

# Эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам В в Республике Саха (Якутия)

С.И. Семенов<sup>1</sup>, Р.Г. Саввин<sup>1</sup>, С.Г. Никитина<sup>1</sup>, С.С. Максимова<sup>1</sup>, В.Г. Кривошапкин<sup>1</sup>, С.С. Слепцова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт здоровья Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова

<sup>2</sup> Медицинский институт Северо-Восточного федерального университета

## Viral hepatitis B epidemiology in Sakha republic (Yakutia)

S.I. Semenov<sup>1</sup>, R.G. Sawin<sup>1</sup>, S.G. Nikitina<sup>1</sup>, S.S. Maksimova<sup>1</sup>, V.G. Krivoshapkin<sup>1</sup>, S.S. Sleptsova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Health, Northeast federal university M.K. Ammosov

<sup>2</sup> Institute of Medicine, Northeast federal university

**Цель исследования.** Оценить эпидемиологическую ситуацию по вирусному гепатиту В в Республике Саха (Якутия).

**Материал и методы.** Использованы материалы Роспотребнадзора по республике (форма 1) и результаты иммуноферментного анализа (ИФА) на маркёры вирусных гепатитов (HBsAg, а-HBcor IgG, а-HDV, а-HCV) у населения 17 районов республики.

**Результаты.** На изучавшейся территории отмечается тенденция к снижению заболеваемости острой и хронической формами гепатита В. По результатам ИФА распространенность маркёров вирусного гепатита В среди населения соответствует критериям умеренной (промежуточной), а вируса гепатита D — высокой интенсивности.

**Выводы.** Заболеваемость гепатитом С значительно выше — в 5 раз, чем по РФ.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит В, HBsAg, мутация, генотипы вируса В, маркёры вирусных гепатитов, ИФА диагностика.

**Aim of investigation.** To estimate epidemiologic state on viral hepatitis B in Sakha republic (Yakutia).

**Material and methods.** Data of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор) for Sakha republic (report form #1) and results of *enzyme-linked immunoassay* (EIA) for viral hepatitis markers (HBsAg, а-HBcor IgG, а-HDV, а-HCV) in population of 17 areas of republic were utilized.

**Results.** In investigated region morbidity due to both acute and chronic forms of hepatitis B has a tendency to decrease. According to EIA results the prevalence of hepatitis B virus infection markers in population corresponds to criteria of intermediate intensity and for hepatitis D virus — to high intensity.

**Conclusions.** Morbidity due to hepatitis is significantly higher: i.e. 5 times over that for the Russian Federation in general.

**Key words:** chronic viral hepatitis B, HBsAg, mutation, virus genotypes B, markers of viral hepatitis, EIA diagnostics.

Семенов Сергей Иннокентьевич — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИИЗ СВФУ им. М.К. Аммосова, Республика Саха (Якутия). Контактная информация: insemenov@yandex.ru; 677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе 4 км, корп. С-2

Semenov Sergey I — MD, PhD, leading research associate, Ammosov Scientific Research Institute of Health, Northeast federal university, Sakha republic (Yakutia). Contact information: insemenov@yandex.ru; 677010, Yakutsk, 4 km of Sergelyahskoe highway, building S-2

Вирусные гепатиты с парентеральной передачей возбудителей (гепатиты В, С, D и G) — одна из наиболее серьезных и актуальных проблем отечественного здравоохранения. Общее число носителей гепатита В в России превышает 3 млн человек. Около 90% новорожденных от матерей-носителей HBeAg инфицируются в процессе родов. У новорожденных гепатит В приобретает хроническое течение при заражении на первом году жизни в 50%, у взрослых в 5–10% [1].

Республика Саха (Якутия) — РС(Я) — весьма обширный регион с населением менее 1 млн человек, значительная часть ее лежит в зоне вечной мерзлоты. В настоящее время на территории Якутии отдельными группами исследователей выполнены работы по изучению различных аспектов проблемы вирусных гепатитов [2–4]. Показано, что частота HBs-антигенемии в индикаторных группах здорового населения г. Якутска (доноры крови и беременные женщины) составляет 3,6%, что не намного выше, чем в аналогичных группах на европейской части России.

