

## МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППОВОЙ И СПОРАДИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГЕПАТИТОМ А В РОССИИ И СТРАНАХ СНГ В 2005–2010 ГГ.

Неверов А.Д., Карандашова И.В., Долгин В.А., Михайловская Г.В.,  
Пименов Н.Н., Комарова С.В., Чуланов В.П.

*ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва*

**Введение.** Проблема гепатита А (ГА) в России в начале XXI века продолжает сохранять свою актуальность. Существенное снижение заболеваемости ГА в течение последних 20 лет привело к увеличению прослойки лиц, восприимчивых к этой инфекции. При отсутствии широкого охвата населения вакцинацией против ГА и кардинального улучшения санитарно-коммунального благоустройства территории России, а также высокой активности миграционных процессов создаются предпосылки к возникновению вспышек ГА с большим числом заболевших. Использование молекулярно-биологических методов исследования позволяет дополнить существующие методы эпидемиологического расследования вспышек. Изучение генетического разнообразия изолятов вируса гепатита А позволит осуществлять надзор за штаммами, циркулирующими на территории страны, что в свою очередь будет способствовать 1) расследованию вспышек ГА и выявлению источника инфекции; 2) установлению эпидемиологической связи между различными случаями заболевания; 3) определению популяционных частот штаммов во время спорадических заболеваний и 4) идентификации завозных случаев инфекции. **Цель работы** заключалась в определении молекулярно-эпидемиологических характеристик ряда вспышек ГА и случаев спорадической заболеваемости гепатитом А, зарегистрированных на территории России и стран СНГ в 2005–2010 годах.

**Материалы и методы.** Было исследовано 818 изолятов, выделенных из плазмы (сыворотки) крови пациентов с диагнозом ВГА. Среди них 256 изолятов выделены при спорадических случаях заболевания (Хабаровск, Йошкар-Ола, Махачкала, Москва, Нижний Новгород, Ростов-на-Дону, с. Конево (Архангельская обл.), Волгоград, Владивосток, Якутск и Липецк).

В период вспышек или случаев повышенной заболеваемости ГА, зарегистрированных в ряде регионов РФ были исследованы 562 изолята вируса гепатита А (HAV): г. Ржев (2005 г.), г. Нижний Новгород (2005), г. Северодвинск (2006), п. Коряжма (Архангельская обл.) (2006), Сахалинская обл. (2006, 2007), Кемеровская обл. (2006), г.

Нерюнгри (Республика Саха (Якутия))(2007), г. Екатеринбург (2006, 2010), Новгородская обл. (2007), Республика Тыва (2008), г. Махачкала (2008), г. Рязань (2009), г. Калининград (2009), г. Радужный (2009), г. Уфа (2009), п. Костино (Рязанская обл.) (2009), г. Ужур и с. Тургужан (Красноярский край) (2009) и Москва (2010). Для идентификации штаммов вируса гепатита А проводилось секвенирование двух переменных областей генома (маркерных последовательностей МП) *HAV*: VP1/P2В длиной 410 п.н. и 2С длиной 648 п.н. Филогенетический анализ штаммов осуществлялся методом Minimum Evolution модель TN93 (MEGA 3.1), статистическая значимость филогении оценивалась методом bootstrap 1000 повторов. Идентичные штаммы, выявленные во время вспышек, при изучении филогенетического разнообразия *HAV* принимались за один изолят. Всего за указанный период было изучено 59 штаммов, выделенных при расследовании случаев групповых заболеваний ГА. К близкородственным штаммам относили штаммы, отличающиеся друг от друга не более чем на две замены в пределах двух МП.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** На исследуемых территориях обнаружена циркуляция субтипов IA и IIIA *HAV*, которые являются наиболее распространенными в мире. Единичные случаи выявления IB субтипа *HAV* (3 изолята), можно рассматривать как завозные случаи инфекции из Средиземноморского региона (Египет, Турция, Тунис). По результатам генотипирования к субтипу IA относились 71% изолятов РФ, остальные изоляты относились к IIIA субтипу, причем этот субтип являлся доминирующим на территории Якутии. Был проведен филогенетический анализ полученных последовательностей и порядка 300 последовательностей генома вируса гепатита А из GenBank, которые пересекаются с отсеквенированным нами фрагментом генома *HAV*, более чем на 300 нк. На филогенетическом дереве были выделены территориальные кластеры штаммов IA субтипа: средиземноморский, кластер стран СНГ, азиатский и американский. При проведении филогенетического анализа было определено, что практически все исследованные нами штаммы IA субтипа *HAV*, относятся к крупному географическому кластеру штаммов стран СНГ. Было показано, что в пределах этого кластера штаммов можно выделить ряд кластеров, эндемичных для меньших территорий – кластер штаммов эндемичных для европейской части РФ и кластер штаммов, эндемичных для южных регионов РФ и Украины. Большинство изолятов, вызывающих спорадические случаи заболевания ГА в европейской части РФ относятся к кластеру штаммов, эндемичных для этой части РФ. Все отсеквенированные штаммы IA субтипа *HAV* из среднеазиатских республик являются эндемичными для стран СНГ, при этом боль-

шинство из них кластеризуются с изолятами, характерными для европейской части РФ.

