

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
ім. Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»**

ПАШКОВ ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ



УДК: 616.36-002.2-036.8:577.113.3]-071-036.22:616-056.2(477.7)

«Клініко-епідеміологічна характеристика перебігу хронічного вірусного гепатиту В у південному регіоні України та ефективність застосування нуклеотидних, нуклеозидних аналогів»

14.01.13 – інфекційні хвороби

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в державній установі «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ.

Науковий керівник:

доктор медичних наук,

Федорченко Сергій Валерійович,

завідуючий науковим відділом вірусних
гепатитів та СНІДу

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
імені Л.В. Громашевського НАМН України».

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук

Шкурба Андрій Вікторович

професор кафедри інфекційних хвороб
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця МОЗ України;

доктор медичних наук, доцент

Трихліб Володимир Іванович,

Українська військово-медична академія МО України,
кафедра військової терапії, професор кафедри.

Захист дисертації відбудеться «27» квітня 2021 року о 13-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 5.

Автореферат розісланий «26» березня 2021 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук



Т.Л. Мартинович

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Вірусний гепатит В (ВГВ) займає третє місце серед інфекційних захворювань за поширенням, соціальною значимістю та рівнем економічних втрат (Degenhardt L., et al., 2017). Захворюваність на вірусний гепатит В становить 18-22 випадки на 100000 населення (Degenhardt L., et al., 2017).

На даний час зафіксовано активне залучення в епідемічний процес жінок репродуктивного віку, що внаслідок вертикальної передачі інфекції від матері до плоду, збільшує ризик народження інфікованих дітей (Dionne-Odom J., et al. 2016).

Також, відмінність імунної відповіді на антигени вірусу гепатиту В в тканині печінки визначає широкий спектр вірусних уражень (Cangelosi Q., et al, 2017; Noble J. et al., 2018). Проте, робіт, присвячених вивченню клінічних, лабораторних та вірусологічних особливостей ВГВ, залежно від наявності HBeAg є обмежена кількість (Sureau C., Negro F. 2016).

Тому актуальним є проведення регіональних досліджень, присвячених проблемі поширеності HBsAg серед вагітних та донорів крові.

Також необхідним є вивчення клініко-лабораторних особливостей, розробка порогових концентрацій імунологічних маркерів, визначення стадій фіброзу та змін рівнів сироваткових маркерів залежно від імунологічної форми ВГВ.

Окрім того, невирішеною та надзвичайно актуальною є проблема терапії ВГВ, хоча на сьогодні широко застосовують нові підходи, принципи і способи лікування хворих (Liu S. H., et al, 2015).

Метою лікування хронічного гепатиту В є стійке пригнічення реплікації hepatitis B virus (HBV) та досягнення стійкої ремісії захворювання, що спрямовано на профілактику цирозу, печінкової недостатності та гепатоцелюлярної карциноми.

Проте, існують відмінності щодо результатів лікування HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантів хронічного гепатиту В. Одні автори вказують, що кліренс HBeAg в результаті інтерферонотерапії в 80-90% випадків зберігається впродовж 4-8 років (Li M. H., et al., 2019), а у HBeAg(-) стійка вірусологічна відповідь досягається тільки в 15-30% випадків (Alawad A. S., et al., 2019).

В інших дослідженнях вказується, що високий рівень вірусного навантаження є предиктором недостатньої ефективності при терапії аналогами нуклеозидів та призводить до розвитку резистентності (EASL, 2017; AASLD, 2018; WHO guidelines, 2017).

З іншого боку, при виборі противірусної терапії слід також враховувати вік, стать, функціональний стан печінки, тому повинні бути розроблені чіткі критерії ефективності противірусної терапії при різних формах ХГВ.

Вказані аспекти визначили актуальність обраної теми дослідження.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут

епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»: «Ефективність інтерферонвмісних режимів хронічної HCV та HBV-інфекції: фактори, що впливають на вірусологічну відповідь», державна реєстрація № 0116U001303, шифр 142 (2016-2018р.р.).

Мета дослідження: дослідити клініко-епідеміологічну характеристику перебігу хронічного вірусного гепатиту В у південному регіоні України (на прикладі Миколаївської області) та ефективність застосування нуклеотидних нуклеозидних аналогів, пегільованого інтерферону- α -2а в різних схемах терапії, залежно від клініко-лабораторних предикторів відповіді на противірусне лікування.

Завдання дослідження:

1. Вивчити динаміку та територіальні особливості виявлення HBsAg носійства серед вагітних та донорів крові Миколаївської області.
2. Дослідити клінічні, лабораторні, імунологічні особливості хронічного гепатиту В при HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантах захворювання, зв'язок між клініко-лабораторними предикторами та рівнем вірусологічного навантаження.
3. Проаналізувати ефективність лікування хворих на хронічний гепатит В за державною програмою препаратами пег-інтерферону- α -2а, ламівудином і тенофовіром, а також комбінованою терапією (пег-інтерферон- α -2а та ламівудин)
4. Провести аналіз побічних ефектів противірусної терапії у хворих на хронічний гепатит В при різних схемах лікування.
5. На основі аналізу клінічних, лабораторних показників, наявності HBeAg, ступеня фіброзу, виявити основні предикт-фактори відповіді на противірусне лікування у хворих на хронічний гепатит В.

Об'єкт дослідження. «Облікові картки донора», «Картки донора резерву», «Медичні карти активного донора», індивідуальні карти вагітної і породіллі, 120 індивідуальних карт хворих з хронічним гепатитом В, 100 пацієнтів з HBsAg носійством.

Предмет дослідження. Поширеність HBsAg серед вагітних та донорів крові; показники, які характеризують клінічний перебіг; лабораторні, функціональні та вірусологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту В.

Методи дослідження. Поставлені завдання вирішувалися за допомогою епідеміологічних, клінічних, функціональних, інструментальних і лабораторних методів дослідження.

Перший вид досліджень – епідеміологічний, який проводився шляхом аналізу даних «Облікових карток донора», «Карток донора резерву» та «Медичних карт активного донора» Миколаївської обласної станції переливання крові, а також даних індивідуальних карт вагітної і породіллі (форма №111/о) з метою оцінки поширеності HBsAg в Миколаївській області.

Другий вид дослідження заснований на тривалому проспективному спостереженні за 120 хворими з хронічним вірусним гепатитом В та 100 пацієнтами з HBsAg-носійством з метою вивчення особливостей клініко-лабораторного перебігу хронічного гепатиту В.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 7.0 (Stat Soft inc., США) та SPSS 17.0.

Наукова новизна одержаних результатів. У науковій роботі на підставі комплексного дослідження в південному регіоні України на прикладі Миколаївської області було проведено аналіз динаміки поширеності HBsAg-носійства серед вагітних та донорів крові. Виявлено значну територіальну нерівномірність виявлення маркера інфікування HBV інфекції – HBsAg у різних адміністративних територіях Миколаївської області.

Встановлено, що піки збільшення кількості тестувань (2008, 2011 та 2014 рр.) співпадали з піками зниження показників виявлення HBsAg. Показано зворотній кореляційний зв'язок середньої сили ($r = -0,69$, $p < 0,05$) між цими показниками, що свідчить про залежність показників виявлення HBsAg не тільки від рівня дійсної ураженості населення HBV інфекції, а також від практики тестування вагітних.

Виявлено лінійний тренд підвищення частоти HBsAg у вагітних жінок в 2009-2010 роках, з наступним зниженням в 2011 та 2012 році та наступним піком в 2013 році ($p < 0,05$). Встановлено, що серед районів Миколаївської області найбільш часто HBsAg виявлено у вагітних в м. Первомайськ (3,2%), Єланецькому (2,7%), Снігурівському та Братському районах (2,0%).

Встановлено, що кількість обстежених донорів крові в Миколаївській області за період 2007-2016 рр. зросла на 71,6%. За абсолютною кількістю визначеного HBsAg-носійства серед донорів за період 2007-2016 відмічено тенденцію до зменшення частоти виявленого маркера HBsAg на 60,2% в районах та на 20,5% в м. Миколаїв ($p < 0,05$). Рівень визначеного HBsAg-носійства серед донорів був вищим в районах області, порівняно з м. Миколаїв - 1,2% проти 0,8% ($p < 0,05$). Найбільші показники встановлено в Єланецькому районі (2,2%), Березанському (1,6%), Березнігуватському (1,6%), та Новобугському районах (1,6%). Показано, що основну частку позитивних на HBsAg складають первинні донори (98,0%).