По данным официальной регистрации органами Роспотребнадзора РФ и РС(Я) заболеваемости вирусными гепатитами В и С, отмечается снижение общей заболеваемости гепатитом В, в том числе вирусоносительства, что связано с проведением активной вакцинации. Тем не менее, заболеваемость *хроническим гепатитом В* (ХГВ) по РС(Я) в 2 раза выше, чем по России, — 33,2 и 14,0 на 100 тыс. населения соответственно.

Уровень носительства HBsAg в Якутии значительно (в отдельные годы в 3 раза) превосходил среднероссийский. В республике можно выделить два временных интервала в рамках анализируемого периода. С 1995 по 1999 г. отмечен высокий уровень вирусоносительства с отчетливым ростом показателей — от 213,8 на 100 тыс. населения в 1995 г. до 322,1 в 1999 г. (максимальные цифры). С 2000 г. зафиксировано существенное снижение показателей, причем началось оно на год раньше, чем в РФ. В результате в 2007 г. в РС(Я) уровень вирусоносительства снизился более чем в 5 раз и составил 55,8 на 100 тыс. населения, превосходя среднероссийский в 1,3 раза.

Исследования, выполненные в различных регионах России, позволили установить диапазон колебаний частоты обнаружения HBsAg от 1,2 до 9–11% [5–8]. Одним из регионов, где отмечена наибольшая частота обнаружения маркера гепатита В, является Якутия [9]. Отсутствуют сведения о генотипическом разнообразии *вируса гепатита В* (ВГВ), а также о возможных особенностях клинического течения заболевания, вызываемого этой инфекцией.

Вирус гепатита В — один из самых изменчивых ДНК-содержащих вирусов, что обусловлено сложным циклом репликации, включающим

этап обратной транскрипции РНК-прегенама [10]. В настоящее время в мире ведется активный поиск мутантных штаммов ВГВ, т. е. таких вариантов вируса, которые отличаются по нуклеотидным последовательностям ДНК от прототипных штаммов.

Актуальность таких исследований продиктована тем, что в результате действия различных селективных факторов в популяции появляются и закрепляются штаммы ВГВ, называемые ускользающими. Первыми об обнаружении мутанта ВГВ, способного ускользать от вакцин-индуцированного ответа, сообщили W.F. Carman и соавт. [11]. По мнению В. Weber [12], обобщившего наблюдения многих исследователей, особую важность имеет выявление мутантов ВГВ, сформировавшихся и закрепившихся под давлением внешних факторов отбора, таких как вакцинопрофилактика, а также лечение интерферонами и противовирусными препаратами.

В ряде работ уже описаны многочисленные варианты мутаций во всех генах ВГВ. В Западной Европе и США мутантные штаммы ВГВ найдены главным образом у пациентов после трансплантации печени и у инфицированных детей, рожденных от HBeAg-положительных матерей, несмотря на вакцинацию [13]. Сегодня опубликованы данные о наличии большого количества мутаций в S-гене ВГВ, причем три из них (G145R, K141E и T 131I) существенно нарушают антигенную структуру HBsAg, что влияет на диагностические возможности иммуноферментных тест-систем [14].

Исследования по рассматриваемой проблеме в России единичны и касаются преимущественно определения серотипов HBsAg и генотипов ВГВ. И.Г. Нетесова и соавт. [15] показали, что у пациентов с ХГВ в Центральном федеральном округе РФ наиболее часто выявляется субтип HBsAg ayw2 (57%). Кроме того, в рамках этого исследования обнаружены также субтипы HBsAg ayw3var A и B, adw2.

Особенно интересны, с нашей точки зрения, такие исследования в регионах с высоким уровнем распространенности ВГВ и наличием других факторов, влияющих на эпидемический процесс (многонациональное население, активная миграция и др.). К числу таких регионов можно отнести Республику Саха (Якутия).

