

ЭЛИМИНАЦИЯ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ: СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ И ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ

Матиевская Н. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

В статье рассматриваются подходы к элиминации вирусных гепатитов В и С в мире с учетом руководящих документов, разработанных Всемирной организацией здравоохранения. Представлены современное состояние и проблемные аспекты вопросов диагностики и лечения вирусных гепатитов современными противовирусными лекарственными средствами, вакцинопрофилактики вирусного гепатита В в мире и в Республике Беларусь.

Ключевые слова: ВГС, ВГВ, диагностика, элиминация, препараты прямого противовирусного действия, вакцинопрофилактика, лечение

Для цитирования: Матиевская, Н. В. Элиминация вирусных гепатитов: современные стратегии и проблемные вопросы / Н. В. Матиевская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 6. С. 621-629. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-621-629>

Введение

К настоящему времени накопилось немало позитивных примеров борьбы за искоренение и элиминацию инфекционных заболеваний, представляющих угрозу здоровью и жизни человека. Так, 1979 г. ознаменовался искоренением натуральной оспы, в 2010 г. ликвидирована чума крупного рогатого скота. Широкое внедрение вакцинации позволило взять под контроль и существенно снизить заболеваемость полиомиелитом во всем мире. На отдельных территориях мира удалось добиться элиминации кори, врожденной ВИЧ-инфекции и других заболеваний.

Вирусные гепатиты (ВГ) представляют серьезную угрозу общественному здоровью в мире в связи с повсеместным распространением, высокой частотой хронизации и неблагоприятных исходов (цирроза печени и гепатоцеллюлярная карцинома) [1, 2].

В настоящее время отсутствуют объективные данные, позволяющие оценить реальный вклад ВГ в общие показатели смертности, в том числе от цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). По данным на январь 2017 г., лишь пять из 21 страны региона Европейского Союза/Европейской экономической зоны (ЕС/ЕЭЗ) обладали объективными данными о количестве смертей от ЦП, ГЦК и хронических заболеваний печени (ХЗП) вирусной этиологии – Франция, Литва, Румыния, Англия, Шотландия [2, 3].

Исследование российских ученых по оценке расчетного количества умерших от хронических заболеваний печени (ХЗП), включая ЦП и ГЦК в г. Москве за 2015-2017 гг., позволило установить, что показатели смертности, ассоциированной с вирусом гепатита В, составили (по годам) – 1,4; 0,5 и 1,6, соответственно, а для смертности, ассоциированной с вирусом гепатита С, – 10,4; 12,1 и 12,1 чел. на 100 тыс. населения. При этом данные по ГС-ассоциированной смертности соответствовали показателям таких стран, как Греция, Испания, Латвия, Хорватия, Литва, а по ГВ – Нидерланды, Дания, Ирландия, Великобритания, Венгрия и Финляндия [3].

Причины смерти, связанные с инфекцией ВГ А, В, С, D и E, обусловлены острой печеночной недостаточностью в исходе острых фульминантных вирусных гепатитов, а также терминальной стадией цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномой как исходами хронической инфекции вирусов гепатитов С, В и D. К 2015 г. показатели глобальной смертности, связанной с инфекцией ВГ, составили 1,4 млн случаев и сравнялись с показателями смертности от ВИЧ-инфекции и туберкулеза. При этом в структуре общей смертности от инфекции вирусами гепатитов смертность, ассоциированная с инфекцией вирусом ГВ, составила 47%, вирусом ГС – 48%. Ко-инфекция ВГ С и В с ВИЧ широко распространена в мире и оказывает негативное влияние на течение и исходы ВИЧ-инфекции [2, 4, 5]. Примерно 2,9 млн чел., живущих с ВИЧ, коинфицированы вирусом гепатита С, 2,6 млн чел. – вирусом гепатита В [6].

В связи с принятием резолюции Ассамблеи ООН по Повестке дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. была определена цель, предусматривающая конкретные меры борьбы со всеми пятью вирусами гепатитов – А, В, С, D и E, и прежде всего с вирусами гепатитов В и С, учитывая их высокую значимость для общественного здравоохранения наравне с такими инфекционными заболеваниями, как ВИЧ-инфекция, туберкулез, тропические инфекции, которым уделяется мало внимания [1-3].

Целевые показатели достижения элиминации ВГ: сокращение заболеваемости вирусными гепатитами с 6-10 млн случаев до менее 1 млн случаев к 2030 г.; сокращение смертности с 1,4 млн до менее 500 000 к 2030 г. [1-3].

Цель работы: представить обзор литературы по реализации глобальной стратегии элиминации вирусных гепатитов и связанных с ней проблемных вопросов.

Материал и методы

Выполнен обзор основных директивных документов ВОЗ и научных публикаций по проблеме диагностики, лечения и профилактики вирусных гепатитов В и С в аспекте реализации

глобального плана элиминации вирусных гепатитов к 2030 г. Представлены данные официального учета всех форм вирусных гепатитов В и С в Гродненской области Республики Беларусь.

Результаты

Предпосылками к элиминации вирусных гепатитов стало наличие 5 надежных инструментов контроля, которые доказали свою эффективность в практическом использовании:

- 1) вакцинация против гепатитов В и А;
- 2) возможность обеспечения профилактики передачи гепатита В от матери к ребенку;
- 3) обеспечение безопасности препаратов крови и инъекций;
- 4) возможность снижения передачи ВГ в группе потребителей инъекционных наркотиков (предоставление одноразовых шприцев, игл и другие меры профилактики);
- 5) наличие высокоэффективных таблетированных лекарственных препаратов для лечения гепатита С, при которых эффективность терапии достигает более 90%; возможность эффективного лечения лиц с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, хотя для большинства пациентов такое лечение необходимо проводить в течение всей жизни [2, 4].

