

## Эпидемиологические различия гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас с учетом популяционного полиморфизма генов интерферона

С.И. Малов<sup>1</sup> (lynx2000@mail.ru), И.В. Малов<sup>1</sup>, Е.Д. Савилов<sup>2,3</sup>, Д. Гантулга<sup>4</sup>, И.А. Мирошниченко<sup>5</sup>, Л.А. Степаненко<sup>1</sup>, О.Б. Огарков<sup>2</sup>, Н. Эрденебаяр<sup>6</sup>, Л.С. Орлова<sup>1</sup>, Н. Бира<sup>7</sup>, И.В. Ушаков<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск

<sup>3</sup>ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

<sup>4</sup>Национальный центр по изучению инфекционных болезней, г. Улан-Батор, Монголия

<sup>5</sup>ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», г. Иркутск

<sup>6</sup>Национальный центр трансфузионной медицины, г. Улан-Батор, Монголия

<sup>7</sup>Монгольский национальный медицинский университет, г. Улан-Батор, Монголия

### Резюме

*Цель работы:* дать сравнительную эпидемиологическую характеристику хронического гепатита С у населения Монголии и Иркутской области с учетом расовой принадлежности и популяционного полиморфизма генов интерферонов λ3 и λ4.

*В Монголии по сравнению с Иркутской областью гепатит С более распространен, среди болеющих преобладают лица в возрастной категории старше 50 лет, доминирует первый генотип вируса.*

*В популяции монголов установлена высокая частота встречаемости некоторых нуклеотидных полиморфизмов генов интерферонов λ3 и λ4. Выявленные генетические маркеры относятся к числу прогностически благоприятных, что объясняет более высокую частоту спонтанной элиминации вируса у представителей монголоидной расы.*

**Ключевые слова:** гепатит С, европеоиды, монголоиды, генетический полиморфизм, ген интерферона λ3, ген интерферона λ4

### **Epidemiological Differences of Chronic Viral Hepatitis C in Caucasian and Asian Races Taking into Account Population Interferon Gene Polymorphism**

S.I. Malov<sup>1</sup> (lynx2000@mail.ru), I.V. Malov<sup>1</sup>, E.D. Savilov<sup>2,3</sup>, D. Gantulga<sup>4</sup>, I.A. Miroshnichenko<sup>5</sup>, L.A. Stepanenko<sup>1</sup>, O.B. Ogarkov<sup>2</sup>, N. Erdenebayar<sup>6</sup>, L.S. Orlova<sup>1</sup>, N. Bira<sup>7</sup>, I.V. Ushakov<sup>5</sup>

<sup>1</sup>State Budgetary Educational Institution State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training «Irkutsk State Medical University»

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution of Science «Scientific Center of Family Health and Human Reproduction», Irkutsk

<sup>3</sup>Federal State Educational Institution of Additional Professional Education «Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education»

<sup>4</sup>National Center for Communicable Diseases, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>5</sup>Irkutsk Diagnostic Centre

<sup>6</sup>National Center for Transfusion Medicine, Ulaanbaatar, Mongolia

<sup>7</sup>Mongolian national university of medical sciences, Ulaanbaatar, Mongolia

### **Abstract**

*Aim of study:* to give a comparative epidemiological characteristic of hepatitis C in Mongolia and Irkutsk region taking into account races, INF λ3 gene polymorphism and INF λ4 gene polymorphism in studied population.

*Epidemiological evidence of hepatitis C in Mongolia, in contrast to the Irkutsk region, characterized higher prevalence, domination of seropositive persons in age older than 50 years, domination in the circulation of the 1st virus genotype.*

*In the population of Mongolia was revealed high frequency some nucleotide INF λ3 and INF λ4 gene polymorphism. These genetic markers are more favorable for natural history of hepatitis C. It explains the high rate of spontaneous hepatitis C virus clearance among people of Asian race.*

**Key words:** hepatitis C, Caucasian, Asian, gene polymorphism, INF λ4 gene, INF λ3 gene

### Введение

В мире в настоящее время вирусом гепатита С (ВГС) инфицировано 150 – 170 млн человек [1], из которых около 100 млн – жители стран Азии и Тихоокеанского региона [2]. При этом, по оценкам ВОЗ, доля серопозитивных лиц на наличие антител к ВГС (анти-ВГС) постоянно увеличивается и за последние 15 лет выросла с 2,3 до 2,8%, значительно варьируя в разных странах мира [3 – 5].

