

УДК: 616:36-002-036.2:576.858

ВИВЧЕННЯ СУЧАСНОЇ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕПАТИТУ С НА ТЕРИТОРІЇ ПІВНІЧНО- ЗАХІДНОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

І.С. Хоронжевська¹, Г.А. Мартинюк², Г.М. Шевченко¹, А.П. Резніков¹,
В.О. Мороз¹, Я.А. Вітренко¹, Й.В. Шахгільдян³, М.І. Михайлов³

¹ДУ «Рівненський обласний лабораторний центр Держсанепідслужби України».

²КУ «Рівненська міська клінічна лікарня», м.Рівне, Україна.

³ФДБУ «Науково-дослідний інститут вірусології імені Д.Й. Івановського» МОЗ РФ, Москва.

Ключові слова: епідеміологія гепатиту С, хронічний гепатит С, генотипи вірусу гепатиту С.

ИЗУЧЕНИЕ СОВРЕМЕННОЙ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГЕПАТИТА С НА ТЕРРИТОРИИ СЕВЕРО- ЗАПАДНОГО РЕГИОНА УКРАИНЫ

И.С. Хоронжевская, Г.А. Мартинюк, Г.М. Шевченко, А.П. Резников,
В.О. Мороз, Я.А. Витренко, Й.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов

В статье представлена современная структура генотипов вируса гепатита С в Ровненской области (Северо-Западный регион Украины): у 56,12±4,21% больных выявлен генотип 1b, у 19,43±3,36% – 3a, у 7,19±2,19% – 2, у 3,59±1,58% – 1a, у 2,88±1,42% – одновременно два генотипа, у 10,79±2,63% – типировать не удалось. По сравнению с 1995 годом, отмечены уменьшение удельного веса генотипа 1b и рост доли генотипа 3a.

Ключевые слова: эпидемиология гепатита С, хронический гепатит С, генотипы вируса гепатита С.

THE STUDY OF MODERN MOLECULAR GENETIC CHARACTERIS- TICS OF HEPATITIS C IN THE NORTH-WEST OF UKRAINE

I.S. Khoronzhevskaya, H.A. Martyniuk, H.N. Shevchenko, A.P. Reznikov,
V.O. Moroz, J.A. Vitrenko, I.V. Shakhgildyan, M.I. Mykhailov

A modern structure with genotypes of hepatitis C virus in Rivne region (north-western region of Ukraine) has been presented in the article: in 56,12±4,21% of patients genotype 1b was identified; in 19,43±3,36% – 3a; in 7,19±2,19% – 2; in 3,59±1,58% – 1a; in 2,88±1,42% – two genotypes simultaneously, in 10,79±2,63% – could not be typed. In comparison with 1995, marked decrease in the proportion of genotype 1b and the growth of genotype 3a have been noticed.

Key words: epidemiology of hepatitis C, chronic hepatitis C, genotypes of hepatitis C virus

Вступ. Гепатит С (ГС) є актуальною медичною та соціальною проблемою, важливість якої обумовлюють соціально-економічна значимість цієї інфекції, її поширеність, висока частота несприятливих наслідків (формування хронічних форм до 80% з частим розвитком цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми), значне залучення в епідемічний процес осіб молодого працездатного віку [2, 5, 8, 12, 15, 16, 17, 19].

Особливістю вірусу ГС (ВГС) є надзвичайно висока гетерогенність геному. Шляхом порівняльного секвенування ізолятів і філогенетичного аналізу були виділені 6 основних генотипів ВГС [21, 22]. Порівняльний аналіз гомології РНК вірусу гепатиту С (ГС) різних генотипів встановив наявність більше 100 субтипів (рівень гомології між різними субтипами всередині генотипу – 70–85%). Крім того, наявність відмінностей в нуклеїнових послідовностях у 1–14% випадків визначає існування множинних варіантів, або квазівидів, вірусу. В інфікованого пацієнта одночасно

можуть бути багато мільйонів різних квазівидів вірусу ГС. Швидка зміна ВГС лежить в основі тривалого (іноді довічного) його носійства [7, 14, 15].

На даний час генотипування ВГС – основний інструмент вивчення молекулярної епідеміології гепатиту С [1, 5, 10]. Зареєстрована територіальна нерівномірність циркуляції генотипів ВГС. Найбільше поширення мають генотипи 1a, 1b, 2a, 2b і 3a. У Російській Федерації найчастіше виявляють генотипи 1b і 3a цього вірусу.

Перші роботи з генотипування ВГС в Росії були проведені всередині 90-х років співробітниками Інституту вірусології ім. Д.Й. Івановського РАМН під керівництвом академіка Д.К. Львова [5, 15]. Була виконана широка програма вивчення особливостей поширення генотипів ВГС у 8 регіонах РФ і суміжних держав. Вивчення генотипів у 469 зразках плазми крові, що містили РНК ВГС, показало, що у всіх регіонах виявлено домінування (72–80 %) найпатогеннішого субтипу – 1b. Проте у Чорноземному і Волго-Вятському

регіонах цей генотип був знайдений лише в 50 % і 55,6 % випадків відповідно. Наступним за частотою був субтип 1a (11,2 – 21,9 %). Частота виявлення генотипів 3a, 2a і 2b в структурі генотипів HCV була істотно нижчою. Частота виявлення субтипу 3a ВГС складала на той час 10,9 % [5, 15].

Дослідження, проведені в різних країнах, показали, що серед осіб, які вживають психоактивні препарати внутрішньовенно, переважно циркулюють субтипи ВГС 3a та 1a. Зміна структури шляхів передачі ВГС, пов'язана зі збільшенням частки заражень при внутрішньовенному вживанні наркотичних препаратів, призводить до зміни співвідношення частоти виявлення різних генотипів ВГС. Результати генотипування ВГС у Франції, Німеччині та Росії продемонстрували збільшення частки субтипу 3a ВГС, асоційованого з вживанням наркотиків. Ці дані свідчать про можливу зміну домінуючого генотипу в регіонах. [5, 15].

