

вируса, а мутации в нем часто приводят к появлению устойчивости вируса к аналогам нуклеозидов. Было показано, что во всех исследованных случаях в геноме ВГВ имеются точечные мутации, что подтверждает большую степень вариабельности данного фрагмента вирусного генома. Все исследованные последовательности кодировали YMDD-мотив, характерный для «дикого» типа вируса гепатита В, т.е. не несли мутаций устойчивости к ламивудину. Мутаций, определяющих устойчивость вируса к другим аналогам нуклеозидов, выявлено не было.

Заключение. Во всех рассмотренных регионах РФ наблюдалось преобладание ВГВ генотипа Д. Рост числа зарегистрированных за последние два года случаев выявления ВГВ генотипа А в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, вероятно связано с увеличением числа мигрантов из других регионов РФ (республики Мордовия и Марий Эл) среди обследованных нами пациентов.

Увеличение заболеваемости ХГВ, которое регистрируется в последние годы в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, может быть связано с высокой миграцией пациентов с ХГВ в данный регион, а также с появлением клинических признаков ХГВ у лиц, которые не принимали участие в крупномасштабной вакцинации, и, в результате, находятся на той стадии инфекции, при которой мутантные формы ВГВ имеют популяционное преимущество.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ НА ТЕРРИТОРИИ ЧУКОТСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА (ЧАО)

Карандашова И.В.¹, Неверов А.Д.¹, Хабибуллина В.Е.², Долгин В.А.¹, Пименов Н.Н.¹, Браславская С.И.¹, Чуланов В.П.¹

¹ ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва;

² Центр по профилактике и борьбе со СПИДом ЧАО, Анадырь

Введение: Вирусные гепатиты - группа инфекционных заболеваний печени, вызванных гепатотропными вирусами, принадлежащими к различным семействам. К вирусным гепатитам с парентеральным механизмом передачи возбудителя относятся вирусные гепатиты В (ВГВ), С (ВГС) и D (ВГД), вызываемые вирусами В (HBV), С (HCV) и D (HDV), соответственно. Эти вирусы играют важнейшую роль в возникновении хронических вирусных заболеваний печени. Проблема

парентеральных вирусных гепатитов является одной из самых актуальных в современной медицине.

Цель работы: Изучение этиологической структуры парентеральных вирусных гепатитов и распространенности их различных генотипов на территории Чукотского автономного округа (ЧАО).

Материалы и методы: Нами было исследовано 897 образцов сыворотки крови, отобранных у жителей ЧАО, среди которых 655 проб (73%) представлено образцами сыворотки крови коренного населения, 225 пробы (25%) – некоренного населения и для 17 образцов (2%) этническая принадлежность не была указана. Коренное население было представлено этническими чукчами (491 образец, 54,7% от общего количества образцов), чуванцами (77 образцов, 8,6%), эскимосами (46 образцов, 5,1%), эвенками (24 образца, 2,7%), ламутами (11 образцов, 1,2%), юкагирами (5 образцов, 0,6%) и коряками (1 образец, 0,1%). Некоренное население было представлено в основном этническими русскими – 194 образца (21,6%) и рядом других национальностей – 31 образец (3,4%). Жители, включенные в исследование, проживали на территории Анадырского (429 образцов, 47,8%), Билибинского (103 образца, 11,5%), Иультинского (31 образец, 3,5%), Провиденского (115 образцов, 12,8%), Чаунского (77 образцов, 8,6%) и Чукотского (142 образца, 15,8%) районов ЧАО. В исследование были включены пациенты с диагнозом хронический гепатит В (306 образцов, 34,1%), хронический гепатит С (123 образца, 13,7%) и лица, необследованные на маркеры парентеральных вирусных гепатитов (468 образцов, 52,2%), причем среди коренного населения – 231 пациент с ХГВ (25,75%), 36 пациентов с ХГС (4,0%) и 388 необследованных (43,25%). Среди некоренного населения было 69 пациентов с ХГВ (7,7%), 81 пациент с ХГС (9,0%) и 75 необследованных (8,4%). Среди лиц, для которых не была указана национальная принадлежность, было 6 пациентов с ХГВ (0,65%), 6 пациентов с ХГС (0,65%) и 5 необследованных (0,6%).

