

Структура генотипов/подтипов вируса гепатита С у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С в Московской области

Е.Н. Кудрявцева¹, М.И. Корабельникова¹, П.О. Богомолов¹, О.С. Кузьмина¹,
В.М. Мациевич¹, Н.В. Воронкова¹, Д.В. Дубоделов³, В.Ф. Лавров^{3,4},
Т.А. Семенов², С.Н. Кузин (drkuzin@list.ru)¹⁻³

¹ ГБУЗ МО «Московский областной НИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

² ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

³ ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, РФ;

⁴ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Резюме

С 2008 по 2015 год изучена структура генотипов/подтипов вируса гепатита С (ВГС) и динамика ее изменения в когорте взрослых пациентов с хроническим гепатитом С ($n = 17\,229$) в Московской области. Выявлено преобладание подтипов ВГС 1b и 3a, чей средний удельный вес составил 47,5% (95%ДИ 46,8 – 48,3%) и 39,4% (95%ДИ 38,7–40,2%), соответственно. Средний удельный вес подтипа ВГС 1a составил 5,4% (95% ДИ 5,1 – 5,8%), генотипа 2 – 7,2% (95% ДИ 6,8 – 7,6%). Установлено, что динамика показателей удельного веса подтипа ВГС 1b характеризовалась умеренным снижением с темпом 1,3% в год, тогда как доля подтипа ВГС 3a – возрастанием (+2,9% в год). При разделении пациентов по гендерному признаку выявлены различия в соотношении подтипов ВГС 1b и 3a. У женщин в течение периода наблюдения чаще определяли подтип ВГС 1b. В когорте пациентов-мужчин выявлена смена ведущего подтипа ВГС – с 2010 года подтип ВГС 3a определяли с более высокой частотой, чем подтип ВГС 1b. Показано, что у пациентов до 30 лет удельный вес подтипа ВГС 3a выше, чем в возрастной группе старше 30 лет, независимо от гендерной принадлежности.

Ключевые слова: генотипы/подтипы ВГС, тенденции многолетней динамики.

The Structure of Hepatitis C Virus Genotypes/Subtypes in Adult Patients with Chronic Hepatitis C in the Moscow Region

E.N. Kudryavtseva¹, I.M. Korabelnikova¹, P.O. Bogomolov¹, O.S. Kuzmina¹, V.M. Matsievich¹, N.V. Voronkova¹, D.V. Dubodelov², V.F.Lavrov^{3,4}, T.A. Semenenko², S.N. Kuzin¹⁻³ (drkuzin@list.ru)

¹ State Budgetary Institution of Public Health of Moscow Region «M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute»

² Federal State Budgetary Institution «Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya» Russian Ministry of Healthcare, Moscow

³ Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow

⁴ State Budgetary Educational Institution «Russian Medical Academy of Postgraduate Education» Russian Federation Ministry of Health

Abstract

The structure of HCV genotypes/subtypes and dynamics of its changes in a cohort of adult patients with chronic hepatitis C ($n = 17229$) was studied during 2008–2015 in the Moscow region. The prevalence of subtypes 1b and 3A HCV, whose relative density have made 47.5% (95%CI 46.8 – 48.3%) and 39.4% (95% CI 38.7 – 40.2 per cent) respectively was revealed. The average proportion of subtype 1A HCV was 5.4% (95%CI of 5.1 – 5.8%) and genotype 2 – 7.2% (95% CI 6.8 – 7.6%). It was established that the dynamics of 1b subtype HCV relative density was characterized by a moderate decline rate of 1.3% per year, while the proportion of subtype 3A HCV increased (+2.9% per year). The differences in the ratio of subtypes 1b and 3A HCV were revealed when dividing the patients by gender. The subtype 1b HCV was more frequently identified in women during the observation period. In the cohort of male patients a shift of the leading HCV subtype was detected – since 2010, the 3A subtype HCV was identified with a higher frequency than subtype 1b HCV. It was shown that in patients under 30 years the proportion of subtype 3A HCV was higher than in the age group older than 30 years, regardless of gender.

Key words: genotypes/subtypes of HCV, the trend of long-term dynamics.

Введение

Гепатит С остается одной из ведущих проблем отечественного здравоохранения. Критически острая эпидемиологическая ситуация по этой ин-

фекции в конце XX начале XXI века, вынудившая Правительство России придать гепатиту С статус социально значимой болезни, а мерам по борьбе с ним – государственный приоритет, в последние

годы несколько утратила остроту, но остается весьма напряженной. Основным показателем, характеризующим активность эпидемического процесса – уровень заболеваемости хроническим гепатитом С (ХГС), в подавляющем большинстве субъектов РФ высок и продолжает расти, что свидетельствует о постепенном ухудшении эпидемиологической ситуации [1, 2].