По аналогии с ВИЧ-инфекцией были выдвинуты конкретные целевые показатели, которые должны быть достигнуты к 2030 г.: 90-80-65. Данная цель означает достижение к 2030 г. 90% случаев диагностированных вирусных гепатитов среди инфицированных лиц, 80% из которых должны получить противовирусную терапию, что позволит снизить смертность, ассоциированную с ВГ, на 65% [1, 2].

Планируется, что если при реализации цели 90-80-65 к 2020 г. удастся достигнуть снижения частоты возникновения новых случаев вирусных гепатитов на 30%, смертность, ассоцииро-

ванная с ВГ, уменьшится на 10%. Таким образом, к 2030 г. снижение частоты новых случаев вирусных гепатитов составит 90%, при этом снижение смертности достигнет целевого показателя – 65% [1, 2].

Перспективное видение реализации программы элиминации (ВОЗ) – это мир, в котором передача вирусов гепатитов прекращена, и все люди, живущие с вирусным гепатитом, имеют доступ к безопасной, приемлемой по стоимости и эффективной помощи и лечению [1].

Современные состояние и целевые показатели ВОЗ по элиминации вирусных гепатитов В и С в мире представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, наиболее «решенными» аспектами стратегий элиминации ВГС и ВГВ являются: вакцинация против гепатита В, которая уже к 2015 г. охватила 82% детей в мире, а также качественный скрининг доноров (с помощью тестов гарантированного качества) – 89% [4].

Вакцинация против ВГВ в Республике Беларусь была начата в 1993 г. За прошедший период постоянно расширялись показания к вакцинации и вовлекались разные контингенты населения (медицинские работники, доноры, контактные из семейных очагов и другие). С 1999 г. введена вакцинация новорожденных в роддоме, с 2018 г. – 4-дозовая вакцинация против ВГВ. Данные меры позволили существенно снизить заболеваемость ОВГВ среди населения (в 19,5 раза), а число впервые выявленных случаев носительства HBsAg и ХГВ – в 4,5 раза. В то же время необходимо учитывать, что число латентных формы ОВГВ превышает число манифестных форм более чем в 10,6-16,7 раза. Это позволяет делать вывод, что реальная заболеваемость ОВГВ значительно выше регистрируемой. В настоящее время эпидпроцесс по ВГВ-ин-

Таблица 1. – Целевые показатели (ВОЗ), направленные на элиминацию ВГС- и ВГВ-инфекции, к 2030 гг.

Table 1. – Targets (WHO) aimed at eliminating HCV and HBV-infections by 2030

Мероприятия	Исходное состояние на 2015 г.	Целевые показатели	
		2020 г.	2030 г.
Вакцинация против гепатита В: охват вакцинацией в детском возрасте (третьей дозой вакцинации)	82%	90%	90%
Профилактика передачи ВГВ от матери к ребенку (охват новорожденных вакцинацией против гепатита В или иные формы предупреждения передачи инфекции от матери ребенку)	38%	50%	90%
Безопасность препаратов крови (качественный скрининг доноров с помощью тестов гарантированного качества)	89%	95%	100%
Безопасность инъекций (допустимая доля опасных инъекций)	5%	0%	0%
Снижение передачи ВГ среди ПИН (распределение одноразовых шприцев и игл в год на каждого ПИН)	27	200	300
% диагностированных случаев ВГВ-инфекции	9%	30%	90%
% диагностированных случаев ВГС-инфекции	20%	30%	90%
Доля пролеченных случаев ВГВ-инфекции (среди диагностированных)	8%	-	80%
Доля пролеченных случаев ВГС-инфекции (среди диагностированных)	7%	-	80%

фекции определяется хроническими и скрыто протекающими формами, имеющими высокую медицинскую и социальную значимость. Отмечается изменение возрастного состава в сторону превалирования взрослого работоспособного, не вакцинированного населения. В настоящее время проводится работа по дальнейшему расширению показаний для вакцинации против ВГВ уязвимых групп населения [6, 7].

Важный аспект реализации стратегии элиминации – это оценка эффективности вакцинации против гепатита В. Показано, что у значительно числа вакцинированных лиц в сыворотке крови отсутствует защитный титр антител к поверхностному антигену ВГВ [8]. Это обосновывает необходимость постоянного вирусологического мониторинга ВГ, циркулирующего на территории страны, совершенствование стратегии вакцинации и контроля ее эффективности.

В настоящее время в Республике Беларусь созданы все необходимые условия для обеспечения профилактики передачи ВГВ от матери к ребенку во время беременности и родов. Все беременные женщины подлежат обследованию на гепатиты В и С. При наличии у беременной ВГВ-инфекции проводится комплекс современных профилактических мероприятий, включая назначение противовирусных препаратов матери во время беременности, ребенку при рождении вводится специфический иммуноглобулин против гепатита В, уже в роддоме начинается 4-дозовая вакцинация против ВГВ [9]. Тем не менее, в Республике Беларусь продолжают регистрироваться случаи заболеваемости врожденным гепатитом В, что указывает на актуальность данной проблемы для нашей страны [10].

Один из наиболее значимых вопросов элиминации гепатитов – достижение диагностики ВГ у 90% инфицированных. По состоянию на 2015 г. расчетное число людей, живущих с хронической ВГВ-инфекцией, составляло 257 млн, ВГС – 71 млн. При этом наибольшее количество лиц с ВГВ-инфекцией проживает в Африканском и Западно-тихоокеанском регионах ВОЗ. Эпидемия, вызванная ВГС, поразила все регионы мира, однако наиболее высокое распространение ВГС имеет место в Восточно-европейском и Средиземноморском регионах ВОЗ. По состоянию на 2015 г. менее 5% лиц, живущих в мире с хроническим вирусным гепатитом С или В, знали о своем статусе: 9% среди HBV-инфицированных лиц, что составляет 22 млн человек, и 20% HCV-инфицированных лиц – 14 млн человек. Доля недиагностированных случаев ВГВ-инфекции составляет от 40 до 85%, ВГС-инфекции – от 20 до 91% в разных регионах мира [4, 11].

