

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
«ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

На правах рукописи
УДК: 616.36 - 002 - 036.2 - 07 - 08 - 084

ТЕМИРГАЛИЕВА БЕГАИМ КУДУСОВНА

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕПАТИТА Е
В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ**

14.00.30 – эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек – 2003

Работа выполнена в республиканской референс-лаборатории по диагностике вирусных инфекций научно-производственного объединения "Профилактическая медицина" Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор

Р.К. Усманов

Официальные оппоненты:

академик АМН РК,
доктор медицинских наук,
профессор

И.Х. Шурапов

доктор медицинских наук,
профессор

А.И. Романенко

Ведущая организация: Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова (г. Алматы)

Защита диссертации состоится "25" марта 2003 г. в 15 часов на заседании диссертационного совета Д.14.02.178 при Кыргызской государственной медицинской академии и научно-производственном объединении "Профилактическая медицина" Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, по адресу: 720061 г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан "22" февраля 2003 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
Кандидат медицинских наук

Э.А. Согомонян



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Вирусные гепатиты (ВГ) на современном этапе являются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения, которая обусловлена их широким распространением, высоким уровнем заболеваемости и летальности, этиологическим плюрализмом, трудностью дифференциальной диагностики отдельных нозологических форм, частой хронизацией инфекции с переходом в цирроз и первичный рак печени (В.Ф. Учайкин с соавт., 1994; А.Г. Рахманова с соавт., 1995; С.Н. Соринсон, 1998; A. Mele et al., 1997; H.S. Margolis et al., 1997; G.R. Reyes, 1997).

В настоящее время известно, как минимум, 5 самостоятельных нозологических форм вирусных гепатитов от А до Е, отличающихся по этиологии, патогенезу и клинико-эпидемиологическим особенностям (М.С. Балаян, 1984; В.М. Жданов с соавт., 1986; М.О. Фаворов с соавт., 1989; И.В. Шахгильдян с соавт., 1994; D.W. Bradley et al., 1990). Не исключена возможность существования пока еще неидентифицированных вирусов, ответственных за возникновение ВГ (А.Н. Бурков с соавт., 1997; Д.К. Львов., 1997; М.И. Михайлов, 1997; T.J. Harrison, 1996; A.J. Zucerman, 1996).

Из всех нозологических форм ВГ наименее изученным остается гепатит Е (ГЕ). Недостаточность информации по вопросам эпидемиологии, лечения и профилактики ГЕ, отсутствие стандартизированных коммерческих диагностических систем для его лабораторной диагностики определяет необходимость изучения этой инфекции.

Территория Кыргызской Республики (КР) является эндемичной для ГЕ. В 1987-1988 гг. в Кыргызстане наблюдались крупные вспышки этой инфекции с чрезвычайно высокой летальностью среди беременных (М.О. Фаворов с соавт., 1990; Р.К. Усманов с соавт., 1991). Однако, эпидемиологические особенности ГЕ в межэпидемический период требуют дальнейших исследований.

Только комплексный подход к оценке уровня заболеваемости и смертности при острых вирусных гепатитах (ОВГ), достоверная верификация их по этиологическим нозоформам, определение широты распространения возбудителя ГЕ среди населения даст возможность получить реальное представление об эпидемиологических особенностях ГЕ в Кыргызстане, как в эпидемический, так и межэпидемический периоды. На основе полученных достоверных аналитических и лабораторных данных можно будет давать конкретные рекомендации по усовершенствованию мер профилактики.

Связь темы диссертации с основными научно-исследовательскими работами. Работа выполнена в рамках НИР КНИИПиМЭ на тему НИР: "Этиология хронических гепатитов в Кыргызской Республике, диагностика, профилактика, эпидемиологические особенности гепатита Е" (№ Гос. регистрации 0000869).

Цель исследования: Определение эпидемиологических особенностей ГЕ в Кыргызской Республике и усовершенствование мер по эпидемиологическому надзору за данной инфекцией.

