

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С У ПАЦИЕНТОВ ГОРОДА ГОМЕЛЯ

Мирге М. Н., Михайлова Е. И.

*Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь*

Реферат. Проведен ретроспективный анализ 244 амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом «хронический вирусный гепатит С» (ХВГС), находящихся на диспансерном учете у врачей-инфекционистов в поликлиниках г. Гомеля. Средний возраст исследуемой группы составил $50,25 \pm 11,5$ лет. Среди исследуемых пациентов с ХВГС было 128 (52,46 %) мужчин и 116 (47,54 %) женщин. В анализируемой выборке генотип 1 встречался чаще, чем генотип 2 ($\chi^2 = 176,53, p < 0,0001$) и генотип 3 ($\chi^2 = 12,45, p = 0,0004$). Генотип 3 оказался более распространенным, чем генотип 2 ($\chi^2 = 109,29, p < 0,0001$). Установлено, что в исследуемой выборке пациентов субтипы ВГС в 110 (60,25 %) случаев не верифицировались. Среди установленных субтипов статистически достоверно чаще встречались субтипы 1b ($\chi^2 = 69,65; p < 0,0001$) и 3a ($\chi^2 = 31,84; p < 0,0001$). При попарном сравнении установлено, что у женщин чаще встречался генотип 1 ($p = 0,03$), а у мужчин — генотип 3 ($p = 0,0004$). При попарном сравнении установлено, что статистически значимые различия в распределении субгенотипов 1a, 1b и 3a между мужчинами и женщинами отсутствуют ($p = 0,44; p = 0,88$ и $p = 0,14$ соответственно). Цирроз печени появлялся в исходе ХВГС, вызванного вирусным гепатитом С (ВГС) 1 и 3 генотипами, и отсутствовал при генотипе 2. Частота развития цирроза печени не зависела от пола пациента ($\chi^2 = 3,20; p = 0,07$), генотипа ($\chi^2 = 0,36; p = 0,55$) или субгенотипа вируса ($p = 0,08$). Пол па-

циентов с циррозом печени не влиял на частоту встречаемости генотипа 1 ($p = 1,00$), генотипа 3 ($p = 1,00$), субгенотипа 1b ($p = 0,20$) и 3a ($p = 0,24$) вируса. Таким образом, частота встречаемости генотипов ВГС в г. Гомеле не противоречит республиканским показателям. Определение субгенотипов ВГС у всех пациентов позволило бы получить более точные показатели, которые необходимы не только для статистического учета, но и для диагностики, прогнозирования течения и определения тактики лечения гепатита С.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, генотип вируса гепатита С, субтип.

Введение. Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) является одной из актуальных и нерешенных проблем современной медицины. В первую очередь это определяется частотой встречаемости заболевания. Так, в настоящее время в мире ХВГС страдают около 58 млн человек, при этом прирост новых случаев инфицирования ежегодно составляет не менее 1,5 млн. Не менее остро проблема ХВГС стоит среди детей и подростков. По имеющимся оценкам, среди этого контингента в мире насчитывается не менее 3,2 млн случаев [1].

Еще одним фактором, определяющим актуальность ХВГС, является серьезный прогноз и уровень смертности. Так, по оценкам ВОЗ, в 2019 г. от гепатита С в мире умерли приблизительно 290 тыс. человек [2].

Значимость проблемы ХВГС определяется не только самой болезнью, но и увеличением риска формирования цирроза печени. Так, в США вирусный гепатит С в качестве причины цирроза печени вышел на 1-е место и является причиной его формирования в 26 % случаев. В последние годы структура вирусных циррозов печени изменилась в сторону увеличения его доли до 30,3 % в исходе ХВГС. В России в этиологической структуре циррозов печени (кроме алкогольного) вирусные гепатиты С составляют 58,2 % [1].

В Республике Беларусь за период наблюдения с 2002 по 2019 г. было зарегистрировано более 42 тыс. случаев ХВГС. Среднее ежегодное количество новых случаев заболевания составляет около 2500–3000. Около 90 % случаев инфицирования приходится на трудоспособное население с максимальным уровнем заболеваемости в возрастной группе от 30 до 39 лет. Несмотря на то что за последние 18 лет заболеваемость острым вирусным гепатитом С (ОВГС) снизилась в 2,4 раза — со 180 случаев в 2002 г. до 72 случаев в 2019 г. (показатель заболеваемости составил 1,8/0000 и 0,76/0000, соответственно),

устойчивая тенденция к росту хронической формы продолжает сохраняться. Так, в 2002 году выявлено 1598 случаев (15,16/0000 случаев) ХВГС, в 2019 г. — 2889 случаев (30,6/0000) [4].

