

Частота выявления серологических маркеров вирусных гепатитов В и D среди условно здорового населения республики Тыва

Т. В. Кожанова^{1,3}, Л. Ю. Ильченко¹, В. В. Клушкина¹, М. А. Лопатухина¹,
Е. П. Амон¹, А. А. Сарыглар², О. В. Исаева¹, К. К. Кюрегян¹, М. И. Михайлов¹

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова» РАМН, Москва¹,
ГБУЗ «Инфекционная больница», Кызыл, Республика Тыва²,
НПЦ медпомощи детям с пороками развития черепно-лицевой области
и врожденными заболеваниями нервной системы ДЗ, Москва³

Цель работы: оценить распространенность маркеров, генетическое разнообразие, факторы риска инфицирования вирусами HBV и HDV во всех возрастных группах детского и взрослого условно здорового населения Республики Тыва. Исследованы образцы сывороток крови, полученные от условно здорового населения Республики Тыва (N = 1086), от новорожденных до лиц старше 60 лет. Маркеры инфицирования HBV и HDV определяли методом ИФА и ПЦР. HBsAg был определен в 7,7% (84/1086), anti-HBc — в 47,8% (519/1086) и HBeAg — в 0,3% (3/1086) случаях. Частота выявления anti-HDV среди HBsAg-положительных лиц из группы условно здорового населения составила 32,1% (27/84). HBV DNA была определена в 2,9% (31/1086) случаев; HDV RNA была обнаружена у 32,1% (14/84) HBsAg-положительных лиц. Среди детей до 9 лет частота выявления HBsAg составила 1,3%, в этой возрастной группе не было выявлено ни одного образца сыворотки крови с наличием anti-HDV. Полученные нами данные свидетельствуют о высоком уровне инфицирования HBV и HDV условно здорового населения Республики Тыва, что указывает на необходимость расширения скрининговых программ в данном регионе для усовершенствования диагностики вирусных гепатитов и надзора за этими инфекциями. Резкое снижение распространенности данных инфекций среди детей до 9 лет в обследованном эндемичном регионе является свидетельством эффективной защиты от HBV и HDV с помощью вакцинации против гепатита В.

Ключевые слова: вирус гепатита В, вирус гепатита D, диагностика, профилактика

Prevalence of Markers of Viral Hepatitis B and D from Healthy Population in Republic Tyva

T. V. Kozhanova^{1,3}, L. Yu. Ilchenko¹, V. V. Klushkina¹, M. A. Lopatukhina¹, E. P. Amon¹,
A. A. Saryglar², O. V. Isaeva¹, K. K. Kyuregyan¹, M. I. Michailov¹

Chumakov's Institute poliomyelitis and viral encephalitis, department of viral hepatitis, Moscow¹,
SFHI «Infectious disease hospital», Republic Tyva, Kyzyl²,
Scientific and Practical Center of children medical care, Department of Health, Moscow³

Aim: to estimate prevalence of markers, genetic diversity, risk factors of HBV and HDV infections in all age groups among healthy population in Republic Tyva. Serum samples obtained from healthy population in Republic Tyva (N = 1086) were tested (aged from birth to older 60 years). The markers of HBV and HDV infections were determined by enzyme immunoassay and PCR. HBsAg was detected in 7,7% (84/1086), anti-HBc — in 47,8% (519/1086) and HBeAg — in 0,3% (3/1086) cases. Prevalence of HBsAg in children under 9 years was 1,3%, no positive results of anti-HDV were determined among children aged up to 9 year. Prevalence of anti-HDV among HBsAg-positive individuals of healthy population was 32,1% (27/84). HBV DNA was detected in 2,9% (31/1086) cases; HDV RNA — in 32,1% (14/84) HBsAg-positive individuals. The obtained data showed high prevalence of HBV and HDV infections among healthy population of Republic Tyva. Thus, it is necessary to extend screening program in this region to improve viral hepatitis surveillance and diagnostics. The sharp decline in the prevalence of these infections in children up to 9 years in the surveyed endemic region is an evidence of effective protection against HBV and HDV with vaccination against hepatitis B.

