

© А.Б.ЖЕБРУН, О.В.КАЛИНИНА, 2016

А.Б.Жебрун, *О.В.Калинина*

## **ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С: ЭВОЛЮЦИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА, ЭВОЛЮЦИЯ ВИРУСА**

Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

На основании результатов филогенетических, филогеографических, исторических и демографических исследований приводится периодизация эволюции эпидемического процесса гепатита С: вторжение вируса в европейскую и северо-американскую популяцию в 1700 — 1850 годы; первичная активизация эпидемического процесса в годы I Мировой войны; экспансивный рост распространенности в 40 — 60-е годы XX в. вследствие массовых парентеральных вмешательств; новый подъем, связанный с героиновой наркоманией в 60 — 80-е годы XX в.; многократное снижение инцидентности острого гепатита С в индустриальных странах за последние 10 — 15 лет в результате общемедицинских мер предупреждения гемоконтактных инфекций. Обсуждается вопрос о возможности управления гепатитом С и необходимости оценки эффективности существующих мер профилактики с привлечением количественных аналитических методов эпидемиологии. Приводятся данные филогенетических исследований об этапах эволюции вируса гепатита С (ВГС): разделение его корневой генетической линии с гомологичными гепасивирусами животных 985 — 2013 лет назад; разделение ВГС на генотипы 500 — 2000 лет назад; разделение генотипов на субтипы 70 — 300 лет назад. Обсуждается вклад мутаций и генетических рекомбинаций в эволюцию ВГС. Констатируется, что генотипирование оказалось малопродуктивным подходом для определения детерминант патогенности, иммунного ускользания, неотвечаемости на терапию, а также для поиска предикторов исхода инфекции. Обосновывается необходимость геномного подхода для этих целей, а также для мониторинга риска, вытекающего из продолжающейся эволюции и биоразнообразия ВГС и других гепасивирусов.

Журн. микробиол., 2016, № 1, С. 102—112

Ключевые слова: вирус гепатита С, таксономия, эпидемический процесс, эволюция

A.B.Zhebrun, *O.V.Kalinina*

## **VIRAL HEPATITIS C: EVOLUTION OF THE EPIDEMIOLOGIC PROCESS, EVOLUTION OF THE VIRUS**

Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St.-Petersburg, Russia

Periodization of the evolution of epidemic process of hepatitis C is given based on the results of phylodynamic, phylogeographic, historic and demographic studies: invasion of the virus into European and North American population in 1700 — 1850; primary activation of the epidemic process in the years of the World War I; expansive growth of prevalence in 40 — 60s of the 20th century due to mass parenteral interventions; new rise due to heroine drug abuse in 60 — 80s of the 20th century; manifold reduction of incidence of acute hepatitis C in industrial countries for the last 10 — 15 years as a result of general medical measures of prevention of hemocontact infections. A problem of possibility of hepatitis C management and necessity of evaluation of effectiveness of existing prophylaxis measures involving quantitative analytical methods of epidemiology is discussed. Data from phylogenetic studies on stages of hepatitis C virus evolution (HCV) are provided: division of its root genetic lineage with homologous hepaciviruses of animals 985 — 2013 years ago; division of HCV into genotypes 500 — 2000 years ago; division of genotypes into subtypes 70 — 300 years ago. Contribution of mutations and genetic recombinations into HCV evolution

is discussed. Genotyping is stated as an inefficient approach for determination of pathogenicity determinants, immune evasion, non-responsiveness to therapy, as well as search for predictors of infection outcome. A necessity of genomic approach for these aims is justified, as well as for risk monitoring, ensuing from continuing evolution and biodiversity of HCV and other hepaciviruses.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 1, P. 102—112

Key words: hepatitis C virus, taxonomy, epidemic process, evolution

В 2014 году исполнилось 25 лет со времени открытия вируса гепатита С [11]. Исследование, приведшее к открытию, было завершено в 1988 году, но его результаты опубликованы в журнале «Science» в 1989 году. Группа исследователей под руководством Houghton M. с помощью метода обратной транскрипции клонировала кДНК-копию генома некультивируемого в то время этиологического агента гепатита ни-А, ни-В — вируса гепатита С. Дальнейшее исследование этого патогена оставило свой глубокий и неповторимый след в вирусологии, инфектологии, онкологии и во всех без исключения областях современной эпидемиологии (от теоретической до поведенческой и молекулярной).

Проблема вирусного гепатита С (ГС) стала одной из глобальных проблем современной медицины, поскольку этим вирусом инфицировано около трех процентов населения планеты. По данным ВОЗ от 130 до 210 млн человек страдают хроническим гепатитом С, до 30% хронических больных подвержены риску развития цирроза печени, до 10% — гепатокарциномы. Смертность от этой инфекции в мире достигает 350 000 — 500 000 случаев в год.

Ввиду стремительного роста регистрации случаев ГС в 90-х годах XX века его долго относили к числу эмергентных инфекций, что оказалось ошибкой, как следует из представленных ниже данных филодинамических исследований. Гепатит С официально включен в перечень социально значимых заболеваний (Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих»), хотя и в этом отношении нужна одна существенная оговорка — основные признаки социальной значимости: массовость и зависимость от социальных условий заявили о себе лишь в последние 100 лет и, по всей вероятности, не были свойственны естественному эпидемическому процессу этой инфекции.

