

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИРУСА ГЕПАТИТА С СРЕДИ УСЛОВНО ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Н.В. Соболева¹, А.А. Карлсен^{2,3}, Т.В. Кожанова^{1,4}, В.С. Кичатова^{2,3}, В.В. Клушкина⁵, О.В. Исаева^{2,3}, М.Е. Игнатьева⁶, В.В. Романенко⁷, Н.Д. Ооржак⁸, Е.Ю. Малинникова^{2,3}, К.К. Кюрегян^{2,3}, М.И. Михайлов^{2,3}

¹ Федеральный научный центр исследования и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

⁴ Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы, Москва, Россия

⁵ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁶ Управление Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), Якутск, Россия

⁷ Центр гигиены и эпидемиологии Свердловской области, Екатеринбург, Россия

⁸ Инфекционная больница, Кызыл, Россия

The prevalence of the hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation

N.V. Soboleva¹, A.A. Karlsen^{2,3}, T.V. Kozhanova^{1,4}, V.S. Kichatova^{2,3}, V.V. Klushkina⁵, O.V. Isaeva^{2,3}, M.E. Ignatieva⁶, V.V. Romanenko⁷, N.D. Oorzhak⁸, E.Yu. Malinnikova^{2,3}, K.K. Kuregyan^{2,3}, M.I. Mikhailov^{2,3}

¹ Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products named after M.P. Chumakov, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Science Research Institute for Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

⁴ Scientific-practical center of medical care for children with developmental disabilities, craniofacial and congenital diseases of the nervous system, Moscow, Russia

⁵ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁶ Department of Rospotrebnadzor in the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, Russia

⁷ Center for Hygiene and Epidemiology of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russia

⁸ Infectious Hospital, Kyzyl, Russia

Резюме

Цель. Определить долю инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) лиц в различных возрастных группах условно здорового населения России.

Материалы и методы. Исследованы 4764 образца сыворотки крови от условно здорового населения пяти регионов РФ: Свердловской, Ростовской, Московской областей, Республики Тыва и Республики Саха (Якутия). В исследование были включены лица 10 возрастных групп: меньше 1 года, 1–4 года, 5–9 лет, 10–14 лет, 15–19 лет, 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, старше 60 лет. Анти-ВГС определяли в ИФА с коммерческими тест-системами. В положительных по анти-ВГС образцах определяли РНК ВГС методом ОТ-ПЦР. Генотип ВГС определяли на основании анализа нуклеотидных последовательностей участков core и NS5B вирусного генома.

Результаты. Общая распространенность анти-ВГС в 5 регионах РФ составила 2,6% (126/4764), доля лиц с РНК ВГС – 1,1% (50/4764). Наибольшая распространенность анти-ВГС выявлена в Республиках Тыва и Якутия

Abstract

Aim. To determine the prevalence of hepatitis C virus (HCV) in different age groups of the conditionally healthy population of Russia.

Materials and methods. Total 4764 serum samples from a conditionally healthy population of five regions of Russia (Moscow, Rostov, Sverdlovsk regions, Tyva Republic, and Sakha Republic (Yakutia) were tested. The study included persons of 10 age groups: < 1 year, 1–4 years, 5–9 years, 10–14 years, 15–19 years, 20–29 years, 30–39 years, 40–49 years, 50–59 years old, ≥ 60 years. Anti-HCV was determined in ELISA with commercial test systems. Anti-HCV positive samples were tested for HCV RNA by RT-PCR. The genotype of HCV was determined based on the analysis of the nucleotide sequences of the core and NS5B regions of the viral genome.

Results. The overall prevalence of anti-HCV in 5 regions of Russia was 2,6% (126/4764), and the proportion of people with HCV RNA was 1,1% (50/4764). The highest anti-HCV positivity rate was observed in Tyva and Yakutia (3,3% in

(3,3%), в остальных регионах данный показатель варьировал от 1,7% (Московская область) до 3,0% (Свердловская область). Наибольшая частота выявления РНК ВГС отмечена в Республике Тыва и Ростовской области (1,3% в обоих регионах). Среди лиц в возрасте от 0 до 19 лет РНК ВГС не была выявлена ни в одном регионе, за исключением Республики Тыва (1% (1/98) в группе 15–19 лет). Пиковые показатели выявления РНК ВГС были выявлены в возрастных группах 20–29 лет и 30–39 лет в Ростовской области (3,9% и 3,0% соответственно); в Якутии – в группе 30–39 лет (3,7%), в Тыве – в группе 40–49 лет (3,6%), в Московской области – в группах 20–29 лет и 30–39 лет (2,9% и 2,5% соответственно).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени пораженности ВГС практически всех возрастных групп в интервале от 20 лет до ≥ 60 лет. В каждом из обследованных регионов выявлены возрастные когорты, для которых целесообразно включение в региональные скрининговые программы.

