
p>0,05			

Как видно из Таблицы 11, различия по удельному весу обнаружения anti-НВс у мужчин и женщин статистически незначимы ($p>0,05$), т. е. различий нет.

Обнаружение anti-НВс в разных возрастных категориях.

По возрастным категориям мы разбили выборку в соответствии с классификацией ВОЗ: молодой возраст – с 18 до 44 лет; средний возраст – 45-59 лет; преклонный возраст – 60-74 лет; старческий возраст – 75-90 лет [40, 219]. Распределение anti-НВс позитивных и anti-НВс негативных лиц в каждой из возрастных групп представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Удельный вес anti-НВс позитивных и anti-НВс негативных лиц по каждой возрастной категории из всей исследуемой когорты работников медицинских организаций (n-1643)

Возраст	18–44 (молодой) 1	45–59 (средний) 2	60–74 (преклонный) 3	75–90 (80) (старческий) 4
Число лиц (n-1643)	733	522	372	16
Anti-НВс (+) абс. ч	176	233	186	6
%	24,0	44,6	50,0	37,5
Anti-НВс (-) абс. ч	557	289	186	10
%	76,0	55,4	50,0	62,5
p	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001, p ₁₋₄ >0,05; p ₂₋₃ >0,05; p ₃₋₄ >0,05			

Из серопозитивных по anti-НВс достоверно различается удельный вес лиц молодого возраста 24,0% с долями лиц среднего (44,6%) и преклонного (50,0%) возраста (p < 0,001), остальные различия недостоверны (p > 0,05).

Из анализа данных, представленных в Таблице 12, можно отметить, что в меньшем проценте anti-НВс выявляется в возрастной категории «молодой» возраст (24,0%) и нарастает последовательно в категориях «средний» (44,6%) и «преклонный» (50,0%) возраст, что связано со стажем работы, т.е. с риском более длительного воздействия биологического фактора, каким является контакт с источниками ГВ. «Старческий» возраст в статистический расчет не включен из-за небольшого числа сотрудников в группе. Есть вероятность, что в возрастную группу «18-44» могли войти лица, ранее вакцинированные против гепатита В на первом году жизни (вакцинация против ГВ была включена в календарь профилактических прививок с 1998 года [218, 220], что могло предотвратить последующее инфицирование. На результаты серологического исследования мог оказать влияние и меньший стаж работы лиц этого возраста.

Если по возрастным категориям рассмотреть структуру только серопозитивных лиц (n-601), то она представлена следующими данными: «молодой» возраст (1) – 176 человек или 29,3%, «средний» возраст (2) – 233

человека или 38,8%, «преклонный» возраст (3) – 186 человек или 30,9%, «старческий» возраст (4) – 6 человек или 1% (Рисунок 13).

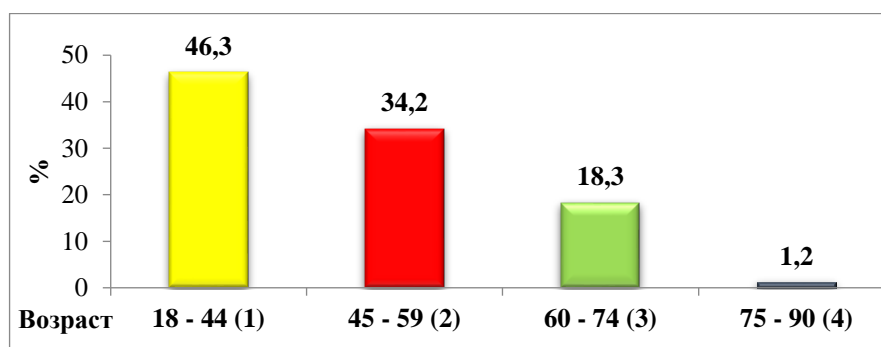


Рисунок 13 – Структура anti-HBc- серопозитивных лиц по возрастным категориям.
 $p_{1-2} < 0,003$; $p_{1-3} = 0,52$; $p_{1-4} < 0,001$; $p_{2-3} = 0,003$; $p_{2-4} < 0,001$; $p_{3-4} < 0,001$

Доля серопозитивных лиц среднего возраста статистически значимо выше по сравнению с остальными возрастными группами ($p_{1-2} < 0,003$ с преклонным и $p < 0,001$ с остальными возрастными группами), а лиц старческого возраста – значимо ниже всех остальных возрастных групп ($p < 0,001$). Различие долей серопозитивных лиц молодого и преклонного возраста статистически незначимо ($p_{1-3} = 0,52$).

Подводя итог собственных исследований, можно отметить, что частота выявления anti-HBc к ядерному антигену ВГВ является показателем распространенности ГВ, в нашем случае, в профессиональной среде и зависит от возрастных и профессиональных категорий работников медицинских организаций и не зависит от гендерного распределения [211]. Чаще всего anti-HBc выявляются среди среднего медицинского персонала (50,6%). Возрастная категория anti-HBc позитивных представлена в большей степени лицами среднего возраста (45-59 лет).

4.6. Уровень специфического иммуноглобулина к ядерному антигену вируса гепатита В в группах медицинских работников с разным риском парентерального инфицирования вирусным гепатитом В

Медицинские работники являются профессиональной группой риска по заражению вирусным гепатитом В, в связи с проведением парентеральных манипуляций (операции, прием родов, пункции магистральных сосудов, различные внутривенные и внутримышечные инъекции), частым контактом с кровью и другими биологическими жидкостями пациентов.

Нам представилось интересным выяснить, есть ли разница между частотой встречаемости anti-НВс в группах медицинских работников с разным риском профессионального парентерального инфицирования [221].

Исследуемая выборка (1 643 человека) была разделена на две когорты: лица с высоким риском инфицирования – 967 человек (58,9%) по причине проведения различных парентеральных манипуляций и частым контактом с биологическими жидкостями пациента, в первую очередь с кровью. В когорту лиц с высоким риском инфицирования вошли следующие специалисты: врачи-хирурги, травматологи, реаниматологи, анестезиологи, акушеры-гинекологи, хирургические, процедурные, перевязочные и постовые медицинские сестры, акушерки, врачи-лаборанты и другие работники клинических лабораторий. Когорта лиц с низким риском парентерального инфицирования составила 676 человек (41,1%). В нее вошли следующие специалисты: врачи и медицинские сестры поликлинического приема терапевтического профиля, заведующие отделениями терапевтического профиля, административно-хозяйственный персонал; прочий персонал: буфетчицы, сестры-хозяйки, экономисты, повара, айти-специалисты и пр., которые исключительно редко или никогда не проводят парентеральных манипуляций пациентам.

Из первой когорты (повышенного риска $n=967$) anti-НВс позитивные лица составили 359 человек или 37,1%, anti-НВс негативные – 608 или 62,9%. Из второй когорты (пониженного риска $n=676$) anti-НВс позитивные лица составили 240

человек или 35,5%, anti-НВс негативные – 436 или 64,5%. Удельный вес серопозитивных и серонегативных лиц по anti-НВс в двух исследуемых когортах представлены на Рисунках 14 и 15.

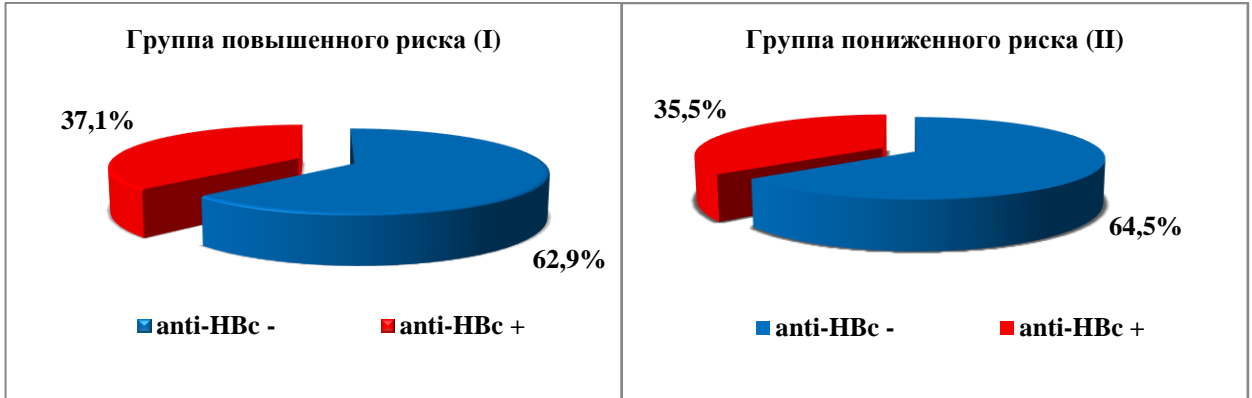


Рисунок 14 – Удельный вес anti-НВс в когорте медицинских работников повышенного риска инфицирования

Рисунок 15 – Удельный вес anti-НВс в когорте медицинских работников пониженного риска инфицирования

Серологические показатели anti-НВс и средний возраст в когортах медицинских работников повышенного и пониженного риска парентерального инфицирования ГВ представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Серологические показатели anti-НВс и средний возраст в когортах медицинских работников повышенного и пониженного риска парентерального инфицирования ГВ [218]

	Когорта повышенного риска (n=967) (I)		Когорта пониженного риска (n=676) (II)	
	Anti-НВс +	Anti-НВс -	Anti-НВс +	Anti-НВс -
Группы	(1)	(2)	(3)	(4)
Абс.ч.	359	608	240	436
%	37,1	62,9	35,5	64,5
Средний возраст	52,4	45,0	52,0	44,2
p	p ₁₋₂ <0,001; p ₂₋₄ =0,473; p ₁₋₃ =0,473; p ₃₋₄ <0,001			

Как следует из Рисунков 14, 15 и Таблицы 13 удельный вес anti-НВс позитивных и anti-НВс негативных лиц практически одинаков в обеих группах. Разница между первой и третьей, а также второй и четвертой группами не

достоверна ($p_{1-3}=0,473$; $p_{2-4}=0,473$). Вместе с тем, внутри каждой когорты повышенного и пониженного риска (Таблица 13) доли anti-НВс позитивных лиц достоверно в два раза меньше, чем anti-НВс негативных (37,1% / 62,9% и 35,5% / 64,5% соответственно) ($p_{1-2}<0,001$; $p_{3-4}<0,001$) [218, 222].

Возраст как в когорте повышенного, так и пониженного риска у групп anti-НВс позитивных лиц составляет $52,4 \pm 1,7$, и $52,0 \pm 0,9$ лет соответственно, который относится к категории «средний возраст», тогда, как в группах anti-НВс негативных лиц в обеих когортах возраст ближе к категории «молодой возраст» - $45,0 \pm 1,4$ и $44,2 \pm 1,7$ соответственно.

Дальнейший анализ мы провели с разбивкой исследуемых когорт повышенного и пониженного риска инфицирования на группы вакцинированных и непривитых против гепатита В сотрудников по каждой когорте.

Данные серологических исследований когорты медицинских работников, относящихся к группе повышенного риска инфицирования ГВ, в том числе вакцинированных и непривитых против ГВ, представлены в Таблице 14. Вакцинированные из первой когорты (лица с повышенным риском инфицирования) составили 938 человек, из них 338 лиц показали anti-НВс позитивный результат и 600 - anti-НВс негативный результат (36,0% и 63,0% соответственно). Непривитые из этой же когорты (повышенного риска инфицирования) серопозитивные и серонегативные по anti-НВс составили 72,4 % и 27,6% соответственно.

Таблица 14 – Показатели anti-НВс позитивных и anti-НВс -негативных лиц среди привитых и непривитых в когорте медицинских работников повышенного риска инфицирования [218]

Когорта повышенного риска (n=967)				
	Привитые (n=938)		Непривитые (n=29)	
	Anti-НВс +	Anti-НВс -	Anti-НВс +	Anti-НВс -
группы	(1)	(2)	(3)	(4)
Абс.ч.	338	600	21	8
%	36,0	63,0	72,4	27,6
p	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}=0,0003$			

Как следует из Таблицы 14, несмотря на небольшую выборку непривитых, нельзя не отметить, разницу в структуре серологических исследований. Так, в группе привитых anti-НВс позитивный показатель составил 36,0%, тогда как в группе непривитых он в 2 раза больше -72,4% ($p_{1-3}<0,001$). Обратное соотношение мы отмечаем в структуре anti-НВс- негативных показателей, где у непривитых лиц, он в 2,3 раза ниже, чем в группе привитых (63,0% и 27,6% соответственно) ($p_{2-4}<0,001$). Данные результаты иллюстрируют роль иммунизации в профилактике не только острых, но и стертых (безжелтушных) и, в ряде случаев, латентных форм ГВ.

Данные серологических исследований когорты медицинских работников с пониженным риском парентерального инфицирования ГВ, в том числе привитых и непривитых против ГВ, представлены в Таблице 15.

Таблица 15 – Показатели anti-НВс позитивных и anti-НВс -негативных лиц среди привитых и непривитых в когорте медицинских работников с пониженным риском парентерального инфицирования [218]

Когорта пониженного риска парентерального инфицирования (n=676)				
	Привитые (n=657)		Непривитые (n=19)	
	Anti-НВс +	Anti-НВс -	Anti-НВс +	Anti-НВс -
группы	(1)	(2)	(3)	(4)
Абс.ч.	225	432	15	4
%	34,2	65,8	78,9	21,1
p	$p_{1-2}<0,001$; $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-4}<0,001$; $p_{3-4}=0,002$			

Как следует из Таблицы 15, в когорте пониженного риска парентерального инфицирования отмечается та же тенденция, что и в когорте с высоким риском профессионального инфицирования (Таблица 14). Выявление anti-НВс в группе привитых (1) в 2 раза ниже, чем в группе непривитых (3) – 34,2% и 78,9% соответственно ($p_{1-3}<0,001$), а лиц с отсутствием anti-НВс (2) более чем в 3 раза больше, чем среди непривитых (4)- 65,8% и 21,1% соответственно ($p_{2-4}<0,001$), что также может свидетельствовать об эффективности иммунизации.

4.7. Распределение anti-HBc в группах с наличием и отсутствием протективного уровня гуморального иммунитета против гепатита В

Далее, мы проводили исследования с целью определения влияния уровней поствакцинального и постинфекционного иммунитета на наличие (anti-HBc +) или отсутствие (anti-HBc-) в группе вакцинированных и непривитых. Расчет возможной корреляции мы выполняли на примере когорты повышенного риска инфицирования.

В когорте медицинских работников с повышенным риском инфицирования из 938 человек, вакцинированных группа серопозитивных к ядерному антигену, составила 338 человек, из которых 222 (65,7%) имели протективные титры anti-HBs (>10 мМЕ/мл), у 116 (34,3%) человек уровень anti-HBs был менее 10 мМЕ/мл (<10 мМЕ/мл). Из 29 человек непривитых из данной когорты anti-HBc позитивный результат показал 21 человек, из них у 19 (90,5%) anti-HBs <10 мМЕ/мл, и у 2 человек (9,5%) защитный уровень anti-HBs >10 мМЕ/мл (Таблица 16); у 8 человек anti-HBc не был выявлен.

Таблица 16 – Анализ привитых и непривитых лиц из когорты повышенного риска по наличию антител к ядерному антигену (anti-HBc +) у групп с присутствием и отсутствием антител к поверхностному антигену (anti-HBs <10 мМЕ/мл; anti-HBs >10 мМЕ/мл) [218]

	Привитые лица из когорты повышенного риска (n -938)		Непривитые лица из когорты повышенного риска (n- 29)	
	anti-HBc + (n-338)		anti-HBc + (n-21)	
Уровень АТ	anti-HBs <10 мМЕ/мл	anti-HBs > 10 мМЕ/мл	anti-HBs <10 мМЕ/мл	anti-HBs >10 мМЕ/мл
Группы	(1)	(2)	(3)	(4)
Абс.ч.	116	222	19	2
%	34,3	65,7	90,5	9,5
p	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001			

Из когорты привитых отсутствие anti-HBc (anti-HBc -) отмечено у 600 медицинских работников, из них 317 (52,8%) человек не имели протективного уровня антител к поверхностному антигену (anti-HBs <10 мМЕ/мл), у 283 (47,2%) уровень антител был протективным (anti-HBs >10 мМЕ/мл). Среди непривитых из 8 человек рассматриваемой когорты у 6 (75%) anti-HBs <10 мМЕ/мл, у 2 (25%) anti-HBs >10 мМЕ/мл (Таблица 17).

Таблица 17 – Анализ привитых и непривитых лиц из когорты повышенного риска по отсутствию антител к ядерному антигену (anti-HBc -) у групп с наличием и отсутствием антител к поверхностному антигену (anti-HBs <10 мМЕ/мл; anti-HBs >10 мМЕ/мл) [218]

	Привитые лица из когорты повышенного риска (n-938)		Непривитые лица из когорты повышенного риска (n-29)	
	anti-HBc - (n-600)		anti-HBc - (n-8)	
Уровень АТ	anti-HBs <10 мМЕ/мл	anti-HBs >10 мМЕ/мл	anti-HBs <10 мМЕ/мл	anti-HBs >10 мМЕ/мл
Группы	(1)	(2)	(3)	(4)
Абс.ч.	317	283	6	2
%	52,8	47,2	75	25
p	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001; p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001			

Статистические расчеты показывают, что связь между наличием и отсутствием anti-HBc и уровнями гуморального иммунитета (anti-HBs <10 мМЕ/мл и anti-HBs >10 мМЕ/мл) для привитых лиц является статистически значимой, но не слишком тесной. Коэффициент взаимной сопряженности Пирсона составляет 0,18; Чупрова 0,26 (p <0,001). Для непривитых такой связи не обнаруживается (коэффициент взаимной сопряженности Пирсона равен 0,20, Чупрова 0,31, p=0,206), что может быть связано с малым количеством непривитых.

Анализируя данные Таблиц 16 и 17 вакцинированных и непривитых из группы повышенного риска парентерального заражения можно отметить, что даже при отсутствии гуморального иммунитета (anti-HBs <10 мМЕ/мл) у привитых anti-HBc выявляется в 2,6 раза реже, чем у непривитых той же группы (34,3% и 90,5% и соответственно), (p₁₋₃<0,001).

Таким образом, принимая во внимание коэффициент взаимной сопряженности Пирсона и Чупрова ($p < 0,001$), можно утверждать, что несмотря на отсутствие гуморального иммунитета группа повышенного риска вакцинированных медицинских работников защищена от вероятности стертой, хронической или латентной формы гепатита В более, чем в 2 раза по сравнению с группой непривитых ($p < 0,001$). Учитывая отсутствие разницы в структуре удельного веса anti-HBc в когортах медицинских работников повышенного и пониженного риска парентерального заражения, можно данное утверждение интерполировать на медицинских работников в целом, не зависимо от профессионального фактора.