Известно, что ХВГС вызывается РНК-содержащим вирусом гепатита С (ВГС), который имеет не менее 7 генотипов и более 160 подтипов вируса гепатита. Для каждого генотипа характерна определенная частота встречаемости и географическая зона распространения. Так, на долю генотипа 1, который имеет 13 субтипов (1a–1o), приходится основная часть случаев заболеваемости ВГС в мире — 83,4 млн (46,2 %) случаев. В пределах генотипа 1 наиболее распространенными являются субтипы 1a и 1b, которые встречаются практически во всех странах мира. Несколько более редким вариантом вируса является генотип 3, который, по оценкам исследователей, встречается в 54,3 млн (30,1 %) случаев и наблюдается в Центральной и Южной Азии, Латинской Америке и Восточной Европе. Генотипы 2, 4 и 6 имеют ограниченное географическое распределение. На их долю приходится большая часть оставшихся случаев инфицирования с распространенностью, оцениваемой в 9,1, 8,3 и 5,4 соответственно. Генотип 2 чаще встречается в странах Азии и Западной Африки, в то время как высокая частота инфицирования генотипом 4 происходит на Ближнем Востоке, в Центральной, Восточной и Северной Африке, генотипом 6 — в Восточной и Юго-Восточной Азии. Частота распространения генотипа 5 составляет менее 1 %, генотип 7 выявляется крайне редко. Генотип 5 распространен в Южной Африке, генотип 7 — в Центральной Африке. В 2018 г. в Канаде у выходцев из штата Пенджаб (Индия) был выявлен генотип 8 [5, 6].

В Российской Федерации (РФ) наиболее распространенными являются субтипы 1b (53,8 %) и 3a (38,5 %), несколько реже встречается 1a (5,1 %). В последние годы появи-

лись нехарактерные для РФ субтипы — 4a (1,3 %) и 4d (1,3 %), появление которых связывают с общеевропейскими миграционными процессами [5]. В Республике Беларусь, согласно результатам генотипирования и филогенетического анализа ВГС, проведенного в 2004–2015 гг., наиболее распространенным является субтип 1 генотипа — 1b (59,8 %) и 3 генотип (27,7 %). Субтип 1a имел место в 7,11 % случаев, а генотип 2 — в 4,7 % [4].

Различные субтипы генотипов ВГС отличаются один от другого по скорости формирования цирроза печени (ЦП) и ответом на противовирусную терапию. Наиболее высокую частоту развития ЦП имеет генотип 1b. Противовирусной терапии хуже поддается генотип 1 (подтипы 1a и 1b) [3].

Таким образом, идентификация генотипов и субгенотипов ВГС имеет немаловажное значение, так как позволяет решать задачи не только эпидемиологического надзора за распространением инфекции и прогнозированием исходов заболевания, но и выработкой тактики противовирусной терапии.

Цель работы — определить частоту встречаемости различных генотипов вируса гепатита С у пациентов г. Гомеля.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 244 амбулаторных карт пациентов с установленным диагнозом ХВГС, находящихся на диспансерном учете у врачей-инфекционистов в поликлиниках

г. Гомеля. Средний возраст исследуемой группы составил $50,25 \pm 11,5$ лет. Среди исследуемых пациентов с ХВГС было 128 (52,46 %) мужчин и 116 (47,54 %) женщин.

Диагноз ХВГС выставлен в соответствии с клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хроническими вирусными гепатитами В и С» № 19 от 19.03.2019 г.

Для создания первичной базы данных для анализа использовался редактор электронных таблиц Microsoft Excel, версия 16.16.4 (181110) (Microsoft Office, Microsoft Corporation 2016). Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах. Для множественных сравнений качественных данных использовался *двусторонний критерий хи-квадрат* (χ^2). В последствии необходимые попарные сравнения проводились с использованием критериев двустороннего критерия хи-квадрат или Фишера. Уровень значимости (p) принимался равным 0,05 во всех попарных сравнениях. Для множественных сравнений в трех группах исследования использовалась поправка Бонферони, уровень значимости p принимался равным $0,05/3 = 0,017$.

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ частоты встречаемости различных генотипов ВГС, результаты которого представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частота встречаемости генотипов ВГС

Генотип ВГС	Общее количество пациентов, $n = 244$		χ^2	p
	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %		
1	139	56,97	$\chi^2 = 175,22$	$p < 0,0001$
2	5	2,05		
3	100	40,98		

Множественное сравнение показало наличие достоверных статистических различий в частоте встречаемости генотипов ВГС ($\chi^2 = 175,22$; $p < 0,0001$). Апостериорное сравнение выявило, что в анализируемой выборке генотип 1 встречался чаще, чем генотип 2 ($\chi^2 = 176,53$, $p < 0,0001$) и генотип 3 ($\chi^2 = 12,45$, $p = 0,0004$). Генотип 3 оказался более распространенным, чем генотип 2 ($\chi^2 = 109,29$, $p < 0,0001$).