ВОЗ критично оценила ситуацию по информированности населения о гепатитах, наличии надежных средств диагностики, приемлемых с точки зрения условий предполагаемого использования. В целом по состоянию на 2015 г. лабораторный потенциал для диагностики вирусных гепатитов признан низким и недостаточным для достижения поставленных целей элиминации ВГ [1, 2, 4, 11].

По данным на 2016 г., в регионе Европейского союза/Европейской экономической зоны (EU/EEA) расчетное число лиц с хронической ВГВ-инфекцией составляет 4,7 млн людей, с хронической ВГС-инфекцией – 3,9 млн, при этом значительная доля из них к настоящему времени остается недиагностированной. В настоящее время четко идентифицированы группы пациентов, среди которых имеет место высокий риск инфекции ВГ и ВИЧ. К таковым относят: мужчин, имеющих секс с мужчинами, трансгендеров, работников коммерческого секса, инъекционных наркопотребителей, лиц, изолированных в местах лишения свободы, мигрантов, бездомных, беременных женщин, пациентов на гемодиализе, пациентов, получающих препараты крови, лиц после трансплантации органов и хирургических вмешательств, половых партнеров или лиц, совместно выполнявших инъекции наркопрепаратов, при диагностике у партнера ВГ или ВИЧ, членов семей пациентов с ВГВ-инфекцией [4].

В настоящее время для диагностики ВГВ и ВГС-инфекции, как правило, тестами первой линии (скрининговыми) являются серологические тесты, выполняемые в лабораториях, позволяющие определить антитела к ВГС и антигены ВГВ (HBsAg, HCV core антиген). Данные тесты имеют высокую диагностическую информативность, относительно низкую стоимость по сравнению с ПЦР-диагностикой. В последнее время получили распространение так называемые быстрые иммунологические одноразовые тесты (Rapid diagnostic test) – экспресс-тесты, которые позволяют в течение 30 минут определить наличие антител или антигенов ВГ. При экспресс-диагностике ВГ используется сыворотка или плазма крови, цельная кровь из пальца или ротовая жидкость. Поскольку одноразовые тесты просты в использовании и относительно дешевы, они могут применяться в ситуациях, при которых доступ к лабораторной диагностике ограничен. Недостатком экспресс-тестирования на ВГ является относительная низкая чувствительность и специфичность тестов, субъективизм при интерпретации результатов. В качестве подтверждающих тестов для диагностики вирусных гепатитов, как правило, используются качественные и количественные молекулярно-генетические тесты, с применением ПЦР для выявления нуклеиновых кислот (РНК ВГС и ДНК ВГВ). Преимущество молекулярно-генетических тестов заключается в их высокой диагностической точности. Однако необходимо отметить высокую стоимость лабораторно выполняемых методов ПЦР-диагностики, необходимость наличия квалифицированного персонала. В связи с этим доступной альтернативой таким исследованиям стали разработанные к настоящему времени портативные тесты для определения РНК ВГС (с низким пределом детекции – менее 1000 МЕ/мл) или сердцевинного антигена ВГС, позволяющего выполнять исследование непосредственно в месте приема пациента (point-of-care tests). Данные тесты в перспективе смогут заменить скрининговые серологические тесты на ВГ [4].

Официальный учет ВГС-инфекции в Республике Беларусь проводится по трем категориям: острый гепатит С (ГС), хронический ГС, «носительство анти-ВГС». В группу острого и хронического ГС относят пациентов с репликативной стадией ВГС-инфекции (РНК ВГС+), в то время как в группе «носительство анти-ВГС» должны находиться пациенты с наличием антител к вирусу ГС при отсутствии репликативной стадии ГС, подтвержденной отрицательным результатом на РНК ВГС [12].

Определение анти-ВГС проводится при помощи широко распространенного твердофазного иммуноферментного анализа, результат которого представлен антителами общего класса – anti-HCV total, которые содержат иммуноглобулины классов М и G. В связи с этим необходимо подтверждение ВГС-инфекции прямыми тестами. В настоящее время в Беларуси в качестве подтверждающего теста повсеместно используется определение РНК ВГС методом ПЦР. Однако диагностика методом ПЦР у анти-ВГС позитивных лиц не всегда возможна в связи с отсутствием ПЦР-лабораторий на уровне многих районных центров, отказом части пациентов от данного исследования в связи с высокой стоимостью анализов. В связи с этим "накапливается" достаточно обширная группа «носителей анти-ВГС» – лиц, у которых не выполнено определение РНК ВГС [12].

Заболеваемость всеми формами вирусных гепатитов В и С в Гродненской области Республики Беларусь за 2014-2018 гг. на 100 тыс. населения представлена в таблице 2.

Как отражено в таблице 2, активность эпидемического процесса парентеральных вирусных гепатитов поддерживается преимущественно регистрацией высоких уровней заболеваемости хроническими формами ВГ при значительном снижении регистрации острых форм. Вакцинация в рамках Национального календаря профилактических прививок новорожденных и отдельных контингентов риска позволила за последние 20 лет снизить уровень заболеваемости острым гепатитом В более чем в 15 раз (с 6,2 до 0,4 на 100 тыс. населения). В 2018 г. в Гродненской области было вакцинировано против гепатита В 9326 человек. Общее количество вакцинирован-

ного населения с начала иммунизации составляет более 275 тысяч человек. В 2018 г. зарегистрированы 54 случая хронического гепатита В, 43 случая носительства HBsAg, 4 случая острого гепатита В.

Динамика заболеваемости ОГС в Гродненской области характеризуется умеренной тенденцией к росту. В 2018 г. зарегистрировано 8 случаев острого гепатита С, 237 случаев хронического ГС, 168 случаев носительства анти-ВГС. Очевидно, что в группу носителей анти-ВГС могут необоснованно попадать пациенты с репликативной стадией ВГС-инфекции. Такое положение дел приводит к несвоевременной диагностике и лечению ГС, прогрессированию заболевания, формированию неблагоприятных исходов (цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома) у данных пациентов [12].