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

Введение

Гепатит С (ГС) является одной из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации (РФ), что обусловлено значимым социально-экономическим ущербом, повсеместным распространением, тяжестью течения и активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного и трудоспособного возраста [1, 2]. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на данный момент количество инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) достигает 130–200 млн человек. Около 350 000 человек ежегодно умирают от последствий гепатита С [3]. Внедрение современных противовирусных препаратов позволяет излечить примерно 90% лиц с ВГС-инфекцией и таким образом снизить риск смерти от рака и цирроза печени, а также число новых случаев заражения [4]. Таким образом, ранняя диагностика и своевременная терапия хронического гепатита С (ХГС) являются наиболее перспективными мерами в борьбе с эпидемией данной инфекции [5, 6]. ВГС является распространенной вирусной инфекцией в РФ. По материалам Государственного статистического наблюдения, в 2015 г. заболеваемость ХГС составила 38,0 на 100 тыс., в 2016 г. – 36,2 на 100 тыс. В то же время показатели регистрируемой заболеваемости не полностью отражают нагрузку ВГС на популяцию. ВГС-инфекция может протекать бессимптомно на протяжении десятилетий [7]. В результате этого 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 [8].

both regions), in other regions its prevalence varied from 1,7% (Moscow region) to 3,0% (Sverdlovsk region). The highest frequency of HCV RNA detection was observed in Tyva Republic and Rostov region (1.3% in both regions). No positive for HCV RNA cases was detected among persons aged 0–19 years in any region, except for Tyva Republic (1,0% (1/98) in age group 15–19 years). Peak positivity rates of HCV RNA were detected in the age groups 20–29 years and 30–39 years in the Rostov Region (3,9% and 3,0%, respectively); in Yakutia – in the group of 30–39 years (3,7%), in Tyva – in the group of 40–49 years (3,6%), in the Moscow region – in the groups of 20–29 and 30–39 years (2,9% and 2,5%, respectively).

Conclusion. The results obtained indicate a high degree of HCV infection in virtually all age groups in the interval from 20 years to ≥60 years. Specific age cohorts that might benefit from inclusion in regional HCV screening programs were identified in each region.

Key words: hepatitis C virus (HCV), anti-HCV, HCV RNA, age cohorts, population based survey.

Для оценки истинной распространенности ВГС и понимания эпидемиологических особенностей инфекции на разных территориях необходимы сероэпидемиологические популяционные исследования. В зависимости от особенностей эпидемиологии в каждом регионе ВГС-инфекция может быть сосредоточена в определенных группах риска (например, среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики) и/или возрастных группах [9]. Распределение генотипов ВГС в разных группах риска и возрастных когортах также может варьировать [10].

Цель исследования – определение распространенности маркеров инфицирования ВГС среди условно здорового населения пяти регионов РФ и изучение генетических вариантов вируса, циркулирующих на территории РФ.

Материалы и методы

В исследование были включены образцы сыворотки крови, полученные от условно здорового населения РФ из пяти географически удаленных регионов с разным уровнем заболеваемости ГС: Свердловской, Ростовской, Московской областей, Республики Тыва и Республики Саха (Якутия).

Всего были исследованы 4764 образца сыворотки крови: 1047 – из Московской области, 954 – из Ростовской области, 871 – из Свердловской области, 910 – из Республики Тыва, 982 – из Республики Саха (Якутия). От всех участников исследования было получено информированное согласие на проведение исследования, а также данные анкеты о факторах риска инфицирования ВГС (наличие татуировок, переливаний крови и хирурги-

ческих вмешательств в анамнезе). Все участники исследования были разделены на 10 возрастных групп: меньше 1 года, 1–4 года, 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 составила около 100 человек. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,4 (42,5%, 2023/4764 и 57,5%, 2741/4764 соответственно).

Анти-ВГС определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «ИФА-АНТИ-НСВ» (НПО «Диагностические системы»). Все анти-ВГС позитивные образцы были подтверждены методом ИФА на наличие антител к структурным и неструктурным белкам ВГС с использованием тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-НСВ-СПЕКТР-GM» (НПО «Диагностические системы»). Также все образцы, реактивные в первом тесте на анти-ВГС, повторно тестировали в тесте на анти-ВГС другого производителя («MONOLISA Anti-HCV PLUS Assay Version 2», BioRad). Положительными признавали образцы, реактивные в двух тестах на анти-ВГС и в подтверждающем тесте на антитела к структурным и неструктурным белкам ВГС.