Далее мы приводим аналогичные данные по группе привитых и непривитых в когорте лиц пониженного риска парентерального инфицирования (Таблица 18), которые подтверждают сказанное выше.

Таблица 18 – Анализ привитых и непривитых лиц из когорты пониженного риска парентерального заражения по наличию антител к ядерному антигену (anti-HBc +) у групп с наличием и отсутствием антител к поверхностному антигену (anti-HBs <10 мМЕ/мл; anti-HBs >10 мМЕ/мл) [218]

	Привитые лица из когорты с отсутствием риска (n -657)		Непривитые лица из когорты с отсутствием риска (n- 19)	
	anti-HBc + (n-225)		anti-HBc + (n-15)	
Уровень АТ	anti-HBs <10 мМЕ/мл	anti-HBs >10 мМЕ/мл	anti-HBs <10 мМЕ/мл	anti-HBs >10 мМЕ/мл
Группы	(1)	(2)	(3)	(4)
Абс.ч.	68	157	13	2
%	30,2	69,8	86,7	13,3
p	p ₁₋₂ <0,001; p ₁₋₃ <0,001;		p ₂₋₄ <0,001; p ₃₋₄ <0,001	

Как следует из Таблицы 18 в группе пониженного риска парентерального заражения прослеживается та же тенденция, что и в группе повышенного риска, а именно: в когорте привитых пониженного риска профессионального инфицирования anti-HBc позитивные лица составили 225 человек, из которых 68 или 30,2% показали отсутствие поствакцинального иммунитета (anti-HBs <10

мМЕ/мл) и 157 или 69,8% человек с наличием протективного уровня антител к поверхностному антигену (anti-HBs >10 мМЕ/мл). В группе непривитых из 15 человек anti-HBc позитивных лиц у 13 или 86,7% отсутствовали протективные титры (anti-HBs <10 мМЕ/мл) и у 2 (13,3%) anti-HBs >10 мМЕ/мл. Исходя из данных собственного исследования, можно отметить, что у непривитых из группы пониженного риска парентерального заражения при отсутствии гуморального иммунитета anti-HBc выявляется в 2,9 раза чаще, чем у вакцинированных той же группы (86,7% и 30,2% соответственно), ($p_{1-3} < 0,001$). Следовательно, несмотря на отсутствие поствакцинального иммунитета, вакцинированная группа пониженного риска профессионального парентерального заражения, вероятно, имеющая другие пути инфицирования (половой и искусственный) защищена от вероятности заболевания стертой, хронической или латентной формы гепатита В более чем в 2,9 раза по сравнению с группой неиммунизированных ($p < 0,001$).

Таким образом, в результате наших исследований мы не выявили достоверной разницы по обнаружению anti-HBc в группах медицинских работников повышенного и пониженного риска профессионального парентерального инфицирования.

ГЛАВА 5. РАСПРОСТРАНЕНИЕ МАРКЕРОВ МОНОИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С И КОИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ С И В СРЕДИ ПЕРСОНАЛА МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ, УЧАСТВУЮЩИХ В ИССЛЕДОВАНИИ

5.1. Частота выявления маркеров вируса гепатита С среди работников медицинских организаций, участвующих в исследовании

Анализ результатов предварительных и периодических медицинских осмотров показал значительную вовлеченность медицинских работников в эпидемический процесс, что подтверждается результатами обнаружения маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С (2005–2022 гг.) среди указанного контингента.

Для выяснения частоты распространения ГС-инфекции у всех обследованных проведено определение антител к ГС методом ИФА. При положительном результате анализа, anti-HCV-core позитивные образцы исследовали на наличие антител к структурным и неструктурным белкам ВГС, с отдельным определением anti-HCV-core, анти-NS. При исследовании 1643 проб, было выявлено 88 образцов позитивных по anti-ВГС. Доля лиц, положительных по anti-HCV-core и анти-NS (n=82), составила 93,2% от числа реактивных по анти-ВГС IgG (n=88). В масштабе всей выборки (n = 1643) доля лиц, у которых выявлены антитела anti-HCV-core и anti- HCV -NS составила 5 %. [147, 207]. Частота выявления маркеров ГС среди работников медицинских организаций представлена в Таблице 19.

Таблица 19 – Частота выявления маркеров ГС среди работников медицинских организаций

Маркеры ГС	Anti-HCV IgG	anti-HCV-core	анти-NS
Частота выявления абс.	88	82	82
%	5,4	5,0	5,0
Число обследованных, n	1643		

5.2. Возрастная структура персонала медицинских организаций с маркерами моноинфекции и сочетанной инфицированности вирусами гепатита С и В

Проведено ранжирование когорты, серопозитивной по маркерам ГС и ГВ по возрастам в соответствии с классификацией ВОЗ (молодой возраст, средний возраст, преклонный возраст, старческий возраст и долголетие). Возрастная характеристика когорты работников медицинских организаций, содержащей маркеры вируса гепатита С (anti-HCV-core) и гепатита В (anti-HBc) с указанием статистической достоверности различий между возрастными группами представлена в Таблице 20 и наглядно иллюстрирована Рисунком 16 [207].

Таблица 20 – Возрастная структура работников медицинских организаций, содержащей маркеры гепатита С (anti-HCV-core) и гепатита В (anti-HBc) [207]

Маркеры ГС и ГВ	Возраст медицинского персонала				всего	p
	18–44 молодой (1)	45–59 средний (2)	60–74 преклонный (3)	75–90 старческий (4)		
Anti-HCV-core и -NS абс. ч.	38	28	15	1	82	(1,2)=0,071 (1,3)<0,001 (1,4)<0,001
%	46,3	34,2	18,3	1,2	100	(2,3)=0,012 (2,4)<0,001 (3,4)<0,001
Anti-HCV-core и -NS + anti-HBc абс. ч.	9	12	7	0	28	(1,2)=0,342 (1,3)=0,566 (1,4)<0,001 (2,3)=0,104
%	23,7	42,9	46,7		100	(2,4)<0,001 (3,4)=0,003

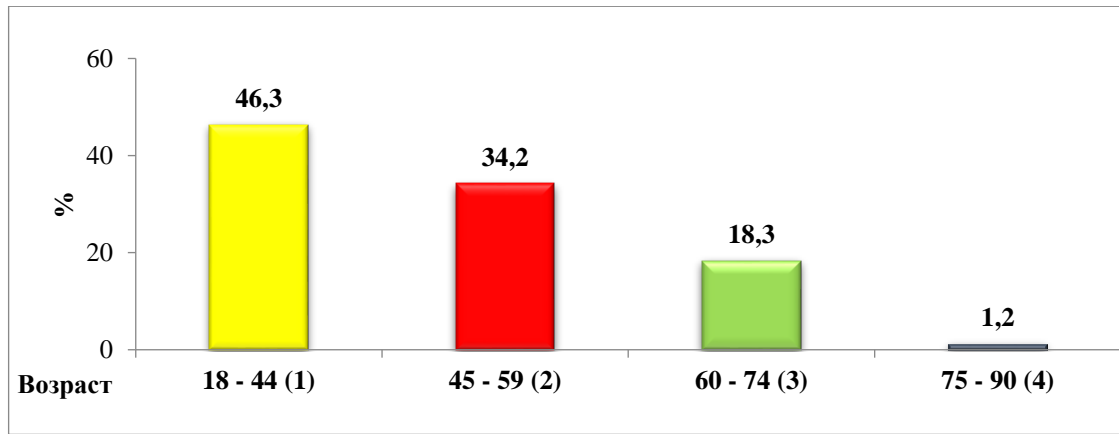


Рисунок 16 – Частота встречаемости моно–anti-HCV-core позитивных лиц в зависимости от возраста

Как следует из Таблицы 20 и Рисунка 16, лидирующее место в возрастной структуре инфицированных ГС занимает молодой возраст (46,3%), второе место – средний возраст (34,2%), далее – преклонный (18,3%) и старческий (1,2%) [207].

Если анализировать сочетанное выявление антител как к ГВ и ГС (ГС+ГВ) (Рисунок 17), то лидирующее место принадлежит преклонному возрасту (46,7%), затем среднему (42,9%), завершает числовой ряд молодой возраст (23,7%). Это означает, что сочетанным маркерам инфицирования более подвержены лица преклонного и среднего возраста ($p=0,012$) [207].

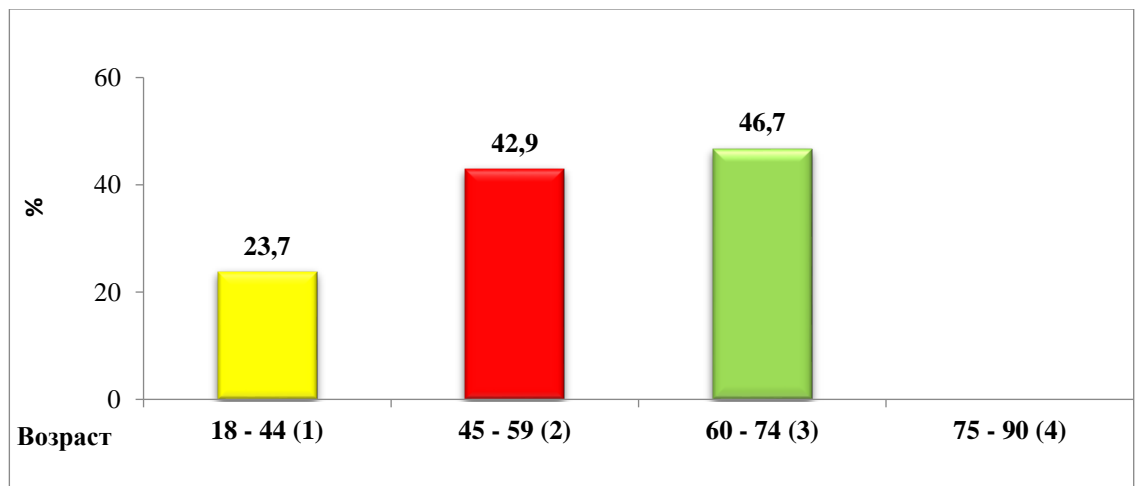


Рисунок 17 – Частота встречаемости anti-HCV-core + anti-HBc позитивных лиц в зависимости от возраста

5.3. Структура профессиональных категорий персонала медицинских организаций с маркерами моноинфекции вирусного гепатита С и сочетанной инфекцией гепатита С и В

При анализе профессиональных категорий работников медицинских организаций, у которых были обнаружены антитела к ядерному антигену гепатита С можно отметить, что основная доля в структуре принадлежит средним медицинским работникам – 45,1%, врачи и младший медицинский персонал составляют по 25,6% и завершает числовой ряд прочий персонал - 3,7%. Данные представлены в Таблице 21 [218].

Таблица 21 – Профессиональные категории персонала медицинских организаций в зависимости от выявления маркеров к ядерному антигену ГС (anti-HCV-core) и к ядерному антигену ГВ (anti-HBc) [207]

Маркеры ГС и ГВ	Категории медицинского персонала					P
	врачи (1)	средний медицинский персонал (2)	младший медицинский персонал (3)	прочие (4)	всего	
anti-HCV-core и -NS абс.ч.	21	37	21	3	82	(1,2)=0,005 (1,3)=0,999
%	25,6	45,1	25,6	3,7%	100	(1,4)<0,001 (2,3)=0,005 (2,4)<0,001 (3,4)<0,001
anti-HCV-core и -NS+ anti-HBc абс.ч.	8	7	10	3	28	(1,2)=0,226 (1,3)=0,592
%	28,6	25,0	35,7	10,7	100	(1,4)=0,058 (2,3)=0,313 (2,4)=0,108 (3,4)=0,015

Структура моно- и сочетанных anti-HCV позитивных лиц по категориям медицинских работников представлена на Рисунках 18 и 19.



Рисунок 18 – Структура моно- anti-HCV-core позитивных лиц по категориям медицинских работников



Рисунок 19 – Структура anti-HCV-core и anti-HBc позитивных лиц по категориям медицинских работников

Анализируя данные Таблицы 21 и Рисунков 18 и 19, можно отметить, что в структуре сочетанных форм разница между профессиональными категориями не столь очевидна ($p=0,592$; $p=0,313$). Вместе с тем удельный вес младшего персонала и врачей в данной когорте наибольший. Различия в структуре маркеров гепатитов С и В между долями врачей и среднего медперсонала, а также младшего медперсонала статистически незначимы ($p=0,07$ и $p=0,53$ соответственно), различия между удельным весом среднего и младшего медицинского персонала статистически достоверны ($p=0,013$).

5.4. Эпидемиологическое расследование случаев заболеваний парентеральными гепатитами С и В среди сотрудников изучаемых медицинских коллективов

С учетом государственной политики о необходимости учета всех форм хронических гепатитов В и С и их сочетанных форм мы провели эпидемиологическое наблюдение за частотой выявления сочетанных маркеров инфицирования ГВ и ГС в исследуемых коллективах, для чего провели

эпидемиологический анализ результатов позитивных тестов anti-НВс и anti-ВГС-core.

Из всей исследуемой выборки 82 сотрудника показали подтвержденные маркеры к ГС (anti-HCV-core), которые появляются через 3 месяца после инфицирования и свидетельствуют о хронической форме инфекции (острый ГС редко диагностируется, т.к. часто проходит бессимптомно или под маской другого заболевания) [223]. Таким образом удельный вес лиц с anti-HCV-core к общей выборке коллективов медицинских организаций, участвующих в исследовании (1643 человека), составил 5%. При этом удельный вес средних медицинских работников был наибольшим (Рисунок 13) – 45,1%, ($p < 0,001$). А вот доли врачей и младшего медицинского персонала составили примерно по 25% от всей структуры. Разница между ними практически отсутствует ($p = 0,999$), что можно объяснить особенностями действия фактора ГС в профессиональной среде, а именно: более частые контакты с кровью пациентов приходится именно на средний медицинский персонал [207].

Из 82 сотрудников с положительными подтверждающими тестами к ГС у 28 (34,1%) выявлялись anti-НВс, что указывало на то, что более трети сотрудников, имели показатели сочетанной инфекции хронического гепатита С и хронического гепатита В. Их доля в общей исследуемой выборке (1 643) составила 1,7%. В структуре лиц, у которых одновременно выявлены маркеры инфицирования как ГВ, так и ГС (Рисунок 19), можно отметить лидирующее положение младшего персонала (35,7%), за ним практически в идентичных долях следуют врачи (28,6%) и средний медицинский персонал (25,0%), прочий персонал завершает числовой ряд (10,7%). Младший персонал представлен санитарками, привитыми против ГВ. Средний возраст данной когорты 52 года $\pm 12,44$ года (медианный возраст 51 год, квартили [55, 71, 34]). Обращает на себя внимание тот факт, что 9 из 10 лиц в данной когорте, это санитарки, которые работают в одном медицинском учреждении, а именно: КаспЦГБ, что наводит на предположение о неудовлетворительных и небезопасных условиях труда в подразделениях этой организации. Данное предположение требует проведения контрольно-надзорных мероприятий, в

частности по обращению с медицинскими отходами, которые для этой категории медицинских работников представляют наиболее реальную угрозу заражения парентеральными гепатитами. О том, что это истинный, а не ложный уровень инфицированности среди санитарок, связанный с тем, что численность сотрудников в данном учреждении является наибольшей по сравнению с другими двумя медицинскими организациями, свидетельствует тот факт, что из 192 санитарок КаспЦГБ удельный вес инфицированных сочетанной формой составил 4,7%, тогда как в травмцентре - 1,6% (1 из 63 санитарок), а в ЦРБ из 52 не заболела ни одна санитарка [207].

Из категории врачей 8 человек одновременно имели антитела к ГВ и ГС, 7 из них имели данные о завершённом курсе вакцинации против ГВ в течение временного промежутка от 5 до 16 лет. Только двое из них обладали протективными уровнями anti-HBs ($>10\text{мМЕ/мл}$), четверо из них относятся к группам повышенного риска заражения парентеральными гепатитами (врач-лаборант, врач-травматолог, врач-гинеколог, врач-инфекционист). Средний возраст данной профессиональной когорты 50 лет $\pm 10,58$ (медианный возраст 54 года, квартили [43, 72, 34]). Из 8 человек 5 врачей – работники одной медицинской организации – КаспЦГБ (показатель 1,7%), трое из травмцентра (5,9%), в ЦРБ сочетанных форм не отмечено [207].

Средний медицинский персонал с сочетанной патологией в количестве 7 человек, которые относятся к категории повышенного профессионального риска заражения парентеральными гепатитами, представлен специальностями: медицинская сестра, из них 6 были привиты против ГВ в течение 13-16 лет, 5 имели протективные уровни anti-HBs ($>10\text{мМЕ/мл}$). Средний возраст 44 года $\pm 8,55$ (медианный возраст 45 лет, квартили [40, 34, 63, 7]). Четверо из семи медицинских сестер - работники одной медицинской организации, а именно КаспЦГБ [207].

Прочий персонал в количестве 3 человек имел одновременно антитела к ГС и ГВ, из них двух лиц можно отнести к группе повышенного риска парентерального инфицирования (биолог и уборщик служебных помещений). Все были привиты

против ГВ от 13 до 16 лет, у двоих уровни anti-HBs >10мМЕ/мл. Средний возраст 50 лет ±10,58 (медианный возраст 46 лет, квартили [51, 71]) [207].

При эпидемиологическом расследовании случаев серопозитивных случаев парентеральных гепатитов установлено, что все медицинские работники имели в анамнезе аварийные ситуации. Работа осуществлялась в условиях дефицита медицинских кадров (особенно со стороны средних медицинских работников), чем объясняются высокие уровни нагрузки и интенсивности труда на каждого работающего. Можно предположить, что инфицированию способствовали значительный резервуар инфекции среди населения, а также погрешности в соблюдении противоэпидемических и профилактических мероприятий, предполагающих, как экстренные меры при травматизме острыми предметами, так и достаточность средств индивидуальной защиты (перчатки, щитки, спиртовые кожные антисептики, дозаторы) [207].

Таким образом, анализ инфицированности работников медицинских организаций по профессиональным группам, профилю отделений помогают выдти на факторы риска инфицирования и проводить контрольные мероприятия по выявлению нарушений противоэпидемического режима по месту предполагаемого заражения с целью не допустить аналогичные нарушения в дальнейшем.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медицинские работники в процессе трудовой деятельности подвергаются комплексному воздействию вредных производственных факторов, самым массовым из которых является биологический [224]. В настоящее время парентеральные вирусные гепатиты относятся к одним из основных профессиональных заболеваний среди медицинского персонала. Так, по данным ВОЗ, в мире ежегодно ГВ инфицируются около 2 млн медицинских работников, ГС – до 0,9 млн медицинских работников [29, 117, 225]. Анализ результатов предварительных и периодических медицинских осмотров изучаемого контингента показал значительную вовлеченность медицинских работников в эпидемический процесс, что подтверждается результатами обнаружения маркеров инфицирования вирусами гепатита В и С (2005–2022 гг.) среди них.