Доведено, що середній рівень АЛАТ є вищим серед чоловіків «носіїв» HBsAg ($p < 0,05$), клінічними особливостями носійства HBsAg є поодинокі випадки диспепсичного (14,0%), астеновегетативного (27,0%) синдромів, збільшення печінки на 1-1,5 см від реберної дуги (8,0%) та втрата ваги тіла (6,0%).

Встановлено, що лабораторними особливостями HBeAg(+) варіанту хронічного гепатиту В, окрім вірусного навантаження ($p < 0,05$), є вищий рівень печінкових трансаміназ ($p < 0,05$) та С-реактивного протеїну ($p < 0,05$). Доведено що, взаємозв'язки між клінічними та лабораторними показниками у хворих на ХГВ: від'ємний зв'язок між рівнем трансаміназ та індексом маси тіла (АЛАТ – $r = -0,25$ ($p < 0,05$), АсАТ – $r = -0,31$ ($p < 0,05$)), рівнем АЛАТ та

тривалістю захворювання ($r = 0,28$, $p < 0,05$), АлАТ та рівнем тромбоцитів ($r = 0,37$, $p < 0,05$), АлАТ та рівнем С-реактивного протеїну ($r = 0,28$, $p < 0,05$). Верифіковано прямі зв'язки між кількістю ДНК-копій та лімфоцитозом ($r = 0,28$, $p < 0,05$), рівнем вірусного навантаження та рівнем АлАТ ($r = 0,29$, $p < 0,05$), рівнем вірусного навантаження та С-реактивним протеїном ($r = 0,25$, $p < 0,05$).

Уточнено наукові дані, що серед пацієнтів з HBeAg(-) варіантом хронічного гепатиту В частіше виявляються стадії F3-F4 фіброзу, при цьому ризик фіброзу підвищується на 15,0% при (OR - 2,86 [1,0-10,4], $p < 0,05$).

Доведено, що через 12 місяців стійку вірусологічну відповідь при призначенні пег-інтерферону- α -2а можна досягнути в 59,0% випадків, при прийомі ламівудину – в 46,0%, при прийомі тенофовіру – в 74,2%, комбінованій терапії-77% (RR - 0,63 [0,40-0,98], OR - 0,30 [0,10-0,90], $p < 0,05$).

Отримані у ході проведеного дослідження результати дозволили встановити, що терапія пег-інтерфероном - α -2а є більш ефективною при HBeAg(+) варіанті ХГВ (RR - 6,0 [1,25-28,9], OR - 20,6 [2,18-194,4], $p < 0,05$), а ламівудин і тенофовір є ефективними для HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантів хронічного гепатиту В.

Доведено, що стійка вірусологічна відповідь частіше спостерігалась при F1-F2 ступенях фіброзу (абсолютна ефективність – 43,2% та 64,2% ($p < 0,001$)). При терапії ламівудином найбільші «шанси» стійкої вірусологічної відповіді були при F1 ступенях фіброзу, при переході до F2-F4 значно збільшувалась резистентність до терапії ($p < 0,05$) та зменшувалась вірогідність стійкої вірусологічної відповіді на 63,6%-F2, 58,3%-F3 та 75,0%-F4 ($p = 0,088$).

Практичне значення одержаних результатів. Запропоновано проведення розрахунку рівняння лінійної регресії, що дозволяє прогнозувати поширеність HBsAg на 1000 обстежених = $a + (b * \text{score})$, де $a = 16,923$; $b = -0,546$ (95% ДІ = -0,721 to -0,370).

Практично цінним є аналіз предикт-факторів позитивної відповіді на лікування при хронічному гепатиті В: вірусного навантаження, рівня аланінамінотрансфераз, HBeAg (+) та HBeAg(-) варіанту ХГВ. Рекомендовано обирати пег-інтерферон- α -2а при HBeAg(+) варіанті ХГВ, ламівудин чи тенофовір – при HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантах хронічного гепатиту В. При резистентності до монотерапії ламівудином та рівні АлАТ, що перевищує 180 Од/мл у хворих з ХГВ для лікування слід обирати комбіновану терапію із включенням пег-інтерферону- α -2а та ламівудину.

Для оцінки ефективності лікування хворих з ХГВ рекомендовано в рутинному порядку проводити неінвазивний фібротест. Терапію ламівудином з метою стійкої вірусологічної відповіді варто призначати лише при F1-F2 ступенях фіброзу. При F3-F4-ступенях фіброзу рекомендовано обирати пег-інтерферон- α -2а або тенофовір.

При виборі терапії слід проводити динамічне спостереження та оцінку вмісту ДНК-копій ХГВ. Слід враховувати, що найбільш початковим рівнем

для стійкої вірусологічної відповіді є концентрація ДНК вірусу гепатиту В від 10000 до 50000 копій/мл, що асоціюється з 58,8% ефективністю терапії.

Основні результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу Миколаївської обласної інфекційної лікарні, Миколаївського медичного центру «VALEO», Основні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі терапевтичних та хірургічних дисциплін Чорноморського Національного університету ім. Петра Могили, медичний інститут, кафедра терапевтичних та хірургічних дисциплін.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є завершеним науковим дослідженням здобувача. Автору дисертації належить реалізація поставленої наукової задачі. Здобувач самостійно провів літературний і патентно-інформаційний пошук, сформулював мету і завдання дослідження, розробив основні теоретичні і практичні положення роботи. Дисертантом зібрано клінічний матеріал дослідження та проведено його аналіз, самостійно вивчено дані інструментальних та лабораторних досліджень, здійснено тривале контрольоване спостереження, персонально виконано ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарного хворого.

Науковий аналіз, статистична обробка даних, узагальнення результатів дослідження виконано безпосередньо дисертантом. Здобувач підготував до друку статті, написав всі розділи дисертаційної роботи і автореферат. Формулювання та обґрунтування висновків дисертації проведено сумісно з науковим керівником. Результати досліджень, проведених співавторами статей, у дисертації не запозичено.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідалися та обговорювалися на наукових форумах різних рівнів: Науково практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах» (Київ, 2016); Інфекційні хвороби сучасності: Етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека; Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (Київ, 2019).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 6 статей у провідних фахових спеціалізованих виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, в тому числі 2 – у журналах, що індексуються в міжнародних наукометричних базах. Серед друкованих робіт є 2 тез.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 202 сторінках машинописного тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 7 підрозділів власних досліджень, аналізу та обговорення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який містить 318 найменувань: 22 кирилицею та 296 латиницею. У роботі представлено 42 таблиці та 34 рисунки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Загальна характеристика обстежених хворих та методів дослідження. Набір матеріалу проводився на базі Миколаївської обласної інфекційної лікарні Миколаївської обласної ради та Миколаївської обласної станції переливання крові Миколаївської обласної ради (м. Миколаїв). Лабораторні дослідження проводились на базі Миколаївської обласної інфекційної лікарні Миколаївської обласної ради, а також приватної медичної лабораторії Synevo.

Перший тип досліджень – епідеміологічний, який проводився шляхом аналізу даних «Облікових карток донора», «Карток донора резерву» та «Медичних карт активного донора» Обласної станції переливання крові, а також даних індивідуальних карт вагітної і породіллі (форма №111/о) з метою оцінки поширеності HBsAg в Миколаївській області.

Другий вид дослідження заснований на тривалому проспективному спостереженні за 120 хворими з активним вірусним гепатитом В та 100 пацієнтами з HBsAg-носійством з метою вивчення особливостей клініко-лабораторного перебігу хронічного гепатиту В.

Першим кроком даного етапу роботи був аналіз клінічних та лабораторних особливостей перебігу вірусного гепатиту В.

Критеріями включення були: наявність HBeAg-позитивного та HBeAg-негативного варіанту хронічного гепатиту В; носійство HBsAg (HBeAg-негативна хронічна інфекція)- HBsAg(+) >6 місяців, HBeAg(-), анти-HBe(+) ДНК HBV >2000МО/мл, постійна активність АЛат в межах норми, низька концентрація HBsAg (<1000 МО/мл); відсутність верифікованих клінічно значимих соматичних або психічних захворювань; підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Середній вік хворих склав $40,0 \pm 11,2$ років. Кількість чоловіків і жінок співвідносилась як 135 (61,4%) до 85 (38,6%). Середня тривалість захворювання становила від 1 до 14 років. Комплексне обстеження включало в себе: клінічний огляд по органам і системам (220 осіб 100%), загально клінічні аналізи крові і сечі (220 осіб 100%), біохімічне дослідження крові (білірубін, аланінамінотрансфераза – АЛат, аспартатамінотрансфераза – АсАТ, іонограма, креатинін, сечовина, рівень глюкози - 220 осіб 100%), якісне і кількісне (HBsAg) дослідження крові на специфічні маркери вірусних гепатитів ІФА (220 осіб 100%), ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (220 осіб 100%), неінвазійний фібротест (220 осіб 100%).