У той же час, в деяких регіонах циркулюють нетиповані варіанти ВГС, що вимагають спеціального вивчення [5]. Дослідження методом секвенування ПЛР-продуктів у нетипованих зразках показало циркуляцію в Санкт-Петербурзі та Москві рідкісних субтипів ВГС (2k і 2c) і в окремих випадках рекомбінантних варіантів ВГС [9, 10, 20].

Ці дані свідчать про необхідність проведення систематичного

молекулярно-епідеміологічного моніторингу вірусу ГС для досліджень закономірностей поширення генотипів ВГС у різних регіонах, що має важливе наукове і практичне значення [9, 10].

Епідеміологічний нагляд за інфекційними хворобами включає систему методів і засобів їх лабораторної діагностики. Швидке і точне виявлення і характеристика збудника інфекційних захворювань – визначальний фактор для своєчасного проведення профілактичних та протиепідемічних заходів.

Для молекулярно-генетичного моніторингу ВГС на досліджуваній території важливо встановити його генотипи, визначити філогенетичні зв'язки між ними, а також час появи нових генотипів вірусу.

В Україні різні аспекти ГС досліджені поки недостатньо [2]. Це багато в чому обумовлено відсутністю офіційної реєстрації в Україні гострого ГС (ГГС) до 2003 р., а хронічного ГС (ХГС) – до 2010 р. У Російській Федерації офіційна реєстрація ГГС була введена в 1994 р., ХГС – в 1999 р.

Перші дослідження ГС в Україні були проведені в Північно-західному та Північно-східному регіонах (на прикладі Рівненської та Сумської областей) при виконанні дисертаційних робіт. Вперше в цих регіонах проводили порівняльне вивчення природних і штучних шляхів передачі вірусу ГС спільно із співробітниками

НДІ вірусології ім. Д.І. Іванівського РАМН [6, 11, 13].

Тому питання територіальних особливостей розповсюдження ГС в сучасних умовах, вивчення тенденцій у зміні структури генотипів вірусу ГС вимагають подальшого вивчення.

Мета роботи: вивчення сучасної молекулярно-генетичної характеристики ГС, визначення тенденцій у зміні структури генотипів вірусу ГС (на прикладі Рівненської області Північно-західного регіону України).

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводили на території Рівненської області та м. Рівне Північно-західного регіону України. Для виконання роботи використовували молекулярно-генетичні (ПЛР, ЗТ-ПЛР, метод секвенування), статистичні методи дослідження.

Для визначення наявності генетичних маркерів ВГС молекулярно-генетичними методами (ЗТ-ПЛР, секвенування) проведено досліджень 1148 хворих на ХГС в Рівненській області в 2007-2010 рр. Обстеження амбулаторних хворих на ХГС і донорів крові методом ЗТ-ПЛР проведено у вірусологічній лабораторії Рівненської обласної СЕС. Якісне (n = 400) і кількісне (n = 32) визначення РНК ВГС виконували в режимі реального часу на ампліфікаторі iQ5 Bio Rad. за допомогою тест-систем «Амплі Сенс HCV-Fl» і «Амплі Сенс HCV-монітор-FRT» (ФДУНЦНДІЕ Росспоживнагляду) з гібридизаційно-флуоресцентною

детекцією в режимі «реального часу». Виявлення РНК ВГС якісним методом на ампліфікаторі «Терцик» (ДНК-Технологія, Росія) з електрофоретичною детекцією продуктів ампліфікації в агарозному гелі проводили з використанням наборів реагентів «Амплі Сенс HCV-EPh».

Генотипування РНК ВГС (n = 158) зразків проведено за допомогою ПЛР тест-систем «Амплі Сенс HCV-генотип-EPh» для ампліфікації ділянки кДНК ВГС генотипів і субтипів 1a, 1b, 2, 3a.

Показники вивчення поширення генотипів ВГС і вірусного навантаження в амбулаторних хворих в 2007-2010 рр. порівнювали з аналогічними даними у госпіталізованих хворих на хронічний гепатит С (n = 172) (Рівненський обласний лікувально-діагностичний гепатологічний центр, завідувача - к.м.н. Г.А. Мартинюк) і з даними генотипування ВГС (n = 20) на території Рівненської області в 1995-1996 рр. (НДІ вірусології ім. Д.Й. Івановського РАМН).

Методом секвенування в лабораторії екології вірусів ФДБУ «НДІ вірусології ім. Д.Й. Івановського» МОЗ РФ к.б.н. Є.І. Самохваловим субтип 1b ВГС був визначений у 3-х хворих ХГС, у яких не вдалося встановити генотип ВГС методом ЗТ-ПЛР. Розмір амплікону - 322 п.о., секвенували з праймером S7 з використанням автоматичного секвенатора ABI Prism3130Avant («Applied Biosystems», США) згідно

інструкції виробника. Аналіз нуклеотидних послідовностей виконували з використанням пакета прикладних програм Lasergene («DNASTAR, Inc.», США).

Результати дослідження та їх обговорення. При вивченні сучасних проявів та активності епідемічного процесу ГС в Рівненській області Північно-західного регіону України (рис. 1) було встановлено, що при стійко низьких показниках захворюваності на гострий ГС ($1,2^{0/}_{0000}$ – $0,96^{0/}_{0000}$ в 2003 - 2010 рр.) рівень захворюваності хронічними формами цієї інфекції був у 8,5 разів вищим ($8,17^{0/}_{0000}$ – в 2010 р.).

в старших вікових групах (у $0,47 \pm 0,33\%$ осіб 15-19 років і у $3,77 \pm 1,85\%$ 40-49 років) при відсутності виявлення цих антитіл у дітей до 14 років. Показані певні зміни у віковій структурі хворих гострим ГС і в структурі шляхів передачі збудника цього захворювання.