Обсуждая итоги исследовательской работы по профилактике ГВ и ГС у работников медицинских организаций на территории с активным течением эпидемических процессов можно отметить ряд положений.

У 49% сотрудников медицинских организаций, привитых против вирусного ГВ в разные сроки от 3 мес до 23 лет, уровни антител к поверхностному антигену вируса гепатита В в протективных значениях не обнаружены.

Выявлено, что из 1 597 медицинских работников, ранее прошедших полный курс вакцинации против гепатита В, у почти половины сотрудников (782 человека, или 49%) не удалось выявить anti-HBs в протективных значениях (>10МЕ/мл). Из литературы известно, что у 5-10% вакцинированных лиц не происходит формирования протективного уровня антител, их относят к категории не отвечающих на вакцинацию [226]. Отсутствие антител класса IgG может быть обусловлено различными причинами: индивидуальными особенностями, наличием физиологической иммуносупрессии у лиц преклонного и старческого возраста (65+) [227, 228, 229]. Кроме того, предполагается, что на развитие иммунного ответа при вакцинации определенное влияние оказывают генетические

особенности организма хозяина. Одну из ведущих ролей в генетическом контроле иммунного ответа в норме и при патологии играет система HLA (Человеческие лейкоцитарные антигены (HLA)) или система тканевой совместимости человека – группа антигенов гистосовместимости. Главный комплекс гистосовместимости (MHC) у людей представлен более чем 150 антигенами. Генотип HLA класса II является существенным фактором, определяющим развитие иммунного ответа на HBsAg, при этом контроль интенсивности и направленности иммунного ответа на вакцину ассоциируется не с отдельными аллелями, а с комплексом генов [230, 231]. Yanny B с соавторами по результатам исследования особенностей развития иммунного ответа у лиц, слабо отвечающих на вакцинацию против гепатита В, сделали выводы о том, что причиной слабого ответа (или его отсутствия) на рекомбинантную вакцину против вируса является многофакторной проблемой, включая отсутствие адекватного Th1- и Th2-иммунного ответа [232]. Снижению выраженности иммунного ответа при вакцинации способствуют такие факторы, как генетический фон, ожирение, возраст, курение, наличие почечной недостаточности и др. [233, 234, 235, 236].

Слишком большой процент серо-негативных лиц среди привитых (49%) может свидетельствовать либо о недостоверности сведений об иммунизации, либо о некачественном вакцинном материале, которым проводилась вакцинация в связи с возможными нарушениями температурного режима транспортировки и хранения [237], чего нельзя не учитывать при организации этой работы в медицинских учреждениях. В любом случае, если имеются сомнения на этот счет, подтверждаемые нашими исследованиями, введение внутреннего аудита иммунизации медицинских работников и условий хранения вакцины в медицинских организациях представляется нам уместной рекомендацией [238]. В рамках внутреннего аудита для подтверждения эффективности вакцинации, в том числе контроля ее достоверности можно рекомендовать проводить выборочный скрининг через 2 месяца после введения последней дозы при первичной вакцинации против ГВ в соответствии с п. 762 СанПиН 3.3686-21, в котором сказано, что «показателем эффективности вакцинации является обнаружение анти-

HBs в сыворотке крови в концентрации более 10 мМЕ/мл через 1-2 месяца после введения последней дозы первичной серии вакцинации против ГВ» [237]. То есть мониторинг уровня поствакцинальных антител является одним из важнейших методов оценки формирования истинной иммунной прослойки среди медицинских работников.

Пути преодоления отсутствия протективных значений anti-HBs у части работников медицинских организаций.

Для преодоления отсутствия протективных значений anti-HBs при вакцинации против ГВ рассматривается несколько подходов. Показано, что увеличение дозы и кратности введения вакцин позволяет добиться повышения уровня защиты вакцинированных лиц. Медицинским работникам, как лицам, находящимся в зоне риска, заражением ГВ для сохранения иммунитета к вирусу гепатита В, необходима повторная ревакцинация – раз в пять лет, как считает Объединенный комитет по вакцинации и иммунизации [239]. Тем не менее исследование уровня даже после очередного бустера дозы является важным показателем в оценке формирования специфических антител в протективных значениях [240].

Применение адъювантов также является одним из способов повышения эффективности вакцинации для лиц, не выработавших поствакцинальный иммунитет и иммунокомпromетированных лиц. Для стимуляции вакцинального процесса в качестве адъювантов используют различные соединения, различающиеся по происхождению и механизму действия [241, 242, 243, 244, 245, 246, 247]. Однако такой метод целесообразно применять в отношении лиц, имеющих хронические заболевания, которые сопровождаются различными дефектами в иммунной системе. Временную активацию поствакцинального иммунного ответа, заключающуюся в достижении продукции необходимого уровня специфических антител, также можно достичь путем применения одного из иммуностимулирующих препаратов [41, 248].

Учитывая изложенное, для преодоления отсутствия сероконверсии на введение вакцинного препарата, можно предложить несколько направлений:

разработка индивидуальной схемы вакцинации с увеличением дозы и кратности введения вакцины; применение современных вакцин с более совершенным адьювантным компонентом; применение иммуотропных препаратов, введение внутреннего аудита за достоверностью данных вакцинации и условий хранения вакцинного препарата.

Отсутствие зависимости серонегативной реакции на введение вакцины от длительности сроков, прошедших от начала иммунизации, возраста и гендерного состава вакцинированных.

Проведенные исследования иммунного ответа медицинских работников на первичный комплекс вакцинации против ГВ показали отсутствие зависимости серонегативной реакции на введение вакцины от длительности сроков, прошедших от иммунизации от 3 мес. до 23 лет. Доля лиц с отсутствием протективных уровней anti-HBs в сыворотке крови практически одинакова у лиц, иммунизированных в пределах от 3 мес. до 5 лет, от 6 до 15 и от 16 до 23 лет (58,1%; 50,8%; 50,6% соответственно). Возраст также не оказывает значимого влияния на частоту иммуноконверсии. Мониторирование уровня поствакцинального иммунитета к вирусу гепатита В позволяет выявить группу лиц с отсутствием иммуноконверсии после иммунизации независимо от сроков проведения первичного вакцинального комплекса и возраста работника и решить вопрос о дополнительной вакцинации.

Иммунизация против гепатита В снижает частоту хронических, в том числе латентных форм гепатита В независимо от наличия или отсутствия протективных значений anti-HBs.

Следует отметить, что медицинским работникам перед вакцинацией против ГВ не проводились исследования на наличие anti-HBc, который, по мнению многих исследователей, считается надежным серологическим маркером ГВ и рекомендуется в качестве «эпидемиологического» при проведении скрининга на наличие в прошлом контакта организма с этим вирусом [8, 91]. Анализируя полученные данные, можно отметить, что среди медицинских работников, вакцинированных против ГВ, доля лиц с anti-HBc была в 2 раза меньше по сравнению с непривитыми, что свидетельствует о раннее перенесенном ГВ

возможно в субклинической (безжелтушной) или латентной форме. Считается, что изолированный anti-HBc может представлять собой признак хронической инфекции, при которой HBsAg не обнаруживается серологически [41, 222, 249, 250].

Обратная картина отмечается в случае отсутствия антител anti-HBc: у медицинских работников, вакцинированных против ГВ, она была в 2,7 раза больше, чем у непривитых, что вполне поддается логике результативности вакцинации. Вакцинированные более защищены не только от острой манифестированной формы ГВ, но и от стертой, а также хронической, которая может быть выражена латентной формой гепатита В (ЛГВ), впоследствии в ряде случаев приводящей к гепатокарциноме и циррозу печени [8, 194, 197, 215, 253, 254]. О значении скрытой или латентной формы ГВ сообщает Raimondo G с соавторами [96, 201]. По мнению исследователей, персистенция геномов вируса ГВ у лиц при отсутствии поверхностного антигена ВГВ (HBsAg) называется скрытой инфекцией ГВ. Определение инфекции, как скрытой или латентной может быть связано в некоторых случаях с мутантными вариантами вируса, при циркуляции которых невозможно выявить HBsAg, но чаще это связано с сильным подавлением репликации вируса и экспрессии генов. Скрытая инфекция ГВ имеет глобальное распространение утверждают авторы [255]. Об инфицировании вирусом ГВ вакцинированных лиц сообщают Gerlich V.H с соавторами. Исследователи утверждают, что большинство здоровых, anti-HBc-положительных людей, имеют ДНК ВГВ в печени, которая может начать репликацию вирусов при тяжелой иммуносупрессии [41, 147].

Не выявлено взаимосвязи между частотой обнаружения маркера anti-HBc и уровнями поствакцинальных антител к ГВ.

Сравнительный анализ когорты вакцинированных против ГВ медицинских работников, без предварительного определения на маркеры ГВ, и когорты непривитых по наличию anti-HBc в крови показал, что 76% непривитых и 23,8% привитых встречались с вирусом гепатита или перенесли гепатит В в безжелтушной форме (поскольку никто не обращался за медицинской помощью). Таким образом,

иммунизация снизила возможность заболевания, в частности, ЛГВ среди вакцинированных – в 3,2 раза несмотря на то, что 49% вакцинированных против ГВ медицинских работников утратили поствакцинальные антитела и не имели протективного уровня гуморального иммунитета ($\text{anti-HBs} < 10$ мМЕ/мл), здесь нельзя исключить роль клеточного иммунитета, который сохраняется на более длительный срок, чем гуморальный [223, 256]. Доказательством данного положения послужили результаты обнаружения антител к ядерному антигену вируса (anti-HBc) у медицинских работников, имевших первичный курс вакцинации против вирусного ГВ. Так, отсутствие антитела к ядерному антигену вируса отмечалось в 2,7 раза чаще в когорте вакцинированных по сравнению с непривитыми, что свидетельствует о том, что вакцинированные более защищены не только от острой манифестированной формы ГВ, но и от стертой (безжелтушной) формы и, в ряде случаев, от ЛГВ, не зависимо от наличия или отсутствия протективных уровней иммунитета ($\text{anti-HBs} < 10$ мМЕ/мл или $\text{anti-HBs} > 10$ мМЕ/мл) [41].

Вместе с тем прослеживаются взаимосвязи между самой низкой частотой выявления маркера anti-HBc и ближайших сроков (3 мес. – 5 лет) после вакцинации против вирусного ГВ медицинских работников. При этом как при отсутствии защитных значений anti-HBs к ГВ, так и при наличии протективных уровней anti-HBs , в данной группе (вакцинированные в первые 5 лет) регистрируется наименьшее число (5,4% и 3,4%) лиц с anti-HBc , что косвенно свидетельствует о роли вакцинации в профилактике инфицирования вирусом в ближайшие 5 лет [41]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для медицинских работников введение бустерной дозы по истечению 5 лет после проведения первичной вакцинации является научно обоснованным мероприятием.

В зарубежной литературе в нескольких метанализах мы нашли сведения о комплексных исследованиях, посвященных изучению распределения anti-HBc в зависимости от пола, возраста, состояния напряженности иммунитета к ГВ. В исследованиях Mabunda N, Vieira L, Mueller A, Stoetter L, Kitamura K, Fukano K и др., на основании выявленных маркеров к ГВ, в том числе anti-HBc ,

анализировались в основном знания медицинских работников о вакцинации и сведения по обучению и убеждению работников медицинских организаций в необходимости иммунизации [41, 207, 257, 258].

Риски инфицирования вирусами ГВ и ГС в зависимости от профессиональных категорий медицинских работников

Можно отметить, что структура профессиональных категорий в выборке серопозитивных субъектов по anti-НВс в большей мере отражает влияние вредного биологического фактора, с которым сталкиваются медицинские работники в ходе трудовой деятельности. Риск инфицирования в когорте среднего персонала (50,6%) объясняется более частым и длительным, по сравнению с врачами и младшим медицинским персоналом, контактом с кровью пациентов [259].

На основании собственных исследований, можно отметить, что частота выявления антител к ядерному антигену ГВ является показателем распространенности ГВ, в нашем случае, в профессиональной среде и зависит от возрастных и профессиональных категорий работников медицинских организаций и не зависит от гендерного распределения. Чаше всего anti-НВс выявляется среди среднего медицинского персонала (50,6%). Риск инфицирования в данной профессиональной категории объясняется более частым и длительным, по сравнению с врачами и младшим медицинским персоналом, контактом с кровью пациентов [80, 85, 260].

Возрастная категория anti-НВс позитивных лиц представлена в большей степени субъектами среднего возраста (45–59 лет). На основании изложенного, возможно рекомендовать для медицинских работников среднего и преклонного возраста обязательное исследование на anti-НВс перед повторной иммунизацией. В случае получения серопозитивных результатов их исключают из потенциальных доноров (как возможных источников инфекции) и обеспечивают дальнейшее углубленное обследование и наблюдение для своевременного оказания им необходимой медицинской помощи, а также корректировки объема иммунизации против ГВ в данной профессиональной среде.

Нам не удалось выявить различия в удельном весе anti-HBc позитивных и anti-HBc негативных лиц в когортах медицинских работников повышенного и пониженного риска парентерального инфицирования ГВ. Это можно объяснить следующими обстоятельствами: более 97% сотрудников как в той, так и в другой группе были иммунизированы против ГВ; поступающие на стационарное лечение пациенты обследуются на маркеры ГВ; повсеместно применяются меры неспецифической профилактики профессионального парентерального заражения в соответствии с действующими санитарными правилами, а именно: обеспечение персонала средствами индивидуальной защиты (перчатки, в том числе двойные, с индикатором нарушения целостности, с высокой манжетой, из эластомеров, кольчужные и пр., щитки, очки, маски), повсеместно в медицинских организациях проводится профилактическая дезинфекция, направленная на предотвращение распространения возбудителей любых инфекций, в том числе вирусных гепатитов В и С, в случае возможного попадания в отделение источника таких инфекций. Исследователи из Татарстана, отмечают, что случаи заболеваний медицинских работников вирусными гепатитами (В, С, В+С, В+D) связаны с профессиональным фактором, в Татарстане они составляют 16,7% в общей структуре заболеваемости этими инфекциями. При этом сохраняется риск инфицирования вирусным гепатитом у медицинских работников любого уровня образования и статуса, в том числе у студентов медицинских вузов во время производственной практики, помощи на волонтерской основе [55, 56, 261, 262]. Степень риска парентерального профессионального инфицирования зависит от профессиональных категорий работников медицинских организаций (врачи, средний медицинский персонал, младший медицинский и другой персонал). Так, чаще всего парентеральные манипуляции проводит средний медицинский персонал, реже врачи. Младший медицинский и прочий персонал можно отнести к группе низкого риска профессионального инфицирования. В этих категориях, вероятно, действуют другие пути передачи инфекции: половой, искусственный.

Возраст как в когорте повышенного, так и пониженного риска у групп anti-HBc позитивных лиц относится к категории «средний возраст», тогда, как в

группах anti-HBc негативных лиц в обеих когортах возраст ближе к категории «молодой возраст». Как в группе работников медицинских организаций с повышенным риском парентерального инфицирования, связанного с профессиональным вредным биологическим фактором заражения ГВ, так и в группе пониженного риска такого заражения, действуют одни и те же закономерности эпидемического процесса ГВ, а именно: специфический метод профилактики ГВ (иммунизация против ГВ) защищает от возможности заболевания не только острой, но и стертой, хронической или латентной формой ГВ. Была установлена статистически достоверная корреляция между уровнем поствакцинального иммунитета против ГВ у привитых и наличием маркера IgG к ядерному антигену. У вакцинированных он обнаруживается более чем в 2 раза реже, чем у непривитых. У непривитых риск получения указанных форм ГВ выше как в группах повышенного, так и пониженного риска парентерального заражения в 2,6–2,9 раза соответственно, что полностью подтверждает роль иммунизации в профилактике всех форм ГВ.

Выявленные показатели эпидемического процесса ХГС и сочетанных нозологических форм ХГВ и ХГС в исследуемых коллективах.

При исследовании лиц на маркеры инфицирования к вирусу гепатита С мы выявили 82 человека с лабораторно подтвержденными тестами на ГС (anti-HCV-core и anti-HCV-NS) по отношению к общей выборке коллективов медицинских организаций, участвующих в исследовании (1643 человека), что составило 5%. Эти данные свидетельствуют о возможности наличия у этих лиц хронического гепатита С, что может быть подтверждено молекулярными исследованиями для выявления РНК ВГС [263]. Полученные результаты мало отличаются от результатов исследований других авторов – 6,5% [264, 265]. При эпидемиологическом обследовании условий труда медицинских работников, показавших подтверждающие тесты к ГС, было установлено, что все они имели в анамнезе аварийные ситуации. Работа осуществлялась в условиях дефицита медицинских кадров (особенно со стороны средних медицинских работников), чем объясняются высокие уровни нагрузки и интенсивности труда на каждого работающего. Можно

предположить, что инфицированию способствовали значительный резервуар инфекции среди населения, а также погрешности в соблюдении противоэпидемических и профилактических мероприятий [53, 71, 72], предполагающих, как экстренные меры при травматизме острыми предметами, так и достаточность средств индивидуальной защиты (перчатки, щитки, спиртовые кожные антисептики, дозаторы). По данным Chikwendu A. с соавторами, которые изучали соблюдение противоэпидемического режима по профилактике парентеральных гепатитов медицинскими работниками, лишь 29,3% медработников сбрасывали использованные иглы в специальные контейнеры, 53,5% надевали защитные колпачки на иглы после использования, 21,4% практиковали повторное использование игл, 36,9 % не соблюдали регулярную гигиену рук, а полный курс вакцинации против ГВ завершили только 53,4% [207, 265].

Большой удельный вес в структуре инфицированных ХГС составили лица молодого возраста (до 44 лет), тогда как сочетанным формам ХГВ (лица с положительным anti-HBc) + ХГС более подвержены лица преклонного и среднего возраста. В структуре профессиональных категорий, страдающих ХГС, основная доля принадлежит среднему медицинскому персоналу – 45,1%; среди лиц, у которых одновременно выявлены анти-ВГС и анти-HBc, лидирующее положение занял младший персонал (санитарки) – 35,7%.

