

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-036.22



Молекулярно-генетический мониторинг как компонент эпидемиологического надзора за гепатитом С

А.Д. Кашникова, Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина, А.А. Залесских

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

Резюме

Введение. Вирус гепатита С характеризуется высокой степенью спонтанных мутаций и генетической гетерогенностью. На территории России генотипическая структура значительно различается в зависимости от региона, что является отражением автономности эпидемического процесса гепатита С.

Цель исследования: изучение и анализ разнообразия генетических вариантов вируса гепатита С, циркулирующих в Нижнем Новгороде в современный период.

Материалы и методы. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости гепатитом С на территории Нижегородской области проведен на основе официальных статистических данных. Из банка сывороток крови отобрано 142 254 образца от лиц, прошедших обследование на догоспитальном этапе и при поступлении в стационары неинфекционного профиля. Лабораторное исследование включало определение маркеров инфицирования вирусом гепатита С: анти-ВГС классов иммуноглобулинов М и G, антител к структурному и неструктурным белкам. Часть серопозитивных образцов исследована на наличие геномной РНК ВГС с последующим генотипированием вируса методом ОТ-ПЦР в режиме Real Time.

Результаты. В Н. Новгороде установлена тенденция к стабилизации заболеваемости острым гепатитом С и формированию выраженной тенденции к снижению заболеваемости впервые выявленного хронического гепатита С. По результатам проведенного серологического исследования превалентность анти-ВГС составила $3,1 \pm 0,1$ на 100 обследованных. Распространенность РНК ВГС среди взрослого населения составила $1,9 \pm 0,1$ %, пиковых значений показатель достигал в возрастной группе 40–49 лет. В профиле распределения генотипов с одинаковой долей доминировали субтипы 1b и 3a, минорными являлись субтип 1a и генотип 2, микст-варианты.

Заключение. Внедрение современных достижений молекулярно-генетической диагностики в систему эпидемиологического надзора за гепатитом С определяется актуальностью проведения комплексного обследования лиц с инфекцией гепатита С с целью мониторинга циркуляции генотипов/субтипов вируса гепатита С, понимания эволюции и эпидемиологических особенностей инфекции на различных территориях.

Ключевые слова: гепатит С, серологическое исследование, генотип, генотипирование, молекулярно-генетический мониторинг, эпидемиологический надзор.

Для цитирования: Кашникова А.Д., Быстрова Т.Н., Полянина А.В., Залесских А.А. Молекулярно-генетический мониторинг как компонент эпидемиологического надзора за гепатитом С // Здоровье населения и среда обитания. 2022. Т. 30. № 11. С. 76–81. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-11-76-81>

Сведения об авторах:

✉ **Кашникова Анна Дмитриевна** – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов; e-mail: gabckad@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9893-5848>.

Быстрова Татьяна Николаевна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов; e-mail: gepatit-byistrova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2719-6328>.

Полянина Анастасия Викторовна – к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией эпидемиологии вирусных гепатитов; e-mail: polyanina.anastasia@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1258-5467>.

Залесских Артем Александрович – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов; e-mail: artzales@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5299-739X>.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: *Быстрова Т.Н.*; сбор и обработка материала: *Кашникова А.Д., Быстрова Т.Н., Полянина А.В.*; анализ и интерпретация результатов: *Кашникова А.Д., Быстрова Т.Н., Полянина А.В.*; обзор литературы: *Кашникова А.Д.*; подготовка проекта рукописи: *Кашникова А.Д.* Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: протокол исследования одобрен на заседании Локального этического комитета ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора № 2 от 24.03.2020.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Статья получена: 15.04.22 / Принята к публикации: 03.11.22 / Опубликовано: 29.11.22

Genetic Monitoring as a Component of Hepatitis C Surveillance

Anna D. Kashnikova, Tatiana N. Bystrova, Anastasia V. Polyagina, Artem A. Zaleskikh

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary

Background: The hepatitis C virus is known for its high spontaneous mutation rate and genetic heterogeneity. Genotype distribution varies greatly between different regions of Russia. This phenomenon reflects autonomous nature of the epidemic process of the hepatitis C infection.

Objective: To investigate and analyze the diversity of genetic variants of the hepatitis C virus currently circulating in the city of Nizhny Novgorod.

Material and methods: Official hepatitis C incidence data for the Nizhny Novgorod Region were analyzed retrospectively. From the blood serum bank, we obtained 142,254 serum samples from examined outpatients and patients admitted to hospitals for noninfectious diseases. Laboratory testing included detection of the following markers for hepatitis C virus infection: serum anti-HCV IgM and IgG, antibodies to structural and non-structural viral proteins. A part of seropositive samples was tested for HCV RNA and genotyped by real-time PCR.