Огромный фактический материал, накопленный за сравнительно короткий 25-летний период исследований, дал наглядные свидетельства современной и исторической эволюции эпидемического процесса вирусного гепатита С, эволюции самого вируса и наших знаний о нем.

*Таксономия и классификация вируса гепатита С.* ВГС является РНК-содержащим вирусом и по своей организации генома, который представлен однонитевой РНК позитивной полярности, отнесен к самостоятельному роду *Hepacivirus* в составе семейства *Flaviviridae* [11].

Новая, расширенная классификация ВГС, принятая в 2013 году Международным комитетом по таксономии вирусов, включает 7 генотипов, обозначаемых арабскими цифрами от 1 до 7. Генотипы состоят из субтипов, далее идут изоляты, нижнюю ступень иерархии занимают квазивиды. Согласно критериям, принятым еще в классификации 2005 года, генетическая дивергенция между генотипами зафиксирована на уровне >30%, между субтипами — >15% и между квазивидами — >2%. Название субтипов ограничено латинскими буквами от а до w, далее ха, хb...xz, уа...yz, за...zz (в совокупности генотип может содержать 101 субтип). В классификации зарегистрировано 67 подтвержденных субтипов ВГС, 20 — номи-

нированных преварительно и 21 ненонинированный субтип, которым пока не присвоены буквенные обозначения, поскольку они представлены только одним изолятом (согласно принятым критериям, для включения в классификацию необходимо идентифицировать как минимум три изолята нового субтипа, выделенных от эпидемиологически несвязанных пациентов, и охарактеризовать полно-размерный геном одного из изолятов). С 2005 г. в классификацию введена еще одна номенклатурная единица — рекомбинантные формы ВГС.

Одновременно с введением новой классификации Комитетом принято решение о необходимости согласовывать название каждого нового генетического варианта с Flaviviridae Study Group (listed on [http://ictvonline.org/subcomm\\_itee.aspcommittee525&se55](http://ictvonline.org/subcomm_itee.aspcommittee525&se55)).

*Эволюция эпидемического процесса гепатита С.* В настоящее время ГС относится к числу инфекций с отчетливым убиквитарным распространением. По данным сероэпидемиологических исследований его превалентность в общей популяции населения колеблется от 1,2% в странах Тропической Латинской Америки до 3,7 — 3,8% в странах Восточной и Центральной Азии и Северной Африки [24].

В распределении генотипов и субтипов ВГС по Земному шару можно отметить определенные закономерности.

1. Во-первых, доминирующими в мире являются генотипы 1, 2 и 3. При этом, из 41 субтипа генотипов 1, 2 и 3 всего шесть: 1a, 1b, 2a, 2b, 2c и 3a признаны эпидемическими вариантами, обусловившими глобальное распространение ВГС-инфекции [48, 50]. Структура мировой популяции, по последним данным, выглядит следующим образом: ВГС-1 — 46,2%; ВГС-2 — 9,1 %; ВГС-3 — 30,1%; ВГС-4 — 8,3%; ВГС-5 — 0,8%; ВГС-6 — 5,4% [41].

2. Во-вторых, имеются региональные особенности распространения генетических вариантов. Субтип 1b занимает лидирующее положение в большинстве регионов мира, в том числе, в России [3, 5, 14]. Субтип 1a распространен в странах Северной Америки, Европы, в Австралии [8, 14, 50]. Субтипы 2a и 2b широко встречаются на территории Северной, Южной и Латинской Америки, в Швеции, Индонезии, Японии, Тайване только среди потребителей внутривенных наркотиков (ПИН) [8, 14]. В Италии, Франции наравне с субтипом 2a распространен субтип 2c [13, 36]. Субтип 3a доминирует в Австралии, Англии, Индии, Пакистане, Бразилии среди ПИН, также как и во многих странах Западной Европы, России и странах бывшего Советского Союза [3, 5, 14].

3. В-третьих, картина по субтипам и изолятам гетерогенна повсеместно, но в наибольшей степени — в трех регионах Земного шара: Субсахарной Африке, где циркулирует рекордное число генетических вариантов 1, 2 и 4 генотипов; в Южной Азии, где имеет место разнообразие 3 генотипа и в Юго-Восточной Азии — разнообразие 6 генотипа. По мнению большинства специалистов, эти регионы считаются эндемичными зонами вируса гепатита С и родиной пандемичных штаммов.

Однако время и причины эпидемического распространения вируса долгое время оставались неизвестными. Определенная ясность в этом отношении стала появляться лишь в последние годы с развитием методологии геномной эры — филодинамического и филогеографического методов анализа. Эти подходы принесли, хотя и не прямые, но убедительные свидетельства о времени и обстоятельствах первичного внедрения вируса в европейскую популяцию населения, а также о движущих силах современной глобальной эпидемии гепатита С.