Проводимый анализ позволяет выявлять сотрудников и организации по месту предполагаемого заражения, определять пути и факторы риска передачи инфекции, например, учитывая контингент инфицированных (младший медицинский персонал – санитарки), выявлять нарушения противоэпидемического режима при обращении с медицинскими отходами, принимать меры к устранению факторов риска, приводящих к повышению рисков инфицирования, и тем самым обеспечивать биобезопасность условий труда медицинского персонала.

Распространенность коинфекции ГС/ГВ среди работников здравоохранения в мире, по разным оценкам, колеблется от 2% до 10% и выше [265], что подтверждается нашими исследованиями и представляет собой тревожный факт.

По этой причине, при обследовании лиц на маркеры парентеральных вирусных гепатитов целесообразно проводить обследование на наличие anti-HBc и anti-HCV-core, что сделает возможным выявлять не только лиц, страдающих моноинфекциями ХГВ и ХГС, но и сочетанными формами, что в свою очередь позволит выявлять контингенты для дальнейшего углубленного клинического исследования с целью уточнения диагноза и оказания адекватной медицинской помощи соответствующим лицам [207, 266].

Проводимый анализ указанных серологических тестов помимо эпидемиологического наблюдения за контингентами повышенного риска инфицирования парентеральными вирусными гепатитами, позволит выявлять медицинские организации, послужившие местом предполагаемого заражения, определять пути и факторы передачи инфекции, принимать целенаправленные меры к устранению нарушений противоэпидемического режима, приводящего к повышению рисков инфицирования, то есть совершенствовать эпидемиологический надзор за распространением хронических вирусных инфекций, усиливать контроль за выполнением профилактических мероприятий и тем самым повышать биобезопасность условий труда медицинского персонала.

ВЫВОДЫ

1. Показатель инфицированности ГВ и ГС медицинских работников с 2013 по 2022 г.г. практически не отличался от общего показателя инфицированности совокупного населения: 326,2‰ и 328,6‰ соответственно. В этиологической структуре преобладал гепатит В – 69,4%, из них у 5,8% обнаружена коинфекция (ГВ+ГС), доля ГС составила 30,6%. Только 6,7% медицинских работников перенесли острую манифестную желтушную форму ГВ. У большинства наблюдаемых медработников заболевание было выявлено только на стадии хронического гепатита.

2. Проведенные исследования anti-HBs после завершения первичной вакцинации против ГВ показали, что 48,9% от числа вакцинированных не имеют протективного уровня антител не зависимо от сроков вакцинации. (коэффициент корреляции между сроками после проведения последней дозы вакцины и удельным весом лиц с отсутствием протективного уровня иммунитета равен 0,403 ($p=0,051$). Доля лиц с отсутствием защитных уровней anti-HBs практически одинакова у сотрудников, иммунизированных в пределах от 3 мес. до 5 лет, от 6 до 15 и от 16 до 23 лет и составляет 58,1%, 50,8% и 50,6% соответственно. Вместе с тем доля сотрудников с высокими уровнями гуморального иммунитета (anti-HBs >100 мМЕ/мл) в первые 5 лет после вакцинации значительно выше (33,8%), чем доли лиц с завершённой вакцинацией от 16 до 23 лет (25,8% и 24,1% соответственно) Различия по возрасту были незначимыми (46 и 47 лет соответственно) ($p>0,05$).

3. Из исследуемой выборки (n-1643) медицинских работников 36,6% (95%ДИ:34,4-39,0) имели anti-HBc в сыворотке крови. У медицинских работников, имевших первичный курс вакцинации против ГВ, антитела к ядерному антигену вируса выявлялись в 2,1 раза реже, чем среди непривитых, что составило 35,4% (95%ДИ: 33,21-37,91) ($p < 0,001$, ($\chi^2=270,8$, $df=1$, $RR=1,82$ (95%ДИ 1,69-1,96), а в когорте непривитых -76,1% (95% ДИ: 67,01- 92,95), что указывает на значение вакцинации в профилактике ГВ даже при отсутствии защитных уровней антител.

4. Прослеживается взаимосвязь между самой низкой частотой выявления маркера anti-HBc и ближайших 5 лет после вакцинации против ГВ медицинских работников вне зависимости от уровня anti-HBs: как при отсутствии защитных значений, так и при наличии протективных уровней anti-HBs, регистрируется наименьший удельный вес лиц с anti-HBc (5,4% и 3,4%) по сравнению с вакцинированными в течение 6-15 лет и 16-23 лет (62,4% и 62,9% соответственно), что косвенно свидетельствует о большем значении вакцинации в профилактике ГВ в течении первых 5 лет после вакцинации.

5. Частота выявления anti-HBc зависит от возрастных групп (лица молодого возраста составили 24,0% среднего – 44,6% и преклонного – 50,0% ($p < 0,001$) и профессиональных категорий работников медицинских организаций (врачи – 20,8%, средний – 50,6%, младший – 21,4% и прочий – 7,2% ($p < 0,001$)), и не зависит от гендерного распределения и рисков профессионального инфицирования.

6. Удельный вес лиц с anti-HCV-core к общей выборке исследуемых составил 5% с наибольшей долей – 45,1% у среднего медицинского персонала ($p < 0,001$). Лица молодого возраста (18-44 года) составили наибольшую долю – 46,3% ($p < 0,001$). Сочетанным формам ГВ + ГС более подвержены лица преклонного (46,7%) и среднего (42,9%) возраста ($p = 0,012$). В структуре профессиональных категорий, лидирующее положение занимает младший персонал (санитарки) – 35,7% ($p < 0,001$).

7. Проводимый анализ серологических тестов anti-HBc и anti-HCV-core помимо эпидемиологического наблюдения за контингентами повышенного риска инфицирования парентеральными вирусными гепатитами, позволит выявлять места предполагаемого заражения, определять пути и факторы передачи инфекции, принимать целенаправленные меры к устранению нарушений противоэпидемического режима, усиливать контроль за выполнением профилактических мероприятий и тем самым повышать биобезопасность условий труда медицинского персонала, что позволит совершенствовать эпидемиологический надзор за распространением хронических вирусных гепатитов В и С.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С помощью серологических исследований маркеров гепатита В (anti-HBc) и С (anti-HCV-core) (определить группы медицинских работников, подлежащих дальнейшему углубленному обследованию (ДНК и РНК вирусов, АЛТ и пр.) для уточнения диагноза и получения необходимой медицинской помощи в случае постановки диагноза, а также выявления истинной серологической прослойки.

1. Рекомендовать в качестве обязательного рутинного обследования работников медицинских организаций и студентов медицинских вузов и колледжей проводить скрининг крови на суммарный anti-HBc, в том числе и перед иммунизацией против ГВ с возможным проведением дополнительных углубленных исследований серопозитивных лиц с целью их исключения в качестве источников инфекции и дальнейшего наблюдения за ними для своевременного оказания им необходимой медицинской помощи, в данной профессиональной среде.

2. Внести в перечень предварительных и периодических осмотров работников медицинских организаций обследование сотрудников на anti-HCV-core с определением коэффициента позитивности (КП), что сделает возможным выявление хронических форм этой инфекции на ранних стадиях заболевания и проводить более успешное лечение, а также профилактику гепатоцеллюлярной карциномы и цирроза печени.

3. При обследовании лиц на маркеры ГС целесообразно проводить обследование на маркеры anti-HBc, учитывая при этом не только наличие антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (anti-HBs), но и антитела к ядерному антигену вируса гепатита В суммарные (anti-HBc), что позволит выявлять не только лиц с моно инфекцией (ГВ и ГС), но и контингент, страдающий сочетанными формами (ГВ+ГС) для дальнейшего углубленного клинического исследования с целью уточнения диагноза и оказания адекватной медицинской помощи соответствующим лицам.

4. С целью совершенствования санитарно-эпидемиологического надзора за парентеральными вирусными гепатитами В и С среди работников медицинских

организаций и улучшения регистрации этих инфекций перед иммунизацией против гепатита В в алгоритм обследования на вирусные гепатиты ввести комплексное серологическое обследование, предусматривающее наряду с определением HBsAg к ГВ, исследование на маркеры anti-HBc и anti-HCV-core с созданием регистра групп риска для дальнейшего динамического наблюдения и углубленного клинического исследования с целью выявления возможных источников инфекции, наиболее полной регистрации в первую очередь хронических форм ГВ и ГС, уточнения диагноза и оказания адекватной медицинской помощи лицам с хроническими гепатитами В и С и их сочетанными формами для профилактики гепатокарциномы и цирроза печени в будущем.

5. Для осуществления динамического наблюдения за здоровьем медицинских работников в алгоритм проведения периодических медицинских осмотров включить серологический мониторинг результатов тестов anti-HBc и anti-HCV-core (подтверждающих) на основании которого создать регистр по следующим четырем группам:

I – регистр медицинских работников с наличием anti-HBc (Приложение Б);

II – регистр работников медицинских организаций с наличием anti-HCV-core + anti-HCV-NS (Приложение В);

III – регистр работников медицинских организаций с выявленными маркерами сочетанного инфицирования (ГВ+ГС) (Приложение Г);

IV – регистр работников медицинских организаций, нуждающихся во внеплановой ревакцинации против гепатита В в случае отсутствия иммунного ответа на вакцинацию (Приложение Д).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРО – анестезиолого-реанимационные отделения

АТ – антитела

ВВП – валовый внутренний продукт

ВГВ – вирус гепатита В

ВГС – вирус гепатита С

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГВ – гепатит В

ГС – гепатит С

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

ИФА – иммуноферментный анализ

КАСП ЦГБ – «Каспийская центральная городская больница»

КП – коэффициент позитивности

ЛГВ – латентная форма гепатита В

МО – медицинская организация

МР – медицинские работники

ОВГВ – острый вирусный гепатит В

ОВГС – острый вирусный гепатит С

ОГВ – острый гепатит В

ОГС – острый гепатит С

ОРИТ – отделение интенсивной терапии

ПВГ – парентеральные вирусные гепатиты

РД – Республика Дагестан

РНК – рибонуклеиновая кислота

РФ – Российская Федерация

СМИ – средства массовой информации

СМП – среднемноголетние показатели

СМУ – средний многолетний уровень

Травм-центр – «Республиканский центр травматологии и ортопедии им. Н.Ц. Цахаева»

ХВГ – хронические формы вирусных гепатитов

ХВГВ – хронический вирусный гепатит В

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

ЦП – цирроз печени

ЦРБ – «Сергокалинская центральная районная больница»

Anti-HBc – антитела к ядерному белку вируса гепатита В

Anti-HBs – антитела к поверхностному белку вируса гепатита В

Anti-HCV-core – подтверждающие (суммарные) маркеры вируса гепатита С

cccDNA – ковалентно замкнутая кольцевая ДНК

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

MHC – главный комплекс гистосовместимости

NTCP-Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide, или Na⁺-таурохолат
котранспортирующий полипептид

rcDNA – 2-цепочечная спиральная ДНК

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Динамика заболеваемости вирусными гепатитами населения Российской Федерации в 2015–2021 гг. / Ю.В. Михайлова, А.В. Громов, Е.Л. Аверьянова, С.А. Стерликов // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 4. – С. 269-297. – URL: <http://healthproblem.ru/magazines?text=870> (дата обращения: 20.10.2025).
2. Фазылов, В. Х. Пути оптимизации диагностики латентной формы гепатита В у доноров крови / В. Х. Фазылов, Ж. Г. Еремеева, Р. Г. Тураев // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2023. – № 1 (44). – С. 54-60. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/puti-optimizatsii-diaagnostiki-latentnoy-formy-gepatita-v-u-donogov-krovi> (дата обращения: 29.10.2025).
3. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы / А. А. Геттуева, Г. И. Сторожаков, С. В. Лепков [и др.] // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 15-19. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-virusnogo-gepatita-v-i-s-na-techenie-i-prognoz-gepatotsellyulyarnoy-kartsinomy> (дата обращения: 20.10.2025).
4. Hepatocellular carcinoma and polymorphisms in carcinogen metabolizing and DNA repair enzymes in populations with aflatoxin exposure and hepatitis B virus endemicity / G. D. Kirk, S. Turner, Y. Gong [et al.] // Epidemiology and prevention of cancer. Biomarkers. – 2005. – № 14. – P. 373-379. – URL: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0161>.
5. Зайцев, И. А. Оккультная HBV-инфекция // И. А. Зайцев // Актуальная инфектология. – 2018. № 3. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/okkultnaya-hbv-infektsiya> (дата обращения: 09.11.2025).
6. Бацких, С.Н. Роль перенесенного гепатита В в генезе болезней печени и поджелудочной железы: дис. ... доктора мед. наук: 3.1.30. / Бацких Сергей Николаевич; ГБУЗ ГМ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». – Москва, 2022. – 183 с.

7. Туполева, Т. А. Латентная форма инфекции, вызванная вирусом гепатита В / Т. А. Туполева // Гематология и трансфузиология. – 2018. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/latentnaya-forma-infeksii-vyzvannaya-virusom-gepatita-b> (дата обращения: 10.11.2024).
8. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection / G. Raimondo, S. Locarnini, T. Pollicinono [et al.]. // *Journal of Hepatology*. – 2019. – № 71 (2). – P. 397-408. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31004683/> (дата обращения: 02.06.2025).
9. Бацких, С. Н. Гепатит В – знакомый и неизвестный / С. Н. Бацких; – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 160 с. – DOI:10.33029/9704-8427-2-HBV-2024-1-160.
10. Hepatitis C virus / Hepatitis B virus coinfection: Current prospectives / Q. Maqsood, A. Sumrin, M. Iqbal [et al.] // *Antiviral Therapy*. – 2023. – № 28 (4). – DOI: 10.1177/13596535231189643.
11. Konstantinou, D. The spectrum of HBV/HCV coinfection: epidemiology, clinical characteristics, viral interactions and management / D. Konstantinou, M. Deutsch // *Annals of Gastroenterology*. – 2015. – № 28 (2). – P. 221-228. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830779/> (дата обращения: 02.06.2025).
12. Basnayake, S. K. Wide variation in estimates of global prevalence and burden of chronic hepatitis B and C infection cited in published literature / S. K. Basnayake, P. J. Easterbrook // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2016. – № 23 (7). – P. 545-559. – DOI: 10.1111/jvh.12519.
13. Molecular surveillance of HCV mono-infection and HCV-HBV co-infection in symptomatic population at Hyderabad, Pakistan / B. B. Patoli, A. A. Patoli, N. K. Balani [et al.] // *African Health Sciences*. – 2018. – № 18 (3). – P. 531-538.
14. Global prevalence of HCV and/or HBV coinfections among people who inject drugs and female sex workers who live with HIV/AIDS: A systematic review and meta-analysis / R. Rashti, S. M. Alavian, Y. Moradi [et al.] // *Archives of Virology*. – 2020. – № 165. – P. 1947-1958.

15. Syndemic characterization of HCV, HBV, and HIV co-infections in a large population based cohort study / G. McKee, Z. A. Butt, S. Wong [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2018. – № 4-5. – P. 99-108.
16. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: официальный сайт. Государственный доклад Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году» // Роспотребнадзор. – 2024. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171 (дата обращения: 21.12.2024).
17. Карнаева, Н. С. Распространение инфекционной заболеваемости в республике Дагестан за 2022 г. и меры по их снижению / Н. С. Карнаева, Л. У. Улуханова, М. Э. Джабраилова // *Journal of Energy & Environmental Sciences*. – 2023. – № 2-2 (87). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranenie-infektsionnoy-zabolevaemosti-v-respublike-dagestan-za-2022g-i-mery-po-ih-snizheniyu> (дата обращения: 24.02.2025).
18. Российская Федерация. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 785н «Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» // *КонтурНорматив*. 2020. 2 октября. № 60192 – [Электронный ресурс]. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=372076> (дата обращения: 18.02.2025).
19. Persistently high hepatitis C rates in haemodialysis patients in Brazil [a systematic review and meta-analysis] / R. P. Niquini, J. Corrêa da Mota, L. S. Bastos [et al.] // *Scientific Reports*. – 2022. – № 12 (1). – P. 330. – DOI:10.1038/s41598-021-03961-x.
20. Hepatitis B and C viral infections screening in a Tunisian IBD population under immunosuppressive therapies / M. Sabbah, H. Yacoub, N. Bellil [et al.] // *Revista de gastroenterologia del Peru*. – 2020. – № 40 (3). – P. 246-251.
21. Tran, T. T. Hepatitis B in Pregnancy / T. T. Tran // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – № 62. – (Suppl. 4). – P. 314-317. – DOI:10.1093/cid/ciw092.

22. Цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома в исходе хронического гепатита С: случай из практики / В. В. Макашова, Х. Г. Омарова, Ж. Б. Понежева [и др.] // Лечащий врач. – 2023. – № 3 (26). – С. 28-34. – DOI:10.51793/05.2023.26.3.005.
23. Хронический гепатит С в Российской Федерации после начала программы элиминации HCV-инфекции / А. А. Дземова, Р. А. Ганченко, Г. Ф. Трифонова, Е. В. Эсауленко // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – Т. 4. – № 2. – С. 165-170. – DOI.10.25298/2616-5546-2020-4-165-170 (дата обращения: 02.06.2025).
24. World Health Organisation: official website. WHO sounds alarm on viral hepatitis infections claiming 3500 lives each day // World Health Organisation. – 2024. – 9 April. – URL: <https://www.who.int/news/item/09-04-2024-who-sounds-alarm-on-viral-hepatitis-infections-claiming-3500-lives-each-day> (дата обращения: 07.11.2024).
25. Косаговская, И. И. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи / И. И. Косаговская, Е. В. Волчкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 1. – С. 28-39. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mediko-sotsialnye-aspekty-virusnyh-gepatitov-s-parenteralnym-putem-peredachi> (дата обращения: 03.06.2025).
26. Overview of HCV life cycle with a special focus on current and possible future antiviral targets / N. Alazard-Dany, S. Denolly, B. Boson, F. L. Cosset // Viruses. – 2019. – Vol. 11. – № 30. – DOI: 10.3390/v11010030.
27. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study / Polaris Observatory HCV Collaborators // Lancet Gastroenterology and Hepatology. – 2022. – Vol. 7. – № 5. – P. 396-415. – DOI:10.1016/S2468-1253(21)00472-6.
28. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies / M. Jefferies, B. Rauff, H. Rashid [et al.] // World Journal of Clinical Cases. – 2018. – Vol. 6. – № 3. – P. 589-599. – DOI: 10.12998/wjcc.v6.i13.589.
29. Новоселова, А. А. Эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов в лечебно-профилактических/медицинских организациях.

Аналитический обзор / А. А. Новоселова, А. В. Полянина. – Нижний Новгород, 2024. – 59 с.

30. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. Гепатит С. Информационный бюллетень // ВОЗ. – 2023. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (дата обращения: 07.11.2024).

31. Бремя смертности от вирусных гепатитов В и С: методология оценки и показатели в Москве в 2015–2017 гг. / Н. Д. Ющук, О. В. Зайратьянц, О. О. Знойко [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 7 (4/27). – С. 8-14. – DOI: 10.24411/2305-3496-2018-14001.

32. Российская Федерация. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» // КонтурНорматив. – 2014. – 25 апреля. – [Электронный ресурс] – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=379483> (дата обращения: 10.11.2024).

33. Российская Федерация. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ Минздрава России от 6 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» // КонтурНорматив. 2021. 20 декабря. [Электронный ресурс] – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=475217> (дата обращения: 11.12.2024).

34. Иммунологическая эффективность массовой вакцинопрофилактики против гепатита в рамках реализации приоритетного Национального проекта «Здоровье» в отдельных регионах Российской Федерации / Н. И. Шулакова, И. Н. Лыткина, В. Г. Акимкин [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – № 6 (267). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskaya-effektivnost-massovoyu->

vaktsinoprofilaktiki-protiv-gepatita-v-v-ramkah-realizatsii-prioritetnogo-natsionalnogo-1 (дата обращения: 20.10.2025).

35. Эпидемиологические закономерности и современные подходы к вакцинопрофилактике гепатита В / И. В. Шахгильдян, П. А. Хухлович, М. И. Михайлов [и др.] // Гепатология. – 2003. – № 2. – С. 3-10. [Электронный ресурс] – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-epidemiologicheskie-osobennosti-i-sostoyanie-vaktsinoprofilaktiki-gepatita-v-v-rossiyskoy-federatsii/> viewer (дата обращения: 20.10.2025).

36. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: официальный сайт. Государственный доклад Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2024. – 31 мая. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779&ysclid=m5yjkrfapr808853649 (дата обращения: 21.12.2024).

37. Ершова, О. Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции: специальность 14.00.30 «Эпидемиология»: диссертация ... доктора медицинских наук / Ершова Ольга Николаевна; ГУ "Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН". – Москва, 2006. – 268 с.

38. Мирзаева, Р. Каждые новые выявленные случаи вирусного гепатита В и С – это спасенные судьбы / Р. Мирзаева // Дагправда.ру. – 2024. – URL: <https://www.rcibrd.ru/ravganiyat-mirzaeva-rasskazala-o-situaczii-s-zabolevaemostyu-virusnymi-gepatitami-2963/> (дата обращения: 24.02.2025).

39. Правительство Российской Федерации. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 2 ноября 2022 г. № 3306-р «Об утверждении плана мероприятий по борьбе с хроническим вирусным гепатитом С на территории РФ в период до 2030 г.».

40. Эффективность вакцинации против гепатита В у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности коррекции иммунного ответа / М. П. Костинов, Е. Ю. Чикина, Н. А. Кулакова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2015. – № 60 (6). – С. 9-14. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-vaktsinatsii-protiv-gepatita-v-u-bolnyh-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih-i-vozmozhnost-i-korreksii-immunnogo> (дата обращения: 14.12.2024).
41. Частота встречаемости Anti-НВс в группах медицинских работников, непривитых и вакцинированных против гепатита В без предварительного тестирования на маркеры ВГВ / Н. А. Магомедова, М. П. Костинов, И. А. Храпунова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2025. – Т. 15. – № 5. – С. 955–964. – DOI: 10.15789/2220-7619- ТРО-17857.
42. Guidelines for the prevention, care, and treatment of persons with chronic hepatitis B infection // National Center for Biotechnology Information. – Geneva: World Health Organization. – 2015. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225396/> (дата обращения: 20.12.2024).
43. Влияние вакцинации против гепатита В на распространенность гепатита дельта в эндемичном регионе / О. В. Исаева, Л. Ю. Ильченко, Т. В. Кожанова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 36-42. – DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12004.
44. Равганият Мирзаева рассказала о ситуации с заболеваемостью вирусными гепатитами // RCIBRD.RU. – 2022. – 22 августа. – URL: <https://www.rcibrd.ru/ravganiyat-mirzaeva-rasskazala-o-situaczii-s-zabolevaemostyu-virusnymi-gepatitami-2963/> (дата обращения: 24.02.2025).
45. Post-Vaccination and PostInfection Immunity to the Hepatitis B Virus and Circulation of Immune-Escape Variants in the Russian Federation 20 Years after the Start of Mass Vaccination / F. A. Asadi Mobarkhan, V. A. Manuylov, A. A. Karlsen [et al.] // Vaccines. – 2023. – № 11. – P. 430. – URL: <https://doi.org/10.3390/vaccines11020430> (дата обращения: 24.02.2025).
46. Эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам и ВИЧ- инфекциям в Республике Дагестан / С. А. Магомедова, Е. А. Арбулиева, С. Р. Абдуллаева, Х. Д.

Перадзез // Актуальные вопросы клиники и эпидемиологии инфекционных болезней «Шамовские чтения» : сборник материалов XXVI-й Всероссийской научно-практической конференции, Махачкала, 27–28 сентября 2024 года. – Махачкала: Rizo-press, 2024. – С. 26-40.

47. Карнаева, Н. С. Распространение инфекционной заболеваемости в республике Дагестан за 2022 г. и меры по их снижению / Н. С. Карнаева, Л. У. Улуханова, М. Э. Джабраилова // Journal of Energy & Environmental Sciences. – 2023. – № 2-2 (87). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranenie-infektsionnoy-zabolevaemosti-v-respublike-daghestan-za-2022g-i-mery-po-ih-snizheniyu> (дата обращения: 24.02.2025).

48. Меры и методы профилактики инфекционных болезней по Республике Дагестан / Н. С. Карнаева, Л. У. Улуханова, С. Г. Агаева [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – № 9 (147). – URL: <https://research-journal.org/archive/9-147-2024-september/10.60797/IRJ>. 2024.147.78 (дата обращения: 24.02.2025).

49. Prevalence of hepatitis B virus and immunity status among healthcare workers in Beira City, Mozambique / N. Mabunda, L. Vieira, I. Chelene [et al.] // Public Library of Science ONE. – 2022. – № 17. – Art. e0276283. – DOI: 10.1371/journal.pone.0276283.

50. Hebo, H. J. Hepatitis B and C viral infection: Prevalence, knowledge, attitude, practice, and occupational exposure among healthcare workers of Jimma University Medical Center, southwest Ethiopia / H. J. Hebo, D. H. Gameda, K. A. Abdusemed // Scientific World Journal. – 2019. – № 2019. – Art. 9482607. – DOI: 10.1155/2019/9482607.

51. Seroepidemiology of HBV infection among health-care workers in South Sulawesi, Indonesia / T. Wijayadi, R. Sjahril, S. I. Turyadi Ie [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2018. – № 18. – P. 279. – DOI: 10.1186/s12879-018-3190-x.

52. Гепатит В у медицинских работников. Эпидемиологические особенности и методы профилактики / Н. Л. Широнова, Н. П. Додонов, Н. Л. Широнова, Л. Р. Польская // Мир вирусных гепатитов. – 2002. – № 10. – URL:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/gepatit-v-u-meditsinskih-rabotnikov-epidemiologicheskie-osobennosti-i-metody-profilaktiki> (дата обращения: 18.12.2024).
53. Филатов, Н. Н. Основные факторы профессионального заражения медицинских работников гемоконтактными инфекциями / Н. Н. Филатов, И. А. Храпунова, В. Ю. Филиппов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2005. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-factory-professionalnogo-zarazheniya-meditsinskih-rabotnikov-gemokontaktnymi-infektsiyami> (дата обращения: 18.12.2024).
54. 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. – № 4 (38). – С. 12-15.
55. Вирусные гепатиты В и С как профессиональные заболевания / Ф. М. Якупова, Р. В. Гарипова, Ф. С. Гилмуллина [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – № 13 (4). – С. 39-44. – URL: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-39-44>. (дата обращения: 18.12.2024).
56. Hepatitis B in Healthcare Personnel: an Update on the Global Landscape / G. B. Nicolopoulou, I. Tsutsas, A. Tsakris, H. K. Maltezou // Viruses. – 2023. – № 15 (12). – P. 2454. – DOI: 10.3390/v15122454.
57. Hepatitis B and C among healthcare workers and groups of patients at increased risk of iatrogenic transmission in the European Union / L. Tivoschi, L. Mason, U. Petriti [et al.] // Journal of Hospital Infection. – 2019. – № 102. – P. 359-368. – DOI: 10.1016/j.jhin.2019.03.004.
58. Nayyar, C. The prevalence of blood-borne viral pathogens among healthcare workers and the risk reduction program at the children's hospital of the tertiary level of medical care. Indian. / C. Nayyar, R. Saksena, V. Manchanda // Journal of Medical Microbiology. – 2017. – № 35. – P. 296-298. – DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_15_133.
59. Bashpinar, M. M. Screening of hepatitis A and B seropositivity among Turkish health care providers admitted to occupational safety services / M. M. Bashpinar //

International Journal of Clinical Practice. – 2022. – № 2022. – Art. 6065335. – DOI: 10.1155/2022/6065335.

60. Al-Amad, S. Prevalence of hepatitis B, C, and HIV among patients attending an educational dental hospital: A 7-year retrospective study from the United Arab Emirates / S. Al-Amad // Saudi Medical Journal. – 2018. – № 39. – P. 500. – DOI: 10.15537/smj.2018.5.22116.

61. World Health Organization: official website. Global hepatitis report 2024: action for access in low-and middle-income countries // World Health Organization. – 2024. – [Electronic resource]. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> (дата обращения: 10.06.2025).

62. Unmet occupational safety needs: prevention and treatment of viral hepatitis in health workers in Ho Chi Minh City, Vietnam: a study using mixed methods / T. Nguyen, T. Pham, H. K. Tang [et al.] // BMJ Open. – 2021. – № 11. – Art. e052668. – DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052668.

63. Hepatitis B in Healthcare Personnel: An Update on the Global Landscape / G. B. Nikolopoulou, I. Tzoutzas, A. Tsakris, H. C. Maltezou // Viruses. – 2023. – № 15 (12). – P. 2454. – DOI: 10.3390/v15122454.

64. Hepatitis B virus in Lao dentists: a cross-sectional serological study / B. Mangkara, K. Haidalasuk, P. Chantavilai [et al.] // Annals of Hepatology. – 2021. – № 22. – Art. 100282. – DOI: 10.1016/j.aohep.2020.10.010.

65. From national HBV and HDV screenings to vaccination and treatment of health workers: a pilot study in Mauritania / A. El Bara, A. Pivert, P. Veillon [et al.] // Vaccine. – 2021. – № 39. – P. 2274-2279. – DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.03.011.

66. Prevalence and coverage of hepatitis B vaccination among health workers in Cameroon: a national study of seroprevalence / C. Bilounga Ndongo, L. Eteki, M. Siedner [et al.] // Journal of Viral Hepatitis. – 2018. – № 25. – P. 1582-1587. – DOI: 10.1111/jvh.12974.

67. Prevalence and related knowledge of hepatitis B infection among health workers in Freetown, Sierra Leone / Y. L. Qin, B. Li, Y. S. Zhou [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2018. – № 18. – P. 1-8. – DOI: 10.1186/s12879-018-3235-1.

68. Seroprevalence and knowledge of hepatitis B virus infection among laboratory workers at Kilimanjaro Christian Medical Center in Moshi, Tanzania / R. E. Machange, D. Mosha, J. J. Pyuza [et al.] // *East African Health Research Journal*. – 2017. – № 1. – P. 80. – DOI: 10.24248/eahrj.v1i2.553.
69. A hospital-based cross-sectional study of hepatitis B virus markers among healthcare workers, NWR, Cameroon / E. W. Akazong, C. Tume, L. Ayong [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – № 11. – Art. e045716. – DOI: 10.1136/bmjopen-2020-045716.
70. Akazong, E. Knowledge, attitudes, and prevalence of hepatitis B virus among healthcare workers: a cross-sectional study at a hospital in the Bamenda Health District, Northwest Region, Cameroon / E. Akazong, C. Tume, R. Njouom // *BMJ Open*. – 2020. – № 10. – Art. e031075. – DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031075.
71. Данилова, Е. С. Внутрибольничные инфекции медицинских работников лечебно-профилактических организаций / Е. С. Данилова // *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*. – 2013. – № 21 (1). – С. 137-144. – URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=pyefsn> (дата обращения: 13.12.2024).
72. Храпунова, И. А. Санитарно-эпидемиологический надзор за внутрибольничными инфекциями медицинского персонала: дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.30 / Храпунова Изабелла Абрамовна; Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. — Москва, 2004. – 197 с.
73. Вирусные гепатиты с парентеральным путем передачи у пациентов гематологического центра / Л. В. Ярош, Т. А. Семененко, Ф. П. Филатов [и др.] // *Инфекционные болезни*. – 2015. – Т. 13. – № 4. – С. 5-9.
74. Влияние вакцинации против гепатита В на распространенность гепатита дельта в эндемичном регионе / О. В. Исаева, Л. Ю. Ильченко, Т. В. Кожанова [и др.] // *Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение*. – 2019. – № 8 (2). – С. 36-42.
75. Krarup, H. B. Risk of hepatitis B when migrating from low to high endemic areas / H. B. Krarup, K. F. Rex, S. Andersen // *International Journal of Circumpolar Health*. – 2020. – № 79 (1). – [Electronic resource]. – DOI: 10.1080/22423982.2020.1817274.

76. Частота выявления маркеров инфицирования вирусами парентеральных гепатитов среди медицинских работников в регионах Российской Федерации с различной интенсивностью эпидемического процесса / Г. Ю. Никитина, Т. А. Семенов, Т. П. Готвянская [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-vyyavleniya-markerov-infitsirovaniya-virusami-parenteralnyh-gepatitov-sredi-meditsinskih-rabotnikov-v-regionah-rossiyskoy> (дата обращения: 04.06.2025).
77. 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. 4. – № 38 (335). – С. 12-15. – URL: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/423?ysclid=mxhbrq26w2706018462> (дата обращения: 05.06.2025).
78. Махмануров, А. А. Частота встречаемости ВИЧ-инфекции и парентеральных вирусных гепатитов (В, С и G) у медицинских работников / А. А. Махмануров, Р. А. Турсунов // Человек и его здоровье. – 2013. – № 1. [Электронный ресурс]. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/chastota-vstrechaemosti-vich-infektsii-i-parenteralnyh-virusnyh-gepatitov-v-s-i-g-u-meditsinskih-rabotnikov> (дата обращения: 24.11.2024).
79. Эпидемиологическая безопасность медицинских работников в многопрофильном стационаре / Н. Д. Шайхразиева, А. Н. Курбангалиева, Д. В. Лопушов [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – № 3 (43). – С. 79-80. [Электронный ресурс]. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskaya-bezopasnost-meditsinskih-rabotnikov-v-mnogoprofilnom-statsionare/viewer> (дата обращения: 25.11.2024).
80. Эпидемиология гепатитов В и С в лечебно-профилактических учреждениях / В. Г. Акимкин, Т. А. Семенов, Г. Ю. Никитина [и др.]. – Москва: ООО Издательский дом «Бионика», 2013. – 216 с.
81. Ботова, О. П. Распространенность вирусных гепатитов В и С среди медицинских работников и больных неинфекционного стационара по результатам определения маркеров в сыворотке крови / О. П. Ботова // Медицина и экология. –

2014. – № 3. – С. 11-14. [Electronic resource]. – URL: <https://webirbis.qmu.kz/en/lib/document/BDME/2135D11A-EA8E-4C89-AC39-6B2B15FB7C32/> (дата обращения: 11.11.2024).

82. The seroprevalence of hepatitis B and C virus infections among medical students and health workers in the Najran region of southwestern Saudi Arabia: the need to develop national guidelines for medical students / D. M. Alkakhani, S. A. Abu-Eshi, A. A. Mahfuz [et al.] // BMC Public Health. – 2014. – № 14. – P. 577. [Electronic resource]. – URL: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-577> (дата обращения: 14.11.2024).

83. Акимкин, В. Г. Профилактика гемоконтактных инфекций среди медицинского персонала в операционных блоках / В. Г. Акимкин // Здоровоохранение. – 2015. – № 12. – С. 90-95. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://e.zdravohrana.ru/423632> (дата обращения: 12.11.2024).

84. Дроздова, О. М. Гемоконтактные вирусные гепатиты в медицинских стационарах. Проблемы профилактики / О. М. Дроздова, И. П. Рычагов, О. А. Балыбина // Медицина в Кузбассе. – 2005. – № 4. – С. 48-50. [Электронный ресурс]. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/gemokontaktnye-virusnye-gepatity-v-meditsinskih-statsionarah-problemy-profilaktiki> (дата обращения: 14.11.2024).

85. Овчинникова, О. В. Распространенность маркеров вирусных гепатитов В и С среди медицинского персонала многопрофильного лечебного учреждения / О. В. Овчинникова, Е. К. Сиротинская // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – № 2. [Электронный ресурс]. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-markerov-virusnyh-gepatitov-v-i-s-sredi-meditsinskogo-personala-mnogoprofilnogo-lechebnogo-uchrezhdeniya> (дата обращения: 15.11.2024).

86. Сравнительная оценка активности анти-НВs, индуцированных естественным путем или вакцинацией, в отношении различных вариантов НВsAg / А. И. Баженов, Д. А. Эльгорт, А. А. Фельдшерова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2012. – № 2 (63). – С. 76-81.

87. Alavian, M. HBsAg variants: diagnostic-escape and diagnostic dilemma / S. M. Alavian, W. F. Carman, S. M. Jazayeri // Journal of Clinical Virology. – 2013. – № 57. –

P. 201-208. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22789139/> (дата обращения: 20.12.2024).

88. Guidelines for the prevention, care, and treatment of persons with chronic hepatitis B infection // National Center for Biotechnology Information. – Geneva: World Health Organization. – 2015. – Mar. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225396/> (дата обращения: 20.12.2024).

89. Бацких, С. Н. Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие? / С. Н. Бацких // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – № 31 (1). – С. 7-19. – URL: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-1-7-19> (дата обращения: 20.12.2024).

90. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B / N. A. Terrault, A. S. F. Lok, B. J. McMahon [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – № 67 (4). – P. 1560-1599. [Electronic resource]. – DOI:10.1002/hep.29800.

91. Myint, A. Reactivation of hepatitis B virus: a review of clinical guidelines / A. Myint, M. J. Tong, S. W. Beaven // *Clinical Liver Disease*. – 2020. – № 15. – P. 162-167.