У 2007-2010 рр. в порівнянні з 2003-2006 рр. у 4 рази зменшилася питома вага хворих ГГС у віці 15-19 років; були відсутні випадки цієї інфекції серед дітей до 14 років. Основне місце серед хворих як і раніше займали особи 20-29 років. Виявлено зменшення частки хворих, які заразилися при внутрішньовен-

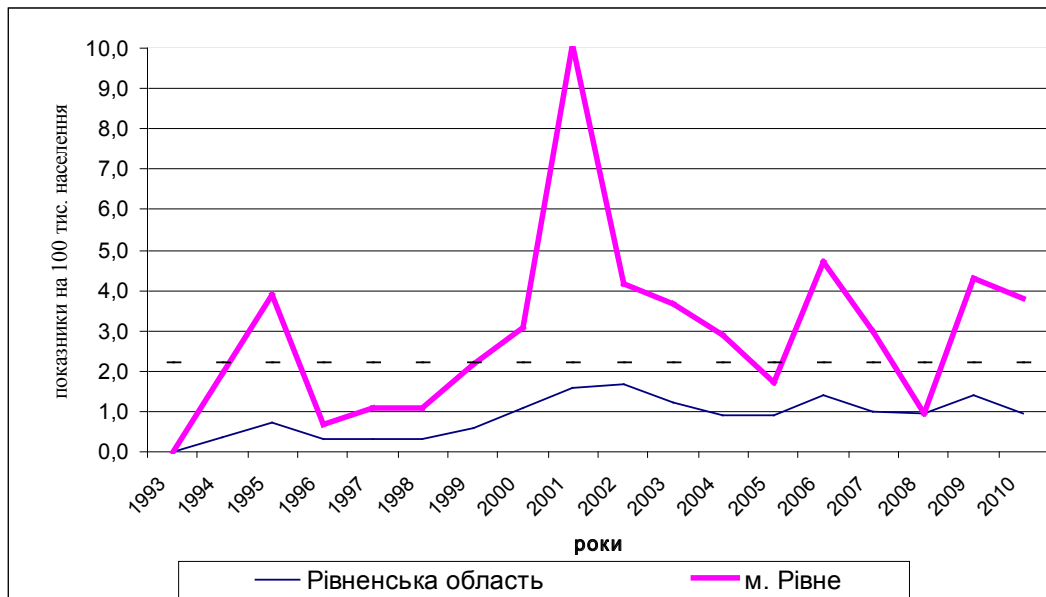


Рисунок 1. Захворюваність на гострий ГС населення Рівненської області та м. Рівне в 2004-2010 рр. (в показниках на 100 тис. населення)

Відзначено виразне збільшення частоти виявлення антитіл до ВГС серед населення області (у вагітних жінок удвічі); найчастіше їх визначення

ному введенні психоактивних препаратів (що корелювало з помітним зменшенням у ці роки захворюваності населення області на наркоманію),

при цьому майже в 2,5 рази зростає питома вага статевого шляху передачі вірусу ГС і внутрішньолікарняного інфікування цим вірусом при відсутності випадків посттрансфузійного гепатиту С. У 4,5 % хворих на ГГС встановлено зараження вірусом ГС в результаті татувань, пірсингу та інших косметологічних процедур. Була встановлена пряма залежність показників захворюваності на гострий ГС від таких соціальних факторів як рівень безробіття та захворюваності на наркоманію ($r = 0,82$, $r = 0,64-0,71$ відповідно) (рис. 2).

перебували на амбулаторному лікуванні та були представлені медичними працівниками, ВІЛ-інфікованими особами та іншими пацієнтами кабінетів інфекційних захворювань (КІЗ) поліклінік м. Рівне та області, показали, що у 145 з них ($54,51 \pm 3,05\%$) була виявлена РНК ВГС, у тому числі, у 33 ВІЛ-інфікованих (за наявності в крові анти-ВГС). У 19 ($57,58 \pm 8,6\%$) осіб визначена РНК ВГС, а у 233 пацієнтів (без наявності маркерів ВІЛ-інфекції в крові) – у 126 ($54,08 \pm 4,44\%$). Із 95 інфікованих медичних працівників (серед яких не було

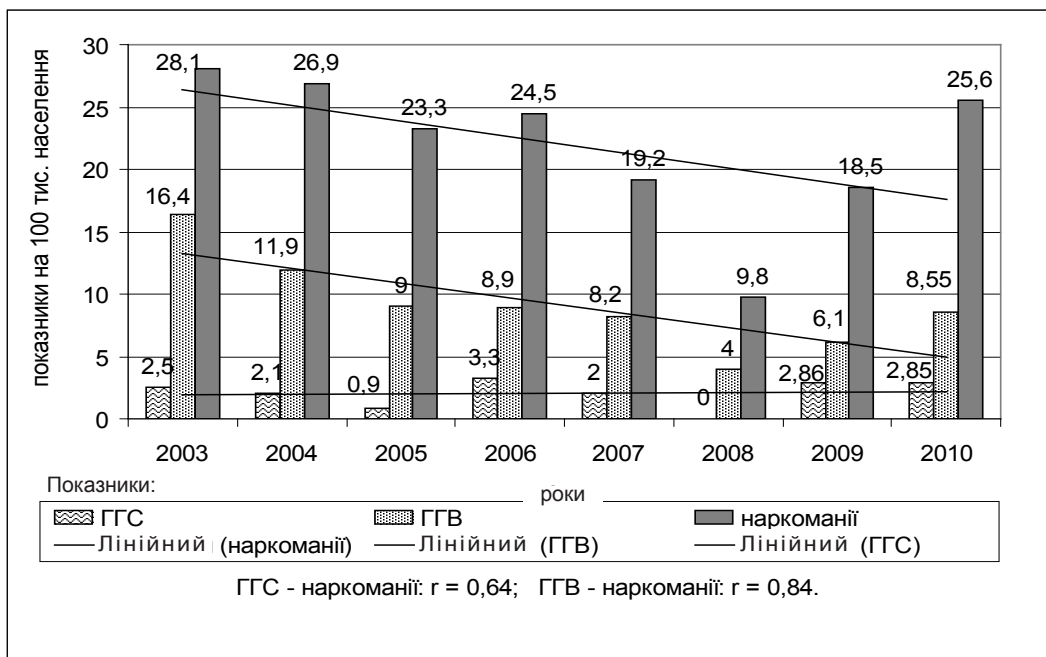


Рисунок 2. Захворюваність гострими гепатитами С і В і наркоманіями в м. Рівне в 2003-2010 рр. (у показниках на 100 тис. населення).

