

Семенов С.И., Писарева М.М., Фадеев А.В., Комиссаров А.Б.

СУБГЕНОТИПИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ВИРУСА ГЕПАТИТА D В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Аннотация. Вирусный гепатит D является одним из самых тяжелых форм среди вирусных гепатитов с риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы и трудно поддается лечению. Генотип 1 вируса D распространен повсеместно, другие генотипы распространены неоднородно по континентам. На территории России эндемичными по гепатиту D регионами являются Республики Тыва и Якутия. По нашим исследованиям, в Якутии встречаются генотип 1 и 2 вируса D. Цель исследований: определение репликативной активности вируса и их генотипического и субгенотипического разнообразия. Методы и материалы: секвенирование проводили методом Сэнгера на участке в 500 п.н. 3'-конца гена LHDAg. Методом ПЦР тестировано на вирусы гепатита D 499 человек. Результаты: заболеваемость вирусными гепатитами В снижается. В 2023 г. показатель острых вирусных гепатитов составил 0,40 на 100 тыс. населения (РФ – 0,34), хронических вирусных гепатитов В – 17,3 на 100 тыс. населения (РФ – 8,5). При определении вирусной нагрузки у 64 % больных была одновременная репликация обоих вирусов (HBV+HDV+), лишь у 36 % была репликация вируса D. Генотипирование вируса гепатита D выявило 1 генотип у 46,5 % больных, 2 генотип – у 53,5 %. Филогенетический анализ показал, что среди изолятов, относящихся к генотипу 1, 2 изолята 2019 года и 3 изолята из базы данных GenBank группируются с изолятами, относящимися к кластеру 1c и 3 изолята 2019 года и изолят Yakut-8 из базы данных GenBank сформировали отдельную ветвь, расположенную между кластерами 1c и 1e. Все изоляты генотипа 2 относились к субгенотипу 2b. Заключение: в Якутии распространен вирус гепатита Дельта 1 и 2 генотипов и впервые выявлены определены субгенотип 1c и субгенотип 2b.

Ключевые слова: вирусный гепатит D, хронический вирусный гепатит D, гепатит В, HDV, anti-HDV, HDV RNA, вирусная нагрузка, генотипирование, секвенирование, генотип, субтип.

Semenov S.I., Pisareva M.M., Fadeev A.V., Komissarov A.B.

SUBGENOTYPIC DIVERSITY OF HEPATITIS D VIRUS IN THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Abstract. Viral hepatitis D is one of the most severe forms of viral hepatitis with the risk of developing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma and is difficult to treat. Genotype 1 of the D virus is widespread, with other genotypes distributed unevenly across continents. In Russia, the Republics of Tyva and Yakutia are endemic regions for hepatitis D. According to our research, genotypes 1 and 2 of the D virus are found in Yakutia. The aim of the study was to determine the replicative activity of the virus and their genotypic and subgenotypic diversity. Methods and materials: sequencing was performed using the Sanger method on a 500 bp section of the 3'-end of the LHDAg gene. 499 people were tested for hepatitis D viruses using the PCR method. Results: the incidence of viral hepatitis B is decreasing. In 2023, the rate of acute viral hepatitis was 0.40 per 100 thousand population (RF – 0.34), chronic viral hepatitis B – 17.3 per 100 thousand population (RF – 8.5). When determining the viral load, 64 % of patients had simultaneous replication of both viruses (HBV + HDV +), only 36 % had replication of the D virus. Genotyping of the hepatitis D virus revealed genotype 1 in 46.5 % of patients, genotype 2 – in 53.5 %. A phylogenetic analysis showed that among isolates belonging to genotype 1, 2 isolates of 2019 and 3 isolates from the GenBank database are grouped with isolates belonging to cluster 1c, and 3 isolates of 2019 and the Yakut-8 isolate from the GenBank database formed a separate branch located between clusters 1c and 1e. All isolates of genotype 2 belonged to subgenotype 2b. Conclusion: It is shown that hepatitis Delta virus of genotypes 1 and 2 are widespread in Yakutia, and subgenotype 1c and subgenotype 2b were identified for the first time.

Keywords: viral hepatitis D, chronic hepatitis D, hepatitis B, HDV, anti-HDV, HDV RNA, viral load, genotyping, sequencing, genotype, subtype.