## Материал и методы исследования

Анализ заболеваемости гепатитом В проведен по данным официальной регистрации Роспотребнадзора РС(Я) — форма 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 1999–2011 годы». *Имуноферментный анализ* (ИФА) в условиях экспедиционного выезда в районы выполнялся на базе клинико-диагностических лабораторий центральных больниц районов

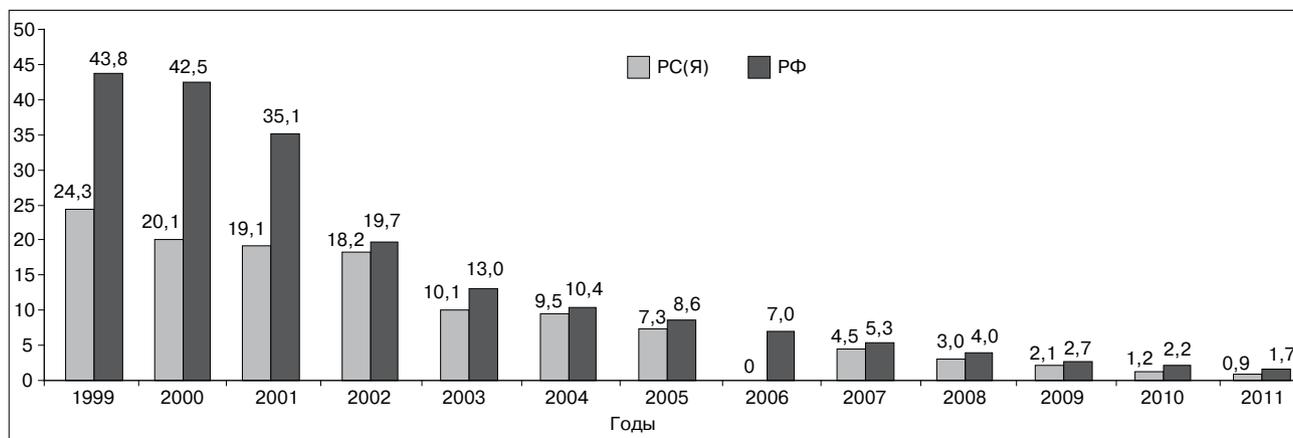


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости острым гепатитом В населения РС(Я) и РФ (в показателях на 100 тыс. населения)

с соблюдением всех санитарно-эпидемиологических правил и нормативов.

Использовались тест-системы АО «Вектор» (г. Новосибирск). Подтверждение положительных результатов проводилось на импортных тест-системах: HbsAg — на тест-системах «HbsAg UniForm II» (Organon Teknika), a-HCV — «Monolisa anti-HCV Plus» Version 2 (Био Рад), a-HDV — ИмБио и Вектор-Бест (по итогам двух постановок). Также были использованы тест-системы «Гепаскан HBsAg», «Гепаскрин» и экспериментальной серии тест-системы для детекции антител к ВГЕ производства ЗАО «Биосервис», (г. Москва), «Вектогеп D — антитела-стрип» производства ЗАО «Вектор-Бест», (г. Новосибирск), «Anti-HBc EIA» Cobas Core, Хоффманн Ла Рош (Германия).

Обследовались жители 22 населенных пунктов из 17 районов (улусов) республики. Всего ИФА проведен у 26204 человек, из них у 16570 на наличие в сыворотке крови HbsAg, у 3398 — на a-HBc-суммарные, у 5464 — на HCV, у 772 — на a-HDV. Обследованию подвергались лица от 7 до 60 лет и выше.

Молекулярно-биологические исследования — полимеразная цепная реакция (ПЦР), генотипирование ВГВ — проводились на базе лаборатории молекулярной микробиологии и геномной инженерии НИИ гриппа РАМН г. Санкт-Петербурга, лаборатории хронических вирусных инфекций НИИ вирусных препаратов им. О.Г. Анджaparидзе РАМН г. Москвы.

### Результаты исследования и их обсуждение

Уровень заболеваемости гепатитом В в Российской Федерации в течение последних лет существенно изменялся в сторону снижения, что связано с результатами работы по предупреждению инфицирования ВГВ [16]. Республика Саха, по сообщениям некоторых авторов, относится к реги-

онам с высоким уровнем заболеваемости гепатитом В [17, 18].