Дослідження, проведені у вірусологічній лабораторії Рівненської обласної СЕС в 2007-2010 рр. методом ЗТ-ПЛР 266 проб плазми в крові в осіб з наявністю анти-ВГС, які

зазначено внутрішньовенного введення наркотичних препаратів) РНК ВГС була виявлена у 52 ($54,74 \pm 5,11$). У 138 інших пацієнтів КІЗ (серед яких переважали особи, які вводили наркотичні

препарати внутрішньовенно) РНК ВГС визначена у 74 (53,62 ± 4,25). При обстеженні методом ЗТ-ПЛР 34 безоплатних донорів, у яких в крові були виявлені антигіла до вірусу ГС, у 19 (55,88 ± 8,52%) була визначена РНК ВГС.

Серед 52 інфікованих ВГС медичних працівників Рівненської області, у яких в крові була виявлена РНК ВГС, лікарів було 7 (13,46 ± 4,73 %), медичних сестер – 17 (32,69 ± 6,5 %), санітарок – 17 (32,69 ± 6,5%), лаборантів клініко-діагностичних лабораторій – 4 (7,69 ± 3,69%). Крім того, серед хворих був один зубний технік (1,92 ± 1,9 %), одна завідувачка ФАП (1,92 ± 1,9 %) і 5 (9,63 ± 4,09%) осіб обслуговуючого персоналу лікарень (рис. 3).

особи, що вводили наркотичні препарати внутрішньовенно) чоловіків було в 2,4 рази більше, ніж жінок (70,59 ± 5,53% і 29,41 ± 5,53% відповідно) (рис. 4).

У 203 госпіталізованих хворих з діагнозом хронічний ГС (за даними Рівненського обласного лікувально-діагностичного гепатологічного центру) в 2007-2010 рр. РНК ВГС виявляли частіше, ніж у амбулаторних хворих – 172 (84,73 ± 2,52%) (p<0,05).

Хворі на ХГС є активним джерелом вірусу ГС. Так, у 172 госпіталізованих хворих на ХГС у 124 (72,09 ± 3,42%) концентрація РНК ВГС перевищувала 105 МО/мл, кон-

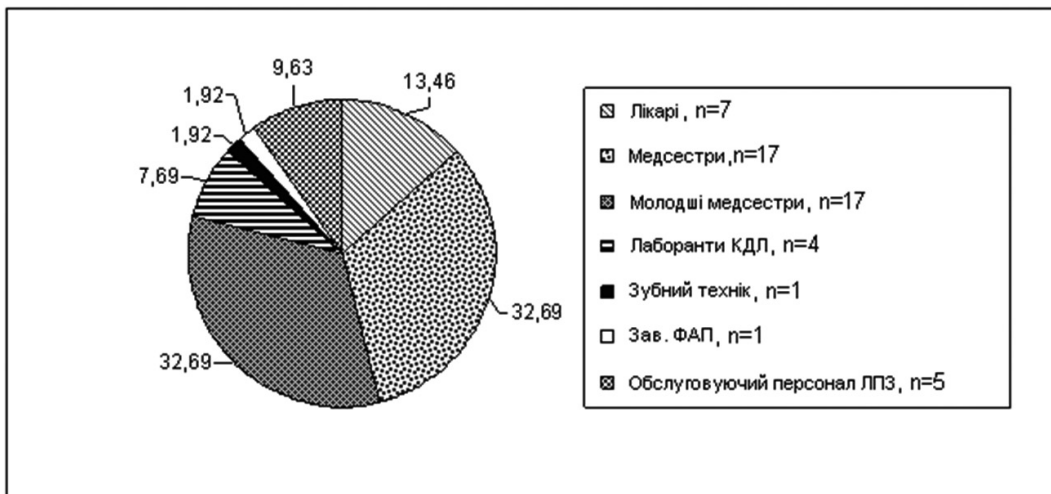


Рисунок 3. Структура медичних працівників Рівненської області з наявністю РНК ВГС у крові за професією (у %)

Інфікованих ВГС медичних працівників жінок було в 4,8 рази більше, ніж чоловіків (82,69 ± 5,25% і 17,31 ± 5,25% відповідно), в той час як серед пацієнтів КІЗ з числа інших «груп ризику» (у яких переважали

центрація 105 МО/мл визначена у 34 хворих (19,77 ± 3,04%), 10 МО/мл – у 70 (40,69 ± 3,75%), більше 107 – у 20 (11,63 ± 2,44%); у 48 осіб (27,91 ± 3,42%) концентрація була менше 104 МО/мл.

