

УДК 616.36-002(571.56)

В.К. Семенова, С.С. Слепцова

## ГЕНОТИПЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА А В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Успехи молекулярной биологии привели к появлению новых данных о биологических особенностях вируса гепатита А (ГА). Так, всего описано 6 генотипов вируса ГА, каждый из которых подразделяется на целый ряд субтипов и имеет характерные особенности географического распространения.

Целью данного исследования явилось изучение генотипов вируса гепатита А, циркулирующих на территории Республики Саха (Якутия).

В статье описаны результаты исследования, в которое были включены лица с гепатитом А, госпитализированные в отделение вирусных гепатитов Якутской городской клинической больницы, а также заболевшие ГА во время вспышечной заболеваемости в Нерюнгринском районе. При установлении диагноза учитывались клинико-эпидемиологические, биохимические, серологические, молекулярно-генетические (ПЦР) методы определения РНК-ВГА с последующим определением генотипа.

Установлено, что распространенность субтипов вируса гепатита А в Республике Саха (Якутия) значительно отличается от распространенности в других регионах России, где превалирует субтип вируса IA. Наиболее распространённым генотипом HAV по данным наших исследований явился генотип III.

*Ключевые слова:* гепатит А, вакцинация, генотипы гепатита А, генотипирование, субтипы, вирус гепатита А, профилактика, региональный календарь, штамм, изоляты.

V.K. Semenova, S.S. Sleptsova

## Hepatitis A virus genotypes in Republic of Sakha (Yakutia)

Successes of molecular biology adducted for new information about biological distinguishes of A hepatitis virus (HAV). Totally 6 genotypes of HAV had been founded, and each has several subtypes and area of geographical spreading.

Purpose of this study of evaluation of HAV genotypes in Republic of Sakha (Yakutia).

Materials and methods: Patients with HAV, who hospitalized in Yakutsk city clinical hospital and from Neryungr district was involved in this study. For diagnostics clinic-epidemiological, biochemical, serological and molecule-genetical (PCR) methods of HAV-RNA evaluation with recognition of genotype has been used.

Results: Spreading of HAV subtypes in Yakutia significantly different from another regions of Russia with prevalence of IA subtype. Most spreaded subtype, according our study, is a III genotype.

*Keywords:* A hepatitis, vaccination, A hepatitis genotypes, genotyping, subtypes, hepatitis A virus, prophylaxis, Regional calendar, a strain, isolates.

*СЕМЕНОВА Валентина Климовна* – старший преподаватель кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова.

E-mail: [svk\\_valia@yandex.ru](mailto:svk_valia@yandex.ru)

*SEMENOVA Valentina Klimovna* - teacher of faculty of infectious diseases, phthisiatrics and dermatovenerology of medical institute of North-Eastern Federal University of M. K. Ammosov.

E-mail: [svk\\_valia@yandex.ru](mailto:svk_valia@yandex.ru)

*СЛЕПЦОВА Снежана Спиридоновна* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова».

E-mail: [sssleptsova@yandex.ru](mailto:sssleptsova@yandex.ru)

*SLEPTSOVA Snezhana Spiridonovna* – doctor of medical sciences, associate professor, professor of department of infectious diseases, phthisiatrics and dermatovenerology of medical institute of North-Eastern Federal University of M. K. Ammosov.

E-mail: [sssleptsova@yandex.ru](mailto:sssleptsova@yandex.ru)

## Введение

Вирусный гепатит А (ГА) – широко распространенное в мире инфекционное заболевание. Несмотря на то, что среди больных ГА не отмечено формирования хронических форм, экономические потери, связанные с этой инфекцией, велики. В последнее время ГА привлекает все большее внимание клиницистов и эпидемиологов, которые справедливо относят его к «возвращающимся» инфекциям [1].

Прежде всего интерес к этому заболеванию связан с новыми научными фактами о вирусе гепатита А, внедрением современных молекулярно-генетических методов диагностики и изучения вируса гепатита А, осознанием необходимости широкой вакцинации населения.

