

3. Krawczynski K., Meng X.-J., Rybczynska J. Pathogenetic elements of hepatitis E and animal models of HEV infection. *Virus Res.* 2011, 161 (1): 78–83.
4. Li T.-C. et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg. Infect. Dis.* 2005, 11 (12): 1958-1960.
5. Li S.W. et al. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity on primates. *Vaccine.* 2005, 23 (22): 2893-2901.
6. Liu P. et al. Transmission of hepatitis E virus from rabbits to cynomolgus macaques. *Emerg. Infect. Dis.* 2013, 19 (4): 559-565.
7. Meng X.J. Recent advances in Hepatitis E virus. *J. Viral Hepat.* 2010b, 17 (3): 153-161.
8. Meng X.J. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet. Microbiol.* 2010a, 140 (3-4): 256-265.
9. Meng X.J. et al. Hepeviridae. *In: Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* A.M.. King et al. (ed.). London: Elsevier Inc., 2012, 9: 1021-1028.
10. Purdy M.A. et al. Expression of a hepatitis E virus (HEV)-trpE fusion protein containing epitopes recognized by antibodies in sera from human cases and experimentally infected primates. *Arch. Virol.* 1992, 123 (3-4): 335-349.
11. Purdy M.A. et al. Preliminary evidence that atrpE-HEV fusion protein protects cynomolgus macaques against challenge with wild-type hepatitis e virus (HEV). *J. Med. Virol.* 1993, 41 (1): 90-94.
12. Shrestha M.P. et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *New Engl. J. Med.* 2007, 356 (9): 895–903.
13. Tei S. et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet.* 2003, 362 (9381): 371-373.
14. Tsarev S.A. et al. Successful passive and active immunization of cynomolgus monkeys against hepatitis E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994, 91 (21): 10198-10202.
15. Zhu F.-C. et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010, 376 (9744): 895-902.

Поступила 19.12.16

Контактная информация: Гуляев Станислав Анатольевич,
142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита,
27 км Киевского шоссе, р.т. (495)841-90-07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

*Н.В.Соболева¹, А.А.Карлсен^{2,3}, О.В.Исаева^{2,3},
К.К.Кюрегян^{2,3}, О.Е.Троценко⁴, М.И.Михайлов^{2,3}*

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

¹Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова, ²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, ³НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва; ⁴Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии

Цель. Изучить интенсивность циркуляции ВГС на территории Хабаровского края и генетические варианты вируса, циркулирующие в регионе. *Материалы и методы.* Исследованы 940 образцов сыворотки крови, полученных от лиц с неустановленными факторами риска инфицирования ВГС в поликлинике Дальневосточного окружного Центра по профилактике и борьбе со СПИД (Хабаровск). В исследование были включены лица следующих возрастных групп: 1 — 4 лет, 5 — 9 лет, 10 — 14 лет, 15 — 19 лет, 20 — 29 лет, 30 — 39 лет, 40 — 49 лет, 50 — 59 лет, старше 60 лет; каждая группа включала около 100 человек. Во всех образцах определяли анти-ВГС, в положительных по анти-ВГС — определяли РНК ВГС. Для реконструкции истории распространения ВГС в Хабаровском крае был проведен филогенетический анализ с временной шкалой для выявленных геновариантов ВГС. Деревья были построены с помощью пакета программ BEAST v1.8.2 по двум

