



Каскад медицинской помощи детям с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, в Московской области

Мескина Е.Р.^{1✉}, Галкина Л.А.¹, Целипанова Е.Е.¹, Одинаева Н.Д.^{1,2}

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия;

²Научно-клинический институт детства, Мытищи, Россия

Аннотация

Актуальность. Детям и подросткам с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), уделялось недостаточно внимания из-за более лёгкого течения и отставания одобрения схем противовирусной терапии. Следует устранить пробелы исследований в педиатрических когортах и недостатки политики ведения детей, обеспечив организацию доступа к тестированию и лечению.

Цель исследования — представить результаты каскадной последовательности мер оказания медицинской помощи детям с ВГС в Московской области (МО).

Материалы и методы. Включены все серопозитивные к ВГС дети МО ($n = 175$), прошедшие скрининговое тестирование, и не включены пациенты, живущие с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Дети наблюдались в 2017–2022 гг. РНК ВГС определена у 164 и его генотипирование — у 99. Стадия фиброза печени оценена у 73 детей с помощью транзитной эластографии и расчёта индекса FIB-4.

Результаты. В МО охват тестированием на РНК ВГС-серопозитивных детей составил 93,7%, пролечено 71,2% подростков старше 12 лет. Распространённость серопозитивности к ВГС оценивается как не менее 0,113/1000 детского населения, хронической ВГС-инфекции — как не менее 0,059/1000. Доминировали субтипы G1b (43,4% [95% доверительный интервал 33,5–53,8%]), G3a (23,2% [15,3–32,8%]) и G3a/3b (20,2% [12,8–29,5%]). Заболеваемость вирусемической ВГС на 100 тыс. детей составила 3,3 у детей младше 3 лет; 7,0 — у детей 3–6 лет; 7,7 — у детей 7–11 лет, 4,4 — у подростков старше 12 лет. Естественный клиренс ВГС зарегистрирован с частотой 19,5% [13,8–26,4%]. Внепечёночные проявления встречались редко — 2,9% [0,9–6,5%]. Основной путь передачи ВГС — вертикальный (78,3% [71,4–84,2%]), предполагаемое заражение при медицинских инвазивных процедурах — 7,4% [4,0–12,4%], употреблении наркотиков — 0,6% [0,01–3,10%], в семейном очаге — 0,6% [0,01–3,10%]. Новые случаи ВГС-инфекции выявлялись чаще при плановом обследовании детей перед госпитализацией или у рождённых от матерей с ВГС. Вирусемическая ВГС подтверждена у 90,2% [84,6–94,3%], в том числе ВГС-инфекция — у 53,4% [45,0–61,6%], хроническая болезнь печени — у 35,8% [28,1–44,1%] с низкой степенью активности и редкими последствиями (фиброз по шкале METAVIR F1 и F1-2 — 17,8% [9,8–28,5%]). Не установлено существенных клиничко-эпидемиологических отличий между естественным течением хронической ВГС-инфекции и болезни печени, вызванной ВГС. Бремя педиатрической ВГС в МО утяжелено значительной долей социально уязвимых и коморбидных пациентов.

Заключение. Резервом для выявления новых случаев ВГС-инфекции в МО у детей может быть укрепление преемственности между медицинскими организациями и раннее лечение женщин детородного возраста. Необходимы исследования, чтобы оценить эффективность рутинного тестирования всех социально уязвимых педиатрических групп. Раннее применение пангенотипных схем противовирусной терапии, вероятно, быстро позволяет контролировать заболеваемость ВГС-инфекцией у детей.

Ключевые слова: каскад медицинской помощи, дети, вирус гепатита С, ВГС-инфекция, болезнь печени, вызванная вирусным гепатитом С, хронический гепатит С, генотипы ВГС, пути передачи ВГС, результаты скринингового тестирования

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей несовершеннолетних пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом МОНКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 9 от 14.03.2019).

Источник финансирования. Тема исследования финансировалась Министерством здравоохранения Московской области в рамках перечня научно-исследовательских работ ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского по Государственному заданию на 2020–2024 гг. от 15.01.2020.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Мескина Е.Р., Галкина Л.А., Целипанова Е.Е., Одинаева Н.Д. Каскад медицинской помощи детям с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, в Московской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2022;99(5):525–539.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-330>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-330>

Hepatitis C virus care cascade for children in Moscow Region

Elena R. Meskina^{1✉}, Lidiya A. Galkina¹, Elena E. Tselipanova¹, Nuriniso D. Odinaeva²¹Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia;²Research Clinical Institute of Childhood, Mytishchi, Russia

Abstract

Background. Children and adolescents with infection caused by the hepatitis C virus (HCV) have not been given sufficient attention due to mild forms of HCV and delays in approval of antiviral treatment regimens. Omissions in the studies of pediatric cohorts and shortcomings of management policies aimed at children should be eliminated by improving screening coverage and access to treatment.

The aim of the study was to present the results of the cascade sequence of diagnostic testing, care and treatment of children with HCV in the Moscow Region (MR).

Materials and methods. The study included all HCV seropositive children of MR ($n = 175$), who underwent screening tests, and it did not include patients living with HIV/HCV coinfection. Children were observed from 2017 to 2022. The HCV RNA was detected in 164 children and HCV genotypes were identified in 99 children. The stage of liver fibrosis was assessed in 73 children by transient elastography and by FIB-4 index calculation.

Results. In MR, 93.7% of seropositive children were tested for HCV RNA; 71.2% of adolescents over 12 years of age received treatment. The prevalence of HCV seropositivity was estimated at 0.113/1,000 children population; the prevalence of chronic HCV infection was at least 0.059/1,000. The dominant HCV subtypes were GT 1b (43.4% [the 95% confidence interval, 33.5–53.8%]), GT 3a (23.2% [15.3–32.8%]) and GT 3a/3b (20.2% [12.8–29.5%]). The incidence of viremic HCV infection per 100,000 children was 3.3 among children under 3 years of age; 7.0 – among children aged 3–6 years; 7.7 – among children aged 7–11 years, 4.4 – among adolescents older than 12 years. Natural HCV clearance was reported at the frequency of 19.5% [13.8–26.4%]. Extrahepatic manifestations were of rare occasion – 2.9% [0.9–6.5%]. Vertical transmission was the primary route of HCV transmission (78.3% [71.4–84.2%]); infection is assumed to occur during medical invasive procedures — 7.4% [4.0–12.4%], drug using — 0.6% [0.01–3.10%], in the family household – 0.6% [0.01–3.10%]. New cases of HCV infection were more frequently detected during routine examination of children prior to hospitalization or children born to mothers with HCV. Viremic HCV was confirmed in 90.2% [84.6–94.3%], including HCV infection – in 53.4% [45.0–61.6%], chronic liver disease – in 35.8% [28.1–44.1%] having low activity and occasional consequences (the fibrosis METAVIR score of F1 and F1-2 – 17.8% [9.8–28.5%]). No significant clinical and epidemiological differences between the natural course of chronic HCV infection and the liver disease caused by HCV have been found. The burden of pediatric HCV in MR is aggravated by a significant proportion of socially vulnerable patients and patients with comorbid conditions.

Conclusion. One of the solutions for detection of new pediatric cases of HCV infection in MR can be offered by improvement of collaboration and continuity of care among healthcare organizations and early treatment of women of childbearing age. Further research is required to evaluate the effectiveness of routine testing of all socially vulnerable pediatric groups. Early application of pan-genotypic antiviral treatment regimens can contribute significantly to control of the HCV infection incidence in children.

Keywords: *testing and treatment cascade, children, hepatitis C virus, HCV infection, liver disease caused by viral hepatitis C, chronic hepatitis C, HCV genotypes, HCV transmission routes, screening test results*

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of minor patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Moscow Regional Research and Clinical Institute (protocol No. 9, March 14, 2019).

Funding source. The study was supported by the Health Ministry of the Moscow Region as the research within the program commissioned to the Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, State-Financed Health Institution of the Moscow Region by the Government for 2020–2024 as of 15/1/2020.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Meskina E.R., Galkina L.A., Tselipanova E.E., Odinaeva N.D. Hepatitis C virus care cascade for children in Moscow Region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(5):525–539.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-330>

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС-инфекция), представляет серьёзную угрозу общественному здоровью, сопоставимую с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и

туберкулёзом. Всемирная ассамблея здравоохранения определила ВГС в качестве приоритета систем здравоохранения и в 2016 г. одобрила Глобальную стратегию сектора здравоохранения с достижением

сокращения новых случаев на 90% к 2030 г.¹ Учитывая масштабы усилий, необходимых для достижения этих амбициозных целей, в качестве этапа элиминации ВГС на глобальном уровне может быть использована концепция «микроэлиминации» в целевых группах пациентов, в том числе среди детей и подростков, проживающих на конкретной территории [1].