Markov P.V. et al. в [39] пишут: «Объединив демографическую информацию с филогеографическим анализом и данными молекулярных часов, мы демонстрируем впервые, что трансатлантическая работоторговля и колониальная история были движущей силой глобального распространения ВГС-2. Мы обнаружили

многократные передвижения ВГС-2 от современной Ганы/Бенина в Карибский бассейн в течение пиковых лет работорговли с 1700 по 1850 и обширную передачу ВГС-2 по Нидерландам и ее бывшим колониям Индонезии и Суринаму в течение последних 150 лет». Эволюционный анализ ВГС-3 позволил предположить, что, несмотря на то, что Азия давно является эндемичным регионом распространения этого генотипа, изначально его диссеминация началась с территории Африки еще до путешествий Васко да Гама, во времена арабской торговли рабами между Юго-Восточной Африкой, Ближним Востоком и Южной Азией [33]. В дальнейшем, уже в колониальный период, Индия послужила экспортером ВГС-3а на территорию Англии [12].

Сходным образом, по всей вероятности, шло распространение всех пандемичных вариантов ВГС, и в XVIII — XIX веках скрытый эпидемический процесс уже существовал во многих странах за пределами эндемичных зон. Его темпы при отсутствии «искусственных» гемоконтактных факторов передачи инфекции оставались медленными, о чем говорят филодинамические данные о стабильно низкой численности популяции вируса в тот исторический период [48 — 50]. Однако в XX веке темпы глобализации эпидемического процесса резко возросли, пройдя несколько стадий. Первая из них связана с 1 Мировой войной и солдатской наркоманией; ВГС-3а, как предполагают, первично был занесен в среду наркопотребителей рекрутами из Южной Азии, воевавшими на европейских фронтах [49]. Вторая стадия глобализации эпидемического процесса гепатита С началась в 40-х годах XX века и была связана с массовыми гемотрансфузиями и медицинскими вмешательствами времен 2 Мировой войны, а после нее — с широким распространением парентеральных процедур, исследований и программ вакцинации, которые выполнялись без должной асептики и стерилизации многообразного медицинского инструментария. Экспоненциальный рост популяции ВГС в то время выявлен в целом ряде филодинамических и филогеографических исследований последних лет [13, 36]. Ретроспективное тестирование образцов крови военных рекрутов подтвердило высокую частоту маркеров ВГС в США в 1948 — 1954 годах: 0,2% у призывников в среднем, 0,1% у белых, 1,8% у афроамериканцев. Третья стадия глобализации эпидемического процесса гепатита С началась в 60-х годах XX века, ее основной движущей силой стала героиновая наркомания в индустриальных странах [49]. Филодинамический анализ четко указывает на взрывной характер роста популяции ВГС 1а среди американских потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в 60 — 80-х годах [36]. Начиная с 90-х годов экспансия ВГС среди ПИН документирована уже прямыми надзорными исследованиями во многих странах мира [43].

Коренные изменения эпидемического процесса гепатита С в XX веке коснулись и основной географической направленности распространения инфекции, ее вектор развернулся в прямо противоположном направлении: из развитых стран в страны развивающегося мира. Magiorkinis G. et al. [36] построили филогеографическую модель этого процесса и образно сравнили популяцию доминантных в США субтипов ВГС-1а и 1b с «родником», или «ключом», бьющим в центре и распространяющим свои генетические линии на территорию других стран. Авторы пишут, что «первая волна передачи (вероятно, через переливания крови и плазмы) способствовала распространению ВГС сначала в развитых странах, а затем в развивающиеся страны, где локальные эпидемии были дополнительно усилены местными специфическими ятрогенными медицинскими процедурами и ПИН». Наглядные примеры таких локальных эпидемий — экспоненциальный рост популяции ВГС субтипа 1b в Турции в 1940 — 1999 гг., обусловленный ятрогенными медицинскими причинами [13]; массовое распространение субтипа 4а в Египте в 1940 — 1980 гг. в период широкого использования внутривенных инъекций препаратов сурьмы для лечения шистосомозов. В странах Юго-Восточной Азии, в

частности, в Таиланде, распространение субтипа 3a связывают с событиями Вьетнамской войны, последующим экспоненциальным ростом, также как и в других странах — с употреблением внутривенных стимуляторов, которые были привнесены в регион американскими солдатами [6].

Следует отметить, что в последнее десятилетие картина перемещения генетических вариантов ВГС еще более усложняется разнообразными встречными потоками, которые обусловлены активной миграцией населения. Документированы заносы субтипа 1a из США в Россию [3], субтипов 2d, 2e, 2j, 2m, 2g из африканских стран в Канаду [32], субтипа 2j в Венесуэлу. Обнаружен значительный рост популяции генотипа 4, эндемичного для Северной Африки в Южной Африке [19], в Дании [16].

И, наконец, самый современный этап эволюции эпидемического процесса — резкое, никем не предсказанное снижение заболеваемости острым гепатитом С (ОГС) в индустриальных странах без вакцинопрофилактики или иного направленного воздействия. В США, например, пик инцидентности ОГС, имевший место в начале 90-х годов XX века, сменился 10-кратным снижением к 2006 году. В Российской Федерации заболеваемость ОГС с пиковых значений 2000 года совершила 10-кратное падение к 2009 году, а в 2013 году достигла практически спорадического уровня [2]. Вслед за снижением заболеваемости ОГС с отставанием на 10 — 12 лет происходит и более фундаментальное изменение — снижение серопревалентности населения к ВГС. В США этот показатель в 2001 — 2002 гг. был равен 1,9%, а в 2005 — 2006 гг. — 1,3% [15]. В РФ, судя по данным обследования беременных женщин, серопозитивность населения снизилась с 1,6% в 2007 году до 1,3% в 2011 — 2012 гг. [1, 2].