участкам генома — core (1043 п.о.) и NS5B (389 п.о.). *Результаты.* Средняя распространенность анти-ВГС среди обследованных лиц составила 9,3% (87/940). Доля лиц с текущей ВГС-инфекцией (с наличием РНК ВГС) составила 4,2% (39/940). Резкий подъем распространенности ВГС наблюдался, начиная с возрастной группы 20 — 29 лет, где частота выявления анти-ВГС составила 13,1% (13/99), что в 6 раз выше по сравнению с предыдущей возрастной группе 15 — 19 лет (2,2%, $p < 0,01$). Наибольшая частота выявления маркеров ВГС наблюдалась в возрастной группе 40 — 49 лет (20,8% и 9,4% для анти-ВГС и РНК ВГС соответственно). Частота выявления анти-ВГС и РНК ВГС в группе 30 — 39 лет составила 20,2% и 8,9% соответственно, среди лиц старше 60 лет — 16,8% и 7,4% соответственно. Генотип 1b был определен для 64,2% изолятов ВГС, 28,3% изолятов относились к генотипу 3a, и три изолята были единичными представителями генотипов 1a, 2a и 2c. Генотип 1b был занесен на территорию Хабаровского края порядка 55 — 65 лет назад из Японии и США, примерно на 15 лет позднее — генотип 3a. Импортное распространение новых штаммов ВГС генотипа 3a из Европы происходило многократно, эти штаммы встречаются на всей территории России. *Заключение.* Полученные результаты продемонстрировали широкое распространение ВГС в Хабаровском крае, сформировавшееся в результате длительной циркуляции вируса в регионе.

Журн. микробиол., 2017, № 3, С. 43—51

Ключевые слова: вирус гепатита С (ВГС), анти-ВГС, возрастные когорты, популяционные исследования, генотипы ВГС

*N.V.Soboleva*¹, *A.A.Karlsen*^{2,3}, *O.V.Isaeva*^{2,3},
K.K.Kyuregyan^{2,3}, *O.E.Trotsenko*⁴, *M.I.Mikhaylov*^{2,3}

FEATURES OF CIRCULATION OF HEPATITIS C VIRUS IN KHABAROVSK REGION

¹Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, ³Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow; ⁴Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia

Aim. Study the intensity of circulation of HCV in Khabarovsk Region and genetic variants of the virus circulating in the region. *Materials and methods.* 940 sera samples obtained from individuals with unestablished risk factors for HCV infection in polyclinic of the Far-Eastern Regional Centre for Prophylaxis and Control of AIDS (Khabarovsk) were studied. Individuals of the following age groups were included into the study: 1 — 4, 5 — 9, 10 — 14, 15 — 19, 20 — 29, 30 — 39, 40 — 49, 50 — 59, older than 60 years; each group included approximately 100 individuals. Anti-HCV was determined in all the samples, HCV RNA was determined in samples positive for anti-HCV. Phylogenetic analysis with a time scale for the detected genovariants of HCV was carried out for reconstruction of the history of prevalence of HCV in Khabarovsk Region. Trees were constructed using BEAST v1.8.2 program by 2 genome sequences — core (1043 bp) and NS5B (389 bp). *Results.* The mean prevalence of anti-HCV among the examined individuals was 9.3% (87/940). The proportion of individuals with a current HCV-infection (presence of HCV RNA) was 4.2% (39/940). A sharp increase of HCV prevalence was observed beginning from the age group 20 — 29, where frequency of anti-HCV was 13.1% (13/99) that is 6 times higher compared with the previous age group of 15 — 19 (2.2%, $p < 0.01$). The highest frequency of detection of HCV markers was observed in the age group 40 — 49 (20.8 and 9.4% for anti-HCV and HCV RNA, respectively). The frequency of detection of anti-HCV and HCV RNA in the 30-39 group was 20.2 and 8.9%, respectively, and among individuals older than 60 — 16.8 and 7.4%, respectively. Genotype 1b was determined for 64.2% of HCV isolates, 28.3% of isolates belonged to genotype 3a, and 3 isolates were similar to genotype 1a, 2a and 2c members. Genotype 1b was introduced into Khabarovsk Region around 55 — 65 years ago from Japan and the USA, around 15 years later — genotype 3a. Importation of novel HCV genotype 3a strains from Europe took place many times, these strains are present across the whole Russia. *Conclusion.* The data obtained have demonstrated high prevalence of HCV in the Khabarovsk Region, that has formed due to a prolonged circulation of the virus in the region.