В 1973 г. S. Feinstone et al. идентифицировали вирус гепатита А (ВГА), классифицированный как представитель рода *Hepatovirus* в составе семейства *Picornaviridae*. ВГА – безоболочечный, сферический вирус размером 27-30 нм. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК, состоящей приблизительно из 7500 нуклеотидов. В нем выделяют: 5'-нетранслируемую область; единичную рамку считывания, кодирующую структурные и неструктурные белки; 3'-нетранслируемую область с поли-А-трактом [2].

Молекулярное разнообразие ВГА исследуют с помощью генотипирования и филогенетического сравнения нуклеотидных последовательностей их геномов. Вирус гепатита А подразделяется на 6 генотипов на основе гомологии нуклеотидных последовательностей фрагмента генома.

В свою очередь, генотипы подразделяются на субтипы А и В с вариабельностью в пределах 7,5 %. Генотипы I-III вызывают ГА у людей, а IV-VI циркулируют у приматов. Генотипированием ВГА 152 изолятов вируса, полученных в различных регионах мира, установлено, что наибольшее распространение характерно для генотипа IA-HAV.

На территории Северной Америки (США и Канада) превалирует генотип IA. При изучении 48 изолятов ВГА из различных регионов Канады в 96 % случаев определен генотип IA, а у одного пациента – IB.

В Центральной и Южной Америке также циркулирует ВГА первого генотипа. Эта информация была получена в результате работ, проведенных в Уругвае, Аргентине и Чили.

На африканском континенте (Южная и Северная Африка, Тунис, Нигерия) установлена одновременная циркуляция ВГА генотипов IA и IB.

В Азии циркулируют различные генотипы ВГА. Так, если в Монголии ведущим генотипом ВГА является IA, то в Японии – IB. ВГА III генотипа обуславливает возникновение большинства случаев острого гепатита А в Юго-Восточной и Средней Азии (Индия, Непал, Шри-Ланка, Малайзия).

На австралийском континенте ВГА представлен генотипом IB.

Исследования по генотипированию изолятов ВГА, полученных в европейских странах, установили циркуляцию различных генотипов вируса. Наряду с генотипами IA и IB выявлена циркуляция III генотипа, который представлен двумя вариантами – IIIA и IIIB. Разнообразие циркулирующих вирусов в Европе связывают с миграционными процессами и завозом ВГА различных генотипов с других континентов и стран.

II генотип обнаружен в единичных изолятах, выявлен в Сьерра Лионе и Франции и встречается крайне редко [3, 4].

Развитие эпидемического процесса гепатита А на территории РФ обусловлено преимущественно циркуляцией двух субтипов вируса: IA, выявляющегося с частотой 73 %, и IIIA, выявляющегося в 27 % случаев [5].

**Целью** данного исследования явилось изучение генотипов вируса гепатита А, циркулирующих на территории РС (Я).

## Материалы и методы исследования

В работе использованы материалы официальной статистики Территориального управления Роспотребнадзора Республики Саха (Якутия) и данные инфекционного отделения Якутской

городской клинической больницы. При установлении диагноза учитывались клинико-эпидемиологические, биохимические, серологические, молекулярно-генетические (ПЦР) методы определения РНК-ВГА с последующим определением генотипа.

### Результаты и обсуждение

В Республике Саха (Якутия) проблема заболеваемости вирусным гепатитом А (ВГА), превышавшей показатели по России в 1,4-6,1 раза, была одной из самых актуальных, начиная с момента его официальной регистрации. Так, по данным многолетних наблюдений наибольший уровень заболеваемости был зарегистрирован в 1979 г. (988,5), когда показатель заболеваемости на 100 тыс. населения превышал в 4,5 раза показатель заболеваемости в РФ (218,0) [1].