Results: We observed stabilization of the trend in the incidence of acute hepatitis C in Nizhny Novgorod and a steady decrease in the incidence of newly diagnosed chronic hepatitis C. The antibody serology tests showed that the prevalence of anti-HCV was 3.1 ± 0.1 per 100 examined persons. HCV RNA was detected in 1.9 ± 0.1 % of adults, the most affected being those aged 40–49 years. Subtypes 1b and 3a prevailed while subtype 1a, genotype 2, and mixed variants were rare.

Conclusion: Introduction of advances in genetic diagnosis into the system of epidemiologic hepatitis C surveillance is determined by the relevance of conducting a comprehensive examination of people infected with HCV in order to monitor circulation of hepatitis C virus genotypes/subtypes and to understand the evolution and epidemiological features of the disease in different areas.

Keywords: hepatitis C, serology testing, genotype, genetic monitoring, epidemiologic surveillance.

For citation: Kashnikova AD, Bystrova TN, Polyamina AV, Zaleskikh AA. Genetic monitoring as a component of hepatitis C surveillance. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022;30(11):76–81. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-76-81>

Author information:

✉ Anna D. Kashnikova, Junior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Viral Hepatitis; e-mail: gabckad@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9893-5848>.

Tatiana N. Bystrova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Epidemiology of Viral Hepatitis; e-mail: gepatit-bystrova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2719-6328>.

Anastasia V. Polyamina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Laboratory of Epidemiology of Viral Hepatitis; e-mail: polyamina.anastasia@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1258-5467>.

Artem A. Zaleskikh, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Epidemiology of Viral Hepatitis; e-mail: artzales@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5299-739X>.

Author contributions: study conception and design: *Bystrova T.N.*; data collection and processing: *Kashnikova A.D., Bystrova T.N., Polyamina A.V.*; analysis and interpretation of results: *Kashnikova A.D., Bystrova T.N., Polyamina A.V.*; literature review: *Kashnikova A.D.*; draft manuscript preparation: *Kashnikova A.D.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript

Compliance with ethical standards: The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Minutes No. 2 of March 24, 2020.

Funding: The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Received: April 15, 2022 / Accepted: November 3, 2022 / Published: November 29, 2022

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 170 млн человек имеют маркеры вируса гепатита С (ВГС), ключевой характеристикой которого является высокая степень спонтанных мутаций и, как следствие, генетическая гетерогенность, что влияет на частоту хронизации инфекции, тяжесть течения болезни и ее дальнейшее прогрессирование, а также затрудняет создание эффективного средства специфической профилактики [1–5]. По официальным данным, экономические затраты, связанные с гепатитом С (ГС) в РФ в 2020 году, превысили 13,6 миллиарда рублей¹. В своем послании Федеральному собранию от 21 апреля 2021 г. президент РФ после обсуждения ситуации с новой коронавирусной инфекцией обозначил приоритетность решения проблемы ГС-инфекции. Повсеместное распространение, преимущественно бессимптомное течение, исключительно высокая частота хронизации (до 75–83 %) с возможным переходом в цирроз (26–35 %) и первичный рак печени (30–40 %) определяют социально-экономическое бремя ГС [3, 6–8].

В 2016 г. ВОЗ приняла «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту», целью которой является элиминация вирусного гепатита как проблемы общественного здравоохранения. В задачах, ориентированных на максимальное увеличение охвата населения скрининг-диагностикой на ГС-инфекцию, отражены целевые показатели «Стратегии» – охват к 2030 г. должен составить до 90 % населения. Для оценки нагрузки ГС-инфекции на популяцию рекомендуется проводить сероэпидемиологические исследования среди условно здорового населения, что позволяет определять динамические изменения в превалентности ГС и устанавливать наиболее пораженные группы населения [2]. Последние исследования показали высокую распространенность ГС среди лиц 30–49 лет в европейском регионе, что актуализирует необходимость расширения стратегий скрининга инфекции.

В современный период применяется классификация ВГС, которая основывается на области генома, кодирующей белок NS5b, и позволяет

определить 8 генотипов вируса (номенклатура P. Simmonds et al.), более 89 субтипов и 9 межгенотипных рекомбинантных форм. Согласно данной классификации генотипы ВГС обозначены арабскими цифрами от 1 до 8, а субтипы – буквами латинского алфавита [1, 9–12].

Накопленные к настоящему времени данные указывают на значительную роль генотипа ВГС в течении и исходах заболевания. Установлено, что ВГС 3-го генотипа является фактором, способствующим развитию стеатоза печени, ускоренному формированию и прогрессированию фиброза печени, развитию гепатоцеллюлярной карциномы в исходе заболевания достоверно чаще, чем у инфицированных ВГС 1, 2 или 4-го генотипов [13, 14]. Определение генотипической принадлежности ВГС также играет важную роль при выборе тактики проводимой терапии. По данным литературы, пациенты, инфицированные ВГС субтипа 1b, хуже отвечают как на интерфероновую терапию, так и на терапию некоторыми препаратами прямого противовирусного действия (ПППД), в отличие от пациентов, инфицированных ВГС генотипов 2 и 3 [15, 16].