Все образцы сыворотки крови тестировались на наличие антигена вируса гепатита В (HBsAg) с помощью скрининговой ИФА-тест-системы «Вектоген В-НВs-антиген/авто» («Вектор-Бест», Россия). Положительные в скрининговом тесте образцы тестировались с использованием подтверждающей ИФА-тест-системы «Вектоген В-НВs-антиген-подтверждающий тест-стрип» («Вектор-Бест»). Все образцы сыворотки крови тестировались на наличие антител к вирусу гепатита С (anti-HCV) помощью скрининговой ИФА-тест-системы «Murex anti-HCV (version 4.0)» («Abbot», США). Положительные в скрининговом тесте образцы тестировались с использованием подтверждающей ИФА-тест-системы «Бест анти-ВГС» («Вектор-Бест»). Выделение нуклеиновых кислот проводили с использованием комп-

лекта реагентов «РИБО-преп» («ФГУН ЦНИИЭ», Россия). Выявление ДНК *HBV*, РНК *HCV* и РНК *HDV* проводили с использованием комплектов реагентов «АмплиСенс® *HBV-FRT*», «АмплиСенс® *HCV-FRT*» и «АмплиСенс® *HDV-FL*», соответственно («ФГУН ЦНИИЭ»). Обратную транскрипцию проводили с помощью комплекта реагентов «REVERTA-L» («ФГУН ЦНИИЭ»). Генотипирование *HCV* проводили с помощью комплекта реагентов «АмплиСенс® *HCV-Генотип-FRT*» («ФГУН ЦНИИЭ»). Генотипирование *HBV* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени». 59 изолятов *HBV* было охарактеризовано методом прямого секвенирования фрагмента *S*-гена длиной 950 п.н. 12 изолятов *HDV*, выявленных в образцах представителей коренного населения, были охарактеризованы с помощью прямого секвенирования фрагмента гена, кодирующего Дельта-антиген, длиной 410 п.н. Филогенетический анализ проводили с использованием алгоритмов максимального правдоподобия и Neighbour-joining (NJ, модель K80) с помощью программ Phylip 3.65 и MEGA3. Оценку достоверности кластеризации для NJ алгоритма проводили с помощью bootstrap-анализа (1000 повторов).

Результаты: Среди 897 образцов, включенных в исследование, HBsAg был выявлен в 274 пробах (30,5%), среди которых 224 образца (24,9%) принадлежали коренному населению, 43 (4,8%) – некоренному и 7 (0,8%) были получены от лиц, для которых не была указана этническая принадлежность. Среди 468 образцов, полученных от необследованных на вирусные гепатиты лиц, HBsAg был выявлен в 44 образцах (9,4%), причем 43 из них принадлежали коренному населению ЧАО, один образец – некоренному, т.е. у коренных жителей антиген вируса гепатита В встречался в 11,1% случаев (43 образца из 388), у некоренных – в 1,3% случаев (1 из 75). Среди 274 HBsAg-положительных образцов ДНК *HBV* была амплифицирована из 237 образцов (26,4%). У 142 пациентов (72,1%) был выявлен D генотип *HBV*, у 49 (24,9%) – С генотип, у шести – А генотип (3,0%). В 40 образцах генотип определить не удалось вследствие низкой вирусной нагрузки. Из 37 образцов ДНК *HBV* выделить не удалось. Среди 237 ДНК *HBV*-положительных образцов 190 образцов (80,2%) принадлежали коренному населению, 41 (17,3%) – некоренному и 6 образцов (2,5%) были получены от лиц, для которых не была указана этническая принадлежность. Распределение генотипов вируса гепатита В среди коренных жителей ЧАО было следующим – 104 изолята *HBV* относились к D генотипу (68,0%), 45 – к С генотипу (29,4%), 4 – к А генотипу (2,6%). Генотип С *HBV* преимущественно встречался среди этнических чукч (44 образца из 45). 33 изолята *HBV*, выделенные из образцов некоренных жите-

лей ЧАО, принадлежали D генотипу вируса (86,8%), три – С генотипу (7,9%) и два – А генотипу (5,3%). По результатам секвенирования генотип С *HBV* был представлен субтипом С1, генотип А – субтипом А2. Среди секвенированных образцов D генотипа *HBV* 25 изолятов принадлежало к субтипу D3, 14 – к субтипу D2 и 7 – к субтипу D1. Встречаемость субтипов D генотипа *HBV* у различных этнических групп, проживающих на территории Чукотского АО, представлена в Таблице.