До настоящего времени детям и подросткам уделялось недостаточно внимания, главным образом из-за более лёгкого течения ВГС и отставания одобрения схем противовирусной терапии (ПВТ) в педиатрии [2]. Глобальная распространённость ВГС в педиатрической популяции сильно варьирует в различных странах, может достигать 0,13% и увеличивается с возрастом по всему миру [3]. Отмечается прирост заболеваемости ВГС среди подростков в некоторых странах, ассоциированный с широкой практикой татуировок, пирсинга и поведения высокого риска [4]. По некоторым данным, совокупность инфицированных ВГС детей в России — самая крупная в Европе (6-е место в глобальном масштабе) [3] с существенным преобладанием подростков [5, 6].

Имеются сведения, что в России четверть регулярно наблюдающихся детей инфицированы при оказании медицинских процедур, их средний возраст не превышает 2 лет [7], что значительно отличается от европейских показателей и отражает существующие недостатки раннего выявления ВГС у подростков. В течение 2016–2020 гг. заболеваемость детей и взрослых в России постепенно снижалась [6], однако регистрация новых случаев может быть неоптимальной [8], поскольку у многих инфицированных подростков отсутствовали показания для тестирования [9]. По опубликованным данным, половина инфицированных ВГС в России детей живёт с хроническим гепатитом (ХГС), а степень фиброза печени (ФП) прогрессирует к возрасту 15 лет [7].

Каскад медицинской помощи (КМП) при инфекции ВГС (рутинное тестирование, диагностика), динамическое наблюдение и начало лечения) не оптимален как в России [10, 11], так и в других странах [9]. В настоящее время доступны новые технологии, упрощающие комплекс КМП и повышающие возможности его реализации, которые могут быть залогом успешного продвижения по пути элиминации ВГС.

Основные действия по устранению существующих пробелов в политике ведения детей и подростков с ВГС-инфекцией в сравнении со взрослыми должны включать: организацию кампании доступа

к тестированию и лечению, ориентированной на детей и подростков; ускоренную оценку пангенотипных схем лечения и ускоренное одобрение педиатрических составов ПВТ [4]. Следует устранить пробелы исследований в педиатрических когортах и сконцентрироваться на изучении распространённости вирусемии ВГС в возрастных группах в приоритетных странах, дальнейшей валидации неинвазивных тестов для определения стадии заболевания печени у детей, создании педиатрических регистров лечения и международных консорциумов для продвижения программ совместных исследований.

Учитывая неоднородность оценок распространения ВГС на различных территориях, необходимо получение точной клинико-эпидемиологической характеристики инфекции ВГС у детей в Московской области (МО) для понимания её истинного бремени. Полученные данные могут быть использованы для определения приоритетных методологических подходов и формирования политики системы здравоохранения, направленной на элиминацию ВГС среди детей и подростков в МО.

Цель исследования — представить результаты каскадной последовательности мер оказания медицинской помощи детям с инфекцией, вызванной ВГС, в МО.

Материалы и методы

Тип исследования — продольное наблюдательное (неинтервенционное) клинико-эпидемиологическое исследование. Тема исследования утверждена Министерством здравоохранения МО в рамках перечня научно-исследовательских работ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в рамках государственного задания на 2020–2024 гг. от 15.01.2020.

КМП пациентам с ВГС включает рутинное тестирование населения и целевых когорт с определением антител к ВГС (анти-ВГС), привязку к централизованно организованной системе оказания медицинской помощи в МО, диагностику вирусемической инфекции и болезни печени, наблюдение для раннего выявления последствий ВГС, осложнений, сопутствующих заболеваний и состояний, раннее начало лечения, мониторинг ответа на лечение.

Тестирование с определением анти-ВГС проведено в соответствии с требованиями эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами В и С, регламентированными Санитарными правилами и нормами Российской Федерации [12]. Учеными результаты рутинного и целевого тестирования на ВГС.

В исследование включены все серопозитивные к ВГС дети и подростки МО, прошедшие тестирование, в том числе дети с перинатальным контактом, у которых подтверждена вирусемическая инфекция либо анти-ВГС сохранялись более 18 мес. Всего в 2017–2022 гг. к наблюдению были прикреплены

¹ ВОЗ. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021: на пути к ликвидации вирусного гепатита; 2016.
URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/250042>

175 детей и подростков с положительным скрининговым тестом. Информация о пациентах извлечена из медицинских карт пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 112/у), выписок из медицинских карт амбулаторного или стационарного больного (форма № 027/у), собственной базы данных наблюдения за пациентами, а также собрана при сборе анамнеза у законных представителей. Путём стандартного опроса родителей или опекунов были получены данные о наличии перинатального контакта ВГС или других возможных способах передачи ВГС, сроках инфицирования, сопутствующих заболеваниях в анамнезе, социальных факторах (в том числе наличие членов семьи с ВГС и коинфекцией), влияющих на течение ВГС у наблюдаемых пациентов. В исследовании учтены результаты анамнестического обследования пациентов.

В исследование не включены пациенты, живущие с коинфекцией ВИЧ + ВГС, наблюдающиеся в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями.

Определение количественного содержания РНК ВГС ($n = 164$) и его генотипирование ($n = 99$) проведены у детей методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции с применением тест-систем «ОТ-ГЕПАТОГЕН-С количественный с детекцией в режиме реального времени» и «ОТ-ГЕПАТОГЕН-С ГЕНОТИП» (ООО «НПО ДНК-Технология») в лаборатории СПИД и вирусных гепатитов МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Сывороточный уровень общего билирубина и активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) определены у 152 (86,9%) пациентов. Нормальные уровни АЛТ и АСТ зависят от возраста. Использовалась верхняя граница референсного интервала для АСТ и АЛТ, равная 40 МЕ/л, чтобы можно было сравнить результаты с данными литературы.

Для определения последствий ВГС-инфекции (степени ФП) применяли рекомендованные неинвазивные методы, наиболее приемлемые в педиатрии [13]. Определение жёсткости печени с помощью транзитной эластографии проведено у 43 (24,6%) пациентов, преимущественно у детей с болезнью печени, с помощью аппарата для неинвазивного определения ФП «FibroScan 502 TOUCH» с ультразвуковым датчиком («ECHOSENS»). Результаты транзитной эластографии были классифицированы как норма ($< 5,0$ кПа по шкале METAVIR 0), лёгкое повышение (от 5,0 до $< 7,0$ кПа, по шкале METAVIR 1), умеренное повышение (от 7,0 до $< 9,0$ кПа, по шкале METAVIR 2), сильное повышение ($\geq 9,0$ кПа); предиктор тяжёлого ФП ($\geq F3$) (≥ 9 кПа) [13, 14]. У 30 (17,1%) пациентов стадию ФП рассчитывали с использованием индекса FIB-4 по формуле: $FIB-4 = \text{возраст (лет)} \times \text{АСТ/тромбоци-$

ты ($10^9/\text{л}$) $\times \sqrt{\text{АЛТ}}$. При значении $FIB-4 < 1,45$ можно судить об отсутствии значимого ФП, при значении $FIB-4 > 3,25$ с большей вероятностью можно утверждать о наличии ФП стадии 4–6 по шкале Ishak с достаточной чувствительностью и специфичностью [15]. По показаниям 55 (31,4%) пациентам проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Законные представители детей подписали информированное согласие на использование персональных данных для анализа, обобщения и опубликования результатов с соблюдением принципов конфиденциальности.

В настоящем отчёте об исследовании применены следующие термины с соответствующими определениями.

Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ХГС), определялась как обнаруживаемая РНК ВГС в 2 или более образцах крови с интервалом не менее 6 мес. Для детей, не инфицированных вертикально, продолжительность диагностированной инфекции рассчитывалась как время от даты верификации диагноза.

Болезнь печени, вызванная ВГС (или ХГС), определялась как обнаружение повышенного уровня АЛТ и АСТ у ребёнка с определяемой РНК ВГС с наличием критериев ФП или без такового.

Пути передачи инфекции: вертикальный путь передачи (известно, что у матери ВГС), подозрение на инфекцию, связанную с оказанием медицинской помощи (история получения продуктов крови или инвазивных процедур в медицинских учреждениях и отсутствие в анамнезе ВГС у матери и других членов семьи), употребление инъекционных наркотиков или неизвестно.

Успешный результат лечения препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) определяется как устойчивый вирусологический ответ (отсутствие РНК ВГС) через 12 нед (УВО12) и 24 нед (УВО24) после окончания лечения².