Key words: hepatitis C virus (HCV), anti-HCV, age cohorts, population studies, HCV genotypes

ВВЕДЕНИЕ

Гепатит С (ГС) остается одной из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации, что обусловлено значимым социально-экономическим ущербом, повсеместным распространением, тяжестью течения и активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного и трудоспособного возраста [2, 7]. Согласно оценкам ВОЗ, на данный момент количество инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) достигает 130 — 200 миллионов человек. Около 350 000 человек ежегодно умирают от последствий гепатита С. ВГС является распространенной вирусной инфекцией в РФ, по материалам Государственного статистического наблюдения в 2015 году заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) составила 39,9 на 100 тыс. нас., в 2015 году — 38 на 100 тыс. нас. Хабаровский край является одним из неблагоприятных по ВГС-инфекции регионов РФ, заболеваемость ХГС на этой территории на протяжении многих лет превышает среднероссийские показатели. Очевидно, что регистрируемая заболеваемость ХГС отражает только часть реальной картины распространенности ВГС в России и на ее отдельных территориях, в том числе в Хабаровском крае. Такое предположение основано на преимущественно бессимптомном и субклиническом характере течения ВГС-инфекции на протяжении многих лет, что приводит к ускользанию большого числа случаев инфекции от регистрации. Такая ситуация характерна не только для России, во многих странах мира, по разным оценкам, от 40 до 80% инфицированных ВГС лиц в настоящее время не выявлены и не знают о своем статусе [10]. Ранняя диагностика и своевременная терапия ХГС являются наиболее перспективной стратегией в борьбе с эпидемией данной инфекции [6]. Сероэпидемиологические популяционные исследования необходимы для оценки истинной распространенности ВГС и понимания эпидемиологических особенностей инфекции на разных территориях. Целью данного исследования являлось определение распространенности маркеров инфицирования ВГС среди условно здорового населения Хабаровского края и изучение генетических вариантов вируса, циркулирующих в регионе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы 940 образцов сыворотки крови, полученные от лиц с неустановленными факторами риска инфицирования, проживающими в Хабаровском крае и проходившими рутинное обследование в поликлинике Дальневосточного окружного Центра по профилактике и борьбе со СПИД (Хабаровск). В исследование были включены лица следующих возрастных групп: 1 — 4 лет, 5 — 9 лет, 10 — 14 лет, 15 — 19 лет, 20 — 29 лет, 30 — 39 лет, 40 — 49 лет, 50 — 59 лет, старше 60 лет; каждая группа включала около 100 человек. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,12 (47,1 и 52,9% соответственно). От всех участников было получено информированное согласие на проведение исследования.

Антитела к ВГС (анти-ВГС) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «ИФА-АНТИ-НСV» (НПО «Диагностические системы»). Все положительные случаи выявления анти-ВГС

были подтверждены методом ИФА на наличие антител к структурным и неструктурным белкам ВГС с использованием тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-НСV-СПЕКТР-GM» (НПО «Диагностические системы»).

Во всех образцах сывороток крови, положительных по анти-ВГС, определяли РНК ВГС в полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с использованием праймеров к 5'-нетранслируемой области (5'-НТО). Праймеры для детекции представлены в табл. Выделение нуклеиновых кислот проводили с помощью набора «QIAamp Viral RNA Mini Kit», «QIAGEN GmbH» по протоколу производителя из образцов сыворотки крови объемом 140 мкл. Условия первого раунда ПЦР, совмещенного с обратной транскрипцией, были следующими: 42°C — 60 мин., 94°C — 2 мин, затем 35 циклов ПЦР: денатурация при 94°C — 30 сек., отжиг при 55°C — 30 сек. и удлинение цепи при 72°C — 45 сек.; финальная элонгация — 72°C — 7 мин. Условия второго раунда ПЦР были теми же. Детекцию продукта второй ПЦР величиной 207 п.н. проводили методом электрофореза в 2% агарозном геле.