Действующая в России система эпидемиологического надзора за гепатитом С позволяет отслеживать практически все параметры мониторинга, с помощью которых можно объективно оценивать эпидемиологическую ситуацию. При этом, такой важный показатель, как молекулярно-генетическая характеристика ВГС, не относится к приоритетным и представления о структуре генотипов ВГС, циркулирующих в разных регионах России, весьма приблизительны и основываются на ранее выполненных научных исследованиях. В середине 90-х годов XX века исследования по изучению структуры генотипов ВГС были приоритетными. В тот период для всех обследованных регионов России и стран СНГ было показано значительное преобладание подтипа ВГС 1b, который определяли в среднем у 68% пациентов с ХГС. Значительно реже обнаруживали подтип ВГС 3a, примерно у 20% инфицированных лиц. Тогда же сформировалось мнение о связи между этим вариантом ВГС и путем передачи ВГС, ассоциированным с внутривенным введением наркотиков. Остальные генетические варианты ВГС (1a, 2a, 2b и 3a) определяли с незначительной частотой. В последующие годы интерес к этой проблеме снизился, а результатом немногочисленных исследований было подтверждение уже известных закономерностей [3 – 6].

В последние годы многие исследователи стали указывать на увеличение удельного веса подтипа ВГС 3a и уменьшение подтипа 1b, причем без указания групп пациентов, в которых эти изменения наиболее выражены. Вместе с тем, важность достоверной информации о соотношении геноти-

пов/подтипов ВГС, циркулирующих в различных регионах России, весьма велика. Сегодня с помощью компьютерного моделирования возможно с высокой степенью точности прогнозировать развитие эпидемического процесса вирусных гепатитов [7]. Точное знание о соотношении различных генетических вариантов ВГС, а также динамике их изменений с учетом особенностей, присущих отдельным группам пациентов – обязательное условие для получения максимально достоверного прогноза.

Цель работы – изучение структуры генотипов/подтипов ВГС, а также тенденции многолетней динамики ее изменения у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С в Московской области за восьмилетний период (2008 – 2015 гг.).

Материалы и методы

Работу выполняли в головной лаборатории диагностики СПИД и вирусных гепатитов МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (далее Головная лаборатория) с 2008 по 2015 год. Формирование исследуемой когорты пациентов осуществляли по итогам скрининговых исследований на наличие анти-ВГС, выполненных в районных лабораториях ЛПУ Московской области, последующей верификации результатов скрининга, а также определения РНК ВГС в крови и генотипа/подтипа ВГС в Головной лаборатории. В общей сложности в исследование были включены 17 229 жителей Московской области с диагнозом «хронический гепатит С». Гендерный и возрастной состав исследуемой когорты представлен в таблице 1.

Анкетные данные пациентов получены из медицинской информационной системы МОНИКИ «Эверест» (ЗАО «АИТ-холдинг») с последующим импортом в специально созданную базу данных MSAccess для исключения из исследования случаев повторных обращений пациентов с целью определения генотипической принадлежности ВГС в течение всего периода наблюдения. С помощью этой базы

Таблица 1.
Соотношение удельного веса мужчин и женщин с ХГС в Московской области, обследованных с целью определения типовой принадлежности ВГС в период с 2008 по 2015 годы (%)

Годы	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Всего
Количество обследованных пациентов	272	839	1962	1547	2550	2856	4428	2775	17229
Мужчины	51,8	51,6	54,1	54,4	53,6	55,2	56,0	55,6	54,8
Женщины	48,2	48,4	45,9	45,6	46,4	44,8	44,0	44,4	45,2
Возрастное распределение									
Мужчины до 30 лет	34,8	35,6	37,1	27,3	23,5	20,6	18,1	14,9	22,8
Мужчины старше 30 лет	65,2	64,4	62,9	72,7	76,5	79,4	81,9	85,1	77,2
Женщины до 30 лет	16,0	27,3	30,7	24,6	20,2	18,4	14,5	15,0	19,6
Женщины старше 30 лет	84,0	72,7	69,3	75,4	79,8	81,6	85,5	85,0	80,4

данных были сформированы группы пациентов по гендерному и возрастному признакам.

Определение генотипов/подтипов ВГС осуществляли методом ПЦР с помощью тест-систем «ОТ-Гепатоген-С Генотип» (ООО «НПО ДНК-технология», Протвино) с использованием системы для детекции ПЦР-продуктов в режиме реального времени iQ5 (ООО «Био-Рад Лаборатории», Москва).

Для полученных значений удельного веса различных генотипов/подтипов ВГС рассчитывали величины биномиальных доверительных интервалов «точным методом» Клоппера-Пирсона. Динамику показателей удельного веса генотипов подтипов ВГС анализировали с помощью расчета величины тенденции методом наименьших квадратов. Выраженность тенденций (рост/снижение) оценивали по критериям, предложенным В.Д. Беляковым с соавт. [8]. Достоверность различий показателей сравниваемых групп пациентов оценивали с помощью показателя с поправкой Йетса.

Результаты и обсуждение

В Головной лаборатории диагностики СПИД и вирусных гепатитов МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского (2008 – 2015 гг.) изучена структура генотипов/подтипов ВГС у взрослых пациентов с хроническим гепатитом С, проживающих в Московской области (N = 17 229 пациентов). Исследуемая когорта включала 9444 мужчины (54,8%) и 7785 женщин (45,2%).