Задачи исследования:

1. Изучить многолетнюю динамику заболеваемости и смертности при ОВГ среди различных групп населения Кыргызской Республики;
2. Определить роль гепатита Е в этиологической структуре ОВГ при спорадическом уровне заболеваемости (на современном этапе);
3. Изучить инфицированность населения республики вирусом гепатита Е;
4. Определить наличие антител к вирусу гепатита Е среди свиней в естественных условиях.

Научная новизна исследований.

- Предложен новый эпидемиологический критерий (показатели смертности среди женщин детородного возраста), позволяющий дифференцировать подъемы заболеваемости ГЕ.
- Установлена роль ГЕ в этиологической структуре ОВГ при спорадическом уровне заболеваемости (на современном этапе).
- Установлена инфицированность населения республики вирусом ГЕ.
- Выявлено наличие анти-ВГЕ в сыворотках крови домашних животных (свиней) в естественных условиях.

Практическая значимость полученных результатов.

Результаты работы позволили получить истинное представление об эпидемиологических особенностях ГЕ в КР как в эпидемический, так и в межэпидемический период и предложить дополнительный критерий эпидемиологической диагностики подъемов заболеваемости этой инфекцией.

По результатам диссертации изданы методические рекомендации "Гепатит Е. Этиология, эпидемиология и профилактика" (Бишкек, 1997), "Обеспечение качества преаналитического этапа лабораторных исследований (правила получения, учета, хранения и транспортировки биологического материала)" [Бишкек, 2000] и "Дозорное эпидемиологическое слежение (sentinel surveillance) за острыми вирусными гепатитами" [Бишкек, 2002], которые внедрены в лечебно-профилактических учреждениях и СЭС республики.

Материалы диссертации использованы при подготовке приказа МЗ КР "О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в Республике" (№222 от 15.07.99 г.) и целевой программы "Вирусные гепатиты в Кыргызской Республике 1999-2010 гг." (Приказ МЗ №183 от 11.06.99 г.).

Экономическая значимость полученных результатов. Для этиологического подтверждения эпидемических подъемов ГЕ необходимы затраты на приобретение диагностикумов для обследования больных. Предлагаемый нами критерий эпидемиологической дифференциации ГЕ исключает затраты на серологические исследования для подтверждения подъемов заболеваемости этой инфекции.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Территория КР является эндемичной по ГЕ, после крупных вспышек заболевания (1987-1988 гг.), ГЕ встречается в спорадической форме и составляет 7.4% от всех случаев ОВГ;
2. Показатель смертности от ОВГ среди женщин детородного возраста (20-29 лет) является дополнительным критерием, который можно использовать для эпидемиологического определения подъемов заболеваемости ГЕ;
3. ВГЕ продолжает циркулировать среди населения республики (инфицированность - 11.4%), что свидетельствует о наличии источников инфекции;
4. Наличие анти-ВГЕ среди свиней свидетельствует о возможной резервации вируса в популяции домашних животных в межэпидемический период;

Личный вклад соискателя. Сбор статистических данных по заболеваемости и смертности от ОВГ, их компьютерная обработка, сбор сывороток крови, постановка реакций проводилась лично автором.

Апробация результатов диссертации. Результаты работы доложены и обсуждены на 3-ем съезде гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов, паразитологов и инфекционистов КР (Бишкек, 1997); Международном Фальк Симпозиуме "Новые аспекты в гепатологии" (Тбилиси, 1998); 5-ом Региональном конгрессе педиатрических обществ тюрко-язычных стран с международным участием (Бишкек, 1999); юбилейной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения М.П. Чумакова "Актуальные проблемы медицинской вирусологии" (Москва, 1999); 10-ом Международном симпозиуме по вирусным гепатитам и заболеваниям печени (Атланта, США, 2000); республиканской научно-практической конференции "Медицина на стыке тысячелетий" (Бишкек, 2000); республиканском рабочем совещании "Дозорное слежение за вирусными гепатитами" (Бишкек, 2001); заседании Ученого совета НПО "Профилактическая медицина" (Бишкек, 2001); 8-ой международной конференции молодых ученых и студентов "Актуальные проблемы и перспективы развития в медицине" (Бишкек, 2002).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 22 научные работы, в том числе 10 статей и 3 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 205 источников, в том числе 143 иностранных. Объем диссертации (без указателя литературы) составляет 94 страниц машинописного текста, содержит 8 таблиц и 14 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ. Изучение заболеваемости ОВГ проводилось путем ретроспективного анализа по материалам статистической отчетности Департамента Госсанэпиднадзора Министерства здравоохранения КР (ДГСН МЗ КР) за 26-лет по отдельным регионам республики (юг и север).