Для определения генотипа ВГС амплифицировали и секвенировали два участка вирусного генома — core и фрагмент участка NS5B с праймерами (табл.). Обратную транскрипцию и амплификацию участков геномов core и NS5B проводили с помощью наборов Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit и Fast Start High Fidelity PCR System (Roche) согласно протоколу производителя. Для амплификации участка core условия обоих раундов ПЦР были следующими: 94°C — 5 мин, затем 35 циклов денатурации при 94°C — 45 мин, отжига при 55°C — 45 сек и удлинение цепи при 72°C — 90 сек, финальная элонгация — 72°C — 7 мин. Размер полученного фрагмента — 1043 п.н.

Условия одностадийной ПЦР для амплификации области NS5B генома ВГС были следующие: 94°C — 5 мин, затем 40 циклов денатурации 94°C — 30 сек., отжига при 55°C — 30 сек. И удлинение цепи при 72°C — 45 сек, финальная элонгация при 72°C — 7 мин. Размер полученного фрагмента 398 нт.

Продукты амплификации вырезали из геля и выделяли из агарозного геля с помощью набора «QIAquick Gel Extraction kit» (QIAGEN). Первичную нуклеотидную последовательность определяли на автоматическом секвенаторе 3130 Genetic Analyzer (ABI). На основании полученных последовательностей было построено филогенетическое дерево с временной шкалой. Для этого использовали пакет программ BEAST v1.8.2, алгоритм которых основан на Bayesian Markov chain Monte Carlo method. Деревья были построены для двух

Праймеры, использованные для амплификации фрагментов генома ВГС

Участок генома ВГС	Последовательность	Положение	Направление	Положение в геноме*
5'-НТО	5'- ctg tga gga act act gtc tt -3'	Внешний	Прямой	45-64
	5'- tat cag gca gta cca caa gg -3'	Внешний	Обратный	275-298
	5'- ttc acg cag aaa gcg tct ag -3'	Внутренний	Прямой	63-82
	5'- acc caa cac tac tcg gct ag -3'	Внутренний	Обратный	250-269
core	5'- gct agc cga gta gtg ttg gg -3'	Внешний	Прямой	249-268
	5'- acc agt tca tca tca tat ycc -3'	Внешний	Обратный	1300-1320
	5'- gaa agg cct tgt ggt act gc -3'	Внутренний	Прямой	273-292
	5'- ttc atc atc ata ttc cat gcca -3'	Внутренний	Обратный	1294-1315
NS5B	5'- ttc tcr tat gay acc cgc tgy ttt ga -3'	—	Прямой	8250-8275
	5'- tac ctv gtv ata gcc tcc gtg aa -3'	—	Обратный	8616-8638

Примечание. * Нумерация нуклеотидных позиций приведена по прототипному изоляту ВГС, штамм H77, генотип 1a (номер в базе данных GenBank AF011753).

фрагментов: core и NS5B. Скорость мутации в core — $6,5 \times 10^{-4}$ замен на сайт в год, NS5b — $1,3 \times 10^{-3}$ замен на сайт в год. Были использованы: модель SRD06 [11], Constant population size model и relaxed clock — для последовательностей участка core, и Exponential growth — для последовательностей участка NS5B. Запуск был сделан для 100 млн генераций. В Tracer v1.6 было оценено качество постановки (ESS>200). Все запуски были сделаны в двух повторах. Деревья были анатированы в TreeAnnotator v1.8.3, первые 10% были отброшены когда были построены Maximum Clade Credibility (MCC) деревья. Для визуализации использовались igTree v1.4.2. и CorelDRAW X7.