Всі хворі, включені в дослідження, отримували лікування за державною програмою. Терапія пегільованим інтерфероном- α -2а (ПФН- α -2а) (180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно) призначалась 32 хворим (27,0%) протягом 48 тижнів. Нуклеотидний аналог Тенофовір (300 мг на добу) отримували 34 хворих (28,0%) протягом 54 тижнів, нуклеозидний аналог Ламівудин - 28 пацієнтів (100 мг/добу, 23,3%) протягом 54 тижнів. Комбіновану терапію ПФН- α -2а та ламівудином призначено 26 хворим (22,0%) протягом 48 тижнів. Тривалість періоду спостереження складала 36-

54 тижні (в середньому – $48,2 \pm 4,9$ тижнів). Обстеження проводились на початку, надалі - кожні 12 тижнів залежно від перебігу захворювання до 54 тижня. Проводився аналіз вмісту прямого та непрямого білірубіну, печінкових амінотрансфераз, HBV ДНК через 3, 6, 12 місяців, оцінка повноти вірусологічної відповіді (стійка, часткова, немає відповіді) та, відповідно, стійкості вірусологічної ремісії.

Клінічний аналіз крові проводився на гематологічному аналізаторі MICROCC 20 (№ 801320002BEZP). Біохімічний аналіз крові проводився за допомогою тест-системи BioSYstems на автоматичному аналізаторі BIOCHEM SA-2010-113977.

HBsAg у сироватках крові хворих визначався за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) на анти-HAV IgM, HBsAg та анти-HBc на діагностичних тест-системах Вектор-Бест (Росія). Впроваджено систему для виявлення поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) – Dia-HBVПрат «НБК» Діапроф-Мед (Україна). На аналізаторі Cobas 6000/Cobas 8000 та Roche Diagnostics (Швейцарія).

Для виявлення ДНК вірусного гепатиту В використовувались праймери до консервативної ділянки генів S і Р, які кодують поверхневий білок і ДНК-полімерази, за методом Vasuni A. та Carman W. (2004 р.).

В усіх хворих, включених в проспективне спостереження, була підписана інформована згода на участь в дослідженні.

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 7.0 (Stat Soft inc., США) та SPSS 17.0. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл представлені у вигляді $\text{середнє} \pm \text{стандартне відхилення}$. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій χ^2 Пірсона. Оцінка ризику настання несприятливої події проводилась з врахуванням абсолютного (AR) та відносного (RR) ризиків, а також відношення шансів (OR). Аналіз стійкості ремісії та вірогідності вірусологічної відповіді проводився за допомогою аналізу Каплана-Мейєра з розрахунком лог-ранк критерію. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі дисертаційної роботи було проведено вивчення частоти виявлення HBsAg носійства у вагітних та донорів крові на різних адміністративних територіях Миколаївської області за період 2006-2016 рр. Відмічено значну територіальну нерівномірність розподілу показників інфікованості вагітних HBV. Серед адміністративних одиниць Миколаївської області найвищі показники інфікованості HBV інфекції (за виявленням HBsAg) встановлені у м. Первомайськ (3,2%), Єланецькому (2,7%), Снігурівському та Братському районах (2,0%), найменші – у Доманівському (0,1%), Веселинівському (0,2%) та Березанському (0,3%) районах. У Врадіївському районі за аналізований період часу не зареєстровано жодного випадку виявлення HBsAg у вагітних.

Найбільша частота виявлення HBsAg у вагітних припадала на період 2009-2010 рр. Після 2015-2016 рр. відмічено стабілізацію частоти виявлення HBsAg у вагітних на рівні 10 випадків на 1000 обстежених, рис. 1.

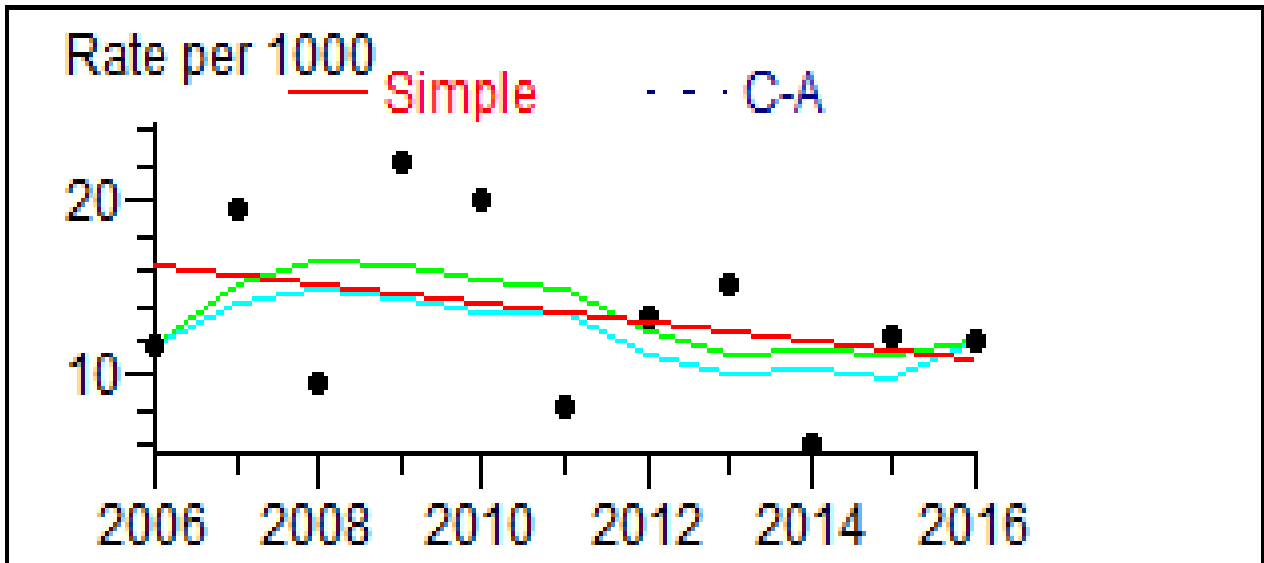


Рисунок 1. Графіки залежності частоти виявлення HBsAg у вагітних

Базуючись на процедурі Кохрана-Армітеджа виведено рівняння лінійної регресії залежності виявлення HBsAg у вагітних жінок від часового інтервалу: $\text{число випадків на 1000 обстежених} = a + (b * \text{score})$, де $a = 16,923$; $b = -0,546$ (95% ДІ = $-0,721$ to $-0,370$), що дозволило розрахувати середньорічний показник зменшення частоти виявлення HBsAg після 2013 року – 3,8 випадків на 1000 обстежених.

Наступним завданням роботи було простежити динаміку показників виявлення HBsAg у вагітних за період 2006-2016 рр. в Миколаївській області залежно від кількості проведених тестувань.

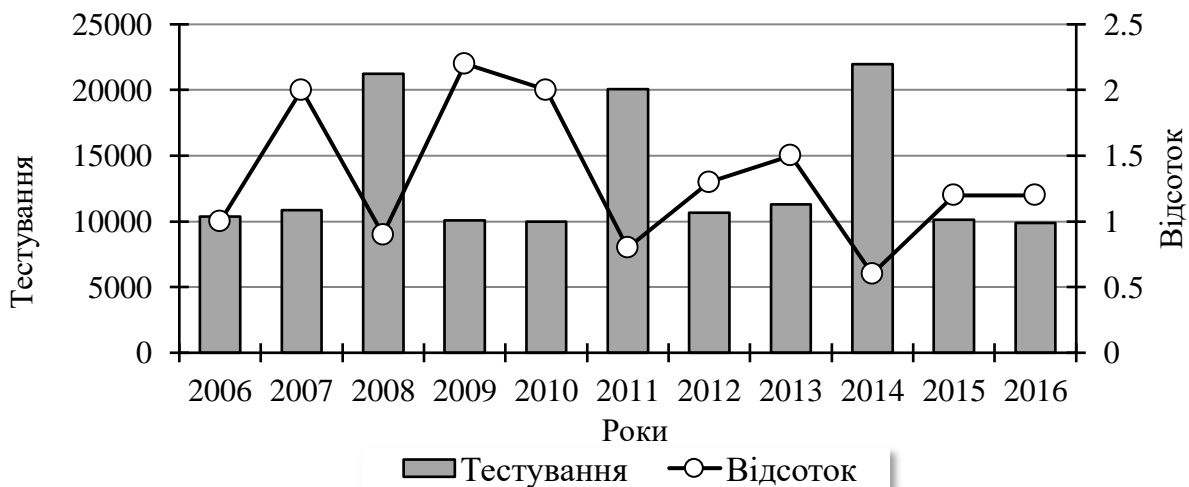


Рисунок 2. Показники виявлення HBsAg у вагітних залежно від кількості проведених тестувань