Молекулярно-эпидемиологические исследования распространенности генотипов ВГС установили географические различия в их циркуляции. В большинстве стран доминирует 1-й генотип с превалированием 1b субтипа. Генотип 2 имеет более ограниченное распространение, но широко представлен в странах Азии, Центральной Латинской Америки, Западной Африки. Генотип 3 наиболее распространен в Таиланде, Северной Европе и Австралии. В странах Северной и Центральной Африки превалирует 4-й генотип [17–19].

Несмотря на то что действующая в России система эпидемиологического надзора (ЭН) за ГС позволяет отслеживать все параметры мониторинга для получения объективного представления эпидемиологической ситуации, информация о распределении генотипов на отдельных территориях весьма ограничена.

По материалам ЦНИИЭ Роспотребнадзора, на территории РФ циркулируют 4 субтипа вируса – 1a, 1b, 2 и 3a. Согласно данным автоматизированной

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.

информационной системы «Вирусные гепатиты», в 2019 г. сохраняется доминирование субтипа 1b, его доля в генотипической структуре составляет до 46,9 %. Сообщается также об увеличении доли 3-го генотипа ВГС с 40,2 до 42,1 %. Менее распространенными являются генотип 2 (8,4 %) и субтип 1a (2,6 %). Другие исследования, проведенные на территории РФ, подтверждают превалирование 1b и 3a субтипов ВГС [20–23].

Высокая генетическая вариабельность вируса и особенности распределения генотипов между территориями и социальными группами диктуют необходимость углубленного изучения закономерностей распространения ВГС среди населения РФ и установления взаимосвязи между генетической структурой вируса и различными проявлениями автономности эпидемического процесса инфекции.

Цель: изучение и проведение анализа разнообразия генетических вариантов вируса гепатита С, циркулирующих в г. Н. Новгороде в современный период.

Материалы и методы. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ГС проведен на основе официальных статистических данных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Нижегородской области» (форма № 2). Анализ заболеваемости острым ГС (ОГС) проведен с момента регистрации (с 1994 по 2020 г.) Заболеваемость впервые выявленным хроническим ГС (ХГС) рассмотрена за период с 1997 по 2020 г., начиная с момента официальной регистрации.

Для определения объективной распространенности ВГС среди населения региона из банка сывороток крови отобрано 142 254 образца от лиц, проходивших обследование на догоспитальном этапе и при поступлении в стационары неинфекционного профиля в период с 2013 по 2020 г. В исследование были включены лица возрастных групп: дети до 1 года, 1–2, 3–6, 7–14, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 и старше 60 лет. Лабораторное исследование включало определение маркеров инфицирования ВГС: анти-ВГС классов иммуноглобулинов М и G, антитела к структурному (core) и неструктурным (NS3, NS4, NS5) белкам ВГС, которые были исследованы методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем производства АО «Вектор-Бест» (р.п. Кольцово, Новосибирская обл.). Для выявления активной инфекции серопозитивные образцы исследованы на наличие геномной РНК ВГС ($n = 978$) с последующим генотипированием вируса ($n = 348$) методом ОТ-ПЦР в режиме Real Time. Качественное выявление и генотипирование РНК ВГС осуществлялось наборами реагентов «АмплиСенс HCV-Мониторинг-FL» и «АмплиСенс HCV-генотип-FL, вариант FRT-g1-6» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва) с помощью прибора Rotor Gene-6000 (Германия). Для выявления динамических изменений в генотипической структуре установлена доля различных субтипов ВГС в 2013–2020 гг. по сравнению с временными периодами 2001–2006 и 2007–2014 гг. Для статистической обработки результатов (показатель средних величин – M , стандартная ошибка средних величин – m , t -критерий Стьюдента (различия считали достоверными при 0,95 % ($p < 0,05$)) применялась прикладная программа Microsoft Excel 2010 и персональный компьютер.

Результаты исследования. В результате анализа многолетней динамики регистрируемой заболе-

ваемости различными формами ГС в Нижнем Новгороде установлена тенденция к стабилизации заболеваемости ОГС ($T = -0,11$) с 2002 г. и формирование выраженной тенденции к снижению заболеваемости впервые выявленного ХГС ($T = -8,8$) с 2014 г. На протяжении всего периода наблюдения в Н. Новгороде, как в целом по РФ, отмечен рост соотношения между показателями острой и хронической форм инфекции (с 1 : 0,7 в 1997 г. до 1 : 33,1 в 2020 г. и с 1 : 0,5 в 1997 г. до 1 : 30,9 в 2020 г. соответственно). В современный период (2016–2020 гг.) показатель заболеваемости впервые выявленным ХГС в 28,5 раза превышает аналогичный показатель при ОГС. Предполагается, что сохранение показателей заболеваемости ХГС на высоком уровне в настоящее время является следствием инфицирования ВГС, которое произошло 10–15 лет назад и привело к развитию хронической инфекции, выявляемой сейчас [24].