Тем не менее многие вопросы, связанные с изучением этого инфекционного заболевания, остаются нерешенными или недостаточно изученными. Например, в Монголии в отличие от России не ведется обязательной государственной регистрации заболеваемости хроническими вирусными гепатитами и для оценки эпидемиологической ситуации проводятся лишь выборочные обследования отдельных контингентов населения. Также весьма скудно представлены сведения о структуре циркулирующих генотипов ВГС на территории этой страны [6] и практически отсутствуют данные о популяционных генетических маркерах, влияющих на клинико-эпидемиологические проявления гепатита С (ГС).

Вместе с тем еще в 2009 году были опубликованы исследования о выраженной связи между исходами естественного течения, эффективностью противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС) и однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) гена интерлейкина-28В (интерферона  $\lambda 3$ ) [7 – 9]. В дальнейшем было показано, что распределение аллелей ОНП локусов rs12979860 и rs8099917 этого гена существенно зависит от расы и этнической принадлежности [7 – 11]. В последние годы был открыт динуклеотидный полиморфизм (ДНП) гена интерферона  $\lambda 4$  [12]. Показано, что люди с делецией гуанина (G G) в промоторной зоне гена интерферона  $\lambda 4$  генетически не способны к эффективной элиминации ВГС после заражения [12]. При этом структура генотипов ДНП этого гена, как и ОНП гена интерферона  $\lambda 3$ , существенно зависит от расовой принадлежности, что убедительно показано в отношении европеоидов и негроидов [12]. Несмотря на чрезвычайную актуальность указанных аспектов в изучении ВГС, вплоть до настоящего времени не было проведено соответствующих популяционных исследований в Монголии и практически во всей азиатской части России, что побудило нас провести сравнительные исследования по территориальному распределению различных эпидемиологических проявлений ХГС и популяционного полиморфизма генов интерферонов  $\lambda 3$  и  $\lambda 4$  на двух крупных сопредельных территориях (Монголия и Иркутская область России). Указанные обширные регионы характеризуются практически одинаковой численностью населения и близкими климатогеографическими показателями, однако существенно различаются по этническому составу. В Монголии представители монголоидов составляют достаточно однородную популяцию (96,0%) [13]. На терри-

тории сравнения (Иркутская область) преобладают европеоиды – 96,3% [14]. Подобные исследования имеют несомненный интерес, так как позволяют раскрыть механизмы формирования эпидемиологического процесса изучаемых инфекционных заболеваний с учетом таких пока мало осмысленных факторов риска, как этническая составляющая популяции и ее генетическая характеристика.

**Цель работы** – дать сравнительную эпидемиологическую характеристику ХГС в Монголии и Иркутской области с учетом расовой принадлежности населения и популяционного полиморфизма генов интерферонов  $\lambda 3$  и  $\lambda 4$  на изучаемых территориях.

### Материалы и методы

Исследование проводилось с 2009 по 2014 год. Для расчета частоты выявления анти-ВГС были использованы данные Иркутской областной станции переливания крови и Монгольского Национального центра трансфузионной медицины. Всего было оценено 115 407 сывороток крови первичных доноров, из которых 68 512 были жителями Иркутской области, а 46 895 – жителями Монголии. Структура генотипов вируса у серопозитивных лиц анализировалась по данным Иркутского областного клинического консультативно-диагностического центра и Национального центра по изучению инфекционных болезней Монголии. Генотипическое разнообразие ВГС представлено результатами анализа 7801 ПЦР-позитивной пробы крови пациентов, проживающих в Иркутской области, и 2570 – в Монголии.

Для изучения частоты спонтанной элиминации вируса (СЭВ) были обследованы 124 пациента европеоидной и 71 – монголоидной расы. Из них острый ГС был документирован в анамнезе у 29 европеоидов (23,4%) и у 25 (35,2%) монголоидов. Остальные больные обратились за консультативной медицинской помощью самостоятельно в связи со случайным обнаружением у них анти-ВГС и были двукратно обследованы (с интервалом не менее шести месяцев) с целью обнаружения ВГС в крови в ПЦР.