Введение

Вирусный гепатит D (дельта) на современном этапе развития здравоохранения является одним из трудно поддающихся лечению гепатитом среди всех парентеральных вирусных гепатитов. При хроническом вирусном гепатите D проявляются наиболее тяжелые формы вирусного гепатита с наибольшим риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

Первоначальные исследования в мире показывали, что около 5 % хронических носителей вируса гепатита B (HBV) во всем мире также были инфицированы вирусом гепатита D (HDV) (15 – 20 миллион чел.), но недавние исследования свидетельствуют, что распространенность HDV в два-три раза выше, чем предыдущие оценки [2]. По сведениям некоторых авторов, 60 миллионов человек в мире инфицированы вирусом гепатита D [1].

По уровню распространённости HDV-инфекции среди пациентов с ХГВ регионы мира можно разделить на четыре зоны: зоны высокой эндемичности, где частота выявляемости анти-HDV составляет свыше 60 %; средней эндемичности – частота анти-HDV составляет 30 – 60 %; низкой эндемичности – частота анти-HDV колеблется от 10 до 30 % и зоны очень низкой эндемичности – частота анти-HDV не превышает 10 % [3]. Наиболее эндемичными регионами в мире считаются страны Средиземноморья, Ближний Восток, Северная Африка, Молдавия, Румыния и Россия (Республики Тыва и Якутия), страны бассейна реки Амазонка [4,5]

Также вирус гепатита дельта (HDV), в отличие от других вирусов гепатитов, имеет определенный ареал распространения по своим генотипам. Итак, 1 генотип вируса гепатита D распространен повсеместно и встречается в странах всех континентов планеты, тогда как все остальные генотипы связаны с различными географическими и этническими регионами. По сведениям отдельных авторов, 2 и 4 генотипы HDV встречаются в Восточной Азии, изоляты с генотипом 3 HDV встречаются исключительно в Южной Америке (странах, расположенных в бассейне реки Амазонка, в Бразилии, Перу и Венесуэле). Генотипы 5-8 HDV преобладают среди популяций Африканского континента [6].

С целью контроля распространения, выявления клинической, вирусологической характеристики HDV-инфекции и подходов к лечению в различных регионах мира в 2011 году был создан реестр Международной сети по гепатиту Дельта (HDIN) с центрами в Европе, Азии, Северной и Южной Америке. Ретроспективный анализ результатов клинических и вирусологических данных у 1576 пациентов с HDV-инфекцией, включенных в базу HDIN, показал, что большинство пациентов были мужчины, средний возраст больных составлял 36,7 лет (диапазон 1 – 79), а 9 % пациентов были моложе 20 лет. Большинство пациентов были с HBeAg-отрицательными (77 %) и РНК HDV – положительными (85 %). Цирроз печени был зарегистрирован в 48,7 % случаев, в том числе у 13 % пациентов с продолжающейся декомпенсацией печени. При этом гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) развилась у 30 пациентов (2,5 %), и у 44 (3,6 %) пациентов произведена трансплантация печени [7].

Республика Саха (Якутия) является регионом с высоким распространением вируса гепатита D. Ранее проведенные нами исследования показали, что в Якутии в группе HBsAg-положительных больных анти-HDV был обнаружен в 42,1 % случаев. Также нами в 2001 году засвидетельствовано наличие 1 и 2 генотипов вируса D в 53 % и в 47 % случаев соответственно [8, 9, 10, 11].

Цель настоящего исследования – установление клинических особенностей в зависимости от репликативной активности вирусов гепатитов B, D, определение генотипов и их субтипов вируса гепатита D, циркулирующего в настоящее время в Якутии, и секвенирование гена, кодирующего LHDAg.

Методы и материалы

Работа выполнена в научно-исследовательском центре (НИЦ) медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова» совместно с отделом молекулярной биологии вирусов, лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здраво-

охранения Российской Федерации. Использованы данные официальной регистрации вирусных гепатитов Роспотребнадзора по РС (Я) с 1999 по 2023 годы и Регистра вирусных гепатитов по РС (Я). Для выполнения поставленной цели материалом для исследований служили образцы сывороток крови, собранных при проведении научных экспедиционных работ в разных районах республики. Всего тестировано 499 человек, из них 32 – студенты СВФУ.

