

Филиал №1 Федерального государственного бюджетного учреждения
«Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко»
Министерства обороны Российской Федерации

На правах рукописи

Яковлева Елена Владимировна

**ОБОСНОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И
ВРАЧЕБНО-ЛЕТНОЙ ЭКСПЕРТИЗЕ СПЕЦИАЛИСТОВ
АВИАЦИОННОГО ПРОФИЛЯ ГОСУДАРСТВЕННОЙ АВИАЦИИ С
ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С**

3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина

3.1.18 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Воронков Юрий Иванович,

доктор медицинских наук, доцент Годилов-Годлевский Виктор Анатольевич,

Москва – 2024

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	12
1.1.1 Становление и развитие авиационной медицины.	12
1.1.2 Развитие врачебно-лётной экспертизы.....	16
1.1.3 Особенности лётного труда.....	18
1.1.4 Возможность индивидуальной оценки при врачебно-лётной экспертизе	21
1.2. Хронические вирусные гепатиты.....	25
1.2.1. Состояние проблемы.....	25
1.2.2. Хронический вирусный гепатит В.....	29
1.2.2.1. Характеристика вируса гепатита В.....	29
1.2.2.2. Патогенез и особенности клинического течения вирусного гепатита В	33
1.2.2.3. Лечение вирусного гепатита В.....	36
1.2.3. Хронический вирусный гепатит С.....	44
1.2.3.1. Характеристика вируса гепатита С.....	44
1.2.3.1. Патогенез и особенности клинического течения вирусного гепатита С	45
1.2.3.3. Лечение вирусного гепатита С.....	57
1.2.4. Хронический вирусный гепатит D.....	69
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	72
2.1. Общая характеристика обследованных лиц.....	72
2.2 Методы исследования.	73
2.2.1. Клинические методы исследования.....	74
2.2.2. Лабораторные методы исследования	74
2.2.3. Лучевые методы диагностики	75
2.2.3.1. Ультразвуковой метод исследования	75
2.2.3.3. Допплерография.	75
2.2.4 Методы исследования морфологии печени.	76
2.2.4.1. Пункционная биопсия печени.	76
2.2.4.2. Эластометрия.	78
2.2.4.3. Фибро-акти тест.....	79
2.3.1. Велозргометрия	81
2.3.2. Пассивная ортостатическая проба.	83
2.3.3. Функциональная проба с декомпрессией нижней половины тела.	83
2.4. Специальные стендовые тесты.....	84
2.4.1. Обследование на переносимость умеренных степеней гипоксии.	84
2.4.2. Анализ и обработка материалов.....	85

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И УРОВНЯ ДИСКВАЛИФИКАЦИИ ЛЕТНОГО СОСТАВА С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ.	87
3.1. Частота хронических вирусных гепатитов у летного состава авиации ВС РФ.	87
3.2. Анализ уровня и причин дисквалификации летного состава с ХВГ.	92
3.3. Клинические данные и особенности течения ХВГ у САП.	98
3.4. Оценка взаимного влияния ХВГ и факторов летного труда на состояние организма.....	103
3.5. Обоснование внедрения нового алгоритма медицинского сопровождения САП с ХВГ ..	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	11914
ВЫВОДЫ	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	122

Список сокращений и условных обозначений

АЛТ	- Аланинаминотрансфераза
анти-HCV IgM	- антитела к вирусу гепатита С класса IgM
анти-HCV IgG	- антитела к вирусу гепатита С класса IgG
АСТ	- Аспартатаминотрансфераза
ВГ	- вирусный гепатит
ВЛЭ	врачебно-летная экспертиза
ВЭМ	- велоэргометрическая проба
ГА	- Государственная авиация
ГТП	- гамма-глутамилтранспептидаза
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДНК HBV (DNA HBV)	- дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
ИГА	- индекс гистологической активности
ИФА	- иммуноферментный анализ
ЛС	- летный состав
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РНК HCV (RNA HCV)	- рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С
САД	- систолическое артериальное давление
САП	- специалисты авиационного профиля
УВО	- устойчивый вирусологический ответ
ХВГ (ХГ)	- хронический вирусный гепатит
ХГВ (ХВГ В)	- хронический гепатит В
ХГС (ХВГ С)	- хронический гепатит С
ЩФ	- щелочная фосфатаза
HBsAg	- поверхностный антиген вируса гепатита В
HeACГ	- неалкогольный стеатогепатит
ПВТ	- противовирусная терапия
УВО	- устойчивый вирусологический ответ

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболеваемость хроническими вирусными гепатитами представляет собой актуальную медико-социальную проблему. Это обусловлено высокой распространенностью данных заболеваний. По данным ВОЗ от 2009 г. около 8% населения земного шара страдают хроническими вирусными гепатитами (ХВГ). Население земного шара насчитывает примерно 6 млрд. человек, из которых 300-400 млн человек страдают ХВГ В и 170-180 млн человек ХВГ С, что составляет 5% и 3% соответственно. Такая же картина распространенности хронических вирусных гепатитов наблюдается и в Российской Федерации: из 140 млн человек 6-8 млн страдают ХВГ В и 4-6 млн ХВГ С. При этом, на территории России продолжает регистрироваться высокий уровень заболеваемости хроническими формами вирусных гепатитов (ХВГ). В 2018 году зарегистрировано 61,9 тыс. случаев, из впервые зарегистрированных случаев в этиологической структуре преобладает хронический гепатит С (ХГ С). В период 1999-2022 гг. доля ХГ С возросла с 54,8 % до 77,6 %, при этом доля хронического вирусного гепатита В (ХГ В) снизилась с 38,0 % до 21,5%. Всё это обусловлено как циклическим подъемом, так и широким спектром социальных условий жизни населения, способствующих реализации путей передачи инфекции. Проблема вирусных гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей, не только остается актуальной, но и еще более обострилась. Хорошо известные медицинские аспекты проблемы ХВГ, такие как повсеместное распространение, всеобщая восприимчивость, большой процент хронизации, особенности течения, стойкое сохранение показателей летальности, первичный рак печени, в конце 20-го века были осложнены резко возросшей социально-экономической значимостью этих инфекций [С.О. Вязов, 1992; Г.Г. Онищенко, 2002, 2003, 2006; И.Л. Шаханина. 2002; И.В. Шахгильдян, 2003; М.И. Михайлов, 2003; С.Н. Кузин, 2004, 2006; Т.А. Семенов, 2005; Л.И. Шляхтенко, 2005]. По широте распространения, наносимому ущербу здоровью населения и экономическим

потерям государства вирусные гепатиты заняли одно из ведущих мест среди инфекционных заболеваний [И.Л. Шаханина, 1996, 2002, 2005].

В исследованиях по этой проблеме, выполненных, как правило, на территории какого-либо субъекта РФ [В.В. Богач, 2000; В.В. Романенко, 2000; И.В. Шахгильдян, 2000-2005; М.И. Михайлов, 2003-2006; И.Л. Кириллова 2003; Р.С. Тленкопачев 2004; Н.Н. Павлов 2004; А.А. Асратян 2005; О.Н. Ершова 2006] авторы подробно анализируют эпидемиологию, не выходя за рамки конкретного региона.

Данная эпидемиологическая ситуация находит свое отражение и в Вооруженных силах Российской Федерации, где, по данным 2009-2022 гг., 4% военнослужащих страдают ХВГ, в том числе и лица летного состава. В то же время эпидемиологическая обстановка по хроническим вирусным гепатитам среди лиц летного состава в настоящее время достоверно не изучена.

Данная проблема крайне актуальна и для специалистов авиационного профиля (САП) государственной авиации (ГА). Молодой возраст заболевших, рост их абсолютного числа, отсутствие научно-обоснованных и регламентированных подходов к экспертизе и определению показаний к лечению и допуску к летной работе ставят проблему вирусных поражений печени у ЛС в ряд наиболее актуальных заболеваний в клинической авиационной медицине. Начиная с 2007 г. с применением пункта 50 приложения к приказу Министра обороны Российской Федерации №455 от 9 октября 1999 г.: «Об утверждении Положения о медицинском освидетельствовании летного состава авиации Вооруженных Сил Российской Федерации» авиационные специалисты ГА с ХВГ допускались к летной работе в индивидуальном порядке или подвергались медицинской дисквалификации. Ежегодно число лиц летного состава, дисквалифицированных по поводу ХВГ составляет 5-6 % от общего числа лиц летного состава, дисквалифицированных по медицинским показаниям. При этом повсеместно отмечается рост заболеваемости и

распространенности ХВГ. В то же время обоснование таких решений было недостаточно научно аргументировано для принятия экспертных решений. Необходимость проведения анализа накопленных данных по клинико-экспертному наблюдению течения ХВГ у летного состава обусловила актуальность данного исследования. Однако, в настоящее время влияние ХВГ на качество летной деятельности, а также влияние особенностей летного труда на течение и прогрессирование данных заболеваний не изучены. Таким образом, в настоящее время невозможно спрогнозировать, а также увеличить длительность профессиональной деятельности у специалистов авиационного профиля Государственной авиации.

Все вышеизложенное определяет актуальность изучения распространенности вирусных гепатитов среди специалистов авиационного профиля Государственной авиации, влияния факторов летного труда на течение заболевания и прогноз летного долголетия, создание оптимального алгоритма сопровождения специалистов авиационного профиля в процессе стационарного этапа обследования и освидетельствования, а также последующего сопровождения военнослужащих из числа авиационных специалистов с ХВГ в процессе повседневной деятельности [Козлов К.В., 2016].

Цель исследования: обосновать клинические и экспертные подходы к диагностике, лечению и врачебно-летной экспертизе специалистов авиационного профиля Государственной авиации с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Задачи исследования:

1. Проанализировать распространенность ХВГ у специалистов авиационного профиля и существовавшие клинико-экспертные подходы и критерии врачебно-летной экспертизы в Государственной авиации в период 2007 – 2022 гг.

2. Модифицировать подходы к диагностике и лечению авиационных специалистов с ХВГ В и С с применением современных методов и исследований и схем терапии

3. Оценить влияние хронических вирусных гепатитов В и С у авиационных специалистов на переносимость факторов летного труда в течение исследуемого периода.

4. Оценить влияние факторов летного труда на течение хронических вирусных гепатитов В и С у специалистов авиационного профиля.

5. Выработать предложения по особенностям допуска к летной работе и медицинскому сопровождению САП с ХВГ В и С на современном этапе.

Положения, выносимые на защиту:

1. Высокая распространенность ХВГ у авиационных специалистов при отсутствии научно-обоснованной системы клинических и экспертных подходов приводили к необоснованно значительному уровню медицинской дисквалификации.

2. Традиционные факторы летного труда, такие как гипоксия, перепады барометрического давления, вибрация, разнонаправленные радиальные ускорения не оказывают отрицательного влияния на течение и прогноз хронических вирусных гепатитов В и С.

3. Разработанный клинико-диагностический и экспертный алгоритм позволяет сохранять на летной работе значительное количество специалистов авиационного профиля с ХВГ.

Научная новизна. В результате проведенных исследований впервые:

- оценена эпидемиологическая ситуация по хроническим вирусным гепатитам В и С в Государственной авиации;
- проведена оценка прогностической значимости ХВГ на летное долголетие;

- предложены схемы клинико-экспертных подходов к лицам летного состава Государственной авиации с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Практическая значимость и внедрение результатов работы в практику. Практическая значимость данной работы состоит в применении современных подходов к ранней диагностике, динамическом наблюдении, оценки эффективности проводимых лечебно-восстановительных мероприятий, направленных на предупреждения преждевременной медицинской дисквалификации у специалистов авиационного профиля с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Разработанный с этой целью алгоритм комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования летного состава с ХВГ позволяет определять нуждающихся в проведении различных схем лечения, проводить оценку профессионального прогноза.

Применение схем этиотропного лечения с использованием современных лекарственных препаратов оказывает целенаправленное положительное влияние на элиминацию вируса гепатита С и стабилизацию течения вирусного гепатита В, не влияет на профессионально важные качества САП, не снижает переносимость неблагоприятных факторов профессиональной деятельности, улучшает общие показатели здоровья и качество жизни.

Результаты исследования внедрены в лечебную и экспертную практику филиала № 1 ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, филиала № 1 ФГКУ «ЦМТ 3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, и Главного центра ВВЭ Минобороны России и используются при проведении медицинского освидетельствования, лечении и реабилитации летного состава с ХВГ.

На основании материалов и результатов исследования в период 2022 - 2024 г. внесены изменения в приложение 1.1 Постановления Правительства РФ от 4 июля 2013 г. N 565 "Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе" (с изменениями и дополнениями) в целях осуществления

освидетельствования летного состава Государственной авиации».

Степень достоверности результатов и апробация проведённых исследований

Диссертационная работа выполнена с использованием комплекса современных эпидемиологических и диагностических (лабораторных, лучевых, гистологических, функциональных) методов исследования и специальных стендовых исследований, моделирующих реальные условия профессиональной деятельности авиационных специалистов. Проведена адекватная статистическая обработка данных. Выносимые на защиту положения и выводы основаны на достоверных результатах исследований, проиллюстрированных графиками и таблицами.

Апробация работы.

Основные результаты и положения диссертационной работы включены в материалы, доложены и обсуждены на научных мероприятиях: Конференция ВМедА 2010 г. Название доклада «Анализ экспертных подходов к лицам летного состава с вирусными гепатитами В и С»; VI Конгресс «Человек в опасной профессии» в 2013 г.: «Особенности допуска к летной работе лиц летного состава с хроническими вирусными гепатитами В и С»; VII Конгресс «Человек в опасной профессии» в 2015 г.: Название доклада: «Заболеваемость, влияние факторов летной деятельности и дисквалификация летного состава с хроническими заболеваниями печени», XI Конгресс «Человек в опасной профессии» в 2023 г.: «Современное состояние вопроса клинико-экспертных подходов к лицам летного состава с хроническими вирусными гепатитами В и С».

Результаты работы доложены и обсуждены на заседании научно-методического бюро филиала №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России (7 ЦВКАГ) (протокол № 7 от 19.04.2023 г.); используются в практике работы отделений филиала № 1 ГВКГ им Н.Н. Бурденко, филиал № 1 ВМТЦ им. А.А. Вишневого.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 10 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1.1.1 Становление и развитие авиационной медицины.

Эволюция авиационной медицины представляет собой важное достижение в сфере овладения человеком больших небесных высот. С начала 20 века, в частности, с 14 июля 1909 года, когда состоялась встреча Всероссийского аэроклуба, на которой центральным элементом повестки дня стало обсуждение медицинских проверок для всех претендентов на получение пилотского удостоверения, эта дисциплина начала обретать свои четкие очертания. Исследования ведущих медиков того времени, таких как А.А. Сергеев и Г.Л. Комендантов, акцентировали внимание на значимости создания четких критериев медосмотра, что имело критически важное значение для авиационной безопасности, подчеркивая лидирующую роль российской медицины в данной области. Эти документы четко указывали на необходимость строгих требований к здоровью и физическому состоянию тех, кто собирался управлять воздушными судами, тем самым иницируя формирование основ современной авиационной медицины.

15 ноября 1912 года был принят Приказ № 480, который окончательно установил правила проведения медицинской летной экспертизы в России, что отмечает важный момент в истории. Этот документ, подписанный военным ведомством императора, стал основой для формирования первичной врачебно-летной комиссии в медицинском учреждении Санкт-Петербурга. Примечательно, что процесс медицинской экспертизы начался заблаговременно, 14 августа 1910 года, благодаря Императорскому Всероссийскому аэроклубу, который впервые внедрил эту практику в мире. Ключевым аспектом работы комиссии стало утверждение «Расписания болезней и телесных недостатков», регламентирующего ограничения для различных категорий обслуживающего персонала, таких как офицеры и

механики, которых обеспечивают работу в воздухе на аэростатах и аэропланах.

Для пилотов введены строгие возрастные ограничения: 47 лет для летчиков и 56 лет для технического персонала. Пилоты проходят обязательные медицинские обследования каждый год, которые проводятся аккредитованными специальными комиссиями. Принципы отбора пилотов взяты из общенародных указов начала 20 века, в основном из приказов 467 (введен в 1908 году) и 419 (введен в 1910 году). Эти указания дополнены 14 пунктами, устанавливающими дополнительные критерии здоровья, которые охватывают такие аспекты, как слух, зрение, работа вестибулярного аппарата, здоровье сердечно-сосудистой системы и физическая форма в целом. Указ продолжал действовать почти без изменений до 1915 года.

В начале XX века в Российской Империи было создано научное учреждение для изучения авиационной медицины. Этот центр был основан в начале 20 века под руководством выдающегося специалиста С.Е. Минца, который также занимал должность главного врача в летной школе. Одной из инициатив С.Е. Минца стало внедрение психиатрического анализа студентов летных учебных заведений в рамках медицинской оценки, а также разработка уникального подхода к обучению летчиков. Экспериментальные исследования, проведенные Н.М. Добротворским и Н.В. Зимкиным, продемонстрировали значительные различия в скорости реакции среди испытуемых, что впоследствии повлияло на создание эффективных программ для психологического отбора пилотов.

В 1922 году Военный Совет СССР издал приказ № 1 «О регистрации аварий летчиков», основываясь на опыте Первой мировой и Гражданской войн. Этот документ подчеркивал важность сбора информации о несоответствиях стандартам подготовки к полетам и необходимости изучения медицинского состояния и личных характеристик пилотов. Эта инициатива проложила путь к внедрению строгих медицинских обследований для авиационного персонала в 1924 году, что в конечном итоге

привело к значительному 50-кратному снижению числа инцидентов, связанных с медицинскими проблемами во время полетов [1].

В начале своей истории медицинская экспертиза в авиации основывалась на нозологическом подходе, где решающим критерием для клинического осмотра служило наличие или отсутствие определенных заболеваний и анатомических особенностей у кандидатов. Несмотря на ряд недостатков, данный подход воспринимался как наиболее адекватный и успешно применялся для отбора курсантов для авиационного обучения, что в свою очередь дало свои плоды в снижении акцидентов и формировании структуры лечебного надзора. Однако на тот период времени все основы лечебного процесса опирались в большей мере на ограничительные меры. К полноте расширяющегося горизонта авиации добавился стремительный прогресс в сфере технологий, который вёл к повышению динамичности, скорости и маневренности, влияя на изменение шифров и условий выполнения операций с авиационным транспортом. В этой эпохе научные исследования влияния полетов на здоровье человека были недостаточно развиты, что ограничивало возможность качественного рассмотрения специфических условий служебной деятельности в авиатранспортной области.

С введением индивидуальной оценки летчиков в 1931 году, был осуществлён значимый шаг в области медицинской летной экспертизы. Это новшество отличалось рассматриванием не только медицинского состояния, но и других важных аспектов: специфики заболевания, его прогрессирования, сложности функционирования органов и систем, частоты приступов, результатов проводимого лечения и особенностей авиационной профессии. Установление строгих медико-биологических стандартов не смогло достичь поставленных целей в плане повышения безопасности полетов и оптимального применения авиации, что спровоцировало необходимость проведения детальных и безотлагательных исследований, направленных на выявление специфических факторов, влияющих на

профессиональную деятельность пилотов. Человек, осуществляющий труд в данной области, становится центральной фигурой, объединяющей разнообразные критерии, формирующие его индивидуальность и профессиональные навыки, что критически важно для достижения успеха в такой высокоответственной авиационной деятельности.

Основанная в 1926 году, Центральная психофизиологическая лаборатория стала важным учреждением в сфере авиационной медицины. Первоначально фокусировалась на оценке лечебных методик для авиации и контроле состояния здоровья пилотов. В 1936 году, с учетом роста авиационного сектора, лаборатория была трансформирована, приобретя имя Институт авиационной медицины имени И.П. Павлова. В текущей реальности, данный институт играет ключевую роль как исследовательская организация, углубляясь в области авиационной физиологии, психологии, соблюдения норм гигиены, эргономики и профессиональной медицинской сертификации, обеспечивая дальнейшее усовершенствование в данных областях.

С началом военных действий возникла необходимость формирования специализированных учреждений медицины для ВВС с целью оказания медицинских услуг летному составу. В мае 1942 года, Главное военно-санитарное управление Рабоче-Крестьянской Красной Армии издало указание, которое предписывало руководителям санитарных управлений военных фронтов организовать эвакуационные госпитали для медицинской помощи раненым и заболевшим членам летного экипажа. Также была внедрена система врачебной летной экспертизы для оценки состояния здоровья пилотов. Все эти мероприятия стали основой создания Центрального авиационного госпиталя, впоследствии преобразованного в 7 Центральный военно-клинический авиационный госпиталь Министерства обороны России. Так была разработана система медицинского обеспечения военных летчиков в условиях боевых действий.

1.1.2 Развитие врачебно-лётной экспертизы

В 50-х годах 20 века осуществлялась разработка комплексных методик для оценки здоровья лётного состава и их психофизиологической готовности. Главные организации, курировавшие эти мероприятия, включали командование и медицинскую службу ВВС, а также специализированные учреждения, такие как Институт авиационной медицины и Центральная медицинско-полетная комиссия. В 1950 году в структуре Минобороны России была создана Центральная врачебно-лётная комиссия, играющая ключевую роль в координации всех врачебно-лётных обследований. В 1952-м, согласно указанию от 19 декабря, ЦВЛК вошла в состав службы Главного врача ВВС, обеспечивая сохранение прежних печатей и штампов Минобороны [72].

Преобразования, произошедшие 5 января 2000 года в области медицинской оценки лётных кадров Военной авиации России, привели к созданию Центральной медицинской авиационной комиссии при Министерстве обороны России. На протяжении своего существования данная комиссия реализовала множество распоряжений и выработала научные рекомендации, определяющие процесс врачебно-лётной экспертизы. Накопленный опыт и фокусировка на специализированных исследованиях превратились в основание для формирования нового способа проведения медицинских осмотров для пилотов. В современный период в авиационных подразделениях осуществляется разработка всеобъемлющей профилактической программы, цель которой — поддержание здоровья членов экипажа и продление их профессиональной деятельности при этом внедренные методы реабилитации не имеют аналогов на мировой практике в авиации.

Индивидуальная оценка состояния пилотов, внедренная 75 лет назад, стала важным элементом квалификационного подхода в процессе проведения Военно-лечебной экспертизы (ВЛЭ). Основы данного метода требуют как научного обоснования, так и применения соответствующих исследований. В

области авиационной медицины также разработаны и признаны в нашей стране научные концепции, такие как оценка профессиональной пригодности, восстановительная терапия, а также изучение здоровья здоровых людей, что позволило их эффективно включить в общую структуру системы медицинского обслуживания.

Актуальной задачей считается трансформация устаревшей модели монопольного подхода, для которой характерна акцентуация на диагностике заболеваний, в более современный метод, который ставит в центр внимание непрерывный мониторинг и способствование поддержанию здоровья. Важнейшим аспектом этого процесса является интеграция знаний и навыков с различными областями восстановительной медицины, что требует тщательной проработки процедур и выделения ресурсов для поддержания и усиления восстановительных механизмов у человека. Кроме того, в данный процесс необходимо включать комплекс мероприятий, направленных на формирование у людей активной заинтересованности и ответственности в вопросах управления своим собственным здоровьем.

Соразмерно потенциальным рискам и высокой сложностью этого процесса, а также по мере постоянного технического развития и увеличения требований к поддержке срочных задач, настоятельно возникает необходимость совершенствования обучения военных авиаторов. В условиях современного военного конфликта день за днем пилоты сталкиваются со сложными задачами, которые требуют от них не только исключительно высокой надежности, но и способности к эффективной кооперации с передовой авиатехникой, создавая сложную трехмерную сеть взаимодействия «летчик-воздушное судно-оперативная среда». В свете значительных финансовых вложений в подготовку летного состава, оптимизация системы подготовки специалистов авиационного профиля становится критически важной для соответствия актуальным требованиям и вызовам.

Согласно многочисленным исследованиям, множественные факторы различных характеристик и качеств пилота, включая его личностные и интеллектуальные (навыки и способности), психофизиологию и физиологическое состояние имеют большое значение [41]. В авиации компетенция пилота имеет ключевое значение, что обосновано унифицированными требованиями к его физическому и психическому здоровью, что и явилось основанием для формирования специализированных авиационных организаций, осуществляющих ведение исследовательской деятельности в области психодиагностики, что в итоге обусловило их высокую спецификацию [9]. Особенности психологического профиля можно рассматривать как положительные или негативные для освоения профессиональных навыков [9]. Также выявлено, что методика психофизиологической оценки, основанная на принципах дискриминативного анализа, предоставляет высокий уровень предсказательной способности (97%, 74%) в различии кандидатов на основании их подготовки и выполняемых авиационных операций [40].

1.1.3 Особенности летного труда

К основным требованиям к пилотам, осуществляющим маневренные полеты, относятся высокая степень устойчивости к экстремальным условиям и способность принимать обоснованные решения в условиях риска. Важную роль играют выдающиеся моторные навыки и хорошо развитые зрительные, слуховые и вестибулярные способности. Для пилотов, обслуживающих военный грузовой и дальнобойный воздушный транспорт, критически важны эффективное взаимодействие в команде и способность быстро приспосабливаться к изменяющимся условиям. Также важны высокие требования к подчиненным и внимательное наблюдение за их работой. Военно-профессиональная мотивация играет ключевую роль, связывая все

эти аспекты в единую систему и содействуя успешному решению задач, стоящих перед специалистами в разнообразных сферах авиации [40].

В авиационной отрасли последних годов наблюдается значительный прогресс, требующий от пилотов не только выдающегося мастерства и знаний, но и безупречной надежности при выполнении служебных обязанностей, а также отличной физической формы [40,57]. В целях выполнения всестороннего анализа качества работы и степени надежности пилотов военной авиации, специализирующихся на оперативной тактике, включая истребители и самолеты штурмовой авиации, эксперты медицинского корпуса ВВС разработали уникальные критерии, позволяющие оценить способности пилота к сопротивлению действию сил перегрузки при выполнении маневров [29,41].

В современных условиях важно разобраться в вопросах, связанных с выполнением авиационных задач и прогнозированием надёжности специалистов. Результаты зависят от различных факторов, среди которых применение высоких технологий, рост вероятности возникновения ошибок, что может привести к инцидентам, и увеличение последствий для профессионалов. Требования к подготовке военных пилотов, медицинским заключениям и психологическому состоянию стали жестче, что дополнительно увеличило расходы на обучение. Современные статистические данные показывают, что около 85% пилотов встречаются с медицинскими противопоказаниями во время важных этапах профессиональной подготовки, даже опытейшие среди них. В 1980-1990-х годах затраты на обучение одного студента составили сотни тысяч рублей, что иллюстрирует значительные финансовые требования. Важно отметить, что изучение военных пилотов потребует значительно больших затрат, чем для гражданских специалистов, что делает вложения в обучение армейских пилотов самой дорогостоящей частью программы повышения квалификации под эгидой Министерства обороны Российской Федерации.

По данным Минобороны России, в 2003 году затраты на подготовку летчика для освоения авиации фронтового типа, включая учебу в авиационном учебном заведении и налет 100 часов на самолете Л-39, составили 6,86 млн. рублей. При дальнейшем обучении на самолете МиГ-29 расходы выросли до 37 млн. рублей для получения квалификации 3-го класса. Уже к 2011 году полная стоимость подготовки пилота на Л-39 возросла до 10 млн рублей. В будущем затраты на обучение пилота для управления истребителями пятого поколения с современным оружием могут колебаться от 350 до 500 млн рублей. На сегодняшний день расходы на подготовку летчика до уровня 1-го класса составляют более 100 миллионов рублей.

Системы мониторинга состояния здоровья и благосостояния пилотов являются ключевым элементом обеспечения безопасной эксплуатации авиарейсов, так как их отсутствие делает невозможным соблюдение всех норм авиационной безопасности [11]. Также одной из основных задач медицинского обслуживания является содействие сохранению здоровья пилотов и продлению их карьерного пути [27]. Обсуждение различных аспектов психического состояния подчеркивает их важность в процессе подготовки специалистов и поддержания их авиационных навыков, поскольку они являются фундаментом для формирования профессионально значимых качеств, необходимых для подготовки высококлассных кадров [75].

В авиационной медицине разработана концепция «профессионального здоровья», которая подразумевает способность организма осуществлять эффективные функции благодаря механизмам компенсации и защиты в условиях любого внешнего воздействия [54]. Основным элементом этой концепции является практическая оценка резервов организма и их способности восстанавливаться до требуемого уровня для выполнения обязанностей пилота [7]. Ключевое значение имеют timely диагностика и терапия ранних стадий заболеваний [79]. Условия полётов приносят

разнообразие реакций человеческого организма — метаболизм зачастую меняет направление на катаболизм, что проявляется в изменении аминокислотного профиля в плазме, повышенном выведении катехоламинов с мочой, а также увеличении концентрации мочевой кислоты, уропепсина и ионов натрия и магния. Данные исследований показали, что 42,5 % членов экипажа имеют уровень кортизола в крови выше нормы во время полётов; 47,4 % сталкиваются с увеличением тироксина, 13 % демонстрируют повышенный уровень инсулина, а 7,5 % — альдостерона [8].

1.1.4 Возможность индивидуальной оценки при врачебно-лётной экспертизе

В процессе оценки членов экипажа летательных аппаратов важно осознавать, что между терминами «нормальное состояние» и «отклонение от нормы» существует промежуточный диапазон. Этот промежуточный диапазон представляет собой состояние, в течение которого происходят различные адаптивные изменения в организме. «Цена адаптации» к изменениям, вызванным влиянием внешних факторов, таких как их интенсивность, продолжительность и специфический сенситивный ответ индивиду, является прямой функцией этих факторов. Изменения в окружающей среде активно воспринимаются органами, ответственными за поддержание гомеостаза и адаптационных механизмов, которые учитывают корректирующие аспекты внешних воздействий.

Адаптация индивидуализированного подхода к военным, в частности авиаперсоналу, становится крайне важной в контексте их работы, где высокая эмоциональная нагрузка может вызвать специфические расстройства, отрицательно сказывающиеся на их благополучии. Эти расстройства влияют на разные сферы жизни: они искажают восприятие рабочего процесса, представляя пилотов как рабочий ресурс, видимый лишь в потребности в подготовке и техническом обслуживании, вместо того чтобы

понимать их как людей с личными потребностями и проблемами. Психосоматическое и функциональное напряжение, усугубленное недостатком ресурсов организма, приводит к ранним расстройствам, представленным нейроциркуляторными дистониями и психоэмоциональными нарушениями, а также к росту психосоматических заболеваний, таких как невроты и заболевания системы кровообращения. Важно внедрять комплексные терапевтические и психологические мероприятия, подобранные с учетом индивидуальных условий жизни каждого летчика, что является ключевым для повышения их психоэмоционального состояния и общего здоровья.

Анализ показателей утрат кадров среди военных Вооружённых сил Российской Федерации в промежутке с 2002 по 2018 годы выявил несколько заболеваний, ведущих к увольнению. На первом месте находится гипертоническая болезнь, вызывающая 15,7% всех случаев. Вторую строчку занимает иная сердечно-сосудистая патология, отмеченная у 8,8% уволенных. Патология органов пищеварения, включая заболевания пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, составляет 7,3%. Ожирение и метаболические расстройства обнаружены в 6,5% случаев. Заболевания позвоночника вносят 4,4% в общую картину увольнений. Таким образом, эти пять групп болезней составляют около 49,7% всех причин. Эффективная забота о здоровье военных, превентивная практика, включая раннюю диагностику и лечение данных заболеваний, могут улучшить уровень жизни и продлить срок службы в армии.

Снижение случаев отстранения российских военных летчиков по причине язвенной болезни стало значительным: уровень таких отстранений упал с 11,3% до 9,1%. Так же отмечается положительная динамика среди пилотов с диагнозом хронический гастрит и дуоденит — процент дисквалификации уменьшился с 3% до 1,8% для тех, кто прошел эффективное лечение и продолжает стремиться к летной карьере. Внедрение усовершенствованных методов диагностики привело к улучшению состояния

здоровья почти 21% авиационного состава, страдающего заболеваниями систем пищеварения, включая болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Это также свидетельствует о возможности продления их профессиональной деятельности. Данный тренд подчеркивает сдвиг в подходах медобслуживания от сфокусированного на реабилитации к восстановлению, которое включает не только поддержание достигнутых улучшений, но и оптимизацию функционирования организма, тем самым уменьшая риски понижением здоровья среди авиаторов. [59]

Проблемы здоровья, в частности, хронические вирусные гепатиты (ХВГ) типов В и С, представляют собой важнейший аспект медицинской деятельности в военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации. Исследования, проведенные В.К. Козловым, показывают, что за период с 1997 по 2007 год заболеваемость ХВГ возросла с 0.26 до 1.5 случаев на 1000 военнослужащих. Аналогично, в период с 2007 по 2009 уровень распространенности ХВГ среди всех инфекционных заболеваний в рядах Вооруженных Сил также возрос, составив 2.1% в 2007, 2.3% в 2008 и 2.5% в 2009 годах. Особенно заметный рост этой патологии наблюдался среди военнослужащих-контрактников: по данным с 2007 по 2009, ХВГ составляли 5.2%, 5.8% и 6% соответственно среди инфекционных заболеваний, выявленных у военнослужащих по контракту. Однако с 2010 наблюдается тренд снижение частоты всего спектра инфекционных заболеваний, включая ХВГ: до 1.2% в 2010, 0.8% в 2011, 0.9% в 2012 и 0.79% в 2013. В этой же группе среди контрактников заболеваемость ХВГ уменьшилась до 4% в 2010, 2.8% в 2011, 4.5% в 2012 и 3.5% в 2013. Эти статистические данные показывают, что несмотря на изменения в численности военнослужащих, уровень заболеваний оставался в основном стабильным.