В Н. Новгороде с 1997 г. зарегистрировано более 13 тысяч случаев носительства и более 21 тысячи случаев ХГС, что составляет 2,5 % от среднегодовой численности населения. В структуре пораженности ГС-инфекцией доминировали лица старше 17 лет, на долю которых приходилось 80 % случаев ОГС и 98 % случаев ХГС. Кумулятивный показатель заболеваемости ГС (ОГС, ХГС и носительство) в 2020 г. составил 2870,1 ‰.

Для изучения распространенности латентного компонента эпидемического процесса ГС-инфекции проведен комплексный анализ результатов лабораторного обследования населения исследуемой территории.

По результатам проведенного исследования превалентность анти-ВГС в группе условно здорового населения в среднем составила $3,1 \pm 0,1$ на 100 обследованных (рис. 1).

Обращает на себя внимание высокая частота обнаружения анти-ВГС в группе детского населения, особенно среди детей до 1 года ($8,7 \pm 0,8$ %), что связано с возможной реализацией вертикального пути передачи и циркуляцией трансплацентарных материнских антител до 1,5 года, что соответствует данным литературы [25]. Обнаружение анти-ВГС в старших возрастных группах при отсутствии РНК ВГС ассоциируется, как правило, с перенесенной активной инфекцией [26].

Наибольшее количество серопозитивных лиц среди взрослых выявлено в возрастных группах 30–39 и 40–49 лет ($4,2 \pm 0,3$ и $7,0 \pm 0,6$ % соответственно), что демонстрирует высокую распространенность инфекции среди трудоспособного населения репродуктивного возраста.

Проведенные молекулярно-генетические исследования демонстрируют значительную частоту обнаружения РНК ВГС среди совокупного населения. Случаи активной ВГС-инфекции среди обследованных лиц выявлены во всех возрастных группах, кроме детей 2–6 лет. Рост инфицированности ВГС зарегистрирован среди детей в возрасте 7–14 лет, что подтверждалось выявлением РНК ВГС у 0,1 % обследованных. В более старших возрастных группах наблюдался достоверный рост показателей выявления маркеров текущей инфекции начиная с возрастной группы 30–39 лет ($2,8 \pm 0,2$ %, $p < 0,05$). Максимальных значений показатель выявления РНК ВГС достигал в возрастной группе 40–49 лет ($4,4 \pm 0,5$ %, $p < 0,05$). Распространенность среди взрослого населения

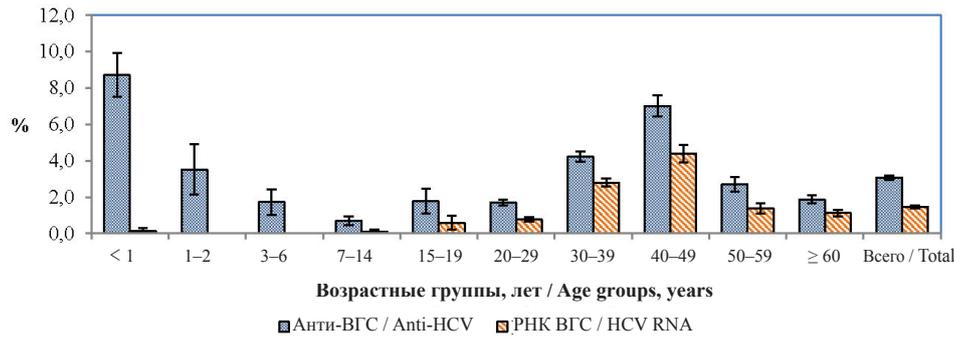


Рис. 1. Частота выявления анти-ВГС и РНК ВГС в различных возрастных группах среди совокупного населения Н. Новгорода в 2013–2020 гг.

Fig. 1. Prevalence of anti-HCV and HCV RNA in different age groups of the general population of Nizhny Novgorod in the years 2013–2020

в целом составила $1,9 \pm 0,1 \%$, что в 9,5 раза выше, чем среди детского населения ($0,2 \pm 0,1 \%$).

Частота обнаружения РНК ВГС среди взрослого анти-ВГС серопозитивного населения в среднем составила $58,5 \pm 3,2 \%$, что соответствует полученным ранее данным [19]. Достоверной разницы по изучаемому параметру между возрастными группами не обнаружено ($p < 0,05$). При анализе половозрастных особенностей выявлено, что РНК ВГС у лиц в возрасте старше 50 лет несколько реже определялось среди женщин (43% у женщин против 64% у мужчин, $p > 0,05$).

