

На правах рукописи

Малов Сергей Игоревич

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С
НА СОПРЕДЕЛЬНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ РОССИИ И МОНГОЛИИ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

14.02.02 – эпидемиология

14.01.09 – инфекционные болезни

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Ющук Николай Дмитриевич

доктор медицинских наук,
профессор

Савилов Евгений Дмитриевич

Официальные оппоненты:

Михайлов Михаил Иванович – член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» (г. Москва), заведующий лабораторией вирусных гепатитов.

Фазылов Вильдан Хайруллаевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Казань), заведующий кафедрой инфекционных болезней.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (г. Москва).

Защита состоится «_____» _____ 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте института www.crie.ru

Автореферат разослан «_____» _____ г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В мире в настоящее время вирусом гепатита С (HCV) инфицировано 150–180 млн человек, из которых около 100 млн являются жителями стран Азии и Тихоокеанского региона [Yu M. L. et al., 2009; Daw M. A. et al., 2012]. Предполагается, что к 2020–2030 гг. число инфицированных HCV в мире удвоится [Morgan R. L. et al., 2013; Nguyen L. H. et al., 2013]. Не выпадает из этой тенденции и Российская Федерация (РФ), в которой инфицировано около 2 % всего населения, что в абсолютных цифрах соответствует 3 млн человек [Чуланов В. П., 2015; Норе V. D. et al., 2014].

Кроме этого, в последние годы происходит изменение структуры парентеральных вирусных гепатитов в сторону увеличения доли больных с хроническим течением заболевания [Ющук Н. Д. и др., 2015]. Следствием хронического вирусного гепатита С (ХГС) являются 27 % всех циррозов печени (ЦП) и 25 % гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [Ferlay J. et al., 2010; Daw M. A. et al., 2012].

Тем не менее, многие вопросы, связанные с изучением этого инфекционного заболевания, остаются нерешёнными или недостаточно изученными. Например, в Монголии, в отличие от РФ, не ведётся обязательная государственная регистрация 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 указанного вируса на территории этой страны и практически отсутствуют данные о популяционных генетических маркерах, влияющих на клинико-эпидемиологические проявления вирусного гепатита С (ВГС) [Tsatsralt-Od B. et al., 2005; Baatarkhuu O. Et al., 2008]. Вместе с тем, ещё в 2009 г. были опубликованы исследования о выраженной связи между частотой спонтанного выздоровления после инфицирования HCV и однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) в промоторной зоне генов интерферона- $\lambda 3$ (*IFNL3*) [Ge D. et al., 2009; Suppiah V. et al., 2009; Tanaka Y. et al., 2009; Thomas D. L. et al., 2009]. В 2013 г. был открыт динуклеотидный полиморфизм (ДНП) другого гена интерферона- λ – *IFNL4* [Prokunina-Olsson L. et al., 2013]. При этом структура генотипов ДНП этого гена, как и ОНП гена *IFNL3*, существенно отличается у представителей различных рас [Prokunina-Olsson L. et al., 2013]. К

настоящему времени такие исследования проведены среди европеоидов, латино- и афроамериканцев (негроидов), а также среди некоторых этнических групп населения стран Латинской Америки, Африки и Азии [Bibert S. et al., 2013; Maor Y. et al., 2013; De Re V. et al., 2014; Bordi L. et al., 2015].

Работы подобной направленности представляют определённый интерес, так как позволяют раскрыть механизмы формирования эпидемического процесса инфекционных заболеваний с учётом таких важнейших факторов риска, как этническая составляющая популяции и её генетическая характеристика.

Экспрессия генов *IFNL* и синтез интерферона-λ (ИФН-λ) индуцируется главным образом вирусами, геном которых представлен одноцепочечной РНК [Asahina Y. et al., 2013]. Наряду с интерферном-α, интерферон-λ является основным цитокином, обеспечивающим эффекторные реакции противовирусного иммунитета. Поэтому исследование динамики синтеза ИФН-λ у больных ВГС с учётом расы, исхода острого периода заболевания и полиморфизма генов интерферона *IFNL3/IFNL4* позволяет изучить новые аспекты патогенеза заболевания и определить лабораторные инструменты прогнозирования его течения.

Несмотря на актуальность указанных аспектов в изучении ВГС, вплоть до настоящего времени не было проведено соответствующих клинико-эпидемиологических и генетических исследований на территории Монголии и азиатской части РФ (Иркутская область).

Степень разработанности темы исследования.

Обоснованием для проведения настоящего научного исследования явилось открытие в 2009–2013 гг. ряда нуклеотидных полиморфизмов генов интерферона-λ, ассоциированных со спонтанным клиренсом (СК) HCV. Изучение благоприятных полиморфизмов установило значительные вариации их встречаемости в популяциях различных этнических групп и рас. Очевидно, что наличие генетической устойчивости к инфицированию HCV на уровне этнической группы или популяции будет оказывать влияние на распространённость инфекции среди населения и исход естественного течения заболевания. К настоящему времени большинство таких исследований выполнено на примере больных ВГС и здоровых людей европеоидной и негроидной рас. Вместе с тем, данные о значении полиморфизма генов *IFNL3* и *IFNL4* у представителей монголоидной расы носят фрагментарный, порой противоречивый, характер как в части наличия прогностической ассоциации полиморфизмов, уже описанных для европеоидов, так и в отношении новых генетических маркеров, изучение которых в мире только начинается. Монголия в

этом плане представляет собой удобную исследовательскую площадку в связи с гомогенным этническим составом и низким уровнем метисации населения.

Цель исследования

Установить клинико-эпидемиологические проявления вирусного гепатита С на сопредельных территориях Иркутской области и Монголии с учётом полиморфизма генов интерферона-λ и закономерностей его синтеза для усовершенствования эпидемиологического надзора и оптимизации прогноза течения заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить распространённость хронического вирусного гепатита С в Иркутской области и Монголии по данным серологического скрининга; определить половозрастную структуру; выявить основные факторы риска передачи инфекции. Провести ретроспективный анализ многолетней заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой как исхода хронического вирусного гепатита на изучаемых территориях.

2. Оценить изменение пейзажа циркулирующих генотипов вируса гепатита С за 10 лет и установить их структуру в настоящее время на территории Иркутской области и Монголии.

3. Определить частоту встречаемости однонуклеотидных полиморфизмов гена *IFNL3* (rs12979860 и rs8099917) и динуклеотидного полиморфизма гена *IFNL4* (rs368234815) у здорового населения и у больных хроническим вирусным гепатитом С в Иркутской области и Монголии с учётом расовой принадлежности населения в изучаемых популяциях.

4. Оценить влияние генетических маркеров на частоту спонтанного клиренса вируса гепатита С в этнических группах европеоидов, проживающих на территории Иркутской области и монголоидов, проживающих на территории Монголии.

5. Определить клинико-лабораторные особенности острого и хронического вирусного гепатита С у представителей европеоидов и монголоидов.

6. Изучить динамику синтеза ИФН-λ1 у больных острым вирусным гепатитом С с учётом этнической принадлежности, исхода острого периода заболевания и полиморфизма генов интерферона *IFNL3/IFNL4*.