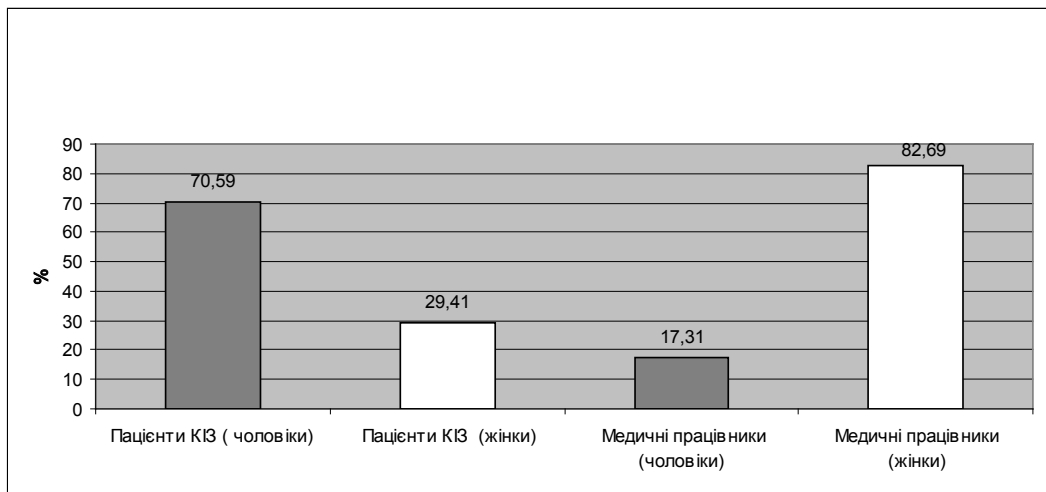


Рисунок. 4. Структура амбулаторних хворих ХГС Рівненської області з наявністю РНК ВГС у крові за статтю в 2007-2010 рр. (у %)

В амбулаторних хворих на ХГС концентрація РНК ВГС було проведено у 32 осіб, у тому числі у 16 медичних працівників і у 16 ВІЛ-інфікованих осіб. Дослідження показало, що у 2 медпрацівників ($12,5 \pm 8,54\%$) концентрації РНК HCV становила менше 10^4 МО/мл, у 11 чол. ($68,75 \pm 11,97\%$) – 10^5 - 10^6 МО/мл, у 3-х чол. ($18,75 \pm 10,08\%$) – більше 10^7 МО/мл. Отже, у 14 ($87,5 \pm 8,54\%$) медпрацівників визначені концентрації РНК ВГС більше 10^5 МО/мл. У 13 ($39,39 \pm 8,51\%$) обстежених медичних працівників (з наявністю анти-ВГС у крові) РНК ВГС не була виявлена.

У 16 ВІЛ-інфікованих осіб (серед яких не було вагітних жінок) у 3-х ($18,75 \pm 10,08\%$) визначені концентрації РНК ВГС менше 10^4 МО/мл, у 13 ($81,25 \pm 10,08\%$) чоловік – більше 10^5 МО/мл.

При вивченні структури генотипів ВГС у 172 хворих на ХГС,

госпіталізованих у Рівненській обласний лікувально-діагностичний гепатологічний центр у 2007-2010 рр., питома вага субтипу 3а ВГС становила $20,93 \pm 3,1\%$ (36 осіб), генотипу 1 ВГС – $75,0 \pm 3,3\%$ (129 осіб). Генотип 2 ВГС був виявлений у 5 ($2,91 \pm 1,28\%$), негенотиповані варіанти ВГС – у 2 ($1,16 \pm 0,82\%$) пацієнтів. У обстежених 139 амбулаторних хворих генотип 1 ВГС був визначений рідше, ніж у госпіталізованих пацієнтів ХГС, – у 83 ($59,71 \pm 4,16\%$) і 129 ($75,0 \pm 3,3\%$) відповідно ($p < 0,05$).

При цьому субтип 1b ВГС був виявлений у 78 хворих ХГС, які лікувалися амбулаторно, що становило $56,12 \pm 4,21\%$ від загальної кількості обстежених осіб цієї групи і $93,98 \pm 2,61\%$ від числа хворих з наявністю генотипу 1 ВГС, субтип 1a ВГС виявлений у 5 осіб ($3,59 \pm 1,58\%$ і $6,02 \pm 2,61\%$ відповідно). Субтип 3а ВГС визначили у 27 ($19,43 \pm 3,36\%$)

амбулаторних хворих, у 10 осіб (7,19 ± 2,19%) виявлено генотип 2, у 4-х осіб (2,88 ± 1,42) – поєднані генотипи, ще у 15 (10,79 ± 2,63%) встановити тип ВГС не вдалося (рис. 5).

Важливо відзначити, що при генотипуванні методом ЗТ-ПЛР в 1995 - 1996 рр. 20 зразків плазми крові

з наявністю РНК ВГС осіб, які проживали в Рівненській області, у 17 (85 ± 8,19%) був виявлений субтип 1b ВГС, у 2 (10,0 ± 6,88%) - субтип 3a ВГС, в одного хворого (5,0 ± 5,0%) генотип вірусу ГС визначити не вдалося, субтипи 1a, 2a, 2b ВГС не були виявлені [6].