92. Occult and previous hepatitis b virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C / A. S. Lok, J. E. Everhart, A. M. Di Bisceglie [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – № 54 (2). – P. 434-442. [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21374690/> (дата обращения: 02.07.2025).

93. Wang, Q. Significance of anti-HBc alone serological status in clinical practice / Q. Wang, P. Klenerman, N. Semmo // *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 2. – № 2. – P. 123-134.

94. Chronic hepatitis C virus infection in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010 / M. M. Denniston, R. B. Jiles, J. Drobeniuc [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2014. – № 160. – P. 293-300. [Electronic resource]. – DOI : 10.7326/M13-1133.

95. Hepatitis C virus-induced hepatocarcinogenesis / B. Bartosch, R. Thimme, H. E. Blum, F. Zoulim // *Journal Hepatology*. – 2009. – № 51. – P. 810-820. [Electronic resource]. – DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.008.

96. Hepatitis B and C viruses and risk of non-Hodgkin lymphoma: A case-control study in Italy / M. Taborelli, J. Polesel, M. Montella [et al.] // *Infectious Agents and Cancer*. – 2016. – № 11. – P. 27. [Electronic resource]. – DOI: 10.1186/s13027-016-0073-x.
97. Hepatitis C virus infection and rheumatic diseases: The impact of direct-acting antiviral agents / P. Cacoub, C. Comarmond, D. Sadoun, A. C. Desbois // *Rheumatic Disease Clinics of North America*. – 2017. – № 43. – P. 123-132. – DOI: 10.1016/j.rdc.2016.09.011.
98. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection / P. Cacoub, C. Comarmond, F. Domont [et al.] // *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. – 2016. – № 3. – P. 3-14. [Electronic resource]. – DOI: 10.1177/2049936115585942.
99. Terrier, B. Renal involvement in HCV-related vasculitis / B. Terrier, P. Cacoub // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. – 2013. – № 37. – P. 334-339. – DOI: 10.1016/j.clinre.2013.02.002.
100. Aslam, F. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: A retrospective analysis / F. Aslam, M. Alam, N. M. Lakkis // *Atherosclerosis*. – 2010. – № 209. – P. 340-343. – DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.006.
101. Extrahepatic disorders of HCV infection: A distinct entity of B-cell neoplasia? / M. Libra, J. Polesel, A. E. Russo [et al.] // *Int J Oncol*. – 2010. – № 36. – P. 1331-1340. – DOI: 10.3892/ijo_00000618.
102. The risk of HCV infection among health-care workers and its association with extrahepatic manifestations (Review) / A. Garozzo, L. Falzone, V. Rapisarda [et al.] // *Molecular Medicine Report*. – 2017. – May. – № 15 (5). – P. 3336-3339. [Electronic resource]. – DOI: 10.3892/mmr.2017.6378.
103. Association of t(14;18) translocation with HCV infection in gastrointestinal MALT lymphomas / M. Libra, A. Gloghini, G. Malaponte [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2008. – № 49. – P. 170-174. [Electronic resource]. – DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.031.
104. Кузнецов, Н. И. Вирусный гепатит В / Н. И. Кузнецов // *Российский семейный врач*. – 2012. – № 4. [Электронный ресурс]. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/virusnyy-gepatit-v> (дата обращения: 30.04.2025).

105. Гастроэнтерология: Национальное руководство; под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
106. Инфекционные болезни: Национальное руководство; под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. – Москва: ГЭОТАР–Медиа, 2009. – 1056 с.
107. Лобзин, Ю. В. Вирусные гепатиты / Ю. В. Лобзин, К. В. Жданов, В. М. Волжанин. – СПб.: Фолиант, 2003. – 192 с.
108. Dane, D.S. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis / D. S. Dane, C. H. Cameron, M. Briggs // *Lancet* (London, England). – 1970. – № 1 (7649). – P. 695-698. [Electronic resource]. – URL: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(70\)90926-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(70)90926-8). (дата обращения: 24.03.2025).
109. Joshi, S.S. Hepatitis B and Pregnancy: Virologic and Immunologic Characteristics / S. S. Joshi, C. S. Coffin // *Hepatology Communications*. – 2020. – № 4 (2). – P. 157-171. [Electronic resource]. – DOI:10.1002/hep4.1460.
110. Lin, C. L. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants / C. L. Lin, J. H. Kao // *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. – 2017. – № 31 (3). – P. 249-255.
111. Полянина, А. В. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики / А. В. Полянина, Т. Н. Быстрова // *Журнал МедиАль*. – 2019. – № 2 (24). [Electronic resource]. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-epidemiologicheskaya-harakteristika-virusa-gepatita-v-v-usloviyah-massovoy-vaktsinoprofilaktiki> (дата обращения: 12.11.2024).
112. Li, Y. Regulation of the HBV entry receptor NTCP and its potential in Hepatitis B treatment / Y. Li, J. Zhhou, T. Li // *Front Mol Biosci*. – 2022. – № 9. – P.1-12.
113. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy / N. H. Nguyen, G. Wong, E. Gane [et al.] // *Clinical microbiology reviews*. – 2020. – Vol. 33. – № 2. – Art. e00046-19. – DOI:10.1128/CMR.00046-19.
114. Bertoletti, A. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection / A. Bertoletti, C.

- Ferrari // Gut. – 2012. – № 61 (12). – P. 1754-1764. [Electronic resource]. – DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301073>.
115. Zhang, E. Toll-like receptor (TLR)-mediated innate immune responses in the control of hepatitis B virus (HBV) infection / E. Zhang, M. Lu // Medical Microbiology and Immunology. – 2015. – № 204 (1). – P. 11-20. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00430-014-0370-1>.
116. Мартынова, Т. А. Эпидемиология и патогенез вирусного гепатита: актуальные данные / Т. А. Мартынова, К. С. Чалдышева, Х. Р. Шамарданов // Биология и интегративная медицина. – 2025. – №. 2. – С. 675-692. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-i-patogenez-virusnogo-gepatita-aktualnye-dannye> (дата обращения: 03.05.2025).
117. Анализ механизмов развития иммунного ответа при инфицировании вирусом гепатита В и способы повышения эффективности вакцинации / Ж. И. Авдеева, Н. А. Алпатова, С. Л. Лысикова [и др.] // Иммунология. – 2021. – № 4. [Электронный ресурс] – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-mehanizmov-razvitiya-immunnogo-otveta-pri-infitsirovanii-virusom-gepatita-v-i-sposoby-povysheniya-effektivnosti-vaksinatcii> (дата обращения: 02.06.2025).
118. Guidelines for the Prevention Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection // World Health Organization. – 2015. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225396/>. (дата обращения: 15.02.2025).
119. Рувикс: российская интернет-энциклопедия: официальный сайт. Гепатит В. – URL: <https://ru.ruwiki.ru/wiki/Гепатит%20В>.
120. Hepatitis B Questions and Answers for the Public – Symptoms // Immunize.org. – 2022. – [Electronic resource]. – www.immunize.org/catg.d/p4205.pdf (дата обращения: 21.02.2025).
121. Попова, О. В. Длительность поствакцинального иммунитета против гепатита В / О. В. Попова, Т. А. Семенов, М. И. Михайлов // Мир вирусных гепатитов. – 2003. – № 12. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dlitelnost-postvaksipalyuugo-immuniteta-protiv-gepatita-v> (дата обращения: 14.12.2024).

122. Данилова, Е. С. Внутрибольничные инфекции медицинских работников лечебно-профилактических организаций / Е. С. Данилова // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2013. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vnutribolnichnye-infektsii-meditsinskih-rabotnikov-lechebno-profilakticheskikh-organizatsiy> (дата обращения: 13.11.2024).
123. Hepatitis B virus infection / M.-F. Yuen, D.-Sh. Chen, G. M. Dusheiko [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2018. – № 7 (4). – Art.. 18035. – DOI: 10.1038/NRDP.2018.35.
124. Уровни поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в естественной истории инфекции, вызванной вирусом гепатита В (HBV): европейская перспектива / Дж. Ярошевич, Б. К. Сerrано, К. Вурстхорн [и др.] // Journal of Hepatology. – 2010. – № 52. – С. 514-522. – URL: https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.cc393382-676da120-e5bb71ae-74722d776562/https/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207438/ (дата обращения: 10.12.2024).
125. Alavian ,S. M. HBsAg variants: diagnostic-escape and diagnostic dilemma / S. M. Alavian, W. F. Carman, S. M. Jazayeri // Journal of Clinical Virology. – 2013. – № 57. – P. 201-208. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22789139/> (дата обращения: 20.12.2024).
126. Occult and previous hepatitis b virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C / A. S. Lok, J. E. Everhart, A. M. Di Bisceglie [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 54. – № 2. – P. 434-442. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21374690/> (дата обращения: 10.12.2024).
127. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance / N. A. Terrault, A. S. F. Lok, B. J. McMahon [et al.] // Hepatology. – 2018. – Vol. 67. – № 4. – P. 1560-1599. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405329/> (дата обращения: 12.12.2024).
128. Seropositivity of antibodies to hepatitis B nuclear antigen in vaccinated individuals with a negative hepatitis B surface antigen test result aged 5-12 years in northwestern Ethiopia / A. Adunya, D. Sinamou, T. Bailey [et al.] // National Center for Biotechnology

Information. – 2024. – № 10 (21). [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39553602/> (дата обращения: 20.11.2024).

129. Зайцев, И. А. Использование количественного определения HBsAg для мониторинга естественного течения хронической HBV-инфекции / И. А. Зайцев // Гастроэнтерология. – 2015. – № 3. [Электронный ресурс]. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-kolichestvennogo-opredeleniya-hbsag-dlya-monitoringa-estestvennogo-techeniya-hronicheskoy-hbv-infektsii> (дата обращения: 16.05.2025).

130. Новые возможности количественного определения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) в сыворотке и плазме крови с использованием тест-системы российского производства / С. Л. Мукомолов, Н. В. Иванова, В.В. Ермолина [и др.]. // Справочник заведующего КДЛ. – 2011. – № 8. – С. 40-44.

131. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV) – infection: a European perspective / J. Jaroszewicz, B. Calle Serrano, K. Wursthorn [et al.] // Journal of Hepatology. – 2010. – Vol. 52. – № 4. – P. 514-522. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20207438/> (дата обращения: 15.05.2025).

132. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America / P. Arauz-Ruiz, H. Norder, B. H. Robertson, L. O. Magnius // Journal of General Virology. – 2002. – № 83 (Pt. 8). – P. 2059-2073. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12124470/> (дата обращения: 11.11.2024).

133. Predicting Responce to hepatitis B virus therapy / R. Moucari, T. Piratvisuth, M. R. Brunetto [et al.] // Hepatology. – 2009. – № 49. – P. 1141.

134. Клинико-лабораторная характеристика HBs Ag хронического гепатита В у пациентов стационарного звена / Е. О. Шибаева, М. В. Понятишина, И. В. Хомченко, О. Е. Никитина // Журнал инфектологии. – 2014. – № 6 (2). – С. 55-58. [Электронный ресурс]. – URL: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2014-6-2-55-58> (дата обращения: 20.03.2025).

135. Paradoxical coexistence of HBsAg and anti-HBs in chronic hepatitis B virus infections: causes and consequences / C. Jiang, L. Chang, Y. Yan, L. Wang //

International Journal of Biological Science. – 2021. – № 17 (4). – P. 1125-1137. – DOI: 10.7150/ijbs.55724.

136. Saito, T. Regulation of innate immunity against hepatitis C virus infection / T. Saito, M. Gale // *Hepatology Research*. – 2008. – Vol. 38. – P. 115-122.

137. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes / P. Simmonds, J. Bukh, C. Combet [et al.] // *Hepatology*. – 2005. – № 42 (4). – P. 962-973. – DOI:10.1002/hep.20819.

138. Ивашкин, В.Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С / В. Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии*. – 2009. – Т. 19. – № 6. – С. 4-10.

139. 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. – № 19 (4). – P. 52-63. – doi: 10.20953/1729-9225-2021-4-52-63.

140. 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. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskiy-monitoring-kak-komponent-epidemiologicheskogo-nadzora-za-gepatitom-s> (дата обращения: 20.10.2025).

141. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н. Н. Пименов, В. П. Чуланов, С. В. Комарова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2012. – № 3. – С. 4-10.

142. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск; под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. – 112 с.

143. Rehermann, B. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection / B. Rehermann, M. Nascimbeni // *Nature Reviews Immunology*. – 2005. – № 5 (3). – P. 215-229. [Electronic resource]. – doi: 10.1038/nri1573.

144. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults - United States, 2020 / S. Shilly, S. Wester, M. Osborne [et al.] // *MMWR Recommendations and Reports*. – 2020. – № 69 (2). – P. 1-17. – DOI: 10.15585/mmwr.rr6902a1.
145. Wieland, S. F. Intrahepatic induction of alpha/beta interferon eliminates viral RNA-containing capsids in hepatitis B virus transgenic mice / S. F. Wieland, L. G. Guidotti, F. V. Chisari // *Journal of Virology*. – 2005. – Vol. 79. – P. 9369-9380. [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10756029/> (дата обращения: 23.12.2024).
146. Outcome of acute hepatitis C is related to virus-specific CD4 function and maturation of antiviral memory CD8 responses / S. Urbani, B. Amadei, P. Fisicaro [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 126-139.
147. Activities of endogenous APOBEC3s and uracil-DNA-glycosylase affect the hypermutation frequency of hepatitis B virus cccDNA / K. Kitamura, K. Fukano, L. Qiu [et al.] // *Journal of General Virology*. – 2022. – № 103. – P. 4. – DOI: 10.1099/jgv.0.001732.
148. Functional restoration of HCV-specific CD8 T cells by PD-1 blockade is defined by PD-1 expression and compartmentalization / N. Nakamoto, D. E. Kaplan, J. Coleclough [et al.] // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134. – P. 1927–1937.
149. Classification, Genetic Diversity and Global Distribution of Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes and Subtypes / D. Paraskevis, E. G. Kostaki, A. Kramvis, G. Magiorkinis // *Hepatitis C: Epidemiology, Prevention and Elimination*. Ebook. – 2021. – [Electronic resource]. – URL: https://doi.org/10.1007/978-3-030-64649-3_3 (дата обращения: 14.03.2024).
150. Rowe, I. A. Lessons from epidemiology: the burden of liver disease / I. A. Rowe // *Diseases of the digestive system*. – 2017. – № 35. – P. 304-309. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28468017/> (дата обращения: 15.06.2024).
151. Future of liver disease in the era of direct acting antivirals for the treatment of hepatitis C / F. R. Ponziani, F. Mangiola, C. Binda [et al.] // *World Journal of Hepatology*. – 2017. – № 9 (7). – P. 352-367. – DOI: 10.4254/wjh.v9.i7.352.

152. Мамедов, М.К. Сравнительная характеристика контактного и гемоконтактного (парентерального) механизмов заражения вирусами гепатитов В и С / М. К. Мамедов, А. Э. Дадашева // Биомедицина (Баку). – 2013. – № 1. – С. 3-7.
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. – № 218 (11). – P.1722-1729. – DOI:10.1093/infdis/jiy401.
154. Tears from children with chronic hepatitis B virus (HBV) infection are infectious vehicles of HBV transmission: experimental transmission of HBV by tears, using mice with chimeric human livers / H. Komatsu, A. Inui, T. Sogo [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 2012. – № 206 (4). – P.478-485. – DOI: 10.1093/infdis/jis293.
155. Sabeena, S. Horizontal Modes of Transmission of Hepatitis B Virus (HBV): A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Sabeena, N. Ravishankar // Iran Journal of Public Health. – 2022. – № 51 (10). – P. 2181-2193. – DOI:10.18502/ijph.v51i10.10977.
156. Thursz, M. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas / M. Thursz, A. Fontanet // Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – № 11 (1). – P. 28-35. – DOI:10.1038/nrgastro.2013.179.
157. Факторы риска заражения хронической инфекцией гепатита В и С / Г. С. Суранбаева, А. Б. Мурзакулова, Ж. А. Анарбаева [и др.] // Медицина Кыргызстана. – 2013. – № 4. – С. 144-147. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-zarazheniya-hronicheskoy-infektsiey-gepatita-v-i-s> (дата обращения: 29.05.2025).
158. Expression of Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) from genotypes A, D and F and influence of amino acid variations related or not to genotypes on HBsAg detection / N. M. Araujo, C. O. Vianna, M. T. Moraes, S. A. Gomes // Brazil Journal of Infectious Diseases. – 2009. – Vol. 13. – № 4. – P. 266–271. – DOI: 10.1590/s1413-86702009000400005.
159. Iloeje, U. H. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load / U. H. Iloeje, J. Yangm, J. Su // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 130. – № 3. – P. 678-686. – DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.016.

160. Nan, X.P. Circulating CD4+CD25^{high} regulatory T-cells and expression of PD-1 and BTLA on CD4+ T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection / X. P. Nan, Y. Zhang, H. T. Yu // *Viral Immunology*. – 2010. – Vol. 23. – № 1. – P. 63-70. – DOI: 10.1089/vim.2009.0061.
161. Qu, Z. Hepatitis B virus sensitizes hepatocytes to complement-dependent cytotoxicity through downregulating CD59 / Z. Qu, X. Liang, Y. Liu // *Molecular Immunology*. – 2009. – Vol. 47. – № 2-3. – P. 283-289. – DOI: 10.1016/j.molimm.2009.09.022.
162. Борисов, А. Г. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета при остром и хроническом вирусном гепатите В / А. Г. Борисов, А. А. Савченко // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2012. – № 3-2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-sostoyaniya-kletochnogo-i-gumoralnogo-immuniteta-priostrom-i-hronicheskom-virusnom-gepatite-v> (дата обращения: 21.04.2025).
163. Boonstra, A. Immunology of hepatitis B and hepatitis C virus infections / A. Boonstra, A. M. Woltman, H. L. Janssen // *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*. – 2008. – № 22 (6). – P. 1049-1061. – DOI: 10.1016/j.bpg.2008.11.015.
164. Устойчивые тенденции изменения частоты гемотрансмиссивных инфекций у доноров крови и ее компонентов / Т. А. Туполева, Д. С. Тихомиров, А. А. Гуляева [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2018. – № 23 (6). – С. 268-273.
165. Эпидемиологические и медико-социальные особенности распространения гемоконтактных вирусных инфекций у потенциальных доноров органов и доноров крови / М. Ш. Хубутя, С. А. Солонин, М. А. Годков [и др.] // *Вестник службы крови России*. – 2014. – № 1. – С. 17-24.
166. Hepatitis B sero-prevalence among hematology patients: importance of Anti-HbcAb and efficiency of antiviral prophylaxis / F. U. Kantar, S. Kahraman, G. Ece, S. Cagırgan // *African Health Sciences*. – 2022. – № 22 (3). – P. 561-566. – DOI:10.4314/ahs.v22i3.60.