Диагноз «острый гепатит С» ставился в соответствии с критериями, представленными в рекомендациях по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С [15].

В работе использовали параметры клинико-лабораторного подтверждения СЭВ, опубликованные в европейских клинических рекомендациях 2014 года [16]. Выявление анти-ВГС осуществляли в ИФА с использованием тест-систем «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Качественное определение вируса гепатита С в крови проводилось с помощью тест-систем «АмплиСенс-НСV» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Исследования проводили методом полимеразной цепной реакции на амплификаторе в реальном времени. Диагностическая чувствительность исследования составляла 50 МЕ/мл. На обеих территориях использовались

диагностические тест-системы одних и тех же производителей.

Для сравнительного анализа факторов риска инфицирования ВГС использовали метод анкетирования (392 больных ХГС в Монголии и 210 – в Иркутской области).

Популяционно-генетическое определение ОНП гена *INF λ3* проводилось у 1520 здоровых лиц, из которых 720 составили монголоиды и 800 – европеоиды. ДНП гена интерферона *λ4* был определен у 357-ти здоровых лиц европеоидной расы и 187-ти здоровых лиц монголоидной расы.

Экстракцию тотальной ДНК человека проводили из образцов клинического материала (буккальный эпителий). Генетические исследования включали определение генотипа человека по совокупности аллельных вариантов ОНП *rs12979860* и *rs8099917* в гене интерферона *λ3* и ДНП *ss469415590* в гене интерферона *λ4* с использованием термоциклирующей системы для проведения ПЦР в режиме реального времени Rotor-Gene Q, Qiagen Hilden (Германия).

Определение генотипов *INF λ3* осуществляли с помощью набора «АмплиСенсГеноскрин-IL28B-FL» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва). Идентификацию генотипов интерферона *λ4* производили с использованием следующей последовательности оснований в праймере – *ss469415590* интерферона *λ4* F: *cct-gct-gca-gaa-gca-gag-at*; R-*gct-cca-gcg-agc-ggt-agt-g* [12]. Для повышения эффективности амплификации использовалась техника «горячего старта». Рекомендуются оптимальные параметры ПЦР составили: денатурация пробы при температуре 95 °С в течение 15 минут, далее 45 циклов (95 °С – 15 секунд, 60 °С – 30 секунд).

Для анализа полученных данных использовали методы параметрической статистики с определением среднего арифметического (*M*), среднего стандартного отклонения (*d*) и стандартной ошибки (*m*). Значимость различий между явлениями оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента, после проверки данных на нормальность распределения. Статистическую обработку материалов провели при помощи компьютерной программы Statistica 6.0. Уровень статистической значимости был принят при  $P \leq 0,05$  [17].

### Результаты и обсуждение

Проведенный нами анализ распространенности ВГС (по показателям анти-ВГС) у населения сравниваемых регионов показал, что в Монголии этот показатель более чем в три раза превышает таковой в Иркутской области (6,6 и 2,0% соответственно,  $P < 0,001$ ). Согласно предшествующим результатам выборочных исследований отдельных групп населения, выявляемость анти-ВГС варьирует от 11 до 48% в Монголии и от 1,2 до 5,6% – в России [6, 18, 19]. Высокая частота обнаружения анти-ВГС у жителей Монголии позволяет отнести эту страну наряду с другими странами Юго-Восточной Азии

к регионам с высокими показателями заболеваемости ГС, [5]. В Иркутской области число анти-ВГС-позитивных лиц в популяции соответствует таковой в целом по Российской Федерации, однако имеет при этом существенные отклонения (в сторону увеличения или понижения) по сравнению с отдельными административными территориями [20].

Нами установлено, что одной из характерных черт эпидемиологии ХГС в Монголии является абсолютное доминирование первого генотипа ВГС – 90,3% (в Иркутской области – 53,3%).

Согласно данным литературы, первый генотип чаще встречается у лиц старшего возраста и инфицирование связано преимущественно с переливанием крови или с другими медицинскими вмешательствами, а второй и третий генотипы вируса в большей степени распространены среди молодых лиц – потребителей инъекционных наркотиков [21, 22].