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 таблице. Выделение нуклеиновых кислот проводили с помощью набора «QIAamp Viral RNA Mini Kit (производитель 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: дена-

турация при 94° – 30 с, отжиг при 55°C – 30 с и удлинение цепи при 72°C – 45 с; 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, приведенными в таблице. Обратную транскрипцию и амплификацию участков генома core и NS5B проводили с помощью наборов Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit и Fast Start High Fidelity PCR System (Roche) соответственно, согласно протоколам 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 с и удлинение цепи при 72°C – 90 с, финальная элонгация – 72°C – 7 мин. Размер полученного фрагмента – 1043 нт. Условия одностадийной ПЦР для амплификации области NS5B генома ВГС были следующие: 94°C – 5 мин, затем 40 циклов денатурации 94°C – 30 с, отжига при 55°C – 30 с и удлинение цепи при 72°C – 45 с, финальная элонгация при 72°C – 7 мин. Размер полученного фрагмента 398 нт.

Продукты амплификации вырезали из геля и выделяли из агарозы с помощью набора QIAquick Gel Extraction kit (QIAGEN), согласно протоколу производителя, и определяли первичную нуклеотидную последовательность на автоматическом секвенаторе 3130 Genetic Analyzer (ABI) с использованием набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit по протоколу производителя. Анализ нуклеотидных последовательностей выполняли с помощью программы MEGA (версии 5.2). Фило-

Таблица

Праймеры, использованные для амплификации фрагментов генома ВГС

Участок генома ВГС	Последовательности	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

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

генетические деревья для фрагментов core и NS5B строили по алгоритму объединения ближайших соседей (neighbour-joining, NJ) при помощи программы Clustal W. Для получения показателей достоверности филогенетического группирования проанализировали по 1000 случайных выборок (bootstrap pseudoreplicates). Согласно общепринятым нормам, показатели достоверности филогенетического группирования более 70% считались достоверными.

Статистическая обработка данных, включившая выявление достоверности различий средних значений показателей в сравниваемых группах с использованием критерия Хи-квадрат (различия оценивались как достоверные при вероятности 95% — $p < 0,05$), проведена с использованием вариационной статистики с помощью стандартной программы EXCEL 2010 и программы статистической обработки данных GraphPadPism 4.

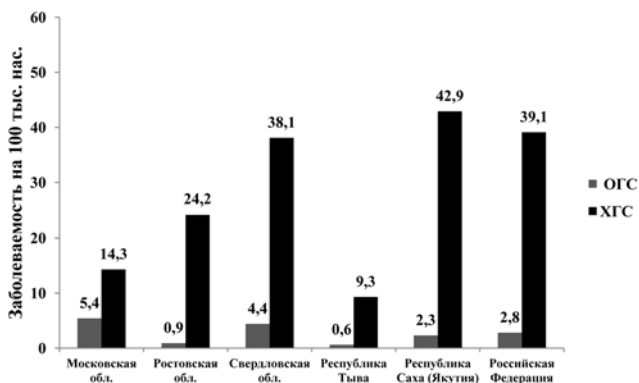
Результаты и обсуждение

Показатели заболеваемости острым гепатитом С (ОГС) и ХГС в выбранных для популяционного исследования регионах РФ приведены на рисунке 1. На момент сбора образцов сыворотки крови от условно здорового населения (2008 г.) наибольшие показатели заболеваемости ОГС (выше среднего показателя по РФ) отмечены в Московской области — 5,4 на 100 тыс. населения и Свердловской области — 4,4 на 100 тыс. населения. Заболеваемость ХГС в регионах в 10–20 раз превышала показатели заболеваемости ОГС. Заболеваемость ХГС в Республике Саха (Якутия) превышала среднероссийскую и составила 42,9 на 100 тыс. населения. Также высокий показатель был отмечен в Свердловской области (38,1 на 100 тыс. населения). В Республике Тыва был зарегистрирован самый низкий показатель заболеваемости ХГС (9,3 на 100 тыс. населения) (см. рис. 1а). В 2016 г. заболеваемость ОГС