Статистическая обработка данных проведена с использованием вариационной статистики с помощью стандартной программы EXCEL 2010 и программы статистической обработки данных GraphPadPism 4. Статистическая обработка данных включала: выявление достоверности различий средних значений показателей в сравниваемых группах с использованием критерия Хи-квадрат (различия оценивались как достоверные при вероятности 95% — $p < 0,01$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным официальной статистики, на момент сбора образцов сыворотки крови (2008 год) заболеваемость острым гепатитом С (ОГС), отражающая новые случаи заражения, в регионе не превышала среднероссийский показатель (1,5 и 2,8 на 100 тыс. нас. соответственно). Заболеваемость ХГС в Хабаровском крае в 2008 г. составила 59,1 на 100 тыс. нас., что в 1,5 раза выше среднего показателя по РФ в этом же году (39,1 на 100 тыс.). Анализ многолетней динамики показал, что, как и в РФ в целом, в Хабаровском крае наблюдается тенденция к снижению заболеваемости ОГС. Однако на протяжении 10 лет (с 2005 по 2015 гг.) в регионе отмечаются высокие показатели заболеваемости ХГС, превышающие в среднем в 1,5 раза заболеваемость ХГС в РФ. Наибольшая заболеваемость ХГС в Хабаровске была зарегистрирована в 2010 году и составила 62,7 на 100 тыс. нас. За последние пять лет наблюдается тенденция к некоторому снижению заболеваемости ХГС в Хабаровском крае, в 2015 году этот показатель составил 46,5 на 100 тыс. нас. (в РФ — 38 на 100 тыс. нас.).

По результатам проведенного серологического исследования общая распространенность анти-ВГС в обследованной когорте составила 9,3% (87/940). Наибольшая частота выявления анти-ВГС наблюдалась в возрастной группе 40 — 49 лет и составила 20,8 % (20/96), 30 — 39 лет — 20,2 % (18/89), лиц старше 60 лет — 16,8% (16/95). В возрастной группе 50 — 59 лет происходит статистически значимое снижение частоты выявления анти-ВГС по сравнению с предыдущей возрастной группой 40 — 49 лет (8,2% против 20,8%, $p < 0,01$), и подъем до 16,8% среди лиц старше 60 лет.

Обращает на себя внимание возрастная группа лиц 20 — 29 лет, где частота выявления анти-ВГС составила 13,1% (13/99), что в 6 раз выше по сравнению с частотой выявления анти-ВГС в предыдущей возрастной группе 15 — 19 лет (2,2%, 2/90). В детских и подростковых возрастных группах частота выявления анти-ВГС варьирует от 1,0 до 3,8%, что достоверно ниже по сравнению с взрослыми возрастными группами ($p < 0,01$).

Доля лиц с текущей ВГС-инфекцией (положительный результат выявления РНК ВГС) в обследованной когорте составила 4,2% (39/940). Наибольшая частота выявления РНК ВГС наблюдалась в возрастных группах 40 — 49 лет (9,4%, 9/96), 30 — 39 лет (8,9%, 8/89) и 20 — 29 лет (8,1%, 8/99). Также высокая

частота выявления РНК ВГС отмечена среди лиц старше 60 лет — 7,4% (7/95) и в группе 50 — 59 лет — 5,1% (5/98). Аналогично анти-ВГС, статистически достоверный подъем частоты выявления РНК ВГС происходит, начиная с возрастной группы 20 — 29 лет ($p < 0,01$).

Среди детей в возрасте 1 — 4 года большинство случаев анти-ВГС не сопровождалось выявлением РНК ВГС (3,8% против 0,5%), что свидетельствует о перенесенной инфекции или сохранившихся материнских антителах. В старших детских группах, до 14 лет включительно, не выявлено ни одного случая текущей ВГС-инфекции, подтвержденной обнаружением РНК ВГС. Среди подростков 15 — 19 лет и среди взрослых лиц около половины случаев выявления анти-ВГС сопровождалось детекцией РНК ВГС, что указывало на текущую инфекцию. Среди взрослого населения доля лиц с предполагаемой перенесенной инфекцией (наличие анти-ВГС при отсутствии выявляемой РНК ВГС) варьировала от 38 — 39% в группах 50 — 59 лет и 20 — 29 лет соответственно до 64 — 66% в группах старше 60 лет, 40 — 49 лет и 30 — 39 лет соответственно.