Научные данные о хронических вирусных гепатитах (ХВГ) указывают на преобладание хронического гепатита С (ХГС) среди больных, составляя 70,5%, тогда как на долю хронического гепатита В (ХГВ) приходится 20,9%. При этом совместные формы, такие как В+С, В+D и В+С+D, составляют

соответственно 1%, 0,8% и 0,3%. У 2,5% пациентов возникла невыясненная этиология гепатопатии. Эти цифры подчеркивают критическую важность ХВГ в контексте системы здравоохранения Военно-воздушных сил России из-за потенциально высокого роста заболеваемости. Речь идет о широком диапазоне клинических проявлений и значительных расходах на диагностику и терапию, что создает дополнительную нагрузку и влияет на обеспечение военных кадров, приводя к увеличению случаев временной непригодности, включая военных пилотов. Привлечение внимания к проблеме сохранения профессиональных навыков и здоровья военнослужащих летного состава становится актуальным, что делает необходимость эффективных исследовательских подходов к разработке и внедрению новых диагностических технологических и медицинских решений, направленных на раннее выявление, лечение и профилактику ХВГ, а также на реабилитацию, особенно значимой для снижения случаев дисквалификации лётного персонала.

В области авиационной медицины существует острая необходимость в гарантировании здоровья пилотов, так как это имеет прямое влияние на продолжительность их профессиональной деятельности. Ключевым аспектом является акцент на своевременное выявление заболеваний и интеграцию современных профилактических и лечебных подходов, что способствует восстановлению здоровья членов авиационного экипажа. Важнейшими задачами авиационной медицины являются ранняя диагностика и активная профилактика заболеваний, что становится особенно актуальным для пилотов, находящихся в старшем возрастном диапазоне, тем самым способствуя продлению их карьеры в авиации. Использование высокотехнологичных медицинских решений в авиационной медицине является существенно важным, так как оно позволяет включать в трудовой процесс специалистов, у которых ранее были противопоказания к выполнению полётной деятельности.

1.2. Хронические вирусные гепатиты.

1.2.1. Состояние проблемы

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) активно исследуются и рассматриваются как особая категория заболеваний в области патологии органов, так как они занимают значительную долю среди всех гепатитов и являются одной из приоритетных задач в лечении, особенно в контексте военно-медицинской службы. Это обосновано широкой эпидемиологической распространенностью и высокой заболеваемостью внутри популяции, а также значительными затратами, требуемыми для диагностирования и лечения. Ключевыми интерпретируемыми агентами заболеваний с повреждением печени остаются вирусы А, В, С, D и Е типов, где основным источником инфекции является человек. Вирусы гепатита В, С и D представляют серьезную угрозу для здоровья населения в России и во всем мире, учитывая их способность вызывать продолжительные заболевания и способствовать росту уровней смертности от инфекционных гепатитов.

Скрытое течение хронических вирусных гепатитов (ХВГ) является одной из ключевых характеристик этих заболеваний [22]. Вирусы, которые вызывают эти заболевания, проникают в организм в основном через парентеральный маршрут, что подчеркивает высокую вероятность передачи инфекции. Инфекция распространяется в результате рисков, связанных с переливанием крови и ее компонентов, хирургическими процедурами, внутривенной инъекцией медикаментов, незащищенными интимными отношениями, а также татуировкой и пирсингом. Гепатотропность данных вирусов обеспечивает схожесть в их клинических проявлениях, что отражается в унифицированных принципах диагностики и терапии, а также в стандартизированных методах профилактики и наблюдения за пациентами после выздоровления. Все типы вирусных гепатитов показывают схожие патологические изменения в печени, которые характеризуются клеточными, холестатическими и воспалительными синдромами [23].

Согласно информации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 354 миллионов людей по всему миру страдают от хронических инфекций вирусами В и С. Эти вирусные заболевания приводят к циррозу и раку печени, затрагивая 14 миллионов и 12 миллионов европейцев соответственно. Каждый год более 107000 людей в этом регионе умирают от гепатитов В и С, однако большинство этих случаев можно предотвратить через вакцинацию против вируса гепатита В и оперативную диагностику и лечение гепатитов В и С [203]. В 2016 году на конференции ВОЗ была принята глобальная стратегия с целью уменьшения воздействия вирусных гепатитов как проблемы общественного здравоохранения, к 2030 году, план был одобрен 194 странами. Главная задача этой стратегии - снизить число новых случаев инфекции вирусом гепатита С на 90% и увеличить количество случаев выживания после инфекций гепатитом на 65% по сравнению с данными 2016 года [202]. В России, хотя в последние годы наблюдается уменьшение острых случаев гепатитов В и С, все еще имеется высокая регистрация новых хронических случаев вирусного гепатита.

В 2023 г. зафиксировано свыше 43,3 тыс. новых случаев вирусного гепатита С, что на 39,4% превышает 31,7 тыс. случаев предыдущего 2020 года. Заболеваемость среди мужчин в 2023 году составила 29,71 на 1000 населения, и оставалась ниже установленной планки 49,48 на 100 тыс. В возрастной группе детей и подростков до 16 лет — всего 1,29 на 100 тыс. населения. Разница в показателях заболеваемости по регионам страны колебалась от 0,58 до 119,37, что частично обусловлено различиями в проведении профилактических мероприятий и учете случая заболевания.

Хронический гепатит С (ХГС) доминирует среди новых случаев хронического вирусного гепатита (ХВГ), составляя 78,1% от общего числа заболевающих. В 2022 году его распространенность в России оказалась в 3,6 раза выше, чем у хронического гепатита В (ХГВ), подчеркивая его серьезную актуальность. За прошедшие десять лет (2013-2022) зафиксировался 1,7-кратное снижение случаев ХГС, с 39,21 до 23 на 100 тыс. людей. В 2022 году

этот показатель составил 23,23, что значительно ниже среднего уровня в 37,03 между 2010 и 2019 годами, что говорит о 1,6-кратном уменьшении. В крупных мегаполисах, таких как Санкт-Петербург и Москва, число случаев в два раза превышало среднее по стране, при этом оставаясь ниже многолетнего среднего. Случаи вирусного гепатита В также снизились до 6,37 случая на 100 тыс. жителей (9297 случаев), что стало 1,7-кратным снижением по сравнению со средним показателем 11,01 на 100 тыс. за длительный срок.

За последние 10 лет наблюдается снижение числа случаев заболевания гепатитом В (ГБВ), которое уменьшилось на 1,8 раз. В 2013 году зафиксировано 11,69 случая на 100 тысяч населения. Однако, в сравнении с 2021 годом, уровень заболеваемости возрос на 42,5% и составил 4,47 случая на 100 тысяч, что эквивалентно 6552 случаям [48]. Учитывая серьезное влияние хронических форм инфекций печени на эпидемиологическую обстановку, для точной оценки ситуации и создания эффективных превентивных мер необходимо учитывать всех пациентов с хроническими формами гепатита В и С, включая тех, кто имеет смешанные формы заболеваний.

Создание сводного реестра пациентов, страдающих инфекциями печени, становится все более важной задачей в России [48]. 10 ноября 2023 года было издано Постановление Правительства Российской Федерации № 2100, которое описывает правила учета в Федеральном регистре граждан с установленным диагнозом данных заболеваний. Также документом внесены изменения в Постановление № 141, подписанное 9 марта 2022 года, затрагивающее вопросы функционирования единой государственной информационной системы медицинского профиля [62]. Утвержденные правила определяют процесс формирования и управления Федеральным регистром пациентов, больных вирусными гепатитами.

Частота персистирующих инфекционных заболеваний в Российской армии остаётся на высоком уровне, что требует особого внимания

медицинских служб [33]. Военные медики играют ключевую роль в разработке методов терапии и системах профилактических мероприятий для этих болезней [33,66]. Для ответа на увеличивающиеся вызовы в 2010 году было учреждено профильное заведение по лечению хронических инфекций на основе медицинского учреждения инфекционных болезней Военно-медицинской академии (ВМедА), которое стал важным этапом на пути к улучшению ситуации в области [77,78]. С начала функционирования этого центра был инициирован процесс создания единого регистра среди военнослужащих, подверженных хроническим вирусным гепатитам, что позволило более чётко контролировать продолжительность и интервалы курсов противовирусного лечения. Этот процесс позволил не только создавать программы для первичных и вторичных госпитализаций, вести учет численности пациентов, но и автоматически формировать заявки для нужных противовирусных препаратов. При наблюдении за состоянием здоровья пациентов исследуются эффективность и безопасность проведенных терапий, что даёт возможность оперативно реагировать на возможные рецидивы и побочные эффекты, включая изменения в медицинских подходах и установление новых циклов лечения по необходимости.

Процедура обследования персонала силовых структур с диагнозом хронический вирусный гепатит (ХВГ) осуществляется в специализированных медучреждениях, работающих в области диагностики и лечения инфекционных недугов, что также включает в себя морские медицинские институции и их отделения и подразделения. Комплексное медицинское заключение по вопросам, связанным с ХВГ, требует всестороннего анализа состояния печени с учетом множества факторов. В исследование входят оценка степени и характера функциональных нарушений, анализ активности инфекционного процесса, степень его прогрессирования, оценка состояния вирусной нагрузки, а также исследование экстрагепатальных проявлений болезни [33].

1.2.2. Хронический вирусный гепатит В.

1.2.2.1. Характеристика вируса гепатита В

Гепатит В, известный также как HBV (или ВГВ), принадлежит к семейству гепаднавирусов (Hepadnaviridae) и входит в состав рода OrthoHepadnaviridae. Размеры вируса колеблются между 42 и 45 нанометрами, и его строение включает внеклеточную мембрану и центральный нуклеокапсид. Вершинный слой вируса сформирован белками, среди которых выделяется «австралийский» антиген (HBsAg). Внутри нуклеокапсида располагается сердцевинный антиген (HBcAg), содержащий даунсетированную молекулу ДНК, ДНК-зависимую полимеразу, полипептидкиназу и Х-белок. Генетический материал HBV представлен частично двуцепочной кольцевой молекулой длиной приблизительно 3200 нуклеотидов, с детальным описанием своей последовательности. Внутри этого генома находятся четыре частично перекрывающиеся открытые рамки считывания (ORF), ответственных за синтез поверхностных антител (preS1,2/S), сердцевинного капсида (preC/Core), ДНК-полимеразы (ген Р) и Х-белка. Геном, включая одноименные генные сегменты preS1, preS2 и S, кодирует компоненты оболочки вируса. Продукты генов preC и С, после соответствующих посттрансляционных изменений, образуют HBeAg, который служит биомаркером для оценки активности репликации патогена. Ген С отвечает за производство сердцевинного белка, ключевого для формирования структуры нуклеокапсида. Ген Х обеспечивает синтез HBxAg, исполняющего функцию в регуляции как вирусных, так и клеточных генов, а также взаимодействующего с клеточными белковыми структурами.

Агент, ответственный за гепатит В, включает в себя девять основных современных форм и более 40 подтипов [204]. Его распространение связано с определенными географическими регионами и особенностями этнической структуры населения. В России доминируют три генотипа вируса: А, С и D, где D встречается наиболее часто в 88% случаев [13]. Важно отметить, что эти

генотипы отличаются по скорости прогрессирования заболевания, клиническому течению и ответу на лечение [176, 68].

Вирусы проходят через несколько стадий в своем жизненном цикле, выделяясь способностью включать процесс обратной транскрипции РНК для синтеза ДНК. Механизм, с помощью которого вирус гепатита В проникает в печеночные клетки (гепатоциты), остается до конца неизученным. При попытках определить рецепторы на поверхности клеток, к которым может присоединяться данный вирус, было выявлено множество возможных кандидатов, но ни один из них не оказался строго обязательным для инициации инфекционного процесса. Это подразумевает, что для успешного внедрения вируса в клетки необходимо комбинированное участие различных молекул. Кроме того, важно отметить, что некоторые вирусы при наличии особых механизмов способны к выживанию даже в условиях клеточного деления, а также характеризуются способностью к длительной репликации своих геномов, что делает их устойчивыми к уничтожению.

Патогенные микроорганизмы, содержащие ДНК, обладают выдающейся способностью интегрировать свои молекулы в генетический аппарат клеток хозяев, что способствует оптимальному использованию клеточных репликационных механизмов. Особенно выражено это у ретровирусов, которые включают линейную двуцепочную ДНК в хромосомы клеток, что ведет к совместной репликации вирусной и клеточной генетической информации. Проблема актуальна, поскольку генетическая структура вируса, представляющая собой кольцевую (овальную) и ковалентно замкнутую ДНК внутри клеточного ядра, обуславливает возможность длительного существования инфекционного агента, поддерживающего вирусную патологию и персистенцию в клеточных популяциях [122, 214]. Во время инфекционного состояния в гепатоците может быть обнаружено свыше 50 копий ДНК. Эти вирусные геномные формы могут находиться в ядре гепатоцитов на протяжении всего жизненного цикла клеток, обеспечивая непрерывную продукцию вирусных частиц. Ккз ДНК вируса гепатита В (ВГВ) функционирует в виде минихромосомного комплекса, который

учреждает репликацию и взаимодействует с различными вирусными белками, а также с клеточными гистоновыми и негистоновыми белками [99].

Упаковка предварительной РНК и обратной транскриптазы в формируемые вирусные капсиды представляет собой критически важный этап в репликации вирусов. Для успешного завершения этого процесса крайне важны определенные молекулы, среди которых упаковочный маркер ϵ и взаимосвязанная с ним Р-молекула. Именно их взаимодействие инициирует ассоциацию определенных ядерных белков, что, в свою очередь, приводит к образованию структуры предшественницы генома - пгРНК-Р. Важно отметить, что существует антагонизм между ядерной транспортировкой патогенной ДНК и процессом сборки зрелых вирусов с капсидом. Это связано с тем, что во время активной инфекции высокие уровни вирусных белков могут ингибировать или подавлять репликацию вирусной ДНК. Любопытно, что клетки организма, имеющие единственную копию ккз ДНК, могут при митозе производить клоны клеток, свободных от инфекции. Это явление частично объясняет механизмы удаления ккз ДНК во время спонтанной элиминации HBV. Центральным элементом синтеза данного ккз ДНК является предварительная РНК или пгРНК, которая имеет структуру, вмещающую полный генетический состав вируса и специфическую терминальную последовательность, размерами около 120 нуклеотидов.

Важно подчеркнуть, что основная матричная РНК, содержащая все необходимые кодирующие последовательности для пгРНК, не взаимодействует с капсидом вируса. Инкапсуляция комплекса, который представляет собой прочную ассоциацию пгРНК с Р-протеином, запускает процесс обратной транскрипции, инициируемый взаимодействием Р- ϵ . В ходе этого процесса происходит активация первичного Р-белком компонента, что, в свою очередь, способствует образованию «-» цепи ДНК, за которым следует синтез «+» цепи и генерация новой расслабленной ДНК (RC-ДНК) [108]. Кульминация процесса обратной транскрипции завершается до выделения заразной вириона из клетки; этот аспект особым образом подчеркивает типичный механизм работы вирусов.

И отличительная черта в сравнении с другими вирусами, использующими обратную транскрипцию вне границ капсида, заключается в том, что у гепаднавирусов указанный этап протекает в контексте неповрежденной оболочки.

Геном вируса гепатита В (HBV) прототипного типа, состоящий из 3215 нуклеотидов, является общепризнанным в рамках генотипов В, С, F и H. Все же длина геномов других, неупомянутых генотипов, проявляется различиями. Так, в случае генотипа G, длина генетического материала фиксируется на уровне 3248 нуклеотидов, что значительно превышает аналогичный показатель для генотипа D в 3182 нуклеотида, предоставляя разницу в 66 нуклеотидов.

Недавние исследования выявили влияние генетических факторов на развитие заболеваний, в частности, связь между делением на генотипы С и В с различной предрасположенностью к тяжести инфекционных заболеваний, таких как гепатоцеллюлярная карцинома, причем тип С ассоциируется с более тяжелыми повреждениями печени. Генотип В, напротив, способствует более ранней сероконверсии при наличии HBeAg. Несмотря на то что тип вируса не оказывает влияния на результативность терапии нуклеозидными аналогами, различие в ответах на лечение интерфероном наблюдается: типы А и В более эффективно реагируют на ПИФН-α, чем типы D и С. Важно также отметить взаимосвязь между конкретными мутациями вируса и проявлениями клинической картины HBV-инфекции, что может оказывать влияние на течение заболевания и уровень устойчивости к противовирусной терапии. Изменения могут касаться как кодирующих, так и не кодирующих, а также регуляторных последовательностей, что усиливает их вклад в определение клинических исходов.

Изменение preC-конечного триплета, явившееся одной из первых мутаций, диагностированных патологоанатомами вызывает утрату HBeAg, при этом сохраняя репликативную активность во время HBeAg-серологического сдвига. У пациентов с этой мутацией был обнаружен мутантный штамм preC/C, характеризующийся переворотом стоп-кодона в финальной части preC-генома.

Это приводит к снижению синтеза растворимого preC/C-протеина, который предшествует HBeAg. Однако это никак не влияет на репликацию гепатита В (HBV). Кроме того, HBeAg выполняет роль в иммуномодуляции, воздействуя на антигенное представление и распознавание CD4⁺ Т-лимфоцитами.

1.2.2.2. Патогенез и особенности клинического течения вирусного гепатита В

Существуют различные ключевые этапы в развитии HBV-инфекции. На начальном этапе происходит формирование иммунной толерантности, что сопровождается переходом в стадию очистки от вируса, затем идёт перевод инфекции в состояние, характеризующееся постинфекционной защитной реакцией. В случае, когда инфекция переходит в затяжную или хроническую форму, это вызывает изменение иммунного ответа: процесс очистки сменяется контролирующими действиями иммунной системы, что может привести к рецидиву вирусной активности [126].

Иммунная толерантность представляет собой значимую фазу в процессе инфекционного взаимодействия, в изучении которой было обнаружено, что вирус HBV не начинает активно размножаться сразу после заражения. В ходе первых 4-7 недель после инфицирования отсутствуют как ДНК HBV, так и иммунные молекулы в плазме и печеночных тканях. Однако впоследствии наблюдается резкий подъем в репликации вируса, достигающий от 100 миллионов до 10 миллиардов частиц на миллилитр, вместе с увеличением числа инфицированных гепатоцитов. Ранее динамика HBV не получала значительного изучения, что изменилось после сравнения с HCV, выявив многочисленные отличия в механизмах их инфекционного воздействия. Так, в отличие от HCV, возбудитель которого начинает размножение мгновенно, HBV даже при высоких дозах внедрения не переходит в стадию активного размножения до 4-5 недель после инфекции. Первоначальный период отмечается как «неактивное плато», где отсутствует влияние компонентов врожденной и адаптивной иммунной системы.

Активация цитокинового комплекса с участием γ -интерферона, интерлейкина-2 и фактора некроза опухоли, а также увеличение разнообразия иммунных клеток в печени фиксируется исключительно на этапе повышения интенсивности репликации и концентрации вируса гепатита В (HBV) [168]. Причины, которые тормозят достижение определенных порогов вирусного ДНК и эти биомаркеры, остаются неопределенными. Согласно одной из научных моделей, начальная инфицированность HBV малым числом гепатоцитов может наталкивать на более медленное развитие заболевания. Взаимодействие HBV с иммунными интерфейсами организма проявляется в сниженной секреции α - и β -интерферонов, что подчеркивает сложность иммунного ответа на вирус.

Цитокины с высокой антивирусной активностью продемонстрировали свою эффективность в борьбе с гепатитом В (HBV), но их продукция не всегда стимулируется в ходе естественного течения инфекции [201]. Существует вероятность, что HBV использует свои защитные стратегии, препятствующие полноценному ответу со стороны природного иммунитета. Учитывая, что ключевые этапы размножения HBV происходят в пределах вирусной мембраны или в ядерной области клетки, первичная РНК и вирусная ДНК, являющиеся традиционно сильными активаторами интерферонов I класса, оказываются недоступны для клеточных механизмов распознавания [201].

В процессе продолжительной инфекционной реакции достигается этап под названием иммунологический клиренс, отличающийся изменением активности специфически ориентированных клеток. При переходе инфекции в хроническую стадию, эффекты клеток врожденной иммунной системы ослабевают. Активация этих клеток и продукция γ -интерферона и фактора некроза опухолей не обеспечивают достаточной спецификации иммунного отклика к патогену. В такой ситуации активизируется популяция CD4⁺ Т-клеток, которые играют ключевую роль в секреции медиаторов,

способствующих дифференцировке В-клеток и производству антител. Несмотря на высокую активность иммунного ответа, такой сдвиг не приводит к элиминации вируса гепатита В, создавая условия для возникновения хронического заболевания [153].

Хронический гепатит В является сложным вызовом, вызванным наличием ккзДНК в ядрах гепатоцитов. Этот консервативный вирусный репозиторий HBV сохраняется в печени, независимо от терапии, что позволяет выявить его даже у лиц, у которых клинически инфекция выглядит контролируемой, при отсутствии ДНК вируса и HBsAg в сыворотке [208, 214]. КкзДНК запускает полный цикл инфекции, и единственный способ исключить риск повторной активности — это её абсолютное уничтожение [98]. Иммунный ответ также служит фактором, влияющим на глубину хронического течения болезни, поскольку HBV способен избегать детекции иммунной ликвидации [169]. Ключевыми аспектами, способствующими хроническому течению гепатита В у взрослых, являются вирусная репликация, выделение HBeAg и мутации в геноме HBV [153]. Высокая продукция HBeAg при активной вирусной репликации приводит к уменьшению эффективных Т-клеток против вирусного ядра. Обострения часто ассоциируются с циркуляцией HBeAg-негативных вирусных штаммов. В дополнение, избыточное образование HBsAg в форме 35 нм субвирусных частиц также истощает резервы HBV-специфических Т-клеток, что пагубно сказывается на процессе патологии [189].

Альтернативная характеристика ХГВ включает Е-антиген, что крайне важно для определения клинической и морфологической картины заболевания. «Дикую» версию вируса характеризует сначала HBeAg-позитивный статус, указывающий на начальную стадию инфекции. Гистологически, при этой фазе, холангит наблюдается у 20-40% больных с минимальными активностью и выраженностью, в 40-50% случаев определяется хронический гепатит с фиброзом от умеренной до выраженной степени. В редких ситуациях (10-35% наблюдений) диагностируется

активный фиброз. Сероконверсия с HBeAg на anti-HBe часто указывает на снижение вирусной активности HBV, что соотносится с улучшением биохимии и морфологии печени, свидетельствуя о благоприятном прогнозе и итогах лечения.

Спонтанная сероконверсия HBe достигает 8–20% и зависит от множества факторов, таких как пол, возраст, степень иммуносупрессии и гистологическая активность [165]. У пациентов с уровнем АЛТ выше пяти норм, данный показатель может достигать 30% в течение первого года наблюдений, тогда как у пациентов с АЛТ ниже пяти норм вероятность сероконверсии снижается до менее 10%. Обычно HBe-сероконверсия совпадает с повышением уровня АЛТ при острых состояниях, что может быть индикатором активации специфического иммунного ответа на HBV. Однако, некоторые пациенты могут не проявить сероконверсии даже после нескольких обострений [205]. Исследования указывают на то, что качественные характеристики и функциональная активность клеток врожденного иммунного ответа значительно влияют на течение хронического гепатита В. Понимание патогенетических механизмов, связанных с различными антигенами вируса гепатита В, играет ключевую роль в разработке диагностических инструментов с прогностической значимостью, а также эффективных стратегий для терапии и профилактики данного заболевания [4].

1.2.2.3. Лечение вирусного гепатита В

В лечении хронического гепатита В (ХГВ) выделяются два ключевых подхода: противовирусная терапия и иммуноопосредованные методы. Среди противовирусных средств выделяются нуклеозидовые препараты, такие как ламивудин, телбивудин и софосбувир, и нуклеотидные, включая адефовир дипивоксил и тенофовир алофенамид. Главным механизмом действия этих лекарств является ингибирование вирусной полимеразы. Из них наивысшую эффективность и минимальные риски развития лекарственной устойчивости демонстрируют энтекавир и тенофовир, что отмечается в исследованиях с

показателем резистентности всего 1,2% [154]. Долгосрочное исследование за пять лет выявило, что 94% пациентов, проходивших лечение энтекавиром, достигли стабильного подавления вирусной репликации [101]. Случай возникновения резистентности к данному лекарству зафиксирован лишь у одного человека [186].

Согласно исследованиям, противовирусное лечение с применением тенофовира показывает высокую эффективность: за восемь лет наблюдений 98% пациентов с положительными маркерами HBe и 99% с отрицательными достигли стабильного подавления вирусной репликации без регистрации случаев устойчивости к препарату [163]. Использование нуклеозидных препаратов позволило в семь раз увеличить пятилетнюю выживаемость пациентов. Эти медикаменты способны не только замедлять, но и иногда останавливать или обращать процесс цирроза и фиброза печени [182]. Кроме того, они способствуют снижению симптомов портальной гипертензии [148] и уменьшают вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы [172]. При этом телбивудин рекомендуется назначать исключительно в тех случаях, когда после 24 недель терапии результаты тестов на ДНК ВГВ остаются неопределенными. В остальных случаях возможно продолжение применения тенофовира или энтекавира до момента достижения сероконверсии HBeAg, удаления HBsAg или появления устойчивости к препаратам [209].

Взаимодействие с α -интерфероном различных объемов (как короткодействующего, так и длительного действия) находится на пересечении терапии, нацеленной на модуляцию иммунитета. Эти препараты предназначены для применения в случаях, когда назначения обоснованы результатами экспериментального исследования. Доказательствами к началу лечебного курса служат наличие антигена HBe, положительная реакция на вирусную инфекцию печени (ХГВ), минимальная вирусная нагрузка с оценкой по показателям HBsAg, а также значительная активность печеночных трансаминаз и выявление гепатитного вируса генотипа А [196].

Использование медикаментов в лечебных курсах одинаково демонстрирует длительное влияние, которое сохраняется на протяжении нескольких месяцев после окончания полного терапевтического вмешательства. Тем не менее, только около 30% пациентов отмечают положительные изменения уровня HBeAg [135]. Это явление может быть ассоциировано с ослаблением иммуносупрессии и понижением функции молекул, отвечающих за воздействие терапевтического средства [205]. Дополнительно, терапия с применением интерферонов сопряжена с большим количеством побочных эффектов, что значительно увеличивает уровень страданий у пациентов.

В медицине отмечается несколько классификаций реакций на лечение, включая микробиологические, иммунологические, метаболические и морфологические. Из них ведущей является вирусологическая реакция, которая может изменяться в зависимости от типа лечения, например под влиянием антигенов или интерфероновой терапии, а также от стадии мониторинга ввода лечения. Связано с тем, неприятие на вирус гепатита В (HBV) зафиксировано как положительное при применении антигенов, если в рамках трех месяцев наблюдений за отсутствием вирусной ДНК HBV, при лабораторных условиях от 10 МЕ/мл. Для интерферона, положительный результат лечения достигается при условии значений показателей крови ниже 2000 МЕ/мл на шести и двенадцати месяцах последующего ведения. Такой же результат – переход в стабильный вирусологический ответ, проходит если ориентиром наступит более 12 месяцев в рамках уровня HBV ниже 2000 МЕ/мл, подчеркивая всю суть заключительных тестов как показатель выздоровления при вирусе [112]. Справедливо, что медицинская значимость стабильного микробиологического ответа отвечает всем критериям функционального восстановления здоровья [100].

В последних научных исследованиях произошли изменения в понимании вирусной биологии гепатита В (HBV). Эти изменения стали следствием выявления предгемморганической РНК (пгРНК) в вирусных

частицах, которые были выделены из зараженных гепатоцитов и обнаружены в составе сыворотки крови. Получение этих данных открыло новый путь для применения пгРНК как способа измерения результата терапии хронического гепатита В (ХГВ) [197]. Период активного трансформирования ккзДНК в транскрипционно неактивный статус при действии противовирусных лекарств препятствует синтезу пгРНК. Отсутствие этой молекулы в сыворотке можно расценивать как индикатор стабильного функционального неактивного состояния HBV ккзДНК в печени. Анализ на отрицательную реакцию пгРНК предполагает позитивные первые шаги на пути полного выздоровления от инфекционного агента. Важно отметить, что современные противовирусные препараты эффективно снижают скорость вирусной репликации, однако не способны влиять на существование ккз ДНК HBV в клетке, что ведет к потенциальному риску рецидива инфекции после завершения курса лечения. С учетом глубокого изучения молекулярно-биологических механизмов HBV и характеристик его взаимодействия с клетками организма, встает необходимость разработки и внедрения инновационных терапевтических стратегий, нацеленных на ключевые моменты вирусного репликационного цикла.

Исследования фармакологических воздействий на вирусные инфекции, в частности противогепатитных средств, сосредоточены на ингибиторах, блокирующих соединение вируса гепатита В с его рецепторами. Ключевым рецептором для вторжения HBV в печеночные клетки является натрий-таурохолат-котранспортер (NTCP). Ярким представителем таких ингибиторов выступает Мирклюдекс-В, полипептидная структура которого синтезирована на базе первого сегмента белка оболочки HBV, известного как preS1. Мирклюдекс-В обладает высокой эффективностью ингибировать пролиферацию HBV в клетках, за счет конкурентного вытеснения вируса из рецепторов NTCP [207]. Результаты клинических испытаний подтвердили эффективность и переносимость Мирклюдекса-В с тестированием различных дозировок в диапазоне 0,5-10 мг; спустя 12 недель терапии, среди пациентов

на максимуме дозы 10 мг, наблюдалось свыше 75%-ного сокращения вирусной нагрузки, держащегося больше чем на 1 логарифм по сравнению с исходным уровнем [177]. Это открывает многообещающие перспективы использования Мирклюдекса-В в составе многосторонних подходов к лечению хронического гепатита В. В дополнение, усиливается интерес к поиску новых ингибиторов копирования ДНК HBV. Новаторские техники редактирования НК, задействующие специализированные ферменты с точечной активностью к ДНК, также набирают популярность. Такие ферменты уникальны в своей способности селективно разрывать специфические нуклеотидные последовательности, что открывает новый путь в борьбе с HBV.

Разнообразные технологии редактирования генома, такие как ферменты для методов редактирования с помощью эффекторов активации транскрипции и CRISPR/Cas9, предназначены для точечного «разрезания» определенных участков ДНК, уменьшая вероятность возникновения цитотоксических эффектов, вызванных нежелательными генетическими модификациями в клетках. Это особенно актуально для исследований по вирусу гепатита В, где исследуются взаимодействия с кодирующей белок Х зоной, с акцентом на его функциональную роль. Эксперименты показали значительные успехи в использовании соединений, предназначенных для экспрессии ккзДНК в гепатоцитах лабораторных мышей. В исследованиях, проведенных С. Dong и его коллегами, была подтверждена способность этой системы снижать уровень ккзДНК и препятствовать вирусной репликации в клетках, которые были трансфицированы, и даже в моделях с трансгенными мышами. Тем не менее, несмотря на достижения, ни одна из применяемых терапевтических методик не обеспечивает полный курс лечения для пациентов с хроническим гепатитом В.

Постоянное присутствие ккзДНК в среде гепатоцитов рассматривается как критически важный аспект, приводящий к переходу заболевания в хроническую форму. Указанный вид вирусной ДНК гепатита В проявляет

повышенную стойкость, сохраняясь в печеночной ткани даже под воздействием различных терапевтических мероприятий и на протяжении любого периода их применения. Этот феномен также был подтвержден у тех пациентов, у которых наблюдается завершение инфекционного процесса — при этом в периферической плазме не поддаются детекции HBV-DNA и HBsAg [208, 214]. Учитывая, что ккзДНК может активировать полный цикл репликации вируса, окончательная элиминация этого компонента критически важно для достижения полноценного выздоровления и исключения вероятности повторного возникновения инфекции [98].

Технология CRISPR/Cas9, основанная на адресно-целевой навигации, обеспечивает исключительную эффективность разрушения генетического материала вируса гепатита В и удаления ккзДНК из инфицированного организма. Основными компонентами этой технологии являются РНК-векторы и молекулы Cas, которые обладают уникальными свойствами для разрезания нуклеиновых кислот. Протеин Cas9 обладает критически важными активными участками, включая RuvC и HNH, которые отвечают за разрезание двойной спирали ДНК. Аутентичное обнаружение целевых участков ДНК происходит через взаимодействие химерного конструкта РНК-вектора и соответствующего сегмента. Наибольшей популярностью пользуется система класса II CRISPR-систем в контексте молекулярной науки. Значительные достижения в редактировании генома, при использовании CRISPR/Cas9, рассматриваются как прорыв в генетической инженерии. В 2020 году Нобелевская премия по химии была присуждена Дженнифер Дудна и Эммануэль Шарпантье.

До недавнего времени применение технологии CRISPR/Cas оставалось ограниченным из-за недостатка эффективных методов введения данной системы в клеточные структуры, что представляет серьёзные ограничения для продвижения терапевтических методик. Прогресс в решении данной задачи совершил российский учёный Д.С. Костюшев с группой коллег, которые впервые сконструировали РНК-носители, предназначенные для

точного влияния на высококонсервативные участки генетического материала вируса гепатита В различных генотипов. Эти проводники приводят к успешному ингибированию вирусной репликации в клетках и уничтожению его основной формы генома, ккзДНК, для большинства изученных генотипов. Патент на данную методику был оформлен в 2018 году [35]. Кроме этого, было проведено первичное сравнительное исследование, целью которого стало изучение противовирусной активности и селективности систем CRISPR/Cas9 на клеточных культурах с вирусом гепатита В в контрольных условиях. CRISPR/Cas9, выделенная из *Streptococcus thermophilus*, показывала высокую эффективность в борьбе с этим вирусом, а ее способность игнорировать нуклеотидные несоответствия в РНК-носителях и целевой ДНК была детально изучена. Кроме того, впервые оценивалась специфичность CRISPR/Cas9 по сравнению с разными системами нуклеаз, что продемонстрировало отсутствие целевой активности у CRISPR/Cas9 от *Streptococcus thermophilus* [36].