Эта благоприятная динамика вызывает три главных вопроса: каковы ее причины, насколько стабилен тренд на снижение и каковы перспективы управления этой инфекцией? Все три вопроса находятся на самой начальной стадии обсуждения и исследования, к ответам на них еще не привлекаются количественные и аналитические методы эпидемиологии. Общеизвестна лишь одна группа причин снижения инцидентности острого гепатита С — профилактические меры в медицинской практике: контроль и деконтаминация крови и продуктов из нее (в том числе и контроль маркеров ВГС), переход на разовый инструментарий для парентеральных вмешательств и другие меры в медицинских учреждениях [2]. По материалам исследований в США, например, с гемотрансфузиями, трансплантациями органов и медицинскими манипуляциями на пике заболеваемости в 70 — 80-х годах было связано до 50% случаев заражения ВГС, а в 1994 — 2006 годах уже только 3,3% [26]. В РФ роль этих факторов снизилась с 12,8% в 1997 году до 3% в 2009 году [1, 2].

Эффективностью общепрофилактических мер легко объяснить снижением частоты ОГС в общей популяции населения, но оказалось, что 10-кратное снижение заболеваемости произошло и в главной группе риска — среди ПИН. Его причины не вполне ясны, хотя и высказано несколько предположений. Willams I.T. et al. (2011) считают, что, возможно, сыграло свою роль, в том числе, насыщение сообщества ПИН ВГС-инфекцией (общая распространенность >80%), а также программы снижения вреда и образовательные программы. В порядке дискуссии можно возразить, что подобные программы не могут быть ответственны за всю полноту эффекта, поскольку не обеспечивают массового охвата ПИН даже в США и, тем более, в РФ. Nagan H. et al. [23] провели мета-анализ 26 исследований, посвященных программам первичной профилактики среди ПИН. Ни одна из программ в отдельности (консультирование с целью коррекции поведения, неспецифическое лечение зависимости от психотропных веществ, расширение доступа к стерильным шприцам, опиат-замещающая терапия, ОРТ, программа дезинфекции шприцев) не приводили к достоверному снижению ВГС-

сероконверсии среди участников. Успех отмечен лишь в двух комплексных программах: сочетания ОРТ с акцентированным консультированием и сочетания метадоновой терапии с полным обменом шприцев [23]. Тем не менее, независимое изучение поведенческих факторов в сообществах ПИН действительно зафиксировало такие изменения в середине нулевых годов XXI века как снижение случаев использования общих шприцев и уменьшение числа лиц при каждом эпизоде их совместного использования [25].

Таким образом, есть основания считать, что снижение заболеваемости ОГС и в общей популяции населения и в среде ПИН связано со снижением искусственного гемоконтактного пути передачи инфекции. Однако обращает на себя внимание необычайно высокий эффект общепрофилактических мер (10-кратное падение заболеваемости ОГС за 10 лет), что сопоставимо с эффектом массовой специфической вакцинопрофилактики вирусного гепатита В. При анализе этого факта может быть принята во внимание одна отчетливая особенность ВГС, отличающая его от возбудителей других гемоконтактных инфекций — ВИЧ-инфекции и гепатита В. Она состоит в исключительно малой эффективности естественных путей передачи ВГС: полового, бытового и вертикального. Прежние представления о том, что этим путям передачи принадлежит 15 — 30% в эпидемическом процессе ГС не подтверждаются данными молекулярной эпидемиологии. В большинстве случаев изоляты вируса от разных членов одной семьи принадлежат к разным субтипам или к их разным генетическим вариантам. В недавнем исследовании, которое включало анти-ВГС положительных пациентов и их долгосрочных моногамных гетеросексуальных партнеров, было установлено с помощью филогенетического анализа изолятов, что передача вируса происходит не более чем у 0,07% семейных пар в год, или в 1 случае на 190 000 сексуальных контактов [Terrault N.A. et al., 2013].

С учетом приведенных выше данных, наиболее общее объяснение резкого снижения заболеваемости ОГС может состоять в том, что по мере сокращения роли искусственного пути передачи вируса эпидемический процесс возвращается к своему естественному, сравнительно низкому уровню интенсивности. Филодинамические реконструкции исторического эпидемического процесса однозначно указывают на его низкую активность повсеместно — в Африке, Азии, Европе и Северной Америке вплоть до начала XX века. Такая ситуация существовала веками без каких бы то ни было профилактических мер, пока не началась экспансия искусственной гемоконтактной передачи вируса [33, 44, 47]. Этот исторический прецедент дает основание для оптимистичного прогноза: дальнейшая стабилизация эпидемической ситуации по вирусному гепатиту С теоретически возможна в той мере, в какой удастся устранить искусственные факторы передачи инфекции. Однако практическая достижимость этой цели остается неопределенной. Об этом свидетельствует факт нового постепенного, но устойчивого повышения заболеваемости ОГС в США начиная с 2006 года [10]. Тем не менее, несколько исследовательских групп уже заявили, что управление этой инфекцией возможно при условии успешной «интервенции» в эпидемический процесс среди ПИН с помощью расширенных профилактических или лечебных программ [23, 40].