Научная новизна исследования

Дана комплексная клинико-эпидемиологическая характеристика ВГС на сопредельных территориях Монголии и Азиатской части России (Иркутская

область) с учётом популяционного полиморфизма генов интерферона III типа и патогенетического значения ИФН-λ.

Установлено, что как на территории Монголии, так и на территории Иркутской области с течением времени происходят изменения в структуре циркулирующих генотипов HCV, отражающие особенности эпидемиологии инфекции на каждой из территорий. Установлена крайне негативная ситуация по заболеваемости ГЦК в Монголии, более чем в 10 раз превышающей таковую на территории сравнения.

Впервые на территории азиатской части России и Монголии установлена популяционная структура распределения ДНП rs368234815 гена *IFNL4*. Кроме этого, у здорового населения и больных ХГС в Монголии впервые проведено исследование генотипов ОНП гена *IFNL3*, ассоциированных со спонтанным клиренсом (СК) вируса. Определены расовые отличия в частоте СК. Впервые изучена динамика уровня ИФН-λ1 в остром периоде гепатита С и определено его патогенетическое значение.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Преимущественное распространение на территории Монголии 1-го генотипа HCV (HCV-1) необходимо учитывать при планировании обеспечения здравоохранения противовирусными препаратами на основе генно-инженерного интерферона, особенно в условиях ограниченных финансовых ресурсов для приобретения препаратов прямого противовирусного действия. С учётом высокой вероятности СК у представителей монголоидной расы для оценки заболеваемости ВГС целесообразно использовать молекулярно-генетические методы детекции вируса, которые, в отличие от выявления антител к вирусу гепатита С (анти-HCV), показывают реальную инфицированность населения.

В результате работы уточнены нуклеотидные полиморфизмы, локализованные около генов *IFNL3/IFNL4*, которые обладают наибольшей информативностью в части прогноза благоприятного течения гепатита С с исходом в спонтанное выздоровление. Выявленные отличия в содержании ИФН в крови пациентов с различными исходами острого гепатита С (ОГС) дают возможность использовать простой диагностический тест количественного определения ИФН-λ1 для раннего прогнозирования неблагоприятного течения болезни в сторону хронизации вирусной инфекции.

Материалы работы легли в основу методических рекомендаций «Определение нуклеотидных полиморфизмов генов λ-интерферона с целью прогнози-

рования эффективности терапии, течения и исхода вирусного гепатита С», утверждённых Министерством здравоохранения Иркутской области, и «Оценка вероятности спонтанного клиренса вируса у больных гепатитом С путём определения полиморфизма генов интерферона III типа», утверждённых Министерством здравоохранения Республики Бурятия. Методические рекомендации нацелены на решение задач по совершенствованию прогнозирования течения и оценке распространённости вирусного гепатита С на территориях с различным этническим составом населения.

Методология и методы исследования

По типу построения и дизайну научного исследования настоящая диссертационная работа относится к категории нерандомизированного открытого исследования с использованием эпидемиологических, клинико-лабораторных и статистических данных. Раздел работы, касающийся установления роли нуклеотидных полиморфизмов генов интерферона-λ в индукции СК HCV выполнен как ретроспективное исследование по типу «случай – контроль» с определением вероятности развития события (отношение шансов).

Положения, выносимые на защиту

1. Отличия в проявлениях эпидемического процесса вирусного гепатита С на сопредельных территориях Азиатской части России и Монголии обусловлены генотипическими и фенотипическими факторами риска, связанными с социальными, культурными и экономическими условиями проживания населения указанных регионов.

2. Вероятность спонтанного клиренса вируса гепатита С в 1,97 раза выше у представителей монголоидной расы, чем у европеоидов, что детерминировано генетически и проявляется более высокой частотой встречаемости благоприятных полиморфизмов: СС-генотип ОНП rs12979860 и ТТ-генотип ОНП rs8099917 гена *IFNL3*, а также ТТ/ТТ-генотип ДНП rs368234815 гена *IFNL4*.

3. Нуклеотидные полиморфизмы *IFNL3/IFNL4*, позволяющие наиболее эффективно прогнозировать спонтанный клиренс вируса гепатита С, отличаются у представителей европеоидной и монголоидной рас.

4. У больных острым гепатитом С с исходом в хроническое течение заболевания наблюдается существенное снижение уровня ИФН-λ1, обусловленное блокадой синтеза интерферона вирусными белками.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена большим объёмом выполненных исследований, репрезентативностью выборок, применением адекватных методов статистического анализа.

Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами, интернами и ординаторами на кафедрах инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Медицинского института ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России.

Результаты исследований внедрены в работу ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница»; НИИ Вирусологии (г. Ташкент, Узбекистан); ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница», (г. Улан-Удэ); ООО «Клиника центра молекулярной диагностика» (г. Иркутск); «Trust Health Hospital» (г. Улан-Батор, Монголия).

Результаты исследований по теме диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических мероприятиях: Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием, посвящённая 90-летию организации кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Иркутск, 10–11 октября 2013); межрегиональная научно-практическая конференция «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Краснодар, 2013); научно-практическая конференция, посвящённая памяти А. Б. Болошинова «О санитарно-эпидемиологическом обеспечении населения Республики Бурятия: итоги и перспективы» (Улан-Удэ, 13 марта 2014); Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием, посвящённая 20-летию журнала инфекционной патологии (Иркутск, 5–6 июня 2014); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока» (Иркутск, 16–18 сентября 2015); II съезд инфекционистов Узбекистана «Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний» (Ташкент, 4–6 ноября 2015); научно-практическое мероприятие студентов и молодых учёных медицинских и фармацевтических вузов с международным уча-

ствием «Неделя молодёжной науки «Актуальные проблемы экспериментальной, профилактической и клинической медицины»» (Владивосток, 18–22 апреля 2016); XIII Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы методологии социальной и профилактической медицины» (Иркутск, 29 апреля 2016); конференция, посвящённая 80-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского медицинского университета им. И. И. Сеченова (Москва, 19 мая 2016).

По материалам диссертации опубликовано 33 работы, из них 12 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ.

Личное участие автора в получении результатов

Вклад автора заключался в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объёма и методов исследований, сборе первичных эпидемиологических данных. Наблюдение больных ВГС в Иркутской области и в Монголии осуществлялось в лечебно-профилактических учреждениях г. Иркутска (ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр», ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница») и г. Улан-Батора (Национальный центр по изучению инфекционных заболеваний). Автор лично проводил клинический осмотр, диспансеризацию пациентов, осуществлял эластографию печени, сбор биологических материалов (букальный соскоб), анализировал эпидемиологические и клинические данные, обобщил и статистически обработал полученные результаты, подготовил публикации и методические рекомендации по теме диссертации. Доля участия в сборе материала составляет 90 %, в обобщении материалов – 100 %.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 133 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалы и методы, трёх глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, а также списка литературы, содержащего 69 отечественных и 210 зарубежных источников. Материал иллюстрирован 26 таблицами, 2 графиками и диаграммами, шестью клиническими примерами.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» (№ государственной регистрации темы 01.2.00304318). Раз-

дел диссертации, связанный с изучением ОНП гена *IFNL3* (rs12979860 и rs8099917) и ДНП гена *IFNL4* (rs368234815) у здорового населения и больных ХГС в Иркутской области и Монголии, выполнен при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 16-54-44047 Монг_а.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ показателей, характеризующих эпидемиологическую ситуацию по ВГС на территории Иркутской области и Монголии, проводился за период 2009–2014 гг. В работе были использованы данные Иркутской областной станции переливания крови и Монгольского Национального центра трансфузионной медицины о частоте выявления анти-НСV у 68512 первичных доноров Иркутской области и у 46895 доноров г. Улан-Батора.