В процессе исследования был проведен детальный разбор механизмов работы CRISPR/Cas9 с акцентом на исследование функциональности систем, идентичных термофильному *Streptococcus*. В работах акцентировано внимание на структуре системы, интегрирующей белок Cas9 с различными РНК-ведущими, среди которых St3, St4 и St10. Полученные результаты демонстрируют значительные возможности для применения данной системы в создании генотерапевтических интервенций, направленных на полное ликвидирование вируса гепатита В в инфицированных клетках и лечение его хронических форм, что создает новые горизонты для клинического применения.

В 2019 году команда ученых представила инновационный метод генотерапии против вируса гепатита В, который задействовал сочетание StCas9 с уникальным RNA-носителем. Этот метод направлен на ингибирование генома вируса в клетках млекопитающих, что позволяет эффективно вытеснять вирусную ДНК, включая его кольцевую морфологию,

из инфицированных клеток. Использование РНК-носителя St10 в комбинации с StCas9 сфокусировалось на консервативных участках вирусной ДНК, так как они встречаются во множестве общеизвестных генотипов вируса (А, В, С, D, Е и Н). Таким образом, этот подход обеспечивает эффективную ликвидацию вируса на клеточном уровне и открывает новые горизонты для терапии данной болезни. Также получен соответствующий патент на это изобретение [37].

Исследования последнего времени предоставили важные сведения о рибонуклеопротеиновых комплексах (CRISPR/Cas9), которые являются эффективным инструментом для устранения более 90% вирусных РНК, что ведет к полному уничтожению вирусных частиц. Однако генетические механизмы вируса позволяют ему вновь активироваться спустя 2-3 недели. Использование ингибиторов обратной транскрипции может предотвратить повторное размножение вируса гепатита В. Интересно заметить, что изменения в структурных элементах вируса осложняют взаимодействие StCas9 с вирусными РНК, что требует повышения концентрации специальных рибонуклеопротеинов из *Streptococcus thermophilus* для повышения эффективности. Эти выводы увеличивают знания о сложных молекулярных процессах, которые необходимы для применения методики CRISPR/Cas9 в борьбе с инфекцией гепатита В на клеточном уровне.

Блокировка репликации модифицированной ккзДНК, производной от исходной [39], играет ключевую роль в борьбе с патогенами у заражённых организмов. Разработка методов, позволяющих контролировать взаимодействие белков Cas с РНК-направляющими, для формирования наноразмерных биомолекул, является значительным достижением. Применение объектов на основе CRISPR/Cas позволяет снизить уровень репликации вируса гепатита В на 90%. Дополнительная оптимизация данных объектов улучшает их способность к транспорту в клеточные линии HepG2 более чем в десять раз [38]. Использование CRISPR/Cas в составе биологически активных наноструктур открывает интересные перспективы

для разработки эффективных терапевтических решений по устранению ВГВ у пациентов, тем самым создавая новые возможности в лечении хронических форм инфекции гепатитом В.

1.2.3. Хронический вирусный гепатит С.

1.2.3.1. Характеристика вируса гепатита С.

Выявление вируса гепатита С состоялось в 1999-м, когда команда американских исследователей выделила его геном методом клонирования. Это РНК-вирус, обладающий уникальными характеристиками и принадлежащий к семейству Flaviviridae и роду Hepacivirus [105].

Вирус гепатита С (HCV) — это микроскопический агент размером от 30 до 60 нанометров, что может варьироваться в зависимости от источников. Он имеет вирусную оболочку на основе липидов и его геном представлен одноцепочечной линейной молекулой РНК. Внутри гена, между его «5» и «3» концами, расположены специфические и функционально активные генетические элементы. Главные структурные белки вируса состоят из одного основного белка, известного как S, и двух мембранных белков E1 и E2, ответственных за образование вирусной оболочки. Неструктурные белковые компоненты генома гепатита С, включающие шесть белков, играют важную роль в процессе репликации вируса: ns2, ns3, ns4A, ns4B, ns5A и ns5B. Геном HCV обладает высокой генетической изменчивостью, вызванной скоростью мутаций в нуклеотидной последовательности, что приводит к наличию множества различных вирусных форм у инфицированных людей. Несмотря на генетическую схожесть, эти формы различаются на иммунном уровне, и называются квазивариантами, что отражает их генетическое разнообразие.

Иммунная система активно нацеливается на вирусные полипептиды из внешней оболочки, например, на E1 и E2, отличающиеся высоким уровнем варибельности и разнообразием структурных характеристик. Эти белковые молекулы объединяющиеся в димерные комплексы, подвергаются

значительному гликозилированию. Ключевыми элементами их структуры являются вариабельные и гипервариабельные домены (HVR), позволяющие изменять аминокислоты в 43-х позициях. HVR1 и HVR2, наиболее изменчивые районы E2, включают 27 и 7 аминокислот соответственно, располагаясь на N-концевом конце белка E2, который существует в стандартной и удлинённой формах (с дополнительным пептидным сегментом p7 на C-конце). Эти белки частично интегрированы в мембранные структуры, но их пептидные участки преимущественно находятся внутри мембраны.

В рамках изучения взаимодействия с клетками вируса гепатита С было установлено, что тетраспаниновый белок CD81 взаимодействует с вирусной молекулой E2, что позволяет HCV прикрепляться к клеточной поверхности. CD81 присутствует на многих клетках, служит основным рецептором вируса [120]. В ключевых структурных элементах также находятся белки ns3 и ns4. Протеин ns3 участвует в процессах протеолиза, обладая активностью в N-концевой области и низкой иммуногенностью. Протеиновая ассоциация ns4 включает ns4A и ns4B, где ns4A является кофактором ns3-протеазы, а ns4B может быть важен для создания репликационного комплекса HCV. В комплекс ns5 входят ns5A и ns5B: ns5A — высокофосфорилированный компонент, критически важный для создания комплекса для РНК-репликации, локализуемый в мембране клеток, инфицированных HCV. ns5B служит РНК-зависимой РНК-полимеразой. Из-за низкого уровня исправлений ошибок, осуществляемых благодаря экзонуклеазной активности, вирусная полимераза часто делает ошибки в процессе репликации РНК, что ведет к высокому уровню мутации среди штаммов [210].

1.2.3.1. Патогенез и особенности клинического течения вирусного гепатита С

Существует классификация патогена на восемь основных типовых групп, нумеруемых арабскими цифрами от одного до восьми, и более ста подтипов, обозначаемых римскими числами. В клинической практике

значение имеют типы GT 1a и 1b. В России зарегистрированы четыре ключевых подтипа: 1a, 1b, 2 и 3a. При этом 1b встречается в 52,6%, а 3,7% занимают случаи с 1a. Примерно 39,6% всех случаев — это тип 3, в то время как генотип 2 представлен в 7,8%. Редко наблюдаются генотипы 4, 5 и 6, которые появляются менее чем в 1% случаев, а вариации 7 и 8 являются исключительными. Реконструкция генетических последовательностей показывает около 30% различий между генотипами и 20% между субтипами, непосредственно влияя на изменение антигенных структур. Это в свою очередь приводит к трудностям при удалении вируса из организма и затрудняет процесс разработки эффективных вакцин против гепатита С.

Репликация вируса гепатита С осуществляется преимущественно в гепатоцитах, что способствует возникновению заболевания, способного сохраняться в организме при отсутствии четких цитопатогенных проявлений. Исследования показывают, что на остром этапе инфекции наблюдаются уровни вирусной ДНК в плазме или сыворотке, варьирующие от 10^5 до 10^7 копий. Напротив, при хронической инфекции уровни РНК вируса HCV демонстрируют значительную изменчивость, колеблясь от 50 000 до 5 миллионов копий. Тем не менее, для определенным пациентов свойственна относительная стабильность этих показателей [12].

В контексте хронического вирусного гепатита С (ХВГС) ключевым аспектом патогенеза выступает взаимодействие между клетками иммунной системы и инфицированными вирусом гепатита С гепатоцитами. Повреждения в печени обусловлены реакцией клеточного иммунитета на воспалительные процессы, а не прямым воздействием вируса [210]. В печени наблюдается накопление разнообразных иммунокомпетентных клеток, среди которых особую значимость имеют натуральные киллеры (НК-клетки) и цитотоксические Т-лимфоциты, обладающие высокой клеточной токсичностью, что приводит к цитолизу гепатоцитов [69]. Взаимодействие между гепатоцитами и CTL-лимфоцитами — ключевыми компонентами адаптивного иммунного ответа — запускает процессы апоптоза. В

дополнение, выявляются дефекты иммунной системы, такие как дефицит Т-клеток, снижение функции макрофагов и интерферона, а также уменьшение выработки специфических антител против вирусных антигенов. Все упомянутые факторы способствуют снижению эффективной способности иммунной системы к распознаванию и уничтожению вирусных антигенов на поверхности гепатоцитов [20, 69].

У больных с активной Т-клеточной реакцией наблюдается полное избавление от вируса гепатита С после острого инфицирования. Этот процесс обусловлен тем, что вирусные компоненты влияют на клетки иммунной системы, что, в свою очередь, приводит к снижению эффективности цитотоксических Т-лимфоцитов. Как следствие, происходит развитие иммунной толерантности к вирусу у тех, кто страдает от хронической формы гепатита С. [14]

Иммунные реакции, развивающиеся в ответ на вирус гепатита С в его хронической форме, провоцируют не только агрессию к печеночной ткани, но и затрагивают различные органы и системы в организме.

Инфекция вирусом гепатита С нацелена на иммунные клетки, такие как лимфоциты, внутри которых размножаются вирусы, что нарушает их обычные функции. Это приводит к дополнительной патологии, происходящей за пределами печени и влияющей на лимфоидные и нелимфоидные ткани [81]. Ключевым моментом является то, что моноциты выступают в качестве резервуара вируса, что способствует повторным заражениям у пациентов после трансплантации с тяжёлыми формами хронического гепатита С [156].

В последние годы пристальное внимание уделяется генетической изменчивости, имеющей связь с 19-й хромосомой и геном интерлейкина IL-28B, поскольку она оказывает влияние на результаты применения противовирусной терапии. Этот ген отвечает за синтез интерферона-лямбда-3 и включает два аллеля: С (цитозин) и Т (тимин), которые дифференцируются по нуклеотидному варианту в позиции rs12979860. Два аллеля образуют три

типовых генотипа: СС, СТ и ТТ, с С - доминирующим аллелем и Т - рецессивным, что согласуется с данными о частоте, указывающими на менее распространенный характер последнего. Первоначальное исследование полиморфизма гена IL-28В было сосредоточено на группах пациентов с инфицированием HCV 1-го генотипа, среди которых преобладали участники исследования IDEAL. В анализе, охватившем 1671 пациента с хроническим гепатитом С, у лиц, обладающих генотипом СС (rs12979860), установлено, что видео-стойкий ответ на терапию составил 82%, тогда как данный показатель среди носителей генотипов СТ и ТТ снизился до 42% и 32% соответственно.

В исследовании на выборке японцев в 2010 году, проведенном Y. Такака и соавт., был обнаружен полиморфизм в 21-м локусе 21 хромосомы, соседствующий с геном вирулентных свойств интерлейкина-28В (ИЛ-28В), где было установлено, что Т-аллель варианта rs8099917 является более заметным по сравнению с G-аллелью. Исследовано влияние на сигнализацию при противовирусной терапии (ПВТ) инфекций гепатита С (HCV): пациенты с ТТ генотипом демонстрировали более высокую эффективность терапии по сравнению с TG и GG генотипами. Доказано, что носители СТ аллеля менее эффективно реагировали на ПВТ. В 2011 году Н. Абе обнаружил, что, несмотря на ведущую роль гена ИЛ-28В в терапии, его экспрессия была ослаблена при ТТ генотипе, что поднимает вопрос о необходимости применения пегилированного интерферона альфа (ПИФН-α) для активации гена у таких больных. Важно отметить, что среди пациентов с хроническим гепатитом С типа 1 с полиморфизмами rs12979860 и rs8099917 ТТ генотипов наблюдали повышенную частоту случаев устойчивой вирусной ответной реакции, что указывает на большое значение генетических маркеров в прогнозе исходов терапии.

Необходимость регулярного обновления вакцин против гепатита С обусловлена высоким уровнем его мутационной активности. Это ведет к активному сосуществованию нескольких штаммов вируса с разнообразными

мутациями в их генетическом коде, что затрудняет иммунной системе формирование защитного ответа через выработку антител против новых антигенов. Также наблюдается явление «иммунного укрытия», при котором вирусным штаммам удается ускользать от распознавания со стороны антител. Ряд экспертов полагают, что наличие множества таких штаммов может приводить к долговременной, а порой и хронической инфекции. По результатам исследований, частота таких случаев колеблется от 58 до 80 % [162].

Пациенты с острыми и хроническими инфекциями являются основными переносчиками вируса. Наибольшую опасность для общества представляют больные с латентной формой заболевания, особенно с наличием РНК вируса гепатита С в крови [114]. Заражение чаще всего происходит через кровеносные сосуды. Количество вируса гепатита С, необходимое для контаминации, значительно меньше сравнительно с вирусом гепатита В (HBV). Генетическое разнообразие вируса HCV приводит к тому, что заразившиеся не формируют долгосрочный иммунитет, что делает их подверженными повторным инфекциям. Также существует вероятность одновременно заражения несколькими вариантами или подтипами вируса [23, 124].

Патогенез вирусного гепатита С определяется в первую очередь генетическими характеристиками вируса, что радикально отличается от иммунного ответа при гепатите В. Заражение клеток проходит через проникновение вируса, которое критично для развития патологии, активируя процесс репликации [24]. В отличие от других вирусов, ВГС не интегрируется с геном хозяина, поскольку его репликация не требует перехода в форму ДНК, что обуславливает отсутствие интегративных форм. Хотя ВГС непосредственно влияет на клеточные структуры, восстановление клеток после вирусной инфекции бывает затруднительным ввиду низкой иммуногенности. Приоритетная цель воздействия ВГС — это гепатоциты, однако зафиксированы случаи репликации вируса в клетках различных

типов, включая энтероциты, эпителиальные клетки почечный канальцев, глию, монобласты и стволовые клетки [152].

При изучении повреждений печени, вызванных гепатитом С, важно учитывать как прямые эффекты вируса на клетки печени, так и воспалительные реакции иммунной системы. Поражение печёночной ткани может происходить не только из-за уничтожения инфицированных клеток Т-лимфоцитами, но и в результате специфических иммунных взаимодействий из-за перекрёстной реактивности между вирусными и несущими клетками антивирусами [167]. Иммунный ответ в гепатите С имеет свои уникальные черты, среди которых отмечается замедленное появление специфических антител, их невысокая концентрация и неспособность к нейтрализации вируса, что, вероятно, связано с низким иммунным антигенным воздействием [134, 167]. Напротив, важность клеточно-опосредованного иммунного ответа не следует недооценивать, так как именно он значительно влияет на прогрессирование заболевания и выраженность его симптомов.

Иммунный ответ организма зависит от соотношения активации Т-клеток различного субтипа: первого (Th1) и второго (Th2). Т-лимфоциты типа Th1, активированные в ответ на патоген, выбрасывают цитокины, такие как γ -интерферон (ИФН- γ), интерлейкин 2 (ИЛ-2) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), что способствует усилению клеточного звена иммунной защиты. Напротив, Т-клетки типа Th2, высвобождая интерлейкины 4 (ИЛ-4), 5 (ИЛ-5), 6 (ИЛ-6), 9 (ИЛ-9), 10 (ИЛ-10) и 13 (ИЛ-13), способствуют активации гуморального иммунного ответа. В случае вирусного гепатита С наблюдается нарушение баланса в выработке цитокинов, где доминирование Th2-сигналов связано с хроническим течением заболевания, в то время как активизация Th1-функций ведет к выздоровлению пациента [195]. В дополнение, ВГС обладает способностью снижать активность как хелперных, так и киллерных Т-лимфоцитов, используя антагонистические пептиды, что приводит к явлению Т-клеточной анергии и усугубляет проявления хронического гепатита С. Существуют также данные о том, что вирус может

индуцировать гибель специфичных для HCV Т-клеток, тем самым дополнительно ослабляя клеточный иммунный ответ [25]. Эффективность иммунного ответа критически важна для прогноза при HCV-инфекции; ослабленная иммунная реакция предрасполагает к развитию менее выраженных форм гепатита, включая безжелтушный вариант [143].

Активация хронического гепатита С осуществляется согласно различным уровням. Исследования, проведенные Т. Roynard и его командой в 2001 году, выделяют три периода стабильного течения заболевания. Первый, охватывающий первые десять лет после инфицирования, характеризуется минимальными темпами прогрессирования, за исключением пациентов старше 50 лет, у которых наблюдается более быстрая эволюция болезни. Второй период длится примерно 15 лет, с медленным прогрессированием. Третий, продолжающийся десять лет, отмечен ускорением болезни. Четвертый фазовый этап длится пять лет и характеризуется максимальной активностью воспалительных процессов, потенциально переходящих в хронические формы. [175]. К числу факторов, ухудшающих протекание вирусной инфекции, вызванной вирусом гепатита С, а также снижающих эффективность противовирусной терапии, относят мужской пол, возраст, избыточную массу тела, стеатоз печени, инсулиновую резистентность, тяжелые формы фиброза, цирроз, сопутствующие патологии, инфекцию другими вирусами, метаболические расстройства и степень приверженности к лечению со стороны пациента. [18].

Разнообразие клинических проявлений хронической инфекции вирусом гепатита С обусловлено многими молекулярными детерминантами, среди которых расовая принадлежность, пол пациента, определенные аллели HLA и полиморфизмы в генах. Интересно, что спонтанная элиминация HCV наблюдается преимущественно у женщин и людей европеоидного типа. Данный феномен связан с идентификацией специфических генетических маркеров, таких как аллели HLA-DRB1, HLA-DQB1 и HLA-DRB1*0101, а также с увеличенной продукцией интерферонов и IL-12. Важную роль в этом

процессе играют NK-клетки, которые обеспечивают секрецию цитокинов, регулирующих иммунный ответ, включая гамма-интерферон и факторы некроза опухолей [28].

Цикл инфекционного заболевания, обусловленного вирусом гепатита С, характеризуется рядом последовательных этапов его активности. Период между инфекцией и первым проявлением симптомов (инкубационный период) варьируется от двух до двадцати шести недель. Затем наступает первичная фаза, воспринимаемая как острое состояние, длящееся от двух до двенадцати недель. Симптоматика во время острого ВГС может иметь широкий спектр, однако у большинства зараженных вследствие вирусной подавленности острая инфекция переходит в режим латентного течения, что позволяет HCV оставаться в теле на протяжении многих лет. Только небольшой процент (менее 33%) инфицированных выздоравливает без медицинского вмешательства. Эта форма латентности служит предшественником потенциальной повторной активации, что способствует переходу к хроническому течению гепатита С в 70-85% случаев, в отличие от гепатита В, где подобный переход наблюдается лишь у 6-10% инфицированных. Латентный период может затянуться на достаточно продолжительное время [130].

На протяжении длительного времени многие люди, обращающиеся за медицинской помощью, могут не подозревать о наличии инфекционного заболевания, что создает риск для окружающих [3]. Исследования показывают, что более 80 % инфицированных вирусом гепатита С в течение полугода не испытывают клинических проявлений. В таких случаях отсутствуют патоморфологические изменения в тканях, а результаты функциональных тестов находятся в пределах нормы; единственным свидетельством наличия заболевания является обнаружение антител к вирусу гепатита С [97].

Согласно статическим отчетам Роспотребнадзора, основная группа больных хроническим вирусным гепатитом С в России состоит из молодежи.

Данный контингент демонстрирует значительное разнообразие, поскольку статус С/С (определенный через полиморфизм) фиксируется у 39-82% заболевших, что подчеркивается множественными исследованиями в разнообразных регионах страны [83].

Многие пациенты не осознают наличие хронического вирусного гепатита типа С из-за его часто бессимптомного протекания. Это затрудняет диагностику гепатита у больных. Обычно обнаружение инфицирования происходит во время медицинских проверок или специфических визитов, когда человек направляется к гастроэнтерологу по другим причинам, например, при диспептических расстройствах. Нередко заболевание выявляется при подготовке к плановой госпитализации или в процессе получения профилактических медицинских процедур. Переход от момента инфицирования до определения диагноза может затянуться до десяти лет. На этот более поздний период приходятся серьезные осложнения печеночной дисфункции, включая асцит, рвоту кровью из расширенных вен, комы на фоне печеночной недостаточности. Характерная клиника хронического гепатита С может включать изменения, вызванные действием В-лимфоцитов, а также экстрагепатальные проявления, например, васкулиты типа криоглобулинемии, дыхательные заболевания интерстициального типа, вариантов почечного гломерулонефрита, системы Шегрена и различными формами артритов. Тем не менее, у большинства пациентов, не имеющих ярких клинических проявлений со стороны печени, никаких отклонений не наблюдается при общеклиническом осмотре.

Активность трансфераз может значительно варьироваться, показывая как нормальные диапазоны, так и их превышение выше предельных значений. Части случаев, связанная с периодически проявляющимися колебаниями уровня аланиноаминотрансферазы (АЛТ), представлены как индикатор возможных патологий. В ходе лабораторных тестов в сыворотке крови нередко обнаруживаются антитела против вируса гепатита С (антитела к HCV), а также его геномная РНК. Важно подчеркнуть, что даже при

нахождении уровня АЛТ в пределах референсных значений, данное обстоятельство не может служить абсолютным признаком полноценного функционирования печени, и такие пациенты не могут быть охарактеризованы как полностью здоровые носители. Исследования показывают, что от 30% до 50% из них могут иметь цирроз печени. В ранней стадии стабильно протекающего цирроза печени наблюдаются легкие симптомы, включая ухудшение общего состояния, утомляемость и потерю веса. При клиническом обследовании выявляется увеличение печени и селезенки. Тем не менее, у 20% пациентов присутствие цирроза иногда не сопровождается выраженной симптоматикой и может быть выявлено лишь случайно в процессе профосмотров или других медицинских проверок.

Определение наличие анти-HCV является ключевым шагом в диагностике хронического гепатита С. В ситуациях, когда результаты теста на анти-HCV отрицательные, необходимо дополнительно проанализировать присутствие РНК вируса гепатита С. Если тестирование на РНК невозможно, альтернативно, можно применить тест на HCVcAg в плазме. Подобный маркер иммунного ответа служит индикатором наличия активности вируса, при этом его диагностическая чувствительность ниже по сравнению с определением РНК. Порог обнаруживаемости HCVcAg варьируется в диапазоне 500-3000 МЕ/мл РНК, что в значительной степени зависит от вирусного штамма. Изредка наблюдаются случаи, при которых HCVcAg не фиксируются при наличии РНК.

Тест на выявление антител к вирусу гепатита С (анти-HCV) рекомендуется для обследования среди групп с высоким риском для диагностики потенциальной инфекции [113]. У больных с хроническим гепатитом С и острым воспалением печени часто наблюдается совокупное присутствие анти-HCV с определением РНК ВГС или антигена вируса С (HCVcAg). Несмотря на это, уровень РНК ВГС или HCVcAg в период острого гепатита С может колебаться, иногда выявляя невысокие показатели. В случае получения неопределенных результатов по РНК ВГС или HCVcAg,

необходимо повторное тестирование через 12 и 24 недели после отрицательного ответа диагностики, это позволит подтвердить либо самоизлечение от острого гепатита С, либо подтвердить наличие хронической инфекции.

Тестирование генотипа вируса гепатита С рекомендуется выполнять исключительно у больных с хроническим гепатитом С с целью создания персонализированной терапии, основанной на индивидуальном генетическом профиле вируса [113].

Согласно рекомендациям для пациентов, страдающих от хронического гепатита С, важно провести биохимическое тестирование крови, чтобы определить уровни ферментов, в частности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Выявленные результаты анализа помогают в оценке ситуации с повреждением клеток печени, что, в свою очередь, дает представление о работоспособности печени и состоянию фильтрационных механизмов организма [26, 213]. Тем не менее, в отсутствие ярко выраженных признаков цирроза печени роль активности трансаминаз и иных лабораторных анализов, включая уровни желчных пигментов и компонентов плазмы, оказывается не столь информативной. Но в сочетании с другой патологией печени их диагностическая ценность возрастает, подчеркивая необходимость комплексного подхода к анализу состояния печени [213].

При наличии выраженного или значительного фиброза печени по шкале METAVIR F3-F4 у пациентов с хроническим гепатитом С целесообразно проводить анализ на уровень альфа-фетопротейна (АФП) в сыворотке крови для раннего обнаружения гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [178]. Измерение протромбированного времени в плазме или в крови рекомендуется всем пациентам с ХГВ и циррозом печени (ЦП) для более детальной оценки функции печени [85]. Кроме того, оценка функции почек, в частности уровня креатинина, является важным этапом в выборе схемы противовирусной терапии с использованием софосбувира.

При регулярном мониторинге выписанных по выздоровлению пациентов с хроническим гепатитом С после антиинфекционного лечения не следует проводить обследование на наличие антител к вирусу гепатита С для диагностики повторного заражения.

По окончании курса противовирусного лечения хронического вирусного гепатита С, рекомендуется выполнение теста на РНК вируса через 12 недель. Эта процедура критически важна для мониторинга результатов лечения. Результат, указывающий на оптимальный клинический исход, выявляется при отсутствии активности вируса во время анализа в установленный период, что подтверждает долгожданное выздоровление пациента. Важно отметить, что случаи повторного появления болезни (рецидива), отмечены не часто, Реже 0,2%.

При обнаружении хронического вирусного гепатита С врачам рекомендуется применять УЗ-диагностику для оценки состояния печени и наличие сопутствующих заболеваний. Это исследование позволяет своевременно распознать цирроз печени и желчнокаменную болезнь, что крайне важно для выбора дальнейшей стратегии лечения и мониторинга пациента [42].

У больных с хроническим гепатитом С проведение неинвазивной оценки степени фиброза является ключевым моментом для оптимизации выбора противовирусного лечения и мониторинга клинического состояния, с особым вниманием к пациентам с циррозом печени [193]. Для точного измерения фиброза используются серологический анализ и пневмоэластометрия с помощью специализированных устройств. В случаях невозможности проведения эластографии анализ дополняется индексами APRI и FIB4, основанными на ротации лабораторных данных. При наличии неоднозначных результатов этих методов целесообразно обратиться к инвазивным методам, таким как диапазонная биопсия, для более детального установления терапевтической стратегии и медицинского ведения, учитывая ассоциацию с циррозом [113].

Биопсия, как процедура извлечения проб ткани с целью диагностики заболеваний, требует гистологического исследования клеток. Инвазивная по своей сути, она несет в себе риск различных осложнений, и ее применение обосновано лишь тогда, когда альтернативные, менее рискованные методы не обеспечивают точной диагностики [113].

В последние годы наблюдается повышенный интерес к внедрению геномных маркеров в диагностику хронического вирусного гепатита С, что делает данную тематику особенно значимой. Учеными доказано, что интерлейкин-28В (IL-28В) является ключевым прогностическим маркером для оценки вероятности успешного вирусологического ответа (УВО). Например, носители генотипа С/С имеют наивысшую предсказательную ценность УВО среди пациентов с HCV генотипом 1, состоящих на наблюдении до лечения, с относительным риском, равным 5.2, и достоверным интервалом от 4.1 до 6.7 ($P < 0.001$) по сравнению с другими генотипами, такими как СТ и ТТ. Эффективность данного маркера дополняется его применимостью у пациентов как с высокой, так и с низкой вирусемией. Включение определения IL-28В в стандартные процедуры клинического обследования позволит заранее оценить шансы на УВО и оптимально подойти к выбору терапевтической стратегии для больных с недостаточной или отсутствующей реакцией на лечение.

1.2.3.3. Лечение вирусного гепатита С

Терапия хронического вирусного гепатита С ориентирована на полное излечение от вируса гепатита С, что способствует снижению вероятности развития тяжелых состояний, таких как цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома и риск летальных исходов. Главная задача лечения заключается не только в улучшении здоровья пациентов, но и в сдерживании передачи вируса в популяции. Поскольку вирус гепатита С не образует устойчивых формаций в организме, существует возможность полного его устранения. Эффективность терапевтического процесса оценивается по наступлению

неопределяемого количества РНК ВГС в плазматических образцах, что становится возможным через 12 недель после окончания лечения.

Сомнений в важности антивирусного лечения для людей с хроническим гепатитом С нет, и рекомендуется осуществлять это лечение для всех пациентов, независимо от уровня повреждения печени. Основная цель данного лечебного подхода заключается в полном выздоровлении путем излечения от вируса, при этом актуальность избавления от вируса гепатита С должна восприниматься во всем объеме. На протяжении последних лет произошли значительные прорывы в разработке эффективных и безопасных терапевтических схем, которые обеспечивают высокий процент достижения устойчивого вирусологического ответа среди пациентов. Начиная с 2015 года, зафиксирован меньший уровень распространенности ХВГС, что, вероятно, объясняется внедрением новых диагностических алгоритмов в 2013 году. Достижение наличия РНК вируса в сыворотке крови при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) приобрело статус обязательного элемента диагностики. В результате этого пациенты, имеющие только антитела к возбудителю (анти-НСV), не учитываются при формировании статистических показателей по заболеваемости. Успехи лечения ХВГС были продемонстрированы даже среди групп с более тяжелыми осложнениями, такими как цирроз, нарушения функций почек, одновременная инфекция ВИЧ, а также у пациентов после проведения трансплантации печени или других органов. Это подчеркивает высокую вероятность излечения вируса даже при наличии разнообразных исходных данных и схем терапевтического вмешательства, что открывает новые возможности для улучшения здоровья среди этих больных [15].

Пациенты с положительным тестом на наличие антител к НCV и негативным результатом теста на РНК вируса гепатита С после трех месяцев лечения считаются полностью выздоровевшими от хронической вирусной инфекции. Их выводят из протокола медицинского наблюдения [26].

С начала применения противовирусных препаратов для лечения гепатита в 1990 году, этот метод претерпел значительные изменения. Успех в терапии заболевания, вызванного вирусом гепатита С, можно разделить на несколько ключевых этапов: эмпирическая фаза (1990-2000 гг.), период оптимизации подходов к терапии (2000-2010 гг.), и начиная с 2011 года - переход к специфически направленным методам лечения, с потенциальным переходом к комбинированной терапии с применением маломолекулярных препаратов [127].

В начале эмпирической фазы лечения инфекции ключевую роль играл рекомбинантный препарат — инъекционный медикамент, впервые открытый в 1957 году. Однако его активное использование в лечении данного заболевания началось только спустя 30 лет. Действие препарата альфа обуславливается двумя главными механизмами: во-первых, он индуцирует защитный противовирусный ответ в инфицированных клетках, что эффективно ингибирует вирусное размножение. Во-вторых, он показывает иммуномодулирующее воздействие, которое усиливает общую защиту организма и способствует удалению пораженных клеток. Примечательно, что в 1986 году, еще до окончательного определения вируса гепатита С, интерферон был использован для лечения больных с не-А, не-В типами гепатита. Положительные достижения этого профилактического исследования стали основой для дальнейших исследований, которые подтвердили частичную эффективность интерферона в терапевтических целях. В частности, монотерапия препаратом при дозировке 3 миллиона МЕ три раза в неделю в течение 24 недель показала исчезновение вируса гепатита С приблизительно у одной трети участвовавших в программе лечения[119, 184, 131].

К началу нового тысячелетия благодаря совместным усилиям исследователей показатель успешности предотвращения рецидивов заболеваний достиг 47%. Раньше у большинства пациентов наблюдался рецидив, а показатель успешного выздоровления составлял лишь около 6%.

Увеличение продолжительности лечения до 48 циклов улучшило этот показатель до 16-20%. В этот период активно изучались интенсивные схемы лечения интерфероном высокой концентрации с суточными дозами от 5 до 10 млн международных единиц [107].

С начала 2000-х годов Food and Drug Administration (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) одобрило нуклеозидный аналог, показавший отчетливую эффективность в лечении гепатита С [192]. Этот мощный противовирусный агент, находящийся в группе аденозиновых производных, еще не полностью раскрыл механизмы своего воздействия на ХГС. В проведенных клинических испытаниях зафиксировано, что применение рибавирина у пациентов ведет к значительному снижению активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) без воздействия на концентрацию РНК вируса гепатита С. Однако, комбинирование рибавирина с альфа-интерферонами значительно усиливает терапевтический эффект, обеспечивая синергизм в борьбе с ВГС. Исследования подтвердили увеличение уровня вирусного ответа до 34% на 24-й неделе и 42% на 48-й неделе совокупного лечения [84, 116, 180, 110]

С начала 2000-х годов началось существенное развитие терапии хронического гепатита С с введением пегилированных интерферонов (ПИФН- α -2-а и ПИФН- α -2-б), что значительно повысило эффективность лечения. В комбинации с рибавирином эффективность терапии возросла, что привело к достижению уровня устойчивых вирусологических ответов на уровне 66% для всех генотипов вируса. При этом было установлено, что противовирусная терапия показывает большую эффективность на генотипах, отличных от 1 и 4. В случае применения терапии для пациентов с генотипом 1 HCV, уровень УВО варьировался от 29% при 24-недельном курсе с рибавирином 200 мг/сут. до 52% при 48-недельном лечении с дозировкой 1000–1200 мг/сут. В то время как для пациентов с генотипами 2 и 3, эффективный ответ на терапию достигал 79%–84% как при 24-недельном, так и при 48-недельном курсах лечения.