С наибольшей частотой выявлялись подтипы ВГС 1b и 3a, чей средний удельный вес составлял 47,5% (95% ДИ 46,8 – 48,3) и 39,4% (95% ДИ 38,7 – 40,2) соответственно. Подтип ВГС 1a и генотип 2 определяли значительно реже – у 5,4% (95% ДИ 5,1 – 5,8) и 7,2% (95% ДИ 6,8 – 7,6) пациентов соответственно. Не удалось определить типовую принадлежность ВГС у 0,5% (95% ДИ 0,4 – 0,6) пациентов. Можно констатировать, что общая структура генотипов/подтипов ВГС, выявленная у взрослых пациентов из Московской области за весь период наблюдения, соответствует хорошо известным закономерностям, установленным во многих других субъектах РФ, согласно которым наиболее распространенными являются подтипы ВГС 1b и 3a с превалированием подтипа ВГС 1b.

Таблица 2.

Показатели и тенденции динамики удельного веса подтипов/генотипов ВГС, определенных у взрослых пациентов Московской области в период с 2008 по 2015 год (%)

Годы/ подтипы/ генотипы ВГС	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	T (в % в год)
1b	51,8	53,4	47,9	46,6	47,4	47,1	46,4	48,0	-1,3
1a	5,9	4,1	4,6	6,3	5,1	5,5	6,0	5,0	+0,8
Генотип 2	10,3	6,3	7,3	6,9	8,0	8,7	6,3	6,5	-2,5
3a	27,6	34,7	39,7	39,9	39,1	38,4	40,9	40,4	+2,9
Не идентиф.	4,4	1,5	0,5	0,3	0,4	0,3	0,4	0,1	-

Погодовой анализ показателей удельного веса генотипов/подтипов ВГС в 2008 – 2015 годах у всей когорты обследованных пациентов с хроническим гепатитом С позволил выявить некоторые закономерности (табл. 2).

В течение всего периода наблюдения наиболее часто определяли подтип ВГС 1b. Максимальный удельный вес, составивший 53,4% (95% ДИ 50,0 – 56,8) отмечен в 2009 году, минимальный – в 2014 году (46,4%; 95% ДИ 44,9 – 47,9). Разброс показателей составил 7,0%. Тенденция многолетней динамики показателей удельного веса подтипа ВГС 1b за весь период наблюдения характеризовалась умеренным снижением с темпом –1,3% в год. Следует отметить, что снижение удельного веса этого подтипа ВГС не было равномерным.

В начале периода наблюдения (2008 – 2012 годы) снижение было более интенсивным, составляя – 3,2% в год, тогда как за последние пять лет показатели удельного веса подтипа ВГС 1b оставались стабильными (T = +0,4%).

Второй по частоте встречаемости подтип ВГС 3a определяли у пациентов с ХГС от 27,6% (95% ДИ 22,4 – 33,3) в 2008 году до 40,9% (95% ДИ 39,5 – 42,9) в 2014 году. Его удельный вес в течение 2008 – 2015 годов имел тенденцию к умеренному росту с темпом ежегодного прироста +2,9%, причем основное увеличение имело место в самом начале периода наблюдения – в 2009 и 2010 годы (табл. 2). В последующие 2011 – 2015 годы показатели удельного веса подтипа ВГС 3a у исследуемой когорты пациентов оставались стабильными (T = +0,7% в год), варьируя в пределах 38,4 – 40,9%.

Удельный вес подтипа ВГС 1a в течение анализируемого периода оставался стабильным (T = +0,8%), генотипа 2 ВГС – имел тенденцию к умеренному снижению (T = –2,5%). С учетом незначительности доли этих генотипов/подтипов ВГС (средний суммарный показатель составил 12,6% (95% ДИ 12,1 – 13,1) в общей структуре) можно констатировать, что эти варианты ВГС, по-прежнему, малозначимы.

Согласно полученным данным, в Московской области среди взрослых пациентов с ХГС наиболее распространенным является подтип ВГС 1b: в течение всего анализируемого периода его удельный

вес был выше, чем подтипа ВГС 3а. На это же указали Е.И. Самохвалов с соавт. [5], также обследовавшие взрослых пациентов Москвы и Московской области.

Встречные тенденции динамики показателей удельного веса подтипов ВГС 1b и 3а в течение периода наблюдения привели к их сближению. Если в 2008 и 2009 годы различия составляли 24,2 – 18,7%, то в 2014 и 2015 годы – 5,5% и 7,6% соответственно.

Исследуемая когорта пациентов с ХГС характеризовалась некоторым превалярованием мужчин – соотношение мужчины/женщины составляло 54,8/45,2%. Удельный вес мужчин в отдельные годы варьировал от 51,6 до 55,6%, женщин – от 44,4 до 48,4%. Расчеты тенденций многолетней динамики показали стабильность показателей удельного веса мужчин (Т = +0,9% в год) и женщин с ХГС (Т = –1,0% в год), что свидетельствует об отсутствии значимых изменений в соотношении мужчины/женщины в течение всего анализируемого периода.

Разделение изучаемой когорты пациентов по гендерному признаку позволило выявить некоторые особенности структуры генотипов/подтипов ВГС и ее изменений в течение периода наблюдения, присущие для сформированных групп (табл. 3).

Главное различие, которое было выявлено при разделении по гендерному признаку, в уровне показателей удельного веса подтипов ВГС 1b и 3а у пациентов сравниваемых групп. Так, подтип ВГС 1b в течение всего периода наблюдения определяли чаще у женщин (за исключением 2008 года – $\chi^2 = 3,40$; $p = 0,07$), подтип ВГС 3а – у мужчин (за исключением 2009 г. – $\chi^2 = 1,47$; $p = 0,3$).