При изучении смертности населения от ОВГ на территории Кыргызской Республики были использованы материалы официальной регистрации и

демографические данные по форме C51 и Rn, представленные Республиканским медико-информационным центром при МЗ КР и Национальным статистическим комитетом КР за 16-летний период (1985-2000 гг.).

Материалом для изучения роли ГЕ в этиологии ОВГ явились сыворотки крови от больных различных возрастных групп. Всего в исследовании находилось 618 проб сывороток, из них в г. Бишкек - 223, г. Жалал-Абад - 315, г. Нарын - 80. Забор крови от больных ОВГ осуществлялся в течение первых 3 дней поступления их в стационар.

Материалом для изучения распространенности возбудителя ГЕ среди населения г. Бишкек служили 686 проб сывороток крови от здоровых лиц различных возрастных групп. А также исследовано 22 пробы сывороток от больных хроническим ВГ (ХВГ), 23 - доноров крови, 31 - реконвалесцентов ГЕ, 48 - беременных, 16 - наркоманов, 16 - медработников.

Образцы сывороток от больных ОВГ были исследованы на маркеры острой инфекции гепатитов: А, В, Д, С и Е. В пробах сывороток определяли следующие маркеры инфицирования вируса ГА (анти-ВГА IgM); ГВ (HBsAg, анти-HBc IgM); ГД (анти-ВГД IgM); ГС (анти-ВГС); ГЕ (анти-ВГЕ IgM, анти-ВГЕ IgG) и распространенность вируса ГЕ среди населения (анти-ВГЕ). Маркеры ВГ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием коммерческих тест-систем фирм: "Диагностические системы", "ИмБио" (г. Нижний Новгород), "Вектор-Бест" (г. Новосибирск), а также двух тест-систем, используемых в лаборатории CDC, основанных на рекомбинантных протеинах ("MPR") и смеси рекомбинантных протеинов с добавлением белка 55k ("MIX"), предоставленных доктором М.О. Фаворовым (CDC, Атланта, США). Учет результатов (оптической плотности) проводили при помощи оптического микропроцессорного спектрофотометра Universal microplate Reader EL x 800 (США) при длине волны 490 нм и 452 нм. Положительные результаты подтверждались в подтверждающих тестах.

Оценку *диагностической эффективности* (чувствительности и специфичности) тест-систем для определения анти-ВГЕ проводили с помощью стандартной панели сывороток, которая содержала 6 образцов положительных сывороток, содержащих анти-ВГЕ в различной концентрации и 6 образцов отрицательных сывороток.

Положительные результаты ИФА при диагностике ГЕ подтверждались методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), который проводили методом "Nested RT-PCR" по Okamoto H. et al. (1992). Для определения РНК ВГЕ использовали специфические праймеры - 3156EF, 3157ER, 3158IEB/M, 3159IRS в концентрации 0.1 ug/ul, предоставленные CDC (Атланта, США). Всего в ПЦР исследовано 25 проб сывороток от больных ОВГ.

Пробы сывороток от животных тестировали методом ИФА (61 проба) с использованием модифицированной тест-системы "ИмБио" и ПЦР - 25 проб этих сывороток.

