

УДК 616.36-036.22(47)

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ГЕПАТИТА С НА ТЕРРИТОРИИ КРУПНОГО ГОРОДА ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ

Ю.В. Михайлова, Т.Н. Быстрова, Е.И. Ефимов,

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной»

Михайлова Юлия Владимировна – e-mail: hepatit-bystrova@yandex.ru

В настоящей работе рассмотрены особенности эпидемического процесса гепатита С в Н. Новгороде. Установлена распространенность латентного и манифестного компонента эпидемического процесса инфекции на основе данных официальной статистической отчетности и результатов лабораторных исследований. Дана характеристика генотипической структуры изолятов вируса гепатита С, циркулирующих среди населения на исследуемой территории.

Ключевые слова: гепатит С-инфекция, эпидемический процесс, генотипическая структура вируса.

This study describes features of epidemic process of hepatitis C in N. Novgorod. Prevalence of latent and manifested components of the infection epidemic process is determined using official statistic reports and laboratory tests data. Genotypic structure is revealed for genotypes circulating in the population of analyzed territory.

Key words: hepatitis C infection, epidemic process, HCV genotypic structure.

Введение

Актуальность проблемы гепатита С (ГС) обусловлена весомым социально-экономическим ущербом, повсеместным распространением, тяжестью течения, высокой частотой неблагоприятных исходов инфекции, активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного и трудоспособного возраста [1, 2, 3]. Внедрение молекулярно-генетических методов исследования показало, что значительное влияние на течение инфекционного процесса, эффективность противовирусной терапии оказывает высокая генетическая гетерогенность вируса ГС (ВГС) [4, 5]. Сегодня генотипирование имеет безусловное клиническое значение и является перспективным для решения ряда эпидемиологических задач. Несмотря на успехи, достигнутые в изучении ГС, сложность структуры и многофакторность развития эпидемического процесса (ЭП) до сих пор не позволили раскрыть в полной мере все закономерности течения данной инфекции. Наиболее детально изучены манифестные острые формы ГС [2, 6]. При этом подавляющее большинство случаев острой

ГС-инфекции протекает без желтухи, с минимальной клинической симптоматикой и, как правило, не попадает в поле зрения врачей, а значит, их регистрация и учет не ведутся. Принимая во внимание вышесказанное, данные официальной статистической отчетности не отражают в полной мере истинную распространенность ГС-инфекции, являясь лишь «видимой частью айсберга». Поэтому объективная оценка интенсивности ЭП ГС должна быть основана на комплексном подходе при анализе соотношения манифестного и латентного компонентов инфекции на основе официальных статистических данных и результатов лабораторного исследования.

Цель исследования: дать характеристику эпидемического процесса ГС в современных условиях на примере Н. Новгорода – крупного города европейской части России.

Материалы и методы

Анализ этиологической структуры острых вирусных гепатитов (ОВГ), многолетней динамики заболеваемости ГС на территории Н. Новгорода с 1994 по 2012 г. был проведен на основе официальных статистических данных ФБУЗ «Центр

гигиены и эпидемиологии по Нижегородской области» (форма отчетности № 2), а также результатов лабораторных исследований. Для выявления доли ГС в моно- и микст-варианте, интенсивности манифестного компонента инфекции обследованы пациенты инфекционного стационара с явлениями гепатита в Н. Новгороде в 2010 г., проанализированы истории болезни 637 пациентов в возрасте от 20 до 73 лет. Для оценки распространенности латентного компонента ЭП, объективным критерием которого является частота обнаружения антител к ВГС (анти-ВГС), были обследованы контингенты населения повышенного риска инфицирования ГС-инфекцией за период с 2007 по 2012 г. В эту группу вошли медицинские работники, пациенты отделений гемодиализа и гематологии ЛПУ, пациенты наркологических стационаров города ($n=1238$). Контрольную группу («условно здоровое» население) составили лица, проходившие обследование в поликлиниках Н. Новгорода на догоспитальном этапе, а также доноры крови. Под наблюдением находилось взрослое население в возрасте от 20 до 78 лет, 34,9% из которых составили лица в возрасте 20–30 лет. Среди обследованных преобладали мужчины (68%), женщины составили 32%.