Статистическая обработка результатов проведённого исследования выполнена с использованием пакетов программ «Microsoft Excel 2011» и «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.»). Дискретные признаки представлены в виде частоты событий, выраженной в процентах от общего числа пациентов в группе. Распространённость ВГС рассчитана как число случаев на 1000 детского населения, в том числе в соответствующих возрастных группах, и представлена в промилле. Заболеваемость рассчитана как число случаев на 100 тыс. детского населения. При сравнении качественных признаков использован

² WHO Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework. Technical report. Geneva; 2016. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf

критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера при числе наблюдений в одной из ячеек четырёхпольной таблицы менее 5, либо χ^2 для произвольных таблиц. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Качественное суждение о значимости статистических отличий проводили с помощью 95% доверительного интервала (ДИ) для долей.

Для оценки величины эффекта использовались критерии, отношение рисков события в сравниваемых группах, сокращение относительного риска, сокращение абсолютного риска, отношение шансов (ОШ) события к отсутствию шансов события в сравниваемых группах с расчётом ДИ. ОШ < 1 свидетельствует о снижении риска, ОШ = 1 — об отсутствии эффекта, ОШ > 1 — об увеличении риска.

Результаты

Показатели охвата тестированием и лечением детей с ВГС-инфекцией в Московской области

На 01.06.2022 в МО выявлено 175 детей с положительным тестом анти-ВГС, из них определение РНК ВГС было выполнено у 164 (93,7%) пациентов. Неопределённый статус ВГС к моменту публикации статьи имеют 11 детей, в том числе 9 продолжающих наблюдение и 2 подростка, закончивших наблюдение по достижении 18 лет. Виремическая ВГС была подтверждена у 148 детей (90,2% [84,6–94,3%] от числа тестированных с определением РНК ВГС) и у 16 (9,8% [5,7–16,4%]) изначально подтверждена ВГС-инфекция, перенесённая в анамнезе с естественным клиренсом вируса (2 отрицательных теста РНК ВГС с интервалом 6 мес). В течение 2017–2022 гг. естественный клиренс ви-

руса констатирован ещё у 16 пациентов, и в целом (до прикрепления к КМП или во время наблюдения) его частота составила 19,5% [13,8–26,4%].

До прикрепления к организованной в МО КМП дасабувир + омбитасвир + паритапревир + ритонавир (G1 ВГС) получили 3 подростка, софосбувир — ещё 3 подростка с достижением УВО24, пегилированный интерферон альфа-2b + рибавирин — 8 детей, в том числе с УВО24 — 4 ребёнка (половина случаев). К настоящему времени в России лицензировано и доступно лечение ХГС у подростков старше 12 лет с применением пангенотипных схем ПППД. За период наблюдения подлежало лечению 52 подростка, из них к моменту публикации глекапревир + пибрентасвир получили 37 детей (71,2%, в том числе 2 получавших безуспешно интерфероновую схему) с достижением УВО24 в 97,3% случаев.

К моменту публикации из 100 детей, прикрепленных к КМП, с текущей ХГС-инфекцией живёт 91 ребёнок (у 9 детей тестирование с определением РНК ВГС не выполнено). Статус наблюдения в 2017–2020 гг. инфицированных ВГС детей представлен в **табл. 1**.

Из табл. 1 видно, что максимальное количество как новых, так и подтверждённых ранее случаев инфицирования ВГС зарегистрировано в централизованном педиатрическом КМП МО на 3-й год его работы. В течение 2020–2022 гг. доля новых выявленных случаев, прикрепленных к КМП, увеличивалась последовательно (42,9, 51,6 и 85,1% соответственно; $p = 0,029$), хотя по-прежнему каждый год в течение 5 лет к динамическому наблюдению были прикреплены дети, имеющие длительный анамнез ВГС.

Таблица 1. Динамика статуса наблюдения детей с анти-ВГС в МО в течение 2017–2022 гг. ($n = 175$)

Table 1. Dynamics of the observation status for children with anti-HCV antibodies in MR during 2017–2022 ($n = 175$)

Год Year	Выявлено Revealed						Закончили наблюдение на 01.06.2022 The observation was completed on 01.06.2022					
	всего случаев total cases		в том числе впервые выявленных including those identified for the first time		в том числе состоявших на учёте ранее including previously registered		естественный клиренс natural clearance		выздоровление после лечения recovery after treatment		по достижении 18 лет* upon reaching the age of 18*	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
2017	7	4,0	3	1,7	4	2,3	1	0,6	3	1,8	1	0,6
2018	25	14,3	7	4,0	18	10,3	3	1,8	8	4,6	1	0,6
2019	50	28,6	22	12,6	28	16,0	13	7,3	14	8,0	4	2,3
2020	21	12,0	12	6,9	9	5,2	4	2,3	7	4,0	2	1,1
2021	31	17,7	15	8,6	16	9,1	4	2,3	10	5,6	1	0,6
2022	41	23,4	6	3,3	35	20,0	7	4,0	1	0,6	–	–
Итого Total	175	100	65	37,1	110	62,9	32	18,3	43	24,6	9	5,2

Примечание. *Все подростки с ХГС, достигшие 18 лет, но не получившие противовирусное лечение.

Note. *All adolescents with CHCV who reached the age of 18, but did not receive any antiviral treatment.

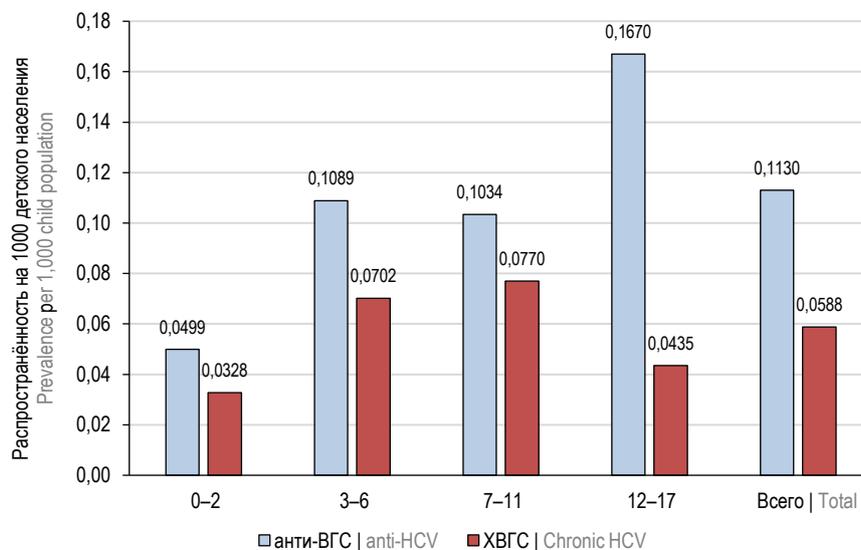


Рис. 1. Возрастная распространённость на 1000 детей соответствующей возрастной группы анти-ВГС (за весь период наблюдения) и ХГС (на 01.06.2022) в педиатрической популяции МО.

Fig. 1. Age-specific prevalence of anti-HCV (over the entire observation period) and CHCV (as of 1/6/2022) per 1,000 children in the pediatric population of MR.

Эпидемиология ВГС-инфекции среди педиатрической популяции МО

Распространённость инфицированности ВГС (когда-либо по имеющимся данным) детей и подростков в МО составляет не менее 0,113/1000 детского населения; распространённость установленной педиатрической ХГС в МО на момент публикации статьи — не менее 0,059/1000.

Распространённость как анти-ВГС (инфицированных), так и вирусемической ХГС у детей в возрасте 3–12 лет почти одинаковая и больше, чем среди детей раннего возраста (**рис. 1**). Инфицированность (когда-либо по имеющимся данным) подростков в 2 раза выше, чем среди детей младших возрастных групп. Однако распространённость ХГС-инфекции среди подростков на 01.06.2022 существенно ниже в связи с доступностью лечения этой категории пациентов в России и достигнутым показателем охвата лечением.

Для полной эпидемиологической характеристики педиатрической ВГС-инфекции в МО проведён анализ всех выявленных случаев текущей или ранее перенесённой ВГС за 2017–2022 гг. Среди наблюдавшихся пациентов преобладали подростки (**табл. 2**), поскольку лечение ВГС с применением эффективныхПППД было одобрено в России только в 2019 г. Превалировали дети женского пола. Четверть пациентов с ВГС (26,3%) — это дети-сироты и социальные сироты, проживающие в социальных учреждениях или приёмных семьях, причём вдвое чаще с опекунами, чем с усыновителями (**табл. 2**).