При статистической обработке материалов исследования использованы относительные показатели и средние величины. Достоверность их определе-

на путем вычисления критерия Стьюдента "t" и критерия безошибочного прогноза "P". Для изучения связи между заболеваемостью и смертностью от ОВГ определяли корреляционную связь, с помощью вычисления коэффициента корреляции Пирсона "r". Сбор базы данных по больным ОВГ, ее анализ и обработку результатов проводили в программе Epiinfo-6.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ статистических данных по заболеваемости ОВГ, показал, что территорию КР можно отнести к регионам с высоким уровнем заболеваемости, поскольку этот средний многолетний показатель в Кыргызстане составил $519.6^{0}/_{0000}$. Известно, что колебания в уровнях заболеваемости ОВГ в отдельные годы обуславливаются энтеральными формами гепатитов - А и Е, вследствие особенности механизма передачи этих инфекций (М.С. Балаян, М.И. Михайлов, 1994; М.О. Фаворов с соавт., 1990; Р.К. Усманов с соавт., 1991). Заболеваемость ГВ сохраняется на довольно постоянном уровне не имея значительных колебаний.

Анализ многолетней динамики заболеваемости ОВГ показал, что она характеризуется периодическими подъемами и в отдельные годы превышает средний многолетний уровень заболеваемости. Наиболее значительным из них явился подъем заболеваемости ОВГ в 1987 г., когда показатель достиг $1084.6^{0}/_{0000}$. В 1988-1989 гг. уровень заболеваемости несколько снизился, но продолжал оставаться относительно высоким и соответственно составил 823.6 и $711.3^{0}/_{0000}$. Очередной эпидемический подъем заболеваемости ОВГ в КР наблюдался в 1997 г. с показателем $590.3^{0}/_{0000}$ и в 2000 г. с более низкими показателями заболеваемости ($419.9^{0}/_{0000}$).

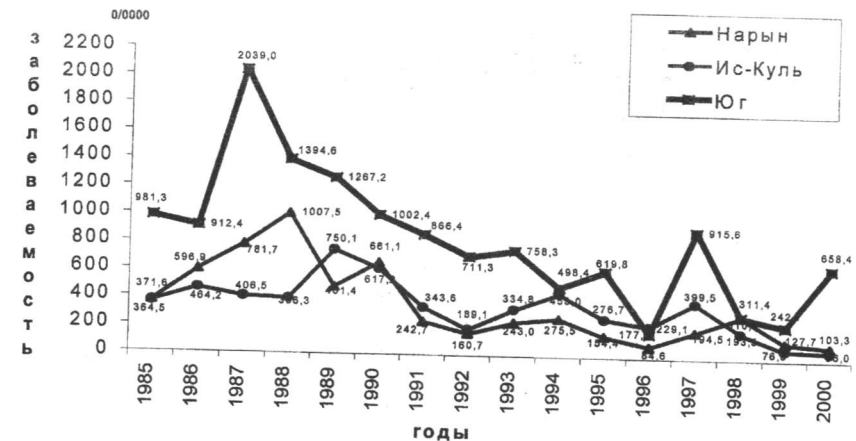


Рис.1. Заболеваемость ОВГ в северных и южном регионах КР в 1985-2000гг. ($^{0}/_{0000}$)

Установлено, что значительный рост заболеваемости ОВГ, наблюдаемый в период 1987-1988 гг., был обусловлен эпидемическими вспышками ГЕ

в южном регионе (Жалал-Абадская и Ошская области) и северном (Нарынская область). Анализ заболеваемости ОВГ в различных регионах выявил наличие достоверной разницы в этих показателях на севере и юге республики (рис. 1).

Так в этот период показатели заболеваемости на юге республики составили 2039.0 и 1394.6⁰/₀₀₀₀, в то время как по северным регионам они достигли соответственно 781.7 – 1007.5⁰/₀₀₀₀ в Нарынской и 406.5 – 396.3⁰/₀₀₀₀ в Иссык-Кульской области.