Предыдущий опыт исследования ВГС позволяет нам обратить внимание еще на одно необходимое условие — позитивный эффект от уже принятых и предлагаемых мер будет стабилен, если не произойдет существенного изменения биологических свойств этого быстро эволюционирующего патогена.

*Эволюция вируса гепатита С.* Принципиально важные вопросы о происхождении и природном резервуаре ВГС остаются еще невыясненными. Под влиянием фактов о происхождении ВИЧ, который был открыт на 6 лет раньше, мысль исследователей была направлена вначале на поиски природного аналога ВГС среди

высших приматов. Это казалось тем более вероятным, что шимпанзе восприимчивы к этому патогену. Тем не менее, многократные попытки различных лабораторий мира найти ВГС у высших приматов в дикой природе не дали никаких результатов. Расширение поисков на другие виды животных привело в самые последние годы к открытию новых филогенетических групп вирусов: гепасивиров не приматов (NRHV), обнаруженных у лошадей и собак [34]; гепасивиров грызунов (RHV) [30]; гепасивиров летучих мышей (BHV); гепасивиров гверец (GHV), выделенных у низших обезьян колобусов [31]. Новые вирусы филогенетически связаны, но не тождественны ВГС. По данным филогенетических реконструкций, корневая линия ВГС/ NRHV разделилась с другими перечисленными линиями 985 — 2613 лет тому назад, вероятно, на территории Восточной Африки [31].

Развернутый филогенетический анализ самого ВГС определил, что его современные генотипы, предположительно, возникли в результате дивергенции общего предка в период от 500 до 2000 лет назад. Недавнее исследование, учитывавшее характеристику полного генома изолятов ВГС, дает уточненную датировку: 780,86 (592,15 — 1031,34) лет назад [33]. Расчетное время и регионы формирования отдельных генотипов и субтипов ВГС определялись с помощью комплексного подхода, объединявшего филогенетическую, географическую и эпидемиологическую информацию. ВГС-1 возник, предположительно, 675 лет назад на территории Нигерии [18]; ВГС-2 — примерно в 1470 году в Гвинее-Бисау [38]; ВГС-3 — 457,81 лет назад в Африке [33]; ВГС-4 — в 1539 году в Центрально-Африканской Республике [44]; ВГС-6 — 1100 — 1350 лет назад (место возникновения не ясно) [47]. Расчетное время формирования субтипов вируса гепатита С — последние 300 лет. К примеру, субтипы 1a и 1b дивергировали от общих предков 135 и 112 лет назад соответственно [35]. По другим данным субтип 1b сформировался 70 — 80 лет назад.

Следующий элемент популяционной структуры ВГС (и важный этап мутационной изменчивости вируса) — квазивиды. Изоляты от любого пациента с ВГС-инфекцией содержат целый спектр — сотни генетических вариантов вируса, которые, как правило, четко сгруппированы в квазивиды (до 5 квазивидов в одном организме-хозяине). Состав, численность и профиль квазивидов эволюционируют в ходе инфекции под влиянием иммунного давления и антивирусной терапии. Либо в полном, либо в усеченном наборе они способны передаваться от хозяина к хозяину [9, 17, 28]. Квазивиды, как компонент популяции, отражены в таксономии ВГС, однако их номинирование и регистрация в настоящее время не ведутся. Очевидным препятствием к этому является сложность их профиля, непрерывная и непредсказуемая пока изменчивость [7, 17].

Генотипы, субтипы, квазивиды и генетические варианты ВГС являются продуктами мутационного процесса, который долгое время считался единственным молекулярным механизмом эволюции этого вируса. Однако в 2002 году совместными работами российских и шведских исследователей у ВГС было открыто явление генетической рекомбинации [4, 29]. Полногеномный сиквенс изолятов из С.-петербургской коллекции ВГС позволил обнаружить варианты вируса, которые содержали гены от разных генотипов: *core*-ген от субтипа 2k, а ген NS5B — от субтипа 1b. Филодинамическая реконструкция показала, что вероятное время возникновения рекомбинанта — 1923 — 1956 годы, территория возникновения — СССР [Raghwani J. et al., 2012]. По мнению авторов филодинамической реконструкции, это явление могло быть связано с созданием в стране первой в мире централизованной службы переливания крови. Необходимым условием генетической рекомбинации у вирусов является микст-инфекция клетки обоими родительскими линиями рекомбинанта. Это явление с высокой вероятностью и происходило в период военной и послевоенной экспансии ВГС, вследствие многократных переливаний крови от разных инфицированных доноров. Несмотря

на относительную молодость этой генетической линии, она демонстрирует активный рост эффективного размера популяции. Изоляты 2к/1b уже выявлены в 13 странах мира, включая 8 стран дальнего зарубежья [4, 5, 27]. В самые последние годы в разных регионах мира обнаружены другие рекомбинантные формы ВГС: 2b/1a; 2/5; 2b/6w; 2b/1b\_1; 2i/6p; 2b/6w; 2b/1b\_2; 2b/1b\_3; 2b/1b\_4 [27].