Піки збільшення кількості тестувань вагітних (2008, 2011 та 2014 рр.) співпадали з піками зниження показників виявлення HBsAg, рис. 2. Тобто, збільшення кількості проведених тестувань вагітних на HBsAg супроводжується зменшенням показників інфікованості вагітних і навпаки. Оскільки обстеження вагітних на HBsAg проводиться двічі за вагітність, слід очікувати, що кількість тестувань цього контингенту повинна не менш ніж у двічі перевищувати кількість пологів, при цьому слід також враховувати кількість абортів, оскільки вагітна могла бути обстежена на HBsAg при встановленні на облік, а потім зробити штучне переривання вагітності. Але, ані кількість пологів, ані кількість абортів у динаміці не мають таких виражених коливань, як кількість тестувань вагітних на HBsAg (рис. 3). Найбільша кількість пологів була зареєстрована у 2012 р. (13439), найменша – у 2016 р. (10481). Пік абортів припав на 2008 р. (6164), мінімум також на 2016 р. (3126), рис. 3.

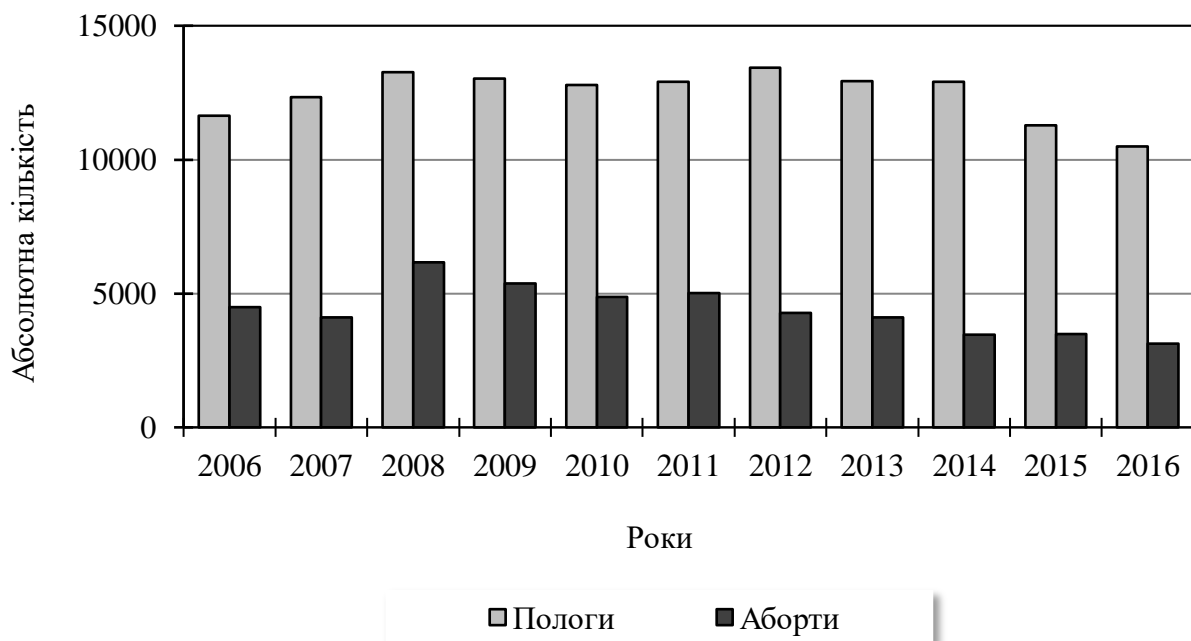


Рисунок 3. Кількість пологів та абортів у Миколаївській області

Одним із завдань нашої дисертації було дослідити поширеність HBsAg-носійства серед донорів крові у Миколаївській області за період 2007-2016 рр.

Основний приріст числа донорів за період 2007-2016 рр. був у м. Миколаїв (95,1%), приріст в районах області становив 50,7%, найменша кількість виявлення HBsAg серед донорів зареєстрована в 2012 році, загальне число HBsAg зменшилось на 43,2%. Виявлено, що регіональними особливостями розповсюдження HBsAg серед донорів крові, є більша частота виявлення HBsAg в районах області, порівняно з м. Миколаїв – 1,2% проти 0,8%. Причому, найбільші показники виявлені в Єланецькому районі – 2,2%, Березанському (1,6%), Березнігуватському (1,6%), та Новобугському районах (1,6%). Найнижчі показники спостерігались у Веселинівському (0,5%),

Вітовському (0,7%), Очаківському (0,8%), Снігурівському (0,7%) районах, а також у м. Южноукраїнськ (0,4%). Найменші показники частоти виявлення HBsAg були за період 2011-2013 років – 0,6%, рис. 4.

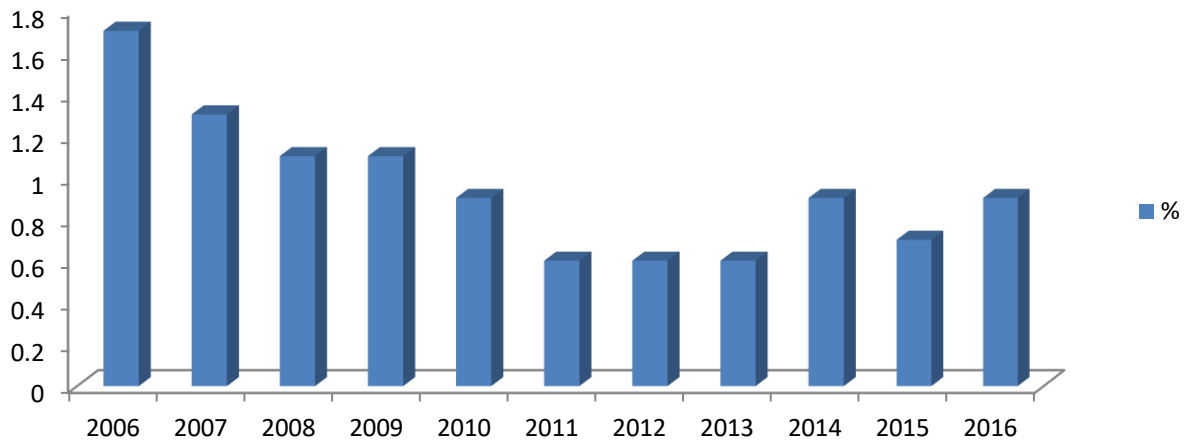


Рисунок 4. Частота виявлення HBsAg серед донорів залежно від часу спостереження

Основну частку HBsAg серед позитивних осіб склали первинні донори 98,0%. Гендерною особливістю було більш часте виявлення HBsAg серед чоловіків (87,0%).

На другому етапі дисертаційної роботи було проведено дослідження клініко-лабораторних особливостей різних варіантів перебігу ХГВ. Встановлено, що середній вік пацієнтів з HBsAg був меншим, а кількість жінок серед носіїв була більшою (45,0% проти 33,1%) $p < 0,05$, ніж серед хворих на ХГВ. Порівняно з хворими на ХГВ, середній рівень АлАТ серед пацієнтів з HBsAg був у межах референтних значень ($28,5 \pm 8,5$ Од/л), на відміну від хворих на ХГВ ($143,9 \pm 29,8$ Од/л, $p < 0,05$). Середній рівень АлАТ серед чоловіків з HBsAg був вищим ($30,5 \pm 5,6$ Од/л), ніж серед жінок ($25,3 \pm 3,9$ Од/л, $p < 0,05$). Кількісний вміст HBsAg при ХГВ асоціювався з більшою тривалістю захворювання ($r = 0,24$, $p < 0,05$) та більш низьким рівнем лімфоцитів ($r = -0,28$, $p < 0,05$).