Опыт в области лечения вирусных гепатитов послужил основой для разработки специфических прогностических критериев, способствующих оптимизации терапии хронического гепатита С. В соответствии с полученными данными, для пациентов, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1, наилучшие результаты достигаются при назначении 48-недельного курса терапии рибавирином, дозировки которого варьируются от 1000 до 1200 миллиграммов в день, с учетом индивидуального веса пациента. В случае генотипов 2 и 3 продолжительность терапии сокращается до 24 недель, при этом рекомендуется вводить 800 мг рибавирина ежедневно. Следует отметить, что опыт клинической практики показал, что соблюдение этих схем не всегда приводит к нужным результатам, что указывает на необходимость определения надежных критериев оценки результатов лечения. К ключевым параметрам оценки эффективности терапии относят быстрый вирусологический ответ (БВО), определяемый отсутствием РНК вируса гепатита С в образце крови к концу 4-й недели лечения, при этом уровень не должен превышать 50 МЕ/мл. В условиях, когда БВО не происходит, но к 12-й неделе терапии выявляется полное отсутствие HCV РНК, диагностируется полный ранний вирусологический ответ (РВО). Частичный РВО определяется в случае отсутствия БВО, при этом к 12-й неделе наблюдается значительное снижение уровня РНК HCV (более чем на два логарифма от исходного анализа). На медленный ответ процессы демонстрируют отсутствие БВО и наличие частичного РВО при условии элиминации вируса из крови лишь к 24-й неделе лечения.

Согласно проведенным исследованиям и проанализированным прогностическим данными, были усовершенствованы подходы к лечению хронической гепатита С инфекциях, обусловленных 1 генотипом вируса. В случае отсутствия значительной вирусной репликации и значений вирусной нагрузки менее 800,000 МЕ/мл, целесообразно назначать курс терапии с использованием пегилированного интерферона в комбинации с рибавирином продолжительностью 24 недели. Экспериментальные результаты

обнаружили, что эффективность лечения в виде стойкой вирусологической реакции достигает 93 % через полгода и 96 % спустя год. Тем не менее, такие факторы как высокие уровни вирусной нагрузки, наличие метаболических нарушений, цирроза печени, ВИЧ-инфекции и прочие неблагоприятные условия могут отрицательно повлиять на эффективность терапии. Анализ показал, что скорее всего отмечалось значительно меньшее число рецидивов среди пациентов, проходивших полноценный курс терапии (лишь 4%) в контексте годичного лечения против 37% среди тех, кто получали 24-недельный курс. В этом свете, интенсивная 24-недельная терапия в первую очередь рекомендуется исключительно для больных с 1 генотипом при соблюдении условий низкой начальной вирусной нагрузки и отсутствия значимых негативных факторов прогноза.

Эффективность лечебных методов для противодействия вирусному гепатиту С значительно определяется степенью вирусной репликации в организме пациента, особенно в контексте явления полного возвращения вирусного ответа, что приводит к устойчивому вирусологическому ответу (УВО) в 50-70% случаев. Пролонгация лечения до 80 недель не привела статистически значимому УВО [94, 118]. В то же время для пациентов с частичным РВО, где к 24-й недели уровень РНК ВГС остается нулевым (маркер МВО), продление сроков лечения до 72 недель увеличивает вероятность достижения УВО до 69%; в базовых схемах этот коэффициент колебался между 16 и 52% [174]. Максимально надежные результаты терапии отмечены для генотипов 2 и 3. Перечень стандартных методов противовирусного лечения показывает, что благоприятный вирусологический ответ (БВО) регистрируется у 60-71% больных, полный РВО обнаруживается у 24-29% случаев и частичный — у 1-3%; согласно разным исследованиям, уровень УВО оценивается в диапазоне 68-77%. Особенно важно отметить, что процент устойчивого вирусологического ответа среди пациентов с БВО, идентифицированных как носители генотипов 2 и 3, достигает до 86% [118].

Необходимо быть внимательным с использованием рибавирина и интерферонов, поскольку они могут приводить к серьезным нежелательным последствиям при лечении хронического гепатита С. Отрицательные эффекты интерферонов включают подавление функций костного мозга, гриппоподобные симптомы, психические расстройства и возможность появления аутоиммунных заболеваний. Гемолитическая анемия является ключевым нежелательным эффектом рибавирина.[125]

В клиническом контексте наблюдается значительное количество пациентов, испытывающих нежелательные реакции на лечение, что ведет к его прерыванию или коррекции дозировок. В рандомизированных контролируемых испытаниях, при строгом соблюдении критериев включения, 10-20 % участников прекращали терапию преждевременно, а необходимость изменения дозировки возникала в 20-30 % случаев. Однако в реальных условиях медицины, процент пациентов, нуждающихся в таких корректировках, значительно выше. Это несоответствие между данными клинических исследований и фактическими наблюдениями в практике подчеркивает значимость глубокого изучения негативных эффектов и их влияния на лечебные решения.[161]

Существуют различные состояния и факторы, препятствующие назначению базовых, улучшенных, а также противовирусных медикаментов. Например, противопоказания могут включать нестабильные депрессивные эпизоды, психозы и эпилепсию. Применение таких средств нецелесообразно в период беременности или при несоблюдении адекватных методов контрацепции. Также, наличие серьезных коморбидных заболеваний повышает опасности. К тому же, использование пегилированных интерферонов противопоказано при нейтропении, если лейкоциты ниже 1500 на мм³, и при тромбоцитопении, когда показатели тромбоцитов ниже 90,000 на мм³ [111].

Курс терапии при хроническом гепатите С с применением интерферонов в комбинации с рибавирином трансформировал подходы к

лечению вирусной инфекции. Это исследование значительно повысило прогнозирование и лечение заболевания, но предписание таких режимов требует тщательной оценки и многостороннего анализа.

В последние годы активно изучаются новые маломолекулярные прямые противовирусные препараты, направленные на ингибирование неструктурных белков вируса гепатита С (ВГС) и провирусные факторы органа-хозяина [102, 127]. Основанные на открытиях о структуре ВГС, его жизненном цикле и механизмах патогенеза, эти исследования привели к разработке специфических методов лечения, нацеленных на вирус. Появление на фармацевтическом рынке целенаправленных противовирусных средств (ПППД) стало переломным моментом в терапии хронического гепатита С. Протеаза NS3/4A, полимеразы NS5B и репликационный комплекс NS5A определяются как ключевые мишени ПППД. С выходом на рынок первых селективных ингибиторов протеазы, таких как телапревир и боцепревир, получивших одобрение в 2011 году за лечение пациентов с генотипом 1 ВГС, произошло значительное изменение в терапии. Широкомасштабная терапия с пегилированными интерферонами альфа в сочетании с рибавирином обеспечивала уровень УВО до 70%, в курсах продолжительностью от 24 до 48 недель [123].

Среди пациентов, получающих препараты от определенных заболеваний, от 40% до 57% сталкиваются с серьезными отрицательными реакциями, включая анемию. В реальной клинической обстановке такая сочетанная терапия оказалась небезопасной, особенно для лиц с ухудшением функции печени, что привело к отсутствию рекомендаций по её назначению на сегодняшний день. В 2013 году на рынке появились два новых противовирусных медикамента: симепревир и софосбувир. Симепревир – это пероральный ингибитор, применяемый в комбинации с пегилированными интерферонами альфа и рибавирином, с длительностью терапии от 12 до 24 недель. Исследования свидетельствуют о том, что использование симепревира способствовало повышению уровня ремиссии до 80% у

пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1). В тот же период был представлен софосбувир, разрешенный в сочетании с рибавирином и субкутантными инъекциями пегилированного интерферона альфа для генотипов 1, 2, 3 и 4. Этот лекарственный препарат показал выдающиеся результаты, гарантируя общий уровень объединения до 90% всего за 12 недель и вызывая гораздо менее выраженные побочные эффекты [129,158,91, 149].

Современная молекула софосбувир является первым представителем класса Λ^5B -ингибиторов, предназначенным для подавления эффективных действия вируса гепатита С. В своей активной трифосфатной форме она избирательно модулирует высококонсервативные области вирусной полимеразы, обеспечивая тем самым действие во отношении различных генотипов вируса, хотя степень реакции зависит от штамма. Исследования, использующие репликон вируса, подкрепляют эффективность софосбувира, подчеркивая его универсальность, устойчивость к развитию резистентности и благоприятный безопасный профиль, что делает его краеугольным камнем существующих схем терапии и объединяющих подходов. Большую роль в выборе этого препарата играет минимальное количество взаимодействий с другими фармакологическими средствами, что расширяет возможности его применения при вирусном гепатите С [183, 90,142,90,140].

В соответствии с последними рекомендациями, терапия хронического вирусного гепатита С у пациентов без цирроза, без предшествующего лечения противовирусными препаратами, и не перенесших трансплантацию печени может быть осуществлена различными комбинациями медикаментов. Среди эффективных схем выделяются: совместное применение Нарлапревира, Софосбувира и Ритонавира; Гразопревир с Элбасвиром; Велпатасвир с Софосбувиром; Даклатасвир в сочетании с Нарлапревиром и Ритонавиром. Также предусмотрены альтернативные варианты, включая использование Дасабувира; для лечения пациентов с генотипом 1b показано применение Омбитасвира, Паритапревира и Ритонавира, тогда как пациентам

с генотипом 1a может добавляться Рибавирин. В России активно используют комбинированный медикамент Зепатир®, содержащий активное вещество элбасвир, который воздействует на белок NS5A, в сочетании с grazoprevиром – ингибитором протеазы NS3/4A. Оптимальная схема – одна таблетка в сутки. Для больных с генотипом 1b возможна короткая 8-12 недельная терапия, особенно при умеренных фиброзах (F0-F2), в то время как для генотипа 3 рекомендовано применение софосбувира в комбинации на 12 недель.

Рекомендуется провести РНК-тестирование на гепатит С у всех пациентов после завершения терапии в течение трех месяцев для оценки ее успешности. Высочайшая чувствительность в обнаружении вируса, до 15 ИЕ/мл, является предпочтительным критерием для метода [148, 201].

В современные методы лечения хронического гепатита С включены противовирусные терапии, демонстрирующие вирусологический ответ (УВО) от 99% до 100% для всех пациентов с этой инфекцией. Достижение таких результатов становится возможным благодаря применению новых схем лечения, которые эффективны для любых генотипов вируса гепатита С (ВГС), а также с учетом предыдущих лечебных курсов и текущей стадии заболевания, и не сопровождаются серьезными побочными реакциями. При этом продолжительность терапии может быть сокращена до 12 месяцев. Достижения этого уровня успеха лечения характерны даже в контексте тяжелых клинических случаев, таких как наличие цирроза печени, функциональные нарушения почек, а также при коинфекции ВИЧ или после проведения трансплантации, что подчеркивает необходимость применения специфической противовирусной терапии у пациентов с хроническими формами гепатита.

Хотя эта информация не входит в общемировые исследования, исследуются факторы, влияющие на статистическую значимость различных эффектов и явлений. Многие симптомы, как медицинские, так и психологические, имеют высокую степень индивидуальности, поэтому

информации об их частоте может не хватать для обоснованных медицинских рекомендаций.

На текущий момент не разработаны специфические меры предосторожности для предотвращения хронической гепатотропной инфекции типа С. При этом рекомендовано людям, уже страдающим от хронического вирусного гепатита С, пройти вакцинацию от вирусов гепатита А и В для предотвращения тяжелых последствий этих инфекций [113, 136].

1.2.4. Хронический вирусный гепатит D.

В 1978 году М. Rizzetto выявил патоген инфекционного гепатита D (HDV) в образцах биопсий печени пациентов с хроническим гепатитом В с использованием специфических лабораторных методик. Вирус HDV имеет молекулы РНК и классифицируется на генотипы I, II и III с преобладанием первого соответственно в России и большинстве государств [23, 132]. Для репликации HDV необходим вирус гепатита В, так как он использует его оболочку для сборки. При этом вирусная структура включает в себя РНК и HDAg, специфический антиген, который образует белковую основу вируса гепатита D, в то время как его внешняя оболочка формируется HBsAg, антигеном поверхностной оболочки вируса Hepatitis В. Вирус HDV встречается только у лиц с активной инфекцией HBV, так как у HDV нет собственной полимеразы, и предполагается, что она заменяется клеточной полимеразой, согласно последним исследованиям [86, 93].

Вирус гепатита D (HDV) обладает высокой стойкостью к температурным колебаниям и сохраняет свою способность к инфицированию даже под воздействием ультрафиолетового света. Этот вирус может заражать человека совместно с вирусом гепатита В, вызывая коинфекцию, что приводит к одновременному проявлению обоих заболеваний, В и D. Инфицирование HDV иногда происходит на фоне уже существующей HBV-инфекции, становясь причиной развития суперинфекции HDV/HBV. Географическое распределение вирусного гепатита D неравномерно и зависит от уровня ишемии зависимости от наличия гемагглютинирующего

антигена HBsAg, что подчеркивает взаимосвязь между этими аспектами. При этом, уровень заболеваемости HDV варьирует от 0.1% до 20-30% среди всех случаев инфицирования HBV, в то время как в среднем этот показатель составляют 0,8% на глобальном уровне, но он достигает 13% среди людей с диагностированным гепатитом В. Механизмы передачи HDV аналогичны таковым для HBV, однако требуется меньше вирусного материала для инфицирования. Каналы передачи совпадают, но случаи передачи HDV от инфицированной матери к ребенку встречаются значительно реже по сравнению с HBV, что обуславливает сниженную заболеваемость гепатитом D среди детского населения.

Патогенез патологии, вызванной инфекцией HDV, демонстрирует преобладающее воздействие в сравнении с HBV. При высокой репликации HDV происходит подавление размножения HBV. Деструктивные эффекты этих вирусов различаются: HDV проявляет выраженную цитотоксичность, что свидетельствует о более раннем развитии цитолитического синдрома. Инкубационный период схож с таковым при гепатите А [21].

Иммунная реакция играет ключевую роль в разнообразии клинических проявлений заболеваний, связанных с инфекцией вирусом гепатита D (HDV), что включает как бессимптомные, так и тяжелые формы заболевания. Несмотря на схожесть клинических симптомов с вирусным гепатитом В, патоморфологические изменения остаются одинаковыми [21]. Хронический HDV-инфект обладает высокой способностью приводить к развитию цирроза печени. Ранние стадии данного заболевания часто характеризуются асцитом и геморрагическими проявлениями. Лабораторные исследования демонстрируют наличие диспротеинемии, значительную гиперферментемию и наличие антител IgG против HDV. Определение репликации вируса основывается на выявлении РНК HDV с помощью ПЦР или косвенных признаках, таких как анти-HDV IgM и белок HDAg. Инфекционные процессы HBV проявляются через изменения в его маркерах, таких как HBeAg, анти-HBc IgM и DNA HBV, которые могут быть отсутствующими

или присутствовать в минимальных количествах. HBsAg в основном присутствует у большинства заболевших, но в разных концентрациях. В ходе исследований, проведенных в 80-х годах, основное внимание уделялось использованию рекомбинантных интерферонов в терапии хронического гепатита В и дельта-инфекции, однако их эффективность против HBV была недостаточной, а влияние на HDV было минимальным.

В начале 2020-х годов происходит эволюция в лечении хронического вирусного гепатита D (ХГД), обусловленная интеграцией новых интерферонов, что значительно улучшило терапевтические исходы. В 2006 году при координации С. Юрдайдина, исследовательская группа из Германии, Греции и Турции инициировала исследование группы HEPNET (HIDIT-1), в фокусе которого оказалось изучение безопасности и эффективности ПИФН- α -2а и адефовира для химиотерапии ХГД. Открытые результаты (40% эффективность ПИФН- α -2а, со значительным снижением вирусной подверженности на два порядка) подтвердили наличие его противовирусной активности. Однако стойкость к терапии (27% случаев) вызывала беспокойство. Адефовир, несмотря на отсутствие действия против HBVН, остается перспективным для платформы с увеличенной HBV ДНК. Современные исследования акцентируют внимание на разработке прогрессивных антигенов, предназначенных для блокировки внедрения вирусов HBV и HDV в клетки.

1.2.5. Коинфекция ВГС/ВГВ

Пациенты с хроническим вирусным гепатитом С и коинфекцией вирусом гепатита В являются группой, нуждающейся в немедленной терапии против вирусного гепатита С. Совместная инфекция обоими вирусами увеличивает скорость прогрессии заболевания и значительно повышает вероятность возникновения гепатоцеллюлярной карциномы. Рекомендуется обязательно исследовать всех больных ХГС на наличие либо перенесенной, либо активной инфекции ВГВ с применением серологических тестов на определение HBsAg, наличия анти-HBs и общей проверки анти-HBc.

При наличии одновременно вирусов гепатита С и В целесообразно использовать противовирусные препараты, основанные на нуклеозидах и нуклеотидах, без применения ингибиторов обратной транскрипции. Данную терапию целесообразно проводить на протяжении всей продолжительности лечения хронического гепатита С, продолжая еще 12 недель после завершения основного курса лечения [164]. Характерной чертой является угнетение вирусом HCV репликации вируса HBV, поэтому элиминирование HCV может вызвать реактивацию HBV. Регулярный мониторинг уровня HBV в процессе терапии HCV является критически важным, и при увеличении маркеров активности HBV необходимо внести коррективы в терапию, внедрив средства против HBV. Анализ на уровень АЛТ у пациентов с хроническим гепатитом С и положительными анти-HBc (в отсутствие HBsAg и анти-HBs) рекомендован ежемесячно в ходе терапии HCV для своевременного выявления рецидива HBV [164].

В целях лечения хронической инфекции у пациента с сопутствующими инфекциями вирусами гепатита В и С рационально использовать стандартные терапевтические подходы [113, 164].

В последние годы в области лечения гепатитов наблюдается значительный прогресс в диагностике и терапии, особенно в отношении хронических вирусных гепатитов. Личные успехи медиков основываются как на государственной помощи в области здравоохранения, так и на глобальной систематизации исследовательских данных, что ведёт к созданию более совершенных схем лечения людей с ХВГ. Применение индивидуализированных стратегий ухода за пациентами стоит в центре внимания борьбы с заболеванием. Современные клинические испытания предоставляют обнадеживающие сведения: значительная доля пациентов исцеляется, а также выявляются заметные противofiброзные показатели, что подтверждает эффективность текущей терапии. Эти результаты также достигнуты в медицинских структурах Вооруженных сил Российской Федерации, которые столкнулись с трудностями случаев ХВГ. Несмотря на

специфику данной проблемы, обладающей многообразными проявлениями и весомыми финансовыми затратами, борьба с вирусными гепатитами обещает хорошие перспективы. Новейшие исследования создают оптимистичные прогнозы не только по ликвидации хронического гепатита С, но и хронического гепатита В, способствуя обобщению критериев для их лечения.

Современный этап развития медицины отмечается значительными успехами в области диагностики и терапевтического подхода к лечению хронического вирусного гепатита, что особенно важно для медиков Вооруженных Сил Российской Федерации. Специфика авиационной профессии поднимает вопросы о возможности прекращения действия диагноза ХВГ по мере успешного завершения противовирусной терапии. Поскольку работа в авиации требует особого внимания к здоровью работников, это делает удержание профессионалов в данной области не менее важным. Учитывая, что раньше наличие ХВГ влекло за собой опасность для профессиональной деятельности, в настоящее время потребовалось научное обоснование, для подтверждения негативного воздействия условий полета на течение и прогрессирования гепатита. Интенсивное внимание к диагностическим и лечебным стратегиям, наряду с техническими достижениями в авиации, открывает новые горизонты для основанных на доказательствах подходов в клинической практике, что значительно продлевает профессиональные перспективы для военнослужащих. Персонализированный подход к каждому пациенту с ХВГ и успешные результаты противовирусной терапии придают уверенность в возможности успешного решения данной задачи.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных лиц.

В качестве основной группы было обследовано 150 авиационных специалистов из числа лиц летного состава, проходивших стационарное обследование и освидетельствование ВЛК в ФГУ «7 ЦВКАГ» Минобороны России (ранее, филиал №3 ФГКУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России в настоящее время – филиал №1 ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России) в период 2008 – 2022 г.

В рамках медицинского эпидемиологического исследования произведен анализ распространенности вирусных гепатитов, а также характеристик их клинического протекания и данных медицинской документации. Исследование фокусировалось на характеристиках распространенности вирусной инфекцией среди специалистов авиационного профиля с целью сравнительного анализа их здоровья с наземным составом ВС РФ, которые вели схожий образ жизни, но без участия в авиационной деятельности. Также проводилась оценка общей физической выносливости и прохождения специализированных тестов, имитирующих условия полета, среди членов экипажа и контрольной группы здоровых пилотов без поражений органов, прошедших аналогичную проверку. Средний возраст анкетированных составил $34,2 \pm 5,9$ лет для первой группы, $32,6 \pm 6,7$ лет для второй, $35,6 \pm 4,3$ года для третьей группы соответственно.

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика исследуемых групп.

Характеристика групп	Основная n=150	Контрольная -1 n=150
Возраст	34,2±5,9	32,6±6,7
Стаж летной работы	867,18±21,7	834,74±48,2

Как видно из таблицы 1, исследуемая и контрольная группы сопоставимы по возрасту и стажу лётной работы.

2.2 Методы исследования.

В проведенном исследовании были задействованы как универсальные, так и специализированные методы диагностики. Среди них, в частности, использованы слепая чрескожная пункционная биопсия для анализа морфологического строения печени, а также тесты для оценки жесткости и активности фиброзных изменений. Объем исследований приведен в таблице 2.

Таблица 2. Серии клинических экспериментов.

Методы исследований	Исследуемая группа n=150	Контрольная группа 1 (летний состав) n=150	Контрольная группа 2 (наземный состав) n=150
Общий клинический анализ крови	+	+	+
Биохимический анализ крови	+	+	+
Коагулограмма	+	+	+
Гормоны щитовидной железы	+	+	+
ПЦР	+		+
Инструментальные методы обследования			
УЗИ	+	+	+
ФГДС	+	+	+
ЭКГ	+	+	+
КТ печени	+		+
Морфологическое исследование печени	+		—
Специальные стендовые нагрузочные тесты			
ВЭМ	+	+	
Пассивная ортопроба	+	+	
Испытания в барокамере	+	+	
ДНПТ*	+	+	
Центрифуга*	+	+	

2.2.1. Клинические методы исследования

Клиническое обследование проводилось по общепринятой методике. Немаловажная роль отведена подробному сбору анамнеза. Полученные данные оценивались комплексно, с учетом всех диагностических методов. Обращалось внимание на наличие жалоб, факторов риска ускоренного прогрессирования фиброза, сопутствующих заболеваний печени и болезней других органов.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

В данном разделе основное внимание было сосредоточено на детальном анализе биохимических параметров, таких как уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Это позволило сделать косвенные выводы о воспалительных процессах в клетках печени. Также были оценены и другие биохимические маркеры, включая щелочную фосфатазу, глутамилтранспептидазу, а также уровни глюкозы, холестерина и альбумина, для комплексной оценки печени. Подготовка и анализ образцов производились с использованием стандартизованных методов, что гарантировало надежность данных. Для исследований использовалось современное оборудование от компании «Boehringer Mannheim», включая готовые реактивы и спектрофотометр ПД-2 ДЛ, произведенный в Германии. Дополнительно, в рамках общего клинического анализа крови, исследовали образцы на наличие отклонений, таких как анемия, лейкопения, изолированная нейтропения и тромбоцитопения, что позволяет дополнительно оценить состояние здоровья пациента.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) является методом, демонстрирующим высокую чувствительность в выявлении вирусов, основываясь на специфическом распознавании определённого фрагмента вирусной РНК путем генерации комплементарных ДНК (к-ДНК). В ходе этого процесса происходит обращение транскрипции, где вирусная РНК

служит шаблоном для синтеза к-ДНК, с последующим увеличением численности целевой ДНК-части. Это обуславливает способность метода ПЦР к обеспечению точной и быстрой диагностики инфекций.

Проведение ПЦР-анализа включает 3 лабораторных этапа:

1. обработка клинических проб (выделение ДНК);
2. постановка реакции обратной транскрипции и ПЦР (амплификация);
3. детекция продуктов амплификации (в данной методике - электрофоретическое разделение продуктов в агарозном геле).

2.2.3. Лучевые методы диагностики

2.2.3.1. Ультразвуковой метод исследования

Ультразвуковое исследование брюшной полости и ткани щитовидной железы проводилось всем участникам с применением ультразвуковых систем Aloka (модели 260, 630, 650, Япония) и Viking (модель 2400, Дания) с использованием трансдюсеров частотой 3,5 и 5,0 МГц. Исследования сосредотачивались на оценке морфологических характеристик целевых органов, а именно измерение их размеров, анализ лобулярной архитектуры, оценка эхогенности и выявление возможных патологических образований, с фокусом на печень, селезенку и щитовидную железу.

2.2.3.3. Допплерография.

В ходе оценки состояния органа с помощью неинвазивных подходов анализировали кровотоки в системе, охватывающей печеночный, портальный и селезеночный венозные компоненты. С этой целью использовали ультразвуковую аппаратуру модели «Viking 2400» (США) с 5 МГц датчиком. Исследование осуществлялось в двойном доплеровском режиме с задействованием цветного доплера и энергосаппинга, что позволяло получить подробные данные о характеристиках кровотока.

2.2.4 Методы исследования морфологии печени.

2.2.4.1. Пункционная биопсия печени.

Процесс выполнения экстракорпоральной ткани биопсии, проведение забора биологического материала и анализ печени у человека требует внимательной подготовки и использования специализированного оборудования. Для осуществления этой манипуляции требуется набор одноразовых инструментов, включающий иглу Менгини для биопсии, инъектор и хирургические принадлежности. Длина иглы составляет 88 мм, при этом эффективность работы достигается в длине 70 мм. Конструкция предназначена для проведения биопсии, включает в себя срез при угле 45 градусов и стопор, что предотвращает захват тканей длиннее 4 см. Перед вмешательством пациент обязан соблюдать условия голодания и принять положение на спине с легким наклоном туловища и головы влево. Правая рука должна находиться за головой для обеспечения удобства. Процедура доступа требуется осуществить в 10 межреберье, на колеблющейся области печени, вдоль средней линии подмышечной впадины. Кожные покровы обрабатываются антисептиками: йодом и 70% спиртовым раствором. Для снижения болевого синдрома применяется анестезия: вводится 20 мл 0,5%-ного раствора местного анестетика или 4-8 мл 2%-ной анестезирующей жидкости, обеспечивая обезболивание как кожи, так и более глубоких клеточных слоев рядом с печенью.

Установка иглы начинает осуществляться с ее перпендикулярного размещения относительно поверхностей, что позволяет гарантировать правильный угол для введения. В шприце содержится 1,5 мл физиологического раствора; его введение выполняется с целью очистки иглы от возможных тканевых остатков. Пред началом процедуры пациенту предлагается выдохнуть и задержать дыхание. Используя шприц, создается отрицательное давление: поршень шприца вытягивается до предела. Далее игла погружается в печень на 2-3 см глубины и тут же извлекается. При этом,

важно, чтобы острие иглы было ориентировано к эпигастральному углу, что помогает предотвратить травмирование крупных сосудов и желчевыводящих путей. Угол наклона иглы следует корректировать с учетом анатомических особенностей грудной клетки каждого пациента. Размер извлеченного биоптата печени составляет 2-3 см в длину и помещается в просвет иглы, что облегчает его извлечение путем промывания физиологическим раствором. Объем взятой пробы составляет примерно 1/30000 от общей массы печени. После завершения манипуляции область проведенного прокола обрабатывается и покрывается асептической повязкой для уменьшения риска возможного инфицирования. Метод оценки индекса гистологической активности R.G. Knodell (1981): Гистологическая активность оценивалась по шкале R.G. Knodell. В методе анализа учитываются факторы, определяющие степень повреждения клеток и изменений в гепатоцитах, параметры воспаления в периваскулярных областях, а также прогрессия фиброза в печеночной ткани. На основе установленных критериев происходит оценка по балльной системе, что позволяет вывести индекс морфологической активности (ИГА) как сводный количественный показатель функционирования клеток.

Диагностические критерии оценки индекса гистологической активности по шкале R.G. Knodell представлены в таблице 3.

Показатели ИГА от 1 до 3 свидетельствуют о легкой степени заболевания. Если уровень ИГА колеблется от 4 до 8, это указывает на хронический процесс с минимальной активностью. Значения от 9 до 11 и 15 до 19 демонстрируют умеренную и выраженную активность хронического гепатита соответственно.

Таблица 3. Диагностические критерии оценки ИГА (по R.G. Knodell)

I. Перипортальные и мостовидные некрозы гепатоцитов баллы	
а) отсутствуют	0
б) слабо выраженные ступенчатые некрозы	1
в) умеренные ступенчатые некрозы (до 50% портальных трактов)	3
г) выраженные ступенчатые некрозы (свыше 50% портальных трактов)	4
д) умеренные ступенчатые + мостовидные некрозы	5
е) выраженные ступенчатые + мостовидные некрозы	6
II. Внутريدольковая дегенерация и очаговые некрозы	
а) отсутствуют	0
б) слабые (ацидофильные тельца, баллонная дегенерация, фокусы гепатоцеллюлярного некроза в 33% долек)	1
в) умеренные (вовлечены 33-66% долек)	3
г) выраженные (вовлечены более 66% долек)	4
III. Портальное воспаление	
а) отсутствует	0
б) слабое (клетки воспалительного инфильтрата присутствуют менее чем в 33% портальных трактов)	1
в) умеренное (воспалительная инфильтрация в 33-66% портальных трактов)	3
г) выраженное (обильная воспалительная инфильтрация в более чем 66% портальных трактов)	4
IV. Фиброз	
а) отсутствует	0
б) фиброз портальных трактов	1
в) мостовидный фиброз (порто-портальный или порто-центральный)	3
г) цирроз	4

2.2.4.2. Эластометрия.

С целью оценки степени поражения паренхимы печени проведен неинвазивный метод диагностики фибросканирования печени или эластометрия. Метод и оборудование разработан компанией Echosens - Франция, Париж, и проводится на аппарате «Фиброскан». Аппарат «Фиброскан» (Echosens, Франция) представлен ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой

частоты. Генерируемые датчиком колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающиеся модуляции отражённый ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печёной ткани. Суммарный объём, подвергающейся исследованию печёной ткани составляет в среднем 6 см^3 , что многократно превышает таковой при пункционной биопсии печени. Оценка эластических характеристик печени проводится в соответствии с таблицей 4.

Таблица 4. Интервалы значений эластичности печени, соответствующие стадиям фиброза по METAVIR.

Стадия Фиброза по METAVIR	Интервал значений (кПа)
F0	1,5-5,8
F1	5,9-7,2
F2	7,3 - 9,5
F3	9,6-12,5
F4	Более 12,5

2.2.4.3. Фибро-акти тест

Разнообразные биохимические маркеры используются для оценки функций печени. ФиброТест включает пять компонентов: концентрацию 2-макроглобулина (АМГ), уровень гаптоглобина (Hr), показатель аполипопротеина А1 (Апо А1), активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и общий билирубин. В свою очередь, АктиТест дополняет этот набор аланинаминотрансферазой (АЛТ), что позволяет повысить периодические возможности диагностики патологии печени.

Общая характеристика компонентов Фибро-Актив-Теста: Альфа-2-макроглобулин — это высокомолекулярный белок, состоящий из четырех одинаковых единиц. Он играет важную роль в остром фазовом ответе и синтезируется в поджелудочной железе, выполняя функции ингибитора протеаз. Альфа-2-макроглобулин связывает и переносит различные цитокины, такие как интерлейкины, интерфероны, факторы роста и инициаторы некроза опухоли. Каждая его субъединица оснащена участком, который захватывает протеолитические ферменты и сохраняет их активность в фиксированных

молекулах, попадающих в данное место. Его время полураспада в циркулирующей крови составляет всего 1-2 минуты, позволяя протеиназам функционировать в этот период. Основной участок метаболизма 2-макроглобулина — печень, где он активирует звездчатые клетки, что в свою очередь влияет на процессы фиброгенеза, подтверждая его критическую роль в регулировании функций системы крово- и лимфообращения.

Гаптоглобин, взаимодействующий с гемоглобином, синтезируемый в печени, принадлежит к группе белков, удовлетворяющих потребности организма в ответ на внезапные воспалительные реакции. С увеличением интерлейкинов, инициирующих клетки печени, происходит повышенная синтез гаптоглобина, что приведет к росту его концентрации в плазме крови. Также стоит отметить, что уровень этого гаптоглобина обратно пропорционален степени фиброзных изменений в печеночной ткани, что делает его важным диагностическим маркером.

Аполипопротеин A1 синтезируется в печени и выполняет ключевую функцию в перенаправлении липидов. Вдобавок, он является частью вне клеточной матрицы. С увеличением степени фиброза наблюдается существенное уменьшение его концентрации.

Когда гемоглобин расщепляется в органах, которые участвуют в иммунном ответе и метаболизме, происходит образование общего билирубина, процесс наиболее активен в клетках Купфера и во всей системе макрофагов. Повышение уровня общего билирубина сигнализирует о возможных нарушениях работы гепатобилиарной системы, указывая на потенциальные проблемы в состоянии гепатоцитов.

Гамма-глутамилтрансфераза, ключевой показатель для диагностики заболеваний желчевыводящих путей, демонстрирует высокую чувствительность, но её специфичность ограничена. Она активно вырабатывается в клетках эпителия желчных протоков, что может указывать на возможность склерозирующего процесса, связанного с нарушениями в обеспечении потоков желчи в печени.

Гепатоциты, или печеночные клетки, содержат в своем цитозоле важный маркер, позволяющий выявить патологии клеточных структур печени. Этот фермент обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что делает его ценным биомаркером для диагностики того или иного нарушения, включая воспалительные изменения и клеточный некроз.

С использованием специализированного программного обеспечения, принимая во внимание возраст и пол обследуемого, достигается высокая чувствительность и точность в оценке объема фиброзной ткани и степени активности хронического гепатита. Критерии оценки теста представлены в таблице 5.

Таблица 5. Критерии оценки фибро-акти – теста.