Для изучения генотипического разнообразия изолятов ВГС, циркулирующего на исследуемой территории, проведено генотипирование 319 РНК-положительных образцов. Для выявления изменений, произошедших в структуре генотипов ВГС за последние 17 лет, установлена доля отдельных субтипов вируса в 2007–2012 годах по сравнению с временным периодом с 1995 по 2000 г.

Для решения поставленных в работе задач использован комплекс современных лабораторных методов диагностики маркеров вирусных гепатитов. Материалом для исследования служила сыворотка крови. Определение анти-ВГС с расшифровкой белкового спектра (core, NS3, NS4, NS5), анти-ВГС IgM проведено методом ИФА с помощью коммерческих тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). С целью определения РНК ВГС с последующим генотипированием положительных образцов были использованы коммерческие тест-системы ООО «Интер-ЛабСервис» (Москва), основанные на методе ОТ-ПЦР в режиме реального времени.

Всего обследован 3991 человек, проведено 14 620 исследований.

Обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с использованием прикладных программ Biostat для Windows XP, при помощи прикладных пакетов Microsoft Word 6.0 и Microsoft Excel 5.0. Для оценки многолетней периодичности использован метод анализа отклонений эмпирической кривой от теоретической линии тенденции, проведено выравнивание динамической кривой методом скользящей средней с шагом 2 года. Годы, расположенные выше линии тенденции, отнесены к годам подъема, ниже – к годам снижения заболеваемости. Определяли показатель средних величин (M), стандартную ошибку средних величин этих показателей (m), достоверность различий показателей в сравниваемых группах с использованием t -критерия Стьюдента (различия считали достоверными при вероятности $>95\%$ ($p<0,05$)).

Результаты и их обсуждение

При оценке этиологической структуры ОВГ в Н. Новгороде (по данным официальной статистической отчетности) выяв-

лены значительные колебания по годам доли отдельных нозологических форм ВГ. По средним многолетним данным установлено статистически достоверное преобладание доли ГА над удельным весом гепатитов с парентеральным механизмом передачи (ГА – $50,6\pm 0,5\%$, ГВ – $33,8\pm 0,6\%$, ГС – $11,7\pm 0,67\%$ ($p<0,05$)). Вместе с тем, показатели доли ГС варьировали в течение анализируемого периода от $1,2\pm 1,0\%$ в 2005 г. до $26,54\pm 3,2\%$ в 1999 г. Начиная с 2007 г. отмечается значительное увеличение удельного веса ГС, что может быть обусловлено значительным снижением доли ГА и ГВ в условиях проведения массовой вакцинопрофилактики этих инфекций среди населения города.

В течение 18-летнего периода (1994–2012 гг.) в динамике заболеваемости и соотношениях трех диагностируемых и учитываемых клинических форм ГС произошли существенные изменения.

При анализе многолетней динамики заболеваемости установлено, что показатели ОГС в Н. Новгороде за исследуемый период колебались от $1,48^0/0000$ в 2009 году до $19,87^0/0000$ в 2000 году. Средний многолетний уровень составил $5,9^0/0000$, что в 1,2 раза ниже общероссийских данных [6, 7]. В целом, многолетняя динамика характеризуется выраженной тенденцией к снижению ($T=-9,8$). В динамике регистрируемого ОГС можно выделить два периода, характеризующих разную интенсивность ЭП. Первый период, с 1994 по 2001 г., характеризовался выраженной тенденцией ($T_1=11,3$) к повышению заболеваемости. Это, очевидно, обусловлено улучшением лабораторной диагностики, с одной стороны, и выраженным подъемом заболеваемости в 2000 г. на фоне ухудшения социально-экономической ситуации в обществе (в первую очередь широким распространением наркомании), с другой стороны. Во втором периоде, с 2002 по 2012 г., выявлена умеренная тенденция к снижению заболеваемости ($T_2=-2,12$).