Вариабельность показателей удельного веса подтипа ВГС 1b у женщин с ХГС, по нашему мнению, была относительно невелика (7,5%) при минимуме в 2015 году – 53,6% (95% ДИ 50,8 – 56,4) и максимуме в 2009 году – 61,1% (95% ДИ 56,2 – 65,9). У мужчин различия полярных показателей удельного веса подтипа ВГС 1b составил 7,9%, при 38,3% в 2011 году (95% ДИ 35,0 – 41,7) и 46,2% (95% ДИ 41,4 – 51,0) в 2009 году. Минимальный удельный вес подтипа ВГС 3а у мужчин и женщин имел место в 2008 году – 33,3% (95% ДИ 25,6 – 41,8) и 21,4% (95% ДИ 14,7 – 29,4) соответственно. Максимальные показатели удельного веса подтипа ВГС 3а у мужчин и женщин зарегистрированы в 2011 и 2015 годы – соответственно 47,0% (95% ДИ 43,6 – 50,4) и 34,5% (95% ДИ 31,9 – 37,3).

В пределах выделенных групп пациентов соотношении подтипов ВГС 1b и 3а в также выявлены некоторые особенности. Так, у мужчин с ХГС годы удельный вес подтипа ВГС 1b в 2008 ($\chi^2 = 4,28$; $p < 0,05$) и 2009 ($\chi^2 = 13,00$; $p < 0,01$) годы был выше, чем подтипа 3а. Начиная с 2010 года преваляровал подтип ВГС 3а, при этом ($\chi^2 = 1,83$; $p = 0,2$) и 2015 ($\chi^2 = 0,82$; $p = 0,4$) статистически значимые различия между показателями удельного веса этих подтипов ВГС отсутствовали (см. табл. 3). В 2011 ($\chi^2 = 12,60$; $p < 0,01$), 2012 ($\chi^2 = 6,46$; $p < 0,05$), 2013 ($\chi^2 = 11,41$; $p < 0,01$) и 2014 ($\chi^2 = 20,76$; $p < 0,001$) годы удельный вес подтипа ВГС 3а был выше, чем подтипа ВГС 1b. Есть основания констатировать, что у мужчин с ХГС в Московской области в течение анализируемого периода произошла смена ведущего подтипа ВГС.

В группе женщин с ХГС в течение всего анализируемого периода удельный вес подтипа ВГС 1b был выше, чем подтипа ВГС 3а (см. табл. 3).

Таблица 3.
Показатели и тенденции динамики удельного веса подтипов/генотипов ВГС, определенных у мужчин и женщин в Московской области с 2008 по 2015 год (%)

Годы/ подтипы/ генотипы ВГС	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Т (в % в год)
Мужчины с ХГС									
1b	46,1	46,2	41,2	38,3	41,5	40,5	40,1	43,5	-1,4
1a	8,1	5,7	5,1	7,1	5,9	5,3	8,1	5,2	-1,3
Генотип 2	9,5	6,8	6,8	6,8	5,7	7,4	4,8	6,1	-4,9
3а	33,3	39,3	46,1	47,0	46,4	46,5	46,6	45,1	+2,3
Не идентиф.	3,0	2,0	0,8	0,8	0,5	0,3	0,4	0,1	-
Женщины с ХГС									
1b	58,0	61,1	55,7	56,2	54,2	55,3	54,3	53,6	-1,6
1a	4,0	2,5	4,1	4,8	4,2	5,7	3,5	4,8	+3,5
Генотип 2	12,1	6,0	7,9	7,0	10,6	10,3	8,2	6,9	-1,1
3а	21,4	29,8	32,2	31,4	30,8	28,5	33,7	34,5	+2,8
Не идентиф.	4,5	0,6	0,1	0,6	0,2	0,2	0,3	0,2	-

Многолетняя динамика показателей удельного веса подтипов ВГС 1b и 3a у мужчин и женщин не отличалась от тенденций, характеризующих всю когорту пациентов. Так, удельный вес подтипа ВГС 1b имел тенденцию к умеренному снижению с темпами $-1,4\%$ в год (мужчины) и $-1,6\%$ в год (женщины), тогда как показатели подтипа ВГС 3a – умеренно возрастали с несколько большей интенсивностью – $+2,3\%$ в год у мужчин и $+2,8\%$ в год у женщин с ХГС.

Таким образом, анализ соотношения и многолетней динамики показателей удельного веса подтипов ВГС 1b и 3a отдельно у мужчин и женщин с ХГС позволил констатировать наличие некоторых отличительных особенностей, присущих каждой группе. В группе мужчин с ХГС зафиксированы происходящие с умеренной интенсивностью процессы изменения соотношения подтипов ВГС 1b и 3a, в результате которых преобладающим становится подтип ВГС 3a. В группе женщин такой смены не происходит, но при этом удельный вес этого подтипа ВГС имеет тенденцию к умеренному росту на фоне умеренного снижения доли подтипа ВГС 1b.