Приведенные данные хорошо согласуются с полученными в настоящей работе результатами. Действительно, по данным выполненного нами серологического скрининга, чаще других в Монголии анти-ВГС выявлялись в возрастной группе старше 50 лет, а в Иркутской области – в группе 30 – 39 лет. При этом по результатам анкетного опроса установлено, что медицинские манипуляции в указанных возрастных группах риска имели место в анамнезе соответственно у 75,3 и 48,5% инфицированных вирусом.

Необходимо отметить, что в Российской Федерации в возрастной группе 30 – 39 лет – наибольшее число лиц, употребляющих наркотические вещества, и максимальные показатели выявляемости анти-ВГС [4, 22, 23]. Для сравнения следует сказать, что, по данным анкетного опроса, доля потребителей инъекционных наркотиков в Монголии чрезвычайно мала (0,5%), а первые случаи задержания наркокурьеров на границе датированы 2008 – 2009 годами [13].

В ходе настоящего исследования были установлены выраженные различия в проявлениях эпидемического процесса ГС между популяциями европеоидов (азиатская часть России, представленная Восточной Сибирью) и монголоидов (Монголия).

Известно, что анти-ВГС могут сохраняться в организме пожизненно после перенесенного острого ГС или успешной противовирусной терапии. Об этом, в частности, свидетельствуют многочисленные исследования, показавшие, что вирус присутствует в крови у части лиц (66,2 – 86,3%) с наличием антител к нему [18, 24 – 26]. Способность к СЭВ детерминирована генетически и варьирует у европеоидов от 26 до 44%, а наиболее редко проявляется у представителей негроидной расы – 9,3% [27 – 29].

Проведенные нами в этом направлении дополнительные исследования показали, что частота СЭВ у анти-ВГС-позитивных лиц монголоидной расы оказалась значимо выше, чем у европеоидов (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Частота спонтанной элиминации вируса у анти-ВГС-позитивных жителей Монголии и Иркутской области**

| Регион            | Общее количество обследованных с анти-ВГС + | В том числе подтвержден факт спонтанной элиминации вируса |            |
|-------------------|---|---|------------|
|                   |   | Абс.  | %          |
| Иркутская область | 124   | 35  | 28,2 ± 4,0 |
| Монголия          | 71  | 31  | 43,7 ± 5,9 |

Примечание:  $P < 0,05$ .

**Таблица 2.**

**Распределение генотипов rs12979860 гена интерферона  $\lambda 3$  у здоровых лиц европеоидной и монголоидной рас**

| Раса                 | СС   |            | СТ   |            | ТТ   |            | С-аллель   | Т-аллель   |
|----------------------|------|------------|------|------------|------|------------|------------|------------|
|                      | Абс. | %          | Абс. | %          | Абс. | %          | %          | %          |
| Европеоиды (n = 800) | 372  | 46,5 ± 1,8 | 336  | 42,0 ± 1,7 | 92   | 11,5 ± 1,1 | 67,5 ± 1,2 | 32,5 ± 1,2 |
| Монголоиды (n = 720) | 590  | 81,9 ± 1,4 | 110  | 15,3 ± 1,3 | 20   | 2,8 ± 0,6  | 89,6 ± 0,8 | 10,4 ± 0,8 |

Примечание:  $P < 0,001$ .

**Таблица 3.**

**Распределение генотипов rs8099917 гена интерферона  $\lambda 3$  у здоровых лиц европеоидной и монголоидной рас**

| Раса                 | ТТ   |            | ТG   |            | GG   |           | Т-аллель   | G-аллель   |
|----------------------|------|------------|------|------------|------|-----------|------------|------------|
|                      | Абс. | %          | Абс. | %          | Абс. | %         | %          | %          |
| Европеоиды (n = 800) | 564  | 70,5 ± 1,6 | 192  | 24,0 ± 1,5 | 44   | 5,5 ± 0,8 | 82,5 ± 1,0 | 17,5 ± 1,0 |
| Монголоиды (n = 720) | 620  | 86,1 ± 1,2 | 80   | 11,1 ± 1,2 | 20   | 2,8 ± 0,6 | 91,7 ± 0,7 | 8,3 ± 0,7  |

Примечание:  $P < 0,001$ .