Для изучения многолетней заболеваемости ГЦК населения Иркутской области и Монголии использовались материалы отчётов Иркутского областного онкологического диспансера и Департамента здравоохранения исполнительного агентства Правительства Монголии за период 2000–2015 гг.

Для сравнительного анализа факторов риска инфицирования НCV использовали метод анкетирования у 392 больных ХГС в Монголии и у 210 больных в Иркутской области.

Структура генотипов НCV у больных ХГС анализировались по данным ОГАУЗ «Иркутский областной клинический консультативно-диагностический центр» и Национального центра по изучению инфекционных болезней Монголии за 2011–2014 гг. Генотипическое разнообразие НCV исследовано на основании анализа 7801 ПЦР-позитивных пробы крови больных, проживающих в Иркутской области, и 2570 пациентов из Монголии.

Анализ изменений в структуре генотипов НCV за период 2001–2014 гг. проводили путём сравнения собственных результатов исследования (2011–2014 гг.) и данных за 2001–2004 гг. Л. С. Орловой (2008) по Иркутской области и О. Baatarkhuu et al. (2008) по Монголии.

Характеристика пациентов

Всего было обследовано 487 больных ВГС, из них мужчин – 202 (41,5 %); женщин – 285 (58,5 %). По характеру течения у 54 больных наблюдался ОГС, у 433 – ХГС. Средний возраст составил 42,1 года, средний индекс массы тела – 26,4. Европейская раса была представлена жителями Иркутской области евро-

пейской внешности и с отсутствием в семейном анамнезе смешанных браков. Монголоидная раса была представлена монголами, проживающими в г. Улан-Баторе и в 12 аймаках Монголии. Методика определения рас основывалась на данных анкетного опроса и определении фенотипических черт индивидуума по В. В. Гинзбургу (1963). Среди всех обследуемых 51,7 % принадлежали к монголоидам, 48,3 % – к европеоидам.

В исследование не включались больные с наличием клинически выраженного ЦП, ГЦК, пациенты, имеющие сочетанную патологию печени другой этиологии (вирусный гепатит В и ВИЧ-инфекция, болезнь Вильсона – Коновалова, аутоиммунный гепатит, наследственный гемохроматоз, алкогольная болезнь печени, токсический гепатит), а также больные, находящиеся на противовирусной терапии или получавшие таковую в прошлом. В связи с тем, что ВГС у представителей монголоидной расы был вызван исключительно HCV-1, группу сравнения составили европеоиды, инфицированные аналогичным генотипом.

Методы исследований

Лабораторное обследование больных включало общеклинические, биохимические, серологические, молекулярно-генетические исследования.

Определение РНК HCV в сыворотке крови осуществляли качественным и количественным методом. Исследования проводили методом ПЦР на амплификаторе в режиме реального времени с использованием тест-систем «АмплиСенс-HCV» производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» (Москва). Генотипирование вируса методом ПЦР осуществляли с использованием набора «АмплиСенс-HCV-генотип» производства ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» (Москва).

Для изучения частоты СК были обследованы 124 пациента европеоидной расы и 71 – монголоидной расы. Из них ОГС был документирован в анамнезе у 29 (23,4 %) европеоидов и у 25 (35,2 %) монголоидов. Кроме больных ОГС, были обследованы 95 пациентов европеоидной расы и 46 – монголоидной расы, которые обратились за консультативной медицинской помощью в связи со случайным обнаружением в крови анти-HCV. Наблюдаемые лица не получали противовирусную терапию в связи с субклиническим течением острого периода и отсутствием медицинского наблюдения. Такие пациенты находились на диспансерном наблюдении в течение не менее 2 лет, и при повторных отрицательных результатах определения РНК HCV у них констатировали спонтанное выздоровление. В работе использовали параметры клинико-лабораторного под-

тверждения СК, регламентированные санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С» (приложение).

Уровень ИФН- λ 1 в сыворотке крови определяли с использованием тест-систем ИФА ELISA Ready-SET-Go IL-29 (NatuNec, Frankfurt, Germany). Процедуру ИФА выполняли в соответствии с инструкцией к набору.

Популяционно-генетическое определение ОНП гена *IFNL3* проводилось у 1520 человек (доноры крови и практически здоровые лица), из которых 720 – монголоиды и 800 – европеоиды. ДНП гена *IFNL4* был определён у 357 здоровых лиц европеоидной расы и у 187 здоровых лиц монголоидной расы. Среди больных ХГС генетическое определение ОНП гена *IFNL3* осуществлялось у 669 человек, из которых 567 составили европеоиды и 102 – монголоиды. Анализ на ДНП гена *IFNL4* был выполнен у 238 больных ХГС европеоидной расы и у 102 – монголоидной. Исследуемые группы в обеих расах были сопоставимы по полу и возрасту.

Биологический материал для исследования забирали после подписания обследуемым информированного согласия.

Молекулярно-генетические исследования включали определение ОНП rs12979860 и rs8099917 в гене *IFNL3* и ДНП rs368234815 гена *IFNL4* с использованием термоциклирующей системы для проведения ПЦР в режиме реального времени Rotor-Gene Q (Qiagen Hilden, Germany).

Проведение амплификации определённых участков генов осуществляли с помощью соответствующих праймеров. Определение генотипов *IFNL3* осуществляли с помощью набора «АмплиСенсГеносрин-IL28В-FL» производства ГБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» (РФ). Для определения генотипов *IFNL4* использовали праймеры, синтезированные в НПФ «Синтол», в соответствии с опубликованными нуклеотидными последовательностями ss469415590 (rs368234815) *IFNL4* – F: 5'-cct-gct-gca-gaa-gca-gag-at; R-5'-gct-cca-gcg-agc-ggt-agt-g [Prokunina-Olsson L. et al., 2013; O'Brien T. R. et al., 2014]. Для повышения эффективности амплификации использовалась техника «горячего старта» с использованием полимеразы TaqF (Интерлабсервис). ПЦР проводили в режиме: денатурация пробы при температуре 95 °С в течение 15 мин, 45 циклов (95 °С – 15 с, 60 °С – 30 с).