Выделение двух возрастных групп (до 30 и старше 30 лет) мужчин и женщин с ХГС также позволило выявить ряд особенностей как в структуре генотипов/подтипов ВГС, так и в тенденциях многолетней динамики их удельного веса в рамках сформированных групп (табл. 4).

Анализ уровня и динамики показателей удельного веса подтипов ВГС 1b и 3a у мужчин с ХГС показал, что в группе пациентов до 30 лет удельный вес подтипа ВГС 3a стабильно выше, чем подтипа ВГС 1b, причем различия были статистически значимы в течение всего периода наблюдения, за исключением 2008 года ($\chi^2 = 0,39$; $p = 0,6$). Много-

летняя динамика анализируемых показателей в этой группе пациентов характеризовалась разнонаправленными тенденциями, усугубляющими выявленные различия. Удельный вес подтипа ВГС 1b снижался с умеренным темпом $-1,8\%$ в год, тогда как подтипа ВГС 3a рос с тем же темпом ($+1,8\%$ в год).

У мужчин старше 30 лет в отдельные годы преобладали разные подтипы ВГС. Так, более высокие показатели удельного веса подтипа ВГС 1b отмечены в 2008 – 2010 и 2015 годы, тогда как в 2011 – 2014 годы выше были показатели подтипа ВГС 3a (см. табл. 4). Статистически значимые различия сравниваемых показателей имели место лишь в 2008 ($\chi^2 = 9,99$; $p < 0,01$), 2009 ($\chi^2 = 23,86$; $p < 0,01$) и 2014 годы ($\chi^2 = 5,19$; $p < 0,03$). В остальные годы показатели были равнозначны. Можно констатировать, что у пациентов старше 30 лет нет однозначного преобладания какого-либо подтипа ВГС. Так, в 2015 году удельный вес подтипа ВГС 1b несколько превысил показатель подтипа ВГС 3a при отсутствии статистически значимых различий ($\chi^2 = 2,46$; $p = 0,2$). Тенденции многолетней динамики показателей удельного веса подтипов ВГС 1b и 3a у этой группы пациентов характеризовались умеренным ($-2,1\%$ в год) снижением показателей подтипа ВГС 1b и умеренным ($+4,3\%$ в год) ростом подтипа ВГС 3a. Таким образом, в этой возрастной группе пациентов с ХГС ведущая роль подтипа ВГС 1b утрачена.

Следует отметить, что в течение всего периода наблюдения удельный вес подтипа ВГС 1b в группе пациентов старше 30 лет, составлявший от 40,3% (95% ДИ 36,4 – 44,3) в 2011 году до 52,7% (95% ДИ 46,7 – 58,7) в 2009 году, стабильно превышал показатели, выявленные у мужчин с ХГС

Таблица 4.

Показатели и тенденции динамики удельного веса подтипов/генотипов ВГС, определенных у мужчин до и старше 30 лет в Московской области в период с 2008 по 2015 годы (%)

Годы/ подтипы/ генотипы ВГС	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	T (в % в год)
Мужчины с ХГС до 30 лет									
1b	34,7	34,4	35,3	33,0	36,3	31,4	33,0	27,8	-1,8
1a	16,3	7,1	6,1	8,3	5,6	7,7	10,7	10,9	-1,9
Генотип 2	4,1	4,6	4,5	4,8	1,9	6,8	3,1	3,9	-1,4
3a	42,9	52,6	53,1	53,9	54,3	53,5	52,3	57,0	+1,8
Не идентиф.	2,0	1,3	1,0	–	1,9%	0,6	0,9	0,4	–
Мужчины с ХГС старше 30 лет									
1b	52,2	52,7	44,7	40,3	43,0	42,8	41,7	46,2	-2,1
1a	3,2	4,7	4,5	7,2	5,9	4,7	7,4	4,1	+3,4
Генотип 2	12,0	7,9	8,1	7,5	6,9	7,6	5,2	6,5	-6,9
3a	28,3	31,9	42,0	44,4	43,9	44,7	45,3	43,1	+4,3
Не идентиф.	4,3	2,8	0,7	0,6	0,3	0,2	0,4	0,1	–

до 30 лет, варьировавшие от 27,8% (95% ДИ 22,1 – 34,1) в 2015 году до 36,3% (95% ДИ 31,1 – 41,9) в 2012 году. Различия между показателями двух сравниваемых возрастных групп пациентов достоверны в течение всего анализируемого периода, за исключением 2008 года ($\chi^2 = 3,26$; $p = 0,08$).

Обратная ситуация имела место в отношении подтипа ВГС 3а, который чаще определяли у мужчин с ХГС до 30 лет. В этой группе пациентов удельный вес подтипа ВГС 3а составлял от 42,9% (95% ДИ 28,8 – 57,8) в 2008 году до 57,0% (95% ДИ 50,3 – 63,5) в 2015 году. У пациентов с ХГС старше 30 лет этот подтип ВГС определяли реже – от 28,3% (95% ДИ 19,4 – 38,6) в 2008 году до 45,3% (95% ДИ 43,1 – 47,5) в 2014 году. Различия в показателях удельного веса подтипа ВГС 3а у пациентов до и старше 30 лет, за исключением 2008 года ($\chi^2 = 2,44$; $p = 0,2$), были статистически значимы.