**Таблица 4.**

**Распределение генотипов ss469415590 гена *INF*  $\lambda 4$  у здоровых лиц европеоидной и монголоидной рас**

| Раса                 | ТТ/ТТ |            | ТТ/G |            | G/G  |           | ТТ-аллель  | G-аллель   |
|----------------------|-------|------------|------|------------|------|-----------|------------|------------|
|                      | Абс.  | %          | Абс. | %          | Абс. | %         | %          | %          |
| Европеоиды (n = 357) | 164   | 45,9 ± 2,6 | 171  | 47,9 ± 2,6 | 22   | 6,2 ± 1,3 | 69,9 ± 1,7 | 30,1 ± 1,7 |
| Монголоиды (n = 187) | 165   | 88,2 ± 2,4 | 22   | 11,8 ± 2,4 | 0    | 0 ± 1,8   | 94,1 ± 1,2 | 5,9 ± 1,2  |

Примечание:  $P < 0,001$ .

Исходя из того что обследуемые лица наблюдались лично авторами и в прошлом не получали противовирусной терапии, можно предположить влияние расы на различную частоту достижения СЭВ на фоне естественного течения ГС. Поэтому следующая часть исследования была направлена на изучение распространенности в популяциях некоторых генетических маркеров, ассоциированных со способностью организма человека к СЭВ гепатита С. Как известно, к таким маркерам относится принадлежность индивидуума к СС-генотипу локуса rs12979860 гена интерферона  $\lambda 3$ , ТТ-генотипу локуса rs8099917 гена интерферона  $\lambda 3$  и ТТ/ТТ-генотипу локуса ss469415590 гена интерферона  $\lambda 4$  [7, 9, 12]. У людей, принадлежащих к одному или нескольким указанным генотипам, СЭВ проис-

ходит в 2 – 3 раза чаще, чем в популяции в целом [9, 30]. Примечательно, что все описанные полиморфизмы локализованы в промоторной области генов, кодирующих синтез интерферонов типа 3 –  $\lambda$ -интерферонов [12]. Очевидно, что генетически детерминированная способность к мощному цитокиновому «взрыву» в ответ на острое инфицирование ВГС приводит к эффективной элиминации вируса и к самоизлечению [12].

Результаты настоящих исследований (табл. 2 и 3) показали, что СС-генотип rs12979860 и ТТ-генотип rs8099917 гена интерферона  $\lambda 3$  встречались с частотой 46,5 и 70,5% в популяции европеоидов и 81,9 и 86,1% – в популяции монголоидов ( $P < 0,001$ ). Широкая распространенность благоприятных для обеспечения СЭВ генотипов интер-

ферона  $\lambda 3$  у жителей Монголии характерна и для других стран Юго-Восточной Азии [10, 11]. Анализ встречаемости отдельных аллелей показал, что С-аллель rs12979860 была выявлена у 89,6%, а Т-аллель rs8099917 – у 91,7% жителей Монголии, что сопоставимо с популяционными показателями Китая, Японии и Кореи [7 – 9].

Еще более выраженные генетические популяционные отличия обнаружены в отношении полиморфизма гена интерферона  $\lambda 4$  (табл. 4). У монголоидов благоприятный ДНП ТТ/ТТ-генотип выявлен почти в 90% случаев, в то время как в популяции европеоидов его встречаемость была в 2 раза меньше. Можно полагать, что прогностическая роль этого ДНП для монголоидов имеет наибольшее значение по сравнению с ОНП rs12979860 и rs8099917, хотя, как видно из таблиц 2 и 4, структура генотипов rs12979860 интерферона  $\lambda 3$  и ss469415590 INF  $\lambda 4$  достаточно близка, что указывает на возможную сцепленность между этими генами. Анализируя предсказательное значение генетических полиморфизмов, L. Prokunina-Olsson также считает более перспективным изучение локуса ss469415590

интерферона  $\lambda 4$ , что показано ею на популяции афроамериканцев [12].