Забор крови в районах проводился в условиях процедурного кабинета с участием участкового врача, процедурной медицинской сестры. Для сбора материала для исследования использовались вакуумные системы забора венозной крови-Vacutainer K3 EDTA, проведено взятие 5,0 – 7,0 мл. крови из локтевой вены с последующим центрифугированием и отделением сыворотки. Полученная сыворотка крови исследуемых в эппендорфах до 2,0 мл замораживалась и, не размораживая криоконтейнеры с хладоэлементами, доставлялась в лабораторию для анализа. У студентов забор материала для исследований проводился в клинике медицинского института СВФУ, куда территориально и по месту учебы прикреплены все студенты и учащиеся подразделений университета. Для выделения этиологического агента (вирусов гепатита) и количественного определения их вирусной нагрузки забор биологического материала проведен у больных, находящихся на стационарном лечении в следующих стационарах: в отделении для лечения больных вирусным гепатитом Якутской республиканской клинической больницы – 141 пациент; инфекционных отделениях Центральных районных больниц – 52 пациента. Положительные на молекулярно-биологические маркеры результаты получены в 146 исследуемых образцах. Количественный анализ ДНК HBV, РНК HDV (вирусная нагрузка) и генотипы определены в 101 образце, РНК HDV – в 58, РНК HCV – в 66. Для выявления РНК вируса гепатита D методом ПЦР в режиме реального времени использовали наборы ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва. Секвенирование и генотипирование проводили на продукте в 500 п.н. 3'-конца гена, кодирующего большой дельта-антиген LHDAg. Секвенирование проводили методом Сэнгера с использованием набора реагентов Applied Biosystems BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit на приборе 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Множественное выравнивание нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, а также филогенетический анализ осуществляли с помощью программы MEGA7 с использованием алгоритма MUSCLE для выравниваний и метода максимального правдоподобия для филогенетического анализа. Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics версия 21. При статистической обработке результатов исследования рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение исследуемых показателей в группах. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями применялись методы параметрического (Пирсона) и непараметрического (Спирмана) корреляционных анализов. Для оценки предполагаемого влияния на показатели клинических значений применялся вариант метода Манна-Уитни для порядковых переменных. Сравнение средних величин проводилось с помощью дисперсионного анализа, позволяющего сравнивать средние значения трех и более групп, обозначаемого ANOVA.

Результаты

В данной работе проведен анализ заболеваемости различными формами (острый, хронический, носительство) вирусного гепатита В, так как инфицирование вирусом гепатита D происходит только в присутствии вируса гепатита В и именно его поверхностного антигена (HBsAg).

Характеристика заболеваемости отдельными формами вирусного гепатита В по данным официальной регистрации Роспотребнадзора и Регистра вирусных гепатитов. В Республике Саха (Якутия) эпидемиологическая ситуация в отношении острого вирусного гепатита В на сегодня значительно улучшилась. Заболеваемость острым гепатитом В с 1999 года по 2023 год характеризовалась постепенным снижением показателей от 24,3 на 100 тыс. населения до 0,40 на 100 тыс. населения. В 2023 году в Республике Саха (Якутия) зарегистрировано 20 случаев острых вирусных гепатитов и из них всего 2 случая острого гепатита В. Показатель заболевае-

мости острым вирусным гепатитом В в РС (Я) выше уровня по РФ на 17,6 % (РФ – 0,34 на 100 тысяч населения).

В динамике показателей вирусоносительства гепатита В также отмечается значительно заметная тенденция резкого снижения инфицирования населения вирусом гепатита В. Это связано с проведением профилактической работы против гепатита В. Уровень показателей вирусоносительства в 1999 году был 322,1 на 100 тысяч населения, что значительно превышало среднестатистический уровень общероссийского показателя. Этот исключительно высокий уровень показателя превосходил среднероссийский показатель примерно в 3 раза. В 1999 году показатель уровня вирусоносительства по РФ составлял 88,0 на 100 тыс. населения. Как и в случае с хроническими формами вирусных гепатитов, в Республике Саха (Якутия) регистрируется высокий показатель носительства вируса гепатита В. За 2017 год выявлены 145 носителей возбудителя гепатита В, показатель 15,08 на 100 тысяч населения, что ниже уровня 2016 года на 10,8 %. По итогам 2017 года республиканский показатель носительства вируса гепатита В ниже показателя по ДФО на 34,3 %, в то же время выше среднефедерального показателя на 32,7 % (ДФО – 22,97, РФ – 15,08 на 100 тысяч населения). Снижение показателей вирусоносительства более чем в 19 раз за 17 лет (от 322,1 до 16,91 на 100 тыс. населения) свидетельствует о значительном прорывном действии профилактической работы и о высокой эффективности вакцинации против гепатита В, особенно с введением вакцинации против гепатита В в Национальный календарь профилактических прививок в 2002 году, где обявляется трехкратное прививание новорожденных против гепатита В по схеме 0 – 6 – 12 (первые 12 часов жизни – 6 мес. – 12 мес.).