Подключение рекомбинационного механизма изменчивости ВГС — принципиально важное событие в его истории. Оно означает, что в дополнение к мутационному процессу, главному орудью «нейтральной» эволюции, начинает работать горизонтальный перенос генов (рекомбинация) как механизм дарвиновской адаптивной эволюции. Спустя 11 лет после открытия рекомбинации у ВГС были получены данные, что это явление свойственно также гепасирусам животных и сыграло важную роль в их эволюции и межвидовой передаче патогена [31]. Из этого следует, что рекомбинация является общим свойством *Нерасивирuses* и создает потенциальный риск передачи гепасирусов животным людям [46], подобно тому, как это происходило в новейшей истории коронавирусов [21] и вирусов гриппа [22].

Представленные выше данные свидетельствуют о быстрой и непрерывной эволюции ВГС, в результате которой сформировались его уникальные биологические свойства: высокая приспособленность к циркуляции в человеческой популяции, способность к ускользанию от иммунного давления, резистентность к  $\alpha$ -интерферону, способность к длительной (чаще пожизненной) персистенции в организме, склонность к компартментации (образованию генетических вариантов с печеночной и экстра-печеночной тканевой тропностью) [7, 17]. Общим результатом этих свойств патогена является частое хроническое течение и тяжелые последствия инфекции — цирроз печени и гепатокарцинома.

С первых лет изучения ВГС масса работ была посвящена поиску детерминант и маркеров персистенции, хронизации, манифестации инфекции, неотвечаемости на противовирусную терапию, а также поиску предикторов развития цирроза печени и гепатокарциномы. Наибольшее число исследований было посвящено ассоциации клинических проявлений с генотипическими (таксономическими) признаками патогена (генотипами, субтипами, квазивидами) [7, 17]. Так, большинство наблюдений свидетельствуют, что вирусы генотипов 1 и 4 более резистентны к  $\alpha$ -интерферону, чем вирусы генотипов 3 и 4, а вирусы генотипа 3 и субтипа 1b чаще других вызывают тяжелые клинические исходы болезни [20]. Надо подчеркнуть, что эти немногие установленные зависимости носят лишь статистический характер, им подчиняется большинство, но далеко не все изоляты указанных таксономических групп [17].

С позиций современного геномного и постгеномного периода науки эти результаты не вызывают удивления. Таксономическое деление основано на формальном признаке — проценте различий в последовательности генома, тогда как необходим переход к функциональному принципу и поиску детерминант патогенности, клинического исхода инфекции и неотвечаемости на терапию в структуре и функции соответствующих участков генома. Такие задачи уже поставлены в исследованиях самых последних лет, посвященных клиническим аспектам вирусного гепатита С [28].

Полногеномный подход необходим и в изучении эпидемического процесса гепатита С. К числу его первостепенных задач следует отнести: изучение реальной структуры циркулирующей популяции ВГС по данным полногеномного анализа; выяснение действительной структуры путей и факторов передачи вируса; выявление генетических детерминант трансмиссивности и мониторинг целого ряда рисков, вытекающих из быстрой молекулярной эволюции патогена. В числе таких рисков — ожидаемый выход в общую циркуляцию генетических линий, резистентных к средствам терапии [20], и упомянутый выше риск появ-

ления рекомбинантов с гепасирусами животных [46]. Считаем возможным назвать еще один потенциальный риск, связанный с непрерывной эволюцией ВГС — возможность появления генетических вариантов с повышенной тропностью к слизистым мочеполового тракта или другим слизистым оболочкам человека. Появление в ходе инфекции квазивидов ВГС с внепеченочным тропизмом является хорошо доказанным фактом, в том числе было показано стойкое существование вариантов, адаптированных к слизистой желудочно-кишечного тракта [42] и эндометрию (при инфекции у шимпанзе) [45]. Очевидно, что появление подобных генетических вариантов вируса в общей циркуляции придало бы новый импульс активизации эпидемического процесса гепатита С.

Полученные за 25 лет исследований вирусного гепатита С научные данные внесли принципиальную ясность в вопросы о времени и обстоятельствах вторжения вируса в европейскую популяцию населения, а также о движущих силах современного эпидемического процесса этой инфекции. Яснее и аргументированнее стали отличия гепатита С от других гемоконтактных инфекций, которые заключаются в его исключительно низкой контагиозности при половом, бытовом и вертикальном путях передачи. Именно благодаря этому обстоятельству, по всей вероятности, столь эффективными оказались общие меры предупреждения парентерального инфицирования в медицинских учреждениях, которые привели к многократному снижению заболеваемости острым гепатитом С в индустриальных странах за последние 10 — 15 лет. Однако вопрос о возможности управления вирусным гепатитом С остается открытым, как и вопрос о действительной эффективности мер профилактики, которые повсеместно вводились из априорных предположений. Задачей дальнейших исследований следует считать оценку реального профилактического эффекта от текущих мероприятий и предлагаемых программ с привлечением количественных аналитических методов эпидемиологии.