FibroTest	Оценка стадии	ActiTest	Оценка степени активности
0.75-1.00	F4		
0.73-0.74	F3-F4	0.64-1.00	A3
0.59-0.72	F3	0.61-0.63	A2-A3
0.49-0.58	F2	0.53-0.60	A2
0.32-0.48	F1-F2	0.37-0.52	A1-A2
0.28-0.31	F1	0.30-0.36	A1
0.22-0.27	F0-F1	0.18-0.29	A0-A1
0.00-0.21	F0	0.00-0.17	A0

2.3. Функциональные пробы

2.3.1. Велоэргометрия

Цель теста — обнаружение начальных признаков кардиопатологий и выявление скрытых изменений в ритмике и проводимости сердечных импульсов.

Ключевым аспектом исследования является анализ уровня физической активности испытуемого.

Методика проведения пробы: исследование начинается с пациента, который находится в положении сидя. Важно чтобы с момента последнего приема пищи прошли минимум два часа, а также чтобы пациент уделил полчаса на умеренное расслабление. Методика тестирования подразумевает поэтапное

наращивание физической нагрузки, которое производится постепенно до тех пор, пока не будут достигнуты пороговые или почти максимальные показатели. Каждая фаза испытания длится три минуты, с заданной частотой вращения педалей вертикального велоэргометра 60 оборотов в минуту. Для начала уровень нагрузки колеблется между 300 и 400 кгм/мин, что соответствует диапазону 50-75 ватт. В случае, если самочувствие испытуемого остается стабильным и отсутствуют изменения на ЭКГ, нагрузка увеличивается на 150-300 кгм/мин до тех пор, пока не будет достигнуто значение в 85% от максимума индивидуальных частоты сердечных сокращений. Электрокардиограмма регистрируется как в состоянии покоя, так и в процессе выполнения нагрузочного теста на велоэргометре, фиксируя электрофизиологические изменения в режиме реального времени во время физической нагрузки и на протяжении трех минут в период восстановления, с заданной скоростью записи 10 мм/сек. В последующем, регистрация ЭКГ продолжается для субъекта в горизонтальном положении через 5, 7 и 10 минут после завершения нагрузки, с параллельной фиксацией артериального давления в состоянии покоя, сразу по окончании каждого этапа физической нагрузки, а также спустя 3, 5, 7 и 10 минут восстановления.

Оценка результатов велоэргометрии: результаты пробы считаются отрицательными при наличии перечисленных ниже критериев: обследуемые не испытывают дискомфорта и проявлений тревожности, ЭКГ демонстрирует нормальные биологические колебания, а показатели двойного результата (ДП) достигают 250 и более единиц.

$$\text{ДП} = (\text{МхЧСС} \times \text{МхАД}_{\text{сист}}) / 100$$

Уровень диастолического давления прямо пропорционален потреблению кислорода сердечной мышцей, что указывает на его значимость как дополнительного показателя функциональных возможностей миокарда.

Частота сердцебиений при выполнении физических упражнений демонстрирует резерв хронотропной способности сердца.

Изменения артериального давления в ответ на физическую активность демонстрируют реакцию кардиоваскулярного аппарата на физическое напряжение. У людей без патологий фиксируется прямолинейный рост систолического давления пропорционально нарастающей нагрузке, тогда как величина диастолического давления колеблется незначительно. Это указывает на его неизменяемость при осуществлении физических нагрузок.

Физическая работоспособность (ФРС) – это интегральный показатель физического состояния человека, в котором важнейшее значение имеют физиологические качества кардиореспираторной системы. Ее ключевым критерием считается интенсивность физической активности.

2.3.2. Пассивная ортостатическая проба.

Цель этой оценки — исследовать функциональные возможности организма и обнаружить скрытые патологии сердца и сосудов, которые не проявляются явно. Процедура осуществляется так, что она воспроизводит длительное физическое усилие. Переход пациента из положения лежа в вертикальное создает воздействие гравитации на сосудистую систему. При этом результаты показывают, что накапливаемое давление в артериях ног может достигать 190 мм рт. ст., а в венах — 110 мм рт. ст. В то время актуальное давление в артериях головы снижается до 70 мм рт. ст. Во время анализа результатов теста рассматриваются различные показатели, включая реакции и самочувствие субъекта, изменения в пульсе, уровни артериального давления и данные ЭКГ, которые фиксируются в трех стандартных отведениях.

2.3.3. Функциональная проба с декомпрессией нижней половины тела.

Оценка предрасположенности к обморокам может быть вызвана разнообразными триггерами, включая ортостатические перемены, недостаток кислорода и эмоциональные или болевые стрессы. Эти эпизоды могут указывать на скрытые дисфункции в системах, контролирующих сосудистый тонус. В организмах, не имеющих хронических заболеваний, включаются

компенсаторные механизмы, позволяющие плавно увеличивать объем крови в круговом движении без перегрузки, что обеспечивает выдерживание давления до 50 мм рт. ст. в течение восьми минут и дольше, препятствуя возникновению значительных патологий.

Используются специализированные приборы для выполнения испытаний: «Кентавр» и «Гипербарическая камера».

Оценка совместимости биоматериала включает исследование клинического статуса пациента, анализ визуальных отличий, сосудистых характеристик и данных электрокардиограммы.

2.4. Специальные стендовые тесты

2.4.1. Обследование на переносимость умеренных степеней гипоксии.

Тестирование с нагрузкой представляет собой эффективный метод для выявления режима работы физиологических систем и степени их способности к компенсации. Когда атмосферное давление резко уменьшается до значений около 405,4 мм рт. ст., аналогичных условиям высоты 5000 метров, это вызывает резкое падение парциального давления кислорода в атмосфере до 84,8 мм рт. ст. При этом снижается содержание кислорода как в легких, так и в кровеносной системе, что, в свою очередь, служит мощным катализатором для активации защитных и регулятивных механизмов организма.

Методика проведения. Исследование проводится в условиях пониженного атмосферного давления, соответствующего высоте 5000 метров, при отсутствии дополнительного кислорода. Длительность нахождения на высоте составляет 20 минут, подъем и спуск осуществляются с вертикальной скоростью 10-15 метров в секунду. Во время эксперимента записи электрокардиограмм (ЭКГ) осуществляются перед началом подъема, на отметках 1, 7 и 20 минут на высоте, а также по окончании спуска. Анализ данных тахоосциллограммы также предусмотрен. Мониторинг ЭКГ выполняется с интервалами в 3-5 минут во втором отведении, с акцентом на

райдективность поведения и внешний вид участников, а также с анализом изменений в физиологических показателях.

Оценка пробы. Для оценки переносимости кратковременной гипоксической гипобары необходимо комплексное изучение жалоб испытуемого, внешнего состояния, его поведения, а также объективных показателей, включая анализ вариабельности сердечного ритма, измерение артериального давления и данные ЭКГ (таблица 6).

Таблица 6. Реакция сердечно-сосудистой системы у летного состава на краткосрочную гипобарическую гипоксию на Н=5000 м (здоровые лица)

Показатели кровообращения	Фон	Высота 5000 м			Восстановление
		1 мин	15 мин	20 мин	
ЧСС в мин	84±11	98±12	94±12	94±11	77±10
АД					
систолическое	128±17	138±12	133±13	130±12	125±12
диастолическое	70±6	75±9	71±6	71±6	70±6
Вегетативный индекс Кердо	16±11	23±10	23±10	22±11	9±12

Вегетативный индекс Кердо: $ВИК = (1 - Д/Р) \times 100$ где,

Д – диастолическое давление (мм рт. ст.)

Р – частота сердечных сокращений в минуту

1 и 100 – поправочные коэффициенты.

2.4.2. Анализ и обработка материалов

Статистический анализ данных проводился с использованием программ «Statistica-10» и «Excel 10,0 для Windows». В ходе анализа рассчитывались ключевые статистические метрики, такие как средние значения, стандартная ошибка, среднеквадратичное отклонение, вариационный диапазон, а также минимумы и максимумы изучаемых показателей.

Для оценки распределения количественных переменных применялись тест Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и тест Шапиро–

Уилка. Для тестирования гипотез о равенстве средних использовался t-критерий Стьюдента. Различия между группами интерпретировались как статистически значимые при p-уровне, менее 0,05, что соответствует общепринятым стандартам в области статистического анализа в медицинских исследованиях.

Для анализа точности различий в показателях двух выборочных пропорций, обозначенных как P1 и P2 (где P – это доля элементов с одинаковым признаком в рассматриваемом массиве), была использована расчетная формула, аналогичная формуле для определения выборочного среднего: $t = (P1 - P2) / (\text{стандартная ошибка первой пропорции} + \text{стандартная ошибка второй пропорции})$. P1 и P2 выражаются в процентах, а стандартные ошибки соответствуют указанным долям.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И УРОВНЯ ДИСКВАЛИФИКАЦИИ ЛЕТНОГО СОСТАВА С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ.

В обзоре литературы отмечена достаточно высокая частота распространения хронических вирусных гепатитов как в популяции в целом, так и в Вооруженных Силах РФ.

В данном разделе представлены полученные нами данные о частоте распространения хронических вирусных гепатитов среди различных категорий летного состава с учетом возраста, стажа летной работы, уровня квалификации, а также уровень и причины дисквалификации летного состава Государственной авиации по данным ЦВЛК ГЦ ВВЭ Минобороны России и филиала №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России.

3.1. Частота хронических вирусных гепатитов у летного состава авиации ВС РФ.

Анализ медико-статистических данных по летному составу показал, что в структуре общей заболеваемости на долю ХВГ среди ЛС приходится 2% от общей заболеваемости и 27,1% от заболеваний гепатобилиарной зоны (рис. 1)

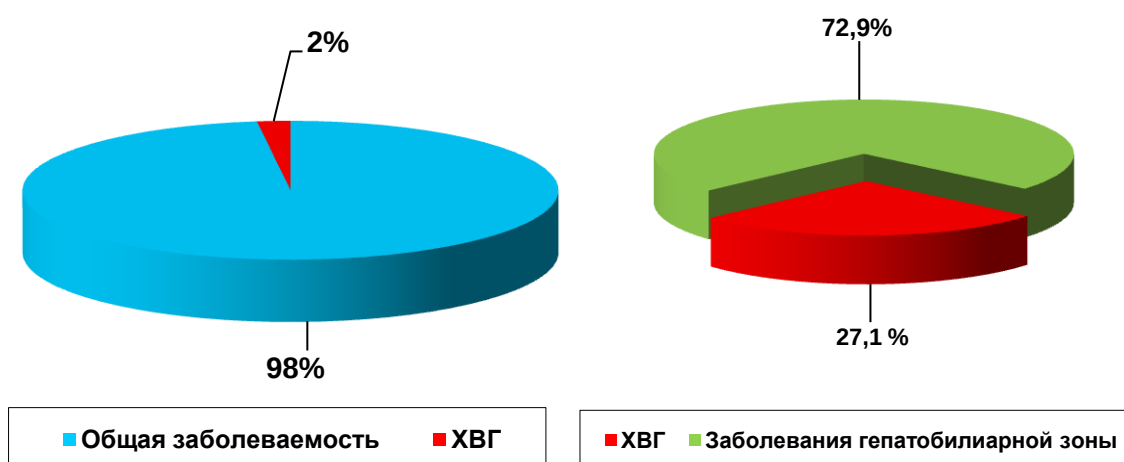


Рисунок 1 Распределение в структуре вирусных гепатитов В, С.

При сборе анамнеза особое внимание уделялось возможным источникам заражения хроническими вирусными гепатитами В и С. Так, в исследуемой группе выявлено всего 2 (1, 13%) случая переливания компонентов крови в боевых условиях, в 1 (0,56%) случай семейного заражения (у супруги пациента ранее выявлялся хронический вирусный гепатит В), 15 (8,52%) случаев обращения в стоматологические клиники (как правило работающие на коммерческой основе), в остальных случаях предположить возможный источник заражения выяснить не удалось. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев источник заражения хроническими вирусными гепатитами у специалистов авиационного профиля остается неизвестным.

Особый интерес для авиационной клинической медицины и врачебно-летней экспертизы представляет изучение распространенности ХВГ у различных категорий летного состава. В этих целях нами изучено соотношение различных категорий специалистов авиационного профиля с хроническими вирусными гепатитами. Распределение по родам авиации обстоит следующим образом: транспортная авиация – 38,6%, вертолетная авиация – 21,4%, дальняя авиация – 20,0%, оперативно - тактическая авиация - 20,0%. Данные показатели соответствуют процентному соотношению численности специалистов авиационного профиля по родам авиации в структуре Государственной авиации (рис. 2).



Рисунок 2. Соотношение различных категорий летного состава с ХВГ в (%).

Изучено распределение ЛС по летной специальности (рис. 3)

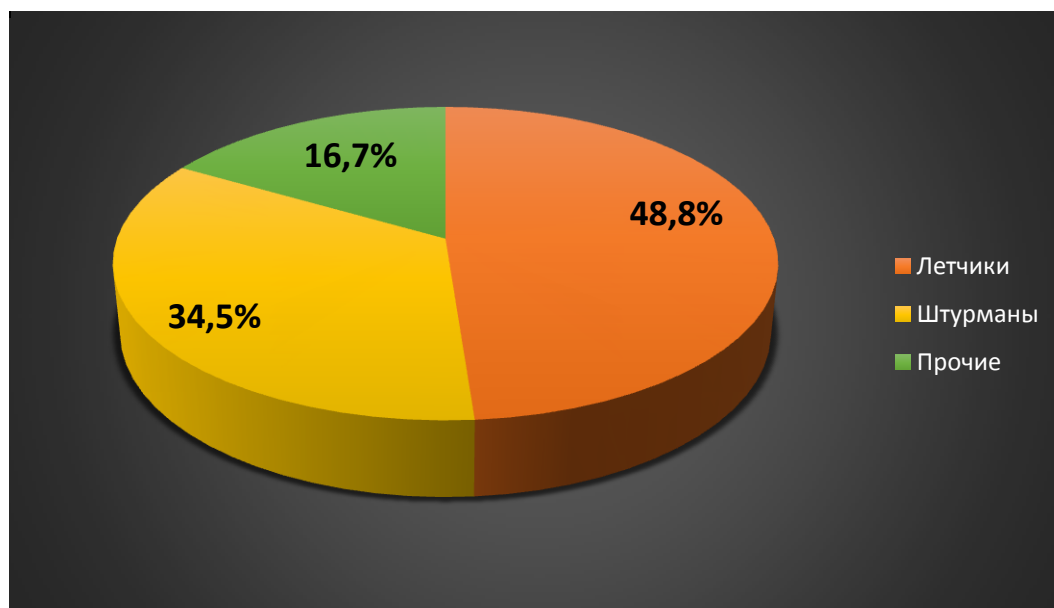


Рисунок 3. Соотношение различных специальностей летного состава с ХВГ в (%).

Как видно из рисунка 3 в группе пациентов с ХВГ летчики составили - 48,8%, штурманы - 34,5%, прочие -16,7%. Что также соответствует процентному соотношению категорий специалистов авиационного профиля в структуре Государственной авиации Российской Федерации.

Таким образом не выявлено различий в частоте заболеваемости ХВГ обусловленной спецификой авиационных специальностей.

Возрастная структура специалистов авиационного профиля с ХВГ представлена на рисунке 4.

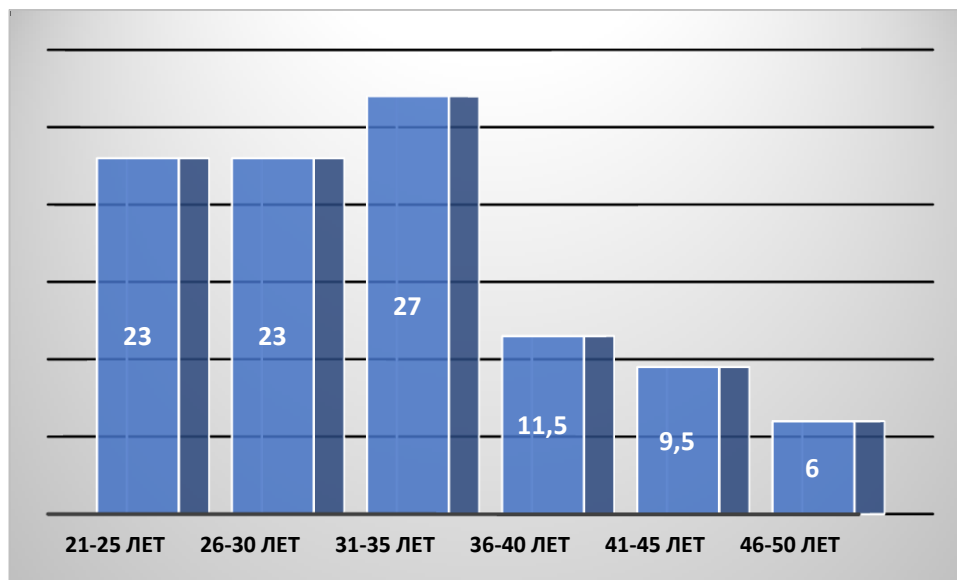


Рисунок 4. Возрастная структура летного состава с ХВГ (%).

Из рисунка 4 видно, что преобладание пациентов с ХВГ отмечается в молодом возрасте (от 21 до 35 лет). Подавляющее большинство заболевших относится к возрасту 26-45 лет и составляет 72,9%, при этом средний возраст составляет $34,2 \pm 5,9$ лет. Однако, большее число приходится на возраст 30-35 лет, что отмечается как наиболее перспективный и работоспособный возраст. В более старших возрастных группах (от 36 до 50 лет) отмечается снижение заболеваемости ХВГ приблизительно в 2 раза. Это обусловлено увольнением САП из ВС РФ по достижению предельного возраста, окончанию контракта, выявлению других заболеваний, препятствующих дальнейшему использованию на лётной работе.

Возрастная структура у различных специальностей летного состава с ХВГ, что представлено на рисунке 5.

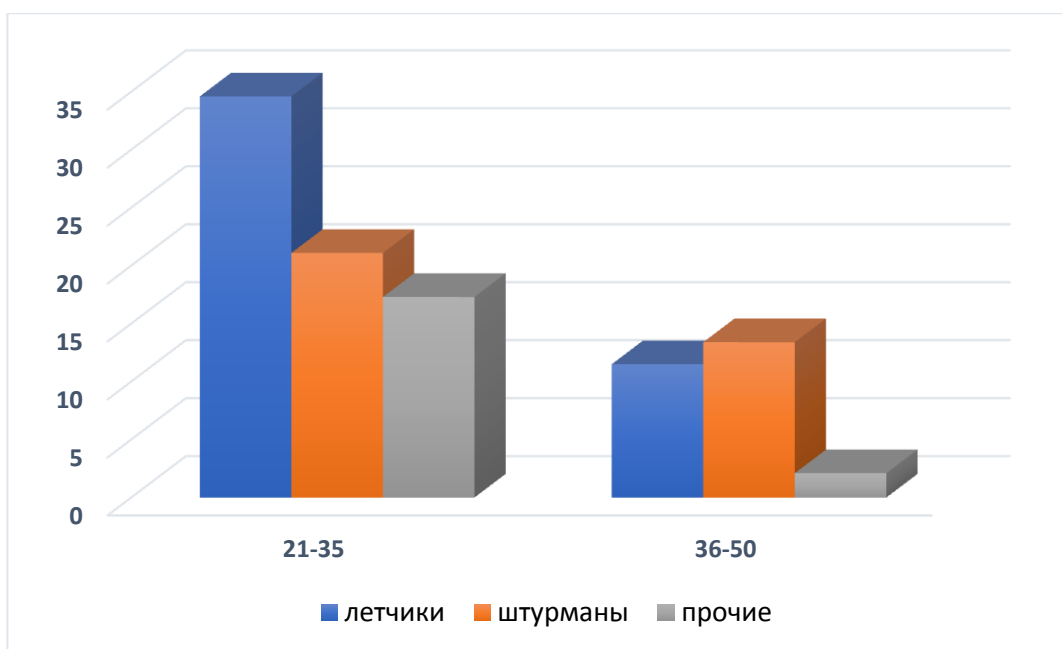


Рисунок 5. Возрастная структура различных категорий летного состава с ХВГ (в %).

Наибольший интерес представляет распределение лиц летного состава с ХВГ в зависимости от классной квалификации (рис. 6). Так, специалисты с уровнем подготовки «1 класс» и «Летчик-снайпер» («Штурман-снайпер», специалисты класса «Мастер») составляли 40%; в целом специалисты, имеющие классность - 92,8%.

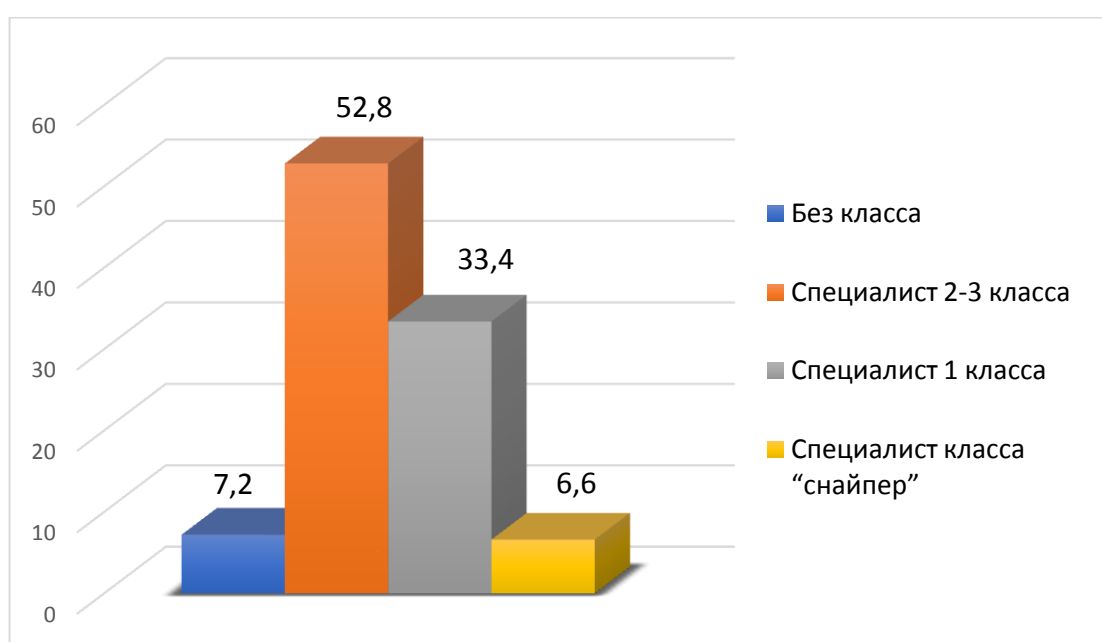


Рисунок 6. Распределение пациентов с ХВГ в зависимости от квалификации.

Таким образом, с учетом среднего возраста авиационных специалистов с ХВГ ($34,2 \pm 5,9$ лет), высокого процента специалистов, имеющих классность (более 90%), рост абсолютного числа заболевших, отсутствие регламентированных подходов к экспертизе, определению показаний к лечению и допуску к летной работе ставят проблему вирусных поражений печени у САП в ряд наиболее актуальных заболеваний в клинической авиационной медицине.

3.2. Анализ уровня и причин дисквалификации летного состава с ХВГ

Врачебная экспертиза летного состава с ХВГ неразрывно связана с организацией и содержанием диагностических, лечебно-профилактических и восстановительно-реабилитационных мероприятий, оценкой их эффективности и прогноза не только дальнейшего течения этого заболевания, но и профессиональной работоспособности летного состава. По ранее существовавшим (до 2022 г.) клинико-экспертным подходам, хронические вирусные гепатиты предлагали относить к заболеваниям, не поддающимся или трудно поддающимся лечению, что предполагало признание не годными к летной работе по состоянию здоровья. Такая тенденция во врачебно-летной экспертизе прослеживалась до начала 2000-х годов. Однако, с 2007 г. с применением пункта 50 Положения (приказ Министра обороны Российской Федерации №455 от 9 октября 1999 г.: «Об утверждении Положения о медицинском освидетельствовании летного состава авиации Вооруженных Сил Российской Федерации»-далее по тексту Положение), позволяющего выносить экспертное решение о годности к летной работе в исключительных случаях, по статьям предусматривающим негодность, с разрешения ЦВЛК лица летного состава Государственной авиации допускались к летной работе. Благодаря этому процент медицинской дисквалификации незначительно уменьшился (рис. 7).

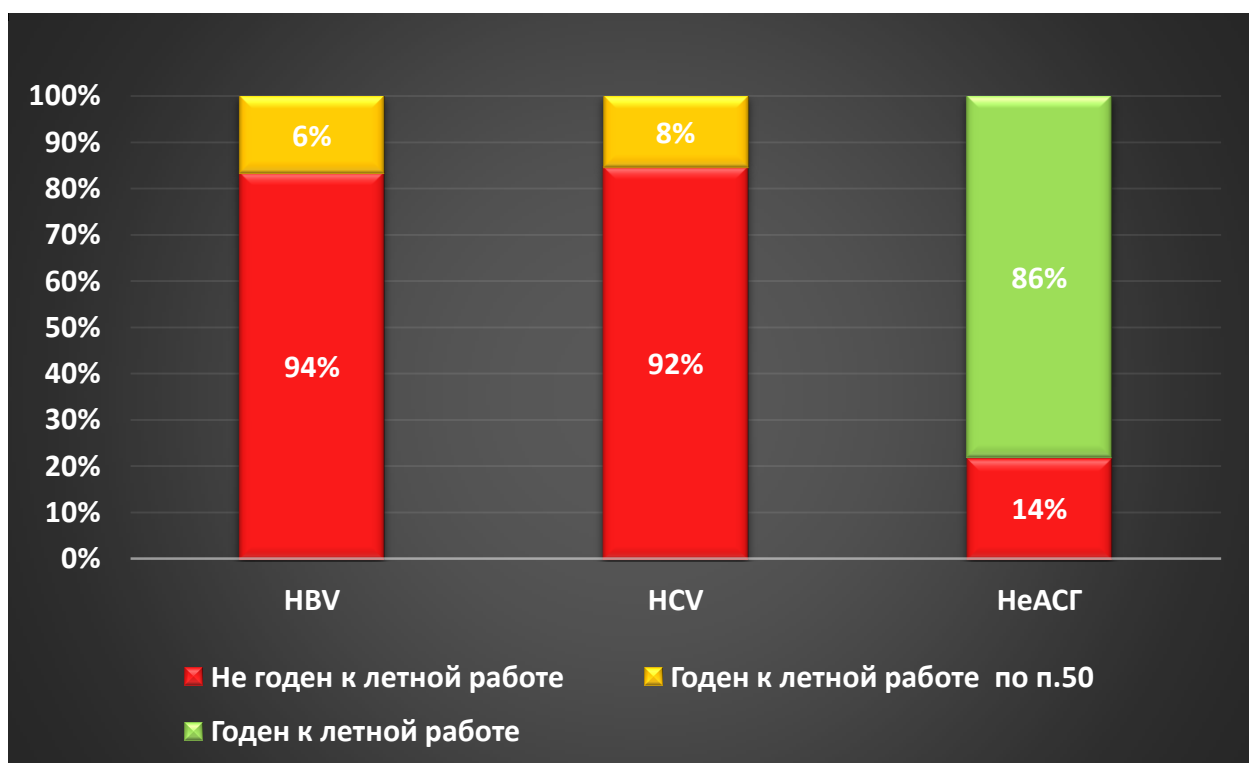


Рисунок 7 Распределение обследованных по степени годности к летной работе (%) и сравнение с данными по неалкогольному стеатогепатиту до 2007 г.

При этом, на представленном рисунке видно, что до 2007 г. уровень дисквалификации САП с ХВГ превышал 86%. Такой высокий уровень медицинской дисквалификации был обусловлен несовершенством подходов врачебно-лётной экспертизы в то время. Уровень дисквалификации с Неалкогольным стеатогепатитом (HeACG) (заболеванием печени сходным по течению и клиническому прогнозу с ХВГ) составлял лишь 14%, на который приходились пациенты с выраженными и стойкими нарушениями функции печени.

Тем не менее, применение исключительной индивидуальной оценки позволило выделить группу специалистов авиационного профиля с хроническими вирусными гепатитами с целью дальнейшего динамического наблюдения.

Основываясь на результатах многолетнего наблюдения и исследований, нами был предложен алгоритм динамического наблюдения и

экспертизы летного состава ГА с ХВГ, направленный на сохранение профессионального здоровья и продление летного долголетия данной категории летного состава (рисунок 8). Данное положение дел, осложнялось отсутствием в тот период Федеральных клинических рекомендаций по ХВГ.

В соответствии с предложенным алгоритмом: при выявлении маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV), в обязательном порядке необходимо выполнение ПЦР-диагностики с определением ДНК и РНК соответственно, качественно, количественно и генотипа вируса в случае с вирусным гепатитом С. Таким образом был осуществлен 100% охват пациентов с выявленными маркерами вирусных гепатитов ПЦР-диагностикой. При положительном результате ПЦР-теста было необходимо проведение исследований на определение выраженности фиброза печени: слепая чрескожная биопсия печени, фибро/акти тест, эластометрия. Чрескожная пункционная биопсия печени является хирургической манипуляцией с высокими рисками развития осложнений, в связи с этим для оценки степени выраженности фиброза печени более предпочтительны неинвазивные методы исследований, такие как фибро/акти тест и эластометрия печени. Уровень виремии более 2000 МЕ/мл в случае с вирусным гепатитом В и наличие любого уровня виремии в случае с вирусным гепатитом С, а также стадия фиброза более F2, являлись показанием к проведению комбинированной противовирусной терапии. В случае достижения устойчивого вирусологического ответа на ПВТ (регистрируется через 6 месяцев после окончания ПВТ), пациент направлялся на повторное обследование и освидетельствование ВЛК. В случае с вирусным гепатитом В, при отсутствии УВО, положительным эффектом от ПВТ считалось снижение уровня виремии ниже 2000 МЕ/мл. При уровне виремии менее 2000 МЕ/мл и стадии фиброза менее F 2 первичный допуск пациента из числа ЛС с применением пункта 50 Положения осуществлялся сроком на 6 месяцев. Через 6 месяцев, проводилось повторное обследование и освидетельствование. При отсутствии отрицательной динамики, САП с

вирусными гепатитами В и С допускались к летной работе с применением пункта 50 Положения с ежегодным стационарным освидетельствованием.

При отсутствии положительного эффекта от противовирусной терапии, наличии фиброза печени F3 и более лица ЛС с ХВГ признавались не годными к летной работе. В случае рецидива репликации вируса, после ПВТ, пациенты направлялись на повторную противовирусную терапию (рис. 8).

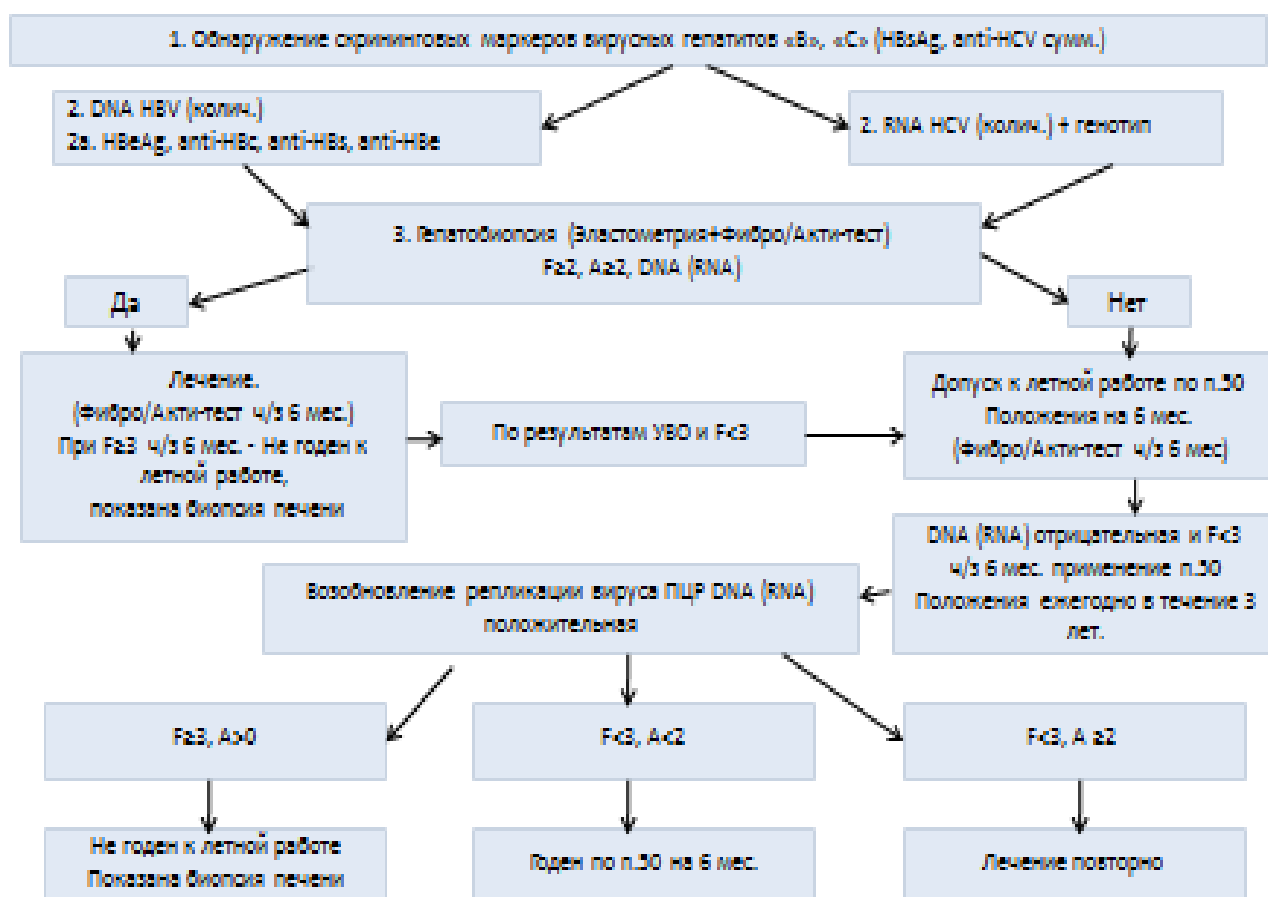


Рисунок 8. - Алгоритм клинико-экспертного ведения авиационных специалистов с ХВГ за период 2007 – 2022 гг.