За аналізу клінічної симптоматики у носіїв HBsAg, не було виявлено таких клінічних проявів як спленомегалія, жовтяниця, артралгія, міалгія. В поодиноких випадках, впродовж тривалого спостереження були відмічені диспепсичний (14,0%), астеновегетативний (27,0%) синдроми, збільшення печінки на 1-1,5 см від реберної дуги (8,0%) та втрата ваги тіла менше 5,0% від вихідної (6,0%). Проте, в усіх випадках вони мали ізольований характер та не асоціювалися з підвищенням печінкових трансаміназ. В усіх клінічних випадках серед носіїв HBsAg спостерігався рівень ДНК ВГВ з числом копій, що не переважало 2000 МО/мл.

Більш високі значення С-реактивного протеїну виявлялися в групі з HBeAg(+) варіантом ХГВ ($5,33 \pm 1,67$ проти $3,82 \pm 1,12$ мг/мл, $p < 0,05$).

Встановлено ряд вірогідних взаємозв'язків між клінічними та лабораторними показниками у хворих на ВГВ: від'ємний зв'язок між рівнем трансаміназ та індексом маси тіла (АлАТ - $r=-0,25$ ($p<0,05$), АсАТ - $r=-0,31$ ($p<0,05$)), прямий зв'язок між рівнем АлАТ та тривалістю захворювання ($r=0,28$, $p<0,05$), АлАТ та рівнем тромбоцитів ($r=0,37$, $p<0,05$), АлАТ та рівнем С-реактивного протеїну ($r=0,28$, $p<0,05$). Встановлено прямий зв'язок між рівнем ДНК-копій та лімфоцитозом ($r=0,28$, $p<0,05$), рівнем вірусного навантаження та рівнем АлАТ ($r=0,29$, $p<0,05$), рівнем вірусного навантаження та С-реактивним протеїном ($r=0,25$, $p<0,05$).

За даними неінвазивного фібротесту, що базувався на оцінці важкості фіброзу за системою METAVIR, встановлено більшу частоту хворих зі стадіями F3-F4 серед пацієнтів з HBeAg-негативним варіантом перебігу ХГВ. Ризик фіброзу при HBeAg(-) варіанті ХГВ підвищувався на 15,0%, табл. 1.

Таблиця 1

Ризик розвитку фіброзу за даними неінвазивного фібротесту у пацієнтів з HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантом ХГВ

Варіант перебігу	AR,%	RR[CI, 95%]	OR[CI, 95%]
HBeAg(-)	27,0	2,36 [0,87-7,19]	2,86 [1,0-10,4]
HBeAg(+)	12,0		

На третьому етапі дослідження було вивчено ефективність різних схем противірусної терапії у хворих на ХГВ, а також предикт-фактори відповіді на противірусне лікування.

В усіх групах хворих було виявлено зниження рівня АлАТ на тлі противірусної терапії: в групі ламівудину в 2,39 разів ($p<0,05$), в групі тенофовіру в 3,19 разів ($p<0,05$), в групі ПФН- α -2а - в 3,3 разів ($p<0,05$); найбільш ефективною за середнім рівнем АлАТ була комбінована терапія із включенням ПФН- α -2а та ламівудину (зниження АлАТ в 5,2 разів через 24 тижні), $p<0,05$. Відносно нормалізації АлАТ найбільшою ефективністю характеризувалась монотерапія ПФН- α -2а (84,3%) та комбінована терапія (92,3%), рис. 5.

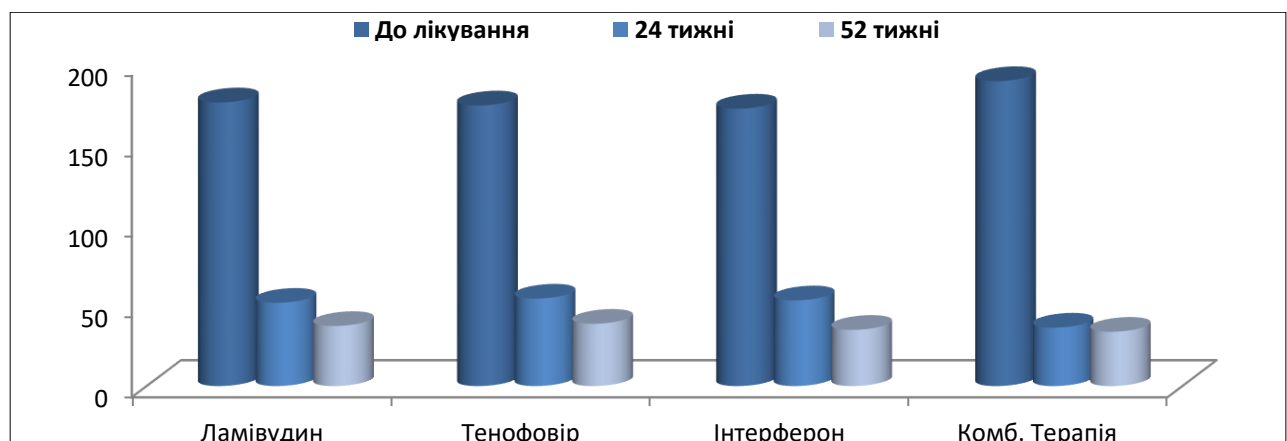


Рисунок 5. Рівень АлАТ (Од/л) при ХГВ в динаміці лікування

Зазначено зниження СРП в усіх групах протівірусної терапії: ламівудину (з $1,76 \pm 0,89$ до $1,28 \pm 0,47$ мг/л, $p < 0,05$), тенофовіру (з $1,89 \pm 0,62$ до $1,22 \pm 0,44$ мг/л, $p < 0,05$), ПФН- α -2а (з $1,86 \pm 0,56$ до $1,21 \pm 0,44$ мг/л, $p < 0,05$), комбінованої терапії (з $1,80 \pm 0,54$ до $1,28 \pm 0,47$ мг/л, $p < 0,05$).

Зниження рівня HBsAg через 3 місяці протівірусного лікування спостерігалось в усіх групах проспективного спостереження з найкращою ефективністю тенофовіру та комбінованої терапії, $p < 0,05$. Найбільша частота побічних ефектів спостерігалась за призначення пег-інтерферону- α -2а ($p < 0,05$). Окрім того, на фоні застосування пег-інтерферону- α -2а більш часто пацієнти вказували на зниження ваги ($p < 0,05$) та появу шкірних висипань за типом кропив'янки.

Через 12 місяців спостереження стійка вірусологічна відповідь на тлі ПФН- α -2а спостерігалась в 59,0% клінічних випадків, на фоні ламівудину – в 46,0% випадків, в групі тенофовіру - 74,2% (RR - 0,63 [0,40-0,98], OR - 0,30 [0,10-0,90], $p < 0,05$). Розходження за показниками ефективності доведено для комбінованої протівірусної терапії проти монотерапії ламівудином, починаючи з 6 місяця спостереження (62,0% проти 39,0%, RR - 0,64 [0,37-1,0], OR - 0,90 [0,14-1,0]). Також встановлено, що ефект комбінованої терапії є стійким та зберігається до 12 місяців спостереження (77,0% проти 46,0%, RR - 0,60 [0,38-0,94], OR - 0,26 [0,08-0,84], $p < 0,05$).

Загальна кількість хворих з стійкою вірусологічною відповіддю (ДНК HBV < 300 копій/мл) не відрізнялась через 4 та 12 тижнів в групах монотерапії ПФН- α -2а (25,0% та 38,0%, $p > 0,05$) та комбінованої терапії (31,0% та 38,0%, $p > 0,05$); через 24 тижні проспективного спостереження частота стійкої вірусологічної відповіді при комбінованому лікуванні була на 24,0% більшою, ніж в групі монотерапії (62,0% проти 38,0%, RR - 0,61 [0,35-1,0], OR - 0,38 [0,13-1,0], $p < 0,05$).

На наступному етапі роботи проведено оцінку предикторів повноти вірусологічної відповіді при різних схемах лікування залежно від варіанту HBeAg(+)-HBeAg(-) ХГВ, ступеню фіброзу та рівня віремії. Терапія ПФН- α -2а є ефективнішою при HBeAg(+) варіанті ХГВ (RR - 2,51 [1,36-4,61], OR - 20,6 [2,18-194,4], $p < 0,05$).

З 24 тижнів проспективного спостереження зазначено більшу ефективність тенофовіру при HBeAg(-) варіанті ХГВ (абсолютна ефективність (AE,%) на 26,0% вище, ніж при HBeAg(+)). Частота сероконверсії HBeAg варіювала залежно від режимів терапії і через 6 місяців лікування варіювала від 2,9% при монотерапії тенофовіром до 12,5% при монотерапії пег-інтерфероном- α -2а, табл. 2.