Многолетняя динамика заболеваемости гепатитом А в период с 1991 по 2014 гг. характеризуется наличием цикличности. Выделено три многолетних (шесть-девять лет) периодов цикличности эпидемического процесса: I период – с 1991 по 1996 гг.; II – с 1997 по 2005 гг.; III период – с 2006 г. по настоящее время (рис. 1).

В период максимального подъема заболеваемости (I период) показатели по республике превышали общероссийские в среднем в 2 раза. Так, пик подъема зарегистрирован в 1992 г., когда показатель составил 319,9 на 100 тыс. населения.

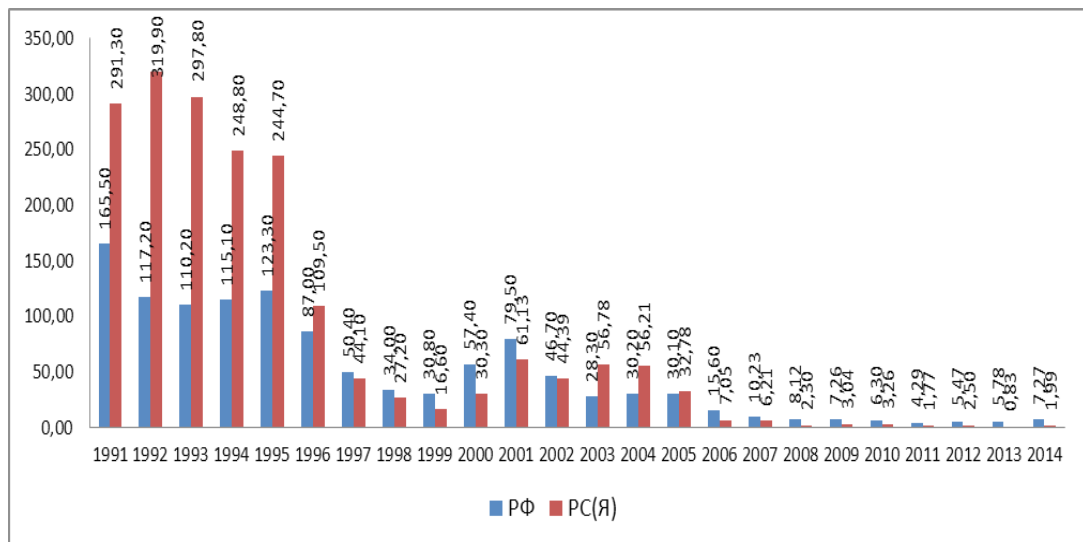


Рис. 1. Показатели заболеваемости гепатитом А в РС (Я) и РФ в период с 1991 по 2014 гг. (на 100 тыс. населения)

В 1997 г. произошел резкий спад уровня заболеваемости гепатитом А, сохранявшийся на протяжении 9 лет. С 2006 г. эпидемиологическая ситуация в РС (Я) расценивается как благоприятная, наблюдается устойчивое снижение заболеваемости, как и в целом по России. Впервые за многие годы заболеваемость оказалась ниже 10,0 на 100 тыс. населения.

В 2014 г. показатель заболеваемости составил 1,99 на 100 тыс. населения, что в 3,6 раза ниже среднего показателя России (7,27 на 100 тыс. населения). Всего зарегистрировано 19 случаев ВГА (в г. Якутске – 11; в Мирнинском районе – 2, Ленском – 3, Нерюнгринском – 2, Олекминском – 1).

Анализ этиологической структуры острых вирусных гепатитов в республике показывает, что гепатит А занимает доминирующее положение. Так, в 2014 г. доля больных ВГА в сумме всех острых вирусных гепатитов составила 39,6 % (в 2013 г. – 21,1 %) (рис. 2).

Удельный вес заболеваемости детей до 17 лет составил 63 %, до 14 лет – 57,9 % (2014 г.) (рис. 3).



Рис. 2. Этиологическая структура острых вирусных гепатитов в РС (Я) в период 2001-2014 гг.