Накопленная информация свидетельствует о несомненной эволюционной успешности ВГС, как патогена. Ее признаки — экспансивный рост эффективной популяции, расширение ареала до глобальных масштабов, нарастающее разнообразие генетических вариантов. Генофонд циркулирующих популяций вируса продолжает меняться под влиянием внутренней эволюции и заносов из других регионов мира. Дальнейшее слежение за динамикой циркулирующих популяций ВГС и структурой путей и факторов передачи вируса требует адекватной методологии, основанной на геномном подходе и технологиях высокопроизводительного секвенирования РНК. Предыдущий опыт показал, что генотипирование — малопродуктивный метод для этих целей. Расширенные геномные исследования, как ожидается, приведут к расшифровке генетических детерминант патогенности, иммунного ускользания и неответственности на противовирусную терапию. В конечном итоге они будут содействовать улучшению клинической и эпидемиологической диагностики и разработке более эффективных мер профилактики и терапии этой массовой социально значимой инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Под ред. А.Б.Жебруна. СПб, НИИЭМ им. Пастера. 2008.
2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Под ред. В.И.Покровского, А.Б.Жебруна. СПб, НИИЭМ им. Пастера, 2013.
3. Жебрун А.Б., Мукомолов С.Л., Нарвская О.В. Генотипирование и молекулярное маркирование бактерий и вирусов в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями. Журн. микробиол. 2011, 4: 28-36.
4. Калинина О.В. Организация генома и география природного межгенотипного рекомбинанта вируса гепатита С RF1\_2k/1b. Инфекция и иммун. 2012, 2 (4): 677-686.
5. Кузин С.Н., Самохвалов Е.И., Заботина Е.Е. и др. Структура генотипов вируса гепатита у пациентов с хроническим гепатитом С. Журн. микробиол. 2011, 3: 33-38.

6. Akkarathamrongsin S., Hacharoen P., Tangkijvanich P. et al. Molecular epidemiology and genetic history of hepatitis C virus subtype 3a infection in Thailand. *Intervirology*. 2013, 56 (5): 284-294.
7. Argentini C., Genovese D., Dettori S., Rapicetta M. HCV genetic variability: from quasispecies evolution to genotype classification. *Future Microbiol.* 2009, 4: 359-373.
8. Blatt L.M., Mutchnick M.G., Tong M.J. et al. Assessment of hepatitis C virus RNA and genotype from 6807 patients with chronic hepatitis C in the United States. *J. Viral. Hepat.* 2000, 7 (3): 196-202.
9. Campo D.S., Dimitrova Z., Yamasaki L. et al. Next-generation sequencing reveals large connected networks of intra-host HCV variants. *BMC Genomics*. 2014, 15 (Suppl 5): S4. <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/15/S5/S4>.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for viral hepatitis —United States, 2011: <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2011Surveillance/>.
11. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989, 244: 359-362.
12. Choudhary M.C., Natarajan V., Pandey P. et al. Identification of Indian sub-continent as hotspot for HCV genotype 3a origin by Bayesian evolutionary reconstruction. *Infect. Genet. Evol.* 2014, 28: 87-94.
13. Ciccozzi M., Ciccaglione A.R., Presti A.Lo. et al. Reconstruction of the evolutionary dynamics of the hepatitis C virus 1b epidemic in Turkey. *Infect. Genet. Evol.* 2011, 11 (5): 863-868.
14. Cornberg M., Razavi H., Alberti A. et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011, 31 (2): 30-60.
15. Ditah I., Ditah F., Devaki P. et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in the United States: National health and nutrition examination survey 2001 through 2010. *J. Hepatol.* 2014, 60 (4): 691-698.
16. Eriksen M.B., Jørgensen L.B., Krarup H. et al. Molecular and epidemiological profiles of hepatitis C virus genotype 4 in Denmark. *J. Med. Virol.* 2010, 82 (11): 1869-1877.
17. Fishman S.L., Branch A.D. The quasispecies nature and biological implications of the hepatitis C virus. *Infect. Genet. Evol.* 2009, 9 (6): 1158-1116.
18. Forbi J.C., Purdy M.A., Campo D.S. et al. Epidemic history of hepatitis C virus infection in two remote communities in Nigeria, West Africa. *J. Gen. Virol.* 2012, 93: 1410-1421.
19. Gededzha M.P., Selabe S.G., Kyaw T. et al. Introduction of new subtypes and variants of hepatitis C virus genotype 4 in South Africa. *J. Med. Virol.* 2012, 84 (4): 601-607.
20. González-Candelas F., López-Labrador F.X. Clinical relevance of genetic heterogeneity in HCV. *Future Virology*. 2010, 5 (1): 33-49.
21. Graham R.L., Baric R.S. Recombination, reservoirs and the modular spike: mechanisms of Coronavirus cross-species transmission. *J. Virol.* 2010, 84 (7): 3134-3146.
22. Guan Y., Smith G.J., Webby R., Webster G. Molecular epidemiology of H5N1 avian influenza. *Rev. Sci. Tech.* 2009, 28 (1): 39-47.
23. Hagan H., Pouget E.R., Des Jarlais D.C. A systematic review and meta-analysis of interventions to prevent hepatitis C virus infection in people who inject drugs. *J. Infect. Dis.* 2011, 204: 74-83.
24. Hanafiah K.M., 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.
25. Hall H.I., Song R., Rhodes P. et al. HIV Incidence Surveillance Group. Estimation of HIV Incidence in the United States. *JAMA*. 2008, 300 (5): 520-529.
26. HCV Epidemiology in the United States. Hepatitis C online PDF created December 27, 2014.
27. Hedskog C., Doehle B., Chodavarapu K. et al. Characterization of hepatitis C virus intergenotypic recombinant strains and associated virological response to sofosbuvir/ribavirin. *Hepatology*. 2015, 61 (2): 471-480.
28. Jardim A.C., Bittar C., Matos R.P. et al. Analysis of HCV quasispecies dynamic under selective pressure of combined therapy. *BMC Infect. Dis.* 2013, 13: 61 doi:10.1186/1471-2334-13-61.
29. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnius LO. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J. Virol.* 2002, 76 (8): 4034-4043.
30. Kapoor A., Simmonds P., Scheel T.K. et al. Identification of rodent homologs of hepatitis C virus and pegiviruses. *mBio*. 2013, 4 (2): e00216-13.