Методы статистической обработки материала

Статистическую обработку первичных материалов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических критериев статистики с использованием программы STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). В

случаях ограниченного количества данных (менее 30) применялись непараметрические методы (критерий Манна – Уитни (U) и хи-квадрат (χ^2)). Статистический анализ включал в себя сравнение двух выборок, оценку многолетнего движения заболеваемости и корреляционный анализ. Сильную степень корреляции определяли как $r^2 > 0,8$. При анализе результатов генетических исследований проводили сравнение показателей встречаемости аллелей генов и их комбинаций в виде генотипов. Распределение генотипов по каждому локусу проверяли на соответствие закону Харди – Вайнберга [Вейр Б., 1995] Значимость различий изучаемых показателей в группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и точного метода Фишера для четырехпольных таблиц. Расчёт отношения шансов (Odds Ratio, OR) проводили при уровне доверительного интервала 95 % (Confidence Interval, 95% CI). Расчёт величины OR при нулевом (0) значении показателя осуществляли по методу Вульфа – Холдейна [Певницкий Л. А., 1988]. Уровень статистической значимости был принят при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Территория Иркутской области и Монголии характеризуются большой площадью, низкой плотностью населения и близкими климатогеографическими показателями, однако существенно отличаются по этническому составу. В Монголии представители монголоидов составляют достаточно однородную популяцию (96,0 %) На территории сравнения преобладают европеоиды (96,3 %).

Анализ распространённости ВГС по данным серологических исследований выявил существенные различия в течение эпидемического процесса на смежных территориях РФ и Монголии, а именно: по нашим данным частота выявления анти-НСV у жителей Монголии оказалась более чем в 3 раза выше, по сравнению с Иркутской областью (6,6 % и 2,0 % соответственно; $p < 0,001$) (рисунок 1).

Высокая частота выявления анти-НСV у жителей Монголии позволяет отнести эту страну к регионам с высокими показателями заболеваемости, наряду с некоторыми другими странами Азии. По данным настоящей работы, в Монголии наибольший процент серопозитивных лиц приходился на старшие возрастные группы с последовательным увеличением этого показателя от 5,5 % в возрастной группе 18–29 лет до 22,5 % – в группе старше 50 лет. В Иркутской области наибольшее количество анти-НСV позитивных лиц выявлено в возрастной категории 30–39 лет (3,3 %). К этому следует добавить, что в обеих по-

пуляциях среди анти-HCV позитивных лиц преобладали мужчины, которые инфицированы в 2,2–2,5 раза чаще, чем женщины.

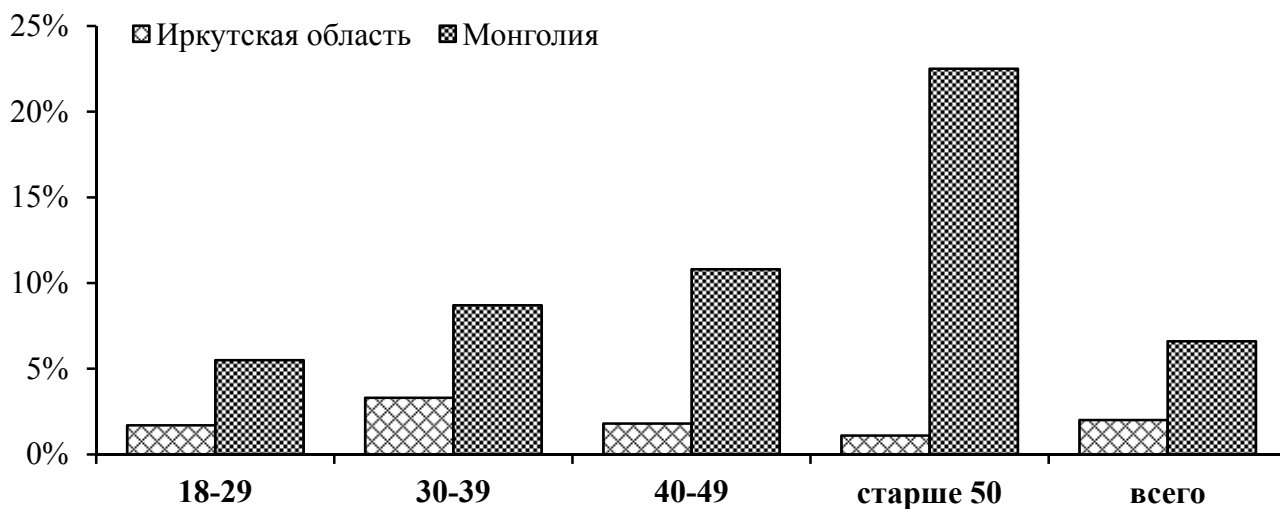


Рисунок 1 – Частота выявления анти-HCV в различных возрастных группах у жителей Иркутской области и Монголии.

Для выяснения причин высокого распространения ВГС в Монголии методом анкетирования были изучены основные факторы риска передачи инфекции. Сравнительный анализ показал, что основную группу риска в Монголии представляют лица, имеющие в анамнезе операции и медицинские манипуляции (52,3 %), в Иркутской области их доля составила 33,3 % ($p < 0,001$). В отличие от этого, доля лиц, потребляющих инъекционные наркотики, в Монголии чрезвычайно мала (0,5 %), в отличие от Иркутской области (11,0 %). В настоящее время Монголия не относится к регионам с выраженными социальными и экономическими факторами вовлечения в наркопотребление. Так, первые случаи задержания наркокурьеров на границе датированы 2008–2009 гг. [Кручкин Ю. Н., 2011].

Настоящим исследованием показано, что одной из характерных черт эпидемиологии ВГС в Монголии является абсолютное доминирование HCV-1 (90,3 %), который значительно превышает соответствующий показатель в Иркутской области (53,3 %). Удельный вес других генотипов на сравниваемых территориях был существенно меньше. В Монголии на HCV-2 и HCV-3 приходилось 8,5 %, в Иркутской области – 41,6 % ($p < 0,001$). Выявленное нами распределение генотипов HCV, циркулирующих на территории Иркутской области, совпадают с данными по другим территориям РФ [Кудрявцева Е. Н. и др., 2009; Нечаев В. В. и др., 2013]. Согласно данным литературы, HCV-1 чаще встречается у лиц старшего возраста и связан преимущественно с переливанием крови или с другими медицинскими вмешательствами, а HCV-2 и

НСV-3 в большей степени распространены среди ПИН молодого возраста [Мукомолов С. Л. и др., 2014].

Нами было проведено сравнение структуры циркулирующих генотипов на территории Иркутской области и Монголии за 10 лет. На территории Иркутской области, как и прежде, основным является НCV-1, доля которого, тем не менее, снизилась с 62,7 до 53,3 % ($p < 0,001$) с одновременным значимым увеличением в изучаемой популяции циркуляции НCV-3 ($p < 0,001$).

Такая же тенденция наблюдается и в Монголии, однако если в 2001–2004 гг. случаев заболевания, вызванного НCV-3, не было выявлено, то в настоящее время они встречаются у 5,8 % больных ХГС. Очевидно, одной из причин появления среди населения Монголии НCV-3 является начавшееся распространение наркомании как социально-негативного явления, а также усиливающиеся миграционные процессы, в том числе между Монголией и приграничными территориями РФ. Одним из доказательств выдвинутого положения явилось проведённое в рамках настоящей работы обследование 66 больных ХГС из числа лиц монгольской национальности, пребывающих на территории Иркутской области с целью обучения или трудовой деятельности сроком от 1 года до нескольких лет. Обследование этой группы больных ХГС установило, что структура генотипов у них существенно отличается от таковой у коренных жителей Монголии. Доля НCV-1 уменьшилась с 90,3 % до 74,3 % ($p < 0,001$), а доля НCV-3, наоборот, увеличилась с 5,8 % до 22,7 % ($p < 0,001$), что приближает эту группу мигрантов по рассматриваемому показателю к населению региона временного проживания. Кроме России, занос на территорию Монголии НCV-3 мог также происходить и с территории Китая, где его доля достигает 16 % [Yu J. et al., 2011], при этом в течение последних 25 лет на границе этих стран действует безвизовый режим.