В целом в Гродненской области (по данным на сентябрь 2019 г.) на диспансерном учете состояли 1329 пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, 551 – с носительством HBs-антигена, 4361 с хронической ВГС-инфекцией и 1215 – с «носительством» anti-HCV.

В настоящее время разработаны эффективные противовирусные препараты против вирусного гепатита В и С, которые могут обеспечить существенное снижение заболеваемости и смертности, в том числе среди лиц, коинфицированных ВИЧ. Стратегия элиминации ВГ предусматривает, что к 2020 г. лечением глобально должны быть обеспечены 5 млн человек с хроническим гепатитом В и 3 млн – с хроническим гепатитом С. К 2030 г. лечением хронического вирусного гепатита В и С должны быть охвачены 80% лиц, имеющих соответствующие показания [1, 2, 4].

По состоянию на 2015 г. из расчетного количества 257 млн человек, инфицированных ВГВ, лишь 9% (22 млн) знали о своем диагнозе. Доступ к противовирусному лечению среди диагностированных случаев был только у 8% (1,7 million) пациентов с ВГВ-инфекцией. В 2015 г. были изданы рекомендации ВОЗ [4] по лечению ВГВ аналогами нуклеозидов с высоким барьером к формированию мутаций резистентности (тенофовир, энтекавир). К сожалению, противовирусная терапия ВГВ-инфекции в настоящее время не позволяет радикально излечить от ВГВ.

Таблица 2. – Заболеваемость всеми формами вирусных гепатитов С и В в Гродненской области в 2014-2018 гг. на 100 тыс. населения

Table 2. – The incidence of all forms of viral hepatitis C and B in the Grodno region in 2014-2018 per 100 thousand population

Форма регистрации гепатита	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
ОГС	1,0	0,8	0,3	0,3	0,8
ХГС	9,1	16,1	15,8	16,3	22,8
Носитель анти-ВГС	29,9	34,5	23,6	30,7	16,1
ОГВ	0,3	0,8	0,3	0,5	0,4
ХГВ	1,2	4,8	4,8	4,1	5,2
Носитель HBsAg	7,8	9,6	6,8	7,5	4,1

Эффективность лечения оценивается по достижению вирусологической супрессии, часто требуется пожизненный прием данных препаратов и высокая приверженность к лечению со стороны пациента [4, 9].

В отличие от ВГВ, к настоящему времени разработаны высокоэффективные противовирусные препараты для лечения ВГС. Эти препараты напрямую ингибируют цикл репликации вируса ГС, в связи с чем получили название препаратов прямого противовирусного действия (ПППД). Первый препарат из этой группы – софосбувир – зарегистрирован в США в 2013 г. ПППД представлены таблетированными формами, используются в комбинациях из нескольких лекарственных средств. Важна доступность ПППД по стоимости для населения. По оценке ВОЗ, на 2015 г. доступ к ПППД среди ВГС-инфицированных пациентов был недостаточным. Так, среди расчетного количества 71 млн человек, живущих в мире с ВГС, знали о своем диагнозе 20% (14 млн.). При этом наиболее высокий показатель диагностированной ВГС-инфекции (36%) отмечен в Американском регионе, наиболее низкий (6%) – в Африканском регионе. Лишь 7% (1,1 млн) пациентов среди диагностированных случаев ВГС-инфекции начали противовирусную терапию в 2015 г. Наиболее высокий процент взятых на терапию в 2015 г. отмечен в Средиземноморском регионе (12%), преимущественно за счет реализации плана элиминации ГС в Египте. Среди начавших противовирусную терапию ВГС в 2015 г. лишь 50% пациентов получали схемы ПППД. В 2016 г. по оценке ВОЗ около 1 млн человек в мире получили противовирусную терапию ВГС-инфекции ПППД. По кумулятивным данным, в мире к 2015 г. противовирусную терапию ВГС-инфекции получили 5,4 млн человек. При этом большинство пациентов, пролеченных до 2015 г., получали интерферон-содержащие схемы терапии. Предполагается, что среди пациентов, завершивших противовирусную терапию ВГС-инфекции в 2015 г., частота устойчиво вирусологического ответа (УВО) составила 80% (843 000 пациентов). При этом доля достигших УВО была наиболее высокой в Американском регионе (88%) и наиболее низкой (63%) в Тихоокеанском регионе мира. Различия в частоте УВО по регионам мира связаны с различием в возможности использования ПППД в тот период [4, 11].

В Республике Беларусь начата противовирусная терапия ПППД ВГС-инфекции за счет средств республиканского бюджета. К настоящему времени Министерством здравоохранения Республики Беларусь утвержден приказ, в котором регламентируются современные подходы к диагностике и лечению хронических вирусных гепатитов В и С с учетом всех достижений мировой науки и целей элиминации вирусных гепатитов [9].

В 2017 г. Беларусь наравне с Малайзией, Таиландом и Украиной вошла в географическое покрытие добровольных лицензий на препараты для лечения ВИЧ-инфекции и вирусного гепа-

тита С, что позволяет стране получать доступ к произведенным в рамках лицензионных соглашений дженериков по сниженным ценам [13].

По Гродненской области из средств республиканского бюджета ПППД в 2017 г. были пролечены 68 пациентов, УВО достигнут у 95,6%; в 2018 г. – 226 пациентов, УВО составил 92,5%; в 2019 г. лечение получили 757 пациентов, УВО – 95,1%. В настоящее время наиболее широко применяется пангенотипная схема лечения препаратами софосбувир и даклатосвир. Отмечена хорошая переносимость схем лечения и высокая частота УВО.