31. Lauck M., Sibley S.D., Lara J. et al. A novel hepacivirus with an unusually long and intrinsically disordered NS5A protein in a wild Old World primate. *J. Virol.* 2013, 87 (16): 8971-8981.
32. Li C., Cao H., Lu L., Murphy D. Full-length sequences of 11 hepatitis C virus genotype 2 isolates representing five subtypes and six unclassified lineages with unique geographical distributions and genetic variation patterns. *J. Gen. Virol.* 2012, 93 (6): 1173-1184.
33. Li C., Lu L., Murphy D.G. et al. Origin of hepatitis C virus genotype 3 in Africa as estimated through an evolutionary analysis of the full-length genomes of nine subtypes, including the newly sequenced 3d and 3e. *J. Gen. Virol.* 2014, 95 (Pt. 8): 1677-1688.
34. Lu L., Li C., Xu Y., Murphy D.G. Full-length genomes of 16 hepatitis C virus genotype 1 isolates representing subtypes 1c, 1d, 1e, 1g, 1h, 1i, 1j and 1k, and two new subtypes 1m and 1n, and four unclassified variants reveal ancestral relationships among subtypes. *J. Gen. Virol.* 2014, 95 (7): 1479-1487.
35. Lyons S., Kapoor A., Sharp C. et al. Nonprimate hepaciviruses in domestic horses, United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis.* 2012, 18 (12): 1976-1982.
36. Magiorkinis G., Magiorkinis E., Paraskevis D. et al. The global spread of hepatitis C virus 1a and 1b: a phylodynamic and phylogeographic analysis. *PLoS Med.* 2009, 6 (12): e1000198.
37. Marascio N., Matera G., Quirino A. et al. Eleven-year distribution pattern of hepatitis C virus in southern Italy. *J. Pathog.* 2012, e631095: 1-7.
38. Markov P.V., Pepin J., Frost E. et al. Phylogeography and molecular epidemiology of hepatitis C virus genotype 2 in Africa. *J. Gen. Virol.* 2009, 90 (9): 2086-2096.
39. Markov P.V., van de Laar T.J., Thomas X.V. et al. Colonial history and contemporary transmission shape the genetic diversity of hepatitis C virus genotype 2 in Amsterdam. *J. Virol.* 2012, 86 (14): 7677-7687.
40. Martin N.K., Vickerman, P., Grebely J. et al. Hepatitis C virus treatment for prevention among people who inject drugs: Modeling treatment scale-up in the age of direct-acting antivirals. *Hepatology.* 2013, 58: 1598-1609.
41. Messina J.P., Humphreys I., Flaxman A. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015, 61 (1): 77-87.
42. Miglioresi L., Riva E., Antonelli G. et al. Localization of hepatitis C virus in gastrointestinal mucosa: a possible reservoir for relapse. *Hepatology.* 2003, 38 (3): 775.
43. Nelson P., Mathers B., Cowie B. et al. The epidemiology of viral hepatitis among people who inject drugs: results of global systematic reviews. *Lancet.* 2011, 378 (9791): 571-583.
44. Njouom R., Frost E., Deslandes S. et al. Predominance of hepatitis C virus genotype 4 infection and rapid transmission between 1935 and 1965 in the Central African Republic. *J. Gen. Virol.* 2009, 90 (10): 2452-2456.
45. Pavlova B.P., Schaff Z., Eder G. Novel hepatitis C-positive cell line derived from a chimpanzee with chronic HCV infection. In: *Frontiers in viral hepatitis.* Ed. R.F. Shinasi et al. Elsevier, 2003, p. 187-196.
46. Pfaender S., Brown R.J.P., Pietschmann T., Steinmann E. Natural reservoirs for homologs of hepatitis C virus. *Emerg. Microb. Infect.* 2014, 3 (e21): doi:10.1038/emi.2014.19.
47. Pybus O.G., Barnes E., Taggart R. et al. Genetic history of hepatitis C virus in East Asia. *J. Virol.* 2009, 83 (2): 1071-1082.
48. Pybus O.G., Charleston M.A., Gupta S. et al. The epidemic behavior of the hepatitis C virus. *Science.* 2001, 292 (5525): 2323-2325.
49. Pybus O.G., Cochrane A., Holmes E.C., Simmonds P. The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infect. Genet. Evol.* 2005, 5 (2): 131-139.
50. Pybus O.G., Markov P.V., Wu A., Tatem A.J. Investigating the endemic transmission of the hepatitis C virus. *Int. J. Parasitol.* 2007, 37 (8): 839-849.

*Поступила 10.05.15*

Контактная информация: Калинина О.В.,  
197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, п.т. (812)233-20-92