Одним из наиболее негативных исходов ВГС является ГЦК. С учётом внедрения массовой вакцинации против вируса гепатита В на первый план выходит ГЦК, обусловленная НCV [Ивашкин В. Т. и др., 2009; Morgan R. L. et al., 2013; Yuen M. F. et al., 2009]. Многолетняя динамика заболеваемости на обеих территориях носила достаточно близкий характер, но с более неблагоприятными тенденциями на территории Монголии. Как видно на графике, показатели заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой более чем в 10 раз были выше среди монголов, по сравнению с жителями Иркутской области (среднее значение – 57,5 и 5,3 $^0/_{0000}$ соответственно; $p < 0,001$) (рисунок 2).

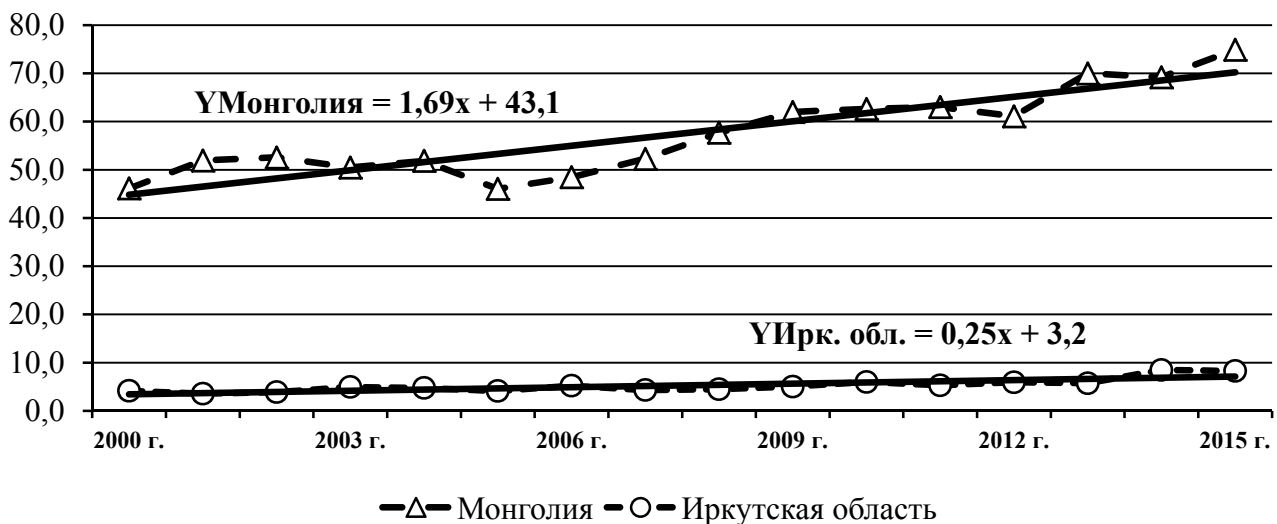


Рисунок 2 – Динамика многолетней заболеваемости ГЦК (на 100 000 населения) на территории Иркутской области и Монголии.

Выявленные отличия в заболеваемости могут быть связаны с наличием в Монголии дополнительных факторов риска. К ним следует отнести широкое распространение вирусных гепатитов В и D, ко-инфекцию гепатита В и С, злоупотребление алкоголем, курение, ожирение, сахарный диабет [Крель П. Е., 2007; Ивашкин В. Т. и др., 2009].

Таким образом, в настоящих исследованиях были выявлены выраженные различия в проявлениях эпидемического процесса ВГС на сопредельных территориях азиатской части России и Монголии. Между сравниваемыми странами выявлены различные фенотипические факторы риска, связанные с социально-экономическими условиями проживания коренного населения. Необходимо также учитывать генетические особенности, присущие для человеческих рас, в частности значение нуклеотидных полиморфизмов (НП) генов, отвечающих за реакции иммунного реагирования организма на вирусную инфекцию.

Несмотря на широкую распространённость ХГС в Монголии, СК HCV среди монголоидов происходит в 1,6 раза чаще, чем у европеоидов (43,7 % и 28,2 % соответственно; $p < 0,05$). Это объясняется различной частотой встречаемости НП генов интерферона III типа в изучаемых популяциях. Благоприятные генотипы *IFNL3/IFNL4* встречались в 1,2–1,9 раза чаще среди здорового населения Монголии, чем среди населения Иркутской области (рисунок 3).

В результате проведённых исследований установлено, что НП *IFNL3* и *IFNL4*, ассоциированные с СК, чаще встречаются у здоровых лиц, чем у больных ХГС, у представителей как европеоидной, так и монголоидной рас.

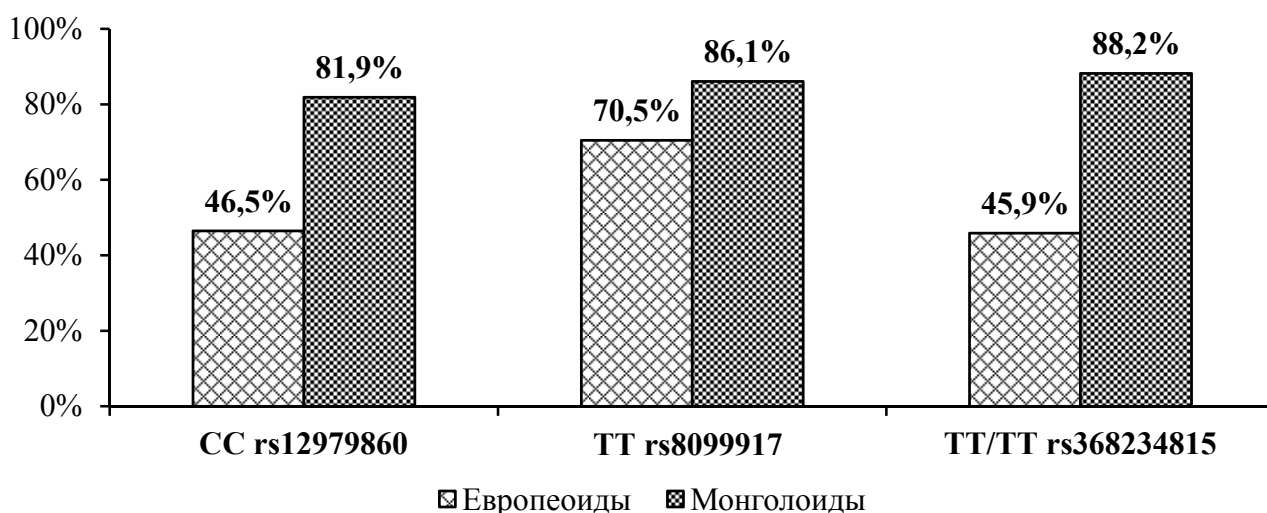


Рисунок 3 – Распространение благоприятных генотипов *IFNL3/IFNL4* у здоровых лиц европеоидной и монголоидной рас.