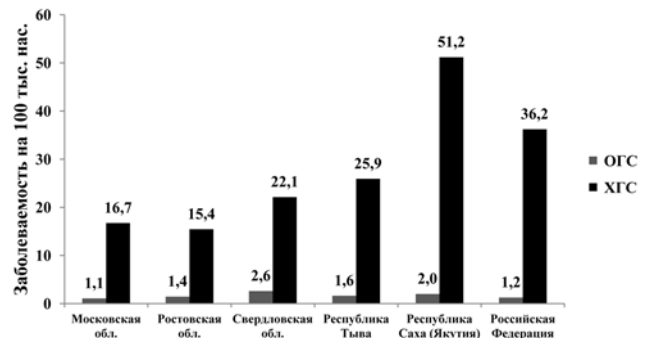
снизилась в среднем по РФ в 2 раза (2,8 и 1,4 на 100 тыс. населения в 2008 и 2016 гг. соответственно). В 5 раз уменьшилась заболеваемость ОГС в Московской области (5,4 и 1,06 на 100 тыс. населения в 2008 и 2016 гг. соответственно). При этом возросли показатели в Ростовской области и в Республике Тыва, составив 1,44 и 1,6 на 100 тыс. населения соответственно. В Московской, Ростовской, Свердловской областях и Республике Тыва заболеваемость ХГС была ниже среднего показателя по РФ, в Республике Саха (Якутия) значительно превышала среднероссийский показатель (см. рис. 1б). Необходимо отметить возросшую в 2,8 раза заболеваемость ХГС в Республике Тыва по сравнению с 2008 г.

Проведенное серологическое исследование продемонстрировало, что частота выявления анти-ВГС среди условно здорового населения в 5 регионах РФ составила в среднем 2,6% (126/4764), распространение текущей ВГС-инфекции, подтвержденной выявлением РНК ВГС, — 1,1% (50/4764). В образцах сыворотки крови с наличием антител к ВГС доля содержащих вирусную РНК образцов составила 45,5%.

Средние показатели частоты выявления анти-ВГС и РНК ВГС в каждом из обследованных регионов приведены на рисунке 2. Максимальная частота выявления анти-ВГС составила в Республике Тыва и Республике Саха (Якутия) 3,3% (30/910) и 3,3% (32/982) соответственно. Самый низкий показатель — в Московской области (1,7%; 18/1047, $p < 0,05$ при сравнении с показателями в республиках Тыва и Якутия). Анализ частоты выявления РНК ВГС в различных регионах показал относительно невысокие цифры: максимально — 1,3% (Ростовская область и Республика Тыва, 12/954 и 12/910 соответственно), минимально — 0,6% в Свердловской области (5/871). Все различия не являются статистически достоверными ($p = 0,71$).



А



Б

Рис. 1. Заболеваемость ОГС и ХГС в 2008 и 2016 гг. в регионах РФ (по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека): А — 2008 г.; Б — 2016 г.

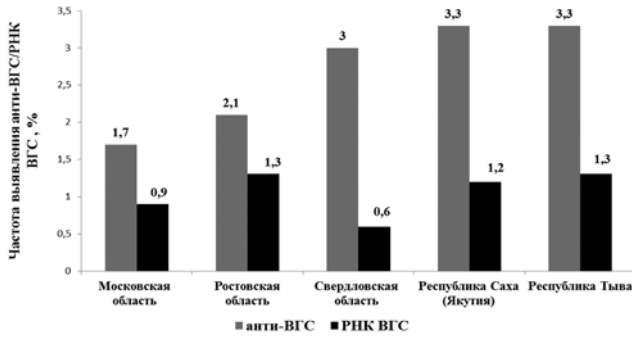


Рис. 2. Частота выявления анти-ВГС и РНК ВГС среди условно здорового населения РФ

Распределение показателей частоты выявления анти-ВГС и РНК ВГС в различных возрастных группах среди условно здорового населения пяти обследованных регионов РФ представлено на рисунке 3. Среди детей и подростков до 14 лет не были выявлены случаи текущей ВГС-инфекции, т.е. случаи выявления вирусной РНК. Среди детей были выявлены только антитела с максимумом 2,1% среди детей в возрасте 1–4 лет при снижении до значений 0,4% к возрасту 10–14 лет, что свидетельствует о сохранившихся материнских антителах и/или перенесенной инфекции. Рост инфицированности ВГС в популяции начинаются среди подростков в возрасте 15–19 лет, что подтверждается выявлением в этой возрастной группе РНК ВГС среди 0,2% обследованных лиц. В более старших возрастных группах наблюдается достоверный рост показателей выявления антител и вирусной РНК, начиная с возрастной группы 20–29 лет ($p < 0,05$). Наибольших значений достигают показатели выявления как анти-ВГС, так и РНК ВГС в двух возрастных группах: 30–39 лет и старше 60 лет (4,9% и 5,2% для анти-ВГС и 2,4% и 2,6% для РНК ВГС соответственно).