Динамика и уровень заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В существенно отличается от острых форм. Снижение заболеваемости хроническим гепатитом В имел волнообразный характер. Максимальные показатели заболеваемости хроническим гепатитом В были на уровне 63,3 на 100 тыс. населения в 2003 году, минимальное снижение до 33,13 в 2007 году, затем происходит незначительное повышение до 51,72 на 100 тыс. население, которое стабильно сохраняется в течение 3 лет (2009 – 2011 гг.). В последние годы имеется тенденция умеренного постоянного повышения от 27,83 на 100 тыс. населения в 2013 году до 17,3 на 100 тыс. населения в 2023 году. В 2023 году зарегистрировано 173 случаев впервые установленного хронического гепатита В. В сравнении с уровнем заболеваемости по РФ республиканский показатель выше в 2,0 раза (по РФ – 8,5 на 100 тысяч населения). Основываясь на уровне и динамику заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В в республике, можно охарактеризовать общую эпидемиологическую обстановку как неблагоприятную, несмотря на заметное снижение заболеваемости. Неустойчивый волнообразный характер заболеваемости в последние годы свидетельствуют о сохранении эпидемиологической напряженности по отношению к вирусному гепатиту В.

В настоящее время отмечается серьезная ситуация в республике по отношению к вирусному гепатиту D. На январь 2020 года по данным Регистра вирусных гепатитов по Республике Саха (Якутия) из 7288 больных хроническим гепатитом В у 1098 (15 %) человек диагностирован хронический вирусный гепатит D. Цирроз печени у больных хроническим вирусным гепатитом с дельта агентом составил 72,2 %, а гепатоцеллюлярная карцинома – 58,3 % больных.

Широта распространения серологических и молекулярно-биологических маркеров гепатита D. Одним из аспектов HbsAg-позитивных вирусных гепатитов, которые вызывают ухудшение течения болезни и высокую степень хронизации, является присоединение HDV-инфекции. В группе больных доля a-HDV среди HBsAg позитивных составила 42,1 % (из 19 HBsAg позитивных у 8 a-HDV), а маркер репликативной активности, показывающий активную вирусную репликацию – a-HDV IgM, выявлен у 10,5 % исследуемых. Выявленные показатели наличия маркеров вируса гепатита D в структуре хронических вирусных гепатитов беспрецедентно высоки на территории Республики Саха (Якутия). Обычно HDV-инфекция регистрируется в 5 – 7 %

случаев на европейской части России. Особое беспокойство вызывает тот факт, что вирус гепатита D провоцирует очень тяжелые формы хронического гепатита, в короткий срок приводящие к циррозу печени. Необходимо отметить угрожающе высокую долю HDV-инфекции в структуре хронических вирусных гепатитов 42,1 %, что свидетельствует об очевидном увеличении интенсивности эпидемического процесса в последние годы вирусного гепатита В на территории Якутии. Среди условно-здоровых лиц HbsAg выявлен всего в 9,8 % случаев и не обнаружены лица, инфицированные вирусом гепатита D.

Клиническая и вирусологическая характеристика вирусного гепатита D. Согласно данным, среди всех парентеральных вирусных гепатитов наибольшая доля вирусного гепатита принадлежит вирусному гепатиту D. Более половина больных (51,36 %) вирусным гепатитом В заражены вирусом D, причем из-за подавления репликации ДНК HBV вирусом D при количественном анализе ДНК HBV обнаружена очень низкая вирусная нагрузка на фоне очень высокой вирусемии РНК HDV.

Нами проведены исследования, основной целью которых было установление клинических особенностей в зависимости от репликативной активности вирусов гепатита В и D. Обследовано 67 больных вирусным гепатитом D, у которых установлена репликативная активность вирусов методом ПЦР. Определена вирусная нагрузка (ВН) вирусов гепатита В и D. Все больные находились на стационарном лечении в инфекционном отделении для больных вирусным гепатитом ЯКГБ в 2018 году. Определен высокий для Российской Федерации удельный вес хронического гепатита D. Среди больных хроническим вирусным гепатитом В в стадии репликации (ДНК HBV+) в 68,36 % случаев выявлены РНК HDV (у 67 больных среди 98 больных ХВГ В). Имеющийся фактический материал свидетельствует о наличии различных вариантов течения HDV-инфекции, зависящих от репликативной активности каждого из вирусов. Монорепликативный и микст репликативный варианты хронического гепатита D распределились почти поровну с небольшим преобладанием микстрепликативного гепатита D – 55,22 % против 44,78 % монорепликативного варианта.