Известно, что для эпидемиологической диагностики вспышек энтеральных ОВГ наиболее существенное значение имеет возрастное распределение заболеваемости. Согласно литературным данным, основным поражаемым возрастом при вспышках ГЕ являются молодые взрослые, тогда как для ГА характерно поражение детей в возрасте 3-6 лет (V.A. Arankalle et al., 1995; J.L. Melnick, 1957; M.S. Khuroo et al., 1983; и др.).

Из ретроспективного анализа заболеваемости ОВГ в КР у лиц старше 15 лет отмечались ее наиболее высокие показатели в годы подъема (1987-1988 гг.). Максимальный показатель заболеваемости ОВГ среди них по Кыргызстану составил в 1987-1988 гг. 768.0 – 578.1⁰/₀₀₀₀ с более высокими показателями на юге республики - 1333.6 – 845.7⁰/₀₀₀₀ соответственно (рис.2). В последующие годы эта характеристика не отмечалась.

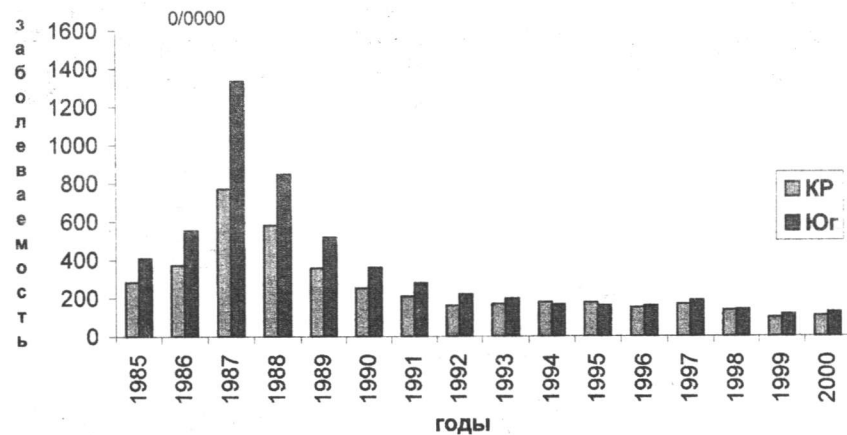


Рис.2. Заболеваемость ОВГ лиц старше 15 лет по Кыргызстану и югу республики в течение 1985-2000 гг. (°/0000).

В 1997 г. и 2000 г. подъемы заболеваемости ОВГ были обусловлены за счет детей возрастной группы 3-6 лет, тогда как у детей первого года жизни показатель заболеваемости был низким. Описанные выше эпидемические особенности характерны для ГА.

Ретроспективный анализ заболеваемости среди взрослых в зависимости от принадлежности к жителям города или села показал, что если в период 1985-1986 гг. и 1990-1996 гг. заболеваемость в этих возрастных группах превалировала среди городских жителей, то в годы подъема ГЕ (1987-1988 гг.) наибольшее число заболевших отмечалось в сельской местности (рис. 3).

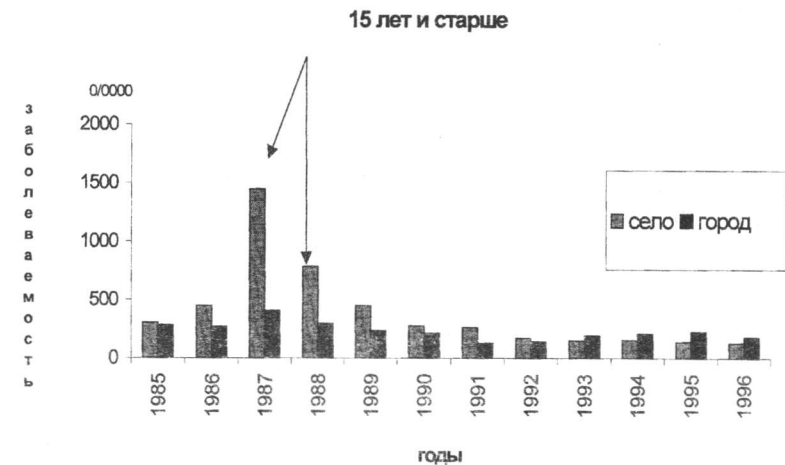


Рис. 3. Заболеваемость ОВГ в КР взрослого населения в разрезе село-город за 1985-1996 гг. (°/0000)