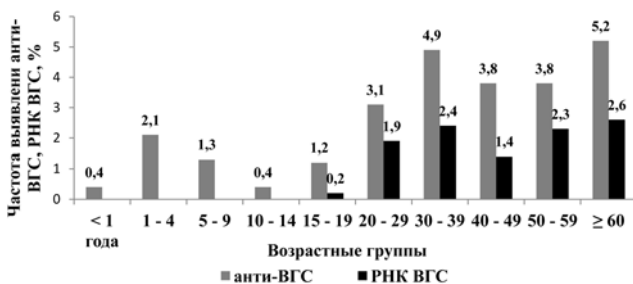


Рис. 3. Частота выявления анти-ВГС и РНК ВГС в различных возрастных группах среди условно здорового населения РФ

Распределение случаев текущей ВГС-инфекции (положительный результат выявления РНК ВГС) в различных возрастных группах условно здорового населения для каждого из обследованных регионов представлено на рисунке 4. Среди детей и под-

ростков в возрасте от 0 до 19 лет РНК ВГС не была выявлена в Московской, Свердловской, Ростовской областях и Республике Саха (Якутия). Исключение составила Республика Тыва, где в группе 15–19 лет доля лиц с текущей инфекцией составила 1% (1/98). Пиковые показатели выявления РНК ВГС в Ростовской области выявлены в возрастных группах 20–29 лет (3,9%); в Республике Саха (Якутия) – в возрастной группе 30–39 лет (3,7%), с достижением максимальных показателей в возрасте обследованных старше 60 лет (6,3%). В Московской области наибольшие уровни инфицированности выявлены в возрастных группах 20–29, 30–39 и 50–59 лет (2,9%, 2,5%, 2,6% соответственно).

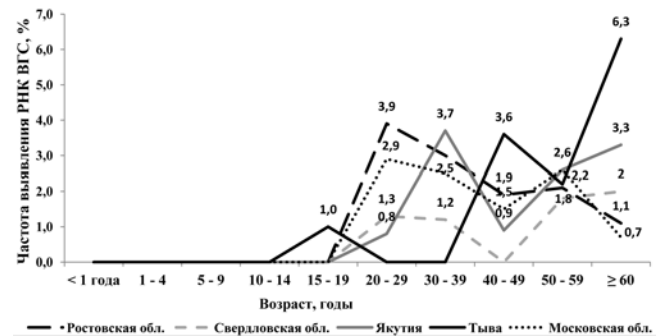


Рис. 4. Частота выявления РНК ВГС в разных возрастных группах среди условно здорового населения пяти регионов РФ

В возрастной группе 20–29 лет наибольшая доля лиц с РНК ВГС выявлена в Ростовской области по сравнению с остальными регионами (3,9%, $p < 0,05$). Значительное снижение доли лиц с РНК ВГС происходит в группе 40–49 лет во всех регионах, кроме Республики Тыва (3,6%). В группе 50–59 лет частота выявления РНК ВГС во всех регионах находится приблизительно на одном уровне и варьирует от 1,8% до 2,6%. Самая старшая возрастная группа (≥ 60 лет) населения демонстрирует очень разную степень вовлеченности в эпидемический процесс. Частота выявления РНК в этой возрастной группе колеблется от 0,7% в Московской области до 6,3% в Республике Тыва ($p < 0,05$). В целом, профиль распределения текущей ВГС-инфекции в Республике Тыва отличался от остальных регионов: среди наиболее пораженных в других регионах групп населения (20–29 и 30–39 лет) в Тыве не выявлено ни одного случая наличия вiremии среди обследованных лиц. Все случаи вiremии ВГС среди взрослого населения Тывы выявлены у лиц старше 40 лет.

Распределение генотипов ВГС в разных возрастных группах взрослого населения регионов РФ представлено на рисунке 5. Анализ генотипического разнообразия выявленных изолятов ВГС демонстрирует доминирование во всех регионах

генотипа 1b (58%, 29/50). Доля субтипа 3a составила 34% (17/50). Генотип 3a не был выявлен среди лиц 50–59 лет, тогда как генотип 1b был не представлен в возрастной группе 15–19 лет. Два изолята были единичными представителями генотипов 1c, RF_2k/1b. Рекомбинантный вариант RF_2k/1b выявлен в Московской области в возрастной группе старше 60 лет. Доля субтипа 2a составила 4% (2/50). Средний возраст лиц с субтипом 1b составил $50,2 \pm 3,2$ лет, лица с субтипом 3a были значительно моложе – $38,8 \pm 3,6$ лет ($p < 0,05$).