Keywords: hepatitis B virus, hepatitis delta virus, diagnostics, prophylaxis

Контактная информация: Кожанова Татьяна Викторовна — к. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова» РАМН; 142782, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, 27 км Киевского шоссе; 8 (495) 540-90-12, e-mail: vkozhanov@bk.ru (Kozhanova Tatyana Viktorovna — PhD, senior researcher, FSBI «Chumakov IPVE», department of viral hepatitis. 142782, Moscow, settlement Moskovskiy, community of the Institute of Poliomyelitis, 27 km Kievskoe shosse, tel. 8(495)540-90-12, e-mail: vkozhanov@bk.ru)

УДК 616.36-022:578.891

Вирусные гепатиты В и D по своей социально-экономической и медицинской значимости занимают одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека, характеризуются глобальным распространением и высокой степенью хронизации, сопряженной с развитием цирроза и первичного рака печени. В настоящее время наблюдаются изменения эпидемиологии гепатитов В и D, связанные с изменениями в структуре путей передачи этих инфекций, внедрением массовой вакцинации против гепатита В и, как следствие, уменьшением количества новых случаев заражения при сохранении в популяции наибольшего числа лиц с хронической инфекцией [1, 2]. Наиболее важной характеристикой эпидемического про-

цесса вирусных гепатитов является распространенность маркеров инфицирования вирусами в общей популяции, то есть среди условно здорового населения.

Республика Тыва (РТ) — регион РФ, в котором на протяжении последних лет сохраняются одни из самых высоких в РФ показателей заболеваемости вирусными гепатитами В (ГВ) и дельта (ГД). В то же время, в этом регионе на протяжении последних 10 лет действует программа вакцинации против ГВ всех новорожденных. В связи с высокой интенсивностью циркуляции вирусов ГВ (HBV) и ГД (HDV) в РТ значимым является проведение мониторинга гепатотропных инфекций среди детского и взрослого условно здорового населения.

Цель исследования: оценить распространенность маркеров, генетическое разнообразие и факторы риска инфицирования вирусами HBV и HDV во всех возрастных группах условно здорового населения Республики Тыва.

Материалы и методы исследования

Исследованы образцы сывороток крови, полученные от условно здорового населения РТ ($N = 1086$), от новорожденных до лиц старше 60 лет (0—9 лет, 10—14 лет, 15—19 лет, 20—29 лет, 30—39 лет, 40—49 лет, 50—59 лет и старше 60 лет); каждая группа включала около 100 человек. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,8 (35,5%, 386/1086 и 64,5%, 700/1086 соответственно). От всех пациентов было получено информированное согласие на проведение исследования. При сборе образцов сывороток крови от условно здорового населения каждым обследуемым заполнялась анкета, которая включала демографические данные (возраст, пол, место рождения), характеристику социального статуса (образование, род деятельности); место, условие проживания, источник водоснабжения; данные о наличии перенесенного острого ГВ (ОГВ), вакцинации против ГВ; сведения о факторах риска инфицирования HBV и HDV (хирургические вмешательства, переливание крови и ее компонентов, нанесение татуировок, пирсинг, стоматологическая помощь и др.).

Серологические маркеры инфицирования HBV и HDV (HBsAg, anti-HBc, HBeAg, anti-HDV) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем в соответствии с инструкцией производителя: «ДС-ИФА-HBsAg-0,01»; «ДС-ИФА-HBsAg-0,01-подтверждающая»; «ДС-ИФА-анти-HBc»; «ДС-ИФА-HBeAg»; «ДС-ИФА-анти-HDV» (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород).

Во всех образцах сывороток крови, положительных по anti-HBc, HBsAg и anti-HDV определяли ДНК HBV и РНК HDV в полимеразной цепной реакции (ПЦР). ДНК HBV определялась в двухступенчатой ПЦР с праймерами к консервативному участку перекрывающихся генов S и P, предложенными А. Vasuni и W. Sarman [3]; РНК HDV — в одностадийной ПЦР с праймерами к участку генома HDV RO, предложенных V. Ivaniushina с соавт. [4]. Генотипы HBV и HDV определяли на основании филогенетического анализа при сравнении с прототипными последовательностями известных генотипов, депонированными в базе данных GenBank.

Для определения нуклеотидной последовательности анализируемых фрагментов геномов HBV и HDV проводили прямое секвенирование с использованием набора GenomeLab Methods Development kit (Beckman Coulter) в автоматическом анализаторе CEQ 8800 (Beckman Coulter). Полученные хроматограммы были собраны в готовые последовательности при помощи программы Seqman 4,03 (Lasergene, Dnastar, USA). Филогенетический ана-

лиз последовательностей фрагментов геномов HBV и HDV выполнен с помощью программы Mega 5.0.