Исследования, проведенные в Китае, Южной Африке, и в ряде других стран подтверждают наши данные, о том что заболеваемость ГЕ превалирует на селе, нежели в городе. Авторы связывают это обстоятельство с использованием для питья не хлорированной воды и с проживанием в плохих санитарных условиях (Li Rong-Cheng et al., 1996; F.H. Pujol et al., 1993; M. Riddell et al., 2000; T.J. Tucker et al., 1996; M. Arif, 1996).

Ретроспективный анализ статистических данных по смертности при ОВГ за период с 1985-2000 гг. показал, что наибольшие ее показатели наблюдались в годы вспышек ГЕ. Показатель смертности (ПСМ) в 1987 г. достиг 10.2⁰/₀₀₀₀ при заболеваемости 1084.6⁰/₀₀₀₀. Смертность при ОВГ в целом по республике во время подъема инфекции коррелировала с уровнем заболеваемости. Коэффициент корреляции (r) показывал сильную прямую связь между изучаемыми явлениями, достигая показателя ±0.95. Достоверность этого коэффициента подтверждала его ошибка (m), равная 0.15, при этом r > m в 3 и более раз. В последующие годы ПСМ снизился параллельно уровню заболеваемости. Относительно низкой смертность была во время подъема энтеральных ОВГ в 1997 г. и составляла соответственно 2.8⁰/₀₀₀₀ при заболеваемости 590.3⁰/₀₀₀₀. Неожиданно высокий ПСМ наблюдался во время подъема заболеваемости в 2000 г., который составил 6.9⁰/₀₀₀₀ при заболеваемости 419.9⁰/₀₀₀₀ (рис. 4).

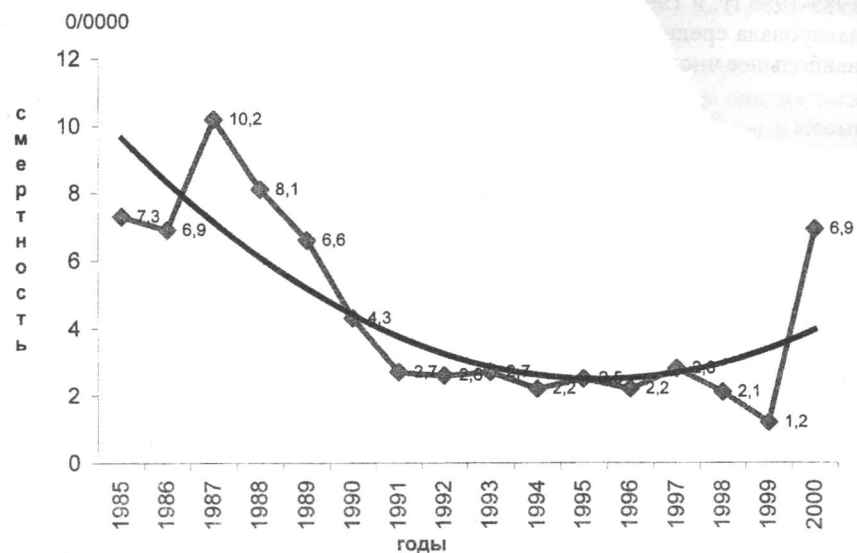


Рис.4. Показатель смертности при ОВГ в КР за 1985-2000 гг. (‰/0000)

Для вспышек ГЕ характерна высокая летальность среди беременных - 20-50% (М.С. Балаян; Н.В. Reyes, 1995; SS. Hamid et al., 1996; S.H. Hussaini et al., 1997; E.E. Mast et al., 1996). Однако показателю смертности уделялось недостаточное внимание при изучении эпидемиологических особенностей ГЕ.