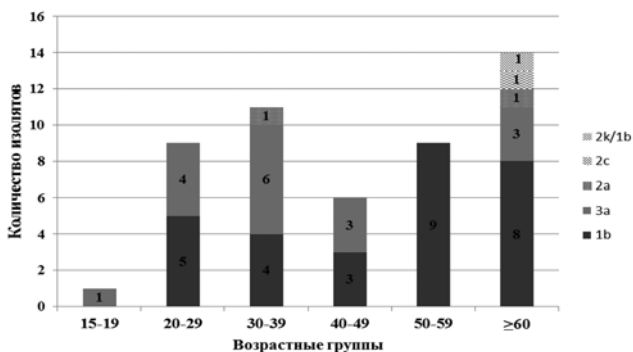


Рис. 5. Распределение генотипов ВГС в зависимости от возраста инфицированных лиц

Основной задачей исследования являлось определение нагрузки ВГС-инфекции на общую популяцию и выявление наиболее пораженных возрастных групп. 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. [11]. 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 [12, 13].

По данным официальной регистрации заболеваемости, наиболее высокий показатель заболеваемости ОГС, отражающий число новых случаев заражения ВГС, в РФ регистрируется в возрастной группе 20–29 лет, на долю которой приходится 39–45% всех состоящих на учете больных ГС. По показателю заболеваемости ХГС в большей части округов занимают лица в возрасте 30–39 лет, на долю которых приходится около 33–38% от всех больных ХГС [14].

Результаты данного популяционного исследования указывают на наибольшие значения по-

казателей выявления анти-ВГС и РНК ВГС в двух группах обследованных: 30–39 лет и лица старше 60 лет. Такое распределение маркеров инфицирования позволяет предполагать существование в РФ двух моделей передачи ВГС. Всего выделяют три модели передачи ВГС на основании данных по сероэпидемиологии. 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 (например, 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 [15]. Анализ распространения маркера текущей инфекции (РНК ВГС) продемонстрировал существование двух особенностей в РФ. Во-первых, существование двух пиков в возрастной структуре распределения ВГС-инфекции, среди молодых взрослых и среди пожилых лиц. Во-вторых, в разных регионах РФ наиболее поражены ВГС разные возрастные группы молодого взрослого населения. Так, для Московской и Ростовской областей эта группа составляет 20–29 лет, для Республики Саха (Якутия) – 30–39 лет, для Свердловской области возрастной диапазон шире – 20–39 лет. Для Республики Тыва, по-видимому, характерна вторая модель распространения ВГС – практически все случаи инфекции выявлены в данном регионе среди лиц старше 40 лет. Важно отметить, что до конца 1980-х гг. на территории России большинство больных были инфицированы при проведении парентеральных манипуляций в медицинских учреждениях. В последующие годы имела место трансформация путей передачи ВГС: сокращение инфицирования в лечебных учреждениях и значительное увеличение при инъекционном потреблении наркотических препаратов [16, 17]. Различия в путях передачи ВГС в разных возрастных группах подтверждаются результатами генотипирования ВГС в данном исследовании – среди лиц старше 50 лет преобладал генотип 1b; средний возраст лиц, инфицированных генотипом 1b, был достоверно выше по сравнению с возрастом лиц, инфицированных генотипом 3a.

В целом, распределение генотипов ВГС среди условно здорового населения РФ соответствовало описанному ранее [18] — доминировал генотип 1b (58%), генотип 3a определен в 36% случаев, субтип 2a представлен двумя изолятами, генотипы RF1_2k/1b и 1c — единичными изолятами. Обращает на себя внимание выявление рекомбинантного варианта ВГС RF1_2k/1b в старшей возрастной группе (>60 лет). Считается, что данный стабильно циркулирующий рекомбинантный вариант вируса характерен для потребителей инъекционных наркотиков и, как правило, выявляется у более молодых лиц [19, 20].