В многолетней динамике заболеваемости ОГС относительно линии тенденции отмечается чередование периодов с высокими и низкими показателями заболеваемости, что позволило выявить некоторую периодичность колебаний уровня ОГС. В течение исследуемого периода времени сформировалось три полных цикла ЭП продолжительностью 3–4 года. В 2010 году начал свое формирование четвертый цикл ЭП, который продолжается до настоящего времени.

Учитывая единство и взаимосвязь различных форм инфекции, когда остро начавшееся заболевание может в дальнейшем принять хроническое течение, нами был проведен анализ заболеваемости впервые зарегистрированным ХГС с 1997 по 2012 г., что совпадает с периодом регистрации хронической формы данной инфекции. За анализируемый период показатели заболеваемости ХГС в Н. Новгороде неуклонно росли (с $4,7^0/0000$ до $139,3^0/0000$), достигнув своего максимума в 2002 году. Этот подъем отчасти обусловлен естественным переходом лиц с острой инфекцией в категорию хронических больных. После начального быстрого подъема в 1997–2002 гг. в последующие годы отмечено постепенное снижение регистрируемой заболеваемости данной формой инфекции со стабилизацией соответствующих показателей на высоком уровне ($76,2-83,8^0/0000$). Среднемноголетний уровень заболеваемости составил $69,8^0/0000$, что в 2,3 раза выше общероссийских данных. Таким образом, в отличие от ОГС, многолетняя динамика

ХГС в Н. Новгороде, и в целом по РФ, отражает выраженную тенденцию к повышению заболеваемости ($T=8,15$).

В многолетней динамике ХГС в Н. Новгороде относительно линии тенденции отмечается период подъема заболеваемости продолжительностью 6 лет (2000–2005 гг.); периоды низкого уровня заболеваемости колеблются от 2 (1998–1999 гг.) до 5 лет (2006–2012 гг.). В течение исследуемого периода сформировался один полный цикл – с 1998 по 2007 г., характеризующийся медленным темпом нарастания (1998–2002 гг.) и снижением (2002–2007 гг.) заболеваемости.

При этом, на протяжении всего периода наблюдения отмечен рост соотношения между показателями острой и хронической формой инфекции как в Н. Новгороде (с 1:0,7 в 1997 до 1:48 в 2012 г.), так и по России в целом (1:0,5 в 1997 до 1:26 в 2012 г.). Обращает на себя внимание, что в отличие от некоторых территорий РФ с промежутками между пиками заболеваемости ОГС и ХГС в пять лет, в Н. Новгороде аналогичные периоды разделены уже тремя годами [6, 7]. Учитывая, что до 80% случаев острой инфекции заканчиваются хронизацией, рост соотношения и сокращение между пиками заболеваемости ОГС и ХГС свидетельствуют о более выраженной хронической способности ВГС на исследуемой территории и не исключают дальнейшего роста регистрации случаев заболевания хронической формой ГС в ближайшие годы [1, 6]. Распространенность «носительства» в течение всего периода регистрации в 2–3 раза превышала показатели ХГС и в десятки раз – при ОГС. Так, в 2007 г. (последний год официальной регистрации этой формы инфекции) показатель «носительства» в 31,3 раза был выше аналогичных данных для острой формы ГС и в 2,2 раза – для ХГС.

Тенденции во взаимоотношениях трех клинических форм инфекции (манifestная острая, манифестная хроническая, бессимптомное носительство) еще ярче проявились при анализе кумулятивных показателей заболеваемости, которые отражают интенсивность накопления источников инфекции в популяции. Так, кумулятивный показатель ХГС и «носительства» в Н. Новгороде в 30 раз превысил таковой при ОГС.

Таким образом, анализ многолетней динамики заболеваемости ГС в Н. Новгороде отражает разнонаправленные тенденции со значительным превышением в последние годы заболеваемости ХГС над показателями острых форм. Разница в показателях и постоянное увеличение доли хронического ГС свидетельствуют о росте темпов накопления источников инфекции в популяции населения исследуемой территории, что позволяет прогнозировать ситуацию в отношении ГС в последующие годы.

Поскольку данные официальной статистической отчетности лишь частично отражают истинную картину заболеваемости ГС, для оценки интенсивности манифестного и латентного компонента ЭП инфекции проведен анализ частоты обнаружения специфических маркеров ГС среди различных контингентов населения Н. Новгорода.