Ці дані (рис. 6) показали, що

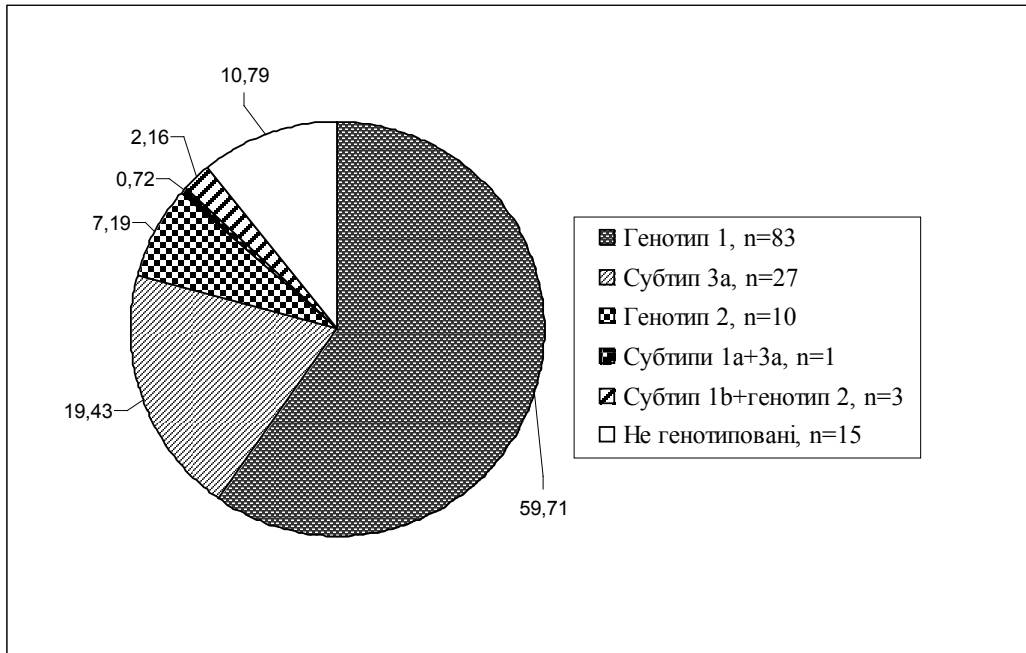


Рисунок 5. Структура генотипів вірусу ГС, встановлена методом ЗТ-ПЛР, в амбулаторних хворих на ХГС Рівненської області в 2007-2010 рр.

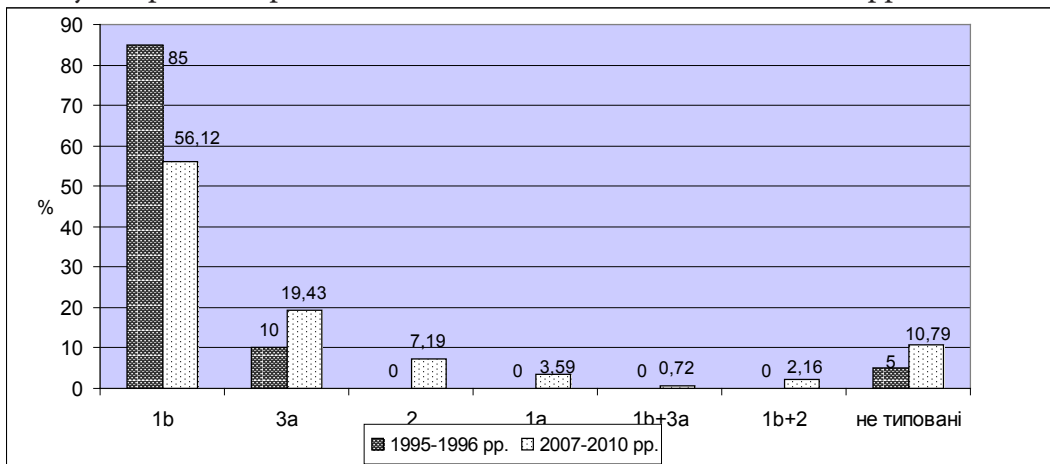


Рисунок 6. Частота виявлення окремих генотипів і субтипів ВГС серед амбулаторних хворих Рівненської області в 2007-2010 рр. у порівнянні з даними Г.А. Мартинюк у 1995-1996 рр. (у %%)

за останні 15 років серед населення Рівненської області Північно-західного регіону України структура генотипів ВГС зазнала певних змін – зменшилася питома вага субтипу 1b ВГС з $85 \pm 8,19\%$ до $56,12 \pm 4,21\%$ ($p < 0,05$) і збільшилася питома вага субтипу 3a ВГС з $10,0 \pm 6,88\%$ до $19,43 \pm 3,36\%$.

У той же час вивчення структури генотипів ВГС в окремих групах інфікованих осіб (в 2007–2010 рр.) показало, що серед 52 інфікованих ВГС медичних працівників субтип 1b ВГС був визначений у 41 ($78,85 \pm 5,66\%$) особи, субтип 3a ВГС – у 4 осіб ($7,69 \pm 3,69\%$), генотип 2 – у 2-х ($3,85 \pm 2,67\%$), субтип 1a ВГС – у 1 ($1,92 \pm 1,9\%$); одночасно субтип 1b і генотип 2 ВГС виявлені у 1 ($1,92 \pm 1,9\%$) медпрацівника, ще у 3 ($5,77 \pm 3,23\%$) визначити генотип не вдалося. Подібна ситуація спостерігалася також серед безоплатних донорів крові: у 19 безоплатних донорів крові (у яких в крові була виявлена РНК ВГС) субтип 1b ВГС був домінуючим, він визначений у 14 ($73,69 \pm 10,38\%$) осіб, а субтип 3a – у 3 ($15,79 \pm 8,59\%$), субтип 1a ВГС – в одного ($5,26 \pm 5,26\%$), не вдалося визначити генотип ВГС ще в одного ($5,26 \pm 5,26\%$). У той же час у 68 інших пацієнтів, що лікувалися амбулаторно (серед яких переважали особи, що вживали наркотичні речовини внутрішньовенно), субтип 1b ВГС був виявлений рідше (у 32 осіб

– $47,06 \pm 6,05\%$), а субтип 3a ВГС – у 18 ($26,47 \pm 5,35\%$), генотип 2 – у 6 осіб ($8,83 \pm 3,44\%$), субтип 1a ВГС – у 3 ($4,41 \pm 2,49\%$). В одного пацієнта ($1,47 \pm 1,46\%$) була виявлена комбінація субтипів 1b і 3a ВГС, ще у 2 пацієнтів – субтип 1b і генотип 2 ($2,94 \pm 2,05\%$). У 6 осіб ($8,82 \pm 3,44\%$) встановити генотипи не вдалося. Також у 19 ВІЛ-інфікованих пацієнтів (серед яких переважали особи, що вживали наркотичні речовини внутрішньовенно) субтип 1b ВГС був виявлений у 5 осіб ($26,32 \pm 10,38\%$), субтип 3a – у 5 ($26,32 \pm 10,38\%$), генотип 2 – у 2 осіб ($10,52 \pm 7,23\%$), субтип 1a ВГС – в одного ($5,26 \pm 5,26\%$), ще у 6 хворих ($31,58 \pm 10,96\%$) визначити генотип вірусу гепатиту С не вдалося.