Анализ официальных статистических данных показал, что заболеваемость острым гепатитом В (ОГВ) в Якутии в период с 1999 по 2011 г. снизилась более чем в 24 раза. Так, начиная с 1999 г., когда заболеваемость острым гепатитом В по Республике Саха достигала максимума — 24,3 на 100 тыс. населения, зафиксировано ее постепенное снижение до величины 0,9 в 2011 г.

В Якутии не было присущего многим территориям РФ значительного подъема заболеваемости ОГВ в период 1999–2011 гг. С 1999 по 2001 г. уровень заболеваемости на территории России намного превышал таковой по Якутии, достигая максимума в 1999 г. — 43,8 на 100 тыс. населения, в Якутии он составил 24,3 (рис. 1).

Основной причиной роста заболеваемости гепатитом В в России в 1999–2001 гг. явилось широкое распространение среди молодежи наркомании, в Якутии этот путь инфицирования не был актуальным. Начиная с 2002 г. показатели по ОГВ в РФ и РС(Я) практически не отличались и составляли 19,7–18,2 на 100 тыс. населения с достижением минимальных значений в 2011 г. — соответственно 1,7 и 0,9.

Таким образом, заболеваемость ОГВ в РС(Я) в анализируемый период была ниже (в отдельные годы существенно) среднероссийской. Период 2006–2011 гг. характеризуется ее стабильным снижением благодаря осуществлению программ вакцинопрофилактики. Необходимо иметь в виду, что материалы официальной статистики не отражают истинного положения дел, поскольку базируются на регистрации в основном клинически выраженных желтушных форм ОГВ. Больные с безжелтушными и субклиническими формами заболевания, как правило, не попадают в поле зрения врачей и не регистрируются.

Несмотря на отчетливое снижение числа больных острым гепатитом В среди жителей Якутии отмечаются высокие показатели заболеваемости

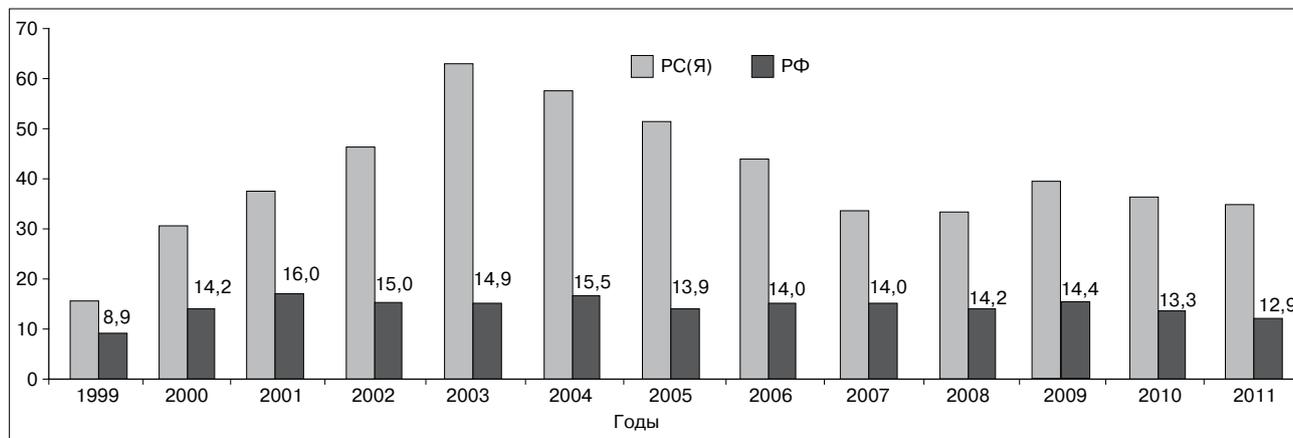


Рис. 2. Заболеваемость хроническим гепатитом В в РС(Я) и РФ в период с 1999 по 2011 г. (в показателях на 100 тыс. населения)

хроническими формами патологии. В настоящее время хорошо известно, что именно такие пациенты являются источниками инфекции для 90% заболевших острым гепатитом. На рис. 2 представлена сравнительная динамика показателей заболеваемости хроническим гепатитом В в РС(Я) и РФ.