По нашим данным, рассчитанная по отношению шансов вероятность спонтанного клиренса почти в 2 раза выше у монголоидов, по сравнению с европеоидами (OR = 1,97; 95% CI = 1,07–3,63; $p = 0,028$). Определение наиболее эффективных генетических маркеров, позволяющих прогнозировать СК, показало, что они отличаются у представителей европеоидной и монголоидной рас. У европеоидов было выявлено два генотипа CC rs12979860 *IFNL3* и TT/TT rs368234815 *IFNL4*, при которых частота СК существенно отличалась от категории лиц, не имеющих данных генотипов (таблица 1).

Таблица 1 – Вероятность спонтанного клиренса у носителей благоприятных генотипов *IFNL3* и *IFNL4*

Генотип	Европеоиды ($n = 124$)		Монголоиды ($n = 71$)	
	OR	p	OR	p
CC rs12979860 <i>IFNL3</i>	2,38	0,025	1,39	0,56
TT rs8099917 <i>IFNL3</i>	1,87	0,13	4,22	0,05
TT/TT rs368234815 <i>IFNL4</i>	2,38	0,025	1,51	0,5

В отношении популяции монголоидов было установлено, что частота СК зависела только от генотипа TT ОНП rs8099917 *IFNL3* с уровнем OR = 4,2. Аналогичное изучение шансов СК, проведённое в Японии, также показало, что для жителей этой страны НП локуса rs8099917 *IFNL3* обладает наибольшей предсказательной силой, но мало информативен для европеоидов [Hashimoto Y. et al., 2011].

В связи с различным распространением ассоциированных со СК полиморфизмов генов *IFNL3/IFNL4* среди населения Иркутской области и Монголии,

нами был проведён анализ клинической картины и лабораторных показателей у больных ОГС и ХГС, представителей обеих рас. Установлено, что клиническая симптоматика ОГС не имела расовых отличий, за исключением активности печёночных трансаминаз при выписке, что связано с существенно большей длительностью пребывания в стационаре больных в Монголии. Клиника ХГС отличалась большей длительностью заболевания и более продвинутой стадией фиброза печени у монголов. Выявленные различия в показателях липидного обмена, по нашему мнению, отражают особенности национального питания.

Как было показано выше, благоприятные для СК генотипы чаще встречаются в популяции монголоидов, чем у европеоидов. Механизм, объясняющий влияние нуклеотидных полиморфизмов на СК вируса, пока неизвестен. Возможно, НП в районе генов, кодирующих синтез ИФН- λ влияют на количество вырабатываемого ИФН или его функцию. Установлено, что дендритные клетки продуцируют больше ИФН- λ у больных с благоприятными генотипами *IFNL3* [Asahina Y. et al., 2012; Yoshio S. et al., 2013].

Приведённые материалы послужили основанием для исследования уровня сывороточного ИФН- λ у 54 больных ОГС европеоидной и монголоидной расы с учётом полиморфизма генов *IFN* и исходом заболевания. Установлено, что динамика выработки ИФН- λ 1 у больных ОГС в острый период происходит однотипно и не имеет расовых отличий. Также не выявлено зависимости между продукцией ИФН- λ 1 и носительством у больных благоприятных НП генов *IFNL3* и *IFNL4*, ассоциированных с высокой частотой СК HCV. Однако у больных с исходом в спонтанное выздоровление в период реконвалесценции наблюдался рост уровня ИФН- λ 1 ($156,4 \pm 23,5$ пг/мг у европеоидов; $149,9 \pm 21,9$ пг/мг у монголоидов), а при исходе в хроническое течение, наоборот, выявлено существенное угнетение его синтеза ($70,7 \pm 8,9$ пг/мг у европеоидов; $66,1 \pm 8,4$ пг/мг у монголоидов). Снижение содержания уровня λ -ИФН у больных ХГС является отражением блокады вирусом его синтеза на уровне взаимодействия с мембранными или внутриклеточными паттерн-распознающими рецепторами, среди которых наибольшее значение имеют Толл-подобные структуры [Симбирцев А. С., 2013; Jimenez-Souse M. A. et al., 2015]. Кроме этого, неструктурные антигены NS3/4A вируса посредством активации внутриклеточной протеинфосфатазы A2 ингибируют фосфорилирование молекул активаторов транскрипции STAT, что вызывает блокаду синтеза противовирусных белков: PKR, 2',5'-OAS, Mx и других [Тихонова Н. Ю., 2012; Muchmore B. et al., 2013; Schweitzer C. J. et al., 2013].

ВЫВОДЫ

1. Эпидемиологические проявления вирусного гепатита С в Монголии, в отличие от сопредельных территорий России (Иркутская область), характеризуются более высоким уровнем распространённости заболевания, преобладанием доли серопозитивных лиц в возрастной категории старше 50 лет и абсолютным доминированием 1-го генотипа вируса. Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой в Монголии в 10 раз выше, чем среди населения Иркутской области (среднее значение 57,5 ‰ и 5,3 ‰ соответственно).

2. За период с 2001 по 2014 гг. на территории Иркутской области и Монголии произошли изменения в структуре циркулирующих генотипов вируса гепатита С, проявляющиеся в выраженном снижении доли 1-го генотипа, с одновременным увеличением доли 3-го генотипа. Появление 3-го генотипа вируса в Монголии очевидно обусловлено завозом вируса со смежных территорий России и Китая.

3. В популяции практически здоровых людей представителей монголоидной расы установлена значительно более высокая, чем у европеоидов частота встречаемости СС-генотипа rs12979860, ТТ-генотипа rs8099917 гена *IFNL3* и ТТ/ТТ-генотипа rs368234815 гена *IFNL4*, которые относятся к числу благоприятных в плане прогноза спонтанной элиминации вируса. У здоровых лиц европеоидной расы, проживающих на территории Иркутской области, значимо чаще, чем у больных хроническим гепатитом С встречаются в генотипах С-аллель rs12979860 *IFNL3*, Т-аллель rs8099917 гена *IFNL3* и ТТ-аллель rs368234815 гена *IFNL4* и, соответственно, гомозиготные генотипы, образованные вышеуказанными аллелями. В популяции монголоидов, проживающих на территории Монголии, установлена более частая встречаемость среди здорового населения ТТ-генотипа rs8099917 гена *IFNL3*, чем среди больных хроническим гепатитом С.

4. Спонтанный клиренс вируса после клинически выраженного или латентно перенесённого острого гепатита С в 1,6 раза чаще встречается у представителей монголоидной расы, чем у европеоидов, что генетически детерминировано высоким уровнем распространённости в популяции монголов благоприятных полиморфизмов генов интерферонов III типа. Генетические маркеры, позволяющие прогнозировать спонтанный клиренс, отличаются у представителей европеоидной и монголоидной рас. У европеоидов наибольшей предсказательной силой обладает СС-генотип rs12979860 гена *IFNL3* и ТТ/ТТ-генотип rs368234815 гена *IFNL4*, а у монголоидов – ТТ-генотип rs8099917 гена *IFNL3*.