Проведен анализ встречаемости отдельных субгенотипов ВГС, результаты которого представлены в таблице 2.

Установлено, что в исследуемой выборке пациентов субтипы ВГС в 110 (60,25 %) случаев не верифицировались. Среди установленных субтипов статистически достоверно чаще встречались субтипы 1b ($\chi^2 = 69,65$; $p < 0,0001$) и 3a ($\chi^2 = 31,84$; $p < 0,0001$).

Таблица 2 — Частота встречаемости отдельных субгенотипов ВГС

Субгенотип ВГС	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %
Генотип 1, $n = 139$		
1a	1	0,72
1b	58	41,73
1 (подтип не верифицирован)	80	57,55
Генотип 3, $n = 100$		
3a	70	70,0
3 (подтип не верифицирован)	30	30,0

Проведен анализ распределения генотипов ВГС в зависимости от пола пациентов, результаты которого представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Распределение генотипов ВГС в зависимости от пола

Генотип ВГС	Мужчины, $n = 128$		Женщины, $n = 116$		$\chi^2; p$
	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	
1	61	47,66	78	67,24	$\chi^2 = 31,84;$ $p = 0,03$
2	1	0,78	4	3,45	$p = 0,20$
3	66	51,56	34	29,31	$\chi^2 = 12,41;$ $p = 0,0004$

При попарном сравнении установлено, что у женщин чаще встречался генотип 1 ($p = 0,03$), а у мужчин — генотип 3 ($p = 0,0004$).

Проведен анализ распределения субгенотипов ВГС в зависимости от пола пациентов, результаты которого представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Распределение субгенотипов ВГС в зависимости от пола

Субгенотип ВГС	Мужчины, $n = 128$		Женщины, $n = 116$		$p; \chi^2$
	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	
Генотип 1, $n = 61$			Генотип 1, $n = 78$		
1a	1	1,64	0	0	$p = 0,44$
1b	26	42,62	32	41,03	$p = 0,88;$ $\chi^2 = 0,03$
Генотип 3, $n = 66$			Генотип 3, $n = 34$		
3a	23	34,85	7	20,59	$p = 0,14;$ $\chi^2 = 2,15$

При попарном сравнении установлено, что статистически значимые различия в распределении субгенотипов 1a, 1b и 3a между мужчинами и женщинами отсутствуют ($p = 0,44$; $p = 0,88$ и $p = 0,14$ соответственно).

Проведен анализ распределения генотипов и субгенотипов ВГС у пациентов с развившимся ЦП, результаты которого представлены в таблице 5.

Установлено, что цирроз печени сформировался у 22 человек (9,02 %) с ХВГС,

среди которых было 8 (36,36 %) мужчин и 14 (63,64 %) женщин. Цирроз печени появлялся в исходе ХВГС, вызванного ВГС 1 и 3 генотипами, и отсутствовал при генотипе 2. Частота развития ЦП не зависела от пола пациента ($\chi^2 = 3,20$; $p = 0,07$), генотипа ($\chi^2 = 0,36$; $p = 0,55$) или субгенотипа вируса ($p = 0,08$). Пол пациентов с ЦП не влиял на частоту встречаемости генотипа 1 ($p = 1,00$), генотипа 3 ($p = 1,00$), субгенотипа 1b ($p = 0,20$) и 3a ($p = 0,24$) вируса.

Таблица 5 — Распределение генотипов и субгенотипов ВГС у пациентов с ЦП

Генотип и субгенотип ВГС	Пациенты с ЦП						p
	Общее количество, n = 22		Мужчины, n = 8		Женщины, n = 14		
	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	Абсолютное количество, чел.	Относительное количество, %	
1	10	45,45	4	50,0	6	42,86	p = 1,00
1b	7	70,0	4	100,0	3	50,0	p = 0,20
3	12	54,55	4	50	8	57,14	p = 1,00
3a	3	25,0	2	50	1	12,5	p = 0,24

Таким образом, частота встречаемости генотипов ВГС в г. Гомеле не противоречит республиканским показателям. Однако более широкое определение субгенотипов ВГС позволило бы получить более точные показатели, которые необходимы не только для статистического учета, но и для диагностики, прогнозирования течения и определения тактики лечения вирусного гепатита С.