Таблица. Распределение субтипов D генотипа *HBV* у жителей Чукотского АО

№	Население	Субтипы D генотипа <i>HBV</i>		
		D1	D2	D3
1	Коренное	2 (28,6%)	9 (64,3%)	21 (84%)
2	Некоренное	5 (71,4%)	5 (35,7%)	3 (12%)
3	Нет данных об этносе	–	–	1 (4%)
4	Всего	7 (15,2%)	14 (30,4%)	25 (54,4%)

Среди 274 HBsAg-положительных образцов РНК *HDV* была амплифицирована из 65 образцов (7,2%), что свидетельствует о наличии *HBV-HDV* суперинфекции у этих лиц. Среди 65 РНК *HDV*-положительных образцов 62 образца (95,4%) принадлежали коренному населению, 2 (3,1%) – некоренному и для 1 образца (1,5%) не была указана этническая принадлежность. Среди коренных жителей Чукотского АО вирус гепатита Дельта в 96,7% случаев выявлялся вместе с генотипом D *HBV* (29 образцов) и в 3,3% случаев – с генотипом С *HBV* (1 образец). Для 23 *HDV*-положительных образцов генотип *HBV* определить не удалось вследствие низкой концентрации вируса в образце, для 9 *HDV*-положительных образцов ДНК *HBV* не удалось выделить из образца. Среди 12 секвенированных изолятов *HDV*, выявленных в образцах представителей коренного населения, 11 (91,7%) принадлежали к I генотипу, 1 (8,3%) – ко II генотипу *HDV*. При проведении филогенетического анализа было показано, что изолят II генотипа *HDV* попадает в монофилитический кластер якутских изолятов II генотипа *HDV*. Изоляты I генотипа *HDV* попадают в монофилитический кластер, сформированный только из чукотских последовательностей (кластер чукотских изолятов). Изоляты из этого кластера характеризуются низкой вариабельностью, по сравнению с изолятами I генотипа *HDV* из других регионов РФ.

Среди образцов, включенных в исследование, антитела к вирусу гепатита С были выявлены в 128 пробах (14,3%), среди которых 43 образца (4,5%) принадлежали коренному населению, 82 (9,1%) – некоренному и 3 (0,3%) были получены от лиц, для которых не была ука-

зана этническая принадлежность. Среди 468 образцов, полученных от необследованных на вирусные гепатиты лиц, *anti-HCV* был выявлен в 13 образцах (2,8%), причем 9 из них принадлежали коренному населению ЧАО, четыре – некоренному, т.е. у коренных жителей антитела к вирусу гепатита С встречались в 2,7% случаев, у некоренных – в 5,3% случаев. Среди 123 *anti-HCV*-положительных образцов РНК *HCV* была амплифицирована из 74 образцов (60,2%). У 46 пациентов (60,0%) был выявлен 1b субтип *HCV*, у 19 (26,0%) – 3a субтип, у семи – генотип 2 (9,6%), у одного – 1a субтип (1,4%). Для одного образца генотип вируса гепатита С определить не удалось вследствие низкой вирусной нагрузки. Среди 74 РНК *HCV*-положительных образцов 17 образцов (23,0%) принадлежали коренному населению, 55 (74,3%) – некоренному и два образца (2,7%) были получены от лиц, для которых не была указана этническая принадлежность. Распределение генотипов вируса гепатита С среди некоренного населения ЧАО было следующим – 28 изолятов *HCV* относились к 1b субтипу (51,9%), 18 – к 3a субтипу (33,3%), 7 – к 2 генотипу (13,0%) и один – к 1a субтипу (1,8%). У коренных жителей Чукотки был выявлен только 1b субтип *HCV*.

Заключение: Распространенность вирусного гепатита В на территории Чукотского АО среди коренного населения в 10 раз выше, чем среди некоренных жителей. Субтип D3 и генотип С *HBV* являются эндемичными для коренных жителей Чукотского АО. Среди некоренных жителей генотип С встречается чаще, чем в среднем по РФ. Распространенность *HDV*-коинфекции значительно выше в популяции коренного населения (27%), по сравнению с некоренным (4,7%). Низкая вариабельность среди изолятов I генотипа *HDV*, формирующих чукотский кластер, по видимому, связана с недавним проникновением вируса гепатита D в чукотскую популяцию. Значительное различие между распространенностью вируса гепатита D среди инфицированных генотипами D и С *HBV* может свидетельствовать о различных путях и времени проникновения этих генотипов *HBV* на территорию Чукотского АО. Распространенность различных субтипов вируса гепатита С на территории ЧАО не отличается от распространенности в среднем по РФ, однако среди коренного населения встречается исключительно 1b субтип *HCV*.