С 1999 г. — первого года официальной регистрации ХГВ заболеваемость им в РС(Я) была почти вдвое выше, чем в РФ, — 15,3 и 8,9 на 100 тыс. населения соответственно. До 2001 г. наблюдался незначительный рост заболеваемости по России — до 16,0 на 100 тыс. жителей, затем происходит постепенное снижение — до 12,9 в 2011 г. В Якутии же отмечен более резкий подъем заболеваемости — до 63,3 на 100 тыс. населения в 2003 г. (среднероссийский уровень превышен в 4,2 раза). В дальнейшем имело место значительное снижение заболеваемости — до 34,3 в 2011 г. Несмотря на тенденцию к снижению уровень заболеваемости ХГВ в Якутии в 2011 г. был выше, чем в РФ более чем в 2 раза.

В результате проведенного анализа можно констатировать, что в Республике Саха происходило снижение заболеваемости различными формами гепатита В. Если для ОГВ показатели были всегда ниже данных по РФ, то для ХГВ они превышают общероссийские в 2 раза.

В рамках НИР в Институте здоровья СВФУ с 2002 г. проводятся исследования по активному выявлению больных и носителей вирусных гепатитов в республике. Были организованы экспедиционные выезды специальной медицинской бригады, оснащенной необходимым оборудованием для выполнения ИФА. Установлено, что на территории РС(Я) широта распространения маркеров вирусного гепатита В среди населения соответствует критериям умеренной (промежуточной) интенсивности, тогда как вируса гепатита D — высокой. Заболеваемость гепатитом С значительно (в 5 раз) выше, чем по РФ (рис. 3).

Генотип вируса гепатита В был определен в 29 образцах сыворотки крови от пациентов

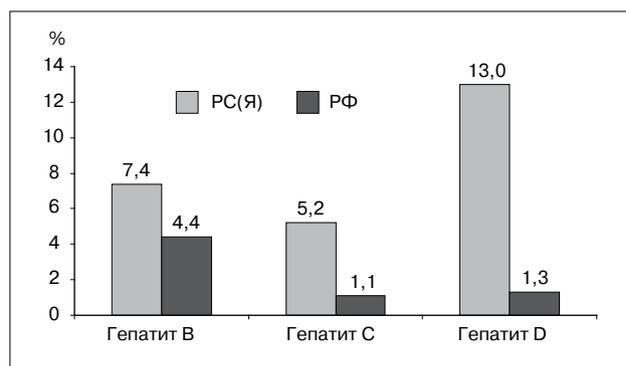


Рис. 3. Широта распространения маркёров вирусных гепатитов В, С и D в РС(Я) и РФ [16]

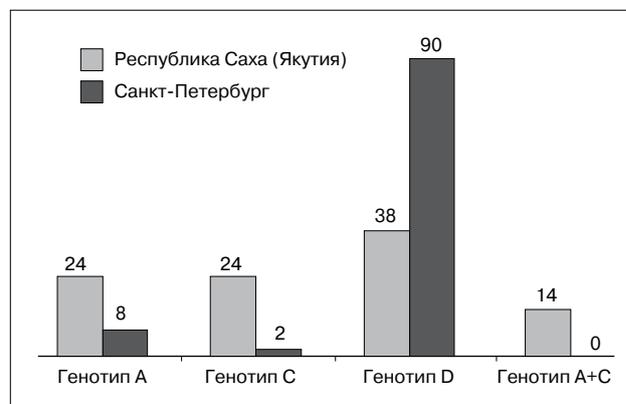


Рис. 4. Структура генотипов вируса гепатита В, циркулирующих на территории РС(Я) и в г. Санкт-Петербурге, %

из Якутии и 172 образцах от больных ХГВ из Санкт-Петербурга. Генотипирование ВГВ осуществляли с помощью методов ПЦР и RFLP в НИИ гриппа РАМН (Санкт-Петербург) по схеме, предложенной В.М. Морозовым. У пациентов из Якутии выявлены три генотипа вируса гепатита В (рис. 4). В 38% найден генотип D, в равных долях (по 24%) определены генотипы А и С. В остальных случаях обнаружены смешанные формы хронического гепатита В с geno-

типами А и С (14%). Одновременно проведенное исследование по определению генотипов ВГВ у больных ХГВ из Карелии и Санкт-Петербурга показало превалирование генотипа D (90% случаев). У отдельных пациентов из европейской части России выявлен генотип А (8%).