Анализ генотипического разнообразия выявленных изолятов ВГС продемонстрировал доминирование в Хабаровском крае генотипа 1b (64,1%, 25/39). Доля субтипа 3a составила 28,2% (11/39). Генотип 3a не был выявлен среди лиц старше 50 лет, тогда как генотип 1b был представлен во всех возрастных группах. Три изолята были единичными представителями генотипов 1a, 2a и 2c. Средний возраст лиц с субтипом 1b составил $42,3 \pm 3,3$ лет, лица с субтипом 3a были несколько моложе ($38,3 \pm 2,6$ лет), однако различия не были статистически достоверными.

Для реконструкции истории распространения ВГС в Хабаровском крае нами был проведен филогенетический анализ с временной шкалой выявленных геновариантов вируса. Для более точной реконструкции заносов в качестве референсных образцов были использованы как последовательности, взятые из GenBank, так и российские изоляты из 5 регионов РФ (Москва, Ростов, Тыва, Якутия, Свердловск), выделенные также в 2008 году. Деревья были для наибольшей информативности построены по двум участкам генома — core (1043 п.о.) и NS5B (389 п.о.). Результаты анализа двух фрагментов генома ВГС дали сходные результаты.

В результате было установлено, что генотип 2a был занесен в регион около 40 лет назад из Японии, 2c — 45 лет назад из Европы, 1a — из Европы около 35 лет назад. Наиболее распространенный генотип 1b был занесен на данную территорию порядка 55 — 65 лет назад из Японии и США. В дальнейшем ряд штаммов генотипа 1b закрепились на данной территории, а другие вышли за пределы края и распространяются в других регионах Российской Федерации.

Генотип 3a многократно заносился на данную территорию из различных регионов мира — Индии и Пакистана, Японии, Европы. Индийско-пакистанский штамм был занесен в Хабаровский край около 50 лет назад и сейчас, скорее, распространен в Республике Тыва. Японский штамм появился сравнительно недавно, порядка 25 лет назад. Он одновременно попал на территорию Якутии, Ростова и Хабаровска. Импортное происхождение новых штаммов ВГС генотипа 3a из Европы происходило многократно, эти штаммы встречаются на всей территории России.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной задачей исследования являлось определение распространенности ВГС среди населения Хабаровского края и выявление возрастных групп, наиболее пораженных этой инфекцией. Данная информация необходима для

уточнения когорт, в которых целесообразно сосредоточить скрининговые программы, направленные на наиболее полное выявление инфицированных ВГС лиц. Аналогичные исследования, проведенные в США, продемонстрировали наиболее высокую частоту выявления анти-ВГС (до 4,3%, что в 5 раз превышает показатель в общей популяции) в группе лиц, рожденных между 1945 и 1965 гг. [5]. Это в итоге привело к появлению рекомендаций по скринингу на анти-ВГС для данного поколения и смещению ориентированности скрининговых программ от групп риска к возрастным когортам [8, 12].

По данным официальной регистрации заболеваемости в РФ наиболее высокий показатель заболеваемости ГС в целом по стране регистрируется в возрастной группе 30 — 39 лет, на долю которой приходится 32% всех состоящих на учете больных ГС. Второе место по показателю заболеваемости ХГС в большей части округов занимают лица в возрасте 20 — 29 лет, на долю которых приходится около 24% от всех больных ХГС. Однако в Дальневосточном Федеральном округе второе место по заболеваемости ХГС занимает возрастная группа 40 — 49 лет, которая по всем остальным округам РФ занимает лишь третье место по распространенности и на ее долю приходится 17 — 23% от всех больных ХГС [1].