Отже, серед медичних працівників Рівненської області питома вага субтипу 1b ВГС була достовірно вища, ніж у інших пацієнтів (серед них переважали особи, що вживали наркотичні речовини внутрішньовенно): $78,85 \pm 5,66\%$ і $40,06 \pm 6,05\%$ відповідно ($p < 0,05$), а питома вага субтипу 3a ВГС була в 4,4 рази нижча – $7,69 \pm 3,69\%$ і $26,47 \pm 5,35\%$ відповідно ($p < 0,05$). У 19 безоплатних донорів крові (у яких в крові була виявлена РНК ВГС) субтип 1b ВГС був домінуючим, він визначений у 14 ($73,69 \pm 10,38\%$) осіб, а субтип 3a – у 3 ($15,79 \pm 8,59\%$),

Результати проведених досліджень молекулярно-генетичними методами (ЗТ-ПЛР) показали, що

за останні 15 років серед населення Рівненської області Північно-Західного регіону України структура генотипів ВГС зазнала певних змін – зменшилася питома вага субтипу 1b ВГС з $85 \pm 8,19$ % до $56,12 \pm 4,21$ % ($p < 0,05$) і збільшилася питома вага субтипу 3a ВГС з $10,0 \pm 6,88$ % до $19,43 \pm 3,36$ %. Подібна динаміка в структурі генотипів ВГС відзначена і в інших країнах СНД, що може бути пов'язано із збільшенням в цей період осіб, які вживають наркотичні речовини внутрішньовенно [1, 3]. Дослідження, проведені авторами, показали, що серед осіб, які вживають психоактивні препарати внутрішньовенно, переважно циркулюють субтипи ВГС 3a та 1a, тоді як субтип 1b частіше виявляється у хворих на гепатит С, які заразилися в результаті медичних парентеральних маніпуляцій [7, 15].

Але необхідно відзначити, що серед груп населення, де не зазначено внутрішньовенне введення наркотичних препаратів, питома вага 1b ВГС все ще значна: у медичних працівників Рівненської області питома вага субтипу 1b ВГС була достовірно вища, ніж в інших пацієнтів КІЗ, які, в основному, були представлені особами, що вживали наркотичні препарати внутрішньовенно, ($78,85 \pm 5,66$ % і $40,06 \pm 6,05$ % відповідно) ($p < 0,05$), а питома вага субтипу 3a ВГС була в 4,4 рази нижча – $7,69 \pm 3,69$ % і $26,47 \pm 5,35$ % відповідно ($p < 0,05$). У безоплатних донорів також домінував

субтип 1b ВГС ($73,69 \pm 10,38$ %), а субтип 3a ВГС був виявлений у $15,79 \pm 8,59$ % осіб.

Дослідження показали, що на території Рівненської області Північно-західного регіону України циркулюють варіанти вірусу гепатиту С, генотипувати які часто не вдається комерційними тест-системами торгової марки «Амплі Сенс» та лабораторно-дослідною системою за методом Ohno et al. У наших дослідженнях у 3-х хворих ХГС з наявністю РНК ВГС субтип 1b вдалося визначити лише методом секвенування. Така ситуація могла бути пов'язана з природною мінливістю вірусів ГС в core регіоні (на ділянці, що відповідала розміру амплікону 322 п.о.) у вказаних 3 хворих ХГС, що склало $3,7 \pm 2,09$ % від всіх амбулаторних хворих ХГС (81 чол.), у яких був виявлений субтип 1b ВГС. У той же час у 78 ($96,3 \pm 2,09$ %) хворих ХГС субтип 1b ВГС був визначений методом ЗТ-ПЛР за допомогою тест-системи торгової марки «Амплі Сенс» у вірусологічній лабораторії Рівненської обласної СЕС. Тому доцільно рекомендувати дослідження нетипованих зразків ВГС методом секвенування для визначення генотипу ВГС.

Кваліфікована діагностика ГС-вірусної інфекції та максимально повне виявлення осіб, інфікованих вірусом ГС (за відсутності вакцин проти цієї інфекції) – важливі заходи в системі епідагляду за ГС. Тому необхідно вдосконалювати систему

епідеміологічного нагляду за ГС шляхом розширення епідеміологічного моніторингу за проявами епідемічного процесу ГС, а також проводити молекулярно-епідеміологічний моніторинг за циркуляцією генотипів і субтипів вірусу гепатиту С, вивчення еволюційної трансформації популяції збудника (природного і під впливом противірусної терапії) для проведення обґрунтованих заходів профілактики цієї інфекції. Підлягає подальшому вдосконаленню і розвитку лабораторна діагностика ГС з використанням методів ІФА, ЗТ-ПЛР та секвенування.

Висновки:

1. При вивченні сучасних проявів та активності епідемічного процесу ГС в Рівненській області Північно-західного регіону України було встановлено, що при стійко низьких показниках захворюваності на гострий ГС ($1,2^0/_{0000}$ – $0,96^0/_{0000}$ в 2003 – 2010 гг.) рівень захворюваності на хронічні форми цієї інфекції був у 8,5 разів вищим (2010 р.).

2. Хворі на ХГС є активним джерелом інфекції. При обстеженні методом ЗТ-ПЛР хворих на ХГС, які лікувалися амбулаторно, у $54,51 \pm 3,05\%$ була виявлена РНК ВГС; у ВІЛ-інфікованих осіб з наявністю в крові антитіл до ВГС – у $57,58 \pm 8,6 \%$. У той же час у госпіталізованих хворих з діагнозом

«хронічний ГС» РНК ВГС визначалася значно частіше – у $84,73 \pm 2,52 \%$.

3. Аналіз циркулюючих генотипів і субтипів ВГС у Північно-західному регіоні України свідчить про зменшення питомої ваги субтипу 1b ВГС (з $85,0 \pm 8,19 \%$ у 1995р. до $56,12 \pm 4,21\%$ у 2007 – 2010 рр., $p < 0,05$) і збільшення питомої ваги субтипу 3a ВГС (з $10,0 \pm 6,88 \%$ до $19,43 \pm 3,36 \%$).