## Выводы

Уровень заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В в г. Якутске на фоне тенденции к снижению был немного выше, чем по республике. За 7 лет (2002–2008 гг.) заболеваемость острым гепатитом В снизилась почти в 3 раза — от 67,1 до 22,0% из числа всех заболевших, хроническим в 2 раза — от 29,9 до 15,2%. По сравнению со среднереспубликанскими показателями (55,8 на 100 тыс. населения) уровень вирусносительства стабилен и в 2 раза выше (102 на 100 тыс. жителей). Снижение общего уровня регистрируемых форм гепатита В связано с проводимой в послед-

ние годы все более широкой вакцинацией против гепатита В.

Наибольший удельный вес в этиологической структуре острых и хронических вирусных гепатитов, по данным отделения вирусных гепатитов ЯГКБ, приходится на гепатит D+В и С, чьи доли составили: ОGD (HDV + HBV-коинфекция) 40%, ХГD (HDV + HBV-суперинфекции) 41,2% и ОГС 26%, ХГС 40,7%. С учетом тяжести течения гепатита D и гепатита С, крайне неблагоприятного прогноза, быстрого формирования цирроза печени, развития гепатоцеллюлярной карциномы, частых летальных исходов такую ситуацию следует признать весьма тревожной.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей штаммов вируса В, выделенных у хронически инфицированных лиц из Усть-Алданского района, показал, что на территории Якутии в структуре циркулирующих генотипов ВГВ обнаружены три варианта — генотип А (44%), генотип С (12%) и генотип D (44%).

Работа проведена в рамках базового проекта государственного задания 3095 Министерства образования и науки.