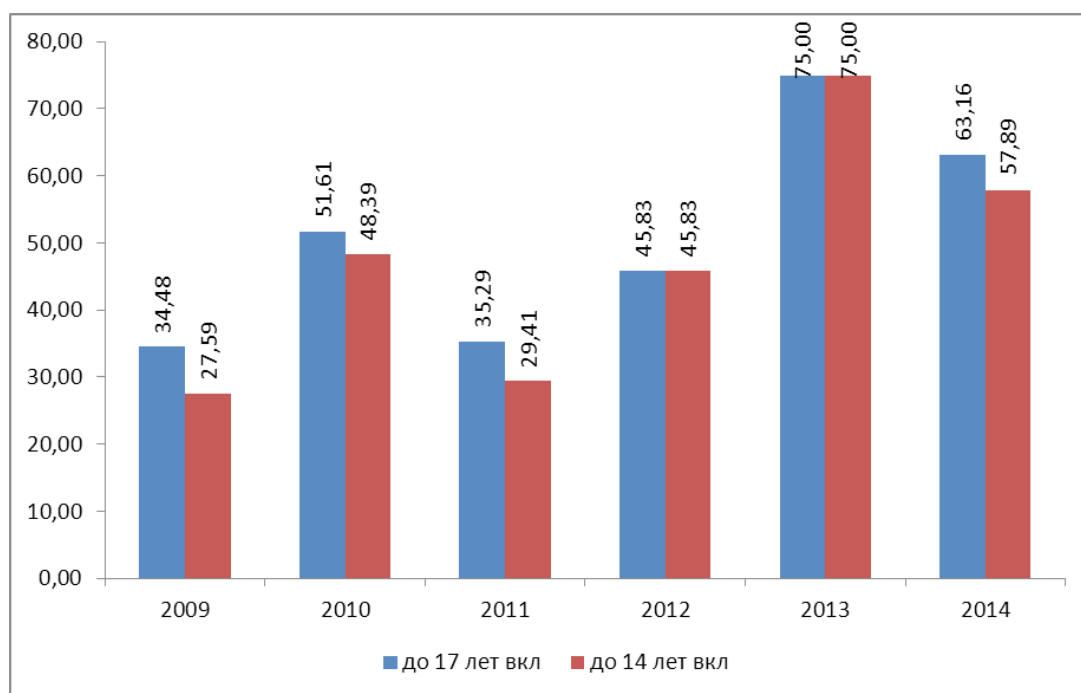


Рис. 3. Удельный вес заболеваемости детей (%)

Внедрение в эпидемиологию молекулярно-биологических методов диагностики гепатита А призвано повысить эффективность расследования вспышек гепатита А.

За последнее десятилетие вспышка гепатита А в РС (Я) отмечена в 2007 г. в Нерюнгринском районе среди вахтовых работников, задействованных на строительстве нефтепровода «Восточная Сибирь – Тихий океан», где зарегистрировано 26 случаев вирусного гепатита А. Основной путь передачи был установлен как контактно-бытовой, вследствие нарушений санитарных требований на пищеблоке, столовой и санитарно-бытовых объектах. Диагноз у всех больных был подтвержден лабораторно обнаружением в сыворотках крови заболевших анти-HAV IgM

методом ИФА. Безжелтушная форма заболевания отмечена у 60,8 % больных, по степени тяжести заболевания преобладала средняя степень – 56,5 %. Из анализа возрастной структуры заболевших следует, что наибольший процент (46,1 %) приходился на возраст от 20 до 29 лет.

Образцы сыворотки крови больных были подвергнуты следующим лабораторным исследованиям: качественный тест на наличие в образцах РНК вируса гепатита А с последующим генотипированием вируса гепатита А и секвенированием переменных областей генома вируса гепатита А (регионы VP1/2В и 2С). У 12 больных была обнаружена РНК вируса гепатита А, по результатам генотипирования все образцы, выявленные в этих пробах, отнесены к ША субтипу. Результаты секвенирования показали, что вирус гепатита А представлен одним штаммом – U29-U61.