В структуре генотипов/подтипов ВГС у женщин с ХГС сравниваемых возрастных групп зафиксированы значительные различия (табл. 5).

В группе пациенток до 30 лет показатели удельного веса подтипов ВГС 1b и 3а были близки и составляли от 33,9% (95% ДИ 26,9 – 41,5) в 2011 году до 47,6% (95% ДИ 25,7 – 70,2) в 2008 году и от 41,3% (95% ДИ 34,9 – 47,9) в 2013 году до 50,0% (95% ДИ 42,3 – 57,7) в 2011 году. Статистически значимых различий между показателями удельного веса этих генотипов у женщин до 30 лет не выявлено. Следует отметить, что удельный вес подтипа ВГС 1b оставался стабильным ($T = -0,4\%$ в год), а подтипа ВГС 3а – умеренно снижался ($T = -1,3\%$). В этой группе пациентов многолетняя динамика удельного веса подтипов ВГС 1b и 3а отличалась от той, что была характерна для всей когорты пациентов.

В то же время в группе пациенток старше 30 лет зафиксировано доминирование подтипа ВГС 1b, удельный вес которого составлял от 56,8% (95% ДИ 53,7 – 59,8) в 2015 году до 68,1% (95% ДИ 62,5 – 73,4) в 2009 году. Подтип ВГС 3а в этой группе пациенток определяли с частотой от 16,4% (95% ДИ 10,0 – 24,6) в 2008 году до 32,2% (95% ДИ 29,4 – 35,1) в 2015 году. В течение всего периода наблюдения различия между показателями удельного веса подтипов ВГС 1b и 3а в этой группе пациенток были статистически значимы. Динамика изменения показателей удельного веса подтипа ВГС 1b характеризовалась умеренным снижением ($T = -1,9\%$ в год), подтипа ВГС 3а – выраженным ростом ($T = +6,2\%$ в год).

Женщины старше 30 лет достоверно чаще были инфицированы подтипом ВГС 1b, чем пациентки в возрасте до 30 лет. Исключение имело место в 2008 году, когда различия в обеих возрастных группах были незначительны ($\chi^2 = 0,31$; $p = 0,75$). У пациенток до 30 лет с большей частотой определяли подтип ВГС 3а, по сравнению с группой старше 30 лет. В течение всего периода наблюдения различия были достоверны.

Выводы

1. Среди взрослых больных ХГС доминируют пациенты старше 30 лет: их удельный вес среди мужчин составляет 77,2% и женщин – 80,4%, что обуславливает их ведущую роль в формировании структуры генотипов/подтипов ВГС для всей инфицированной популяции;
2. Для всей когорты пациентов определено преобладание подтипа ВГС 1b, чей удельный вес стабильно, в течение всего периода наблюдения, превышал распространенность подтипа ВГС 3а;

Таблица 5.
Показатели и тенденции динамики удельного веса подтипов/генотипов ВГС, определенных у женщин до и старше 30 лет в Московской области в 2008 – 2015 годы (%)

Годы/ подтипы/ генотипы ВГС	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	T (в % в год)
Женщины с ХГС до 30 лет									
1b	47,6	42,3	40,4	33,9	43,5	40,4	44,5	41,1	-0,4
1a	–	4,5	4,3	8,6	8,0	7,7	2,1	6,5	+0,4
Генотип 2	–	3,6	5,8	7,5	6,3	9,8	7,1	4,9	+4,9
3а	47,6	49,6	49,1	50,0	41,4	41,3	45,6	47,5	-1,3
Не идентиф.	4,8	–	0,4	–	0,8	0,8	0,7%	–	–
Женщины с ХГС старше 30 лет									
1b	60,0	68,1	62,5	63,9	56,9	58,7	56,0	55,8	-1,9
1a	4,5	1,7	4,0	3,6	3,2	5,3	3,7	4,5	+3,6
Генотип 2	13,6	6,8	8,8	6,7	11,7	10,4	8,4	7,3	-2,2
3а	16,4	22,4	24,7	25,4	28,1	25,6	31,7	32,2	+6,2
Не идентиф.	5,5	1,0	–	0,4	0,1	–	0,2	0,2	–

3. Выявлены разнонаправленные тенденции многолетней динамики показателей удельного веса подтипов ВГС 1b и 3a: доля подтипа ВГС 1b снижается с умеренным темпом (–1,3% в год), подтипа ВГС 3a – растет с умеренным темпом (+2,9% в год);
4. У мужчин с ХГС в течение анализируемого периода произошла смена ведущего подтипа ВГС: начиная с 2010 года показатели удельного веса подтипа ВГС 3a стали выше, чем подтипа ВГС 1b, причем в 2011 – 2014 годы различия в показателях были статистически значимы;
5. У женщин с ХГС зафиксировано стабильное преобладание подтипа ВГС 1b;
6. В возрастной группе до 30 лет, независимо от гендерной принадлежности, чаще выявлялся подтип ВГС 3a.