## Список литературы

1. *Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.Н.* Иммунопрофилактика-2009: Справочник, 9-е изд., доп. М., 2009. 173 с.
1. *Tatochenko V.K., Ozeretskovsky N.A., Fedorov A.N.* Immunological prophylaxis - 2009: Manual, 9 ed., add. M., 2009. 173 p.
2. *Яшина Т.Л., Фаворов М.О., Шахгильдян И.В.* и др. Распространение маркеров гепатита В и дельта среди населения регионов, контрастных по уровню заболеваемости. *Вопр вирусол* 1992; 4:194-6.
2. *Yashina T.L., Favorov M.O., Shahgildyan I.V.* et al. Spread of hepatitis B and delta markers in regions with contrast morbidity levels. *Vopr virusol* 1992; 4: 194-6.
3. *Шляхтенко Л.И., Нечаев В.В., Высоцкий В.С.* Механизмы и пути передачи вируса гепатита В (теоретическое исследование). В кн. Вирусные гепатиты А и В. Л., 1988. С. 18-23.
3. *Shlyahatenko L.I., Nechayev V.V., Vysotsky V.S.* Mechanisms and routes of conduction of hepatitis virus B (theoretical study). In: *Viral hepatitis A and B*. L., 1988. P. 18-23.
4. *Кузин С.Н., Икоев В.Н., Шахгильдян И.В.* и др. Закономерности перинатального инфицирования вирусом гепатита В на территориях, контрастных по уровню носительства HBsAg и HBeAg. *Вопр вирусол* 1990; 4:304-6.
4. *Kuzin S.N., Ikoev V.N., Shahgildyan I.V.* et al., Principles of perinatal hepatitis B virus infection in territories, contrast for HBsAg and HBeAg carriage level. *Vopr virusol* 1990; 4:304-6.
5. *Алейник М.Д., Рябикова Т.Ф., Бакаева И.А., Макаревич И.К.* Эпидемиологические закономерности распространения гепатита В и пути совершенствования противоэпидемических мероприятий. В кн. Вирусные гепатиты. Горький, 1988. С. 5-9.
5. *Aleynik M.D., Ryabikova T.F., Bakayeva I.A., Makarevich I.K.* Epidemiologic laws of spread of hepatitis B and approaches for improvement of anti-epidemic actions. In: *Viral hepatitis*. Gorky, 1988. P. 5-9.
6. *Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Хухлович П.А.* и др. Итоги изучения и нерешенные вопросы эпидемиологии и профилактики парентеральных вирусных гепатитов в России. *ЖМЭИ* 1994; 5:26-32.
6. *Shahgildyan I.V., Onishchenko G.G., Khukhlovich P.A.* et al. Study results and unresolved questions of epidemiology and prophylaxis of parenteral viral hepatitis in Russia. *ZhMEI* 1994; 5:26-32.
7. *Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J.H.*, et al. Классификация хронического гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 1995; 15(2):38-45.
8. *Кузин С.Н.* Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и некоторых странах СНГ. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 242 с.
8. *Kuzin S.N.* Comparative epidemiologic features of hepatitis with parenteral route of transmission in Russia and selected CIS countries. Author's abstract. PhD degree thesis. M., 1998. 242 p.
9. *Садикова Н.В., Варламова И.А., Коршунова Г.С.* и др. Оценка роли полового и наркозависимого путей передачи вирусов гепатитов В и С. В кн. Вирусные гепатиты — проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики. 2005. С. 302-3.
9. *Sadikova N.V., Varlamova I.A., Korshunova G.S.* et al., Estimation of role of sexual and narcotic-related routes of transmission of hepatitis B and C viruses. In: *Viral hepatitis: - issues of epidemiology, diagnostics, treatment and prophylaxis*. 2005. P. 302-3.
10. *Yamamoto K., Horikita M., Tsuda F.*, et al. Naturally occurring escape mutants of hepatitis B virus with various mutations in the S gene in carriers seropositive for antibody to hepatitis B surface antigen. *J Virol* 1994; 68: 2671–6.
11. *Carman W.F., Zanetti A.R., Karayiannis P.*, et al. Vaccine-induced escape mutant of hepatitis B virus. *Lancet* 1990; 336:325-9.
12. *Weber B.* The diagnostic and clinical impact of the genetic variability of the S (surface) gene of hepatitis B virus. *J Lab Med* 2004; 28(1):56-69.

13. Weber B., Melchior W., Gehrke R., et al. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol* 2001; 64:312-9.
14. Seddigh-Tonekaboni S., Waters J.A., Jeffers S., et al. Effect of variation in the common 'a' determinant on the antigenicity of hepatitis B surface antigen. *J Med Virol* 2000; 60:113-21.
15. Нетесова И.Г., Баженов А.И., Купцова В.Э. и др. Субтипы HBsAg в образцах крови доноров Центрального федерального округа (ЦФО) России. В кн. Вирусный гепатит В — диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg). М., 2004 128-9.
15. Netesova I.G., Bazhenov A.I., Kuptsova V.E. et al. HBsAg subtypes in blood samples of donors of Russia Central federal district (CFD). In: *Viral hepatitis B - diagnostics, treatment and prophylaxis (to the 40-anniversary of HBsAg discovery)*. М., 2004; 128-9.
16. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М., 2003. 383 с.
16. Shahgildyan I.V., Mikhaylov M.I., Onishchenko G.G. Parenteral viral hepatitis (epidemiology, diagnostics, prophylaxis). М., 2003. 383 p.
17. Кузин С.Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и других странах СНГ: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. 52 с.
17. Kuzin S.N. Comparative epidemiologic features of hepatitis with parenteral route of transmission in Russia and other CIS countries: Author's abstract. PhD degree thesis. М., 1998. 52 p.
18. Семенов С.И. Эпидемиологические особенности и клиническая характеристика вирусных гепатитов В, С и дельта в Республике Саха (Якутия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 48 с.
18. Semenov S.I. Epidemiologic features and the clinical features of viral hepatitis B, C and delta in Republic Sakha (Yakutia): Author's abstract. PhD degree thesis. М., 2007. 48 p.