Обращают на себя внимание полученные в нашем исследовании данные об отсутствии случаев выявления РНК ВГС среди детей при достаточно широкой распространенности ВГС среди взрослого населения. Известно, что вероятность заражения ВГС детей, рожденных от инфицированных матерей, достаточно высока. За период 2009—2015 гг. в РФ регистрировалась стабильно высокая (2,7 — 5 на 100 тыс. населения) заболеваемость ВГС в группах детей до 1 года и 1 — 2 лет [14]. Вероятно, эти данные отражают те критические изменения эпидемического процесса за последнее десятилетие, когда возраста деторождения достигли женщины, инфицированные в период наибольшего подъема заболеваемости. Нужно отметить, что хроническая инфекция у подростков предполагает в дальнейшем, при достижении ими детородного возраста, сохранение высокого риска перинатальной передачи ВГС и развития хронической инфекции у последующего поколения [21].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного сероэпидемиологического исследования продемонстрировали высокую степень инфицированности ВГС взрослого населения РФ. По-видимому, распространение ВГС среди молодых взрослых и пожилых лиц связано с разными факторами риска и разными генотипами вируса. В каждом из обследованных регионов выявлены наиболее пораженные ВГС возрастные когорты, для которых целесообразно включение в региональные скрининговые программы.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин [и др.] — СПб.: Фолиант, 2006. — 184 с.
2. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.] — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 *Lancet* 2012;380:2095-2128.
4. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. Geneva: World Health Organization; 2013. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf, accessed 21 January 2014)
5. Durham DP, Skrip LA, Bruce RD, Vilarinho S, Elbasha EH, Galvani AP, Townsend JP. The Impact of Enhanced Screening and Treatment on Hepatitis C in the United States. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 1;62(3):298-304.
6. Cipriano, L.E., Zaric, G.S., Holodny, M., Bendavid, E., Owens, D.K., & Brandeau, M.L. Cost Effectiveness of Screening Strategies for Early Identification of HIV and HCV Infection in Injection Drug Users. *PLOS ONE*, 2012.
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. Shepard CW, Finelli L, Alter M J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-567.
9. Мукомолов, С.Л. Современная эпидемиология гепатита С в России / С.Л. Мукомолов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 6. — С. 21 — 25.
10. Fan, W.M., Zhu, W. F., Zwang, S. Y., Wang, Q. X., Yin, L. M., Wan, H., et al. Nine-year follow-up of hepatitis C virus infection in a rural area of Hebei province, China. *Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih Chinese Medical Journal* 2004, 84, 392-6.
11. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144:705-714.
12. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, 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 Recomm Rep* 2012;61(No. RR-4):1-32. Erratum in: *MMWR Recomm Rep*. 2012;61:886
13. McGarry LJ, Pawar VS, Panchmatia HR, Rubin JL, Davis GL, Younossi ZM, Capretta JC, O'Grady MJ, Weinstein MC. Economic model of a birth cohort screening program for hepatitis C virus. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1344-55
14. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 10 выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. — СПб.:ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016. — 152 с.
15. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20:1-16
16. Акимкин, В.Г. Внутрибольничное инфицирование вирусами гепатитов В и С: эпидемиология и направления профилактики / В.Г. Акимкин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 6. — С. 13 — 17.
17. Ершова, О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции : автореф. дисс. докт. мед. наук / О.Н. Ершова. — М., 2006. — 38 с.
18. Пименов, Н.Н. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н.Н. Пименов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 3. — С. 4 — 10.
19. Kurbanov F, Tanaka Y, Chub E. et al Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis c virus strain RF1_2k/1b. *J.Infect. Dis*. 2008, 15, 198(10), 1448-1456.
20. Исаева, О.В. Многолетняя динамика распространения генотипов вируса гепатита С в Московском регионе / О.В. Исаева [и др.] // ЖМЭИ. — 2016. — № 4. — С. 35 — 42.

21. Narkewcz, M.R., Carbera R., et al. The "C" of viral hepatitis in children // *Semin Liver Dis.* 2007. Aug, Vol.27.-P.295-311.