Исследуемые пациенты распределились на две группы: 1-ю группу составили 30 больных с моно HDV репликативным вариантом хронической HDV-инфекцией. Средний возраст больных $44,17 \pm 2,39$ лет. 2-ю группу составили 37 больных с микст репликативным вариантом хронического гепатита D, когда имеется высокая степень репликации одновременно ДНК HBV и РНК HDV. Средний возраст больных составил $44,02 \pm 1,87$ лет.

Из двух обнаруженных вариантов хронического гепатита D (в фазах микст, моно D репликации) микст В и D репликативный вариант отличается тяжелым течением с неблагоприятным исходом. В условиях динамического наблюдения над данной группой больных выявлено, что при репликативной активности HBV и высокой вирусной нагрузке HDV хронический гепатит характеризуется прогрессирующим течением, яркой клинической картиной, цитолитическим синдромом. Наиболее высокая активность инфекционного процесса с интенсивным клиническим проявлением болезни при микстрепликативном варианте. Показатели вирусной нагрузки обоих вирусов были чрезвычайно высоки. Вирусемия ДНК HBV была 3909870 ± 2334491 МЕ/мл, а вирусемия РНК HDV – 32626264 ± 6358614 МЕ/мл. Репликативная активность вируса гепатита D в 10 и более раз превышала репликативную активность вируса В ($Z = 5,83$; $p < 0,00001$). Большинство больных ХГД этой группы стойко или временно утратили трудоспособность.

Значительная высокая репликативная активность вируса D 32626264 ± 6358614 МЕ/мл при микстрепликативном варианте свидетельствует о подавлении репликативной активности вируса гепатита В, для которого наблюдалась более низкая вирусная нагрузка (не превышала 4 млн МЕ/мл, против 32 млн МЕ/мл вируса D).

Проведенные исследования в регионе установили повышенную интенсивность циркуляции HDV-инфекции. Гепатит D регистрируется у 40 % госпитализированных больных вирусным гепатитом В. Методы молекулярной диагностики позволяют выделить клинические варианты

HDV-инфекции в зависимости от репликативной активности вирусов. Проведенные исследования еще раз доказывают, что при одновременной репликации обоих вирусов HBV и HDV заболевание имеет прогрессирующее, волнообразное течение с выраженным цитолитическим синдромом и с формированием цирроза печени. Полученные результаты молекулярно-биологического тестирования вирусов подтвердили известное положение о том, что территория Якутии является эндемичным регионом по парентеральным вирусным гепатитам.

Как уже было упомянуто выше, частота обнаружения маркеров вируса гепатита D от 0 – 5 % считается низкой, от 6 – 20 % умеренной, от 21 – 59 % высокой и от более 60 % очень высокой. По результатам наших исследований Республику Саха (Якутия) можно отнести к регионам с высокой частотой обнаружения РНК HDV, так как удельный вес больных с вирусным гепатитом D составил 51,36 % среди всех вирусных гепатитов.

На данном этапе работы проведено исследование по выявлению вирусов гепатита B и D. Выявлены 75 пациентов, у которых обнаружены ДНК вируса B и РНК вируса D. По полученным данным составлены 2 группы больных. В первую группу больных вошли те больные, у которых шла одновременная репликация вирусов B и D. Их было большинство – 48 (64,0 %) пациентов. Во второй группе была обнаружена лишь РНК вируса D. В этой группе больных ДНК вируса гепатита B обнаружена не была. Они составили меньшинство, всего 27 (36 %) человек. Больные также относились к категории молодых, трудоспособных людей. Средний возраст заболевших – $46,24 \pm 12,91$ лет. Причем вирусная нагрузка вируса D значительно превышала вирусную нагрузку вируса гепатита B.

Обсуждение

Исходя из полученных данных можно констатировать существенное преобладание больных с вирусным гепатитом D во второй стадии болезни (в фазе умеренной репликативной активности вируса D и реактивации вируса гепатита B). Естественное течение хронического вирусного гепатита D характеризуется тремя стадиями клинического течения: первая – ранняя, активная стадия, когда вирус гепатита D подавляет репликативную активность вируса B (соответственно высокая вирусная нагрузка вируса D и снижение вирусной нагрузки вируса B); вторая стадия – умеренная репликативная активность вируса D и постепенная реактивация вируса гепатита B (в сыворотке крови обнаруживаются оба вируса в высокой репликативной активности); третья (поздняя) стадия характеризуется снижением репликативной активности обоих вирусов.