Наиболее часто в педиатрической популяции анти-ВГС были выявлены при рутинном тестиро-

вании перед плановой госпитализацией, во время госпитализации по неотложным показаниям (треть случаев) или при обследовании младенцев с перинатальным контактом по ВГС с матерью (треть случаев; **табл. 3**). Доля выявленных при плановом тестировании целевых контингентов была небольшой. Пятая часть (21,9%) детей из 137 с перина-

Таблица 2. Характеристика некоторых демографических и социальных факторов у детей с анти-ВГС в МО ($n = 175$)

Table 2. Some demographic and social factors typical of children with anti-HCV in MR ($n = 175$)

Показатель Indicator	Частота показателей Frequency of indicators		
	n	%	95% ДИ 95% CI
Возраст, лет: Age, years:			
< 3	10	5,7	2,8–10,2
3–7	45	25,7	19,4–32,9
7–12	47	26,9	20,4–34,1
≥ 12	73	41,7	34,3–49,4
Пол: Gender:			
женский female	104	59,4	51,8–66,8
мужской male	71	40,6	33,2–48,2
Воспитанники социальных учреждений Pupils of social institutions	7	4,0	1,6–8,4
Проживание: Accommodation:			
с родителями with parents	129	73,7	66,5–80,1
с опекунами with guardians	26	14,9	9,9–21,0
с усыновителями with adoptive parents	13	7,4	4,0–12,4

Таблица 3. Частота (%) выявления анти-ВГС среди педиатрических контингентов, подлежащих тестированию ($n = 175$)
Table 3. Detection frequency (%) of anti-HCV antibodies among tested pediatric groups ($n = 175$)

Контингенты Contingents	Частота выявления Detection frequency		
	n	%	95% ДИ 95% CI
Рутинное тестирование: Routine testing:			
все население (плановая госпитализация) the entire population (planned hospitalization)	52	29,7	23,1–37,1
в том числе дети, рождённые от матерей с ВГС including children born to mothers with HCV	25	14,3	9,5–20,4
призывники conscripts	2	1,1	0,14–4,10
в том числе дети, рождённые от матерей с ВГС including children born to mothers with HCV	1	0,6	0,01–3,10
при поступлении в учебное заведение upon admission to an educational institution	9	5,1	2,4–9,5
в том числе дети, рождённые от матерей с ВГС including children born to mothers with HCV	1	0,6	0,01–3,10
Уязвимые группы: Vulnerable groups:			
дети, рождённые от матерей с ВГС children born to mothers with HCV	66	37,7	30,5–45,3
в том числе дети, рождённые от матерей с ВГС/ВГВ including children born to mothers with HCV/HBV	1	0,6	0,01–3,10
дети, рождённые от матерей с ВГС/ВИЧ children born to mothers with HCV/HIV	53	30,3	23,6–37,7
опекаемые/усыновлённые дети foster/adopted children*	39	22,3	16,4–29,2
в том числе дети рождённые от матерей с ВГС including children born to mothers with HCV	39	22,3	16,4–29,2
дети без попечения родителей children without parental care	7	4,0	1,6–8,4
в том числе дети, рождённые от матерей с ВГС including children born to mothers with HCV	2	1,1	0,14–4,10
Целевые контингенты: Target contingents:			
пациенты с заболеванием печени patients with liver disease	–	–	–
контактные в очагах ВГС contact in HCV foci	1	0,6	0,01–3,10
реципиенты препаратов крови recipients of blood products	6	3,4	1,3–7,3
онкологические больные oncological diseases	4	2,3	0,63–5,80
в том числе дети, рождённые от матерей с ВГС including children born to mothers with HCV	1	0,6	0,01–3,10
потребители инъекционных наркотиков injecting drug users	1	0,6	0,01–3,10
больные туберкулёзом tuberculosis	3	1,7	0,35–4,90
в том числе дети, рождённые от матерей с ВГС including children born to mothers with HCV	2	1,1	0,14–4,10

Примечание. *Опекаемые/усыновлённые дети были первично обследованы в связи с перинатальным контактом по ВГС.
Note. *Foster/adopted children were initially examined due to their perinatal exposure to HCV.

тальным контактом по ВГС была выявлена поздно, при обследовании по другим показаниям. Отсутствие полных данных о 5 детях, оставшихся без попечения родителей, не позволило установить путь передачи ВГС (табл. 3).

Основной путь заражения детей в МО — перинатальный (табл. 4), причём доля детей с контактом по коинфекции ВИЧ + ВГС составила 30% в структуре путей передачи и была высокой. К другим способам передачи вируса были отнесены инвазивные

Таблица 4. Структура путей передачи ВГС и регион заражения ($n = 175$)
Table 4. Structure of HCV transmission routes and the region of infection ($n = 175$)

Пути передачи Transmission paths	Число случаев Number of cases		
	<i>n</i>	%	95% ДИ 95% CI
Вертикальный: Vertical:	137	78,3	71,4–84,2
в том числе перинатальный контакт с: including perinatal contact with:			
ВГС HCV	82	46,9	39,3–54,5
ВГС + ВИЧ HCV + HIV	53	30,3	23,6–37,7
ВГС + ВГВ HCV + HBV	1	0,6	0,01–3,10
ВГС + туберкулёз HCV + tuberculosis	1	0,6	0,01–3,10
ВГС + сифилис HCV + syphilis	1	0,6	0,01–3,10
Инвазивные медицинские процедуры Invasive medical procedures	7	4,0	1,6–8,4
Переливание препаратов крови Transfusion of blood products	6	3,4	1,3–7,3
Употребление инъекционных наркотиков Injecting drug use	1	0,6	0,01–3,1
Контакт в очаге ВГС Contact in the HCV focus	1	0,6	0,01–3,1
Неизвестный Unknown	23	13,1	8,5–19,1
Регион заражения: The region of infection:			
МО Moscow region	158	90,3	84,9–94,1
другие регионы РФ other regions of the Russian Federation	12	6,9	3,6–11,7
страны ближнего зарубежья neighboring countries	5	2,9	0,93–6,50

медицинские процедуры (оперативные вмешательства, лечение зубов), переливание препаратов крови, употребление инъекционных наркотиков, которые встречались редко. В 1 случае ВГС у ребёнка была выявлена при внутрисемейном контакте с бабушкой, больным ВГС, хотя у других членов тест на анти-ВГС был отрицательным. Помимо матери в 4 (2,3%) семейных очагах ВГС диагностирована также у отца ребёнка, в 1 очаге — у бабушки (во всех этих случаях подтверждён вертикальный путь заражения ребёнка). Путь передачи остался невыясненным в 13% наблюдений. В МО отсутствовали дети, серопозитивные к ВГС, имевшие татуировки или пирсинг.

Ключевой изъян плановой работы по выявлению ВГС заключался в несвоевременном охвате тестированием детей, рождённых от матерей с ВГС. Согласно форме Федерального статистического наблюдения № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам за период «Годовой. 2021» (форма № 64 утверждена Росстатом от 07.02.2019) в медицинских организациях МО в 2021 г. обследована 66 241 беременная женщина, что составило 92,9% от количества принятых родов в МО (с 22 нед). Из них выявлено 809 (1,2%) беременных, серопозитивных к ВГС. По данным Управления Роспотребнадзора по МО, в том же году обследовано 422 (52%) детей младше 12 мес, рождённых от серопозитивных женщин, а к цен-

трализованной КМП МО прикреплены 44 (10,4%) ребёнка. У 29,5% матерей наблюдаемых младенцев анти-ВГС были впервые выявлены во время беременности.

Почти в 10% случаев местом заражения были другие регионы России (Нижний Новгород, Екатеринбург, Оренбург, Башкортостан, Республика Крым) и страны ближнего зарубежья (Узбекистан, Туркменистан).

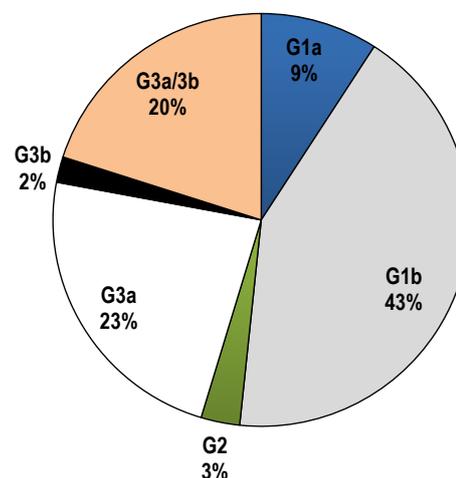


Рис. 2. Структура генотипов ВГС в педиатрической популяции МО ($n = 99$).

Fig. 2. Distribution of HCV genotypes in the pediatric population of MR ($n = 99$).