Анализ полученных результатов проводили с помощью стандартной программы EXCEL 2010 и программы статистической обработки данных STATISTICA. Обработка данных включала выявление достоверности различий средних значений показателей в сравниваемых группах с использованием критерия Фишера (различия оценивались как достоверные при вероятности $p < 0,001$).

Результаты и их обсуждение

С целью оценки факторов риска инфицирования HBV и HDV на первом этапе исследования нами был проведен анализ анкетных данных, полученных в процессе сбора образцов сывороток крови от населения РТ, показал, что у большей доли обследованных лиц местом жительства явились муниципальные районы (кужууны) — 63,4% (689/1086), а на долю городского населения (г. Кызыл) пришлось 36,6% (397/1086).

ОГВ в анамнезе зарегистрирован у 5,3% (58/1086) лиц. Наибольшее число случаев ОГВ в анамнезе наблюдалось у лиц 30—39 лет (10,7%; 11/103), 40—49 лет (13,4%; 15/112) и 50—59 лет (11,3%; 13/115) в сравнении с обследованными остальными возрастными группами (10—14, 15—19, 20—29 и старше 60 лет); $p < 0,001$. Отягощенный парентеральный анамнез имели 23,2% (252/1086) лиц. Среди факторов риска инфицирования HBV преобладали различные виды оперативных вмешательств и связанные с ними медицинские манипуляции (18,3%; 199/1086), переливание крови и ее компонентов (7,8%; 85/1086) и нанесение татуировок (2,9%; 32/1086). Вакцинация против ГВ была проведена, по анкетным данным, у 50,2% (545/1086) лиц.

При обследовании лиц условно здорового населения HBsAg был определен в 7,7% (84/1086), anti-HBc — в 47,8% (519/1086) и HBeAg — в 0,3% (3/1086) случаях. Показатели инфицирования HBV в РТ достоверно превышают аналогичные данные, полученные в других регионах РФ. Так, частота выявления HBsAg в общей популяции в Свердловской области составляет 1,2%, в Республике Саха (Якутия) — 2,5%, а частота выявления anti-HBc в этих регионах не превышает 22% [5].

Показатели выявления HBsAg в образцах сывороток крови у мужчин (7,5%; 29/386) и у женщин (7,4%; 52/700) статистически не различались. Однако частота обнаружения anti-HBc у женщин (51,6%; 361/700) была выше по сравнению с мужчинами (34,5%; 133/386), $p < 0,001$. Данное наблюдение позволяет предполагать, что женщины в РТ имеют более высокий риск встречи с HBV. Самым очевидным объяснением этого представляется инфицирование в медицинском стационаре, в том числе в роддомах.

При изучении распределения показателей частоты выявления серологических маркеров инфицирования HBV среди условно здорового населения РТ в зависимос-

ти от возраста наиболее высокие показатели выявления HBsAg получены у лиц 15–19 лет (18,1%; 19/105), 20–29 лет (12,6%; 13/103), 30–39 лет (10,7%; 11/103) и старше 60 лет (11,4%; 14/123), при этом возрастная группа 15–19 лет является самой пораженной HBV-инфекцией.

В РТ программа вакцинации новорожденных против ГВ действует с 1997 г.; в 2000 г. показатель охвата вакцинацией детей в возрасте до 12 мес. составил 10,2%, в 2003 г. — 93,6%, в 2004 г. — 96,1%, в 2007 г. — 98,0%. В 2001 г. в календарь профилактических прививок включена вакцинация подростков 13 лет, а также лиц, составляющих группы риска [6]. Среди детей до 9 лет, охваченных вакцинацией новорожденных, лишь в 1,3% (4/319) случаях был выявлен HBsAg. Можно предположить, что эти дети могли быть рождены от инфицированных HBV матерей. Это позволяет предполагать, что инфицирование HBV в данных случаях может быть обусловлено вертикальным (во время беременности, в процессе родов и послеродовом периоде), поскольку введение первой дозы вакцины в первые сутки после рождения в большинстве случаев защищает от постнатального инфицирования.

Частота выявления anti-HBc, маркера встречи организма с HBV, среди лиц в возрасте 15–19 лет составила 32,4% (34/105), 20–29 лет — 62,1% (64/103), 30–39 лет — 78,6% (81/103), 40–49 лет — 92,9% (104/112), 50–59 лет — 75,7% (87/115) и старше 60 лет — 81,3% (100/123). Таким образом, частота выявления anti-HBc увеличивалась с возрастом и достигала максимальных значений у лиц 40–49 лет. Кроме того установлена высокая частота обнаружения anti-HBc (27,8%) среди детей до 1 года, что, по-видимому, обусловлено наличием материнских антител.