167. Immunological analysis of a patient with hepatitis B virus (HBV) reactivation after bone marrow transplantation / Y. Kowazaki, Y. Osawa, J. Imamura [et al.] // *Internal Medicine*. – 2015. – № 54 (10). – P. 1213-1217. – DOI:10.2169/internalmedicine.54.3706.
168. Loomba, R. Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions / R. Loomba, T. J. Liang // *Gastroenterology*. – 2017. – № 152 (6). – P. 1297-1309. – DOI:10.1053/j.gastro.2017.02.009.
169. Detection of different categories of hepatitis B virus (HBV) infection in a multi-regional study comparing the clinical sensitivity of hepatitis surface antigen and HBV-DNA testing / N. Lelie, R. Bruhn, M. Busch [et al.] // *Transfusion*. – 2017. – № 57. – P. 24-35. – DOI: 10.1111/trf.13819.
170. Клинико-морфологические сопоставления при оккультном гепатите В / В. А. Цинзерлинг, Е. В. Эсауленко, В. Е. Карев [и др.] // *Архив патологии*. – 2017. – № 79 (6). – С. 8-13.
171. Сторожаков, Г.И. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / Г. И. Сторожаков, А. Н. Ивкова // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2009. – № 2. – С. 3-10.
172. Ющук, Н.Д. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко [и др.]. – Москва : «ГЭОТАР-Медиа», 2012. – 280 с.
173. Шипунов, М. В. Клинико-иммунологическая характеристика больных с различными стадиями фиброза печени вирусного генеза: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.03.09 / Шипунов Максим Валерьевич; Науч.-исслед. ин-т клин. иммунологии СО РАН. — Новосибирск, 2012. – 19 с.
174. Горелова, И. С. Иммунные механизмы фиброзных изменений в печени при хроническом гепатите С: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.03.09 / Горелова Ирина Сергеевна; Науч.-исслед. ин-т вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН. — Владивосток, 2014. – 22 с.

175. Елезов, Д. С. Анализ субпопуляций Т-хелперов периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6 и активационные маркеры CD38 и HLA-DR / Д. С. Елезов, И. В. Кудрявцев, Н. А. Арсентьева // *Инфекция и иммунитет*. – 2013. – Т. 3. – № 4. – С. 327-334.
176. Хаитов, Р. М. Иммунология. Норма и патология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – Москва: Медицина, 2010. – 752 с.
177. Баранов, А. В. Иммунологические показатели при хроническом течении гепатита С / А. В. Баранов, В. В. Малеев // *Инфекционные болезни*. – 2008. – Т. 6. – № 1. – С. 13-15.
178. Ciuffreda D. Update on hepatitis C virus-specific immunity / D. Ciuffreda, A.Y. Kim // *Curr. Opin.* — 2011. — Vol. 6. — № 6. — P. 559-565.
179. Rehermann, B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence / B. Rehermann // *Journal of Clinical Investigation*. – 2009. – Vol. 119. – № 7. – P. 1745–1754. – DOI: 10.1172/JCI39133.
180. Маннанова, И. В. Клинико-иммунологические особенности хронического гепатита С в зависимости от степени фиброза печени / И. В. Маннанова, О. Н. Хохлова, Ж. Б. Понежева // *Практическая медицина*. – 2018. – № 9. – С. 180-182.
181. Эпидемиологическая характеристика хронических гепатитов В и С в Российской Федерации / И. В. Шахгильдян, А. А. Ясинский, М. И. Михайлов [и др.] // *Мир вирусных гепатитов*. – 2008. – № 5. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologicheskaya-harakteristika-hronicheskikh-gepatitov-v-i-s-v-rossiyskoj-federatsii> (дата обращения: 18.04.2025).
182. Балаян, М. С. Вирусные гепатиты. Энциклопедический словарь / М. С. Балаян, М. И. Михайлов; изд. 2-е. – Москва: Амипресс, 1999. – 304 с.
183. Чурбакова, О. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С у детей и оценка эффективности противовирусной терапии: специальности 3.1.22. «Инфекционные болезни»; 3.2.2. «Эпидемиология»: диссертация ... доктора медицинских наук / Чурбакова Ольга Владимировна; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт

эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – Москва, 2024. – 282 с.

184. Клинические рекомендации. Острый гепатит В (ГВ) у взрослых – 2021-2022-2023 (14.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ // Кодификация РФ. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://rulaws.ru/acts/Klinicheskie-rekomendatsii-solt-bueiidij/> (дата обращения: 11.11.2024).

185. Петрова, А. А. Ассоциация гепатоцеллюлярной карциномы с хроническими вирусными гепатитами в Архангельской области / А. А. Петрова, А. О. Моторин, И. В. Щепина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2024. – № 4 (142). – URL: <https://research-journal.org/archive/4-142-2024-april/10.23670/IRJ.2024.142.65> (дата обращения: 29.10.2025).

186. Сочетанные вирусные инфекции у пациентов с хроническим гепатитом в: распространенность и клиническое значение / Д. В. Терешков, В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина // Гепатология и гастроэнтерология. – 2020. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sochetannye-virusnye-infektsii-u-patsientov-s-hronicheskim-gepatitom-v-rasprostranennost-i-klinicheskoe-znachenie> (дата обращения: 29.10.2025).

187. Mohamed, A. S. Dual infection with hepatitis C and B viruses clinical and histological study in Saudi patients / S. A. Mohamed, M. A. Al Karawi, G. A. Mesa // Hepatogastroenterology. – 1997. – Vol. 44. – № 17. – P.1404-1406.

188. HBV/HCV coinfection in Iran: a seroepidemiological study / S. Semnani, G. Roshandel, N. Abdolahi [et al.] // Pakistan Journal of Biological Sciences. – 2006. – № 9. – P. 2538-2540. – DOI: 10.3923/pjbs.2006.2538.2540.

189. Hepatocellular carcinoma and polymorphisms in carcinogen metabolizing and DNA repair enzymes in populations with aflatoxin exposure and hepatitis B virus endemicity / G. D. Kirk, S. Turner, Y. Gong [et al.] // Epidemiology and prevention of cancer. Biomarkers. – 2005. – № 14. – P. 373-379. – [Electronic resource]. – URL: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-04-0161> (дата обращения: 12.11.2024).

190. Hepatitis B and C virus coinfection and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis / A. A. Avadh, A. A. Alharti, B. A. Algamdi [et al.]

- // Journal of Global Infectious Diseases. – 2024. – № 16 (4). – P. 127-134. – DOI: 10.4103/jgid.jgid_211_23.
191. Occult hepatitis B infection and hepatocellular carcinoma: Epidemiology, virology, hepatocarcinogenesis and clinical significance / L. Y. Mak, D. K. Wong, T. Pollicino [et al.] // Journal of Hepatology. – 2020. – № 73 (4). – P. 952-964. – DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.042.
192. Hepatitis B and C viral infections screening in a Tunisian IBD population under immunosuppressive therapies. Hepatitis B and C viral infections screening in a Tunisian IBD population under immunosuppressive therapies / M. Sabbah, H. Yacoub, N. Bellil [et al.] // Revista de gastroenterologia del Peru : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterologia del Peru. – 2020. – № 40 (3). – P. 246-251.
193. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система) ; под ред. А. Г. Чучалина, Ю. Б. Белоусова, В. В. Яснецова. – Вып. XVI. – Москва, 2015. – 1016 с.
194. Вакцины и вакцинация. Учебное пособие / Г. Г. Харсеева, С. Ю. Тюкавкина, М. П. Костинов, А. В. Чепусова. – Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2021. – 116 с.
195. Вакцинация лиц пожилого возраста. Методическое руководство / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Л. С. Намазова-Баранова [и др.]. Версия 2. – Москва: ПедиатрЪ, 2022. – 80 с.
196. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей; под ред. М. П. Костинова. – Москва: Медицина для всех, 2020. – 248 с.
197. Костинов, М. П. Вакцинация подростков – стратегия сохранения демографического потенциала нации / М. П. Костинов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2024. – № 23 (4). – С. 128-137. – DOI:10.31631/2073-3046-2024-23-4-128-137.
198. Костинов, М. П. Вакцинация взрослых: персонифицированный подход. Руководство для врачей / М. П. Костинов. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 192 с. – DOI: 10.33029/9704-7962-9-VAP-2024-1-192.

199. Hepatitis B Vaccine and Immunoglobulin: Key Concepts / S. Das, K. Ramakrishnan, S. K. Behera [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2019. – № 7 (2). – P. 165-171.
200. Tan, A. Immune response in hepatitis B virus infection / A. Tan, S. Koh, A. Bertolotti // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* – 2015. – № 5 (8). – DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021428>.
201. Hepatitis B vaccination: are escape mutant viruses a matter of concern? / L. Romanò, S. Paladini, C. Galli [et al.] // *Vaccines and Immunotherapy*. – 2015. – № 11 (1). – P. 53-57. – DOI: 10.4161/hv.34306.
202. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей; под ред. М.П. Костинова. 4-е изд. – Москва: Медицина для всех, 2013. – 432 с.3
203. Иммуногенность и клиническая эффективность ассоциированной вакцины против дифтерии, столбняка и гепатита В у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / М. П. Костинов, Н. А. Кулакова, О. О. Магаршак [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2017. – № 4 (95). – С. 44-51. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunogennost-i-klinicheskaya-effektivnost-assotsiirovannoy-vaktsiny-protiv-difterii-stolbnyaka-i-gepatita-v-u-patsientov-s> (дата обращения: 15.11.2024).
204. Костинов, М. П. Иммуномодуляции при вакцинации больных ХОБЛ. Монография / М. П. Костинов, Н. А. Кулакова. – LAP LAMBERT Academic Publishing. – 2018. – 92 с.
205. Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за гепатитом В (МУ 3.1.2792-10) // *КонтурНорматив*. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=177593> (дата обращения: 17.04.2025).
206. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы / А.А. Геттуева, Г.И. Сторожаков, С.В. Лепков [и др.] // *Лечебное дело*. – 2012. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-virusnogo-gepatita-v-i>

s-na-techenie-i-prognoz-gepatotsellyulyarnoy-kartsinomy (дата обращения: 20.10.2025).

207. Оценка распространения маркеров моноинфицирования вирусом гепатита С и коинфицирования вирусами гепатитов С и В среди персонала медицинских учреждений эндемичного региона / М. П. Костинов, Н. А. Магомедова, И. А. Храпунова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2025. – № 24 (3). – С. 53-62. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://doi:10.31631/2073-3046-2025-24-3-53-62> (дата обращения: 02.09.2025).

208. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» // КонтурНорматив. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=9&documentId=429868> (дата обращения: 15.10.2024).

209. Гржибовский, А. М. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 1. – С. 7-36. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/korrelyatsionnyy-analiz-dannyh-s-ispolzovaniem-programmnogo-obespecheniya-statistica-i-spss> (дата обращения: 12.12.2024).

210. Уровень anti-HBs у медицинских работников, привитых против гепатита В / Н.А. Магомедова, М.П. Костинов, И.А. Храпунова, А.В. Линок, М.Н. Локтионова // Инфекционные болезни. – 2025. – № 23 (1). – С. 32-39. – DOI: 10.20953/1729-9225-2025-1-32-39.

211. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors with resolved HBV infection / T. Kotake, H. Satake, Y. Okita [et al.] // Asia-Pacific journal of clinical oncology. – 2019. – Vol. 15. – № 1. – P. 63-68.

212. Wang, Q. Significance of anti-HBc alone serological status in clinical practice / Q. Wang, P. Klenerman, N. Semmo // The Lancet Gastroenterology & Hepatology. – 2017. – Vol. 2. – № 2. – P. 123-134.

213. Костинов, М. П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей / М. П. Костинов. – Москва: Группа МДВ, 2020. – 248 с.

214. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями; под ред. М. П. Костинова, В. В. Зверева. – Москва: Группа МДВ, 2009. – 196 с.
215. Dyussenbayev, A. Age periods of human life / A. Dyussenbayev // *Advances in Social Science Research Journal*. – 2017. – Vol. 4. – № 6. – P. 258-263. – DOI: <https://doi.org/10.14738/assrj.46.2924>.
216. Скрининг донорской крови на антитела к ядерному антигену вируса гепатита В как инструмент повышения безопасности трансфузий для больных заболеваниями системы крови / Т. А. Туполева, Е. Н. Игнатова, А. А. Гуляева [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2016. – Т. 61. № 5. – С. 311-316. – DOI 10.18821/0869-2084-2016-5-311-316.
217. Из истории календаря профилактических прививок в СССР/России // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – URL: <https://cgon.rospotrebnadzor.ru/naseleniyu/vaktsinatsiya/natsionalnyy-kalendar-profilakticheskikh-privivok/iz-istorii-kalendar-ya-profilakticheskikh-privivok-v-sssr-rossii/> (дата обращения: 14.12.2024).
218. Уровень специфического иммуноглобулина к ядерному антигену вируса гепатита В в группах медицинских работников с разным риском парентерального инфицирования вирусным гепатитом В / И. А. Храпунова, М. П. Костинов, Н. А. Магомедова [и др.] // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2025. – № 1. – С. 51-58. – DOI: 10.34215/1609-1175-2025-1-51-58.
219. Чжан, Ч. Эпидемиологические аспекты заболеваемости коронавирусной инфекцией (COVID -19) у привитых: специальность 3.2.2. «Эпидемиология»: диссертация ... кандидата медицинских наук / Чжан Чэнь; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 142 с.
220. Кочетова, Е. О. Характеристика иммунного ответа через 10 и более лет после вакцинации против гепатита В: специальности 3.1.21. «Педиатрия»; 3.2.7. «Иммунология»: диссертация ... кандидата медицинских наук / Кочетова Екатерина

Олеговна; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2023. – 98 с.

221. Shrestha, S. K. The study of hepatitis B among different categories of health care workers / S. K. Shrestha, M. D. Bhattarai // Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. – 2006. – № 16 (2). P. 108-111. – [Electronic resource]. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16499802/> (дата обращения: 15.12.2024).

222. Update of the statements on biology and clinical impact of occult hepatitis B virus infection / G. Raimondo, S. Locarnini, T. Pollicinono [et al.] // Journal of Hepatology. – 2019. – № 71. – P. 397-408. – DOI: 10.1016/j.jhep.2019.03.034.

223. Bindu, V. Levels of surface antibodies to hepatitis B among medical staff vaccinated against hepatitis B in a teaching hospital in South India / V. Bindu // Indian Journal Community Med. – 2022. – April-June. – № 47 (2). – P. 262-265. – DOI: 10.4103/ijcm.ijcm_600_21.

224. Гепатит В. Информационный бюллетень [Электронный ресурс]. – 2023. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (дата обращения: 01.06.2025).

225. Гепатит С. Информационный бюллетень [Электронный ресурс] – 2023. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> 7 (дата обращения: 01.06.25).

226. Пухальский, А. Л. Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологическом старении / А. Л. Пухальский, Г. В. Шмарина, В. А. Алешкин. Часть I: Патогенез и факторы риска // Вестник РАМН. Актуальные вопросы патофизиологии. – 2014. – № 5-6. [Электронный ресурс] – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunologicheskie-narusheniya-i-kognitivnyy-defitsit-pri-stresse-i-fiziologicheskom-starenii-chast-i-patogenez-i-factory-riska> (дата обращения: 05.10.2024).

227. Haynes, L. Aging of the immune system: research challenges to enhance the health span of older adults / L. Haynes // Frontiers in Aging. – Vol. 1. – 2020. – DOI: 10.3389/fragi.2020.602108.

228. Специфическая иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний: Учебно-методическое пособие / Т. А. Канашкова, Ж. Г. Жабан, Д. А. Черношей, И. А. Крылов. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2009. – 84 с. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://studfile.net/preview/6884687/> (дата обращения: 01.06.2025).
229. Взаимосвязь иммунного ответа к основным вакцинным антигенам и селекции HLA dr в раннем онтогенезе / Л. А. Гордеева, А. В. Шабалдин, А. Н. Глушков [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2004. – № 4. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-immunnogo-otveta-k-osnovnym-vaktsinnym-antigenam-i-selektcii-hla-dr-v-rannem-ontogeneze> (дата обращения: 02.06.2025).
230. Влияние полиморфизмов генов человека на иммунный ответ после вакцинации / А. В. Липницкий, И. А. Баркова, В. А. Антонов, А. М. Барков // Инфекционные болезни. – 2015. – № 13 (4). – С. 37-42.
231. Management approaches to hepatitis B virus vaccination nonresponse / В. Yanny, Р. Konyun, L. M. Najarian [et al.] // Gastroenterology & Hepatology. – 2019. – № 15 (2). – P. 93-99.
232. Современные особенности эпидемиологии и профилактики вирусного гепатита В в группах риска на территории Российской Федерации / Н. И. Шулакова, Н. Б. Сипачева, Е. В. Гусева [и др.] // Санитарный врач. – 2021. – № 12. – DOI:10.33920/med-08-2112-02.
233. Анализ механизмов развития иммунного ответа при инфицировании вирусом гепатита В и способы повышения эффективности вакцинации / Ж. И. Авдеева, Н. А. Алпатова, С. Л. Лысикова [и др.] // Иммунология. – 2021. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-mehanizmov-razvitiya-immunnogo-otveta-pri-infitsirovani-virusom-gepatita-v-i-sposoby-povysheniya-effektivnosti-vaktsinatsii> (дата обращения: 02.06.2025).
234. Оценка поствакцинального иммунитета у детей и подростков после иммунизации против вирусного гепатита В / А.А. Хамидулина, И.Л. Соловьева, М.П. Костинов, В.Б. Полищук, Н.В. Фирсова, А.Б. Ачилов, Т.Н. Никитина, Д.А.

Исаева, Д.Д. Петрунина, К.М. Короткова, Е.А. Герлингер, Н.А. Магомедова // Педиатрическая фармакология. 2024;21(1):24-31. <https://doi.org/10.15690/pf.v21i1.2715>.

235. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями / И. Л. Соловьева, М. П. Костинов, А. И. Кусельман [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 2. – С. 140-146. – DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-140-146.

236. Российская Федерация. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Приказ Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 785н «Об утверждении требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности» // Справочно-правовая система КонтурНорматив. – [Электронный ресурс]. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=372076&ysclid=m3ha4q8xiv524376536> (дата обращения: 12.10.2024).