В 2007 г. показатель заболеваемости вирусным гепатитом А в Нерюнгринском районе составил 29,3 на 100 тыс. населения, что в 6,6 раза превышал показатель предыдущего года (2006 г. – 4,5 на 100 тыс. населения), а в сравнении с республиканским – в 4,7 раза (РС (Я) – 6,21 на 100 тыс. населения).

Ранее в результате проведенных исследований по генотипированию изолятов ВГА у большинства больных, госпитализированных в Якутскую городскую клиническую больницу, был выделен субтип ША (32 больных – 64 %), тогда как у остальных 18 (36 %) выделялся субтип IА. Генотипирование ВГА проводили с помощью субтипспецифичной ПЦР, разработанной для выявления наиболее распространенных субтипов вируса (IА, IВ, ША и ШВ). Пятнадцать изолятов HAV дополнительно были охарактеризованы методом прямого секвенирования областей генома VP1/2А и 2С. Обе группы пациентов имели сходные клинические признаки и результаты лабораторных исследований. Этнических отличий в распространенности субтипов вируса HAV также не выявлено.

В рамках реализации Постановления главного государственного санитарного врача от 28.02.2014 г. № 2 «О проведении профилактических прививок против дизентерии Зонне и гепатита А в Республике Саха (Якутия)» продолжается профилактическая вакцинация против вирусного гепатита А среди отдельных контингентов населения.

За период с 2002 по 2014 гг. прививками против ВГА охвачено 290 741 человек (30 % населения). Вакцинопрофилактике подлежали, в первую очередь, лица, работающие в ДОУ, школах, детских оздоровительных учреждениях, занятые в производстве пищевых продуктов, общественном питании, дети младшего дошкольного и школьного возрастов. За этот период заболеваемость вирусным гепатитом А в республике снизилась с 44,39 до 1,99 на 100 тыс. населения (2014 г.).

По итогам 2014 г. вакцинацией против вирусного гепатита А охвачено 32 035 человек, в том числе детей – 21 521. В Республике Саха (Якутия), в соответствии с утвержденным 24 ноября 2011 г. региональным календарем профилактических прививок № 575, проводится плановая вакцинация против ВГА детей в возрасте 20 месяцев (рис. 4).

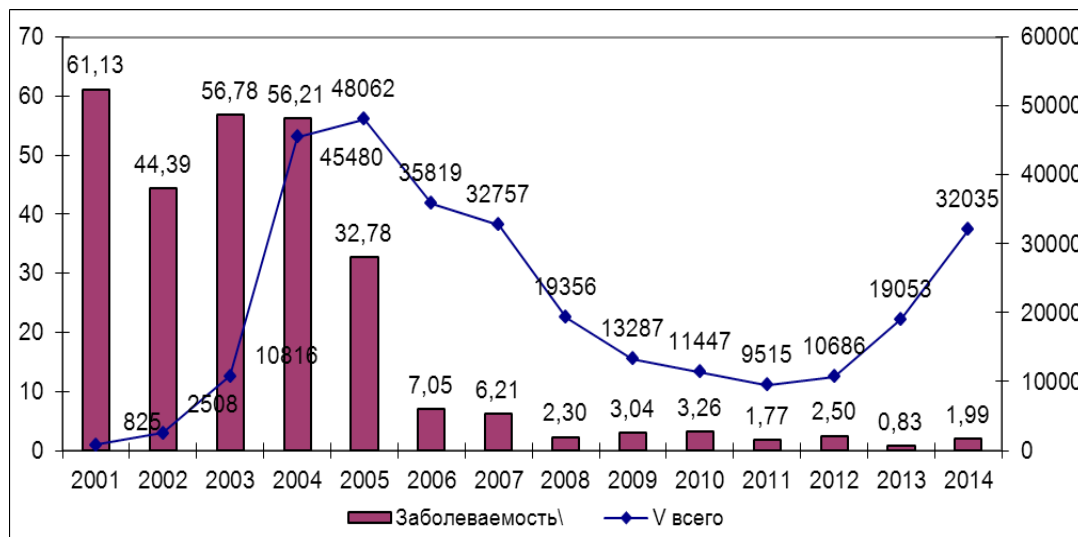


Рис. 4. Динамика заболеваемости ВГА на фоне вакцинопрофилактики гепатита А в РС (Я)