Таблиця 2

Стійка вірусологічна відповідь на терапію пег-інтерфероном- α -2а залежно від HBeAg(+)-HBeAg(-) варіанту ХГВ

Препарат	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
24 тижні			
HBeAg(+)	62,0	2,92 [1,11-7,73]	6,0 [1,25-28,9]
HBeAg(-)	21,0		
48-52 тижнів			
HBeAg(+)	92,0	2,51 [1,36-4,61]	20,6 [2,18-194,4]
HBeAg(-)	37,0		

Частота елімінації HBsAg на фоні терапії ППФН- α -2а була суттєво вищою при HBeAg(+)-варіанті перебігу ХГВ, табл. 3.

Таблиця 3

Частота елімінації HBsAg залежно від HBeAg(+)-HBeAg(-) статусу ХГВ через 48-52 тижнів протівірусної терапії

Препарат	АЕ, %	RR[CI%95]	OR[CI%95]
Пег-інтерферон- α -2а			
HBeAg(+)	8,0	2,92 [0,29-29,0]	3,27 [0,26-40,5]
HBeAg(-)	5,0		
Ламівудин			
HBeAg(+)	1,5	-	14,0
HBeAg(-)	0,0		
Тенофовір			
HBeAg(+)	3,0	-	19,0

Пег-інтерфероном- α -2а було проліковано 13 HBeAg(+) пацієнтів та 19 HBeAg(-) пацієнтів. Хворі були стратифіковані за повнотою вірусологічної відповіді. Використовувався метод лінійної регресії за Капланом-Мейером.

Результати лікування пег-інтерфероном- α -2а та стійка вірусологічна відповідь через 24 тижні наведена на рис. 6. Серед 13 HBeAg(+) пацієнтів стійка вірусологічна відповідь була зареєстрована у 8 чол. через 24 тижні (62,0%) та 12 чол. (92,0%) через 48-52 тижні.

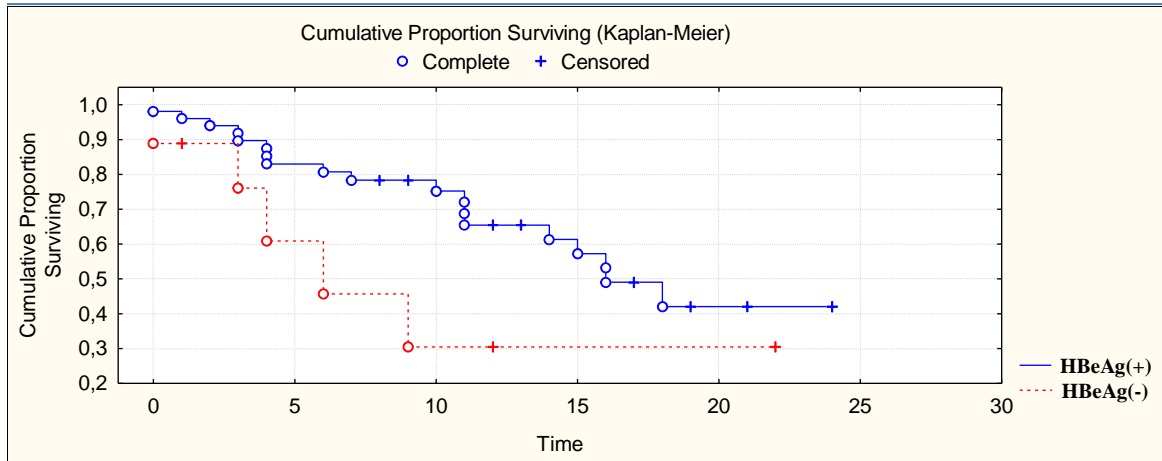


Рисунок 6. Стійка вірусологічна відповідь через 24 тижні терапії ПФН- α -2а

Число хворих з стійкою вірусологічною відповіддю на фоні ламівудину склало 11 чол. через 24 тижні (з них – 3 HBeAg(+) та 8 HBeAg(-) та 13 чол. через 48-52 тижні (з них – 3 HBeAg(+) та 10 HBeAg(-), рис. 7.

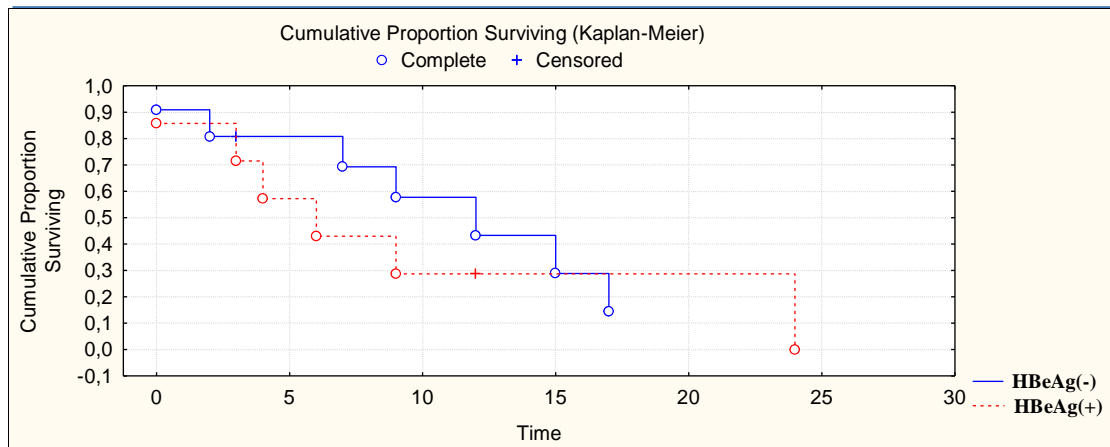


Рисунок 7. Стійка вірусологічна відповідь протівірусної терапії ламівудинном залежно від імунологічного статусу хворих на ХГВ

Число хворих з стійкою вірусологічною відповіддю на фоні тенофовіру склало 20 чол. через 24 тижні (з них – 2 HBeAg(+) та 18 HBeAg(-)) та 23 чол. через 48-52 тижні (з них – 2 HBeAg(+) та 21 HBeAg(-)). З 10 тижня проспективно зазначено тенденцію до ефективного застосування тенофовіру при HBeAg(-) варіанті хронічного гепатиту В, рис. 8.

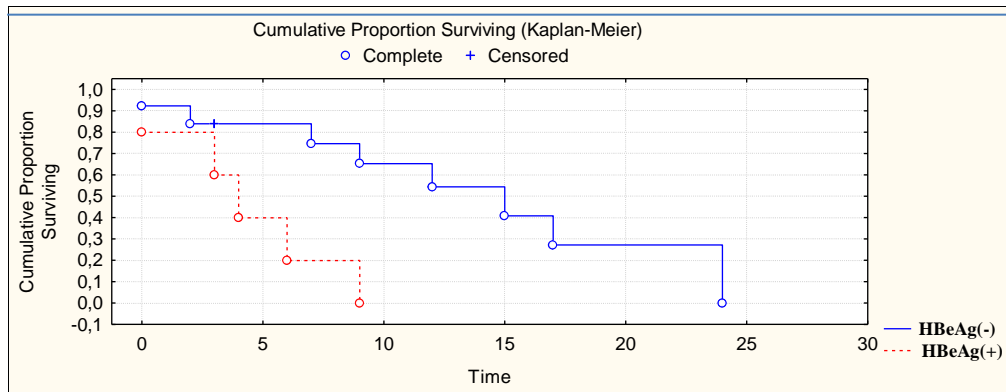


Рисунок 8. Стійка вірусологічна відповідь через 48-52 тижнів терапії тенофовіром залежно від імунологічного статусу хворих

На фоні застосування комбінованої терапії при HBeAg(-) варіанті ХГВ стійка вірусологічна відповідь через 24 тижні була у 5 пацієнтів (38,0%), причому результат залишався сталим через 48-52 тижні (38,0%) При HBeAg(+) варіанті ХГВ впродовж 24 тижнів комбінованої протівірусної терапії не було виявлено вірогідної різниці щодо HBeAg(-)-статусу – 5 чол. (38,0%), рис. 9.