4. Серед інфікованих ВГС медичних працівників жінок було в 4,8 рази більше, ніж чоловіків ($82,69 \pm 5,25\%$ і $17,31 \pm 5,25\%$ відповідно). Серед пацієнтів КІЗ із числа інших «груп ризику» (серед них переважали особи, які вводили наркотичні препарати внутрішньовенно) чоловіків було в 2,4 рази більше, ніж жінок ($70,59 \pm 5,53\%$ і $29,41 \pm 5,53\%$ відповідно).

5. Необхідно вдосконалювати систему епідеміологічного нагляду за ГС шляхом розширення епідеміологічного моніторингу за проявами епідемічного процесу ГС, а також проводити молекулярно-епідеміологічний моніторинг за циркуляцією генотипів і субтипів ВГС. Підлягає подальшому вдосконаленню і розвитку лабораторна діагностика ГС при використанні методів ІФА, ЗТ-ПЛР, секвенування. Доцільно рекомендувати дослідження нетипованих зразків ВГС методом секвенування для визначення генотипу ВГС.

Література

1. Гасич Е.Л. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита С на территории республики Беларусь / Гасич Е.Л., Еремин В.Ф., Сосинович С.В., и др. //Молекулярная диагностика. сб. трудов/колл. авт., под ред.. В.И. Покровского. – т. 1. – М.: Киселева Н.В. – 2010. – С. 210-212.

2. Гураль А.Л. Сучасні тенденції розвитку епідемічного процесу гепатиту С в Україні/ Гураль А.Л., Марієвський В.Ф., Сергеева Т.А. та ін // Інфекційні хвороби: досягнення і проблеми в діагностиці та терапії. Матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України.–Тернопіль, ТДМУ «Укрмедкнига». – 2010.–С.61-62.
3. Ершова О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции /Автореф. дис. докт. мед. наук. – Москва. – 2006. – 47 с.
4. Кузин С.Н. Распространение гепатита С и отдельных генотипов вируса гепатита С в регионе с умеренной активностью эпидемического процесса / Кузин С.Н., Лисицина Е.В., Самохвалов Е. И. и др. // Вопр. вирусол. – 1999.– № 2. – С. 79-82.
5. Львов Д.К. Гепатит С / Львов Д.К., Шахгильдян И.В., Дерябин П.Г. Гепатит С // Медицинская вирусология. Руководство под ред. Д.К. Львова – М.:ООО «Медицинское информационное агентство». – 2008. – 656 с.
6. Мартынюк Г.А. Эпидемиологическая и клиническая характеристика гепатита С на территории Северо-Западной Украины // Автореф. дис. канд. мед. наук. – 1997. – Москва. – 27 с.
7. Медицинская вирусология: Руководство/ Под ред. Д.К.Львова. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2008. – 656 с.
8. Михайлов М.И. Актуальные проблемы эпидемиологии вирусных гепатитов / Михайлов М.И., Шахгильдян И.В. // Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика. Мат. VII Рос. науч.-практ. конф. с международным участием. – 2007.– Москва.– С.122-123.
9. Мукомолов С.Л. Молекулярная эпидемиология вирусных гепатитов / С.Л. Мукомолов, О.В. Калинина // Мир вирусных гепатитов. – 2003. – № 11-12.–С. 1-22.
10. Мукомолов С.Л. Молекулярно-биологическая характеристика возбудителей вирусных гепатитов В и С / С.Л. Мукомолов, О.В. Калинина, И.В. Ликий, М.В. Сталевская // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2008. – № 3. –С. 27-30.
11. Муляр И.С. Широка распространения маркеров гепатитов В и С у воспитанников детских интернатных учреждений и вакцинопрофилактика НВ-вирусной инфекции среди них // Автореф. дис. канд. мед. наук.– 1993.–Москва.– 27с.
12. Онищенко Г.Г. Актуальные проблемы профилактики инфекционных болезней на современном этапе// Журн. микробиол. – 2010. – №4. – С.13-22.
13. Трещак Т.А. Этиологическая структура острых вирусных гепатитов и частота выявления маркеров гепатитов А, В, С в группах высокого риска инфицирования и среди населения Украины// Автореф. дис. канд. мед. наук. – 1993. – Москва. – 23с.
14. Фролов А.Ф. Молекулярная эпидемиология вирусных и прионных инфекций // Фролов А.Ф., Задорожная В.И. – Киев: ДИА. – 2010. – 280 с. М. – 2007. – С. 68-171.
15. Шахгильдян И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) // Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. – 2003.– 384 с.
16. Шахгильдян И.В. Хронические гепатиты в Российской Федерации/ Шахгильдян И.В., Ясинский А.А., Михайлов М.И. и др. // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2008.– №6.– С.12-16.
17. Alberti A., Clumeck N., Collins S., et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients // J. Hepatol. – 2005. – 42. – P.615-624.
18. Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection // World J. Gastroenterology. – 2007. – 13(17). – P. 2436- 2441.
19. Foster G.R., Hezode C., Bronowicki J.P., et al. Activity of telaprevir alone or in combination with peginterferon-alfa-2a and ribavirin in treatment-naive genotype 2 and 3 hepatitis-C patients: final results of study C209//J. Hepatol. – 2010. – 52. – P.27.
20. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S., Magnusius L.O. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus indentified in St.Petersburg//J. Virol. – 2002.–76.– P. 4034-4043
21. Okamoto H., Sugiyama Y., Okada S., et al. Typing hepatitis C virus by polymerase chain reaction with type-specific primers: application to clinical surveys and tracing infectious sources // J. Gen. Virol. – 1992. – 73. – P.673-679.
22. Simmonds P., Holmes E.C., Cha T.A. et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. // J. Gen. Virol.– 1993. – 74 (11). – P.2391-2399.