К настоящему времени опубликован ряд работ белорусских авторов, где представлена оценка эффективности применения ПППД в условиях реальной клинической практики в Республике Беларусь, которые демонстрируют высокую эффективность ПППД. Частота достижения УВО у пациентов в Беларуси сравнима с данными зарубежных исследователей и составляет в среднем 92-96%. При этом отмечается хорошая переносимость лечения [14-21].

Особую группу составляют пациенты с хронической почечной недостаточностью (4 и 5 стадии – СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²), инфицированные вирусом гепатита С. Таким пациентам схемы, содержащие софосбувир, не показаны в связи с экскрецией данного препарата преимущественно почками и риском нефротоксичности. В настоящее время не существует обоснованных рекомендаций по дозе софосбувира для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) или с терминальной стадией почечной недостаточности [9, 22, 23]. Для таких пациентов рекомендуются ПППД с выведением через гепатобилиарную систему (с желчью), или через кишечник (с калом). К таким препаратам относятся даклатосвир, асунапревир, паритапревир/ритонавир/омбитасвир, дасабувир, элбасвир/гразопревир, глекапревир/пибрентасвир [9]. В зависимости от генотипа вируса ГС назначаются разные схемы терапии. Так, для пациентов с ХПН, инфицированных генотипом 1b ВГС с выраженным снижением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²), а также пациентам с терминальной стадией хронической болезни почек, находящимся на гемодиализе, назначают паритапревир/ритонавир/омбитасвир в сочетании с дасабувиром в течение 12 недель [9, 22, 23]. Глекапревир/пибрентасвир является комбинированным пангенотипным препаратом, который выводится из организма преимущественно с желчью (более 92%). Безопасность препарата глекапревира/пибрентасвира у пациентов с хронической болезнью почек (стадии 4 или 5, включая пациентов на диализе) и хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С генотипов 1, 2, 3, 4, 5 или 6 с компенсированной печеночной недостаточностью (с циррозом печени или без такового) была оценена на 104 пациентах. Наиболее частые нежелательные реакции у пациентов с тяжелым нарушением функции почек – кожный зуд (17%) и утомляемость (12%), при этом показана высокая эффек-

тивность в достижении УВО [24].

С учетом планируемого роста числа пациентов с установленным диагнозом ВГС ВОЗ рекомендует упрощать подходы к диагностике и лечению ВГ. Так, ключевыми аспектами таких подходов для мониторинга ГС признаны следующие:

1. Внедрение упрощенных алгоритмов диагностики и лечения, адаптированных для первичного звена оказания медицинской помощи, что позволит значительно облегчить масштабирование программ элиминации.

2. Лечить всех пациентов с подтвержденным гепатитом С (кроме беременных и детей до 12 лет).

3. Для лечения детей младше 12 лет с хронической ВГС-инфекцией ВОЗ рекомендует: откладывать лечение до достижения возраста 12 лет и полностью отказаться от назначения интерферона. Планируется, что первые пангенотипные схемы ПППД для детей младше 12 лет должны появиться к 2020 г.

4. Масштабное внедрение пангенотипных схем может позволить назначать терапию без генотипирования вируса, поскольку в ряде случаев определение генотипа является барьером к назначению противовирусной терапии.

5. Для условий с ограниченными ресурсами ВОЗ рекомендует определять степень прогрессирования фиброза печени с использованием неинвазивных тестов, например, таких как индекс отношения уровня аспаратаминотрансферазы к числу тромбоцитов (APRI) или тест FIB-4. С помощью данных тестов можно определить еще до начала лечения, имеется ли у пациента цирроз печени.

6. Равенство в доступе к лечению на основе ПППД рассматривается как ключевой руководящий принцип элиминации гепатитов [11].

В основе внедрения клинических рекомендаций «лечить всех» и использования пангенотипных комбинаций ПППД лежат следующие принципы предоставления услуг, выдвинутых ВОЗ: всестороннее национальное планирование работы по элиминации ВГС-инфекции; простые и

стандартизированные алгоритмы по всем этапам оказания помощи; интеграция тестирования, помощи и лечения гепатита с другими услугами; укрепление связей между услугами тестирования и оказания помощи, лечения и профилактики; децентрализация услуг путем перераспределения функций персонала; вовлечение местного сообщества и взаимная поддержка для охвата уязвимых или незащищенных групп населения; эффективные механизмы закупок и снабжения препаратами и диагностическими средствами; информационные системы для мониторинга качества и каскадной последовательности услуг [11].

К категории уязвимых (незащищенных) пациентов ВОЗ относит ряд групп населения (лиц, употребляющих инъекционные наркотики; содержащихся в местах лишения свободы или в иных закрытых учреждениях; мужчин, практикующих секс с мужчинами; секс-работников). Для достижения целей элиминации ГС рекомендуется разрабатывать и практиковать подходы к диагностике и лечению ВГ в данных группах населения с позиций общественного здравоохранения с учетом национальных особенностей каждой страны. Это связано с тем, что данные группы населения являются ключевыми резервуарами парентеральных вирусных гепатитов, так как среди них отмечается высокая заболеваемость ХВГ, значительная распространенность инфекции ВГ, высокая частота реинфекции ВГС после успешного лечения ПППД, а также имеет место стигма, дискриминация, криминализация и уязвимость [11, 25]

Заключение

Хронические вирусные гепатиты В и С – значимая проблема для здравоохранения Республики Беларусь. Необходима разработка комплексного национального плана элиминации ВГ с учетом передовых достижений мировой науки и имеющегося в Республике Беларусь опыта в диагностике, лечении и профилактике вирусных гепатитов.