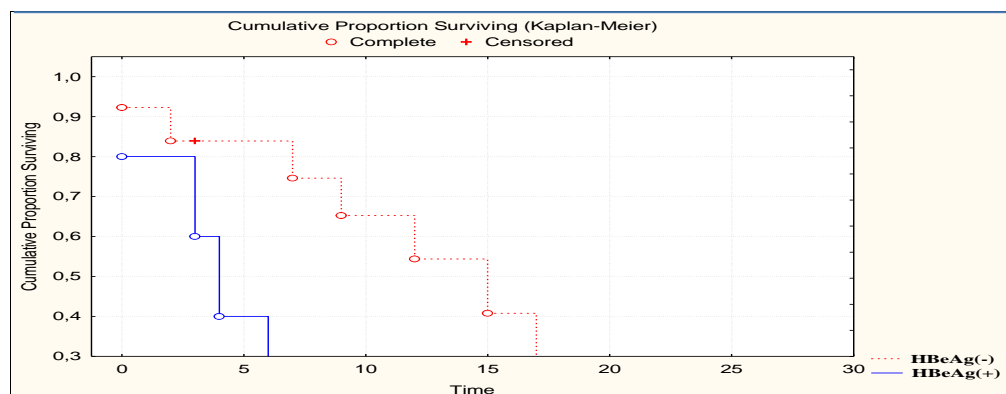


Рисунок 9. Стійка вірусологічна відповідь через 48-52 тижні комбінованої протівірусної терапії залежно від імунологічного статусу хворих на ХГВ

Проте, через 48-52 тижні встановлено кращу ефективність комбінованої терапії при HBeAg(+)-статусі варіанті ХГВ.

Група комбінованої терапії формувалась серед пацієнтів, що не давали відповіді на терапію ламівудином впродовж 24 тижнів. При додаванні ПФН- α -2а та HBeAg(-) – варіанті ХГВ в цій групі через 6 місяців не було виявлено вірогідної різниці відносно HBeAg(+)-варіанту. Проте, через 48-52 тижні додавання ПФН- α -2а та підсилювало ефективність стійкої вірусологічної відповіді для HBeAg(+) пацієнтів на 15,8%.

**Стійка вірусологічна відповідь при лікуванні
залежно від ступеню фіброзу печінки в неінвазійному тесті**

	Число хворих	Стійка вірусологічна відповідь	АЕ,%	OR	Cumulative odds ratio [95% CI]
F1	37	16	43,2	0,76	1,787 [1,0-3,32]
F2	53	34	64,2	1,79	
F3	25	4	16,0	0,19	
F4	3	1	33,3	0,50	
χ^2 Pearson – 16,347 (p<0,001)					

Залежно від ступеню фіброзу (F0-F4) в неінвазійному тесті найбільш стійка вірусологічна відповідь спостерігалась при F1-F2 ступенях (абсолютна ефективність – 43,2% та 64,2% Cumulative odds ratio [95% CI] - 1,787 [1,0-3,32] та χ^2 за Пірсоном – 16,347, p<0,001), табл. 4.

При терапії ламівудином найбільші «шанси» стійкої вірусологічної відповіді були при F1 фіброзу та зменшувалась на 63,6% при F2, 58,3% при F3 та 75,0% - F4 при переході до F2-F4 (p=0,088). Високоєфективним за повнотою вірусологічної відповіді при F4 ступені фіброзу був ПФН- α -2а (АЕ – 66,7%, OR – 3,41). Тенофовір був кращим при F4 ступені фібротичних змін зі 100,0% АЕ,% (p=0,025).

Залежно від вірусного навантаження найбільш початковим рівнем для стійкої вірусологічної відповіді була концентрація ДНК НВV від 10000 до 50000 копій/мл, що асоціювалося з 58,8% ефективністю терапії.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішено актуальне завдання внутрішньої медицини – досліджено клініко-епідеміологічну характеристику перебігу хронічного вірусного гепатиту В у південному регіоні України та ефективність застосування нуклеотидних, нуклеозидних аналогів в схемах терапії. Результати, які отримали в процесі дослідження, дозволили зробити наступні висновки:

1. Встановлено значну територіальну нерівномірність виявлення НВsAg. Найбільш часто маркер виявляли у вагітних у м. Первомайськ (3,2%), Єланецькому (2,7%), Снігурівському та Братському районах (2,0%), а у донорів крові у Єланецькому (2,2%), Березанському (1,6%), Березнігуватському (1,6%), та Новобугському районах (1,6%).

2. Доведено незначний вплив споживання наркотиків на поширення НВV-інфекції в Миколаївській області у сучасних умовах, про що свідчить відсутність кореляційного зв'язку між кількістю споживачів наркотиків, які знаходяться на диспансерному обліку по регіонах області, та територіальним розподілом показників частоти виявлення НВsAg у донорів крові (r=0,09>0,05), та слабкого зв'язку (r=0,21, p<0,05) між зазначеними показниками у вагітних.

3. Серед лабораторних особливостей хронічного гепатиту В доведено, що при HBeAg(+) варіанті вміст печінкових трансаміназ є значно вищим ($p < 0,05$), ніж при HBeAg(-). Доведено, що вік HBeAg(+) пацієнтів є вищим, ніж HBeAg(-) варіанті ($39,4 \pm 4,2$ та $35,6 \pm 4,8$ років, $p < 0,05$). Додатковою особливістю HBeAg(+) варіанту є вищий рівень С-реактивного протеїну ($p < 0,05$). Доведено більшу частоту стадій F3-F4 серед пацієнтів з HBeAg(-) варіантом хронічного гепатиту В та підвищення ризику фіброзу на 15,0% при HBeAg(-) варіанті ($p < 0,05$).

4. В усіх групах хворих, які отримували протівірусну терапію, було встановлено зниження рівня АЛАТ через 24 тижні протівірусної терапії: при прийомі ламівудину в 2,39 разів ($p < 0,05$), прийомі тенофовіру – в 3,2 рази ($p < 0,05$), прийомі пег-інтерферону- α -2а – в 3,3 рази ($p < 0,05$), при комбінованій терапії – в 5,2 рази. Доведено зниження С-реактивного протеїну та рівня HBsAg в усіх групах хворих через 6 місяців лікування: препаратами ламівудину ($p < 0,05$), тенофовіру ($p < 0,05$), пег-інтерферону- α -2а ($p < 0,05$), а також комбінованої терапії ($p < 0,05$).

5. Найбільша частота побічних ефектів спостерігалась за призначення пег-інтерферону- α -2а. Зокрема, при співставленні з ламівудином, грипоподібний синдром реєструвався на 59,3% частіше, артралгія – на 42,9%, міалгія – на 23,8% частіше, цитопенічний синдром – на 67,9%, $p < 0,05$.

6. Доведено, що через 12 місяців після прийому ПВТ стійку вірусологічну відповідь досягнуто в 59,0% випадків після отримання курсу пег-інтерферону α -2а, курсу ламівудину – в 46,0%, курсу тенофовіру – в 74,2%, при комбінованій терапії -77% клінічних випадків. Встановлено, що терапія пег-інтерфероном була більш ефективною при HBeAg(+) варіанті ХГВ (RR - 6,0 [1,25-28,9], OR - 20,6 [2,18-194,4], $p < 0,05$), а ламівудин є більш ефективним для HBeAg(-) – варіанту хронічного гепатиту В. При терапії ламівудином найбільші «шанси» стійкої вірусологічної відповіді були при F1 ступенях фіброзу, а при переході до F2-F4 ступенях фіброзу найбільш ефективним було застосування тенофовіру.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Запропоновано ввести в облікову та звітну статистичні форми щодо HBV-інфекції розподіл тестувань вагітних на первинні та повторні (не залежно від терміну вагітності).

2. Для аналізу епідеміологічної ситуації в регіоні з метою виявлення частоти носійства HBsAg серед вагітних слід використовувати процедуру Кохрана-Армітеджа та рівняння лінійної регресії: число випадків на 1000 обстежених = $a + (b * \text{score})$, де $a = 16,923$; $b = -0,546$ (95% ДІ = -0,721 to -0,370).

3. Терапія пег-інтерфероном- α -2а є ефективнішою при HBeAg(+) варіанті ХГВ, а лікування ламівудином або тенофовіром – при HBeAg(-) варіанті хронічного гепатиту В. Слід враховувати, що при виборі тенофовіру до 10 тижня спостереження між HBeAg(+) та HBeAg(-) варіантами вірогідної різниці за стійкістю вірусологічної відповіді не виявляється, абсолютна

ефективність тенофовіру при HBeAg(-) варіанті є достовірно вищою від 24 тижнів терапії.