Результаты данного популяционного исследования указывают на наибольшую распространенность ВГС среди лиц в возрасте от 30 до 49 лет. В следующей возрастной группе 50 — 59 лет частота выявления маркеров ВГС снижается в два раза и снова возрастает среди лиц старше 60 лет. Такое распределение маркеров ВГС позволяет предполагать существование в регионе двух моделей передачи ВГС. Всего выделяют три модели передачи ВГС на основании данных по сероэпидемиологии ВГС. В странах, для которых характерна первая модель (США, Австралия), большинство случаев инфекции выявляют среди лиц в возрасте 30 — 49 лет, заразившихся в относительно недавнем прошлом (10 — 30 лет назад). В странах, для которых характерна вторая модель передачи ВГС (Япония, Италия), большинство случаев заражения регистрируют среди пожилых лиц, инфицированных, по-видимому, в отдаленном прошлом. В странах с третьей моделью распространения ВГС (Египет) высокие показатели инфицированности наблюдаются во всех возрастных группах, что указывает на сохраняющийся риск передачи ВГС. В странах с первой моделью передачи вируса инъекционная наркомания является доминирующим фактором риска, тогда как при второй и третьей моделях передачи ВГС основную роль в распространении вируса играют небезопасные инъекции и контаминированное оборудование, применяемое при медицинских манипуляциях [13]. Применительно к полученным в нашем исследовании данным такая классификация позволяет отнести Хабаровский край сразу к двум первым моделям передачи вируса.

Полученные в данном исследовании результаты выявления ВГС в различных возрастных когортах населения Хабаровского края свидетельствуют о высокой степени пораженности инфекцией практически всех возрастных групп в интервале от 20 лет до ≥ 60 лет. При этом, согласно данным анкетирования, никто из обследованных лиц, у которых были выявлены маркеры ГС, не знал о своем статусе. Разумеется, обследованную когорту нельзя рассматривать как репрезентативную для условно здорового населения Хабаровского края. Поскольку данная когорта формировалась из лиц, проходящих рутинное лабораторное обследование в поликлинике Дальневосточного окружного Центра по профилактике и борьбе со СПИД, наряду с беременными и пациентами, проходящими обследование перед плановыми хирургическими вме-

шатательствами, в нее могли войти и пациенты с хроническими заболеваниями печени неясной этиологии, а также пациенты различных групп риска (потребители наркотиков и лица, практикующие опасные сексуальные связи). Тем не менее, результаты, полученные в данной когорте среди взрослого населения Хабаровского края, в несколько раз превышают условный показатель, применяемый для дифференциации средней и высокой распространенности ВГС в мире, равный 3,5% [9].

Обращает на себя внимание относительно невысокая частота выявления маркеров ГС среди детей и подростков при столь широкой распространенности ВГС среди взрослого населения. Резкий подъем частоты выявления ВГС-инфекции происходит, начиная с лиц возрастной группы 20 — 29 лет. По-видимому, в распространение инфекции в регионе основной вклад дают факторы риска и пути передачи, характерные для взрослых лиц, в первую очередь, инъекционная наркомания. Так, в 2000 г. общая заболеваемость наркоманией в Хабаровском крае превышала общероссийский показатель на 40%, при этом в общей структуре заболеваемости наркоманией 76% приходится на опиоидную инъекционную наркоманию [4]. Косвенно на вклад инъекционной наркомании в распространении ВГС в регионе указывает распространенность инъекционной передачи ВИЧ. По данным Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Министерства здравоохранения Хабаровского края, в период с 1992 по 2006 годы показатель наркотической передачи ВИЧ-инфекции составлял в среднем 68,9%, к 2012 году данный показатель снизился и в среднем составляет 51,6%.