Применение алгоритма, включающего диагностику, определение показаний к лечению, последующую терапию, допуск к летной работе без и после лечения исследованной группы лиц летных специальностей в период 2007 – 2016 г. позволило говорить о положительных перспективах данного направления.

Применение все новых схем противовирусной терапии (ПВТ) для лечения пациентов с ХВГ С позволило достигнуть максимальных результатов по достижению устойчивого вирусологического ответа (УВО). С 2009 г. применение комбинированной ПВТ пегилированных интерферонов в сочетании с рибавирином, позволило получить УВО в 70% случаев. При этом данная терапия характеризовалась длительными сроками проведения: 24 недели у пациентов с генотипом 3, и 48 недель с генотипом 1. Так же выявлялось большое количество нежелательных явлений, индуцированных противовирусными препаратами. Наиболее частыми являлись тромбоцитопения и лейкопения, сохраняющиеся до конца противовирусной терапии (3 случая, 6,38 %) и, не редко, и некоторое время после ее окончания (1 случай). Выявлялись случаи возникновения депрессивных состояний у пациентов принимающих ПВТ (2 случая, 4,25 ±). Парентеральное введение пегилированных интерферонов в сочетании с нежелательными явлениями, требовали регулярного стационарного наблюдения за данными пациентами. Несмотря на достаточно высокую эффективность данной терапии были выявлены 3 случая рецидивирования ХВГ С с последующим повторным курсом ПВТ и 2 случая не достижения УВО после первого курса терапии.

С 2016 г., при применении комбинации софосбувира (400 мг) и ингибитора NS5A ледипасвира (60 мг) (в сочетании с рибавирином при выявлении 1-го генотипа) в течение 12 недель уже давало 100% эффективность терапии по рассматриваемому критерию. При этом у данных препаратов не наблюдается значимых нежелательных явлений, а пероральный прием курсом 12 недель делает данную терапию наиболее эффективной и приемлемой (рис. 9.)

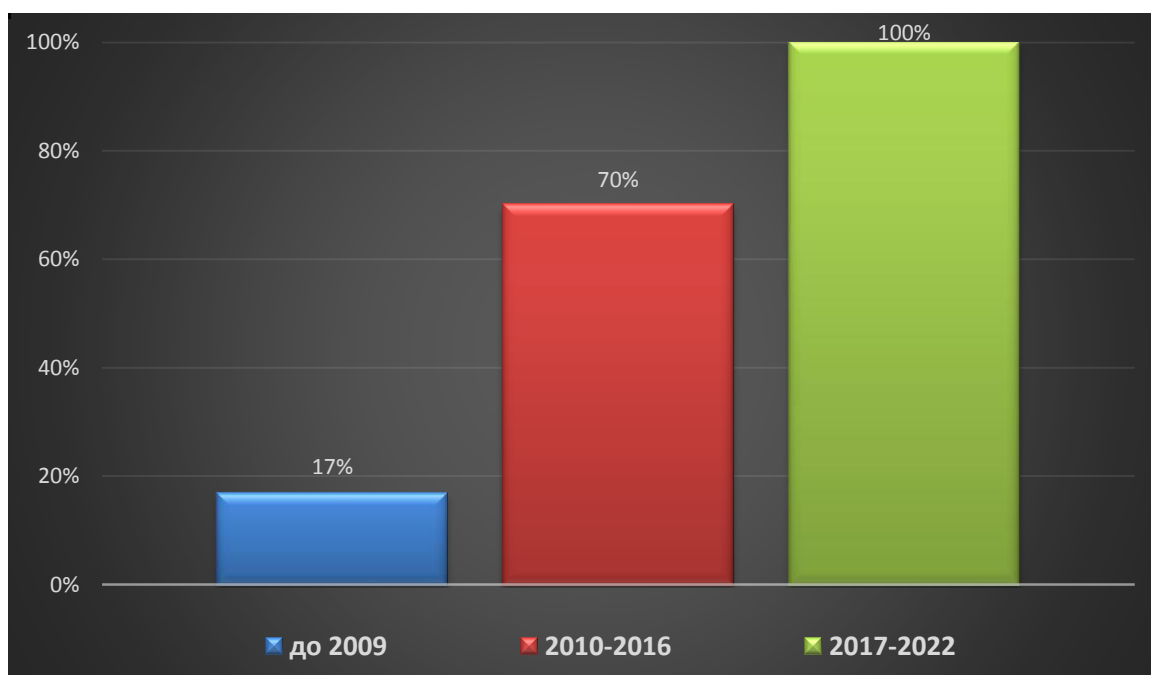


Рисунок 9. Уровень достижения УВО у летного состава с ХВГ С с учетом применения схемы ПВТ (в %).

Следует отметить, что применение существующих схем терапии позволило достигнуть длительной клинико-лабораторной ремиссии заболевания, существенно замедлить прогрессирование фиброза, что явилось основополагающим признаком при принятии экспертного решения в отношении данной группы пациентов. Однако в случаях с ХВГ В перспективы лечения оказались не столь обнадеживающими. В исследуемый период среди лиц, получавших терапию, УВО, достигнут лишь в 2 случаях (в 0,68%). Однако, в 3 случаях выявлена полная элиминация ДНК HBV и HBsAg, спустя 12 лет наблюдения.

Таким образом, применение современных схем лечения в рамках разработанного нами алгоритма, позволило добиться практически полного излечения специалистов авиационного профиля ГА с ХВГ С. Профессиональная медицинская дисквалификация достигла приемлемых величин, сравнимых с таковыми от других заболеваний. Результатом применения новых подходов к обследованию, освидетельствованию и лечению летного состава ГА стало повышение процента сохранения авиационных специалистов высокого класса на летной работе (рисунок 10).

Видна отчетливая положительная динамика снижения числа ЛС, не годного к летной работе после ПВТ – с 42% в 2008 г. до 25% в 2016 году (рисунок 10).

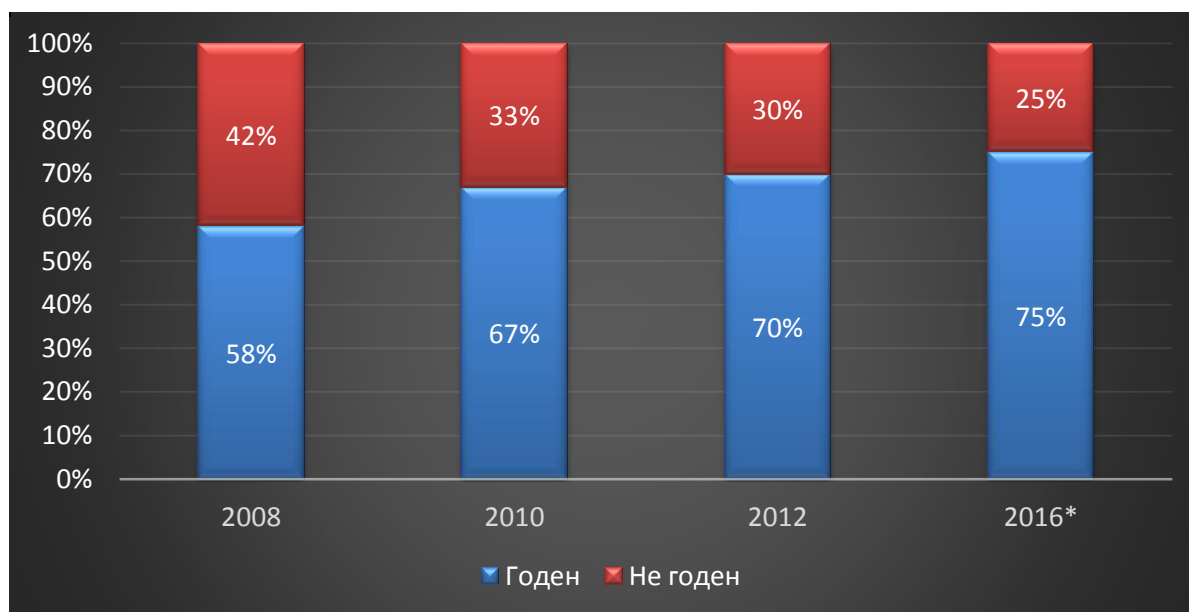


Рисунок 10. Динамика снижения уровня медицинской дисквалификации при ХВГ в 2008-2016 гг. (в %).

3.3. Клинические данные и особенности течения ХВГ у САП.

При выявлении маркеров вирусных гепатитов В и С пациенты из числа САП в обязательном порядке направлялись на стационарное обследование и последующее медицинское освидетельствование врачебно-летной комиссией в ФГУ «7 ЦВКАГ» Минобороны России (ныне филиал №1 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России), где проводились клинические исследования. Значимых изменений в показателях клинического анализа крови выявлено не было. Большой интерес представлял биохимический анализ крови. Стандартные показатели биохимического анализа крови позволили оценить нарушение функций печени таких, как обмен билирубина, белок-синтетическая (синтез альбумина, протромбина), а уровень печеночных трансаминаз напрямую коррелировал с индексом гистологической активности.

При этом, при сравнении данных клинического обследования при поступлении были получены следующие результаты: средние показатели АЛТ ($38,4 \pm 0,8$) и АСТ ($36,2 \pm 0,4$) при ХВГ В были сопоставимы с ХВГ С ($37,9 \pm 0,6$) и ($37,0 \pm 0,6$) соответственно. В отличие от этого в группе НеАСГ уровень АЛТ ($58,9 \pm 0,3$) и АСТ ($64,6 \pm 0,5$) были достоверно выше, чем в группе ХВГ ($37,4 \pm 0,7$ и $38,1 \pm 0,6$) соответственно. Наличие цитолиза в группе НеАСГ требовало проведения корректирующей терапии цитопротекторами. В результате дополнительно повышало нагрузку на медучреждение: так в группе НеАСГ требовался повторный цикл биохимических исследований в отличие от одного в группе ХВГ. Среднее число дней госпитализации до выхода авиационных специалистов на этап специального нагрузочного тестирования летного состава составил $8,0 \pm 0,5$ дней в группе МАСГ и $4,5 \pm 0,3$ дня для ХВГ. Выше перечисленные данные позволяют говорить об отсутствии клинических особенностей цитолиза, как основного клинического маркера активности в группе специалистов авиационного профиля. Авиационные специалисты с ХВГ, имея нормальные показатели АЛТ/ АСТ при поступлении в кратчайшие сроки готов к выходу на этап специального исследования летного состава, что делает эту группу более перспективной в плане последующего допуска к лётной работе, в сравнении с группой специалистов авиационного профиля с НеАСГ.

Таблица 8. Распределение нарушения функции печени у САП с ХВГ (%).

Вид нарушения	Нет нарушения функции	Гипер-билирубинемия	Гипо-альбуминемия	Снижение ПТИ
%	85%	8%	5,5%	1,5%

Выявление нарушений функции печени являлось показанием к проведению ПВТ, вне зависимости от уровня виремии (таблица 8).

До 2016 г. практически в 100% случаев пациентам проводилась слепая чрескожная пункционная биопсия печени, которая позволяла оценить как

морфологическое состояние печени, так и индекс гистологической активности. При сравнении данных, полученных по результатам пункционной биопсии печени, у представителей САП различных родов авиации достоверных различий выраженности ИГА не выявлено (табл. 9)

Таблица 9. Степень выраженности фиброза печени (по Knodell) при морфологическом исследовании печени у лиц летного состава с ХВГ различных видов авиации

Вид авиации	ИА, ИБА	ВТА, ДА, ВА	P<0,05
ИГА	2,6 + 0,5	2,9 + 0,3	Ns

Фиброз – образование и накопление соединительной ткани в печени является поступательным движением в сторону цирроза печени, который в свою очередь гистологически является крайне выраженной стадией фиброза. При этом именно цирроз печени приводит к плохому профессиональному и жизненному прогнозам. Несмотря на имеющиеся алгоритмы лабораторных, лабораторно-инструментальных, клинико-инструментальных методов исследования пациентов с ХВГ, длительное время пункционная биопсия печени являлась единственным методом диагностики фиброза печени. С 2007 г. в России начали применять неинвазивные методы исследования фиброза, такие как ультразвуковое исследование на аппарате FibroScan – эластометрия и лабораторно-математическое Фибро/Акти-тест.

До 2009 г. оценка морфологического состояния печени у лиц летного состава с ХВГ выполнялась исключительно по результатам пункционной биопсии. С 2009 г. по 2014 г. отдельной группе пациентов с ХВГ (n=40), нами были выполнены все три исследования: пункционная биопсия печени, эластометрия, Фибро/Акти-тест.

Таблица 10. Структура осложнений пункционной биопсии у специалистов авиационного профиля в 2007 – 2016 г.г

Симптом/признак	Количество
Боли в зоне биопсии и правом плече	У многих больных в течение первых часов
Плевро-диафрагмальный синдром	2 (4,44%)
Кровотечение	1 (2,22%)
Биопсия соседнего органа	2(4,44%)
Перфорация желчного пузыря	1 (2,22%)
Подкапсулярный абсцесс печени	1 (2,22%)

По результатам проведенных исследований, удалось сопоставить данные инвазивного и неинвазивных методов: Пункционная биопсия, Эластометрия, Фибо/Акти-тест.

Наше исследование выявило, что показатели стадии фиброза во всех трех исследований совпадают у каждого пациента. При этом пункционная биопсия печени, являясь инвазивным методом, влечет за собой ряд осложнений (табл. 10).

Пункционная биопсия печени выполняется только в стационарных условиях. Инвазивное исследование, и более того наличие его осложнений значительно увеличивают длительность проведения медицинского освидетельствования, длительность нахождения пациента в стационаре, а также увеличивает количество исследований необходимых к выполнению (как например контроль УЗИ после пункции), что ведет к существенному удорожанию медицинского освидетельствования. При этом, учитывая, что как фиброгенез, так и фибролиз процессы весьма длительные и более того неоднородные, морфологические показатели биоптатов, полученные из разных участков печени одного пациента по выраженности фиброза не соответствуют друг другу, что снижает диагностическую ценность метода.

Фибо/Акти-тест исследование малоинвазивное, так как выполняется лишь пункция периферической вены с целью взятия крови на биохимический

анализ. При этом результат Фибро/Акти-теста получается лишь через 2-3 дня, что также, как и пункционная биопсия печени увеличивает сроки обследования пациента.

Эластометрия являясь неинвазивным ультразвуковым методом исследования не имеет осложнений и побочных нежелательных явлений, при этом результат получает практически сразу при проведении исследования. Данный вид исследования морфологической картины печени позволяет скринингово определять стадии фиброза, а также в динамике отмечать изменения при длительном наблюдении, проведении терапии, изменении любых внешних факторов воздействия на пациента.

С 2014 г. эластометрия печени выполняется пациентам с ХВГ 1 раз в 2-3 года, что позволяет в динамике оценивать процессы фиброгенеза и фибролиза.

По данным литературы нередким явлением при вирусном поражении печени являются так называемые внепеченочные проявления.

Таблица 11. Внепеченочные проявления у пациентов с хроническими вирусными гепатитами из числа САП

Патология	%
Хронический аутоиммунный тиреоидит, эутиреоз	5,3
Красный плоский лишай	7,9
Другие внепеченочные проявления	0,0

В нашем исследовании распределение осложнений у САП с ХВГ представлены в Таблице 11.

Однако, учитывая, что достаточно высокий процент выявления данных заболеваний среди лиц летного состава без ХВГ, достоверно нельзя утверждать, что данные заболевания можно отнести к внепеченочным проявлениям ХВГ.

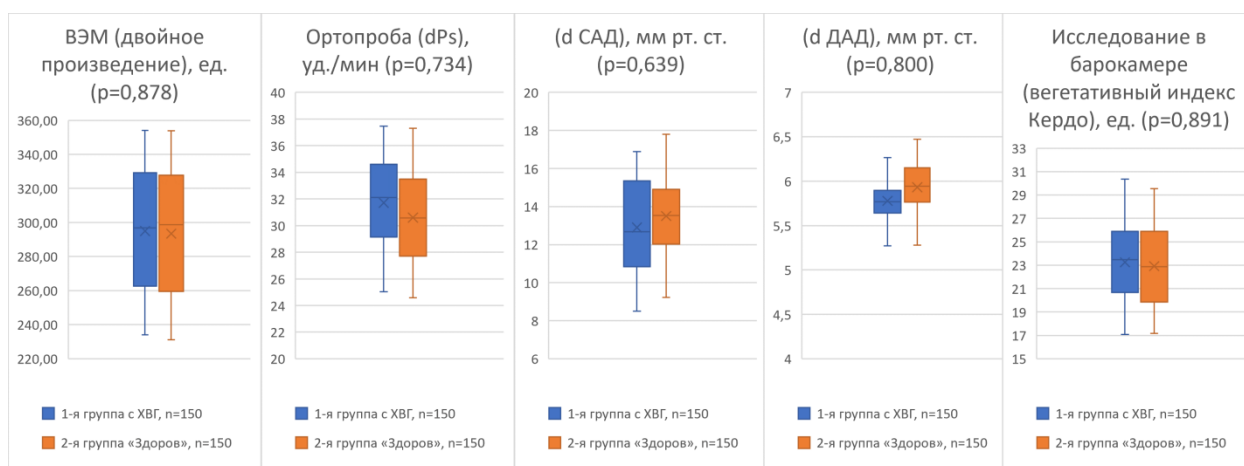
3.4. Оценка взаимного влияния ХВГ и факторов летного труда на состояние организма

Изучение влияния ХВГ на летную деятельность проводилось на основе анализа результатов профессиональных функциональных проб и специальных стендовых исследований, моделирующих воздействие факторов летного труда.

В процессе клинического наблюдения представилось необходимым оценить переносимость функциональных проб и специальных нагрузочных испытаний в группах лиц летного состава с ХВГ (табл. 12, рис. 11)

Таблица 12. Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний ЛС с ХВГ и с отсутствием заболеваний в различные периоды наблюдения, ($M \pm m$).

Годы наблюдения	Показатели	1-я группа с ХВГ, n=150	2-я группа «Здоров», n=150	Р По Т-критерию Стьюдента для связанных выборок)	ns
2007-2015 гг.	ВЭМ (двойное произведение), ед.	295±59,8	293,43±60,9	p=0,878	ns
	Ортопроба (dPs), уд./мин	31,2±6,2	30,6±6,6	p=0,734	ns
	(d САД), мм рт. ст.	12,9±4,4	13,5±6,3	p=0,639	ns
	(d ДАД), мм рт. ст.	5,8±0,9	5,9±0,8	p=0,800	ns
	Исследование в барокамере (вегетативный индекс Кердо), ед.	23,3±3,8	23,2±4,0	p=0,891	ns



$p > 0,05$, достоверные различия отсутствуют

Рисунок 11. Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний ЛС с ХВГ и с отсутствием заболеваний в различные периоды наблюдения, ($M \pm m$), 2007-2015 гг.

Полученные результаты показывают, что хронические вирусные гепатиты в неактивной фазе, а также схемы лечения не оказывают существенного отрицательного влияния на функциональные системы организма, ответственные за формирование устойчивости к воздействию экстремальных факторов профессиональной среды.

Результаты показали, что в исследованных группах в динамике отсутствуют достоверные различия, при этом лица летного состава в представленной группе ХВГ, на протяжении всего указанного срока наблюдения были допущены к летной работе, и таким образом подвергались воздействию всего спектра факторов летного труда в реальных условиях повседневной деятельности войск и формирований Государственной авиации.

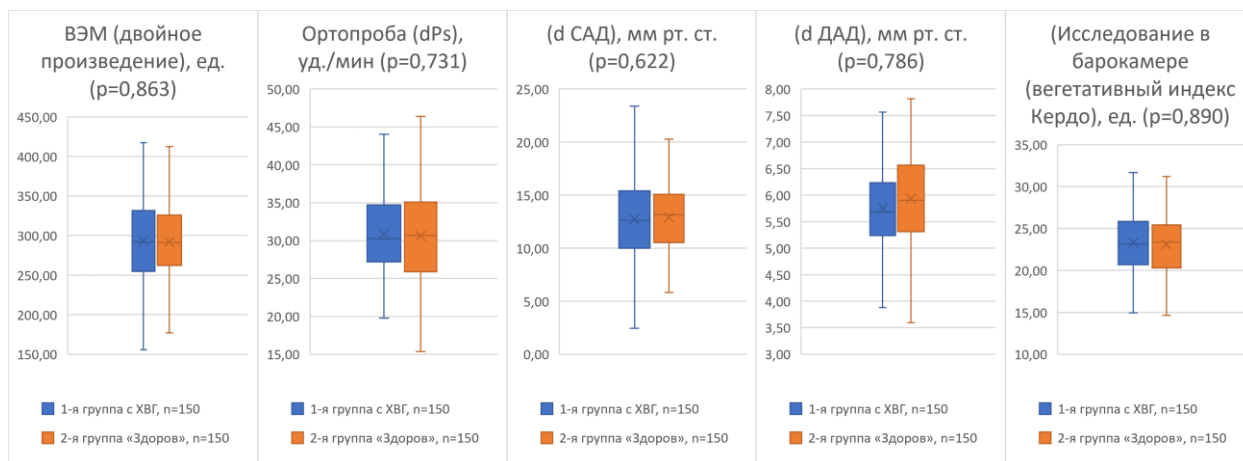
С появлением в арсенале медицинской службы новых противовирусных препаратов, внедрения современных клинических рекомендаций Минздрава России (2015 г.) обусловило качественно новый этап в вопросе медицинского сопровождения авиационных специалистов с ХВГ. Возникли реальные предпосылки достижения 100% эффективности схем лекарственной терапии, показавших обнадеживающие результаты, без применения препаратов интерферона, имевшего узкое «терапевтическое

окно» и обилие серьезных побочных эффектов, и длительный период лечения.

В связи с применением новых схем противовирусной терапии, произведена оценка исследуемых групп во втором временном промежутке (2016 - 2022 гг.) (табл.13, рис. 12). Исследование показало также отсутствие достоверных различий в переносимости функциональных проб и специальных испытаний в исследуемой и контрольной группах, что косвенно свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния новых схем противовирусной терапии на переносимость факторов летного труда.

Таблица 13. Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний ЛС с ХВГ и с отсутствием заболеваний в различные периоды наблюдения, (M±m)

Годы наблюдения	Показатели	1-я группа с ХВГ, n=150	2-я группа «Здоров», n=150	P (По T-критерию Стьюдента для связанных выборок)	ns
2016-2022 гг.	ВЭМ (двойное произведение), ед.	293±57,2	291,27±58,9	p=0,863	ns
	Ортопроба (dPs), уд./мин	30,9±5,9	30,6±6,6	p=0,731	ns
	(d САД), мм рт. ст.	12,7±4,1	12,9±5,9	p=0,622	ns
	(d ДАД), мм рт. ст.	5,7±0,8	5,9±0,9	p=0,786	ns
	Исследование в барокамере (вегетативный индекс Кердо), ед.	23,3±3,8	23,1±3,9	p=0,890	ns



$p > 0,05$, достоверные различия отсутствуют

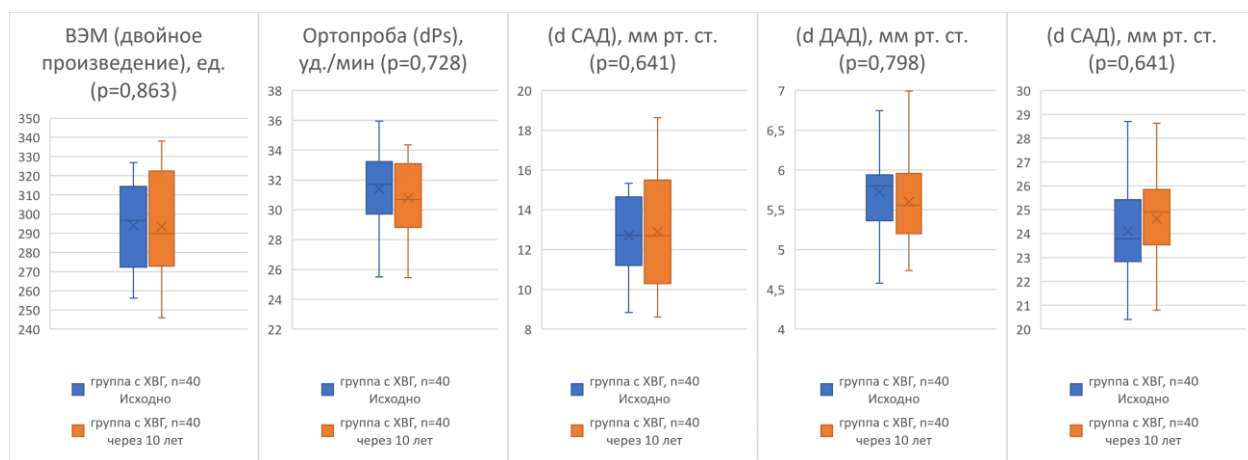
Рисунок 12. Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний ЛС с ХВГ и с отсутствием заболеваний в различные периоды наблюдения, ($M \pm m$), 2016-2022 гг.

С целью уточнения достоверности полученных результатов, проведен анализ показателей переносимости факторов летного труда у пациентов исследуемой группы со сроком наблюдения 10 лет, на протяжении которых пациенты выполняли полеты в соответствии с планами учебно-боевой подготовки и подвергались воздействию всего спектра факторов летного труда. Результаты показали, практически полное отсутствие неблагоприятной динамики показателей состояния организма в исследуемой группе.

Сравнение между группами летного и наземного состава неавиационного профиля с ХВГ (табл. 14) не выявило отчетливых различий по клиническим показателям. На основании этого был сделан вывод об отсутствии отрицательного влияния длительного воздействия профессиональных факторов летного труда на течение хронического вирусного гепатита.

Таблица 14. Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний ЛС с ХВГ в период наблюдения 10 лет, (M±m).

Годы наблюдения	Показатели	группа с ХВГ, n=40	группа с ХВГ, n=40 через 10 лет	Р (По Т-критерию Стьюдента для связанных выборок)	ns
10 лет	ВЭМ (двойное производство), ед.	294±57,6	293,46±59,8	p=0,863	ns
	Ортопроба (dPs), уд./мин	31,4±6,1	30,8±6,3	p=0,728	ns
	(d САД), мм рт. ст.	12,7±4,1	12,9±5,9	p=0,641	ns
	(d ДАД), мм рт. ст.	5,7±0,8	5,6±0,9	p=0,798	ns
	Исследование в барокамере (вегетативный индекс Кердо), ед.	24,2±3,8	24,7±4,0	p=0,887	ns

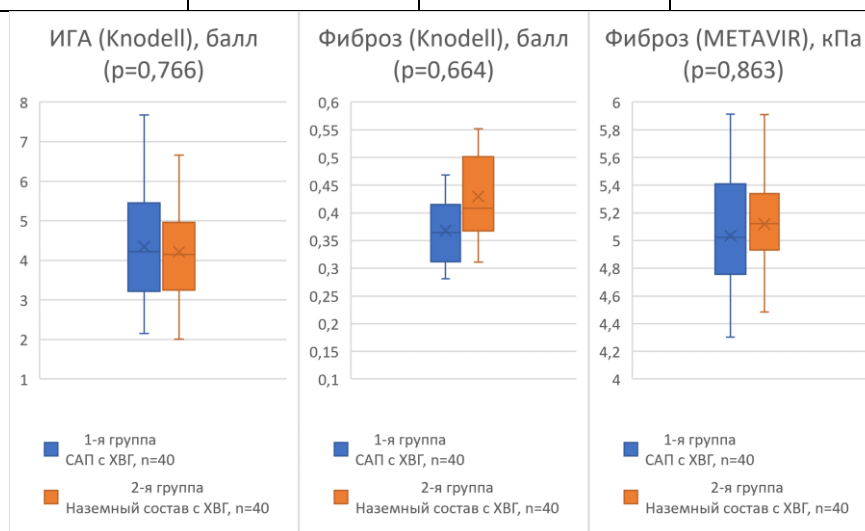


$p > 0,05$, достоверные различия отсутствуют

Рисунок 13. Показатели переносимости функциональных проб и специальных стендовых испытаний ЛС с ХВГ в период наблюдения 10 лет, (M±m).

Таблица 15. Показатели клинического состояния летного и наземного состава с ХВГ в различные периоды наблюдения.

Показатели	Период наблюдения 5 лет		Р (По Т-критерию Стьюдента для несвязанных выборок)	ns
	1-я группа Летный состав с ХВГ, n=40	2-я группа Наземный состав с ХВГ, n=40		
ИГА (Knodell), балл	4,33±1,8	4,20±1,5	p=0,766	ns
Фиброз (Knodell),	0,37±0,10	0,43±0,15	p=0,664	ns
Фиброз (METAVIR),	5,07±0,42	5,14±0,27	p=0,863	ns



p>0,05, достоверные различия отсутствуют

Рисунок 14. Показатели клинического состояния летного и наземного состава с ХВГ в различные периоды наблюдения.

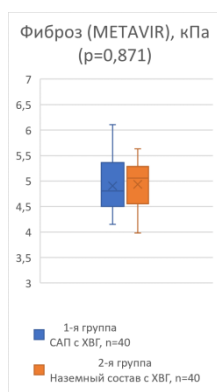
Сравнение между группами летного и наземного состава неавиационного профиля (табл. 15, рис. 14) не выявило отчетливых различий по клиническим показателям. На основании этого был сделан вывод об отсутствии отрицательного влияния длительного воздействия профессиональных факторов летного труда на течение хронического вирусного гепатита.

Сравнение в группе летного состава с ХВГ со сроком наблюдения 10 лет (табл. 16, рис. 15), не выявило достоверных различий по клиническим показателям. На основании этого также был сделан вывод об отсутствии

отрицательного влияния длительного воздействия профессиональных факторов летного труда на течение хронического вирусного гепатита.

Таблица 16. Показатели клинического состояния летного состава с ХВГ в период наблюдения 10 лет

Показатели	1-я группа Летный состав с ХВГ, n=40	1-я группа Летный состав с ХВГ, n=40 Через 10 лет	P
Фиброз (METAVIR), кПа	4,94±0,62	5,12±0,29	p=0,871



p>0,05, достоверные различия отсутствуют

Рисунок 15. Показатели индекса фиброза у летного состава с ХВГ за 10-летний период наблюдения

3.5. Обоснование внедрения нового алгоритма медицинского сопровождения САП с ХВГ

Данные многолетнего наблюдения за ЛС с ХГ позволили сформировать наиболее важные, с нашей точки зрения, рекомендации по клиничко-экспертному сопровождению лиц с вирусными гепатитами в процессе активной летной деятельности. Нами разработана новая схема клиничко-экспертных подходов к пациентам в ХВГ из САП ГА.

Согласно созданному алгоритму, при выявлении маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV) у авиационных специалистов, в обязательном порядке необходимо выполнение ПЦР-диагностики с определением ДНК и РНК соответственно, качественно, количественно и генотипа вируса в случае с вирусным гепатитом С. Также при выполнении

рутинных методов обследования (общеклинический и биохимический анализы крови, ультразвуковая диагностика органов брюшной полости) необходимо обязательное выполнение эластометрии печени с целью определения стадии её фиброза. Дополнительным критерием, позволяющим предположить активность воспалительного процесса, является уровень выраженности цитолитического синдрома. Уровень виремии более 2000 МЕ/мл в случае с вирусным гепатитом В и наличии любого уровня виремии в случае с вирусным гепатитом С, а также стадия фиброза более F2, является показанием к проведению комбинированной противовирусной терапии. В случае достижения устойчивого вирусологического ответа на ПВТ (регистрируется через 6 месяц после окончания ПВТ), пациент направляется на повторное обследование и освидетельствование ВЛК. После окончания ПВТ и достижении УВО у пациентов с вирусным гепатитом С, проводится обследование, согласно установленным Методикам обследования летного состава и пациент допускается к летной работе с обязательным стационарным освидетельствованием 1 раз в 3 года. В случае с вирусным гепатитом В, при отсутствии УВО, положительным эффектом от ПВТ можно считать снижение уровня виремии ниже 2000 МЕ/мл. Учитывая низкий процент достижения УВО при лечении ХВГ В, в случае стадии фиброза менее F2 и нормальном уровне печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ менее 3 норм), возможно рассмотрение допуска к специальным нагрузочным пробам и стендовым исследованиям и при более высоком уровне виремии. При уровне виремии менее или равном 2000 МЕ/мл и стадии фиброза менее F 2 пациент из числа САП с ХВГ В допускается к проведению специальных нагрузочных проб и стендовых исследований, а в случае хорошей переносимости допускается к летной работе. По решению врачебно-летной комиссии целесообразно проведение ежегодного стационарного обследования и освидетельствования лиц из числа САП ГА с ХВГ В. При отсутствии положительного эффекта от противовирусной терапии, наличии фиброза печени F3 и более лица ЛС с ХВГ признаются не годными к летной

работе. В случае рецидива репликации вируса, после ПВТ, пациенты направляются на повторную противовирусную терапию.