Также было определено, что IIIA субтип *HAV* подразделяется на 3 подгруппы, две из которых содержат последовательности изолятов, циркулирующих на территории стран Юго-Восточной Азии. Третья подгруппа IIIA субтипа ВГА содержит изоляты, доминирующие на территории Индии и изоляты, выявляемые в России, Европе во время спорадических случаев заболевания. Эти данные согласуются с работой *Kazunori E. et al., 2007*. Все исследованные нами изоляты IIIA субтипа относятся к третьей (индийской) подгруппе, причем генетическая вариабельность якутской популяции IIIA субтипа ВГА значимо выше ( $p < 0,05$ ), чем вариабельность популяции той же подгруппы, циркулирующей на территории стран Средней Азии и России, а также популяции IA субтипа, циркулирующего на территории Европейской части РФ. Штаммы IIIA субтипа, обнаруженные на территории Киргизии и Таджикистана, образуют в подгруппе штаммов IIIA субтипа, распространенных повсеместно в мире, кластер штаммов эндемичных для Средней Азии. Все штаммы IIIA субтипа, выявленные на территории европейской части РФ, относятся к кластеру штаммов, эндемичных для Средней Азии. Большинство штаммов IIIA субтипа, выявленных на территории азиатской части РФ, относятся подгруппе штаммов IIIA субтипа, распространенных повсеместно в мире, при этом часть из них попадает в кластер штаммов, эндемичных для Средней Азии.

Большинство штаммов, выявленных во время вспышек ГА, протекавших на европейской части России, относятся к IA субтипу и являются эндемичными для этого региона. Штаммы IA субтипа, выявленные в г. Махачкала, относятся к кластеру штаммов, эндемичных для южной части РФ и Украины.

Штаммы IIIA субтипа, вызвавшие вспышки в европейской части РФ, относятся к кластеру штаммов эндемичных для стран Средней Азии (Калининград, Уфа).

Штаммы, выявленные во время вспышек, протекавших в азиатской части России, относятся как к IA, так и к IIIA субтипам, причём, штаммы IA субтипа отличны от изолятов эндемичных для европейской части РФ, но кластеризуются со штаммами 1) эндемичными для Средиземноморья (Сахалинская обл.) и 2) встречающимися на территории СНГ (кластер штаммов стран СНГ) (Республика Тыва). Штаммы IIIA субтипа 1) относятся к индийской подгруппе IIIA субтипа ВГА, которая содержит в т.ч. изоляты, выявляемые в России (Кемеровская обл.), и 2) идентичны штамму, который встречается в Средней Азии, но не относится к эндемичному для этой территории кластеру (Нерюнгри).

В пределах каждой вспышки циркулировал(и) 1) один штамм (большинство случаев); 2) несколько близкородственных штаммов (от 2 до 8) и 3) два различных штамма. Штаммы, выявленные в пределах нескольких вспышек, протекавших в одном регионе, являлись идентичными или близкородственными.

При проведении сравнительного анализа штаммов, выявленных в разные годы в пределах одной территории, было показано, что для эндемичных штаммов IA субтипа *HAV* характерна длительная циркуляция на определенной территории, с одной стороны, и продолжающийся эволюционный процесс, с другой, т.е. появляются штаммы близкородственные исходным. Так при филогенетическом анализе изолятов *HAV*, полученных в 2007 году из г. Нижний Новгород, и при сравнении их со штаммами, вызвавшими вспышку ГА в этом городе осенью 2005 года, были выявлены, как штаммы вызвавшие вспышку, так и 2 новых штамма, являющихся филогенетически близкими штамму одному из вспышечных штаммов. Штаммы IIIA субтипа *HAV*, выявленные на территории Якутии в 2009 г. не совпадали ни с одним из ранее выявленных на этой территории штаммом, что согласуется с полученными данными о высокой генетической вариабельности якутской популяции IIIA субтипа *HAV*.

**Заключение.** В результате проведенного исследования на территории Российской Федерации была выявлена циркуляция 2-х субтипов *HAV* – IA и IIIA. Проведенный филогенетический анализ позволил определить штаммы эндемичные для европейской части и южных регионов России и республик Средней Азии, выявить штаммы, которые относятся к кластеру штаммов, эндемичных для Средиземноморского региона. Прослежена временная динамика циркулирующих на определенных территориях штаммов, показано, что популяция вируса гепатита А в эндемичных районах состоит из филогенетически близких штаммов с динамически изменяющимся соотношением. Выявление нехарактерного для определенного региона штамма позволяет выдвигать гипотезу о завозе этого штамма в исследуемый регион. Факт выявления близкородственных штаммов в пределах одной вспышки или нескольких вспышек в одном регионе может свидетельствовать о длительном существовании хронического очага вирусного гепатита А.