### Заключение

1. В Республике Саха (Якутия) эпидемиологическая ситуация по гепатиту А за последнее десятилетие стабилизировалась: показатели заболеваемости находятся на низком уровне, как и в целом по Российской Федерации.

2. Использование молекулярно-генетических методов исследования позволяет повысить качество эпидемиологической диагностики при обследовании эпидемических очагов, идентификации источника возбудителя инфекции, определении путей и факторов передачи. Распространенность субтипов HAV в РС (Я) значительно отличается от распространенности в других регионах России, где превалирует субтип вируса IA. Наиболее распространенным генотипом HAV, по данным наших исследований, явился генотип III.

3. Реализация регионального календаря профилактических прививок против гепатита А является эпидемиологически и экономически эффективной.

### Литература

1. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Полибин Р.В. Особенности проявлений эпидемического процесса и реализации Программы иммунопрофилактики вирусного гепатита А в рамках Московского регионального календаря прививок // Эпидемиология. Вакцинопрофилактика: Научно-практический журнал. Репринт. – 2012. – С. 23-27.

2. Михайлов М.И. Современное состояние проблемы гепатита А // Гепатит info. – 2002. – № 11. – С. 10-12.

3. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). – Москва: ФГОУ «ВУНМИЦ Росздрава», 2007. – С. 13-35.

4. Costa-Mattioli M., Ferre V., Monpocho S. et al. Genetic variability of hepatitis virusin South America reveals heterogeneity and co-circulation during epidemic outbreaks // J. Gen. Virol. – 2001. Nov; 82 (Pt 11): pp. 2647-2652.

5. Чуланов В.П. и др. Клиническое значение генетического разнообразия вируса гепатита А / А. Чуланов, И.В. Карандашова, Н.Н. Пименов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – № 4. – Т. 19. – С. 12-16.

6. Алексеева, М.Н. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.10 / Алексеева Марфа Николаевна. – Санкт-Петербург, 2002. – 285 с.

### References

1. Briko N.I., Mindlina A.Ja., Polibin R.V. Osobennosti pojavlenij jepidemicheskogo processa i realizacii Programmy immunoprofilaktiki virusnogo gepatita A v ramkah Moskovskogo regional'nogo kalendarja privivok // Jepidemiologija. Vakcinoprofilaktika. Nauchno-prakticheskij zhurnal. Reprint. – 2012. – S. 23-27.

2. Mihajlov M.I. Sovremennoe sostojanie problemy gepatita A // Gepatit info. – 2002. – № 11. – S. 10-12.

3. Mihajlov M.I., Shahgil'djan I.V., Onishhenko G.G. Jentral'nye virusnye gepatity (jetiologija, jepidemiologija, diagnostika, profilaktika). – M.: FGOU «VUNMC Roszdrava», 2007. – S. 13-35.

4. Costa-Mattioli M., Ferre V., Monpocho S. et al. Genetic variability of hepatitis virusin South America reveals heterogeneity and co-circulation during epidemic outbreaks // J. Gen. Virol. – 2001. Nov; 82 (Pt 11): pp. 2647-2652.

5. Chulanov V.P., Karandashova I.V., Pimenov N.N. i dr. Klinicheskoe znachenie geneticheskogo raznoobrazija virusa gepatita A // Zhurn. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. – 2014. – № 4. – T. 19. – S. 12-16.

6. Alekseeva, M.N. Virusnye gepatity v Respublike Saha (Jakutija): dis. ... d-ra med nauk: 14.00.10 / Alekseeva Marfa Nikolaevna. – SPb, 2002. – 285 s.