Проведенное генотипирование РНК-положительных образцов показало, что генотипическое разнообразие ВГС на территории Н. Новгорода представлено 4 геновариантами – 1, 2, 3 и 5-м, причем генотип 5 был выявлен в единичном случае. В профиле распределения генотипов ВГС с одинаковой долей доминировали субтипы 1b и 3a, частота встречаемости которых составляла $40,2 \pm 3,1$ и $38,1 \pm 3,1 \%$ соответственно. Минорными являлись субтип 1a ($5,9 \pm 2,4 \%$) и генотип 2 ($6,7 \pm 2,5 \%$). Образцы, содержащие одновременно два генотипа (микст-вариант) составили $3,5 \pm 1,0 \%$. Все комбинации представляли собой различное сочетание субтипов 1-го генотипа и других геновариантов ВГС: 1a/1b – $1,3 \pm 1,2 \%$, 1a/2 – $0,3 \pm 1,5 \%$, 1a/3a – $0,5 \pm 0,7 \%$, 1b/2 – $1,1 \pm 1,0 \%$, 1b/3a – $0,3 \pm 0,5 \%$. Комбинация 2-го и 3-го генотипов ВГС не встречалась. Негенотипируемые образцы составили $5,6 \pm 1,2 \%$.

Сравнительная характеристика полученных результатов исследований, выполненных на территории Нижегородской области в 2001–2006² и 2007–2012 гг., свидетельствует об увеличении доли субтипа 1a и генотипа 2 в 2000-х гг., постепенном уменьшении доли субтипов 1b и 3a, что отражает изменения в структуре генотипов, циркулирующих на исследуемой территории на протяжении последних двадцати лет [27] (рис. 2).

В генотипической структуре ВГС с 2001 г. стабильно преобладают субтипы 1b и 3a. Обращает на себя внимание значительное увеличение частоты обнаружения субтипа 1a (с $0,7 \pm 0,2 \%$ в 2001–2006 гг. до $5,9 \pm 2,4 \%$ в 2013–2020 гг.) и генотипа 2 (с $2,4 \pm 0,4 \%$ в 2001–2006 гг. до $6,7 \pm 2,5 \%$ в 2013–2020 гг.) среди РНК-положительных проб.

Разделение изучаемой группы населения по гендерному и возрастному признакам позволило выявить некоторые различия в структуре генотипов/субтипов ВГС. При анализе генотипической структуры среди различных возрастных групп установлен рост доли 1b субтипа с увеличением возраста инфицированных лиц (с 38 до 67 %) и снижение доли субтипа 3a (с 31 до 13 %). Субтип 1a в равной степени выявлялся в возрастных группах 20–29 и 30–39 лет и не был обнаружен у лиц старше 50 лет.

Среди лиц женского пола старше 30 лет достоверно чаще, чем у мужчин, детектировался субтип 3a ($45,7 \pm 7,7$ против $28,8 \pm 8,2 \%$, $p < 0,05$).

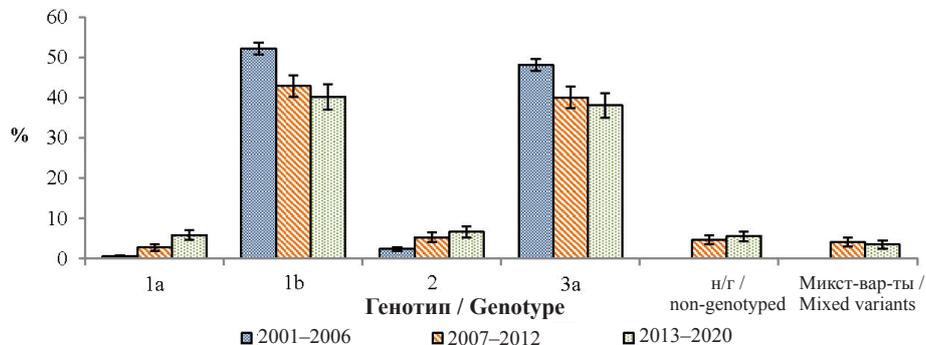


Рис. 2. Динамические изменения генотипического разнообразия ВГС на территории Н. Новгорода в 2001–2006, 2007–2012 и 2013–2020 гг.

Fig. 2. Dynamic changes in the HCV genotype structure in the city of Nizhny Novgorod in 2001–2006, 2007–2012, and 2013–2020

² Мазепа В. Н. Оптимизация и комплексное использование полимеразной цепной реакции в диагностике актуальных инфекционных заболеваний на модели острых кишечных, хеликобактерной, менингококковых урогенитальных инфекций и вирусных гепатитов: автореф. ... д-ра биол. наук: 03.02.03. Москва, 2010.

Обсуждение. Снижение заболеваемости острой и хронической формами ГС-инфекции, отмеченное в Н. Новгороде в последние годы, совпадает с общероссийской тенденцией. Однако преобладание хронической формы инфекции над острой (0,8 ‰ при ОГС против 26,5 ‰ при ХГС в 2020 г.) и ежегодная регистрация значительного количества случаев впервые выявленного ХГС свидетельствуют о сохранении высоких темпов накопления источников инфекции в популяции и определяют неблагоприятный прогноз развития эпидемиологической ситуации по ГС в будущем.