С нашей точки зрения, есть основания полагать, что выявленное соотношение генотипов/подтипов ВГС является достаточно устойчивым относительно среднесрочной перспективы (10 – 20 лет), поскольку «повзросление гепатита С» характерно для эпидемиологической ситуации по гепатиту С в России [1, 2, 9, 6]. Проведенные исследования показали, что значительных изменений в соотношении основных подтипов ВГС в период наблюдения в когорте пациентов с ХГС, проживающих в Московской области, не произошло. Вместе с тем, выявлены различия в частоте инфицирования под-

типами ВГС 1b и 3a мужчин и женщин – подтип ВГС 1b чаще определяли у женщин, подтип ВГС 3a – у мужчин. Можно предполагать, что обнаруженные различия связаны с более рискованным поведением мужчин, инфицирование которых происходит при активной реализации различных путей передачи ВГС. Это приводит к активному вовлечению мужчин в эпидемический процесс гепатита С, о чем свидетельствует их превалирование среди пациентов исследуемой когорты. Кроме того, как показали результаты анкетирования [10], у мужчин значительно хуже, чем у женщин информированность о путях передачи ВГС. В совокупности эти обстоятельства могут быть причиной различий в структуре путей передачи ВГС и, как следствие, частоте определения подтипов ВГС 1b и 3a у мужчин и женщин. Более высокий удельный вес подтипа ВГС 3a у пациентов до 30 лет обусловлен, по нашему мнению, более рискованным поведением

Точное знание соотношения генетических вариантов ВГС у пациентов и динамика изменений удельного веса основных подтипов ВГС – важная задача, которая должна решаться в рамках функционирующей системы эпидемиологического надзора за гепатитом С. Наличие такой информации, наряду с другими параметрами мониторинга [11], обязательное условие для формулирования эпидемиологического диагноза и создания информационной базы для прогноза эпидемиологической ситуации.

Литература

1. Косаговская И.И., Волчкова Е.В. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013; 1: 28 – 39.
2. Юшук Н.Д., Знойко О.О., Якушечкина Н.А., Дудина К.Р., Шутько С.А., Козина А.Р. и др. Оценка социально-экономического бремени гепатита С в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013; 2: 18 – 33.
3. Игнатова Е.Н., Ярославцева Н.Г., Туполева Т.А., Романова Т.Ю., Тихомиров Д.С., Филатов Ф.П. Исследование профиля субтипов вируса гепатита С у реципиентов компонентов донорской крови. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015; 4: 39 – 43.
4. Кузин С.Н., Самохвалов Е.И., Заботина Е.Е., Кудрявцева Е.Н., Крель П.Е., Корабельникова М.И. и др. Структура генотипов вируса гепатита С у пациентов с хроническим гепатитом С. ЖМЭИ. 2011; 3: 33 – 38.
5. Самохвалов Е.И., Николаева Л.И., Альховский Л.И., Хлопова И.Н., Макашова В.В., Петрова Е.В. и др. Частота встречаемости отдельных субтипов ВГС в Московском регионе. Вопросы вирусологии. 2013; 58 (1): 36 – 40.
6. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В., Карандашова И.В., Неверов А.Д., Михайловская Г.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012; 3: 4 – 10.
7. Асатрян М.Н., Салман Э.Р., Боев Б.В., Кузин С.Н., Глиненко В.М., Ефимов М.В. Моделирование и прогнозирование эпидемического процесса гепатита В. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 1: 49 – 54.
8. Беляков В.Д. Эпидемиологический надзор – основа современной организации противоэпидемической работы. ЖМЭИ. 1985; 5: 53 – 58.
9. Мукомолов С. Л., Левакова И.А., Сулягина Л.Г., Синайская Е.В., Болсун Д.Д., Иванова Н.В. Современная эпидемиология гепатита С в России. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012; 6: 21 – 25.
10. Новикова Ю.Б., Шуляк Ю.А., Демидович Л.И., Русакова Е.В., Асатрян А.А. Оценка уровня знаний о возможности заражения, лечения и профилактики парентеральных гепатитов В и С, ВИЧ-инфекции среди пациентов наркологического стационара. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 2: 80 – 86.
11. Кузин С.Н., Кудрявцева Е.Н., Корабельникова М.И., Хоруженко А.С., Глиненко В.М., Богомоллов П.О. и др. Полиморфизм гена интерлейкина-28В, как параметр мониторинга системы эпидемиологического надзора за гепатитом С. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (2): 19 – 25.

References

1. Kosakowska I.I., Volchkova E.V. Medico-social aspects of viral hepatitis with the parenteral way of transmission. Epidemiology and infectious diseases. 2013; 1: 28 – 39 (in Russian).
2. Yushchuk N.D., Znoiko O.O., Acusacin N.A., Dudina K.R., Shutko S.A., Kozina A.R. et al. assessment of the socio-economic burden of hepatitis C in the Russian Federation. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2013; 2: 18 – 33 (in Russian).
3. Ignatova E.N., Yaroslavtseva N.G., Tupoleva T.A., Romanova T.Yu., Tikhomirov D.S., Filatov F.P. Research profile of the subtypes of hepatitis C virus in recipients of donor blood components. Epidemiology and infectious diseases. Current issues. 2015; 4: 39 – 43 (in Russian).
4. Kuzin S.N., Samokhvalov E. I., Zabortina E.E., Kudryavtseva E.N., Krel P.E., Korabelnikova, M. I., et al. The structure of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C. J. Mikrobiol Epidemiol. Immunobiol. 2011; 3: 33 – 38 (in Russian).
5. Samokhvalov E.I., Nikolaeva L.I., Alhovskiy L.I., Khlopova I.N., Makashova V.V., Petrova E.V., et al. The prevalence of HCV subtypes of in the Moscow region. Vopr. Virusol. 2013; 58 (1): 36 – 40 (in Russian).