Литература

1. Global Hepatitis Report, 2017 [Electronic resource] / World Health Organization. – Geneva : WHO, 2017. – 83 p. – Mode of access: <http://www.who.int/hepatitis/publications/globalhepatitis-report2017/en>.
2. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016-2021 / World Health Organization [Electronic resource]. – Geneva : WHO, 2016. – 56 p. – Mode of access: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-NHIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1>.
3. Бремя смертности от вирусных гепатитов В и С: методология оценки и показатели в Москве в 2015-2017 гг. / Н. Д. Ющук [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 8-14.
4. Hepatitis B and C testing activities, needs, and priorities in the EU/EEA [Electronic resource] : ECDC technical report / European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). – Stockholm : ECDC, 2017. – 27 p. – Mode of

- access: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HepatitisBC-testing-in-EU-May2017.pdf>.
5. Матиевская, Н. В. Ко-инфекция ВИЧ/ВГС: этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение : монография / Н. В. Матиевская. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – 352 с.
 6. Влияние вакцинации на эпидемический процесс вирусного гепатита В в Республике Беларусь / В. С. Высоцкая [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 26-33. – <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-1-26-33>.
 7. Ретроспективный анализ заболеваемости вирусным гепатитом В населения Российской Федерации с 2013 по 2017 г. в аспекте вакцинопрофилактики / Л. М. Хантмирова [и др.] // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18, № 4. – С. 225–235. – <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-225-235>.
 8. Вопросы оптимизации вакцинопрофилактики HBV-инфекции среди детей и взрослых / Е. Н. Кроткова [и др.]

- др.] // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 64-69.
9. Клинический протокол “Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С” : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 19 марта 2019 г., № 19 [Электронный ресурс] // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – 2019. – № 8/34091. – Режим доступа: http://pravo.by/upload/docs/op/W21934091p_1557781200.pdf.
 10. Клинические, инструментальные и морфологические показатели хронического гепатита В у детей / Я. И. Зинович [и др.] // Актуальные вопросы гепатологии: экспериментальная гепатология, терапевтическая гепатология, хирургическая гепатология : материалы XI Международного симпозиума гепатологов Беларуси, Гродно, 2 октября 2015 г. / под редакцией В. М. Цыркунова. – Гродно : ГРГМУ, 2015. – С. 43-46.
 11. Руководство по оказанию помощи и лечению при хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. – Женева : ВОЗ, 2018. – 100 с. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0006/393711/9789289053891-rus.pdf.
 12. Информативность иммуноферментного анализа в диагностике ВГС-инфекции / Н. В. Матиевская [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3 (55). – С. 79-81.
 13. Компания «Гилеад» включила Беларусь и Украину в лицензии в сфере ВИЧ и гепатита С [Электронный ресурс] // IPCru. International Treatment Preparedness Coalition. Eastern Europe and Central Asia : [сайт]. – Режим доступа: <https://itpcru.org/2017/08/24/kompaniya-gilead-vklyuchila-belarus-i-ukrainu-v-litsenzii-v-sfere-vich-i-gepatita-s>.
 14. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С/В. Р. Жаворонок [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 2. – С. 6-14.
 15. Данилов, Д. Е. Сравнение результатов лечения ламивудином и тенофовиrom у пациентов с хроническим гепатитом В и циррозом печени в исходе хронического гепатита В / Д. Е. Данилов // Рецепт. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 51-63.
 16. Литвинчук, Д. В. Анализ результатов лечения пациентов с хронической ВГС-инфекцией пролонгированными схемами софосбувир/ледипасвир и софосбувир+даклатасви / Д. В. Литвинчук, И. А. Карпов, Д. Е. Данилов // Клиническая инфектология и паразитология. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 364-372.
 17. Эффективность лечения хронического гепатита С лекарственными средствами прямого действия / Д. Е. Данилов [и др.] // Здравоохранение. – 2018. – № 10. – С. 52-55.
 18. Данилов Д. Лечение хронического гепатита С противовирусными схемами софосбувир/ледипасвир и софосбувир+даклатасвир / Д. Е. Данилов // Клиническая инфектология и паразитология. – 2018. – № 4. – С. 489-497.
 19. Результаты использования софосбувира в комбинации с ледипасвиром или даклатасвиром для лечения хронического гепатита С в Республике Беларусь / С. В. Жаворонок [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 77-83.
 20. Кроткова, Е. Н. Эффективность терапии пациентов с хроническим гепатитом С лекарственными препаратами прямого противовирусного действия белорусского производства / Е. Н. Кроткова, С. А. Черняк, В. В. Гончаров // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – Т. 2, № 2. – С. 207-210.
 21. Masiyeuskaya, N. V. Efficacy of Sofosbuvir-containing regimens in patients with chronic hepatitis C / N. V. Masiyeuskaya, A. E. Skazka, M. I. Bohutsky // 4th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV [Electronic resource] : Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases, Prague, Czech Republic, 11-12 oct. 2018. – Prague, 2018. – P. 45. – Mode of access: http://regist2.virology-education.com/abstract-book/2018/abstractbook_4CEE.pdf.
 22. Kim S. M., Song H. Hepatitis C virus infection in chronic kidney disease: paradigm shift in management / S. M. Kim, H. Song // Korean Journal of Internal Medicine. – 2018. – Vol. 33 (4). – P. 670-678. – doi: 10.3904/kjim.2018.202.
 23. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 / European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 69, iss 2. – P. 461-511. – doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026.
 24. Инструкция по применению Мавирет таблетки 100мг+40мг [Электронный ресурс] // AptekaMos.ru : [сайт]. – Режим доступа: <https://aptekaMos.ru/tovary/lekarstva/glekaprevir-pibrentasvir-14259/maviret-tabletki-100mg-40mg-90513/instrukciya>.
 25. Identifying pre-existing NS3 and NS5A resistance-associated variants and transmission chains in the Polish HIV/HCV genotype 1 epidemic: impact on prevention and treatment / M. Parczewski [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2018. – Vol. 77 (5). – P. 1. – doi: 10.1097/QAI.0000000000001628.