### Выводы

1. Эпидемиологические проявления ГС в Монголии в отличие от Иркутской области характеризуются более широкой распространенностью заболевания, преобладанием доли серопозитивных лиц в возрастной категории старше 50 лет и абсолютным доминированием первого генотипа вируса.
2. В популяции монголов установлена значительно более высокая, чем у европеоидов, частота встречаемости СС-генотипа ОНП rs12979860, ТТ-генотипа ОНП rs8099917 гена интерферона  $\lambda 3$  и ТТ/ТТ-генотипа ДНП гена интерферона  $\lambda 4$ , которые относятся к числу благоприятных в плане прогноза спонтанной элиминации вируса.
3. Широкая распространенность в популяции монголов благоприятных полиморфизмов генов интерферонов  $\lambda 3$  и  $\lambda 4$  объясняет более высокую частоту развития СЭВ у представителей монголоидной расы с наличием анти-ВГС, чем у европеоидов.

### Литература

1. Matsuura K., Tanaka Y. Natural history of hepatitis C virus infection. *Nihon Rinsho*. 2015; 73 (2): 195 – 200.
2. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (2): 107 – 115.
3. Нечаев В.В., Мукомолов С.Л., Назаров В.Ю., Пожидаева Л.Н., Чахарьян В.В. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; 3: 4 – 9.
4. Трифонова Г.Ф., Левакова И.А., Болсун Д.Д., Мукомолов С.Л. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994 – 2013 гг. *Инфекция и иммунитет*. 2014; 3: 267 – 274.
5. Mohd Hanafiah K., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57 (4): 1333 – 1342.
6. Tsatsralt-Od B., Takahashi M., Nishizawa T. High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. *J. Med. Virol.* 2005; 77 (4): 491 – 499.
7. Ge D., Fellay J., Thompson A.J., Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461: 399 – 401.
8. Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N. et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009; 41 (10): 1105 – 1109.
9. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009; 461: 798 – 801.
10. Jung Y.K., Kim J.H., Ahn S.M., Yang J.W., Park S.J., Kim J.W. et al. Role of interleukin 28B-related gene polymorphisms in chronic hepatitis C and the response to antiviral therapy in Koreans. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47 (7): 644 – 650.
11. Rangnekar A.S., Fontana R.J. Meta-analysis: IL-28B genotype and sustained viral clearance in HCV genotype 1 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36 (2): 104 – 114.
12. Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W. A variant upstream of INFL3 (IL28B) creating a new interferon gene INFL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nature genetics*. 2013; 45: 164 – 171.
13. Кручин Ю.Н. Современная Монголия. Энциклопедический справочник. Улан-Батор; 2011: 1154.
14. Итоги всероссийской переписи населения 2010 года по Иркутской области. Статистический бюллетень. Иркутскстат. Иркутск; 2012: 52.
15. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., ред. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С: Клинические рекомендации. Москва; ГЭОТАР-Медиа; 2015.
16. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2014; 60 (2): 392 – 420.
17. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Центр; 2011: 156.
18. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Характеристика отдельных групп высокого риска заражения вирусами гепатитов В, С и D. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2004; 5: 3 – 12.
19. Baatarkhuu O., Kim do Y., Bat-Ireedui P. Current situation of hepatocellular carcinoma in Mongolia. *Oncology*. 2011; 1: 148 – 151.
20. Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В., Карандашева И.В., Неверов А.Д., Михайловская Г.В. и др. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 3: 4 – 9.
21. Мукомолов С.Л., Талло Т., Синайская Е.В., Кислый П.Н., Трифонова Г.Ф., Герасимова В.В. и др. Молекулярная эпидемиология гепатита С в центрах гемодиализа в Санкт-Петербурге. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 6: 27 – 34.
22. Lvov D.K., Samokhvalov E.I., Tsuda F. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia. *Arch. Virol.* 1996; 141 (9): 1613 – 1622.
23. Кругляк С.П., Махно Е.С., Самойлова Н.Ф. Распространение вирусов гепатита С в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009; 4: 39, 40.
24. Баранов А. В., Малеев В.В. Взаимосвязь между уровнем РНК HCV и антител к ней при хроническом гепатите С. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 5: 19 – 22.
25. Орлова Л.С. Оценка социально-экономической значимости и прогнозирование эффективности противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск; 2008: 23.
26. Hanuka N., Sikuler E., Tovbin D., Mostoslavsky M., Hausman M., Orgel M. et al. C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies. *J. Viral. Hepat.* 2002; 9 (2): 141 – 145.
27. Lai M.E., Origa R., Danjou F., Leoni G.B., Vacquer S., Anni F. et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *Eur. J. Haematol.* 2013; 90 (6): 501 – 507.
28. Maor Y., Morali G., Bashari D., Penaranda G., Morali G., Klar R. et al. Genetic polymorphism of IL28B in hepatitis C-infected haemophilia patients in Israel. *Haemophilia*. 2013; 19 (1): 150 – 156.
29. Thomas D.L., Astemborski J., Rai R.M., Anania F.A., Schaeffer M., Galai N. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000; 284 (4): 450 – 456.