Результаты проведенного молекулярно-эпидемиологического исследования продемонстрировали значительную степень пораженности ВГС взрослого населения Н. Новгорода, что позволило отнести регион к территориям с высокой активностью ЭП ГС. Высокая частота обнаружения маркеров инфицирования ВГС среди лиц 30–49 лет, согласно имеющимся моделям передачи ВГС, позволяет отнести Н. Новгород к территориям, для которых характерна модель, когда доминирующим фактором риска передачи инфекции являлась инъекционная наркомания среди лиц, заразившихся 20–30 лет назад, что соответствует данным, полученным другими исследователями на территории России [28, 29].

Структура генотипов/субтипов ВГС, циркулирующих среди населения Н. Новгорода, соответствовала данным отечественных исследований, согласно которым наиболее распространенными являлись субтипы ВГС 1b и 3a. Увеличение частоты обнаружения субтипа 1a и генотипа 2 на изучаемой территории, возможно, связано с многократным импортированием и дальнейшим распространением новых штаммов ВГС из Европы и стран Азии [1, 30].

Заключение. Внедрение современных достижений молекулярно-генетической диагностики в систему ЭН за ГС определяется актуальностью проведения комплексного обследования лиц с ГС-инфекцией с целью мониторинга циркуляции генотипов/субтипов ВГС, понимания эволюции и эпидемиологических особенностей инфекции на различных территориях, что, в свою очередь, позволяет проводить оперативный эпидемиологический анализ, учитывать особенности распространения ВГС в различных когортах и выявлять группы риска инфицирования. Целенаправленные исследования должны быть ориентированы на изучение измененной распространенности генотипов/субтипов ВГС на фоне современного лечения, а также оценку различий в ответе субтипов на существующие схемы терапии ПППД, особенно с учетом специфических для субтипов полиморфизмов.

Список литературы

1. Николаева Л.И., Лейбман Е.А., Сапронов Г.В. Эволюция и изменчивость вируса гепатита С и особенности современной лабораторной диагностики маркеров гепатита С. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015. Т. 14. № 3. С. 23–30. doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-3-23-30
2. Калинина О.В. Вирус гепатита С: механизмы изменчивости, классификация, эволюция // *Вопросы вирусологии*. 2015. Т. 60. № 5. С. 5–10.
3. World Health Organization. *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection*. Geneva: WHO; 2016. Accessed November 9, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205035>
4. Бедельбаева Г.Г. Внепеченочные проявления хронических заболеваний печени (обзор литературы) //

- Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2012. № 1. С. 216–220.
5. Manns MP, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(8):533–550. doi: 10.1038/s41575-022-00608-8
6. Макашова В.В., Понежева Ж.Б., Омарова Х.Г. и др. Исходы хронического гепатита С в зависимости от возраста больных // *Инфекционные болезни*. 2021. Т. 19. № 1. С. 105–109. doi: 10.20953/1729-9225-2021-1-105-109
7. Чуланов В.П., Городин В.Н., Сагалова О.И. и др. Бремя вирусного гепатита С в Российской Федерации: от реальной ситуации к стратегии // *Инфекционные болезни*. 2021. Т. 19. № 4. С. 52–63. doi: 10.20953/1729-9225-2021-4-52-63
8. Чурбакова О.В., Акимкин В.Г., Павлов В.В. и др. Эпидемиологическая обстановка в России и Самарской области по хроническому гепатиту С // *Здоровье населения и среда обитания*. 2020. № 11 (332). С. 72–77. doi: 10.35627/2219-5238/2020-332-11-72-77
9. Smith DB, Pathirana S, Davidson F, et al. The origin of hepatitis C virus genotypes. *J Gen Virol*. 1997;78(Pt 2):321–328. doi: 10.1099/0022-1317-78-2-321
10. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *Virusdisease*. 2020;31(3):235–240. doi: 10.1007/s13337-020-00592-0
11. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: Expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *J Infect Dis*. 2018;218(11):1722–1729. doi: 10.1093/infdis/jiy401
12. Hedskog C, Parhy B, Chang S, et al. Identification of 19 novel hepatitis C virus subtypes – Further expanding HCV classification. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(3):ofz076. doi: 10.1093/ofid/ofz076
13. Бакких С.Н., Морозов С.В., Чуланов В.П., Покровский В.И. Вирус гепатита С 3-го генотипа: такой «простой», такой «сложный» // *Терапевтический архив*. 2012. Т. 84. № 11. С. 4–10.
14. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol*. 2018;10(2):186–212. doi: 10.4254/wjh.v10.i2.186
15. Кравченко А.В., Куимова У.А., Ганкина Н.Ю., Канестри В.Г., Чуланов В.П. Препараты устойчивого вирусологического ответа при терапии хронического гепатита С у больных ВИЧ-инфекцией // *Инфекционные болезни*. 2014. Т. 12. № 2. С. 30–35.
16. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, et al. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):773–783. doi: 10.1016/j.jiph.2019.11.015
17. Daw MA, El-Bouzedi AA, Ahmed MO, Dau AA, Agnan MM, Drah AM. Geographic integration of hepatitis C virus: A global threat. *World J Virol*. 2016;5(4):170–182. doi: 10.5501/wjv.v5.i4.170
18. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87. doi: 10.1002/hep.27259
19. Kartashev V, Döring M, Nieto L, Coletta E, Kaiser R, Sierra S; HCV EuResist Study group. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions. *J Clin Virol*. 2016;81:82–89. doi: 10.1016/j.jcv.2016.05.010
20. Котова В.О., Балахонцева Л.А., Базыкина Е.А., Трошенко О.Е., Бельды В.Н., Кирдяшова С.Е. Генетическое разнообразие вируса гепатита С среди населения Нанайского района Хабаровского края // *Инфекция и иммунитет*. 2021. Т. 11. № 1. С. 148–156.
21. Богомолов П.О., Буеверов А.О., Мациевич М.В. и др. Эпидемиология гепатита С в Московской области: данные регионального регистра и скрининга на антитела к HCV // *Альманах клинической медицины*. 2016. Т. 44. № 6. С. 689–697. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-689-696
22. Кюрегян К.К., Исаева О.В., Кичатова В.С. и др. Распространенность маркеров гепатитов В и С среди условно здорового населения Калининградской области // *Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2020. Т. 10. № 4. С. 13–20. doi: 10.18565/epidem.2020.10.4.13-20
23. Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В. и др. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации. *Журнал инфектологии*. 2017. Т. 9. № 2. С. 56–64. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64

24. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Потемкин И.А. и др. Эпидемиология вирусных гепатитов // Журнал микробиологии. 2013. № 1. С. 78–85.
25. Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: Rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(5):350–353. doi: 10.1080/00365540510032105
26. Polatti F, Viazzo F, Colleoni R, Belloni C, Zara F. Vertical transmission of hepatitis C virus and follow-up of newborns from infected mothers. *Minerva Ginecol*. 2000;52(3):59–62.
27. Михайлова, Ю.В., Быстрова Т.Н., Сутырина О.М. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика гепатита С в группах высокого риска инфицирования лечебно-профилактических учреждений Нижнего Новгорода // Медицинский альманах. 2015. № 5 (40). С. 54–60.
28. Kamel MA, Miller FD, el Masry AG, et al. The epidemiology of *Schistosoma mansoni*, hepatitis B and hepatitis C infection in Egypt. *Ann Trop Med Parasitol*. 1994;88(5):501–509. doi: 10.1080/00034983.1994.11812897
29. Singh S, Kumar J, Singh R, Dwivedi SN. Hepatitis B and C viral infections in Indian Kala-Azar patients receiving injectable anti-leishmanial drugs: a community-based study. *Int J Infect Dis*. 2000;4(4):203–208. doi: 10.1016/s1201-9712(00)90110-3
30. Соболева Н.В. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва; 2020. 25 с.
1. Nikolaeva LI, Leybman EA, Sapronov GV. Evolution and diversity of hepatitis C virus and peculiarity of modern laboratory diagnostic of hepatitis C markers. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2015;14(3):23–30. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2015-14-3-23-30
2. Kalinina OV. Hepatitis C virus: Variability mechanisms, classification, evolution. *Voprosy Virusologii*. 2015;60(5):5–10. (In Russ.)
3. World Health Organization. *Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection*. Geneva: WHO; 2016. Accessed November 9, 2022. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/205035>
4. Bedelbaeva GG. Extrahepatic displays chronic diseases of the liver. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo Meditsinskogo Universiteta*. 2012;(1):216–220. (In Russ.)
5. Manns MP, Maasoumy B. Breakthroughs in hepatitis C research: from discovery to cure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;19(8):533–550. doi: 10.1038/s41575-022-00608-8
6. Makashova VV, Ponezheva ZhB, Omarova KhG, Mannanova IV, Shapieva NT, Shabalina SV. Outcomes of chronic hepatitis C depending on patients' age. *Infektsionnye Bolezni*. 2021;19(1):105–109. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2021-1-105-109
7. Chulanov VP, Gorodin VN, Sagalova OI, et al. Hepatitis C disease burden in the Russian Federation: From the real-life situation to strategy. *Infektsionnye Bolezni*. 2021;19(4):52–63. (In Russ.) doi: 10.20953/1729-9225-2021-4-52-63
8. Churbakova OV, Akimkin VG, Pavlov VV, Pechkurov DV. Epidemiological situation of chronic hepatitis C virus infection in Russia and the Samara Region. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020;11(332):72–77. doi: 10.35627/2219-5238/2020-332-11-72-77
9. Smith DB, Pathirana S, Davidson F, et al. The origin of hepatitis C virus genotypes. *J Gen Virol*. 1997;78(Pt 2):321–328. doi: 10.1099/0022-1317-78-2-321
10. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *Virusdisease*. 2020;31(3):235–240. doi: 10.1007/s13337-020-00592-0
11. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: Expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *J Infect Dis*. 2018;218(11):1722–1729. doi: 10.1093/infdis/jiy401
12. Hedskog C, Parhy B, Chang S, et al. Identification of 19 novel hepatitis C virus subtypes – Further expanding HCV classification. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(3):ofz076. doi: 10.1093/ofid/ofz076