References

1. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017 [Internet]. Geneva: WHO; 2017. 83 p. Available from: <http://www.who.int/hepatitis/publications/globalhepatitis-report2017/en>.
2. World Health Organization. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016-2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2016. 56 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1>.
3. Yushchuk ND, Zayratyants OV, Znoyko OO, Khripun AI, Dudina KR, Gudkova SB, Klimova EA, Krasnenkova SF, Zhuravleva AV, Orekhov OO, Bely PA. Bremja smertnosti ot virusnyh gepatitov B i C: metodologiya ocenki i pokazately v Moskve v 2015-2017 gg. [The burden of death from viral hepatitis B and C: assessment methodology and indicators in Moscow in 2015-2017]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious diseases: News, Opinions, Training]. 2018;7(4):8-14. (Russian).
4. European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC). Hepatitis B and C testing activities, needs, and priorities in the EU/EEA: ECDC technical report [Internet]. Stockholm: ECDC; 2017. 27 p. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/HepatitisBC-testing-in-EU-May2017.pdf>.
5. Masiyeuskaya NV. Ko-infekcija VICH/VGS: jetiologija, jepidemiologija, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie. Grodno: GrGMU; 2013. 352 p. (Russian).
6. Vysotskaya VS, Volchenko AN, Kolomiets ND, Romanova ON, Glinskaya I. Vlijanie vakcinacii na jepidemiceskij process virusnogo gepatita B v Respublike Belarus. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika* [Epidemiologia i vakcinoprofilaktika]. 2019;18(1):26-33. <https://doi:10.31631/2073-3046-2019-18-1-26-33>. (Russian).

7. Khantimirova LM, Kozlova TYu, Postnova EL, Shevtsov VA, Rukavishnikov AV. Retrospektivnyj analiz zaboljevaemosti virusnym gepatitom B naselenija Rossijskoj Federacii s 2013 po 2017 g. v aspekte vakcinoprofilaktiki [Retrospective Analysis of Viral Hepatitis B Incidence in Russia from 2013 to 2017 in the Context of Preventive Vaccination]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie* [BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment]. 2018;18(4):225-235. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-225-235>. (Russian).
8. Krotkova EN, Tsyrukunov VM, Starchenko PV, Kuzmich IA. Voprosy optimizacii vakcinoprofilaktiki HBV-infekcii sredi detej i vzroslyh [Optimization of vaccine prophylaxis for hbv-infection among children and adults]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2017;1(1):64-69. (Russian).
9. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Klinicheskij protokol „Diagnostika i lechenie pacientov (vzrosloe naselenie) s hronicheskimi virusnymi gepatitami B i C”. Postanovlenie Ministerstva zdavoohranenija Respubliki Belarus № 19 (19 March, 2019) [Internet]. *Nacionalnyj reestr pravovyh aktov Respubliki Belarus* [National Register of Legal Acts of the Republic of Belarus]. 2019;8/34091. Available from: http://pravo.by/upload/docs/op/W21934091p_1557781200.pdf. (Russian).
10. Zinovich JaI, Oskirko AN, Aslamova SI, Truhanovich SM, Kljuchareva AA. Klinicheskie, instrumentalnye i morfolozicheskie pokazateli hronicheskogo gepatita B u detej. In: Tsyrukunov VM, ed. *Aktualnye voprosy gepatologii: jeksperimentanaja gepatologija, terapevticheskaja gepatologija, hirurgicheskaja gepatologija* [Current issues of hepatology: experimental hepatology, therapeutic hepatology, surgical hepatology. Materials of the XI International Symposium of Belarusian Hepatologists; 2015 Oct 2; Grodno]. Grodno: GrSMU; 2015. p. 43-46. (Russian).
11. World Health Organization. Regional Office for Europe. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection (2018) [Internet]. Geneva: WHO; 2018. 100 p. Available from: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0006/393711/9789289053891-rus.pdf.
12. Matsiyuskaya NV, Pashkovets AV, Stasyukevich AK, Malyishko NG. Informativnost immunofermentnogo analiza v diagnostike VGS-infekcii [Descriptiveness of enzyme-linked immunoabsorbent assay in diagnosis of HCV-infection]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2016;3(55):79-81. (Russian).
13. Kompanija „Gilead” vkljuchila Belarus i Ukrainu v licenzii v sfere VICH i gepatita C [Internet]. IPCru. International Treatment Preparedness Coalition. Eastern Europe and Central Asia. Available from: <https://itp-cru.org/2017/08/24/kompaniya-gilead-vklyuchila-belarus-i-ukrainu-v-litsenzii-v-sfere-vich-i-gepatita-s>. (Russian).
14. Zhavoronok SV, Gutmane VR, Znovetz TV, Yurkevich IV, Karpov IA, Mitsura VM, Voropaev EV, Soldatenko OV, Baryash TM, Anisko LA, Rogacheva TA, Sivachenko LV, Zhmurovskaya LS, Velgin SO, Yurovsky NN. Protivovirusnaja terapija hronicheskogo virusnogo gepatita C [Antiviral therapy of chronic viral hepatitis C]. *Immunopatologija, allergologija, infektologija* [Immunopathology, Allergology, Infectology]. 2017;2:6-14. (Russian).
15. Danilau D. Sravnenie rezultatov lechenija lamivudinom i tenofovirom u pacientov s hronicheskim gepatitom v i cirrozom pecheni v ishode hronicheskogo gepatita B [Comparison of the Treatment Results for Chronic Hepatitis B and Hepatitis B Virus-Associated Liver Cirrhosis with Lamivudine and Tenofovir]. *Recept* [Recipe]. 2019;22(1):51-63. (Russian).
16. Litvinchuk D, Karpov I, Danilau D. Analiz rezultatov lechenija pacientov s hronicheskaj VGS-infekciej prolongirovannymi shemami sofosbuvir/ledipasvir i sofosbuvir+daklatasvi [Analysis of the Treatment Results for Chronic HCV Infection with Prolonged Antiviral Schemes Sofosbuvir/Ledipasvir and Sofosbuvir+Daclatasvir]. *Klinicheskaja infektologija i parazitologija* [Clinical infectology and parasitology]. 2019;8(3):364-372. (Russian).
17. Danilov DE, Litvinchuk DV, Vinogradova DA, Matveyenko AV, Karpov IA. Jeffektivnost lechenija hronicheskogo gepatita C lekarstvennymi sredstvami prjamogo [Efficacy of chronic hepatitis C therapy with direct-acting medicinal agents]. *Zdravoohranenie* [Health Care]. 2018;10:52-55. (Russian).
18. Danilau D. Lechenie hronicheskogo gepatita s protivovirusnymi shemami sofosbuvir/ledipasvir i sofosbuvir+daklatasvir [Treatment of chronic hepatitis C with sofosbuvir/ledipasvir and sofosbuvir+daclatasvir antiviral regimens]. *Klinicheskaja infektologija i parazitologija* [Clinical infectology and parasitology]. 2018;4:489-497. (Russian).
19. Zhavoronok SV, Gutmane VR, Baryash TM, Soldatenko OV, Znovets TV, Mitsura VM, Voropaev EV, Gasich EL, Yagovdik-Telezhnaja EN, Sivachenko LV, Anisko LA, Zhmurovskaja LS, Krapivina SV, Yurovskij NN, Yurkevich IV, Karpov IA. Rezultaty ispolzovanija sofosbuvira v kombinacii s ledipasvirom ili daklatasvirom dlja lechenija hronicheskogo gepatita C v Respublike Belarus [Results of the use of sofosbuvir in combination with ledipasvir or daclatasvir for chronic hepatitis C treatment in the Republic of Belarus]. *Zhurnal infektologii* [Journal Infectology]. 2018;10(3):77-83. (Russian).
20. Krotkova EN, Chernyak SA, Goncharov VV. Eeffektivnost terapii pacientov s hronicheskim gepatitom C lekarstvennymi preparatami prjamogo protivovirusnogo dejstvija belorusskogo proizvodstva [Efficiency of therapy of patients with chronic hepatitis C with Belarusian-made direct anti-viral drugs]. *Gepatologija i gastrojenterologija* [Hepatology and Gastroenterology]. 2018;2(2):207-210. (Russian).
21. Matsiyuskaya NV, Skazka AE, Bohutsky MI. Efficacy of Sofosbuvir-containing regimens in patients with chronic hepatitis C. In: *4th Central and Eastern European Meeting on Viral Hepatitis and HIV* [Internet]. Reviews in Antiviral Therapy & Infectious Diseases; 2018 Oct 11-12; Prague, Czech Republic. Prague, 2018; p. 45. Available from: http://regist2.virology-education.com/abstractbook/2018/abstractbook_4CEE.pdf. (Russian).
22. Kim SM, Song H. Hepatitis C virus infection in chronic kidney disease: paradigm shift in management. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2018;33(4):670-678. doi: 10.3904/kjim.2018.202.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 [Internet]. *Journal of Hepatology*. 2018;69(2):1-51. Available from: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf>. doi: [org/10.1016/j.jhep.2018.03.026](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026).