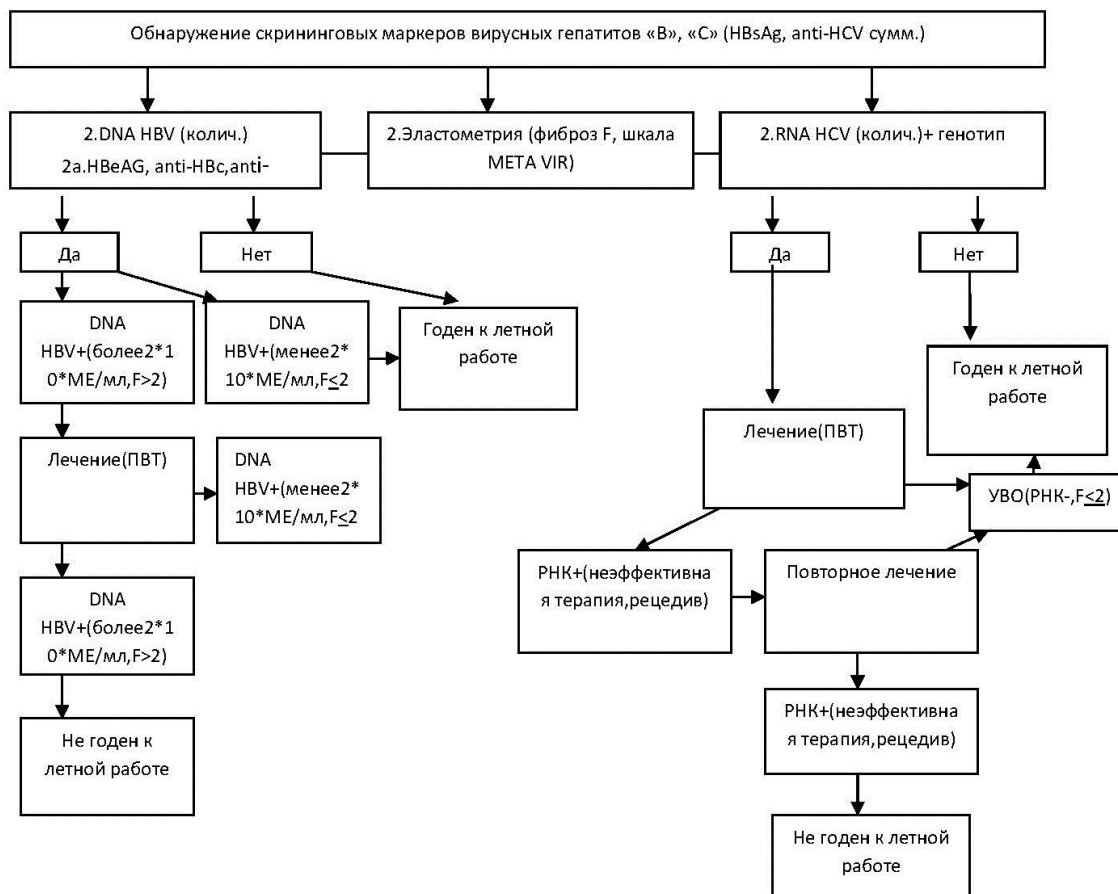


Рисунок 16. Современный алгоритм терапевтического ведения авиационных специалистов с ХВГ за период 2022 г.-н.в.

Результатом применения новых подходов к обследованию, освидетельствованию и лечению летного состава ГА стало значительное повышение процента сохранения авиационных специалистов высокого класса на летной работе (рис. 17). Видна отчетливая положительная динамика снижения числа ЛС, не годного к летной работе после ПВТ – с 42% в 2008 г. до 8% в 2022 году. При этом медицинской дисквалификации в подавляющем большинстве случаев подвергались лица, имевшие сопутствующие диагнозы, не связанные с ХВГ и подразумевающие ограничения годности к летной работе.

Профессиональная медицинская дисквалификация достигла приемлемых величин, сравнимых с таковыми от других заболеваний. При

этом основной причиной дисквалификации чаще становилось не наличие хронического вирусного гепатита, а выявление у лиц летного состава других заболеваний, ведущих к дисквалификации по состоянию здоровья или наличие социальных факторов, таких как окончание контракта пребывания на военной службе или достижения предельного возраста пребывания на военной службе.

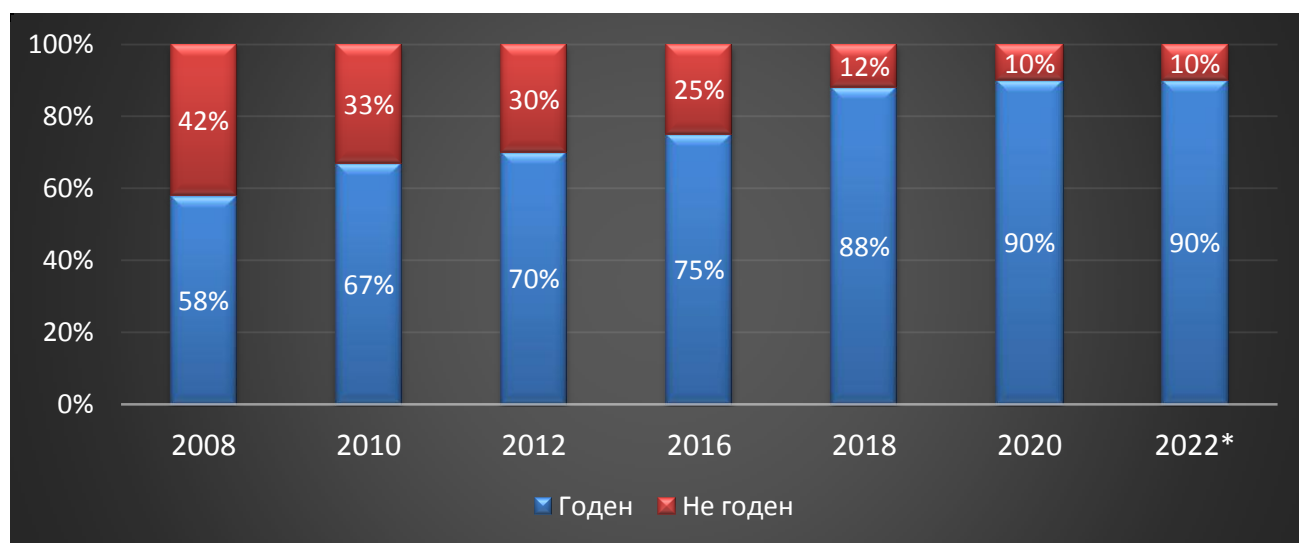


Рисунок 17. Динамика снижения уровня медицинской дисквалификации при ХВГ в 2008-2022 гг. (в %).

На основании материалов и результатов исследования в период 2022 - 2024 г. внесены изменения в приложение 1.1 Постановления Правительства РФ от 4 июля 2013 г. N 565 "Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе" (с изменениями и дополнениями) в целях осуществления освидетельствования летного состава Государственной авиации», что привело к стандартизации подходов к врачебно-летной экспертизе авиационных специалистов с хроническими вирусными гепатитами. При анализе экспертных заключений за период 2022-2024 г. дисквалификации авиационных специалистов с хроническими вирусными заболеваниями печени не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Проведенный эпидемиологический анализ среди САП показал, что хронические вирусные гепатиты составляют значимую долю в заболеваемости. Изучение распределения по родам авиации (транспортная авиация – 38,6%, вертолетная авиация – 21,4%, дальняя авиация – 20,0%, оперативно - тактическая авиация - 20,0%). показало соответствие по процентному соотношению численности САП по родам авиации в структуре Госавиации России. Распределение по летным специальностям в группе пациентов с ХВГ (летчики - 48,8%, штурманы - 34,5%, прочие -16,7%), также соответствует процентному соотношению категорий летного состава в структуре ГА России. Таким образом, можно сделать вывод, что род авиации, категория летного состава не оказывают влияния на заболеваемость хроническими вирусными гепатитами.

Преобладание пациентов с ХВГ, отмечающееся в молодом и среднем возрасте (26-45 лет, средний возраст $34,2 \pm 5,9$ лет), заставляет обратить внимание на максимальное сохранение данных специалистов на летной работе. На этот же факт указывает преобладание специалистов, имеющих классность: специалисты с уровнем подготовки «1 класс» и «Летчик-снайпер» («Штурман-снайпер», специалисты класса «Мастер») составляли 40%; в целом специалисты, имеющие классность - 92,8%. При этом до 2007 г. уровень дисквалификации САП с ХВГ превышал 92%, что являлось значимой социально-экономической проблемой ВВС.

Стопроцентный охват скрининговыми исследованиями маркеров вирусных гепатитов В и С, привел к своевременному выявлению лиц как с острыми и хроническими формами ВГ, так и с вариантами ранее перенесенных заболеваний. При выявлении маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV), выполнение ПЦР-диагностики с определением ДНК и РНК соответственно, качественно, количественно и генотипа вируса в случае с вирусным гепатитом С, дало возможность своевременного распределения пациентов с хронической патологией, выявления показаний к проведению

комбинированной противовирусной терапии, выявления лиц, которые могут быть допущены к выполнению обязанностей летного труда и задач военной службы, несмотря на наличие ХВГ. При положительном результате ПЦР-теста необходимо проведение исследований на определение выраженности фиброза печени: слепая чрескожная биопсия печени, фибро/акти тест, эластометрия. Чрескожная пункционная биопсия печени является хирургической манипуляцией с высокими рисками развития осложнений, в связи с этим для оценки степени выраженности фиброза печени более предпочтительны неинвазивные методы исследований, такие как фибро/акти тест и эластометрия печени, имеющие такую же степень информативности.

Уровень виремии более 2000 МЕ/мл в случае с вирусным гепатитом В и наличие любого уровня виремии в случае с вирусным гепатитом С, а также стадия фиброза более F2, является показанием к проведению комбинированной противовирусной терапии. В случае достижения устойчивого вирусологического ответа на ПВТ (регистрируется через 6 месяцев после окончания ПВТ), пациент направлялся на повторное обследование и освидетельствование ВЛК. У пациентов с вирусным гепатитом В, при отсутствии УВО, положительным эффектом от ПВТ можно считать снижение уровня виремии ниже 2000 МЕ/мл. При уровне виремии менее 2000 МЕ/мл и стадии фиброза менее F 2 первичный допуск пациента из числа ЛС осуществлялся с применением пункта 50 Положения сроком на 6 месяцев. Через 6 месяцев, проводится повторное обследование и освидетельствование. При отсутствии отрицательной динамики, лица ЛС с вирусными гепатитами В и С допускались к летной работе с применением пункта 50 Положения с последующим ежегодным стационарным освидетельствованием. Однако, такой подход к диагностике, лечению и ВЛЭ больше не удовлетворял современным воззрениям и запросам Госавиации России на сохранение САП. При отсутствии положительного эффекта от противовирусной терапии, наличии фиброза печени F3 и более лица ЛС с ХВГ признаются не годными к летной работе. В случае рецидива репликации вируса, после ПВТ, пациенты

направляются на повторную противовирусную терапию. Применение противовирусной терапии в схеме рибавирин+ Пег-ИНФ имело длительные сроки терапии, и большое количество нежелательных явлений (цитопении (лейко и тромбоцитопения), гриппоподобный синдром, нарушения функции щитовидной железы, депрессивные состояния), не редко требующих медикаментозной коррекции. В свою очередь, при применении комбинации софосбувира (400 мг) и ингибитора NS5A ледипасвира (60 мг) (в сочетании с рибавирином при выявлении 1-го генотипа) в течение 12 недель уже давало 100% эффективность терапии по рассматриваемому критерию. При этом у данных препаратов не наблюдается значимых нежелательных явлений, а пероральный прием курсом 12 недель делает данную терапию наиболее эффективной и приемлемой. Появление в арсенале медицинской службы новых противовирусных препаратов, внедрение современных клинических рекомендаций Минздрава России (2015 г.) обусловило качественно новый этап в вопросе медицинского сопровождения авиационных специалистов с ХВГ. Возникли реальные предпосылки достижения 100% эффективности схем лекарственной терапии, показавших обнадеживающие результаты, без применения препаратов интерферона, имевшего узкое «терапевтическое окно» и обилие серьезных побочных эффектов, и длительный период лечения.

Исходя из полученных результатов, доказано, что хронические вирусные гепатиты в неактивной фазе и схемы лечения не оказывают существенного отрицательного влияния на функциональные системы организма, ответственные за формирование устойчивости к воздействию экстремальных факторов летной профессиональной среды. Наблюдение за лицами летного состава с ХВГ, допущенными к летной работе и таким образом подвергавшимися воздействию всего спектру факторов летного труда в течении 10 лет, показало отсутствие достоверного ухудшения морфологического и функционального состояния печени и организма в целом.

С целью уточнения достоверности полученных результатов, был проведен анализ показателей переносимости факторов летного труда у

пациентов исследуемой группы со сроком наблюдения 10 лет, на протяжении которых пациенты подвергались воздействию всего спектра факторов летного труда. Результаты показали, что в исследуемой группе в динамике, отсутствуют достоверные различия. Таким образом можно сделать вывод что наличие хронического вирусного гепатита у пациента не оказывается отрицательного влияния на переносимость факторов летного труда. В свою очередь, сравнение в группе летного состава со сроком наблюдения 10 лет, не выявило достоверных различий по клиническим показателям. На основании этого также был сделан вывод об отсутствии отрицательного влияния длительного воздействия профессиональных факторов летного труда на течение хронического вирусного гепатита. Сравнение между группами летного и наземного состава неавиационного профиля не выявило отчетливых различий по клиническим показателям. На основании этого был сделан вывод об отсутствии отрицательного влияния длительного воздействия профессиональных факторов летного труда на течение хронического вирусного гепатита.

Проведенные исследования позволили создать новый алгоритм обследования и освидетельствования САП, который применяется и в настоящее время.

Согласно созданному современному алгоритму, при выявлении маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV), в обязательном порядке необходимо выполнение ПЦР-диагностики с определением ДНК и РНК соответственно, качественно, количественно и генотипа вируса в случае с вирусным гепатитом С. Также при выполнении рутинных методов обследования (общеклинический и биохимический анализы крови, ультразвуковая диагностика органов брюшной полости) показано обязательное выполнение эластометрии печени с целью определения стадии фиброза печени. Уровень гистологической активности процесса в настоящее время оценивается опосредованно по уровню печеночных трансаминаз. Уровень виремии более 2000 МЕ/мл в случае с вирусным гепатитом В и наличии любого уровня

виремии в случае с вирусным гепатитом С, а также стадия фиброза более F2, является показанием к проведению комбинированной противовирусной терапии. В случае достижения устойчивого вирусологического ответа на ПВТ (регистрируется через 6 месяцев после окончания ПВТ), пациент направляется на повторное обследование и освидетельствование ВЛК. После окончания ПВТ и достижения УВО у пациентов с вирусным гепатитом С, проводится обследование, согласно Методикам обследования летного состава и пациент допускается к летной работе с обязательным стационарным освидетельствованием 1 раз в 3 года. В случае с вирусным гепатитом В, при отсутствии УВО, положительным эффектом от ПВТ можно считать снижение уровня виремии ниже 2000 МЕ/мл. Учитывая низкий процент достижения УВО при лечении ХВГ В, в случае стадии фиброза менее F2 и нормальном уровне печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ менее 3 норм), возможно рассмотрение допуска к специальным нагрузочным пробам и стендовым исследованиям и при более высоком уровне виремии. При уровне виремии менее или равном 2000 МЕ/мл и стадии фиброза менее F 2 пациент из числа ЛС с ХВГ В может быть допущен к проведению специальных нагрузочных проб и стендовых исследований, в случае хорошей переносимости допуск к летной работе. По решению врачебно-летной комиссии целесообразно проведение ежегодного стационарного обследования и освидетельствования лиц из числа САП ГА с ХВГ В. При отсутствии положительного эффекта от противовирусной терапии, наличии фиброза печени F3 и более лица ЛС с ХВГ признаются не годными к летной работе. В случае рецидива репликации вируса, после ПВТ, пациенты направляются на повторную противовирусную терапию.

В результате обоснованных и внедренных нами в практику подходов профессиональная медицинская дисквалификация лиц летного состава с ХВГ достигла приемлемых величин, сравнимых с таковыми от других заболеваний. При этом основной причиной дисквалификации чаще становилось не наличие хронического вирусного гепатита, а выявление у лиц летного состава других заболеваний, ведущих к дисквалификации по состоянию здоровья или наличие

социальных факторов, таких как окончание контракта пребывания на военной службе или достижения предельного возраста пребывания на военной службе.

На основании материалов и результатов исследования в период 2022 - 2024 г.г. внесены изменения в приложение 1.1 Постановления Правительства РФ от 4 июля 2013 г. N 565 "Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе" (с изменениями и дополнениями) в целях осуществления освидетельствования летного состава Государственной авиации», что привело к стандартизации подходов к врачебно-лётной экспертизе авиационных специалистов с хроническими вирусными гепатитами.

Наиболее важным практическим результатом нашей работы явилось полное отсутствие дисквалификации авиационных специалистов с хроническими вирусными заболеваниями печени за период 2022-2024 г.

Все вышеперечисленное показывает актуальность работы, достоверность, сделанных на основе клинико-лабораторных и инструментальных обследований, заключений, что позволяет сформировать основные выводы и клинические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. По результатам эпидемиологического исследования доля распространенности хронических вирусных гепатитов составила 2% от всех заболеваний лиц летного состава Государственной авиации. Отсутствие научного обоснования при проведении врачебно-летной экспертизы специалистов авиационного профиля с ХВГ приводило к необоснованно высокому проценту (42%) дисквалификации по состоянию здоровья.
2. Применение ПЦР диагностики расширило возможности выявления показаний и своевременное и обоснованное проведение противовирусной терапии. Эластометрия явилась сопоставимым методом, позволившим сократить число инвазивных вмешательств с сохранением точности диагностики степени фиброза. Модифицированный подход к диагностике и лечению ХВГ В и С у летного состава с учетом применения современных методов противовирусной терапии позволил сократить медицинскую дисквалификацию на 34%, достигнув в 2022-2024 гг. уровня 8%.
3. Серией экспериментов доказано отсутствие достоверных различий переносимости факторов летного труда авиационными специалистами с хроническими вирусными гепатитами В и С.
4. Доказано отсутствие отрицательного влияния переносимости факторов летного труда при длительном (10 лет) течении хронических вирусных гепатитов В и С у лиц летного состава.
5. Полученные результаты позволили научно обосновать алгоритм допуска к летной работе без ограничений САП со стабильным течением вирусных гепатитов В и С, обеспечивающий сохранение в профессии опытных авиационных специалистов.

Практические рекомендации

1. С целью ранней диагностики ВГ кандидаты на летное обучение должны в обязательном порядке проходить скрининг-тесты на маркеры вирусных гепатитов В и С (на HBsAg на анти-HCV).

2. При выявлении маркеров вирусных гепатитов В (HBsAg) и С (anti-HCV), в обязательном порядке необходимо выполнение ПЦР-диагностики с определением ДНК и РНК соответственно, качественно, количественно и генотипа вируса в случае с вирусным гепатитом С.

3. Обязательное выполнение эластометрии печени с целью определения стадии фиброза печени.

4. При положительном анализе крови методом ПЦР на выявление РНК HCV в независимости от уровня виремии и стадии фиброза печени направление пациента из числа САП ГА на проведение комбинированной противовирусной терапии с внесением пациента в регистр кафедры инфекционных болезней ВМедА им. С.Н. Кирова путем направления разработанной формы регистрационной карты. Направление на лечение осуществляется по территориальному принципу согласно директиве начальника Главного военно-медицинского управления Минобороны России от 12.09.2017 г. № 161/1/3/9007нс.

5. После окончания ПВТ и достижения УВО допуск к проведению специальных нагрузочных проб и стендовых исследования, а в последствии допуск к летной работе через 6 месяцев от даты последнего введения лекарственного препарата.

6. После окончания ПВТ и достижения УВО у пациентов с вирусным гепатитом С, проводится обследование, согласно Методикам обследования летного состава и пациент допускается к летной работе с обязательным стационарным освидетельствованием 1 раз в 3 года.

7. При выявлении у пациента ХВГ В, в случае стадии фиброза менее F2 и нормальном уровне печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ менее 3 норм), возможно рассмотрение допуска к специальным нагрузочным пробам и стендовым исследованиям и при уровне виремии выше 2000 МЕ/мл.

8. По решению врачебно-лётной комиссии целесообразно проведение ежегодного стационарного обследования и освидетельствования лиц из числа САП ГА с ХВГ В.

9. При отсутствии положительного эффекта от противовирусной терапии, наличии фиброза печени F3 и более лица ЛС с ХВГ признаются не годными к лётной работе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Алпатов, И.М. Живая память о времени и о себе: Внутри авиации и космонавтики / И.М. Алпатов – Изд-во: Ладога–100 – 2005. – 240 с.
2. Бабакин, А. Г. Военно-учебный провал / А.Г. Бабакин // Независимое военное обозрение. – 2004. – № 21. – С. 3-9.
3. Баранов, А.В. Эпидемиологические и клинические особенности хронического гепатита С / А.В. Баранов, В.В. Малеев // Эпидемиол. и инф. болезни. – 2008. – № 2 – С. 32 - 34.
4. Бацких, С.Н. Перенесенный гепатит В: разрешившаяся проблема или мнимое благополучие? / С.Н. Бацких// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Том 31, № 1 – С. 7–19.
5. Билалова, А. Р. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной этиологии / А.Р. Билалова // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – Том 22, № 2. – С. 8 – 14.
6. Благинин, А.А. Надёжность профессиональной деятельности операторов сложных эргатических систем / А.А. Благинин. – Санкт-Петербург: ЛГУ – 2006. – 144 с.
7. Благинин, А.А. Противоречия и направления развития авиационной и космической авиации. /Материалы одиннадцатого международного научно-практического конгресса, посвященного 30-летию авиамедицинской деятельности МАК и ассоциации // Москва, 16-18 мая 2023 г. – С 8-13.
8. Бобровницкий, И.П. Биохимические проявления реакции организма человека на воздействие экстремальных факторов летного труда / И.П. Бобровницкий, В.А. Пономаренко, П.В. Васильев // Функциональное состояние летчика в экстремальных условиях. – Москва: «Полет» – 1994. – С. 305-342.
9. Бодров, В.А. Психологический отбор летчиков и космонавтов. Проблемы космической биологии/ В.А. Бодров., В. Б. Малкин., Б.Л. Покровский., Д.И. Шпаченко – Москва: Наука – 1984 – Т.48. – 264 с.
10. Гандер, Д.В. Авиационная психология: учеб. пособие / Д.В. Гандер // Под ред. В.А. Пономаренко. – Москва: Воентехиниздат – 2010. – 208 с.

11. Гандер, Д.В. К столетию военной авиации России.// Человеческий фактор: человек в экстремальных условиях, клинико-физиологическое и психологическое состояние, медицинский контроль и врачебно-профессиональная экспертиза. Материалы восьмого международного научно-практического конгресса, посвященного 100-летию российской военной авиации и 20-летию со дня основания ассоциации./ под ред. В.Д.Власова. – Москва – 2013. – С.422-424.
12. Гепатит С: консенсус 2002. Национальный институт здоровья (США), 10-12 июня 2002 г. Информационный бюллетень №2 (15), 2002 г. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы.
13. Герасимова, В.В. Молекулярно-эпидемиологические особенности вирусного гепатита В / В.В. Герасимова, И.А. Левакова, М.А. Бичурина, Н. Р. Максимова // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 297-302.
14. Давидович, Н. В. Иммунный ответ при вирусном гепатите С: ведущая роль натуральных киллеров./ Н.В. Давидович // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. – 2015. – №4. – С. 68 – 78.
15. Дземова, А.А. 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
16. Добротворский, Н.М. Лётный труд / Н. М. Добротворский // – Москва: Изд. Военно-возд. акад. – 1930. – 168 с.
17. Дорошев, В.Г. Системный подход к здоровью летного состава в XXI веке/ В.Г. Дорошев – Москва: Паритет Граф – 2000. – 368 с.
18. Дудина, К.Р. Факторы прогрессирующего течения хронического гепатита С. Ж./ К.Р. Дудина// Лечащий врач. – 2013. – №10. – С. 36.
19. Дудина, К.Р. Долгосрочный мониторинг фиброза и стеатоза печени у больных хроническим гепатитом С после достижения устойчивого вирусологического ответа на противовирусную терапию / К.Р. Дудина, П.А.

- Белый, И.В. Маев, и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Том 32, №5. – С 31-42.
20. Елезов, Д. С. Анализ популяций Т-хелперных клеток памяти, экспрессирующих хемокиновые рецепторы CXCR3 и CCR6, в периферической крови больных хроническим вирусным гепатитом С./Д.С. Елезов// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – Том 160, №8. – С. 204 - 208.
21. Есмембетов, К. И. Современные представления о патогенезе, естественном течении и лечении гепатита-дельта (35 лет с момента открытия) / К. И. Есмембетов, Д.Т.Абдурахманов, А.В. Одинцов, и др. // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 5. – С. 22 - 26.
22. Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук (14.01.09)/ К.В. Жданов. – «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова Санкт-Петербург., 2000. – 44 с.
23. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев, К.В. Козлов. – Санкт-Петербург: Фолиант – 2011. – 304 с.
24. Иванов, А.В. Молекулярная биология вируса гепатита С /А.В. Иванов А.О. Кузякин С.Н. Кочетков // Успехи биологической химии. –2005.– Т. 45.– С. 37–86.
25. Ивашкин, В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени / В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т.8, №5. – С. 13–17.
26. Ивашкин, В.Т., Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Национального научного общества инфекционистов по диагностике и лечению хронического вирусного гепатита С / В.Т. Ивашкин, В.П. Чуланов, Н.А. Мамонова, и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Том 33, № 1. – С. 84-124.

27. Исаенков В.Е. Актуальные вопросы медицинского обеспечения воздушно-космических сил на современном этапе // Всеармейская научно-практическая конференция. – Под редакцией А.Н. Бельских. — 2017. — С. 66.
28. Исагулянц, М.Г. Роль организма хозяина в спонтанном выздоровлении от вирусного гепатита С: генетические предопределенные факторы / М.Г. Исагулянц, Н.Н. Озерецковская // Вопросы вирусологии. – 2008. – № 6. – С. 40-45.
29. Кисляков, Ю.Ю. Сравнительный анализ факторов полета в сверхманевренном и обычных режимах / Ю.Ю. Кисляков, А.А. Гаврилова, Ю.В. Грецкий и др.// Материалы одиннадцатого международного научно-практического конгресса, посвященного 30-летию авиамедицинской деятельности МАК и ассоциации – Москва, 16-18 мая 2023 г. – С. 47-48.
30. Климова, Е.А. Эффективность и безопасность безинтерфероновой комбинации нарлапревир/ритонавир и даклатасвир в популяции российских пациентов с хроническим гепатитом С / Е.А. Климова, Э.З. Бурневич, В.П. Чуланов// Терапевтический архив. – 2019. – Том 91, №8 – С. 67–73.
31. Климова, Е.А. Нарлапревир, ритонавир и софосбувир у пациентов с хроническим гепатитом С, инфицированных генотипом 1 вируса, без цирроза печени / Е.А. Климова, Э.З. Бурневич, В.П. Чуланов и др. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Том 9, №1. – С. 50 – 56.
32. Книга, В.В. Особенности заболеваемости, трудопотерь, медицинской дисквалификации летного состава и совершенствование врачебно-летной экспертизы на современном этапе / В.В. Книга, С.Г. Пицык // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2003. – № 3. – С. 42-48.
33. Козлов, К.В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно-медицинских учреждениях: дис. на соиск. учен. степени доктора медицинских наук (14.01.09)/ Козлов Константин Вадимович; ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова МО РФ. - Санкт-Петербург, 2015 г. – 348с.

34. Комендантов, Г.Л. Избранные лекции по авиационной медицине/ Г.Л. Комендантов – Москва: Медицина – 1983. – 304 с.
35. Костюшев Д.С., Костюшева А.П., Зарифьян Д.Н., Брезгин С.А., Чуланов В.П. РНК-проводники для подавления репликации вируса гепатита В и для элиминации вируса гепатита В из клетки-хозяина. Номер патентной заявки: 2017146777. Номер публикации: 0002652899. Дата выдачи патента: 03.05.2018
36. Костюшев, Д. С. Разработка подходов к разрушению кольцевой ковалентно замкнутой ДНК вируса гепатита В с помощью нуклеаз CRISPR/CAS9: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. биологических наук (03.02.02)/Костюшев Дмитрий Сергеевич; ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ. – Москва – 2019. – 26с.
37. Костюшев Д.С., Брезгин С. А., Костюшева А. П., Чуланов В. П. «РНК-проводник St10 для использования в высокоспецифичной системе нуклеаз *Streptococcus thermophilus* CRISPR/Cas9 (StCas9), и применение указанного РНК-проводника и белка StCas9 для подавления экспрессии вируса гепатита В в клетке-хозяине и для элиминации вирусной ДНК из клетки-хозяина», номер патентной заявки: 2018144265. Дата выдачи патента 12.07.2019
38. Костюшев, Д.С. Разработка программируемых биологических наночастиц для упаковки и целевой доставки CRISPR/Cas-систем: испытания на модели вируса гепатита В / Д.С. Костюшев, С.А. Брезгин, А. П. Костюшева и др. // Материалы Всероссийской конференции «Синтетическая биология и биофармацевтика» – Новосибирский Академгородок, 24–28 июля 2022 г. – С 104
39. Костюшева, А.П. Элиминация гепатита В с помощью высокоспецифичных рибонуклеопротеиновых комплексов CRISPR/Cas9 / А.П. Костюшева, Н.И. Пономарева, С.А. Брезгин и др. // Материалы Всероссийской конференции «Синтетическая биология и биофармацевтика» – Новосибирский Академгородок, 24–28 июля 2022 г. – С 105.

40. Крачко, Э.А. Психофизиологические критерии распределения курсантов военного авиационного образовательного учреждения по родам авиации: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (14.03.08, 19.00.02) / Крачко Эльвира Адисовна; ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова МО РФ. – Санкт-Петербург – 2013. – 29 с.
41. Критерии индивидуальной переносимости перегрузки лётчика высокоманевренного самолёта: метод, пособие / Под ред. В.А. Пономаренко. – Москва: Воениздат – 2003. – 22 с.
42. Кулюшина, Е. А. Возможности ультразвукового исследования в диагностике хронических гепатитов и циррозов печени с позиций доказательной медицины./ Е. А. Кулюшина //Медицинская визуализация. – 2009. – № 6. – С. 122 – 124.
43. Матюхин, В.А. Экологическая физиология человека и восстановительная медицина/ В.А. Матюхин, А.Н. Разумов– Москва: Медицина – 2009. – 424 с.
44. Минц, С.Е. О профессиональной пригодности к службе в качестве лётчика на основании статистических данных и психотехнических испытаний / С.Е. Минц// Вестник Воздушного флота. – 1923. – № 3. – С. 95-99.
45. Михайлов, М.И. Проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов как проблемы общественного здоровья в Российской Федерации / М.И. Михайлов, Н.Д. Ющук, Е.Ю. Малинникова и др. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. –Том 25, № 2 –. С. 52-58.
46. Мицура, В.М. Полиморфизм генов ИЛ-28В и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Мицура, Е.В. Воропаев, О.В. Осипкина, С.В. Жаворонок // Лабораторная диагностика. – 2012. – Том 2, №2. – С.86–97.
47. Нурмухаметова, Е.А. Генотипы вируса гепатита В: потенциальное клиническое значение / Е.А. Нурмухаметова, Н.П. Блохина // Фарматека. – 2008. – Т.156, №2. – С.33–35.

48. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – 2023. – С. 233-234.
49. Пименов, Н.Н. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции. / Н.Н. Пименов, С.В. Комарова, И.В. Карандашова, и др. // Инфекционные болезни – 2018. – Том 16, №3. – С. 37-45.
50. Погодин, Ю.И. Психофизиология профессиональной деятельности / Ю.И. Погодин, А.А. Боченков. – Москва – 2007. – 280 с.
51. Подымова, С.Д. Болезни печени: руководство для врачей / С.Д. Подымова – 5-е изд., перераб., доп. Издательство: Медицинской информационное агенство. Россия – 2018 – 984 с.
52. Пономаренко, В.А. Профессиональное здоровье летного состава, как категория боеготовности и боеспособности войск/ В.А. Пономаренко//Военно-медицинский журнал. – 1991. – №3. – С. 54-57.
53. Пономаренко, В.А. Страна Авиация - чёрное и белое / В.А. Пономаренко. – Москва: Наука – 1995. – 288 с.
54. Пономаренко, В.А., Новые концепции охраны и восстановления здоровья здорового человека в трудовой деятельности/ В.А. Пономаренко, А.Н. Разумов – Москва: Изд. Дом «Русский врач» – 1997. – 151 с.
55. Пономаренко, В.А. Размышление о здоровье/В.А. Пономаренко – Москва: Магистр-Пресс, 2001. – 432 с.
56. Пономаренко, В.А. В слове - позиция / В.А. Пономаренко. — Красноярск: «Поликом», 2004. - 400 с.
57. Пономаренко, В.А. Здоровье в системе военной безопасности / В.А. Пономаренко // Вестник Межд. акад. проблем человека в авиации и космонавтике. – 2008. – Том 29, № 3. – С. 16-29.