Генотип ВГС был определён у 99 (56,6%) пациентов. Доминировали G1 (51,5%) и G3 (45,5%) с небольшим преобладанием G1 (рис. 2). Очень редко регистрировался G2. В убывающей последовательности преобладали субтипы G1b, затем G3a и G3a/3b.

Клиническая эпидемиология ВГС-инфекции в педиатрической популяции МО

Из 148 детей с положительным тестом РНК ВГС вирусемическая ХГВС-инфекция была диагностирована у 79 (53,4% [45,0–61,6%]), хроническая болезнь печени, вызванная ВГС, — у 53 (35,8% [28,1–44,1%]), в том числе гепатит средней активности встречался редко (у 5 (5,4%) из 148 пациентов, у остальных — низкой активности). Конъюгационная желтуха присутствовала только у 3 детей с синдромом Жильбера. За 5-летний период у 16 (10,8% [6,3–17,0%]) детей произошёл естественный клиренс вируса.

Эхо-признаки изменений внутренних органов обнаружены у большинства обследованных (65,5%

от числа обследованных), в том числе увеличение размеров печени (12,7%) и селезёнки (10,9%), диффузные изменения паренхимы печени (12,7%) и поджелудочной железы (22,2%), деформация желчного пузыря (32,7%), увеличение мезентериальных лимфатических узлов (1,9%). У 12 (21,8%) пациентов отмечено сочетание признаков.

Определение стадии ФП было проведено в среднем в 8,9 [1–16] года с момента подтверждения вирусемической ХГС. В подавляющем большинстве случаев ФП отсутствовал (по шкале METAVIR F-0, рис. 3), лёгкая степень ФП (F1 и F1–2) встречалась редко (17,8% [9,8–28,5%] случаев). Неблагоприятные последствия ХГС (ФП по шкале METAVIR F1 и F1–2), по имеющимся данным, встречались при инфицировании доминирующими субтипами G1b ($n = 3$), G3a ($n = 2$) и G3a/3b ($n = 2$).

Заболевания, которые трактовались как внепеченочные проявления ВГС-инфекции [16, 17], диагностированы у 2,9% [0,9–6,5%] пациентов (полинейропатия, тиреоидит, ожирение 2-й степени, геморрагический васкулит и иридоциклит), в том

Таблица 5. Структура сопутствующих заболеваний у детей с ВГС в МО ($n = 175$)

Table 5. Distribution of comorbidities in children with HCV in MR ($n = 175$)

Заболевания Diseases	Число случаев Number of cases		
	<i>n</i>	%	95% ДИ 95% CI
Всего Total	70	40,0	32,7–47,7
Болезни органов пищеварения Diseases of the digestive system	25	14,3	9,5–20,4
в том числе: including:			
функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта functional disorders of the gastrointestinal tract	10	5,7	2,8–10,3
дисфункция билиарного тракта biliary tract dysfunction	5	2,9	0,93–6,50
хронический гастрит и гастродуоденит chronic gastritis and gastroduodenitis	10	5,7	2,8–10,3
Аллергические заболевания Allergic diseases	14	8,0	4,4–13,1
Болезни нервной системы Diseases of the nervous system	12	6,9	3,6–11,7
Новообразования Neoplasms	4	2,3	0,63–5,8
Болезни эндокринной системы и обмена веществ Diseases of the endocrine system and metabolism	6	3,4	1,3–7,3
в том числе: including:			
сахарный диабет 1-го типа type 1 diabetes mellitus	1	0,6	0,01–3,10
мукополисахаридоз 2-го типа mucopolysaccharidosis type 2	1	0,6	0,01–3,10
синдром Жильбера Gilbert's syndrome	3	1,7	0,35–4,90
гипогликемия неустановленная hypoglycemia unidentified	1	0,6	0,01–3,10
Туберкулёз лёгких Tuberculosis of the lungs	3	1,7	0,35–4,9
Врождённая цитомегаловирусная инфекция Congenital cytomegalovirus infection	2	1,1	0,14–4,1
Врождённые пороки развития Congenital malformations	4	2,3	0,63–5,80
в том числе: including:			
пищевода esophagus	1	0,6	0,01–3,10
сердца hearts	2	1,1	0,14–4,10
расщелина твёрдого и мягкого нёба cleft of hard and soft palate	1	0,6	0,01–3,10

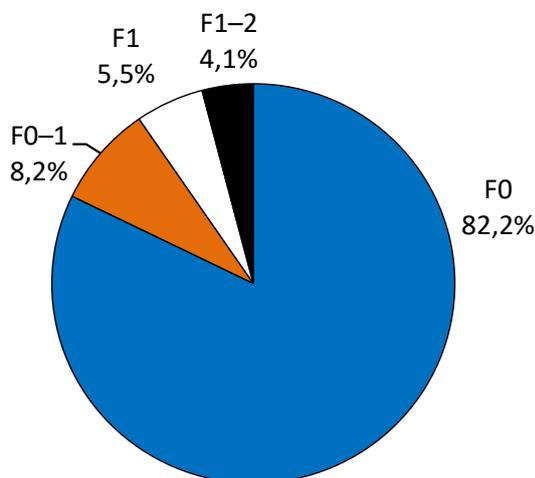


Рис. 3. Стадии ФП по шкале METAVIR в педиатрической популяции ВГС МО ($n = 73$).

Fig. 3. METAVIR scores for LF stages in the pediatric HCV population of MR ($n = 73$).

числе у 3 детей с вертикальным путём заражения ВГС.

Сопутствующие заболевания были определены почти в половине случаев (70–40,0%), в том числе в 8 (10,1%) — сочетание 2 или 3 диагнозов. Преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (**табл. 5**). Аллергические (атопический дерматит — у 7 детей, аллергический ринит — у 5, крапивница на пищевые аллергены в анамнезе — у 2) и неврологические заболевания (задержка психомоторного развития — у 4 детей, детский церебральный паралич, болезнь Дауна, функциональные расстройства вегетативной нервной системы, эпилепсия, аутизм) встречались с одинаковой частотой. Новообразования (острый лимфобластный лейкоз, остеосаркома, нефробластома, опухоль поджелудочной железы) диагностированы у 5,1% пациентов, причём один ребёнок с вертикальным заражением ВГС был оперирован по поводу врождённой нефробластомы. Сахарный диабет 1-го типа и неуточнённая гипогликемия были установлены до инфицирования ВГС. Врождённые пороки развития имели 4 ребёнка, 3 из них с вертикальной передачей ВГС.

При сравнении симптомов и признаков ХГС (болезнь печени) и ХГС-инфекции отмечено, что жалобы на боли в животе, увеличение размеров печени (у получивших ПВТ учтены клинические данные до лечения), увеличение размеров селезёнки и синдром Жильбера встречались только у детей с болезнью печени (**табл. 6**). Однако качественная оценка различий показала отсутствие существенной разницы частоты симптомов и клинических признаков между детьми с вирусической ХГВС, имеющими или не имеющими болезнь печени, за исключением болей в животе. Периодические умеренные боли в животе встречались у пациентов с

болезнью печени чаще на 11,9% [7,0–23,1%]; относительный риск 3,35 [1,09–10,33], сокращение относительного риска 2,35 [0,09–9,35] и ОШ 3,84 [1,12–13,21], чувствительность 69,2%, специфичность 63,0%. По другим признакам доверительный интервал разницы долей содержит ноль и различия не выявлены, хотя обнаружена тенденция к более частому диффузному повреждению печени при активном цитолизе гепатоцитов. Не установлено существенного влияния возраста или генотипа ВГС на течение вирусической ВГС. Частота внепечёночных проявлений ХГС также не зависела от активности воспалительной реакции в печени.

Обсуждение

Впервые обобщены клиничко-эпидемиологические данные, позволяющие более точно охарактеризовать педиатрическую ВГС-инфекцию в МО. Одной из возможных причин неоптимальной или низкой частоты диагностики ВГС у детей и подростков является тот факт, что до 2017 г. не существовало одобренного лечения для детей младше 18 лет, лишь в немногих странах существуют рекомендации по систематическому тестированию и лечению подростков [2, 8].

В России когорты, подлежащие тестированию, чётко определены и, тем не менее, актуальная и объективная информация в различных регионах крайне необходима.