Во второй группе больных при отсутствии репликации вируса B (отсутствие вируса или ниже порога детекции) репликативная активность вируса гепатита D была высокой, вирусная нагрузка в среднем составила 28.258.560 МЕ/мл, самые низкие показатели составили 200 МЕ/мл, максимальные до 150 млн МЕ/мл.

В результате проведенного исследования установлено, что устойчивая высокая репликативная активность вируса гепатита D в якутской популяции является угрозой для здоровья населения республики и требует неотложных мер по профилактике и лечению.

Генотипирование вируса гепатита D в Республике Саха (Якутия). Исторически определение «генотип» основано на сравнении сходства пары охарактеризованных последовательностей. Для известных в настоящее время последовательностей генома вируса гепатита D дивергенция нуклеотидных последовательностей в различных изолятах в пределах одного генотипа составляет 14 – 15,7 %, а для различных генотипов – 19 – 38 %. Ранее было известно о существовании только трех генотипов вируса D и их географическое распределение. Первый генотип включает в себя европейские, североамериканские, африканские и некоторые азиатские изоляты. Генотип 2 HDV был обнаружен в Японии, Тайване и, как показали наши исследования, в Якутии. У больных вирусным гепатитом D из Тайваня и островов Окинавы были выделены субтип 2 b HDV. Генотип 3 HDV обнаруживается только в Южной Америке (Перу, Колумбия, Венесуэла).

В настоящее время выделяют 8 основных генотипов, которые также имеют свой ареал распространения. Генотип 1 вируса гепатита D распространен повсеместно в мире, в том числе в

России. Генотипы 2 и 4 встречаются преимущественно на Дальнем Востоке и Юго-Восточной Азии [4]. Несмотря на обязательное присутствие HBsAg ареал распространения вируса гепатита D может не повторять в точности распространение вируса В. По результатам генотипирования вируса D в 2018 и 2019 годах в республике выявлены генотипы 1 и 2 данного вируса. Среди 58 пациентов с хронической формой гепатита D генотип 1 был выявлен у 27 (46,5 %) пациентов и 2 генотип у 31 (53,5 %).

Проведена сравнительная характеристика хронического гепатита D, вызванного генотипами 1 и 2 вируса гепатита D. Хронический гепатит в стадии цирроза печени у больных с генотипом 1 HDV констатирован у 14 (51,8 %) больных. Среди пациентов с хроническим гепатитом D, обусловленным генотипом 2, цирротическая стадия диагностирована у 12 (38,7 %) больных. Таким образом, при заболевании, вызываемом генотипом 1 вируса гепатита D, достоверно чаще развивалась цирротическая стадия болезни (фиброз печени). Обобщение клинической картины в этих двух группах показало, что при заболевании, вызванном генотипом 2, почти в два раза чаще встречаются такие симптомы, как желтуха, внепеченочные знаки, геморрагии, спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода. С одинаковой частотой и выраженностью при дельта-гепатитах, вызванных вирусами генотипов 1 и 2, наблюдали диспепсический, астенический, болевой синдромы, гепатомегалию, умеренно выраженную артралгию.

Секвенирование вируса гепатита D в 2019 году. Для филогенетического анализа был проведен поиск в международной базе данных GenBank последовательностей BGD, изолированных на территории Республики Саха (Якутия) ранее. Среди 13 найденных изолятов, восемь относились к генотипу 2 и пять к генотипу 1. Нам удалось секвенировать фрагмент гена, кодирующего LHDAg, для девяти изолятов BGD 2019 году. Пять изолятов принадлежали к генотипу 1 и четыре к генотипу 2.

Филогенетический анализ полученных последовательностей показал, что среди изолятов, относящихся к генотипу 1, 2 изолята 2019 года и 3 изолята из базы данных GenBank группируются с изолятами, относящимися к кластеру 1c по классификации, предложенной Н. Karimzadeh с соавторами в 2019 году [6]. 3 изолята 2019 года и изолят Yakut-8 из базы данных GenBank сформировали отдельную ветвь, расположенную между кластерами 1c и 1e. Все изоляты генотипа 2 относились к субгенотипу 2b.

Заключение

Общую эпидемиологическую обстановку по заболеваемости хроническими вирусными гепатитами В в Республике Саха (Якутия) можно признать как неблагоприятную, даже несмотря на заметное снижение заболеваемости. Неустойчивый волнообразный характер заболеваемости и повышение их в последние годы свидетельствуют о сохранении эпидемиологической напряженности по отношению к вирусному гепатиту В.