Анализ положительных по HBsAg и/или anti-HBc образцов сывороток крови показал, что ДНК HBV была определена в 2,9% (31/1086) случаях, при этом в группе обследованных лиц в возрасте 10–14 лет ДНК HBV была выявлена в 1,9% (2/107) случаях, 15–19 лет — в 0,9% (1/105), 20–29 лет — в 5,8% (6/103), 30–39 лет — в 7,8% (8/103), 40–49 лет — в 4,5% (5/112), 50–59 лет — в 1,7% (2/115) и старше 60 лет — в 5,7% (7/123). Наибольшая частота выявления ДНК HBV наблюдалась у лиц 30–39 лет в сравнении с другими возрастными группами ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что к 30 годам более половины населения РТ встречается с HBV.

Частота случаев ко- и суперинфекции HBV и HDV колеблется в различных странах от спорадической регистрации до 25–30% [7], при этом двойная инфекция HBV и HDV приводит наиболее тяжелому поражению печени, с частым исходом в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Показателем широты распространения дельта-инфекции служит частота выявления антител к HDV (anti-HDV) среди лиц, положительных по HBsAg. Уровень эндемичности дельта-инфекции, как правило, связан с

распространенностью ГВ на данной территории, однако эта связь не является абсолютной, ареалы распространения HDV не полностью соответствуют распространенности HBV [7].

Распространенность anti-HDV среди HBsAg-положительных лиц из группы условно здорового населения РТ составила 32,1% (27/84). В группе обследованных лиц в возрасте 10–14 лет частота выявления anti-HDV составила 28,5% (2/7), 15–19 лет — 21,1% (4/19), 20–29 лет — 30,8% (4/13), 30–39 лет — 45,5% (5/11), 50–59 лет — 22,2% (2/9) и среди лиц старше 60 лет — 28,6% (4/14). Наибольшая частота выявления anti-HDV была установлена среди обследованных 40–49 лет (85,7%; 6/7). Высокая частота выявления anti-HDV позволяет отнести РТ к регионам, гиперэндемичным по HDV, наряду с Чукоткой, где отмечается такая же высокая степень распространения коинфекции среди аборигенного населения (46,2%) [8]. Следует отметить, что такие высокие показатели частоты коинфекции HBV/HDV в РТ выявлены среди условно здорового населения, то есть среди лиц, не знающих о своем статусе в отношении этой быстро прогрессирующей тяжелой коинфекции. Очевидно, что столь широкая распространенность HBV и HDV в РТ требует разработки и внедрения специальных скрининговых программ для возможно ранней диагностики этих инфекций.

Учитывая широкую распространенность HDV в регионе, на anti-HDV были обследованы все лица, независимо от их статуса по HBsAg. Целью такого обследования являлось выявление не только текущей инфекции, но и анamnестических антител, свидетельствующих о перенесенной HDV-инфекции. Среди детей до 9 лет не было выявлено ни одного образца сыворотки крови с наличием anti-HDV, что является первым документированным свидетельством на популяционном уровне о защите против HDV с помощью вакцинопрофилактики ГВ.

РНК HDV была обнаружена в 32,1% (14/84) случаях, при этом наибольший показатель ее выявления отмечен у детей 10–14 лет (28,5%; 2/7) и лиц 30–39 лет (27,3%; 3/11).

Генотипирование и последующий филогенетический анализ последовательностей HBV и HDV на территории РТ показал преобладание циркуляции HBV генотипа D, субтипов ауw2 и ауw3 (96,8%; 30/31). Генотип А HBV определен в 3,2% (1/31) случаях. Все выделенные изоляты HDV принадлежали к генотипу I.

Заключение

Республика Тыва — регион РФ, где в настоящее время сохраняется крайне неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по вирусным гепатитам. Полученные нами данные свидетельствуют о высоком уровне инфицирования HBV и HDV среди условно здорового населения РТ, что представляет серьезную угрозу здоровью населения. На сегодняшний день основным направлением по

обеспечению защиты от инфицирования как HBV, так и HDV, является вакцинация против гепатита В. Кроме этого в Республике, необходимо создание научно-обоснованной программы по профилактике, диагностике и терапии вирусных гепатитов, базирующейся на эпидемиологических особенностях данных инфекций.