6. Pimenov N.N., Closets V.P., Komarova S.V., Karandashov V.I., Neverov A.D., Michael G.V. et al. Hepatitis C in Russia: epidemiological characteristics and ways of improvement of diagnostics and monitoring. *Epidemiology and infectious diseases*. 2012; 3: 4 – 10 (in Russian).
7. Asatryan M.N., Salman E.R., Boev B.V., Kuzin S.N., Glinenko V.M., Efimov M.V. Modeling and forecasting of the epidemic process of hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012; 1: 49 – 54 (in Russian).
8. Belyakov V.D. Epidemiological surveillance is the basis of modern organization of anti-epidemic work. *J. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 1985; 5: 53 – 58 (in Russian).
9. Mukomolov S.L., Levakov I.A., Sulyagina L.G., Sinayskaya E.V., Bolsun D.D., Ivanova N.I. Modern epidemiology of hepatitis C in Russia. *Epidemiology and infectious diseases*. Current issues. 2012; 6: 21 – 25 (in Russian).
10. Novikova Y.B., Shulyak Yu.A., Demidovich, L.I., Rusakova E.B., Asratyan A.A. Assessing the level of knowledge about the possibility of infection, treatment and prevention of parenteral hepatitis B and C, HIV infection among patients of narcological hospital. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2013; 2: 80 – 86 (in Russian).
11. Kuzin S. N., Kudryavtseva E. N., Korabelnikova M., Khoruzhenko A. S., Glinenko V.M., Bogomolov P.O., et al. Gene Polymorphism of interleukin-28B as a parameter of the monitoring system of epidemiological surveillance of hepatitis C. *Epidemiology and infectious diseases*. 2015; 20 (2): 19 – 25 (in Russian).

Современная эпидемическая ситуация по парентеральным вирусным гепатитам и наркомании в Российской Федерации и Москве

Ю.Б. Новикова, А.А. Асратян, Е.В. Русакова

ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель исследования: сравнительный анализ динамики и тенденции заболеваемости гепатитами В и С и наркоманией в Российской Федерации и Москве в 1999 – 2014 г – годах.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости гепатитами В и С и наркоманиями среди населения Москвы и РФ с 1999 по 2014 год по данным формы федерального статистического наблюдения. Для оценки значимости различия сравниваемых относительных величин рассчитывали ошибку достоверности (p) по критерию Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждение. Установлена тенденция роста заболеваемости наркоманиями за изучаемый период в Москве и в стране в целом (в Москве – с 166, (1999 г.) до 257,37 на 100 тыс. населения (2013 г.), в РФ – с 154,75 (1999 г.) до 227,19 на 100 тыс. населения (2013 г.)). Однако темпы прироста заболеваемости с диагнозом «наркомания» в последние годы снизились в основном за счет сокращения числа больных, впервые обратившихся за медицинской помощью. Показано, что в рассматриваемый период времени изменилась структура потребляемых наркотиков в Российской Федерации: к 2013 году в РФ каннабиодная наркомания снизилась в 2 раза, злоупотребление психостимуляторами – в 19 раз. Наиболее распространена опиоидная наркомания – 74,5%, на втором месте – полинаркомания (18,3%), на третьем – употребление психостимуляторов (3,5%). Выявлены особенности эпидемиологической ситуации по гепатитам В и С: произошло снижение заболеваемости острыми формами и увеличение числа случаев хронических форм среди населения Москвы; отмечено смещение заболеваемости в сторону более старшего возраста; ведущим путем передачи – половой. Впервые показана очень сильная прямая корреляция ($r = \text{от } +0,95 \text{ до } +0,96$) между первичной заболеваемостью наркоманией и заболеваемостью острыми формами гепатитов В и С на территории Москвы и Российской Федерации в 2000 – 2013 годах.

Заключение. Ретроспективный анализ заболеваемости наркоманиями и гепатитами В и С показал наличие общих факторов, влияющих на течение эпидемического процесса изучаемых нозологий; больные наркоманиями продолжают оставаться группой риска в отношении инфицирования гепатитами В и С.

Ключевые слова: парентеральные вирусные гепатиты, острые и хронические формы гепатита В и гепатита С, наркомания, заболеваемость

Modern Epidemic Situation of Parenteral Viral Hepatitis and Drug Addiction in the Russian Federation and Moscow

Yu.B. Novikova, A.A. Asratyan, E.V. Rusakova

Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academical N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract

Study aim - a comparative analysis of dynamics and trends in the prevalence of viral hepatitis B and C and drug addiction in Russia and Moscow in the period from 1999 to 2014.

Materials and methods. A retrospective analysis of the prevalence of viral hepatitis B and C, and drug addicts was performed among the population of Moscow and the Russian Federation for the period from 1999 to 2014. The forms of federal statistical observation were applied. To assess the significance of differences between the compared values, the statistical significance error (p) were calculated based on the calculation of Student's test (t).