Среди обследованных лиц, поступивших в инфекционный стационар города с клиническими симптомами ВГ, частота обнаружения анти-ВГС составила $32,0 \pm 1,8\%$, что свидетельствует о наличии у них острой или хронической формы ГС. Среди больных острым и впервые выявленным хроническим ГС, которые послужили отражением манифестного

компонента, была проанализирована доля ГС в моно- и микст-варианте инфекции. ГС-инфекция в моно-варианте встречалась в 3,5 раза чаще, чем в сочетании с другими ВГ ($p < 0,01$). Следует отметить, что преобладающей формой микст-инфекции ($79,5 \pm 6,4\%$) были сочетания ХГС+ХГВ/ОГВ, что обусловлено общностью путей передачи этих инфекций. Только в $20,5 \pm 6,4\%$ выявлены микст-гепатиты ХГС+ГА. В единичных случаях встречались сочетания одновременно трех нозологических форм ВГ: ОГВ+ХГС+ГА.

В группе «условно здорового» населения анти-ВГС были обнаружены в $3,0 \pm 0,5\%$, что соответствует данным литературы по другим территориям РФ [1, 8]. Доля серопозитивных лиц среди обследованных групп повышенного риска инфицирования ГС колебалась в широких пределах – от $4,3 \pm 0,6\%$ у медицинских работников до $92,5 \pm 2,7\%$ среди пациентов наркологических стационаров. Частота обнаружения анти-ВГС у медицинских работников и пациентов отделений гематологии не превышала аналогичный показатель среди «условно здорового» населения ($p > 0,05$). В первом случае это может являться отражением эффективности проводимых в последнее десятилетие мер по предупреждению профессионального инфицирования ВГС. В остальных обследованных группах выявлены статистически значимые отличия частоты выявления специфических антител к ВГС по сравнению с индикаторной группой «условно здорового» населения. Так, у больных, находящихся на хроническом гемодиализе, анти-ВГС выявлялись в 2,5 раза чаще ($13,7 \pm 3,7\%$) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Следует отметить, что полученные результаты по частоте обнаружения анти-ВГС в данной группе обследованных в 1,5 раза превысили аналогичные показатели, полученные исследователями на других территориях РФ [1, 9]. Аналогично литературным данным, значительно чаще антитела к ВГС обнаружены среди пациентов наркологических стационаров ($92,5 \pm 2,7\%$), что достоверно превышает частоту выявления анти-ВГС среди остальных групп обследованных ($p < 0,01$). В настоящее время ряд исследователей полагают, что именно инъекционные наркоманы определяют распространение ГС-инфекции в общей популяции населения [5, 8, 10].

Частота обнаружения РНК у серопозитивных лиц оказалась высокой и колебалась в широких пределах $48,8 \pm 7,6$ – $77,5 \pm 4,4\%$. Обращает на себя внимание факт высокой частоты обнаружения РНК в группе «условно здорового населения», что свидетельствует об интенсивности латентного компонента ЭП и широте распространения скрытых источников инфекции. Это аргументирует необходимость обязательного включения определения РНК в алгоритм обследования лиц, позитивных по анти-ВГС.

Для выявления потенциальных источников инфекции в период серологического окна проведено определение РНК ВГС у лиц группы повышенного риска инфицирования с отрицательными результатами на наличие анти-ВГС. Так, РНК ВГС в высокой концентрации (более 10^5 МЕ/мл) была выявлена у одного пациента гемодиализа с симптомами острого гепатита, у которого при первичном скрининге не были обнаружены анти-ВГС и серологические маркеры других вирусных гепатитов. Дальнейший мониторинг за указанным пациентом показал увеличение вирусной нагрузки, а также выявление антител к core- и NS3-белку вируса. Также

положительный результат в ПЦР при низкой вирусной нагрузке (менее 10^3 МЕ/мл) был получен у трех пациентов наркологического стационара и одного медицинского работника ЛПУ без каких-либо клинических симптомов гепатита. Положительный сигнал в ПЦР при отрицательном результате ИФА может свидетельствовать о низкой концентрации вируса в крови и, как следствие, о выработке анти-ВГС в не детектируемых количествах или о выявлении инфицированных ВГС в период серологического окна [3, 11]. Кроме того, отсутствие анти-ВГС при позитивной РНК может проявляться на фоне сниженного гуморального иммунитета, как, возможно, в случае с пациентом гемодиализа. Таким образом, среди серонегативных лиц РНК ВГС была обнаружена в $1,1 \pm 0,4\%$, что позволило выявить потенциальные источники ГС-инфекции на ранних сроках развития заболевания.