Тяжесть заболевания и степень циррогенности (72,2 %), онкогенности (58,3 % больных с подтвержденным диагнозом ГЦК) вирусного гепатита D подтверждают данные Регистра вирусных гепатитов по РС (Я).

Серьезной проблемой в Якутии является то, что вирусный гепатит D (дельта) в большинстве случаев выявлен у молодых людей. Особую тревогу вызывает также значительно высокая одновременная активность обоих вирусов (вируса В и вируса D). Репликативная активность вируса D в 10 и более раз превышала репликативную активность вируса В ($Z=5,83$; $p<0,00001$). Столь высокая активность вируса D свидетельствует об исключительно высокой интенсивности эпидемического процесса вирусных гепатитов В и D.

На территории Республики Саха (Якутия) широко распространена инфекция, вызываемая вирусом гепатита Дельта как 1, так и 2 генотипов. Заболевания, вызванные генотипами 1 и 2 HDV, одинаково часто протекают с выраженной степенью вирусной активности с признаками формирующего цирроза печени. Генотипа 1 HDV обладают значительным разнообразием внутри генотипа.

Впервые выявлены последовательности ВГД изолятов из Якутии, которые можно отнести к субгенотипу 1с.

В результате проведенного исследования установлено, что устойчивая высокая репликативная активность вируса гепатита D в якутской популяции является угрозой для здоровья населения республики и требует скорейшего принятия неотложных мер по профилактике и лечению.

Литература

1. Turon-Lagot V., Saviano A., Schuster C., Baumert T.F., Verrier E.R. Targeting the Host for New Therapeutic Perspectives in Hepatitis D / *J. Clin Med.* 2020 Jan 14; 9 (1).
2. Vlachogiannakos J., Papatheodoridis G.V. New epidemiology of hepatitis delta / *Liver Int.* 2020 Feb; 40 Suppl 1: 48 – 53.
3. Гепатит дельта: этиология, клиника, диагностика, терапия (лекция для практических врачей) / Т.В. Кожанова, Л.Ю. Ильченко, М.И. Михайлов // Архив внутренней медицины – 2014. – № 5 (19). – С. 21 – 28.
4. Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 288 с.: ил. (Серия «Библиотека врача-специалиста»)
5. Scarponi C.F., Kroon E.G., Vieira D.S., Fernandes A.P., Gomes K.B., Mota B.E. Molecular epidemiology of Hepatitis delta virus infection in Minas Gerais state from Brazil, an area outside the hyperendemic region of the Amazon Basin. *Mem Inst Oswaldo/ Cruz.* 2019; 114: e190074. doi: 10.1590/0074-02760190074
6. Karimzadeh H., Usman Z., Frishman D., Roggendorf M. Genetic diversity of hepatitis D virus genotype-I in Europe allows classification into subtypes / *J. Viral Hepat.* 2019 Jul; 26 (7): 900 – 910.
7. Wranke A., Pinheiro Borzacov L.M., Parana R. et al., Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN) / *Liver Int.* 2018 May; 38 (5): 842 – 850. doi: 10.1111/liv.13604. Epub 2017 Oct 26.
8. Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia / *Journal of General Virology.* 2001. T. 82. C. 2709/
9. Semjonov S.I., Savvin R.G., Nikitina S.G. et al. Parenteral viral hepatitis (B, C, D) in the Sakha Republic (Yakutia) / *Life Science Journal.* 2014. T. 11. № 8s. C. 454 – 458.
10. Krivoschapkin V.G., Semenov S.I., Maximova S.S. et al. Clinical and laboratory characteristics of hepatitis D in Republic of Sakha (Yakutia) / *Wiadomosci Lekarskie.* 2018. T. 71. № 1. C. 179 – 183.
11. Серологическая и молекулярно-биологическая верификация вирусных гепатитов В, С, D и Е у различных групп населения РС (Я) / С.И. Семенов, К.М. Степанов, Ф.А. Платонов [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2018 – № 4 (64) – С. 55 – 60.