Для понимания причин столь широкого распространения ВГС в обследованной когорте и для реконструкции истории распространения ВГС в Хабаровском крае нами был проведен филогенетический анализ с временной шкалой для выявленных геновариантов вируса. Распределение генотипов ВГС среди выявленных в данном исследовании штаммов соответствовало описанному ранее в дальневосточном регионе [3] — доминировал генотип 1b, несколько реже встречался генотип 3a, генотипы 1a и 2 представлены единичными изолятами. Предположение о том, что в разных возрастных группах циркулируют разные генотипы ВГС не подтвердилось — генотипы 1b и 3a встречались во всех возрастных группах, и средний возраст лиц, инфицированных этими генотипами, достоверно не отличался.

Филогенетический анализ со временной шкалой, проведенный для выявленных в регионе штаммов ВГС, показал, что неоднократные заносы разных генотипов ВГС на территорию Хабаровского края происходили в XX веке в разные временные интервалы, первым в регион попал и распространился генотип 1b, примерно на 15 лет позднее — генотип 3a. В Хабаровском крае для обоих доминирующих в регионе генотипов ВГС (1b и 3a) характерно наличие родственных штаммов, эволюционировавших на одной территории на протяжении нескольких десятков лет, а также присутствие отдельных вариантов, связанных с циркулирующими в других регионах России и мира штаммами вируса. Формирование и распространение специфичных для Хабаровского края штаммов ВГС генотипов 1b и 3a указывает на длительный и интенсивный эпидемический процесс ВГС-инфекции в регионе, приведший к высокому уровню инфицированности населения региона.

Таким образом, полученные результаты продемонстрировали широкое распространение ВГС в Хабаровском крае, сформировавшееся в результате длительной циркуляции вируса в регионе. Для понимания эпидемиологиче-

ской ситуации по ГС в регионе необходимы сероэпидемиологические исследования, включающие в себя большие когорты условно здорового населения всех возрастных групп.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №15-15-30039).

ЛИТЕРАТУРА

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Под ред. В.И.Покровского, А.Б.Жебруна. СПб, ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2013.
2. Мукомолов С.Л., Левакова И.А., Сулягина Л.Г., Синайская Е.В., Болсун Д.Д., Иванова Н.В. Современная эпидемиология гепатита С в России. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012, 6: 21-25
3. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012, 3: 4-10.
4. Ракицкий Г.Ф., Плющенко В.Н., Дорожкина Л.И., Брылева И.Н., Песня С.В. О состоянии психиатрической и наркологической помощи населению края и мерах по ее совершенствованию. Здравоохранение Дальнего Востока. 2011, 4 (50): 25-34.
5. Armstrong G.L., Wasley A., Simard E.P. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. Ann. Intern. Med. 2006, 144: 705-714.
6. Durham D.P., Skrip L.A., Bruce R.D. et al. The impact of enhanced screening and treatment on hepatitis C in the United States. Clin. Infect. Dis. 2016, 62(3):298-304. doi: 10.1093/cid/civ894. Epub. 2015 Nov 30.
7. Global Burden of Disease Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. J. Clin. Pharmacol. 2004, 44: 20-29.
8. McGarry L.J., Pawar V.S., Panchmatia H.R. et al. Economic model of a birth cohort screening program for hepatitis C virus. Hepatology. 2012, 55 (5): 1344-1355.
9. Mohd Hanafiah K., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013, 57 (4): 1333-1342.
10. Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect. Dis. 2005, 5: 558-567.
11. Shapiro B., Rambaut A., Drummond A.J. Choosing appropriate substitution models for the phylogenetic analysis of protein-coding sequences. Mol. Biol. Evol. 2006, 23 (1): 7-9.
12. Smith B.D., Morgan R.L., Beckett G.A. et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. MMWR Recom. Rep. 2012, 61 (No. RR-4): 1-32. Erratum in: MMWR Recom. Rep. 2012, 61: 886.
13. Wasley A., Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis. 2000, 20: 1-16.

Поступила 23.12.16

Контактная информация: Соболева Наталья Васильевна,
142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита,
27 км Киевского шоссе, р.т. (495)841-90-12