Литература:

1. Покровский В.И., Жебрун А.Б. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор. 8 выпуск. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2011. — 116 с.
2. К.К. Кюрегян, М.И. Михайлов. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов. — Москва: Издательство Икар, 2013. — 336 с.
3. Hamatake R.K. Hepatitis B and D protocols / Hamatake R.K., Lau J.Y.N. // Humana press Inc. — 2004. — V. 1. — P. 3—51.
4. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia / Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. et al. // J. Gen. Virol. — 2001. — V. 82. — P. 2709—2718.
5. Оценка влияния массовой вакцинации против гепатита В в Российской Федерации / Клушкина В.В., Кожанова Т.В., Бажажина П.Г. и др. // Журнал Микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. — 2012. — № 5. — С. 42—48.
6. Данные ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзор». <http://www.fcgsen.ru/5/inform/index.htm> (дата обращения 15.05.2014).
7. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe / Heidrich B., Deterding K., Tillmann H. L. et al. // J. Viral Hepat. — 2009. — V. 16. — P. 883—894.
8. Viral hepatitis in the Arctic. A review from a Circumpolar Workshop on Viral Hepatitis / Tulisov A., McMahon B., Koch A., Minuk G. et al. // ICC13. Alaska Med. — 2007. — V. 49 (2 Suppl). — P. 193—203.

Нарушение моторной функции билиарной системы у реконвалесцентов вирусных гепатитов А и В и методы ее коррекции

Т. О. ДАМИНОВ¹, Л. Н. ТУЙЧИЕВ¹, Г. К. ХУДАЙКУЛОВА¹, Ф. Ш. МАМАТМУСАЕВА¹, Л. Ю. АЛАДОВА¹, Г. Н. СОБИРОВА²

Ташкентская медицинская академия¹,
Республиканской специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации Министерства здравоохранения Республики Узбекистан²

В статье приведены результаты исследования изменений моторной функции билиарной системы у детей реконвалесцентов вирусного гепатита А и В с наличием нарушений билиарной системы. У детей, перенесших ВГА и ВГВ, наблюдаются различные патоморфологические и патофизиологические изменения, инициируемые различными вирусами гепатитов. Сочетание диетотерапии, немедикаментозных (физиотерапия) и медикаментозных (фосфоглив) средств способствует полной нормализации функции билиарного тракта у всех детей, перенесших ВГА, а также у большинства детей — реконвалесцентов ВГВ. Это позволяет рекомендовать данный комплекс для оптимизации реабилитации детей, перенесших вирусные гепатиты.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, вирусный гепатит В, тонус сфинктера Одди, тонус сфинктера Люткенса, тонус желчного пузыря

Motility Dysfunction of the Biliary System in Convalescents of Viral Hepatitis A and B, Methods of Correction

T. O. Daminov¹, L. N. Tuychiev¹, G. K. Khudaykulova¹, F. Sh. Mamatmusaeva¹, L. Y. Aladova¹, G. N. Sobirova²

Tashkent Medical Academy¹,
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Rehabilitation²

The results of studies of changes in motor function of the biliary system in convalescent children after hepatitis A virus (rHAV) and B (rHBV) characterized by disorders of the biliary system are presented in the article. Children who have suffered HAV and HBV display a variety of pathologic and pathophysiologic changes conditioned by various hepatitis viruses. The combination of diet therapy, drug-free (physiotherapy) and medication (Phosphogliv) interventions contributes to the overall normalization of the function of the biliary tract in all children who have suffered HAV. The same is true about the majority of convalescent children after HBV. This allows the authors to recommend the complex of interventions as the optimal approach to the rehabilitation of children who have suffered viral hepatitis.

Keywords: viral hepatitis A, viral hepatitis B, tone of the sphincter of Oddi, tone of the sphincter of Ljutkens, the tone of the gallbladder

Контактная информация: Лазиз Надырович Туйчиев — д. м. н., заведующий кафедрой «Инфекционных и детских инфекционных болезней» Ташкентской медицинской академии; тел. +99-898-300-99-32, e-mail: L_tuychiev@mail.ru

УДК 616.36-022:578.891

В настоящее время во всем мире, в том числе и в Узбекистане, проблема вирусных заболеваний печени остается актуальной проблемой здравоохранения. В последние годы прослеживается четкая тенденция к формированию патологии билиарной системы в исходе острых вирусных гепатитов как у взрослых, так

и у детей [1, 2].

Ранняя диагностика и лечение патологии билиарной системы имеют большое клиническое значение из-за возможности трансформации функциональных нарушений в органическую патологию — хронический холецистит и желчно-каменную болезнь, что происходит в результате