У больных ГС с моноинфекцией частота обнаружения РНК составила $81,0 \pm 3,3\%$, что достоверно выше аналогичного показателя при инфицировании микст-гепатитами ($p < 0,01$). Полученные результаты подтверждают данные литературы, где высказано предположение о подавлении репликативной активности ВГС при совместном инфицировании с другими вирусологическими формами ВГ, так называемый феномен вирусной интерференции [12].

Проведенное генотипирование показало циркуляцию четырех субтипов ВГС (1a – $2,8 \pm 0,8\%$; 1b – $42,9 \pm 2,7\%$; 2 – $5,3 \pm 1,2\%$; 3a – $40,1 \pm 2,7\%$) с одинаковым преобладанием в общей популяции населения Н. Новгорода 1b и 3a. Как и в целом по РФ, эпидемиологическая обстановка на исследуемой территории практически полностью определялась соотношением двух генотипов ВГС 1b и 3a (3/4 от общего количества генотипированных проб) [5, 8, 10, 13]. Представляет интерес сравнение полученных данных с результатами исследований, выполненных в Нижегородской области в 2002–2006 годах. В подобном исследовании В.Н. Мазепы в целом в популяции субтипы 1b и 3a определены практически с той же частотой [13]. Очевидно, что существенных изменений в сравниваемых показателях не произошло, и по данному критерию ситуацию в Нижегородской области можно считать стабильной.

Обращает на себя внимание, что в $4,1 \pm 1,1\%$ случаев были обнаружены микст-варианты доминирующих субтипов: 1b+3a, 1a+1b. Генотип определить не удалось в $4,7 \pm 1,2\%$ образцов, что свидетельствует о необходимости использования метода лимитированного секвенирования NS5B фрагмента генома ВГС для дифференциации ранее нетипированных проб.

Установлены различия в соотношении доминирующих гепатитов в зависимости от наличия/отсутствия микст-инфекции ГС с другими возбудителями ВГ. Так, при моноинфекции ГС показано достоверное преобладание в генотипической структуре вируса доли субтипа 1b над 3a ($p < 0,01$). В то время, как при микст-вариантах инфекции оба субтипа ВГС обнаружены в равной доли (1b – $33,3 \pm 13,6\%$, 3a – $42,0 \pm 14,2\%$). Обращает на себя внимание, что при наличии ВГС+ВГВ-коинфекции в различных сочетаниях выявленные субтипы ВГС распределены неравномерно. Так, при микст-варианте ХГС+ОГВ обнаружен только субтип 3a, а у лиц, инфицированных ХГС+ХГВ, – 1b.

В дальнейшей работе был проведен анализ изменений в структуре генотипов вируса за временной промежуток

1995–2012 гг. Обращает на себя внимание, что у большинства больных диагноз ХГС поставлен в течение последних пяти лет, среди них преобладали лица в возрасте до 30 лет, с указанием в анамнезе на инъекционное употребление наркотических средств. Так, в генотипической структуре вируса за период с 2007 по 2012 г. установлено преобладание 3a субтипа ВГС над 1b ($56,5 \pm 7,3\%$ и $26,1 \pm 6,5\%$ соответственно ($p < 0,05$)). В то же время в 1995–2000 гг. показано явное доминирование 1b, частота обнаружения которого в 2 раза превышала долю лиц, инфицированных 3a субтипом ВГС ($p < 0,01$). Схожие изменения в генотипической структуре ВГС отмечены и другими исследователями в ряде регионов России [5, 8]. Что касается других субтипов вируса, то в обоих исследуемых временных интервалах 2-й генотип и микст-варианты 1b+3a, 1b+1a выявлялись примерно с одинаковой частотой. Только в течение последних 5 лет установлена циркуляция 1a субтипа вируса. Таким образом, зафиксированы изменения в общей структуре генотипов ВГС в 2007–2012 гг. по сравнению с периодом 1995–2000 гг., которые свелись к снижению удельного веса 1b и росту доли 3a.