58. Пономаренко, В.А. Роль авиационной и космической медицины как науки в интересах повышения боеготовности войск / В.А. Пономаренко // Вестник Межд. акад. проблем человека в авиации и космонавтике. – 2009. – Том 30, № 1. – С. 5-9.
59. Пономаренко, В.А. Авиационная медицина - надежный защитник летного труда /В.А. Пономаренко – Москва: Литрес – 2017. – 366 с.
60. Пономаренко К.В. Пути совершенствования врачебно-летной экспертизы в условиях ФГУ «7 ЦВКАГ МО РФ»/К.В. Пономаренко// Материалы 5 международного научно-практического конгресса: Человек в экстремальных условиях: – Москва – 2006. – С.109-112.
61. Пономаренко, К.В. Особенности врачебно-летной экспертизы летного состава на современном этапе/ К.В. Пономаренко// Материалы 6 Международного научно-практического конгресса: Человек в экстремальных условиях: человеческий фактор и профессиональное здоровье. – Москва – 2008. –С.154-157.
62. Постановление Правительства Российской Федерации от 9 февраля 2022 г. № 140 "О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2022, № 8, ст. 1152; № 50, ст. 8914
63. Постановление Правительства РФ №565 от 04.07.2013 «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе».
64. Потиевский, Б.Г. Состояние здоровья авиационного персонала по результатам освидетельствования в ЦВЛЭК ГА в 2022г./ *Б.Г. Потиевский, ТН. Волынец*//Материалы одиннадцатого международного научно-практического конгресса, посвященного 30-летию авиамедицинской деятельности МАК и ассоциации – Москва, 16-18 мая 2023 г. – С.58-61.
65. Преображенский, В.Н. Активационная терапия в системе медицинской реабилитации лиц опасных профессий / Преображенский, В.Н., Ушаков И.Б., Лядов К.В. – Москва: Парият Граф – 2000. – 320 с.

66. Раков, А.Л. Актуальные проблемы гепатологии: Эпидемиология вирусных гепатитов / А.Л. Раков, Ю.В. Лобзин, В.В. Горбаков, и др. //ГВМУ МО РФ; – Москва – 2002. – 95 с.
67. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1. 3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С». Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.10.2013 № 58. Введены в действие: 16.05.2014 г. 314.
68. Семенов, А.В. К вопросу о молекулярной эпидемиологии гепатита В в Республике Саха (Якутия) / А.В. Семенов, Ю.В. Останкова, В.В. Герасимова и др.// Журнал инфектологии. – 2016. – Том 8, № 1. – С. 57-65.
69. Семенов, А. В. Особенности популяционного состава CXCR5-положительных лимфоцитов периферической крови больных хроническим гепатитом С /А.В. Семенов// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. –№ 6. – С. 69 – 76.
70. Сергеев, А.А. Очерки по истории авиационной медицины /А.А. Сергеев – Москва - Ленинград: АН СССР – 1962. – 300 с.
71. Сивашенко, П.П. Динамика и структура увольняемости по состоянию здоровья офицеров Вооруженных Сил Российской Федерации в 2003-2018 г.г. / П.П. Сивашенко, В.И. Евдокимов, С.Г. Григорьев, В.В. Иванов // Военно-медицинский журнал – Том №6 – 2020. – С.4-8.
72. Сидельников, И.А. Эволюция врачебно-лётной экспертизы в России /Под ред. А.Н. Клепикова. Пособие для авиационных врачей. – Москва – 2005. – 22 с.
73. Симанкова, Т.В. Полиморфизм гена ИЛ-28В как предиктора ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С / Т.В. Симанкова, И.В. Гармаш, О.С. Аришева, Н.В. Манухина // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Том 21, №1. – С. 17–22.
74. Синельников, С.Н., Обоснование персонализированного подхода к медицинскому обеспечению летного состава/ С.Н. Синельников, М.Ю. Гридин, А.А. Благинин // Сборник научных трудов к 85летию НИИЦ (АКМ и ВЭ): мат. научн.-практ. конф. ЦНИИ ВВС МО РФ: Актуальные вопросы авиационно-

космической медицины, авиационной психологии и военной эргономики. – Москва – 2020. – С. 184–190.

75. Таяновский, В.Ю. Теоретические и клинико-психологические аспекты врачебно-лётной экспертизы./ В.Ю. Таяновский, В.С. Вовкодав, К.В. Пономаренко// Материалы восьмого международного научно-практического конгресса, посвященного 100-летию российской военной авиации и 20-летию со дня основания ассоциации: Человеческий фактор: человек в экстремальных условиях, клинико-физиологическое и психологическое состояние, медицинский контроль и врачебно-профессиональная экспертиза. – Москва – 2013. – С.183-189.

76. Тихонова, Н.Ю. Новые возможности прогнозирования ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С /Н.Ю.Тихонова, Э.З. Бурневич // Фарматека. – 2012. – №2. – С. 32–35.

77. Указания начальника ГВМУ РФ № 161/2/2/2731 от 31.03.2010 г. «Об улучшении организации оказания специализированной помощи больным хроническими вирусными гепатитами в частях и учреждениях Министерства обороны Российской Федерации».

78. Указания начальника ГВМУ РФ № 161/2/2/900 от 01.06.2012 г. «Об улучшении организации оказания медицинской помощи военнослужащим и приравненным к ним лицам – больным хроническими вирусными гепатитами»

79. Ушаков, И.Б. Методологические подходы к диагностике и оптимизации функционального состояния специалистов операторского профиля / И.Б. Ушаков, А.В. Богомолов, Л.А. Гридин, Ю.А. Кукушкин – Москва: Медицина – 2004. – 136 с.

80. Хорькова, Е.В. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за хроническими вирусными гепатитами В, С, D и гепатоцеллюлярной карциномой на региональном уровне / Е.В. Хорькова, Л.В. Лялина, О.М. Микаилова и др. //Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2021. – Том 29, №8. – С. 76-84.

81. Хронический вирусный гепатит / Под ред. В. В. Серова, З. Г. Апросиной. – Москва: Медицина. – 2002. – 384 с.
82. Чистов, С.Д., Анализ управляющих воздействий летчика в режиме сверхманевренного полета / С.Д. Чистов, В.В. Симухин, Ю.Ю. Кисляков, А.А. Гаврилова, Ю.В. Грецкий /Материалы одиннадцатого международного научно-практического конгресса, посвященного 30-летию авиамедицинской деятельности МАК и ассоциации – Москва, 16-18 мая 2023г. – С. 43-45.
83. Чуланов, В.П. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения сегодня и завтра / В.П. Чуланов, Н.Н. Пименов, Н.А. Мамонова, и др.// Терапевтический архив – 2015 – №11 – С. 5-10.
84. Ющук Н. Д., Климова Е. А., Знойко О. О. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение/ Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко, и др.// – Москва: ГЭОТАР-Медиа – 2015. – 304 с.
85. AASLD-IDSA Pannel on HCV Guidance. 2016. Monitoring patients who are starting hepatitis C treatment, are on treatment, or have completed therapy. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. AASLD-IDSA, Alexandria, VA. http://hcvguidelines.org/full-report/monitoring_patients_who_are_starting_hepatitis_c_treatment_are_treatment_or_have. Accessed 22 March 2016
86. Abbas, Z. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review / Z. Abbas, R. Afzal // World J. Hepatol. – 2013. – Vol. 5, №12. – P. 666–675.
87. Abe. H. Il-28B variation affects expression of interferon stimulated genes and PegInterferon and ribavirin therapy //Journal of Hepatology. – 2011. – Vol. 54, №6. – P. 1094–1101.
88. Akkarathamrongsin, S. Early viral kinetics during hepatitis C virus genotype 6 treatment according to IL-28B polymorphisms / S. Akkarathamrongsin, S. Payungporn, V.D. Thong, et al. // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol.20, № 30. – P.10599–10605.
89. Akkarathamrongsin, S. IFN-L3 (IL-28B) and IFN-L4 polymorphisms are associated with treatment response in Thai patients infected with HCV genotype 1,

- but not with genotypes 3 and 6 / S. Akkarathamrongsin, V.D. Thong, S. Payungporn, et al. // J. Med. Virol. – 2014. – Vol.86, № 9. – P. 1482–1490.
90. Alberti, A. The evolution of the therapeutic strategy in hepatitis C: Features of sofosbuvir and indications/ A. Alberti, S. Piovesan // Digestive and Liver Disease 2014 – Vol. 46, №5 – P. 174-178.
91. Alexopoulou, A. Interferon-based combination treatment for chronic hepatitis C in the era of direct acting antivirals / A. Alexopoulou, P. Karayiannis // Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology 2015. – Vol. 28, №1. – P. 55-65.
92. Allweiss, L. The Role of cccDNA in HBV Maintenance / L. Allweiss, M. Dandri// Viruses. – 2017. – Vol. 9 №6/ – 156 p.
93. Alvarado-Mora, M.V. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment / M.V. Alvarado-Mora, S. Locarnini, M. Rizzetto et al. // Antivir. Ther. – 2013. – Vol. 18, №3. – P. 541–548.
94. Ascione, A. Peginterferon-alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon-alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection / A. Ascione, M. De Luca, M.T. Tartaglione et al. // Gastroenterology. – 2010. – Vol.138 №1. – P. 116–122.
95. Besharat, S. Potential mutations associated with occult hepatitis B virus status / S. Besharat, A. Katoonizadeh, A. Moradi // Hepat. Mon. – 2014. – Vol.14, № 5. – P. 15275.
96. Beck, J. Hepatitis B virus replication. / J. Beck, M. Nassal // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 1. – P. 48–64.
97. Blackard, J.T. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem/ J.T. Blackard, M.T. Shata, N.J. Shire, K.E. Sherman // Hepatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 321-331.
98. Block, T. The Covalently Closed Circular Form of Hepatitis B Virus Genome: Is There Now an End in «Site»? / T. Block, J. Guo // Gastroenterology. 2016. – Vol.150, №1. – P.34-36.

99. Bock, C.T. Structural organization of the hepatitis B virus minichromosome./ Bock C., Schwinn S., Locarnini S. et al.// Journal of Molecular Biology. – 2001. – Vol.307, №1. – P.183-196.
100. Cammà, C. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data / C. Cammà, D. Di Bona, F. Schepis, et al. // – 2004. – Vol. 39, №2 – P. 333–342.
101. Chang, T.-T. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. / T.-T. Chang, C.-L. Lai, S. Kew Yoon, S. S. Lee, et al. // Hepatology – 2010. – Vol. 51, № 2. – P.422-430.
102. Chayama, K. Optimizing triple therapy and IFN/RBV-free regimens for hepatitis C virus infection / K. Chayama, F. Mitsui, C.N. Hayes // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol.14. – P. 1–10.
103. Chevaliez, S Clinical utility of hepatitis C virus core antigen quantification in patients with chronic hepatitis C/ S. Chevaliez, A. Soulier, L. Poiteau, et al. // J Clin Virol – 2014. – Vol. 61. – P. 145–148.
104. Chung-Feng, Huang An open-label, randomized, active control trial of 8 versus 12 weeks of elbasvir/grazoprevir for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1b patients with mild fibrosis (EGALITE): Impact of baseline viral loads and NS5A resistance-associated substitution/ Chung-Feng Huang, et al.// J Infect Dis. – 2019. – Vol. 220, №4 – P. 557-566.
105. Choo, Q-L, Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome / Q.-L. Choo, G. Kuo, A.J. Weiner, et al. // Science – 1989– Vol. 244. – P. 359-362.
106. Coppola, N. Role of interleukin-28B in the spontaneous and treatment-related clearance of HCV infection in patients with chronic HBV/HCV dual infection / N. Coppola, A. Marrone, M. Pisaturo et al. // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2014. – Vol.33, № 4. – P.559–567.
107. Davis, GL. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial / G.L. Davis, L.A. Balart, E.R. Schiff et al. // N Engl. J. Med. – 1989. – Vol.321, №22 – P. 1501-1506

108. Delaney W.E. 4th Molecular virology of chronic hepatitis B and C: parallels, contrasts and impact on drug development and treatment outcome / W.E. Delaney 4th // Antiviral Res. – 2013. – Vol.99, № 1. – P.34–48.
109. Dong, C. Targeting hepatitis B virus cccDNA by CRISPR/Cas9 nuclease efficiently inhibits viral replication / C. Dong, L. Qu, H. Wang, L. Wei, et al. //Antiviral Res. – 2015. – Vol.118 – P. 110-117.
110. Dusheiko, G. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled trial/ G. Dusheiko, J. Main, H. Thomas, et al. // J Hepatol – 1996 – Vol. 25, №5. – P. 591-598.
111. EASL. Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014 / European Association for the Study of the Liver (EASL) / J. Hepatol – 2014. – Vol. 61, №2 – P. 373-395.
112. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection/ J. Hepatol. – 2017. – Vol. 67, №2 – P. 370-398.
113. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series / J. Hepatol – 2020. – Vol. 73, №5 – P/ 1170-1218.
114. Escobar-Gutiérrez, A. Vertical transmission of hepatitis C virus: a tale of multiple outcomes / A. Escobar-Gutiérrez, H. Soudeyns, A. Larouche et al. // Infect. Genet Evol. – 2013. – Vol.20. – P. 465–470.
115. Feitelson, M.A. The roles of hepatitis B virus-encoded X protein in virus replication and the pathogenesis of chronic liver disease / M.A. Feitelson, B. Bonamassa, A. Arzumanyan // Expert Opin. Ther. Targets. – 2014. – Vol.18, № 3. – P.293–306.
116. Feld, J.J. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C/ J.J. Feld, J.H. Hoofnagle // Nature – 2005. – Vol.436 – P. 967-972.
117. Freiman, J.M. Hepatitis C core antigen testing for diagnosis of hepatitis C virusinfection: a systematic review and meta-analysis/ J.M. Freiman, T.M. Tran, S.G. Schumacher, et al.// Ann Intern. Med. – 2016. – Vol. 165 – P. 345–355.

118. Fried, M.W. Improved outcomes in patients with hepatitis C with difficult-to-treat characteristics: randomized study of higher doses of peginterferon-alpha-2a and ribavirin / M.W. Fried, D.M. Jensen, M. Rodriguez-Torres, et al. // *Hepatology*. – 2008. – Vol.48, №4. – P.1033–1043.
119. Friedman, R.M. Treatment of Hepatitis C Infections with Interferon: A Historical Perspective. *Hepatitis* / R.M. Friedman, S. Contente // *Research and Treatment* – 2010. – Vol. 1 – P. 1-4.
120. Fusco, D.N. A Genetic Screen Identifies Interferon- α Effector Genes Required to Suppress Hepatitis C Virus Replication / D.N.Fusco, C.J. Brisac, P.Sinu et al. // *Gastroenterology*. –2013.– Vol. 144, № 7. –P. 1438–1449.
121. Ge, D. Genetic variation in IL-28B predicts hepatitis C treatment – induced viral clearance / D. Ge, J. Fellay, A.J. Simon, K.V. Shianna // *Nature*. – 2009. – Vol. 461. – №17. – P. 399–401.
122. Gerlich, W.H. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now / W.H. Gerlich // *Virol. J.* – 2013. – Vol.10. – P. 239.
123. Ghany, M.G. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver/ M.G. Ghany, D.R. Nelson, D.B. Strader, et al. // *Hepatology* – 2011. – Vol. 54 – P. 1433-1444.
124. Gower, E. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection // E. Gower, C. Estes, S. Blach, et al. // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 8168–8278.
125. Hadziyannis, S.J. Peginterferon alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose/ S.J. Hadziyannis, H.J. Sette, T.R. Morgan, et al. // *Ann Intern. Med.* – 2004. – Vol.140, №5. – P. 346-355.
126. Hadziyannis, S.J. The natural course of chronic hepatitis B virus infection and its management / S.J. Hadziyannis, D. Vassilopoulos, E. Hadziyannis // *Adv. Pharmacol.* – 2013. – Vol.67. – P. 247–291.

127. Hagan, L.M. Best strategies for global HCV eradication / L.M Hagan, R.F. Schinazi // *Liver Int.* – 2013. – Vol. 33, № 1. – P.68–79.
128. Heidrich, B. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe / B. Heidrich, K. Deterding, H.L. Tillmann, et al. // *J. Viral Hepat.* – 2009. – № 12. – P. 883–894.
129. Hezode, C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice / C. Hezode // *Liver International* – 2012. – P. 32-38.
130. Hofer, H. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load / H. Hofer, T. Watkins-Riedel, O. Janata // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 60-64.
131. Hoofnagel, J.H. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon / J.H. Hoofnagel, K.D. Mullen, D.B. Jones, et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315– P.1575-1578.
132. Hughes, S.A. Hepatitis delta virus / S.A. Hughes, H. Wedemeyer, P.M. Harrison // *Lancet.* – 2011. – Vol.378, № 9785. – P.73–85.
133. Irshad, M. Immunopathogenesis of liver injury during hepatitis c virus infection / M. Irshad, P. Gupta, K. Irshad // *Viral Immunol.* – 2019. – Vol. 2, №3. – P. 112-205.
134. Ishii, S. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus / S. Ishii, M.J. Koziel // *Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 128, № 2. – P. 133–147.
135. Janssen, H.L.A. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. / H. L. A. Janssen, M. van Zonneveld, H. Senturk, et al. // *Lancet* –2005. – Vol. 365, № 9454 – P. 123-129.
136. Jiaye, Liu Immune response to hepatitis B vaccine in patients with chronic hepatitis C infection: A systematic review and meta-analysis / Liu Jiaye , Wu Hui , Chen Hui // *Hepatol Res.* – 2018. – Vol. 48, №2 – P. 119-126.
137. Jones, C.R. Treatment optimisation for hepatitis C in the era of combination direct-acting antiviral therapy: a systematic review and meta-analysis / C.R. Jones,

- B.F. Flower, E. Barber, B. Simmons, G.S. Coole // Wellcome Open Research. – 2019. – Vol. 4. – 132 p.
138. Kamal, S.M. Pharmacogenetics of hepatitis C: transition from interferon-based therapies to direct-acting antiviral agents / S.M.Kamal // Hepat. Med. – 2014. – Vol. 6. – P.61–77.
139. Kamili, S. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection/ S. Kamili, J. Drobeniuc, A.C. Araujo, T.M. Hayden// Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 55. – P. 43-48.
140. Karageorgopoulos, D.E. Drug interactions between antiretrovirals and new or emerging direct-acting antivirals in HIV/hepatitis C virus coinfection / D.E. Karageorgopoulos, O. El-Sherif, S. Bhagani, S.H. Khoo.// Curr. Opin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 27, №1. – P. 36-45.
141. Karam, P. Dynamics of hepatitis C virus (HCV) RNA-dependent RNA polymerase NS5B in complex with RNA / P. Karam, M.H. Powdrill, H.W. Liu, et al.// J. Biol. Chem. – 2014. – Vol.289, № 20. – P. 14399–14411.
142. Kayali, Z. Finally sofosbuvir: an oral anti-HCV drug with wide performance capability/ Z. Kayali, W.N. Schmidt// Pharmacogenomics and Personalized Medicine –2014 – №7– P. 387-398.
143. Keum, S.J. The specific infectivity of hepatitis C virus changes through its life cycle / S.J. Keum, S.M. Park, J.H. Park et al. // Virology. – 2012. –Vol.433, № 2. – P.462–470.
144. Kim, H. Comparison of full genome sequences between two hepatitis B virus strains with or without preC mutation (A1896) from a single Korean hepatocellular carcinoma patient. H. Kim, Y. Jee, H.S. Mun et al. // J. Microbiol. Biotechnol. – 2007.– Vol.17, № 4. – P.701–704.
145. Kim, Y.S. Definition, diagnosis, and prevalence of occult hepatitis B virus infection / Y.S. Kim // Korean J. Gastroenterol. – 2013. – Vol.62, № 3. – P. 143–147.
146. Krishnan, P. Pooled resistance analysis in HCV genotype 1-6-infected patients treated with glecaprevir/pibrentasvir in phase 2 and 3 clinical trials / P. Krishnan, G. Schnell, et al. // J Hepatol. – 2017. – Vol. 66 №1. – P.500.

147. Kuna, L. HCV Extrahepatic Manifestations / L. Kuna, J. Jakab, R. Smolic, et al. // J Clin. Transl. Hepatol. – 2019. – Vol. 7, №2. – P. 172-182.
148. Kuscu, C. Genome-wide analysis reveals characteristics of off-target sites bound by the Cas9 endonuclease. / C. Kuscu, S. Arslan, R. Singh, et al. // Nat. Biotechnol. – 2014. – Vol. 32, № 7 – P. 677-683.
149. Lawitz, E. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection / E. Lawitz, A. Mangia, D. Wyles et al. // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368 – P. 1878-1887.
150. Lee S.S. Pilot study of interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values/ S.S. Lee, M. Sherman // J. Viral. Hepat. – 2001. – Vol. 8, №3. – P. 202–205.
151. Lempp F.A. Inhibitors of hepatitis B virus attachment and entry / F.A. Lempp, S. Urban // Intervirology. – 2014. – Vol.57, № 3–4. – P.151–157.
152. Li, Q. Integrative functional genomics of hepatitis C virus infection identifies host dependencies in complete viral replication cycle / Q. Li, Y.Y. Zhang, S. Chiu et al. // PLoS Pathog. – 2014. – Vol.10, № 5. – P.1004163.
153. Li X. Cellular immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection / X. Li, Y. Wang, Y. Chen // Microb. Pathog. – 2014. – Vol.74. – P. 59–62.
154. Liu, S. Hepatitis B: treatment choice and monitoring for response and resistance/ S. Liu, W. Seto, C. Lai, M.Yuen // Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. – 2016. – Vol.10, №6. – P. 697-707.
155. Locarnini, S. Molecular genetics of HBV infection / S. Locarnini, F. Zoulim // Antivir Ther. – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 3–14.
156. Lohr, H. F. HCV replication in mononuclear cells simulates anti-HCV-secreting B cells and reflects nonresponsiveness to interferon-alfa / H. F. Lohr // J. Med. Virol. – 1995.– Vol. 46, №4. –P. 314-321.
157. Luetkemeyer, A.F. 12 weeks of daclatasvir in combination with sofosbuvir for HIV-HCV coinfection (ALLY-2 study): efficacy and safety by HIV combination antiretroviral regimens/ A.F. Luetkemeyer, C. McDonald, M. Ramgopal, et al. // Clin. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 62 – P. 1489-1496.

158. Maasoumy, B. Eligibility and safety of triple therapy for hepatitis C: lessons learned from the first experience in a real world setting / B. Maasoumy, K. Port, A. A. Markova, et al. // PLoS One – 2013. – Vol.8, №2. – P.55285.
159. Makarova, K.S. An updated evolutionary classification of CRISPR-Cas systems/ K.S. Makarova // Nat. Rev. Microbiol. – 2015. – T. 13, № 11. – P. 722-736 .
160. Mangia, A. Global real-world evidence of sofosbuvir/velpatasvir as a simple, effective regimen for the treatment of chronic hepatitis C patients: integrated analysis of 12 clinical practice cohorts/ A. Mangia, S. Milligan, M. Khalili, et al. // J. Hepatol. – 2019. – Vol. 70.
161. Manns, M.P. The way forward in HCV treatment - finding the right path/ M.P. Manns, G.R. Foster, J.K. Rockstroh // Nature Reviews Drug Discovery – 2007.– №6 – P. 991-1000.
162. Marascio, N. Update on different aspects of HCV variability: focus on NS5B polymerase / N. Marascio, C. Torti, M. Liberto et al. // BMC Infect. Dis. – 2014. – Vol.14, № 5. –P.1.
163. Marcellin, P. Long Term Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate for Chronic Hepatitis B Infection is Safe and Well Tolerated and Associated with Durable Virologic Response with no Detectable Resistance: 8 Year Results from Two Phase 3 Trials: 229 / P. Marcellin, E. J. Gane, R. Flisiak et al. // Hepatology – 2014. – Vol. 60. P. 313-314.
164. Marcus M. Mücke Hepatitis B virus reactivation during direct-acting antiviral therapy for hepatitis C: a systematic review and meta-analysis/ Marcus M. Mücke, et al. // Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2018. – Vol.3, №3. – P. 172-180.
165. McMahon, B.J. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus / B.J. McMahon, P. Holck, L. Bulkow et al. // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol.135, № 9. –P. 759 – 768.
166. Miao, Z. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection / Z. Miao, S. Zhang, X. Ou, et al. // J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 221, №10. – P. 1677-1687.

167. Molleston, J.P. Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C /J.P. Molleston, W. Mellman, M.R. Narkewicz, et al. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2013. – Vol.56, № 3. –P.304–310.
168. Nakamura, I. Pathogenesis of experimental neonatal woodchuck hepatitis virus infection: chronicity as an outcome of infection is associated with a diminished acute hepatitis that is temporally deficient for the expression of interferon gamma and tumor necrosis factor-alpha messenger RNAs. /I. Nakamura, J.T. Nupp, M. Cowlen et al. / Hepatology. – 2001. – Vol.33, № 2. – P. 439–447.
169. Nassal, M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B / M. Nassal // Gut. – 2015. – Vol. 64№12. – P. 1972- 1984.
170. Natural History of Hepatitis B. International EASL Consensus Conference on Hepatitis B: Manuscripts. – Geneva. – 2002. – P. 47-62.
171. Nouredin, M. Hepatitis delta: epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery / M. Nouredin, R. Gish // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2014 Vol. 16, № 1. –365 p.
172. Papatheodoridis, G. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. / G. Papatheodoridis, G. Dalekos, V. Sypsa et al. // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 64, № 4 – P. 800-806.
173. PCR News [https://pcr news>stati>nobelevskaya-nedelya-2020](https://pcrnews>stati>nobelevskaya-nedelya-2020). (9.12.2020)
174. Pearlman, B.L. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders / B.L. Pearlman, C. Ehleben, S. Saifee // Hepatology. – 2007. – Vol.46, №6. – P. 1688–1694.
175. Poynard, T. Rates and risk of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, V. Ratziu, F. Charlotte // J. Hepatol. – 2001. – Vol.33, № 4. – P.730–739.
176. Revill, P.A. The evolution and clinical impact of hepatitis B virus genome diversity/ Revill PA, Tu T, Netter HJ, Yuen LKW, Locarnini SA, Littlejohn M. // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2020. – Vol. 17, №10. – P. 618-634.

177. Rizzo, T. Therapy Reduced HBV DNA and HDV RNA in Phase 2a Clinical Trial / T. Rizzo, S. Urban, B. Myrcludex // MD Conference Express. – 2014; Vol. 14, №48 – P.19-20.
178. Rockey, D.C. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside / D.C. Rockey, S.L. Friedman // Gastroenterology. – 2021. –Vol. 160, №5. – P. 1502–1520.
179. Sarrazin, C. Late relapse versus hepatitis C virus reinfection in patients with sustained virologic response after sofosbuvir-based therapies/ C. Sarrazin, V. Isakov, E.S. Svarovskaia, et al. // Clin. Infect.Dis. – 2017.– Vol. 64. – P. 44-52.
180. Satoh, S. Ribavirin suppresses hepatic lipogenesis through inosine monophosphate dehydrogenase inhibition: Involvement of adenosine monophosphate-activated protein kinase-related kinases and retinoid X receptor α / S. Satoh, K. Mori, D. Onomura et al. // Hepatology Communications. – 2017. – Vol.1, №6. – P. 550-563.
181. Saxena, V. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C-infected patients with impaired renal function / V. Saxena // Liver Int. 2016. – №36– P. 807-816.
182. Schiff, E.R. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. / E. R. Schiff, S. S. Lee, Y.-C. Cha et al. // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 9 - № 3 –P. 274-276.
183. Schinazi, R.F. “Sofosbuvir (Sovaldi): The First-in-Class HCV NS5B Nucleotide Polymerase Inhibitor”. Innovative Drug Synthesis. / R.F. Schinazi, J. Shi, T. Whitaker – USA: John Wiley & Sons – 2015.– 341 p.
184. Sen, G. Viruses and interferons / G. Sen //Annual Review of Microbiology. – 2001. – Vol. 55. – P. 255-281.
185. Sergio, M Borgia Identification of a novel hepatitis c virus genotype from punjab, india: expanding classification of hepatitis c virus into 8 genotypes /Sergio M Borgia, et al.// J. Infect. Dis.– 2018. – Vol. 218, №11. – P. 1722-1729.

186. Tenney, D.J. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. / D. J. Tenney, R. E. Rose, et al. // *Hepatology* – 2009. – Vol. 49, № 5. – P. 1503-1514.
187. Thimme, R. CD8(+) T-cells mediate viral clearance and disease pathogenesis during acute hepatitis B virus infection / R. Thimme, S. Wieland, C. Steiger et al. // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77, № 1. – P.68–76.
188. Thompson, A.J. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and the strongest pretreatment predictor of sustained virological response in genotype 1 hepatitis C virus / A.J Thompson, A.J. Muir // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – P. 120–129.
189. Tian, Y. Fulminant hepatic failure and hepatitis B virus reactivation: case reports and analyses of the pathological mechanism / Y. Tian, G. Gong // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. – 2014. – Vol.22, № 4. – P.272–276.
190. Treatment optimisation for hepatitis C in the era of combination direct-acting antiviral therapy: a systematic review and meta-analysis/ Wellcome Open Research. – 2019. – Vol. 4 – 132 p.
191. Trehanpati, N. Immunological mechanisms of hepatitis B virus persistence in newborns / N. Trehanpati, S. Hissar, S. Shrivastav // *Indian J. Med. Res.* – 2013. – Vol.138, № 5. – P.700–710.
192. Tripi, S. Interferon-alpha alone versus Interferon-alpha plus Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Not Responding to Previous Interferon-alpha Treatment / S. Tripi, G. Di Gaetano, M. Soresi et al. // *BioDrugs*. – 2000. – Vol.13, №4. – P. 299–304
193. Tsochatzis, E. A. Cost-effectiveness of noninvasive liver fibrosis tests for treatment decisions in patients with chronic hepatitis C / E. A. Tsochatzis // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 60, №3 – P. 832-843.
194. Wada, Y. Prediction of a null response to pegylated interferon- α -2b plus ribavirin in patients with high viral load genotype 1b hepatitis C / Y. Wada, H. Tamai, A. Kawashima, et al. // *Gut Liver*. – 2014. – Vol.8, № 4. – P.421–427.

195. Wang, Y. Hepatic stellate cells, liver innate immunity, and hepatitis C virus / Y. Wang, J. Li, X. Wang et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2013. – Vol.28, №1. – P. 112–115.
196. Wang, Y.-C. Predictors of response to pegylated interferon in chronic hepatitis B: a real-world hospitalbased analysis / Y.-C. Wang, S.-S. Yang, C.-W. Su, et al. // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6.– 29605 p.
197. Wang, J. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound/ J, Wang, T. Shen, X. Huang, et al. // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol.65, №4. – P. 700-710.
198. Wang, L. S. Hepatitis C – a clinical review / L.S. Wang, L.S. D"souza, I. M. Jacobson // J. Med. Virol. – 2016. – Vol. 88, №11. – P.1844-1855.
199. Wedemeyer, H. Real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+dasabuvir+ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 infection: a meta-analysis/ H. Wedemeyer, A. Craxi, E. Zuckerman, et al. // J. Viral. Hepat. – 2017. – Vol. 24. – P. 936–943.
200. Welzel, T.M. Ombitasvir, paritaprevir, and ritonavir plus dasabuvir for 8 weeks in previously untreated patients with hepatitis C virus genotype 1b infection without cirrhosis (GARNET): a single-arm, open-label, Phase 3b trial/ T.M. Welzel, T. Asselah, E.O. Dumas, et al. // Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2017. Vol. 2– P. 494–500.
201. Wieland, S. Genomic analysis of the host response to hepatitis B virus infection. /S. Wieland, R. Thimme, R.H. Purcell et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101, № 17. – P. 6669–6674.
202. World Health Assembly (Sixty-ninth, May 2016) <http://www.who.int/mediacentre/events/2016/wha69/en/>
203. WHO. World hepatitis day 2021. URL: World-hepatitis-day-2021-hepatitis-cant-wait.<https://www.euro.who.int/ru/mediacentre/events/events/2021/07>

204. Wose Kinge, C.N. In vitro systems for studying different genotypes/sub-genotypes of hepatitis B virus: strengths and limitations/ Wose Kinge CN, Bhoola NH, Kramvis A// *Viruses*. – 2020. – Vol. 12, №3. – P.353.
205. Wu, D.L. Age versus clinical virological characteristics in chronic hepatitis B virus infection: a case series study in China / D.L. Wu, G.H. Xu, S.M. Lu et al. / *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 406–413.
206. Wu, J. Hepatitis B virus suppresses toll-like receptor-mediated innate immune responses in murine parenchymal and nonparenchymal liver cells. / J. Wu, Z. Meng, M. Jiang et al. // *Hepatology* – 2009 – Vol. 49. № 4 – P. 1132-1140.
207. Yan, H. Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide Acts as a Receptor for Hepatitis B and D Virus/ H. Yan, W. Li // *Digestive Diseases*. – 2015. – Vol. 33, №3. – P. 388-396.
208. Yang, H. Persistence of hepatitis B virus covalently closed circular DNA in hepatocytes: molecular mechanisms and clinical significance/ H. Yang, J. Kao // *Emerging Microbes & Infections*. – 2014. – Vol.3, №9. – P. 64.
209. Yang H.Y. Entecavir combined with furin inhibitor simultaneously reduces hepatitis B virus replication and e antigen secretion / H.Y. Yang, N.Q .Zheng, D.M. Li et al. // *Virol. J.* – 2014. – Vol.11. – P.165.
210. Yamane D. Regulation of the hepatitis C virus RNA replicase by endogenous lipid peroxidation / D. Yamane, D.R. McGivern, E. Wauthier et al. // *Nat. Med.* – 2014. – Vol.20, № 8. – P. 927–935.
211. Yi-Fen Shih Hepatitis c virus and hepatitis B virus coinfection / Yi-Fen Shih, Chun-Jen Liu// *Viruses*. – 2020. – Vol.12, №7. – P. 741.
212. Zhang, X. Regulation of hepatitis B virus replication by epigenetic mechanisms and microRNAs / X. Zhang, J. Hou, M. Lu // *Front. Genet.* – 2013. – Vol.4. – P.202.
213. Zohair Ahmed Liver function tests in identifying patients with liver disease /Zohair Ahmed, Umair, et al. // Clin Exp Gastroenterol. – 2018. – Vol. 11. – P. 301-307.

214. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. / F. Zoulim // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42 - № 3 – P.302-308.