5. Клинико-лабораторные проявления острого гепатита С и частота встречаемости отдельных симптомов не имеют существенных отличий у представителей европеоидной и монголоидной рас. У больных ХГС монголоидной расы, в сравнении с европеоидами, выявлена большая вероятная длительность заболевания и более выраженный фиброз печени.

6. Уровень ИФН- λ 1 в крови больных острым гепатитом С в период разгара заболевания не зависит от расовой принадлежности заболевшего человека и нуклеотидных полиморфизмов генов *IFNL3/IFNL4*, ассоциированных со спонтанным клиренсом вируса. При формировании хронического течения гепатита С наблюдается снижение уровня ИФН- λ 1 в крови, что, вероятно, обусловлено ингибированием синтеза противовирусных цитокинов и интерферонов белками вируса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении эпидемиологического анализа распространённости вирусного гепатита С путём скрининга населения или групп риска на наличие анти-НСV необходимо учитывать возможность спонтанного клиренса вируса. Для объективной оценки распространённости заболевания предпочтительно использовать методы молекулярной детекции вируса (ПЦР), что будет отражать состояние реальной инфицированности.

2. С целью повышения информативности эпидемиологического надзора за вирусным гепатитом С необходимо осуществлять серологический или молекулярно-генетический (ПЦР) мониторинг заболеваемости и анализ структуры циркулирующих генотипов вируса не реже одного раза в 5 лет.

3. С целью оценки вероятности спонтанного клиренса у индивидуумов европеоидной и монголоидной рас необходимо использовать различные диагностические маркеры. У европеоидов следует определять нуклеотидный полиморфизм rs12979860 гена *IFNL3* и rs368234815 гена *IFNL4*, а у монголоидов –rs8099917 гена *IFNL3*.

4. Высокий уровень заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой в Монголии диктует необходимость широкого скрининга населения на выявление маркеров вирусных гепатитов В и С, а также использование лабораторных и инструментальных методов ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы у больных хроническими гепатитами.

5. Снижение уровня ИФН-λ1 в крови больных острым гепатитом С в динамике позволяет прогнозировать переход заболевания в хроническую форму и обеспечить своевременное назначение противовирусной терапии. Количественный анализ рекомендовано проводить в первые дни госпитализации больного и на 8–12 неделе диспансерного наблюдения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение иммунологических механизмов, обеспечивающих спонтанный клиренс вируса у носителей благоприятных полиморфизмов генов интерферона III типа.

2. Комплексное исследование генов интерферона, полиморфизмов генов цитокинов из других семейств и паттерн-распознающих рецепторов с формированием генетического портрета индивидуума с высокой степенью устойчивости или предрасположенности к заболеванию вирусным гепатитом С.

3. Количественная оценка вероятности развития гепатоцеллюлярной карциномы и скорости развития фиброза печени у больных хроническим вирусным гепатитом С с учётом профиля аллелей, генотипов и гаплотипов полиморфных генов интерферона-λ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аитов К. А., Малов С. И., Бурданова Т. М., Орлова Л. С. ВИЧ-инфекция в сочетании с ХВГ С // Журнал инфекционной патологии. – 2011. – Т. 18, № 3-4. – С. 62.

2. Ергина М. Н., Аитов К. А., Чашин А. Ю., Малов С. И. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика хронического вирусного гепатита С в Иркутской области // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – № 1. – С. 27–29.

3. Малов С. И., Малов И. В., Дагвадорж Я., Батарху О., Орлова Л. С., Заматкина Л. Ф., Аитов К. А., Савилов Е. Д., Прокопьева Т. Д., Ушаков И. В., Медведева Т. В. Эпидемиология хронической HCV-инфекции в Прибайкалье и Монголии // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 107–110.

4. Malov S. I., Malov I. V., Dagvadorg Y., Batarhu O., Orlova L. S., Zamatkina L. F., Aitov K. A., Savilov E. D., Prokoph'eva T. D., Ushakov I. V., Medvedeva T. V. Epidemiology of chronic HCV-infection in Baikal region and Mongolia // Hepatology International. – 2013. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. 327.

5. Аитов К. А., Ергина М. Н., Малов С. И., Макарова С. В. Эпидемиология и клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С в Иркутской области // Матер. V ежегодного Всерос. конгр. по инфекционным болезням (25–27 марта 2013 г., Москва). – 2013. – Т. 11. – С. 14–15.

6. Малов С. И., Малов И. В., Дагвадорж Я., Батарху О., Орлова Л. С., Заматкина Л. Ф., Аитов К. А., Савилов Е. Д., Ушаков И. В., Медведева Т. В. Хронический гепатит С, эволюция генотипов вируса и гепатоцеллюлярна карцинома в Прибайкалье и Монголии // Матер. V ежегодного Всерос. конгр. по инфекционным болезням (25–27 марта 2013 г., Москва). – 2013. – Т. 11. – С. 246–247.
7. Малов С. И., Малов И. В., Нямдава П., Суханова Е. В., Заматкина Л. Ф. Полиморфизм единичного нуклеотида rs12979860 гена интерлейкина-28В в популяции жителей Прибайкалья и Монголии // Матер. межрегион. науч.-практ. конф., приуроченной к 110-летию ГБУЗ «СКИБ» Министерства здравоохранения Краснодарского края и предстоящим XXII Олимпийским зимним играм и XI Паралимпийским зимним играм 2014 г. в г. Сочи (10–11 октября 2013 г.). – 2013. – С. 67.
8. Аитов К. А., Ергина М. Н., Малов С. И., Макарова С. В. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика хронического вирусного гепатита С в Иркутской области // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2014. – Т. 1, № 3. – С. 30–33.
9. Аитов К. А., Малов С. И., Давахуу Б., Макарова С. В. Клинико-лабораторные и патоморфологические аспекты хронического вирусного гепатита С в зависимости от генотипического разнообразия вируса // Проблемы биологии и медицины. – 2014. – № 3. – С. 85–86.
10. Аитов К. А., Малов С. И., Макарова С. В. Клинико-лабораторные и патоморфологические аспекты хронического вирусного гепатита С в зависимости от генотипического разнообразия вируса // Проблемы биологии и медицины (Узбекистан). – 2014. – № 3 (79). – С. 85.
11. Малов С. И. Что на роду написано // Наука Приангарья. Идеи. Инновации. Инвестиции. – 2014. – С. 30–31.
12. Малов С. И., Бадрах Д., Малов И. В., Аитов К. А., Мирошниченко И. А. Эволюция генотипов HCV-инфекции, циркулирующих в Монголии и Прибайкалье // Актуальные вопросы инфекционных болезней: современные подходы к диагностике и лечению : сб. науч. тр. 19-й Рос. науч.-практ. конф. (31 ноября 2014 г., Махачкала). – 2014. – С. 14–18.
13. Малов С. И., Бадрах Д., Малов И. В., Нямдава П., Орлова Л. С., Савилов Е. Д., Суханова Е. В. Расовые особенности хронического вирусного гепатита С у монголоидов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2014. – Т. XXIV, № 1, Прил. № 43. – С. 27.
14. Малов С. И., Дулгуун Б., Орлова Л. С., Малов И. В., Савилов Е. Д., Нямдава П. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита С в Прибайкалье // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 11–17.
15. Малов С. И., Ергина М. Н., Аитов К. А., Макарова С. В. Клиника хронического вирусного гепатита С в зависимости от генотипа возбудителя // Матер. V Всерос. науч.-практ. конф. «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (30–31 октября 2014 г., Рязань). – 2014. – С. 105–106.
16. Малов С. И., Заматкина Л. Ф., Дулгуун Б. Эпидемиология HCV-инфекции на Азиатском континенте: мета-анализ // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 79–86.
17. Малов С. И., Орлова Л. С., Аитов К. А., Малов И. В., Заматкина Л. Ф., Савилов Е. Д., Бадрах Д., Нямдава П. Сравнительная эффективность противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С европеоидной и монголоидной рас, с учётом популяционного полиморфизма гена интерлейкина 28-В // Сб. матер. VI ежегодного Всерос. конгр. по инфекционным болезням. Москва (24–26 марта 2014 г.). – 2014. – С. 184.