13. Batskikh SN, Morozov SV, Chulanov VP, Pokrovsky VI. Hepatitis C virus Genotype 3: that “simple”, yet that “complex”. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2012;84(11):4–10. (In Russ.)
14. Morozov VA, Lagaye S. Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy. *World J Hepatol*. 2018;10(2):186–212. doi: 10.4254/wjh.v10.i2.186
15. Kravchenko AV, Kuimova UA, Gankina NYu, Kanestri VG, Chulanov VP. Predictors of sustained virologic response in therapy of chronic hepatitis with pegylated interferon and ribavirin in patients with HIV infection. *Infektsionnye Bolezni*. 2014;12(2):30–35. (In Russ.)
16. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Bazzi AM, et al. Overview of hepatitis C infection, molecular biology, and new treatment. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):773–783. doi: 10.1016/j.jiph.2019.11.015
17. Daw MA, El-Bouzedi AA, Ahmed MO, Dau AA, Agnan MM, Drah AM. Geographic integration of hepatitis C virus: A global threat. *World J Virol*. 2016;5(4):170–182. doi: 10.5501/wjv.v5.i4.170
18. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015;61(1):77–87. doi: 10.1002/hep.27259
19. Kartashev V, Döring M, Nieto L, Coletta E, Kaiser R, Sierra S; HCV EuResist Study group. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions. *J Clin Virol*. 2016;81:82–89. doi: 10.1016/j.jcv.2016.05.010
20. Kotova VO, Balakhontseva LA, Bazykina EA, Trotsenko OE, Beldy VN, Kirdyashova SE. Genetic diversity of hepatitis C virus in Nanaian Region, Khabarovsk Territory. *Infektsiya i Immunitet*. 2021;11(1):148–156. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-GDO-1265
21. Bogomolov PO, Bueverov AO, Matsievich MV, et al. Epidemiology of hepatitis C in the Moscow Region: Data from the Moscow Regional Registry and screening for HCV antibodies. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny*. 2016;44(6):689–697. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-689-696
22. Kyuregian KK, Isaeva OV, Kichatova VS, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers among the apparently healthy population of the Kaliningrad Region. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy*. 2020;10(4):13–20. (In Russ.) doi: 10.18565/epidem.2020.10.4.13-20
23. Soboleva NV, Karlsen AA, Kozhanova TV, et al. The prevalence of the hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation. *Zhurnal Infektologii*. 2017;9(2):56–64. (In Russ.) doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64
24. Mikhaylov MI, Malinnikova EYu, Potemkin IA, et al. Epidemiology of viral hepatitis. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2013;(1):78–85. (In Russ.)
25. Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: Rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(5):350–353. doi: 10.1080/00365540510032105
26. Polatti F, Viazzo F, Colleoni R, Belloni C, Zara F. Vertical transmission of hepatitis C virus and follow-up of newborns from infected mothers. *Minerva Ginecol*. 2000;52(3):59–62.
27. Mikhailova YuV, Bystrova TN, Sutyryna OM. Molecular and epidemiological characteristics of C hepatitis in high risk of infection groups in treatment and prophylaxis facilities of Nizhny Novgorod. *Meditsinskiy Al'manakh*. 2015;(5(40)):54–60. (In Russ.)
28. Kamel MA, Miller FD, el Masry AG, et al. The epidemiology of *Schistosoma mansoni*, hepatitis B and hepatitis C infection in Egypt. *Ann Trop Med Parasitol*. 1994;88(5):501–509. doi: 10.1080/00034983.1994.11812897
29. Singh S, Kumar J, Singh R, Dwivedi SN. Hepatitis B and C viral infections in Indian Kala-Azar patients receiving injectable anti-leishmanial drugs: a community-based study. *Int J Infect Dis*. 2000;4(4):203–208. doi: 10.1016/s1201-9712(00)90110-3
30. Soboleva NV. [The prevalence of hepatitis C virus among the apparently healthy population of the Russian Federation.] Candidate of Biological Sciences thesis. I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serum; 2020.