Заключение

Выявлены существенные изменения, имевшие место в основных проявлениях ЭП ГС за последние 18 лет. Несмотря на тенденцию к снижению официальной заболеваемости ОГС, постоянный рост регистрируемых показателей впервые выявленного ХГС и высокая интенсивность латентного компонента ЭП среди групп повышенного риска инфицирования в настоящее время определяют неблагоприятный прогноз эпидемиологической ситуации по ГС в будущем.

В структуре генотипов ВГС в Н. Новгороде первое рейтинговое место разделили субтипы 1b и 3a. Учитывая данные литературы о наличии корреляции между способом инфицирования и генотипом вируса, можно говорить о соответствующих изменениях, произошедших за последние 17 лет в структуре путей передачи ВГС среди населения Н. Новгорода. Таким образом, фактические данные подтверждают предположение, что в настоящее время основными источниками инфекции при ВГС стали инъекционные наркоманы, большинство из которых относится к группе в возрасте до 30 лет и инфицированы субтипом 3a. Наблюдение за динамикой изменений в структуре генотипов ВГС должно являться необходимой составляющей эпидемиологического надзора за ГС-инфекцией на каждой конкретной территории.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ершова О.В. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции: Автореф. дис. ... д. м. н. М. 2006. 22 С.
2. Иванова Т.Г., Яковчук Е.М., Высоцкий В.С. и др. Проблемы вирусных гепатитов в современный период. Сб. трудов Всероссийской науч.-практич. конф. «Современные проблемы эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций». СПб. 2009. С. 215.
3. Kurbanov F., Tanaka Y., Chub E. et al. Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant of hepatitis C virus strain RF1_2k/1b. Infect. Dis. 2008. № 198. P. 1448-1456.
4. Чуланов В.П., Шипулин Г.А. Роль молекулярных методов диагностики в оптимизации алгоритмов лечения вирусного гепатита С. Лабораторная медицина. 2006. № 8. С. 1-10.

5. Заботина Е.Е. Эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты гепатитов В и С: Автореф. дис. ... к. м. н. М. 2011. 25 С.
6. Шляхтенко Л.И., Мукомолов С.Л., Сулягина Л.Г. и др. Пути совершенствования эпидемиологической диагностики вирусных гепатитов В и С. Мир вирусных гепатитов. 2006. № 1. С. 2-10.
7. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 2011. № 8. С. 86-92.
8. Шустов А.В. Генотипическое разнообразие изолятов и молекулярная вариабельность вируса гепатита С у Населения Новосибирской области: Автореф. дис. ... к. б. н. Кольцово. 2003. 22 с.
9. Казаченко М.Г., Карпов И.А. Особенности течения, диагностики и терапии HCV-инфекции у больных, находящихся на хроническом гемодиализе. Мир вирусных гепатитов. 2011. № 1. С. 4-11.
10. Kalinina O., Norder H., Mukomolov S. et al. A natural intergenotypes recombinant of hepatitis C virus identified in St. Peterburg. Virol. 2002. № 76 (8). P. 4934-4043.
11. Dubuisson J. Hepatitis C virus proteins. Gastroenterol. 2007. № 5. P. 2406-2415.
12. Савиных М.В. Клиническая оценка процессов перекисного окисления липидов и иммунологических реакций у больных микст-гепатитом В+С: Автореф. дис. ... к. м. н. М. 2006. 24 с.
13. Мазепа В.Н. Оптимизация и комплексное использование полимеразной цепной реакции в диагностике актуальных заболеваний на модели острых кишечных, хеликобактерной, негонококковых урогенетальных инфекций и вирусных гепатитов: Автореф. дис. ... д. б. н.. М. 2010. 65 с.