18. Малов С. И., Орлова Л. С., Зарубин М. В., Савилов Е. Д., Малов И. В. Сравнительная эпидемиология вирусного гепатита С в странах Азии // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2014. – № 24. – С. 87–90.
19. Аитов К. А., Малов С. И. К характеристике хронического вирусного гепатита С // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 14.
20. Аитов К. А., Малов С. И. Характеристика генотипического разнообразия хронического вирусного гепатита С в Прибайкалье // Матер. II съезда инфекционистов Узбекистана (4–6 ноября 2015 г.). – 2015. – С. 13.
21. Аитов К. А., Малов С. И. Характеристика хронического вирусного гепатита С в Приангарье и Монголии // Матер. VII Всерос. конгр. инфекционистов с международным участием (30 марта – 1 апреля 2015 г., Москва). – 2015. – С. 10.
22. Аитов К. А., Малов С. И., Орлова Л. С. Некоторые аспекты ВИЧ-инфекции в сочетании с хроническим гепатитом С // Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока» (16–18 октября 2015 г., Иркутск). – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 11.
23. Джиоев Ю. П., Зелинская Н. Е., Парамонов А. И., Степаненко Л. А., Малов С. И., Колбасеева О. В., Шмидт Н. В., Злобин В. И. Биоинформационная детекция сайтов рекомбинации в геномных структурах штаммов генотипа 2 вируса гепатита С // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 2. – С. 98–102.
24. Зелинская Н. Е., Джиоев Ю. П., Парамонов А. И., Букин Ю. С., Степаненко Л. А., Малов С. И., Колбасеева О. В., Злобин В. И. Профили сайтов рекомбинации в геномных структурах генотипа 2 вируса гепатита С, выявленных методами биоинформатики // Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока» (16–18 октября 2015 г., Иркутск). – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 37.
25. Малов С. И. Полиморфизм генов цитокинов и его клиническое значение при вирусных гепатитах // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 5. – С. 10–15.
26. Малов С. И. Полиморфизм генов интерферонов и его клиническое значение при вирусных гепатитах // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 6. – С. 41–47.
27. Малов С. И., Дулгуун Б., Малов И. В., Степаненко Л. А., Мирошниченко И. А., Нямдава П. Клинические особенности и эффективность противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 1. – С. 27–32.
28. Малов С. И., Малов И. В., Савилов Е. Д., Гантулга Д., Мирошниченко И. А., Степаненко Л. А., Огарков О. Б., Эрденебаяр Н., Орлова Л. С., Бира Н., Ушаков И. В. Эпидемиологические различия гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас с учётом популяционного полиморфизма генов интерферона // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 14, № 3 (82). – С. 31–36.
29. Малов С. И., Малов И. В., Савилов Е. Д., Гантулга Д., Степаненко Л. А., Огарков О. Б., Эрденебаяр Н., Орлова Л. С., Бира Н., Хабудаев В. А. Молекулярно-эпидемиологические различия хронического вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас // Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока» (16–18 октября 2015 г., Иркутск). – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 53.
30. Зелинская Н. Е., Джиоев Ю. П., Парамонов А. И., Степаненко Л. А., Малов С. И., Колбасеева О. В., Злобин В. И., Малов И. В. Структура сайтов рекомбинации в геномных последовательностях штаммов генотипа 6 вируса гепатита С, выявленные методами биоинформатики // Матер. IV конгр. Евро-Азиатского общества по инфекцион-

ным болезням (18–20 мая 2016 г., Санкт-Петербург). Журнал инфектологии. Приложение. – 2016. – Т. 8, № 8. – С. 47.

31. Малов С. И., Малов И. В., Колбасеева О. В., Степаненко Л. А., Батрах Д., Хабудаев В. А., Ющук Н. Д. Динамика синтеза интерферона-лямбда-1 у больных острым вирусным гепатитом С // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2016. – № 2 (15). – С. 78–83.

32. Малов И. В., Малов С. И., Савилов Е. Д., Гантулга Д., Степаненко Л. А., Огарков О. Б., Нямхуу Д., Аитов К. А., Нямдава П., Колесников С. И. Популяционный полиморфизм ассоциированных со спонтанным клиренсом вируса гепатита С генов интерферона 3-го типа IFNL3 и IFNL4 у представителей европеоидной и монголоидной расы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 3. – С. 382–385.

33. Савилов Е. Д., Малов С. И., Малов И. В., Гантулга Д., Мирошниченко И. А., Эрдэнэбаяр Н., Орлова Л. С., Нямдава П., Дулгуун Б. Эпидемиологические проявления вирусного гепатита С у представителей европеоидной и монголоидной рас // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 1. – С. 9–16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

Анти-HCV	– антитела к вирусу гепатита С
ВГС	– вирусный гепатит С
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ГЦК	– гепатоцеллюлярная карцинома
ДНП	– динуклеотидный полиморфизм
ИФН	– интерферон
ИФН-λ	– интерферон лямбда
НП	– нуклеотидный полиморфизм
ОГС	– острый вирусный гепатит С
ОНП	– одонуклеотидный полиморфизм
ПИН	– потребители инъекционных наркотиков
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СК	– спонтанный клиренс
ХГС	– хронический вирусный гепатит С
ЦП	– цирроз печени
HCV	– вирус гепатита С
HCV-1	– первый генотип вируса гепатита С
HCV-2	– второй генотип вируса гепатита С
HCV-3	– третий генотип вируса гепатита С
IFNL	– гены семейства интерферона-лямбда
IFNL3	– ген интерферона-лямбда3
IFNL4	– ген интерферона-лямбда4
OR	– отношение шансов (odds ratio)

Бумага офсетная. Формат 60×84¹/₁₆.
Гарнитура Таймс. Усл. печ. л. 1,0
Тираж 100 экз. Заказ № 054-16.

РИО ИНЦХТ.

(г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (3952) 29-03-37.
E-mail: arleon58@gmail.com)