На глобальном уровне бремя ВГС-инфекции среди детей и подростков может составлять 0,15% [4]. В России распространённость ВГС-инфекции среди детей изучена недостаточно. Предполагается, что она может составлять в возрасте 1–14 и 15–19 лет 14 и 80 на 100 тыс. детского населения соответственно [5] или несколько ниже [6]. По опубликованным ранее данным, частота серопозитивных проб среди детей в МО достигает 0,4–2,1% в зависимости от возраста [18]. Собственные результаты свидетельствуют о более низких показателях — 5,88 на 100 тыс. (0,0588%) по сравнению с прогнозом G. Indolfi и соавт. [4] или С. Мукомолова и соавт. [5] или превышают данные, собранные по сведениям статистического наблюдения в России [6]. Суммарная распространённость инфицированных ранее или в настоящее время в МО сопоставима с прогнозируемой — 11,3 на 100 тыс. (0,113%). В работе Н.В. Соболевой и соавт., обнаруживших высокую распространённость анти-ВГС в МО [18], не исключён риск смещения результатов, связанного с методологией сбора биологических образцов для исследования. Более низкие показатели распространённости инфекции в сравнении с прогнозируемыми, возможно, обусловлены снижением общей заболеваемости в последние годы в России, колебаниями показателя в различных регионах [6], а также началом активного лечения подростков с применением ПППД.

Таблица 6. Характеристика ХГС (болезнь печени) и ХГС-инфекции
Table 6. Characteristics of CHC (liver disease) and CHCV infection

Симптомы и признаки Symptoms and signs	ХГС Chronic hepatitis C (n = 53)		ХГС-инфекция Chronic hepatitis C virus infection (n = 79)		p χ ²
	n	%	n	%	
Возраст, лет: Age, years:					0,119 df = 3
< 3	4	7,5	4	5,1	
3–7	18	34,0	15	19,0	
7–12	10	18,9	27	34,2	
≥ 12	21	39,6	33	41,8	
Боли в животе Abdominal pain	9	17,0	4	5,1	0,024
Утомляемость Fatigue	1	1,9	–	–	–
Увеличение размеров печени An increase in the size of the liver	7	13,2	3	3,8	0,045
Увеличение размеров селезёнки Increase in the size of the spleen	4	7,5	–	–	–
Внепечёночные проявления ВГС Extrahepatic manifestations of HCV	3	5,7	2	2,5	0,356
Болезни органов пищеварения Diseases of the digestive system	9	17,0	10	12,7	0,488
Синдром Жильбера Gilbert 's syndrome	3	5,7	–	–	–
Стадия фиброза по шкале METAVIR F1–2 The stage of fibrosis according to the METAVIR scale F1–2	5	17,2	2	5,4	0,122
Эхо-признаки изменений со стороны органов брюшной полости Ultrasonography signs of changes from the abdominal organs	16	80,0	11	55,0	0,092
в том числе: including:					
увеличение размеров печени an increase in the size of the liver	3	15	2	10	0,633
увеличение размеров селезёнки an increase in the size of the spleen	4	20	1	2	0,152
диффузные изменения печени diffuse changes in the liver	5	25	1	2	0,077
диффузные изменения поджелудочной железы diffuse changes in the pancreas	5	25	4	20	0,705
деформация желчного пузыря deformation of the gallbladder	5	25	10	50	0,103
G1a	3	7,1	5	10	p > 0,05 df = 5
G1b	19	45,2	19	38	
G2	2	4,8	1	2	
G3a	9	21,4	14	28	
G3b	1	2,4	1	2	
G3a/3b	8	19,0	10	20	

Примечание. Распределение степени ФП приведено для n = 29 и n = 37, эхо-признаков изменений органов брюшной полости — для n = 20 и n = 20 и генотипов ВГС — для n = 42 и n = 50 в сравниваемых группах соответственно, пациенты с естественным клиренсом вируса в таблице не учтены.

Note. Distribution of LF stages is given for n = 29 and n = 37; ultrasonography signs of changes in abdominal organs — for n = 20 and n = 20; HCV genotypes — for n = 42 and n = 50 in the compared groups, respectively; patients with natural virus clearance are not included in the table.

Действительно, распространённость ВГС-инфекции с возрастом увеличивается [19], и более высокая заболеваемость подростков отмечается повсеместно [6, 8, 11]. Подростки преобладали в наблюдаемой нами когорте (41,7% [34,3–49,4%]), но к моменту публикации результатов настоящего исследования распространённость вирусической ВГС среди подростков (0,0435%) была существенно ниже, чем среди детей 3–6 или 7–11 лет (0,070–0,077% соответственно), что было обусловлено применением ПВТ.

Наиболее часто анти-ВГС были выявлены при рутинном скрининговом тестировании или обследовании детей, рождённых от матерей с ВГС. Однако у 21,9% детей с перинатальным контактом по ВГС вирусическая инфекция была выявлена поздно, при обследовании по другим показаниям.

В МО в структуре путей передачи ВГС преобладает вертикальный — 78,3% [71,4–84,2%] случаев, что выше опубликованных российских данных [5, 7, 11] и приближается к европейским показателям (90%) [20]. Ключевым изъяном неоптимальной

верификации ВГС-инфекции у детей в МО может быть неполный или несвоевременный охват тестированием детей, рождённых от инфицированных матерей, в том числе из-за недостаточности представленных пациентами данных. В качестве одного из путей решения проблемы следует рассмотреть укрепление преемственности между медицинскими организациями. Ещё одной выявленной проблемой организации медицинской помощи для выявления ВГС является нередкое отсутствие каких-либо клинико-эпидемиологических сведений, позволяющих оценить пути передачи инфекции у детей, оставшихся без попечения родителей. Плановое обследование детей из неблагополучных семей не предусмотрено нормативными актами России. Необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить эффективность их рутинного тестирования, хотя имеются объективные трудности проведения такой работы. Несмотря на то, что частота предполагаемого пути передачи ВГС при проведении медицинских манипуляций была небольшой, тем не менее обнаружение ВГС-инфекции у каждого онкологического пациента или реципиента препаратов крови имеет не только клиническое, но и социальное значение. Мы не выявили практики татуировок или пирсинга среди подростков МО, вероятно, плановое тестирование этой педиатрической категории в МО на текущий момент не так актуально, как в Европе [4].

Следовательно, в качестве ограничений исследования можно рассматривать вероятно существующий резерв выявления ВГС-инфекции у детей и подростков МО. Необходимо продолжить исследование в этом направлении.

Из 164 детей, тестированных с определением РНК ВГС за пятилетний период, текущая вирусемическая ВГС была подтверждена у 90,2% [84,6–94,3%]. Из них ХГВС-инфекция диагностирована у половины и хроническая болезнь печени, вызванная ВГС, — более чем у трети пациентов, как правило, с лёгким течением, что несколько реже опубликованных российских данных [7]. При естественном течении болезнь печени медленно прогрессирует к подростковому возрасту, и четверть пациентов, прошедших или начавших лечение, имеют различные степени ФП, что определяется длительностью инфекции [21]. Однако нами не выявлено отчётливой возрастной зависимости частоты болезни печени или стадии ФП, хотя ни у одного ребёнка младше 7 лет ФП не был подтверждён. Вероятно, редкое обнаружение ФП в обследованной популяции повлияло на результат. Полученные данные можно считать достаточно надёжными, поскольку использованные методы диагностики убедительны для исключения тяжёлого ФП [15]. Суммарно (до начала наблюдения и в его процессе) естественный клиренс вируса отмечен у 19,5% [13,8–26,4%]) детей. Его частота была сопоставима с международными показателя-

ми [22, 23]. Распределение генотипов в структуре ВГС в МО также было аналогичным ранее опубликованным данным, существенно преобладал субтип G1b, хотя G3 встречался достаточно часто [6, 7, 11]. Внепечёночные проявления в МО, как и повсеместно [23], были диагностированы редко.

При относительно лёгком течении ВГС-инфекции в педиатрической популяции необходимо отметить весомый социальный аспект проблемы. Четверть наблюдавшихся были опекаемыми/усыновлёнными или остались без попечения родителей, треть родилась от матерей с коинфекцией (ВИЧ/туберкулёз/сифилис), 15,4% имели значимую коморбидность (онкологические болезни, болезни эндокринной системы и обмена веществ, в том числе генетически обусловленные, врождённые пороки развития, врождённую цитомегаловирусную инфекцию, туберкулёз). Кроме того, ВГС-инфекция связывается со стигмой в педиатрии [4].

Поэтому вопрос адекватного выявления ВГС и раннего начала лечения приобретает не только медицинское, но и важное социальное значение. В настоящее время лечение ВГС-инфекции рекомендовано вне зависимости от активности цитолиза гепатоцитов. Однако на местном уровне рекомендации по универсальному лечению подростков с инфекцией ВГС отстают³. Только в 20 из 122 стран, поддерживающих национальную политику в отношении лечения ВГС пангенотипными схемами ПППД, уделено внимание подросткам [25]. Пангенотипные схемы ПВТ недавно были лицензированы в России [11]. По опубликованным данным, в США только 1,6% детей с подтверждённым ХГС получали лечение [25]. До недавнего времени около 30–40% европейских детей имеют доступ к лечению [4].