References

- Lobzin Ju.V., Zhdanov K.V., Volzhanin V.M., Gusev D.A. i dr. *Virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie* [viral hepatitis: clinic, diagnostics, therapy]. Sankt-Peterburg: Foliant, 2006, 184 p.
- Zhdanov K.V., Lobzin Ju.V., Gusev D.A. Kozlov K.V. *Virusnye gepatity* [Viral hepatitis]. Sankt-Peterburg: Foliant, 2011. 304 p.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 *Lancet* 2012;380:2095-2128.
- Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. Geneva: World Health Organization; 2013. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf, accessed 21 January 2014)
- Durham DP, Skrip LA, Bruce RD, Vilarinho S, Elbasha EH, Galvani AP, Townsend JP. The Impact of Enhanced Screening and Treatment on Hepatitis C in the United States. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 1;62(3):298-304.
- Cipriano, L.E., Zaric, G.S., Holodny, M., Bendavid, E., Owens, D.K., & Brandeau, M.L. Cost Effectiveness of Screening Strategies for Early Identification of HIV and HCV Infection in Injection Drug Users. *PLOS ONE*, 2012.
- Global Burden of Disease Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004; 44:20-29.
- Shepard CW, Finelli L, Alter M J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-567.
- Mukomolov S.L., Levakova I.A., Sulyagina L.G., Sinayskaya E.V., Bolsun D.D., Ivanova N.V. *Sovremennaja epidemiologiya gepatita C v Rossii* [Current epidemiology of hepatitis C in Russia]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*, 2012, No 6, pp. 21-25.
- Fan, W.M., Zhu, W. F., Zwang, S. Y., Wang, Q. X., Yin, L. M., Wan, H., et al. Nine-year follow-up of hepatitis C virus infection in a rural area of Hebei province, China. *Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih Chinese Medical Journal* 2004, 84, 392-6.
- Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006;144:705-714.
- Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, 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 Recomm Rep* 2012;61(No. RR-4):1-32. Erratum in: *MMWR Recomm Rep.* 2012;61:886
- McGarry LJ, Pawar VS, Panchmatia HR, Rubin JL, Davis GL, Younossi ZM, Capretta JC, O'Grady MJ, Weinstein MC. Economic model of a birth cohort screening program for hepatitis C virus. *Hepatology.* 2012 May;55(5):1344-55
- Virusnye gepatity v Rossijskoj Federacii. Analiticheskij obzor. 10 vypusk* [Viral hepatitis in Russian Federation. Analytical review. 10th edition]. Ed.: V.I. Pokrovskiy, A.A. Totolyan. — SPb.: FBUN NIIEМ imeni Pastera, 2016, 152 p.
- Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20:1-16
- Akimkin V.G. *Vnutribol'nichnoe inficirovanie virusami gepatitov B i C: epidemiologiya i napravleniya profilaktiki* [Intrahospital infection of hepatitis B and C: epidemiology and prophylaxis]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*, 2004, No6, pp. 13-17.
- Ershova O.N. *Sovremennye proyavleniya epidemicheskogo processa gepatita C, aktivnost' estestvennyh putej peredachi i sovershenstvovanie profilaktiki etoy infekcii* [Current manifestations of the epidemic process of hepatitis C, the activity of natural transmission routes and the improvement of the prevention of this infection]. *avto-ref. diss. dokt. med. nauk*, 2006, 38 p.
- Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V. *Gepatit C v Rossii: epidemiologicheskaya harakteristika i puti sovershenstvovaniya diagnostiki i nadzora* [Hepatitis C in Russia: epidemiological characteristics and ways to improve diagnostics and surveillance]. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*, 2012, No 3, pp. 4–10.
- Kurbanov F, Tanaka Y, Chub E. et al. Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis c virus strain RF1_2k/1b. *J.Infect. Dis.* 2008, 15, 198(10), 1448-1456.
- Isaeva O.V., Kichatova V.S., Karlsen A.A., Solonin S.A., Dmitriev P.N., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. *Mnogoletnjaja dinamika rasprostraneniya genotipov virusa gepatita S v Moskovskom regione* [Long-term dynamics of the spread of hepatitis C virus genotypes in the Moscow region]. *ZhMJeI*, 2016, No 4, pp. 35-42.
- Narkewcz, M.R., Carbera R., et al. The "C" of viral hepatitis in children // *Semin Liver Dis.* 2007. Aug, Vol.27.-P.295-311.

Авторский коллектив:

Соболева Наталья Васильевна — младший научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов Федерального научного центра исследования и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова; тел.: 8(495)841-90-12, e-mail: soboleva.natalia@inbox.ru

Карлсен Анастасия Андреевна — научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; тел.: 8 (495)945-70-82, e-mail: karlsen12@gmail.com

Кожанова Татьяна Викторовна — старший научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов Федерального научного центра исследования и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, врач-генетик Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы, к.м.н.; тел.: 8(495)841-90-12, e-mail: vkozhanov@bk.ru

Кичатова Вера Сергеевна — научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: vera_kichatova@mail.ru

Клушкина Виталина Владимировна — младший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, к.м.н.; e-mail: vitalinaklu@yandex.ru

Исаева Ольга Владиславовна — ведущий научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: isaeva.06@mail.ru

Игнатъева Маргарита Егоровна — руководитель Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), к.м.н.; тел./факс: 8(4112)35-09-55, e-mail: yakutia@14.rosпотребнадзор.ru

Романенко Виктор Васильевич — заместитель главного врача Центра гигиены и эпидемиологии Свердловской области, д.м.н.; e-mail: mail@66.rosпотребнадзор.ru

Ооржак Наталья Доржуевна — врач-эпидемиолог Инфекционной больницы, к.м.н.; тел.: 8(39422)6-38-47, e-mail: infeksiatuva@mail.ru.

Малинникова Елена Юрьевна — заведующая кафедрой вирусологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(499)458-95-30, e-mail: malinacgb@mail.ru

Кюрегян Карен Каренович — руководитель отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.б.н.; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Михайлов Михаил Иванович — руководитель научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующий лабораторией вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)945-50-15, e-mail: michmich2@yandex.ru