Заключение. На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В анализируемой выборке генотип 1 встречался чаще, чем генотип 2 и генотип 3

(56,97, 2,05, 40,98 % соответственно, $p < 0,0001$).

2. В 60,25 % случаев субтипы ВГС не верифицировались. Среди установленных субтипов статистически достоверно чаще встречались субтипы 1b (41,73 %, $p < 0,0001$) и 3a (70,0 %, $p < 0,0001$). У женщин чаще встречался генотип 1 (67,24 %, $p = 0,03$), а у мужчин — генотип 3 (51,56 %, $p = 0,0004$).

3. В 9,02 % случаев в исходе ХВГС, вызванного ВГС 1 и 3 генотипами, сформировался ЦП. Частота развития ЦП не зависела от пола пациента ($\chi^2 = 3,20$; $p = 0,07$), генотипа ($\chi^2 = 0,36$; $p = 0,55$) или субгенотипа вируса ($p = 0,08$).

Список цитированных источников

- Шахгильдян, И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. — М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 384 с.
- Гепатит С / Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c/>. — Дата доступа: 28.03.2023.
- Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных распространенность и исходы / А. И. Хазанов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 19–27.
- Характеристика эпидемического процесса гепатита С на территории Республики Беларусь / В. С. Высоцкая [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2020. — № 6. — С. 48–55.
- Хронический вирусный гепатит С с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (клиническое наблюдение) [Электронный ресурс] / В. В. Макашова [и др.] // РМЖ. — 2018. — № 8. — Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Hronicheskiy_virusnyy_gepatit_S_s_ishodom_v_cirroze_i_gepatocellyulyarnuyu_karcinomu_klinicheskoe_nablyudenie/от_30.10.2018_\(rmj.ru\)](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Hronicheskiy_virusnyy_gepatit_S_s_ishodom_v_cirroze_i_gepatocellyulyarnuyu_karcinomu_klinicheskoe_nablyudenie/от_30.10.2018_(rmj.ru)). — Дата доступа: 28.03.2023.
- Гасич, Е. Л. Молекулярная эпидемиология подгенотипов 1a и 3a вируса гепатита С в Республике Беларусь / Е. Л. Гасич, В. Ф. Еремин, А. С. Немира // Здравоохранение. — 2016. — № 12. — С. 43–54.

Frequency of hepatitis c virus genotypes in gomel patients

Mirge M. N., Mikhailova E. I.

Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

A retrospective analysis of 244 outpatient records of patients with diagnosed Hepatitis C virus HCV who were registered by infectious disease doctors in Gomel polyclinics was performed. The



average age of the study group was 50.25 ± 11.5 years. There were 128 (52.46 %) men and 116 (47.54 %) women among the studied patients with chronic HCV. In the analyzed sample, genotype 1 occurred more frequently than genotype 2 ($\chi^2 = 176.53$, $p < 0.0001$) and genotype 3 ($\chi^2 = 12.45$, $p = 0.0004$). Genotype 3 was more common than genotype 2 ($\chi^2 = 109.29$, $p < 0.0001$). It was found that HCV subtypes were not verified in 110 (60.25 %) cases in the studied sample of patients. Subtypes 1b ($\chi^2 = 69.65$; $p < 0.0001$) and 3a ($\chi^2 = 31.84$; $p < 0.0001$) were statistically significantly more frequent among identified subtypes. In a pairwise comparison, genotype 1 was found to be more common in women ($p = 0.03$) and genotype 3 — in men ($p = 0.0004$). In pairwise comparisons, there were no statistically significant differences in the distribution of subgenotypes 1a, 1b, and 3a between men and women ($p = 0.44$; $p = 0.88$ and $p = 0.14$, respectively). Liver cirrhosis appeared in the outcome of HCV caused by HCV genotypes 1 and 3, and was absent in genotype 2. The incidence of cirrhosis was independent of patient gender ($\chi^2 = 3.20$; $p = 0.07$), genotype ($\chi^2 = 0.36$; $p = 0.55$), or virus subgenotype ($p = 0.08$). The sex of patients with liver cirrhosis had no effect on the incidence of genotype 1 ($p = 1.00$), genotype 3 ($p = 1.00$), subgenotype 1b ($p = 0.20$), and 3a ($p = 0.24$) virus. Thus, the frequency of HCV genotypes in Gomel did not contradict the national figures. Determination of HCV subgenotypes in all patients would allow to obtain more accurate indicators, which are necessary not only for statistical accounting, but also for diagnosis, prediction of the course and determination of HCV treatment tactics.

Keywords: chronic viral hepatitis C, hepatitis C virus genotype, subtype.