4. Для оцінки ефективності лікування хворих з ХГВ рекомендовано в рутинному порядку проводити неінвазивний фібротест. Терапію ламівудином з метою стійкої вірусологічної відповіді варто призначати при F1-F2 ступенях фіброзу. При F4-ступені фіброзу слід обирати пег-інтерферон α -2a або тенофовір. Слід враховувати, що тенофовір є найкращим серед доступних схем терапії за наявності F4-ступеня зі 100% вірогідністю стійкої вірусологічної відповіді

5. При виборі терапії слід проводити динамічне спостереження та оцінку вмісту ДНК-копій ВГВ. Слід враховувати, що найбільш початковим рівнем для стійкої вірусологічної відповіді є концентрація ДНК вірусу гепатиту В від 10000 до 50000 копій/мл, що асоціюється з 58,8% ефективністю терапії.

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

У періодичних фахових виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз:

1. Пашков І.В. Клініко-епідеміологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту В у обстежених донорів крові на HBsAg у Південному регіоні України Миколаївській області за період 2007-2016рр. / І.В. Пашков // «Гепатологія». – №4 (42), 2018. – С. 45-54.

2. Пашков І.В. Аналіз розповсюдженості HBsAg серед донорів крові у Південному регіоні України Миколаївській області за період 2007-2016 рр. / І.В. Пашков // «Гепатологія». – №1 (43), 2019. – С. 56-65.

3. Пашков І.В. Безпосередні результати лікування нуклеотидними, нуклеозидними аналогами у хворих на хронічний гепатит В / І.В. Пашков, С.Ф. Федорова // «Міжнародний медичний журнал». –№2 (том 25), 2019. – С. 76-80. *(Дисертантом здійснено аналіз та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка матеріалів до друку).*

4. Пашков І.В. Ефективність лікування хворих з HBeAg (+) маркером хронічного вірусного гепатиту В при застосуванні аналогів інтерферону / І.В. Пашков // «East European Scientific Journal». –№7 (47), 2019. – С. 56-63.

У періодичних фахових виданнях, затверджених МОН України:

5. Пашков І.В. Поширеність HBV–інфекції у вагітних в Миколаївській області / І.В. Пашков // «Профілактична медицина». – № 4 (33), 2018. – С. 17-25.

6. Козишкурт О.В. Сучасні етіологічні та епідеміологічні риси гострих вірусних уражень печінки / О.В. Козишкурт, К.А. Талалаєв, М.І. Голубятников, В.В. Бабієнко, А.І. Савчук, Н.В. Єремеева, І.В. Пашков // «Вісник Морської медицини». – №3 (80), 2018. – С. 45-56. *(Дисертант здійснив підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).*

Опубліковані праці апробаційного характеру:

7. Аналіз роботи Миколаївського обласного гепатологічного центру за період дії Державної цільової програми з лікування вірусних гепатитів / І.В. Пашков // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», 24-25 листопада 2016 року, м. Київ. – 2016. – С. 96-98.

8. Виявлення HBsAg у вагітних в Миколаївській області / І.В. Пашков, Ю.В. Круглов // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського НАМНУ», 10-11 жовтня 2019 року, м. Київ. – 2019. – С. 147-149. (Дисертантом здійснено аналіз та узагальнення результатів власних досліджень, підготовка матеріалів до друку).

АНОТАЦІЯ

Пашков І.В. Клініко-епідеміологічна характеристика перебігу хронічного вірусного гепатиту В в південному регіоні України та ефективність застосування нуклеотидних, нуклеозидних аналогів. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 «Інфекційні хвороби». ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ України», Київ, 2021.

Метою проведеного дисертаційного дослідження було дослідити предикт-фактори відповіді на противірусне лікування хворих на хронічний гепатит В залежно від клініко-лабораторних проявів та рівня віремії.

Поставлені завдання вирішувалися за допомогою **епідеміологічних**, клінічних, функціональних, інструментальних і лабораторних методів дослідження.

Перший тип досліджень – епідеміологічний, який проводився шляхом аналізу даних «Облікових карток донора», «Карток донора резерву» та «Медичних карт активного донора», а також даних індивідуальних карт вагітної і породіллі (форма №111/о).

Другий вид дослідження заснований на тривалому проспективному спостереженні за 120 хворими з хронічним вірусним гепатитом В. Всі хворі, включені в дослідження, отримували лікування за державною програмою.

В дисертаційній роботі розглядаються побічні ефекти противірусної терапії. Доведено, що досягнення стійкої вірусологічної відповіді залежить від HBeAg(+) та HBeAg(-) варіанту ХГВ.

В роботі проведено оцінку критеріїв ефективності та безпеки при призначенні ПВТ хворим на хронічний гепатит В. Доведено високу

ефективність державної програми та розроблено критерії ефективності противірусної терапії при різних клінічних формах хронічного гепатиту В.

Ключові слова: хронічний гепатит В, HBeAg(+) HBeAg(-) варіанти перебігу, предикт-фактори, противірусна терапія.

ANNOTATION

Pashkov I.V. Clinical and epidemiological characteristics of chronic viral hepatitis B in the southern region of Ukraine and the effectiveness of nucleotide, nucleoside analogues. - Manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.13 "Infectious diseases". L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2021.

The aim of the dissertation research was to investigate the predictor factors of response to antiviral treatment of patients with chronic hepatitis B depending on the clinical and laboratory manifestations and the level of viremia.

The tasks were solved with the help of epidemiological, clinical, functional, instrumental and laboratory research methods.

The first type of research is epidemiological, which was conducted by analyzing the data of "Donor Account Cards", "Reserve Donor Cards" and "Active Donor Medical Cards", as well as data of individual cards of pregnant women and women in labor (form №111/о).

The second type of study is based on long-term prospective follow-up of 120 patients with chronic viral hepatitis B. All patients included in the study received treatment under the state program.

The dissertation deals with the side effects of antiviral therapy. It has been shown that the achievement of a stable virological response depends on HBeAg (+) - HBeAg (-) variant of HBV.

The paper evaluates the criteria of efficacy and safety when prescribing HTP to patients with chronic hepatitis B.

Key words: chronic hepatitis B, HBeAg (+) HBeAg (-) variants, predictors, antiviral therapy.

АННОТАЦИЯ

Пашков И.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика течения хронического вирусного гепатита В в южном регионе Украины и эффективность применения нуклеотидных, нуклеозидных аналогов. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 «Инфекционные болезни». ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины», Киев, 2021.

Основной целью диссертационной работы является исследование предикт-факторов ответа на противовирусное лечение больных хроническим гепатитом В в зависимости от клинико-лабораторных проявлений и уровня вирусемии.

Поставленные задачи решались с помощью эпидемиологических, клинических, функциональных, инструментальных и лабораторных методов исследования.

Первый тип исследований – эпидемиологический – проводился путем анализа данных «Учетных карточек донора», «Карт донора резерва» и «Медицинских карт активного донора», а также данных индивидуальных карт беременной и роженицы (форма №111/у).

Второй вид исследования основан на длительном проспективном наблюдении за 120 больными с хроническим вирусным гепатитом В. Больные, включенные в исследование, получали лечение по государственной программе.

В диссертационной работе рассматриваются побочные эффекты противовирусной терапии. Доказано, что достижение устойчивого вирусологического ответа зависит от HBeAg (+) и HBeAg (-) варианта ХГВ.

В работе проведена оценка критериев эффективности и безопасности при назначении ПВТ больным хроническим гепатитом В. Доказана высокая эффективность государственной программы и разработаны критерии эффективности противовирусной терапии при различных клинических формах хронического гепатита В.

Ключевые слова: хронический гепатит В, HBeAg (+) HBeAg (-) варианты течения, предикт-факторы, противовирусная терапия.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАТ	- аланінамінотрансфераза
АсАТ	- аспартатамінотрансфераза
ВГВ	- вірусний гепатит В
ХГВ	- хронічний гепатит В
ІМТ	- індекс маси тіла
ПВТ	- протівірусна терапія
ПІФН- α -2а	- пегільований інтерферон- α -2а
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
СРП	- С-реактивний протеїн
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФП	- фіброз печінки
AR	- absolute risk
HBV	- hepatitis B virus
OR	- odds ratio
CRP	- C-reactive protein
RR	- relative risk

Підписано до друку 18 березня 2021 року
Формат 60x80 1/16. Папір офсетний. Друк лазерний.
Гарнітура Times. Умов. друк арк. 0,9. Наклад 150 прим.