24. Instrukcija po primeneniju Maviret tabletki 100mg+40mg [Internet]. Available from: <https://apteka.mos.ru/tovary/lekarstva/glekaprevir-pibrentasvir-14259/maviret-tabletki-100mg-40mg-90513/instrukciya>. (Russian).
25. Parczewski M, Cielniak I, Kordek J, Cuypers L. Identifying pre-existing NS3 and NS5A resistance-associated variants and transmission chains in the Polish HIV/HCV genotype 1 epidemic: impact on prevention and treatment. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2018;77(5):1. doi: 10.1097/QAI.0000000000001628.

ELIMINATION OF VIRAL HEPATITIS: CURRENT STRATEGIES AND ISSUES

Matsiyeuskaya N. V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The article considers modern approaches to the elimination of viral hepatitis B and C in the world, taking into account the guidelines developed by the World Health Organization. The current state and problematic aspects of the diagnosis and treatment of viral hepatitis with modern antiviral drugs as well as vaccine prophylaxis of viral hepatitis B in the world and the Republic of Belarus are presented.

Keywords: HCV, HBV, diagnosis, elimination, direct antiviral drugs, vaccine prophylaxis, treatment.

For citation: Matsiyeuskaya NV. Elimination of viral hepatitis: current strategies and issues. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(6):621-629. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-621-629>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

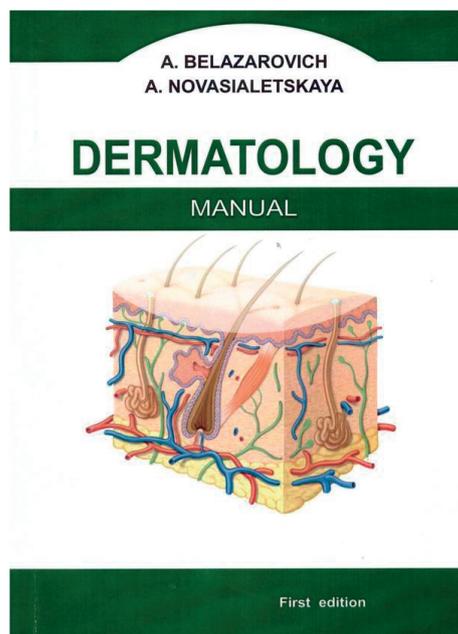
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Матиевская Наталья Васильевна / Matsiyeuskaya Natalia, e-mail: natamati@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8492-6377

Поступила / Received: 15.10.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.11.2019



Белазарович, А. А.

Дерматология : пособие для студентов учреждений высшего образования, обучающихся [на английском языке] по специальности 1-79 01 01 "Лечебное дело" : рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию = Dermatology : manual for the Faculty of International Students (English medium) / А. А. Белазарович, А. И. Новоселецкая ; Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования "Гродненский государственный медицинский университет", Кафедра дерматовенерологии. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 254 с. – ISBN 978-985-595-164-4.