30. Stattermayer A.F., Strassi R., Maieron A., Rutter K., Stauber R., Strasser M. et al. Polymorphisms of interferon- $\lambda$ 4 and IL28B – effects on treatment response to interferon/ribavirin in patient with chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39: 104 – 111.

## References

- Matsuura K., Tanaka Y. Natural history of hepatitis C virus infection. *Nihon Rinsho.* 2015; 73 (2): 195 – 200.
- Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011; 17 (2): 107 – 115.
- Nechaev V.V., Mukomolov S.L., Nazarov V.Yu., Pozhidaeva L.N., Chakhar'yan V.V. Chronic viral hepatitis: past, present, future. *Epidemiology and infectious diseases.* 2013; 3: 4 – 9 (in Russian).
- Trifonova G.F., Levakova I.A., Bolsun D.D., Mukomolov S.L. Epidemiological features of Hepatitis C virus infection in the Russian Federation in 1994 – 2013. *Infection and immunity.* 2014; 3: 267 – 274 (in Russian).
- Mohd Hanafiah K., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57(4): 1333 – 1342.
- Tsatsrait-Od B., Takahashi M., Nishizawa T. High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. *J. Med. Virol.* 2005; 77(4): 491-499.
- Simon J.S., Shianna K.V., Urban T.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461: 399 – 401.
- Tanaka Y., Nishida N., Sugiyama M., Kurosaki M., Matsuura K., Sakamoto N. et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat. Genet.* 2009; 41 (10): 1105 – 1109.
- Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009; 461: 798 – 801.
- Jung Y.K., Kim J.H., Ahn S.M., Yang J.W., Park S.J., Kim J.W. et al. Role of interleukin 28B-related gene polymorphisms in chronic hepatitis C and the response to antiviral therapy in Koreans. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013; 47 (7): 644 – 650.
- Rangnekar A.S., Fontana R.J. Meta-analysis: IL-28B genotype and sustained viral clearance in HCV genotype 1 patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012; 36 (2): 104 – 114.
- Prokunina-Olsson L., Muchmore B., Tang W. A variant upstream of INFL3 (IL28B) creating a new interferon gene INFL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nature genetics.* 2013; 45: 164 – 171.
- Kruchkin Yu.N. Modern Mongolia. Encyclopedic reference. Ulaanbaatar; 2011; 1154 (in Russian).
- The results of the All-Russia Population Census 2010 in the Irkutsk Region. *Statistical Bulletin. Irkutsk: Irkutskstat;* 2012: 52 (in Russian).
- Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., eds. Guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis B and C: Clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
- European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 2014; 60 (2): 392 – 420.
- Savilov E.D., Astaf'ev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. Epidemiological analysis: The statistical treatment of the material. Novosibirsk: Science Center; 2011: 156 (in Russian).
- Shakhgildyan I.V., Mikhailov M.I., Onishchenko G.G. Feature of some groups of high risk infection of virus hepatitis B, C and D. *Far Eastern journal of infection pathology.* 2004; 5: 3 – 12 (in Russian).
- Baatarkhuu O., Kim do Y., Bat-Ireedui P. Current situation of hepatocellular carcinoma in Mongolia. *Oncology.* 2011; 1: 148 – 151.
- Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V., Karandasheva I.V., Neverov A.D., Mikhailovskaya G.V. et al. Hepatitis C in Russia: current epidemiology and approaches to improving diagnosis and surveillance. *Epidemiology and infectious diseases.* 2012; 3: 4 – 9 (in Russian).
- Mukomolov S.L., Tallo T., Sinaiskaya E.V., Kysly P.N., Trifonova G.F., Gerasimova V.V. et al. Molecular epidemiology of hepatitis C in centers of hemodialysis in St. Petersburg. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2014; 6: 27 – 34 (in Russian).
- L'vov D.K., Samokhvalov E.I., Tsuda F. Prevalence of hepatitis C virus and distribution of its genotypes in Northern Eurasia. *Arch. Virol.* 1996; 141 (9): 1613 – 1622.
- Kruglyak S.P., Makhno E.S., Samoylova H.F. Propagation of hepatitis C virus genotype in Premorsky krai. *Pacific medical journal.* 2009; 4: 39, 40 (in Russian).
- Baranov A.V., Maleev V.V. Association between HCV RNA level and HCV antibodies during chronic hepatitis C. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2009; 5: 19 – 22 (in Russian).
- Orlova L.S. Evaluation of social and economic significance and prediction of efficacy antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C: PhD of med. sci. diss. Irkutsk; 2008: 23 (in Russian).
- Hanuka N., Sikuler E., Tovbin D., Mostoslavsky M., Hausman M., Orgel M. et al. C virus infection in renal failure patients in the absence of anti-hepatitis C virus antibodies. *J. Viral. Hepat.* 2002; 9 (2): 141 – 145.
- Lai M.E., Origa R., Danjou F., Leoni G.B., Vacquer S., Anni F. et al. Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *Eur. J. Haematol.* 2013; 90 (6): 501 – 507.
- Maor Y., Morali G., Bashari D., Penaranda G., Morali G., Klar R. et al. Genetic polymorphism of IL28B in hepatitis C-infected haemophilia patients in Israel. *Haemophilia.* 2013; 19 (1): 150 – 156.
- Thomas D.L., Astemborski J., Rai R.M., Anania F.A., Schaeffer M., Galai N. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA.* 2000; 284 (4): 450 – 456.
- Stattermayer A.F., Strassi R., Maieron A., Rutter K., Stauber R., Strasser M. et al. Polymorphisms of interferon- $\lambda$ 4 and IL28B – effects on treatment response to interferon/ribavirin in patient with chronic hepatitis C. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014; 39: 104 – 111.

## ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

## Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году» (выдержки. Начало на стр. 11)

Ущерб (в тыс. рублей) от острых инфекций верхних дыхательных путей (множественной и неуточненной локализации) составил 376 632 162,2, от туберкулеза (впервые выявленного) активных форм – 35 622 918,20, от ОКИ и пищевых токсикоинфекций неустановленной этиологии – 12 815 798,5, от ветряной оспы – 1 134 859,3, от ВИЧ-инфекции – 7 899 300,10, от ОКИ и пищевых токсикоинфекций установленной этиологии – 5 864 616,1, от укуса, ослюнения, оцарапывания животными – 2 974 889,5, от инфекционного мононуклеоза – 2 538 635,4, от сальмонеллезов – 2 280 847, от педикулеза – 2 114 034,8, от хронического гепатита С (впервые выявленного) – 1 731 640,2, от гепатита А – 1 088 784,6, от геморрагической лихорадки – 1 087 560,5, от скарлати-

ны – 756 357,7, от носительства вируса гепатита В – 694 220,9, от клещевого боррелиоза – 667 021,5, от шигеллеза – 592 817,0, от острого гепатита В – 349 049,8, от острого гепатита С – 297 651,5, от гриппа – 293 939,7, от менингококковой инфекции – 259 584,6, от кори – 227 923,3, от коклюша, паракклюша – 132 138,8, от иерсиниоза – 101 232,1, от бруцеллеза (впервые выявленного) – 90 543,0, от псевдотуберкулеза – 66 075,3, от лептоспироза – 15 041,8, от туляремии – 14 017,0, от эпидемического паротита – 6 428,9, от брюшного тифа и паратифа – 5031,9, от краснухи – 2 069,1, от столбняка – 944,5, от носительства возбудителя дифтерии – 624,9, от дифтерии – 195,0.

Продолжение на стр. 41