References

1. Turon-Lagot V., Saviano A., Schuster C., Baumert T.F., Verrier E.R. Targeting the Host for New Therapeutic Perspectives in Hepatitis D. *J. Clin Med.* 2020 Jan 14; 9 (1).
2. Vlachogiannakos J., Papatheodoridis G.V. New epidemiology of hepatitis delta. *Liver Int.*, 2020 Feb; 40 Suppl 1: 48–53.
3. Gepatit del'ta: jetiologija, klinika, diagnostika, terapija (lekcija dlja prakticheskikh vrachej). T.V. Kozhanova, L.Ju. Il'chenko, M.I. Mihajlov. *Arhiv# vnutrennej mediciny*, 2014, No. 5 (19), pp. 21–28.
4. Abdurahmanov D.T. *Hronicheskij gepatit V i D*. M.: GJeOTAR-Media, 2010. 288 s.: il. (Serija «Biblioteka vracha-specialista»)
5. Scarponi C.F., Kroon E.G., Vieira D.S., Fernandes A.P., Gomes K.B., Mota B.E. Molecular epidemiology of Hepatitis delta virus infection in Minas Gerais state from Brazil, an area outside the hyperendemic region of the Amazon Basin. *Mem Inst Oswaldo/ Cruz.* 2019; 114: e190074. doi: 10.1590/0074-02760190074
6. Karimzadeh H., Usman Z., Frishman D., Roggendorf M. Genetic diversity of hepatitis D virus genotype-I in Europe allows classification into subtypes. *J. Viral Hepat.* 2019 Jul; 26 (7): 900–910.

7. Wranke A., Pinheiro Borzacov L.M., Parana R. et al., Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). *Liver Int.*, 2018 May, 38 (5): 842–850. doi: 10.1111/liv.13604. Epub 2017 Oct 26.
8. Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia / *Journal of General Virology*, 2001, Vol. 82, p. 2709.
9. Semjonov S.I., Savvin R.G., Nikitina S.G. et al. Parenteral viral hepatitis (B, C, D) in the Sakha Republic (Yakutia). *Life Science Journal*, 2014, Vol. 11, No. 8s, pp. 454–458.
10. Krivoshapkin V.G., Semenov S.I., Maximova S.S. et al. Clinical and laboratory characteristics of hepatitis D in Republic of Sakha (Yakutia). *Wiadomosci Lekarskie*, 2018, Vol. 71, No. 1, pp. 179–183.
11. Serologicheskaja i molekularno-biologicheskaja verifikacija virusnyh gepatitov V, S, D i E u razlichnyh grupp naselenija RS(Ja). S.I. Semenov, K.M. Stepanov, F.A. Platonov [i dr.]. *Jakutskij medicinskij zhurnal*, 2018, No. 4 (64), pp. 55–60.

Сведения об авторах

СЕМЕНОВ Сергей Иннокентьевич – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского центра медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова». г. Якутск, пр. М. Николаева, 13/1, корп. Д, кв. 162. E-mail: insemenov@yandex.ru Телефон: 8 (914) 286-29-48.

SEMENOV Sergey Innokentievich – Dr. Sci (Medicine), leading researcher, Research Center, Institute of Medicine, M. K. Ammosov North-Eastern Federal University”. Yakutsk, Mikhail Nikolaev Avenue, 13/1, building D, apartment 162. E-mail: insemenov@yandex.ru Phone: +7 (914) 286-29-48.

ПИСАРЕВА Мария Михайловна – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» МЗ РФ. г. Санкт-Петербург, ул. Ленина, дом 14, кв. 41. E-mail: maria.pisareva@influenza.spb.ru Телефон: 8(921) 752-09-26.

PISAREVA Maria Mikhailovna – Cand. Sci (Biology), leading researcher, A. A. Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation. St. Petersburg, Lenin Street, Building 14, Apartment 41. E-mail: maria.pisareva@influenza.spb.ru Phone: +7(921) 752-09-26.

ФАДЕЕВ Артем Викторович – ст. науч. сотр. ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» МЗ РФ. Новгородская область, г. Чудово, ул. Новгородская, до 1, кв. 21. E-mail: afadeew@gmail.com Телефон: 8 (952) 249-68-21.

FADEEV Artem Viktorovich – Senior Researcher, A. A. Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation. Novgorod Region, Chudovo, Novgorodskaya Street, building 1, apartment 21. E-mail: afadeew@gmail.com Phone: +7 (952) 249-68-21.

КОМИССАРОВ Андрей Борисович – зав. лабораторией молекулярной вирусологии ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» МЗ РФ. г. Санкт-Петербург, ул. Парашютная, 12-715. E-mail: a.b.komissarov@gmail.com Телефон: +7 (812) 499–15–00. *KOMISSAROV Andrey Borisovich* – head of the Laboratory of Molecular Virology, A. A. Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the Russian Federation. St. Petersburg, Parashyutnaya Street, 12-715. E-mail: a.b.komissarov@gmail.com Phone: +7 (812) 499–15–00.