Охват лечением подлежащей когорты (71,2%) в МО за пятилетний период позволил вдвое снизить распространённость ВГС-инфекции среди подростков МО в сравнении с детьми другого возраста.

Сильной стороной работы является её существенное медико-социальное практическое значение для МО, поскольку она направлена на решение актуальнейших задач по обеспечению доступности медицинской помощи и достижение перспективной цели — элиминации ВГС среди детей в МО. В целом на репрезентативной выборке установлены основные характеристики инфекции ВГС у детей и подростков. Значительно улучшилось качество оказания медицинской помощи детям с ВГС.

Выводы

1. В рамках КМП МО детям с ВГС-инфекцией охват тестированием составил 93,7%, а лечением в

³ WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva; 2018. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531733>

подлежащей когорте (подростки старше 12 лет) — 71,2%, что выше опубликованных международных показателей.

2. Распространённость серопозитивности к ВГС в педиатрической популяции МО оценивается как не менее 0,113 на 1000 детей, установленной ХГС — не менее 0,059. Доминировали с убывающей частотой субтипы G1b (43,4% [33,5–53,8%]), G3a (23,2% [15,3–32,8%]) и G3a/3b (20,2% [12,8–29,5%]).

3. Заболеваемость ХГС-инфекцией на 100 тыс. детей соответствующего возраста в МО на 01.06.2022 составляет 3,3 у детей младше 3 лет; 7,0 — у детей 3–6 лет; 7,7 — у детей 7–11 лет, 4,4 — у подростков старше 12 лет.

3. Виремическая ВГС подтверждена у 90,2% [84,6–94,3%] обследованных, в том числе ХГВС-инфекция — у 53,4% [45,0–61,6%], хроническая болезнь печени, вызванная ВГС, — у 35,8% [28,1–44,1%], в подавляющем большинстве с низкой степенью активности и редкими последствиями при инфицировании доминирующими генотипами (ФП по шкале METAVIR F1 и F1–2 — у 17,2% [9,8–28,5%]). Не установлено существенных клинико-эпидемиологических отличий между естественным течением ХГС-инфекции и болезни печени.

4. Частота естественного клиренса ВГС (в момент обращения или при динамическом наблюдении) составила 19,5% [13,8–26,4%].

5. Внепечёночные проявления ВГС-инфекции диагностированы с частотой 2,9% [0,9–6,5%].

6. Предварительные данные свидетельствуют о возможности снижения распространения ХГС-инфекции за счёт высокого охвата лечением (71,2%). Несмотря на преобладание подростков в когорте инфицированных (41,7% [34,3–49,4%]), распространённость виремической ВГС в этом возрасте в 2021–2022 гг. (0,0435%) была существенно ниже, чем среди детей 3–6 или 7–11 лет (0,070–0,077% соответственно), что было обусловлено применением ПВТ.

7. Бремя педиатрической ВГС-инфекции в МО утяжелено значительной долей социально уязвимых и коморбидных пациентов.

8. Основной путь передачи ВГС — вертикальный (у 78,3% [71,4–84,2%] пациентов), предполагаемое заражение при медицинских инвазивных процедурах — у 7,4% [4,0–12,4%], при употреблении наркотических средств — у 0,6% [0,01–3,10%], при контакте в семейном очаге ВГС — у 0,6% [0,01–3,10%].

9. Новые случаи ВГС-инфекции выявлялись чаще всего при рутинном обследовании перед госпитализацией или при обследовании детей с перинатальным контактом по ВГС.

10. Резервом для оптимального выявления новых случаев ВГС-инфекции следует рассматривать

мероприятия, направленные на укрепление преемственности между медицинскими организациями и раннее лечение женщин детородного возраста. Необходимы дополнительные исследования, чтобы оценить эффективность рутинного тестирования всех социально уязвимых групп детей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Lazarus J.V., Wiktor S., Colombo M., Thursz M.; EASL International Liver Foundation. Micro-elimination — A path to global elimination of hepatitis C. *J. Hepatol.* 2017; 67(4): 665–6. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.033>.
2. Indolfi G., Bailey H., Serranti D., Giaquinto C., Thorne C.; PENTA Hep Study Group. Treatment and monitoring of children with chronic hepatitis C in the Pre-DAA era: A European survey of 38 paediatric specialists. *J. Viral. Hepat.* 2019; 26(8): 961–8. <https://doi.org/10.1111/jvh.13111>
3. Schmelzer J., Dugan E., Blach S., Coleman S., Cai Z., DePaola M., et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(4): 374–92. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30385-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30385-1)
4. Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G., El-Sayed M.H., Jonas M.M., Thorne C., et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4(6): 477–87. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30046-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30046-9)
5. Mukomolov S., Trifonova G., Levakova I., Bolsun D., Krivanogova E. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions. *Hepat. Med.* 2016; 8: 51–60. <https://doi.org/10.2147/HMER.S50172>
6. Пименов Н.Н., Комарова С.В., Карандашова И.В., Цапкова Н.Н., Волчкова Е.В., Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространённости и смертности до начала программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни.* 2018; 16(3): 37–45. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-37-45>
7. Turkova A., Volynets G.V., Crichton S., Skvortsova T.A., Panfilova V.N., Rogozina N.V., et al. Advanced liver disease in Russian children and adolescents with chronic hepatitis C. *J. Viral. Hepat.* 2019; 26(7): 881–92. <https://doi.org/10.1111/jvh.13093>
8. Mari P.C., Gulati R., Fragassi P. Adolescent hepatitis C: Prevalence, impact, and management challenges. *Adolesc. Health Med. Ther.* 2021; 12: 45–53. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S263864>
9. Epstein R.L., Wang J., Hagan L., Mayer K.H., Puro J., Linas B.P., et al. Hepatitis C virus antibody testing among 13- to 21-year-olds in a large sample of US Federally Qualified Health Centers. *JAMA.* 2019; 322(22): 2245–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16196>
10. Кравченко И.Э., Гинятуллин Р.Р., Амон Е.П., Малинникова Е.Ю. Состояние медицинской помощи больным хроническим гепатитом С в Российской Федерации. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019; 8(4): 48–57. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-14007>
11. Malik F., Chulanov V., Pimenov N., Fomicheva A., Lundin R., Levina N., et al. Treatment and monitoring of children and adolescents with hepatitis C in Russia: Results from a multi-centre survey on policy and practice. *J. Virus. Erad.* 2022; 8(1): 100063. <https://doi.org/10.1016/j.jve.2022.100063>
12. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. М.; 2021.
13. Nobili V., Monti L., Alisi A., Lo Zupone C., Pietrobattista A., Toma P. Transient elastography for assessment of fibrosis in