237. Гржибовский, А. М. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS / А. М. Гржибовский, С. В. Иванов, М. А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. – 2016. – № 6. – С. 5-39. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-nominalnyh-i-rangovyh-peremennyh-dannyh-s-ispolzovaniem-programmnogo-obespecheniya-statistica-i-spss> (дата обращения: 12.12.2024).

238. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Chapter 18. Hepatitis B // Immunisation Against Infectious Disease. – 3-d edition (Chapter 18 revised 10 October 2007). – 2006. – Edinburgh: Stationery Office, 2006. – P. 468. – ISBN 0-11-322528-8.

239. Соловьева, И. Л. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита / И. Л. Соловьева, М. П. Костинов, А. И. Кусельман. – Ульяновск: УлГУ, 2006. – 296 с.

240. Характеристика поствакцинального иммунитета у студентов, вакцинированных против гепатита В на первом году жизни / О. В. Шамшева, Е. О. Кочетова, И. В. Полеско [и др.] // Детские инфекции. – 2021. – № 20 (3). – С. 29-32.

– [Электронный ресурс]. – URL: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-3-29-32> (дата обращения: 01.06.2025).

241. Вакцинация против гепатита В, гриппа и краснухи взрослых пациентов с хроническими заболеваниями; под ред. М. П. Костинова, В. В. Зверева. – Москва: Медицина для всех, 2009. – 196 с.

242. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей; под ред. М. П. Костинова. – Москва: Медицина для всех, 2020. – 248 с.

243. Иммунокоррекция в педиатрии. Практическое руководство для врачей; под ред. М. П. Костинова. – Москва: Медицина для всех, 2001. – 237 с.

244. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья; под ред. М. П. Костинова. – Москва: Медицина для всех, 2006. – 176 с.

245. Иммуномодуляторы и вакцинация; под ред. М. П. Костинова, И. Л. Соловьевой. – Москва: 4Мпресс, 2013. – 272 с.

246. Assessment of knowledge, attitudes and practices regarding the prevention of hepatitis B virus infection among students of medical and sanitary faculties in northwestern Ethiopia / A. Abdela, B. Voldu, K. Haile [et al.] // BMC Reseach Notes. – 2016. – № 9. – P. 410. – [Electronic resource]. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2216-y> (дата обращения: 02.06.2025).

247. Журавлев, П. И. Эпидемиологические особенности кори и поствакцинального иммунитета у медицинских работников: специальности 3.2.2. «Эпидемиология»; 3.2.7. «Иммунология»: диссертация ... кандидата медицинских наук / Журавлев Павел Иванович; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 151 с.

248. Костинов, М. П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья / М. П. Костинов. – Москва, 2006. – 172 с.

249. Trial Group Occult and previous hepatitis B virus infection are not associated with hepatocellular carcinoma in United States patients with chronic hepatitis C / A. S. Lok, J.

- E. Everhart, A. M. Di Bisceglie [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – № 54 (2). – P. 434-442. – DOI: 10.1002/hep.24257.
250. Wang, Q. Significance of anti-HBc alone serological status in clinical practice / Q. Wang, P. Klenerman, N. Semmo // *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 2. – № 2. – P. 123-134. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28403982/> (дата обращения: 05.06.2025).
251. Частота встречаемости anti-HBc среди медицинских работников с повышенным и низким риском инфицирования в зависимости от вакцинации против вирусного гепатита / М. П. Костинов, Н. А. Магомедова, И. А. Храпунова [и др.] // *Медицинский вестник МВД*. – 2025. – № 4 (137). – [Электронный ресурс]. – DOI: 0.52341/20738080_2025_137_4_88-92.
252. Prevalence and risk factors of hepatitis B virus reactivation in patients with solid tumors with resolved HBV infection / T. Kotake, H. Satake, Y. Okita Hatachi [et al.] // *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Vol. 15. – № 1. – P. 63-68. – [Electronic resource]. – DOI: 10.1111/ajco.13050.
253. Guidelines for the prevention, care, and treatment of persons with chronic hepatitis B infection // World Health Organization. Geneva. – 2015. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26225396/> (дата обращения: 03.06.2025).
254. Latent infection caused by hepatitis B virus / G. Raimondo, T. Pollichino, I. Cacciola, G. Squadrito // *Journal of Hepatology*. – 2007. – January. – Vol. 46. – № 1. – P. 160-170. – DOI: 10.1016/j.jhep.2006.10.007.
255. Latent hepatitis B virus infection: detection and significance / V. H. Gerlich, S. Bremer, M. Sanevsky [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2010. – Vol. 28. – № 1. – P. 116-125. – DOI: 10.1159/000282074.
256. Persistence of Anti-Hbs after 30 Years in Healthcare Workers Vaccinated Against Hepatitis B Virus / S. Cocchio, V. Baldo, A. Volpin, M. Fondo, A. Floreani, [et al.] // *Vaccines*. – 2021. – № 9. – P. 323. – URL: <https://doi.org/10.3390/vaccines9040323> (дата обращения: 01.07.2025).
257. Prevalence of hepatitis B virus and immunity status among healthcare workers in Beira City, Mozambique / N. Mabunda, L. Vieira, I. Chelen [et al.] // *Public Library of*

Science One. – 2022. – Vol. 17. – № 10. – Art. e0276283. – DOI:10.1371/ journal. pone. 0276283.

258. Prevalence of hepatitis B virus infection among health care workers in a tertiary hospital in Tanzania / A. Müller, L. Stötter, S. Kalluvya [et al.] // BMC Infectious Diseases. – 2015. – № 15. – P. 386. – DOI:10.1186/s12879-015-1129-z.

259. Шулакова, Н. И. Профессиональные риски инфицирования медицинских работников гемоконтактными инфекциями: Систематический обзор литературы / Н. И. Шулакова, А. В. Тутельян, В. Г. Акимкин // Анализ риска здоровью. – 2025. – № 1. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/professionalnye-riski-infitsirovaniya-meditsinskih-rabotnikov-gemokontaktnymi-infektsiyami-sistematicheskiiy-obzor-literatury> (дата обращения: 20.10.2025).

260. Риски профессионального инфицирования медицинских работников гемоконтактными инфекциями и направления для управления рисками / Т. С. Южанина, В. А. Кукаркина, А. А. Голубкова, А. С. Подымова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2025. – № 2. – С. 32-43. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/riski-professionalnogo-infitsirovaniya-meditsinskih-rabotnikov-gemokontaktnymi-infektsiyami-i-napravleniya-dlya-upravleniya-riskami> (дата обращения: 20.10.2025).

261. Актуальность риска распространенности инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, среди медицинских работников на современном этапе / Ю. А. Головерова, Г. Г. Марьин, А. А. Голубкова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2020. – Т.18. – №1. – С. 60-66. – DOI: 10.20953/ 1729-9225-2020-1-60-66.

262. Хаитов, Р. М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность / Р. М. Хаитов // Иммунология. – 2020. – № 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/immunomodulatory-mify-i-realnost> (дата обращения: 05.06.2025).

263. Клинические рекомендации «Хронический вирусный гепатит С». Утверждены Министерством здравоохранения РФ 29 декабря 2021 г. – URL: https://gp107.mos.ru/_upload/upload_29_03_2024_16_39_03x06606c477d3d4ex.pdf (дата обращения: 03.06.2025).

264. Chikwendu, A. Hepatitis B and C virus prevalence among patients and healthcare workers' prevention practices towards the viruses in a secondary healthcare facility in Northern Nigeria / A. Chikwendu, H. L. Unikutelle, A. T. Olumide // Pan African Medical Journal. – 2023. – № 46. – P. 82. – doi: 10.11604/pamj.2023.46.82.40530.
265. Hepatitis B virus and hepatitis C virus infection in healthcare workers / N. Coppola, S. De Pascalis, L. Onorato [et al.] // World Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 8. – № 5. – P. 273-281. – DOI: 10.4254/wjh.v8.i5.273.
266. Соколова, Т. М. Вирус гепатита С (Flaviviridae: Нерасivirus: Нерасivirus С): регуляция сигнальных реакций врожденного иммунитета / Т. М. Соколова // Вопросы вирусологии. – 2020. – № 65 (6). – С. 307-316. – DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-6-1.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

АНКЕТА

Таблица А.1 – Анкета

№		Да/нет Когда и где?
1.	ФИО	
2.	Дата рождения	
3.	Возраст	
4.	Пол	
5.	Семейное положение	
6.	Профессия	
7.	Отделение	
8.	Стаж работы	
9.	При выполнении профессиональной деятельности были ли случаи травматизма (порезы, проколы и др.)? Если да, в каком году?	
	Обстоятельства возникновения травматизма	
	Травматизм при выполнении оперативного вмешательства	
	Передаче медицинского инструмента	
	При выполнении катетеризации сосудов, инъекций, забора крови	
	При сборе медицинских отходов	
	При разборе и мытье инструментов	
	Время возникновения травматизма	
	Другое	
10.	Случаи травматизма документально зафиксированы?	

Продолжение Таблицы А.1

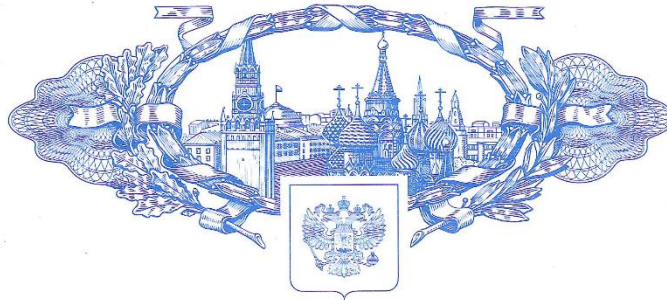
11.	Хронические заболевания (патологии печени, иммунитета, заболевания дыхательной системы, сердечно-сосудистой системы и другие)	
12.	Проводились ли Вам хирургические вмешательства в течение жизни? Если да, то какие, когда и где?	
13.	Оперативные вмешательства сопровождались гемотрансфузией?	
14.	Наличие гепатита В или С В семье _____ Среди родственников _____ У полового партнера _____	
15.	Находились ли Вы в контакте с больными гепатитом В и С?	
16.	Проводили ли Вам иглоукалывание, пирсинг, татуировку за последние 120 календарных дней?	
17.	Для женщин: беременны ли Вы в настоящее время, была ли у Вас беременность за последний год, кормите ли в настоящее время ребенка грудью?	
18.	Употребляли Вы когда-либо наркотические средства, психотропные вещества?	
19.	Были ли у Вас сексуальные связи с лицами, инфицированными ВИЧ-инфекцией, больными вирусным гепатитом В, С?	
20.	Принимаете ли Вы лекарственные препараты на постоянной основе? Если да, то какие и какова их дозировка?	
21.	Последнее обострение хронического заболевания	
22.	Принимаете ли вы преднизолон, противоопухолевые препараты?	

Продолжение Таблицы А.1

23.	Болели ли Вы гепатитом В, С?	
24.	Предполагаемый источник инфицирования	
25.	Был (а) донором?	
26.	Последний визит: к стоматологу _____ к гинекологу _____ к урологу _____	
27.	Прививались ли Вы от гепатита В в прошлые годы? Если да, то какими вакцинами и когда?	
	Какие побочные явления после иммунизации Вы заметили?	
	Общие реакции (недомогание, головная боль, повышенная утомляемость, повышение температуры тела)	
	Местные реакции (покраснение, боль в месте инъекции)	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2026620702

«Регистр медицинских работников с anti-НВс»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Магомедова Наида Абдулхаликовна (RU), Костинов Михаил Петрович (RU), Храпунова Изабелла Абрамовна (RU), Магомедова Саният Ахмедгаджиевна (RU)*

Заявка № 2025625945

Дата поступления 11 декабря 2025 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 16 февраля 2026 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

RU

2026620702

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ БАЗЫ ДАННЫХ

<p>Номер регистрации (свидетельства): <u>2026620702</u></p> <p>Дата регистрации: 16.02.2026</p> <p>Номер и дата поступления заявки: 2025625945 11.12.2025</p> <p>Дата публикации и номер бюллетеня: <u>16.02.2026</u> Бюл. № <u>2</u></p>	<p>Авторы: Магомедова Наида Абдулхаликовна (RU), Костинов Михаил Петрович (RU), Храпунова Изабелла Абрамовна (RU), Магомедова Саният Ахмедгаджиевна (RU)</p> <p>Правообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Название базы данных:

«Регистр медицинских работников с anti-НВс»

Реферат:

База данных предназначена для аккумулярования, хранения и обработки данных по обследованию медицинского персонала в Республике Дагестан, в том числе серологическому обследованию на тесты к вирусному гепатиту В. База данных обеспечивает оперативную работу с информацией по медицинскому персоналу. Учитывая актуальность заболевания вирусным гепатитом В для Республики Дагестан, представляет интерес для специалистов по эпидемиологии, иммунологии и инфекционным болезням, по организации работы с работниками медицинских организаций. На момент подачи заявки на регистрацию база данных содержит более 250 документов. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК; ОС: Windows 11 и выше.

Вид и версия системы управления базой данных: Access

Объем базы данных: 32 Мб

ПРИЛОЖЕНИЕ В

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2026620732

«Регистр работников медицинских организаций с anti-HCV-core и -NS+»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Магомедова Наида Абдулхаликовна (RU), Костинов Михаил Петрович (RU), Храпунова Изабелла Абрамовна (RU), Магомедова Саният Ахмедгаджиевна (RU)*

Заявка № 2025625946

Дата поступления 11 декабря 2025 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 17 февраля 2026 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

RU [2026620732](#)ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ БАЗЫ ДАННЫХ

Номер регистрации (свидетельства): 2026620732	Авторы: Магомедова Наида Абдулхаликовна (RU), Костинов Михаил Петрович (RU), Храпунова Изабелла Абрамовна (RU), Магомедова Саният Ахмедгаджиевна (RU)
Дата регистрации: 17.02.2026	Правообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)
Номер и дата поступления заявки: 2025625946 11.12.2025	
Дата публикации и номер бюллетеня: 17.02.2026 Бюл. № 2	

Название базы данных:

«Регистр работников медицинских организаций с anti-HCV-core и -NS+»

Реферат:

База данных предназначена для аккумуляции, хранения и обработки данных по обследованию медицинского персонала в Республике Дагестан, в том числе серологическому обследованию на тесты к вирусному гепатиту С. База данных обеспечивает оперативную работу с информацией по медицинскому персоналу. Учитывая актуальность заболевания вирусным гепатитом С для Республики Дагестан, представляет интерес для специалистов по эпидемиологии, иммунологии и инфекционным болезням, по организации работы с работниками медицинских организаций. На момент подачи заявки на регистрацию база данных содержит более 250 документов. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК; ОС: Windows 11 и выше.

Вид и версия системы управления базой данных: Access**Объем базы данных:** 32,4 Мб

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2026620723

«Регистр работников медицинских организаций с показателями сочетанной патологии (anti-HBc + anti-HCV-core)»

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Магомедова Наида Абдулхаликовна (RU), Костинов Михаил Петрович (RU), Храпунова Изабелла Абрамовна (RU), Магомедова Саният Ахмедгаджиевна (RU)*

Заявка № 2025625891


Дата поступления 11 декабря 2025 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 17 февраля 2026 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности



Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



RU

2026620723ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**(12) ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ БАЗЫ ДАННЫХ**

Номер регистрации (свидетельства): 2026620723 Дата регистрации: 17.02.2026 Номер и дата поступления заявки: 2025625891 11.12.2025 Дата публикации и номер бюллетеня: 17.02.2026 Бюл. № 2	Авторы: Магомедова Наида Абдулхаликовна (RU), Костинов Михаил Петрович (RU), Храпунова Изабелла Абрамовна (RU), Магомедова Саният Ахмедгаджиевна (RU) Правообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Название базы данных:

«Регистр работников медицинских организаций с показателями сочетанной патологии (anti-HBc + anti-HCV-core)»

Реферат:

База данных предназначена для аккумуляции, хранения и обработки данных по обследованию медицинского персонала в Республике Дагестан, в том числе серологическому обследованию на тесты к вирусным гепатитам В и С. База данных обеспечивает оперативную работу с информацией по медицинскому персоналу. Учитывая актуальность заболевания парентеральными вирусными гепатитами В и С для Республики Дагестан, представляет интерес для специалистов по эпидемиологии, иммунологии и инфекционным болезням, по организации работы с работниками медицинских организаций. На момент подачи заявки на регистрацию база данных содержит более 250 документов. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК; ОС: Windows 11 и выше.

Вид и версия системы управления базой данных: Microsoft Access**Объем базы данных:** 12,7 Кб

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2026620733

**«Регистр работников медицинских организаций,
нуждающихся во внеплановой ревакцинации против
гепатита В»**

Правообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Дагестанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Магомедова Наида Абдулхаликовна (RU), Костинов
Михаил Петрович (RU), Храпунова Изабелла Абрамовна
(RU), Магомедова Саният Ахмедгаджиевна (RU)*

Заявка № 2025625947

Дата поступления 11 декабря 2025 г.

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных 17 февраля 2026 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



RU

2026620733ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**(12) ГОСУДАРСТВЕННАЯ РЕГИСТРАЦИЯ БАЗЫ ДАННЫХ**

Номер регистрации (свидетельства): 2026620733 Дата регистрации: 17.02.2026 Номер и дата поступления заявки: 2025625947 11.12.2025 Дата публикации и номер бюллетеня: 17.02.2026 Бюл. № 2	Авторы: Магомедова Наида Абдулхаликовна (RU), Костинов Михаил Петрович (RU), Храпунова Изабелла Абрамовна (RU), Магомедова Саният Ахмедгаджиевна (RU) Правообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Название базы данных:

«Регистр работников медицинских организаций, нуждающихся во внеплановой ревакцинации против гепатита В»

Реферат:

База данных предназначена для аккумуляции, хранения и обработки данных по обследованию медицинского персонала в Республике Дагестан, в том числе серологическому обследованию на тесты к вирусному гепатиту В. Мониторинг уровня поствакцинального иммунитета к вирусу гепатита ВГВ позволяет выявить группу лиц с отсутствием иммуноконверсии после иммунизации независимо от сроков проведения первичного вакцинального комплекса и возраста работника и решить вопрос о дополнительной вакцинации. База данных обеспечивает оперативную работу с информацией по медицинскому персоналу. Учитывая актуальность заболевания вирусным гепатитом В для Республики Дагестан, представляет интерес для специалистов по эпидемиологии, иммунологии и инфекционным болезням, по организации работы с работниками медицинских организаций. На момент подачи заявки на регистрацию база данных содержит более 250 документов. Тип ЭВМ: IBM PC-совмест. ПК; ОС: Windows 11 и выше.

Вид и версия системы управления базой данных: Access**Объем базы данных:** 32,5 Мб