- paediatric liver disease. *Pediatr. Radiol.* 2011; 41(10): 1232–8. <https://doi.org/10.1007/s00247-011-2143-y>
14. Nobili V., Vizzutti F., Arena U., Abraldes J.G., Marra F., Pirotto A., et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2008; 48(2): 442–8. <https://doi.org/10.1002/hep.22376>
 15. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020; 73(5): 1170–218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
 16. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. *Терапевтический архив.* 2013; 85(4): 106–10.
 17. Рогозина Н.В., Горячева Л.Г., Шилова И.В., Луцкий А.А., Железникова Г.Ф., Лапин С.В. Течение хронического гепатита С и распространенность внепеченочных проявлений у детей. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2012; (5): 34–9.
 18. Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В., Кичатова В.С., Клушкина В.В., Исаева О.В. и др. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации. *Журнал инфектологии.* 2017; 9(2): 56–64. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64>
 19. Beech V.M., Myers L., Beech D.J. Hepatitis B and C infections among homeless adolescents. *Fam. Community Health.* 2002; 25(2): 28–36. <https://doi.org/10.1097/00003727-200207000-000057>
 20. Benova L., Mohamoud Y.A., Calvert C., Abu-Raddad L.J. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 59(6): 765–73. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu447>
 21. European Paediatric HIV/HCV Co-infection Study Group in the European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) in EuroCoord. Coinfection with HIV and hepatitis C virus in 229 children and young adults living in Europe. *AIDS.* 2017; 31(1): 127–35. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001285>
 22. Stinco M., Bartolini E., Veronese P., Rubino C., Moriondo M., Ricci S., et al. Epidemiology and natural history of childhood-acquired chronic hepatitis C: A single-center long-term prospective study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2022; 75(2): e2–7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003481>
 23. Tovo P.A., Calitri C., Scolfaro C., Gabiano C., Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(4): 1382–92. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1382>
 24. Malik F., Bailey H., Chan P., Collins I.J., Mozalevskis A., Thorne C., et al. Where are the children in national hepatitis C policies? A global review of national strategic plans and guidelines. *JHEP Rep.* 2021; 3(2): 100227. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100227>
 25. Delgado-Borrego A., Smith L., Jonas M.M., Hall C.A., Negre B., Jordan S.H., et al. Expected and actual case ascertainment and treatment rates for children infected with hepatitis C in Florida and the United States: epidemiologic evidence from statewide and nationwide surveys. *J. Pediatr.* 2012; 161(5): 915–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.002>
 26. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020; 73(5): 1170–218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
 27. WHO Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework. Technical report. *J. Hepatol.* 2017; 67(4): 665–6. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.06.033>
 28. Indolfi G., Bailey H., Serranti D., Giaquinto C., Thorne C.; PENTA Hep Study Group. Treatment and monitoring of children with chronic hepatitis C in the Pre-DAA era: A European survey of 38 paediatric specialists. *J. Viral. Hepat.* 2019; 26(8): 961–8. <https://doi.org/10.1111/jvh.13111>
 29. Schmelzer J., Dugan E., Blach S., Coleman S., Cai Z., DePaola M., et al. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(4): 374–92. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30385-1](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30385-1)
 30. Indolfi G., Easterbrook P., Dusheiko G., El-Sayed M.H., Jonas M.M., Thorne C., et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 4(6): 477–87. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30046-9](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30046-9)
 31. Mukomolov S., Trifonova G., Levakova I., Bolsun D., Krivanogova E. Hepatitis C in the Russian Federation: challenges and future directions. *Hepat. Med.* 2016; 8: 51–60. <https://doi.org/10.2147/HMER.S50172>
 32. Pimenov N.N., Komarova S.V., Karandashova I.V., Tsapkova N.N., Volchkova E.V., Chulanov V.P. Hepatitis C and its outcomes in Russia: analysis of incidence, prevalence and mortality rates before the start of the programme of infection elimination. *Infektsionnye bolezni.* 2018; 16(3): 37–45. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2018-3-37-45> (in Russian)
 33. Turkova A., Volynets G.V., Crichton S., Skvortsova T.A., Panfilova V.N., Rogozina N.V., et al. Advanced liver disease in Russian children and adolescents with chronic hepatitis C. *J. Viral. Hepat.* 2019; 26(7): 881–92. <https://doi.org/10.1111/jvh.13093>
 34. Mari P.C., Gulati R., Fragassi P. Adolescent hepatitis C: Prevalence, impact, and management challenges. *Adolesc. Health Med. Ther.* 2021; 12: 45–53. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S263864>
 35. Epstein R.L., Wang J., Hagan L., Mayer K.H., Puro J., Linas B.P., et al. Hepatitis C virus antibody testing among 13- to 21-year-olds in a large sample of US Federally Qualified Health Centers. *JAMA.* 2019; 322(22): 2245–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.16196>
 36. Kravchenko I.E., Ginyatullin R.R., Amon E.P., Malinnikova E.Yu. Status of medical care for patients with chronic hepatitis C in the Russian Federation. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie.* 2019; 8(4): 48–57. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-14007> (in Russian)
 37. Malik F., Chulanov V., Pimenov N., Fomicheva A., Lundin R., Levina N., et al. Treatment and monitoring of children and adolescents with hepatitis C in Russia: Results from a multi-centre survey on policy and practice. *J. Virus. Erad.* 2022; 8(1): 100063. <https://doi.org/10.1016/j.jve.2022.100063>
 38. Sanitary rules and norms SanPiN 3.3686—21. Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases. Moscow; 2021. (in Russian)
 39. Nobili V., Monti L., Alisi A., Lo Zupone C., Pirotto A., Toma P. Transient elastography for assessment of fibrosis in paediatric liver disease. *Pediatr. Radiol.* 2011; 41(10): 1232–8. <https://doi.org/10.1007/s00247-011-2143-y>
 40. Nobili V., Vizzutti F., Arena U., Abraldes J.G., Marra F., Pirotto A., et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2008; 48(2): 442–8. <https://doi.org/10.1002/hep.22376>
 41. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guidelines Panel: Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J. Hepatol.* 2020; 73(5): 1170–218. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>
 42. WHO Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework. Technical report.

REFERENCES

1. WHO. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis; 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>
2. Lazarus J.V., Wiktor S., Colombo M., Thursz M.; EASL International Liver Foundation. Micro-elimination — A path to glo-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Geneva; 2016. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf
18. Baykova T.A., Lopatkina T.N. A variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C: basic treatment principles. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013; 85(4): 106–10. (in Russian)
 19. Rogozina N.V., Goryacheva L.G., Shilova I.V., Lutskiy A.A., Zheleznikova G.F., Lapin S.V. The course of chronic hepatitis C and the prevalence of extrahepatic manifestations in children. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2012; (5): 34–9. (in Russian)
 20. Soboleva N.V., Karlsen A.A., Kozhanova T.V., Kichatova V.S., Klushkina V.V., Isaeva O.V., et al. The prevalence of the hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation. *Zhurnal infektologii*. 2017; 9(2): 56–64. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64> (in Russian)
 21. Beech B.M., Myers L., Beech D.J. Hepatitis B and C infections among homeless adolescents. *Fam. Community Health*. 2002; 25(2): 28–36. <https://doi.org/10.1097/00003727-200207000-000057>
 22. Benova L., Mohamoud Y.A., Calvert C., Abu-Raddad L.J. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis*. 2014; 59(6): 765–73. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu447>
 23. European Paediatric HIV/HCV Co-infection Study Group in the European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) in EuroCoord. Coinfection with HIV and hepatitis C virus in 229 children and young adults living in Europe. *AIDS*. 2017; 31(1): 127–35. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001285>
 24. Stinco M., Bartolini E., Veronese P., Rubino C., Moriondo M., Ricci S., et al. Epidemiology and natural history of childhood-acquired chronic hepatitis C: A single-center long-term prospective study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2022; 75(2): e2–7. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003481>
 25. Tovo P.A., Calitri C., Scolfaro C., Gabiano C., Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J. Gastroenterol*. 2016; 22(4): 1382–92. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i4.1382>
 26. WHO. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. Geneva; 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531733/>
 27. Malik F., Bailey H., Chan P., Collins I.J., Mozalevskis A., Thorne C., et al. Where are the children in national hepatitis C policies? A global review of national strategic plans and guidelines. *JHEP Rep*. 2021; 3(2): 100227. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100227>
 28. Delgado-Borrego A., Smith L., Jonas M.M., Hall C.A., Negré B., Jordan S.H., et al. Expected and actual case ascertainment and treatment rates for children infected with hepatitis C in Florida and the United States: epidemiologic evidence from statewide and nationwide surveys. *J. Pediatr*. 2012; 161(5): 915–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.002>

Информация об авторах

Мескина Елена Руслановна[✉] — д.м.н., зав. отд. детских инфекций отдела терапии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, meskinaelena@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>

Галкина Лидия Алексеевна — к.м.н., с.н.с. отд. детских инфекций МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0052-2867>

Целипанова Елена Евгеньевна — к.м.н., с.н.с. отд. детских инфекций МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0586-8402>

Одинаева Нурино Джумаевна — д.м.н., профессор кафедры педиатрии МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; директор Научно-исследовательского клинического института детства, Мытищи, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>

Участие авторов. Мескина Е.Р. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование текста; Галкина Л.А. — набор клинического материала, формирование групп пациентов, создание базы данных, анализ результатов, статистическая обработка данных, написание текста; Целипанова Е.Е. — набор клинического материала, статистический анализ результатов; Одинаева Н.Д. — интерпретация полученных данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 22.08.2022;
принята к публикации 26.10.2022;
опубликована 30.10.2022

Information about the authors

Elena R. Meskina[✉] — D. Sci. (Med.), Head, Children's infectious disease department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, meskinaelena@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1960-6868>

Lidiya A. Galkina — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Children's infectious disease department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0052-2867>

Tselipanova Elena Evgenyevna — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Children's infectious disease department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0586-8402>

Nuriniso D. Odinaeva — D. Sci. (Med.), Professor, Chair of pediatrics, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia; Director, Research Clinical Institute of Childhood, Mytishchi, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5214-8072>

Author contribution. Meskina E.R. — concept and design of the study, analysis and interpretation of the data obtained, text editing; Galkina L.A. — a set of clinical material, the formation of groups of patients, the creation of a database, analysis of the results, statistical data processing, writing a text; Tselipanova E.E. — a set of clinical material, statistical analysis of the results; Odinaeva N.D. — interpretation of the received data. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 22.08.2022;
accepted for publication 26.10.2022;
published 30.10.2022