По данным нашего исследования, видно, что в период вспышек ГЕ наблюдались максимальные показатели смертности у женщин репродуктивного возраста (20-29 лет) с достоверной разницей в показателях по сравнению с мужчинами аналогичного возраста ($P < 0.001$). Так, в период эпидемического подъема заболеваемости (1987-1988 гг.) ПСМ соответственно составил у женщин в возрастной группе 20-24 года 22.3 - 15.0‰/0000, а в возрастной группе 25-29 лет - 26.1-13.6‰/0000, у мужчин этих же возрастных групп он не превышал 4.7‰/0000. В 2000 г. показатель смертности в соответствующих группах составил у женщин 3.2 - 4.7‰/0000 против у мужчин 2.3 - 0‰/0000 (рис. 5).

Аналогичные результаты были получены и в Узбекистане (М.Б. Шаропов, 2000), когда в период с 1985 по 1987 гг. на фоне резкого подъема заболеваемости ОВГ смертность среди женщин 20-29 достигала 18.0 - 21.4‰/0000, и также отмечалась неравномерность показателей смертности по отдельным территориям республики, особенно в Ферганской долине с достоверным превалированием ее среди сельского населения.

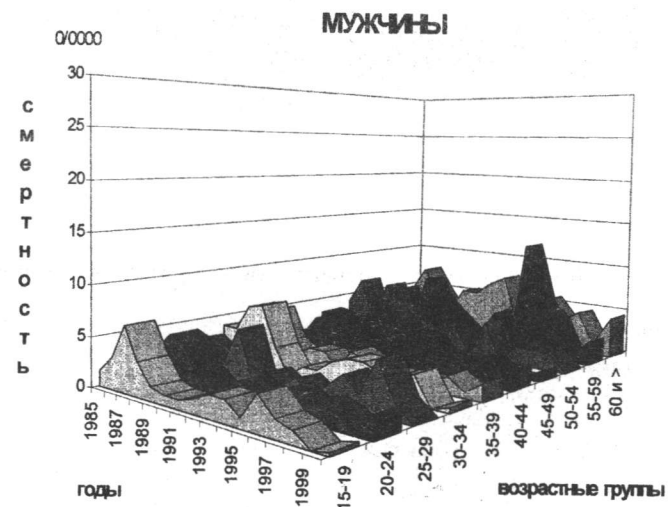
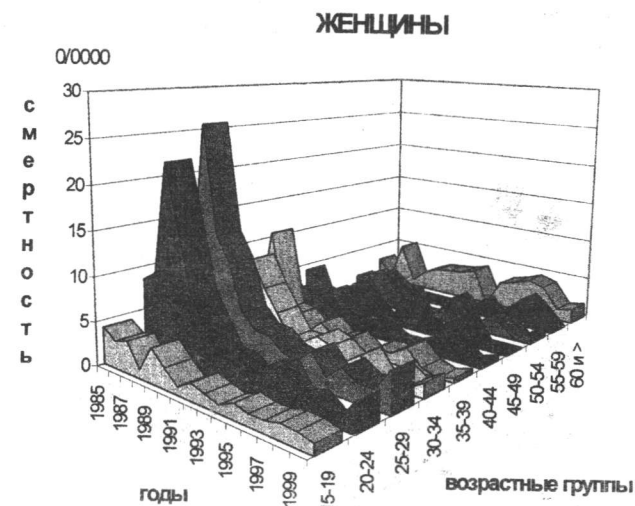


Рис.5. Сравнительные показатели смертности при ОВГ среди различных возрастных групп в КР в зависимости от пола за 1985-2000 гг. (‰/0000)

В связи с тем, что ГЕ получил эпидемическое распространение в южном регионе республики, нами проведен сравнительный ретроспективный анализ ПСМ при ОВГ среди женщин юга и севера КР. Он показал, что наиболее вы-

сокие показатели смертности наблюдались среди женщин репродуктивного возраста на юге республики в период вспышек ГЕ (рис. 6).

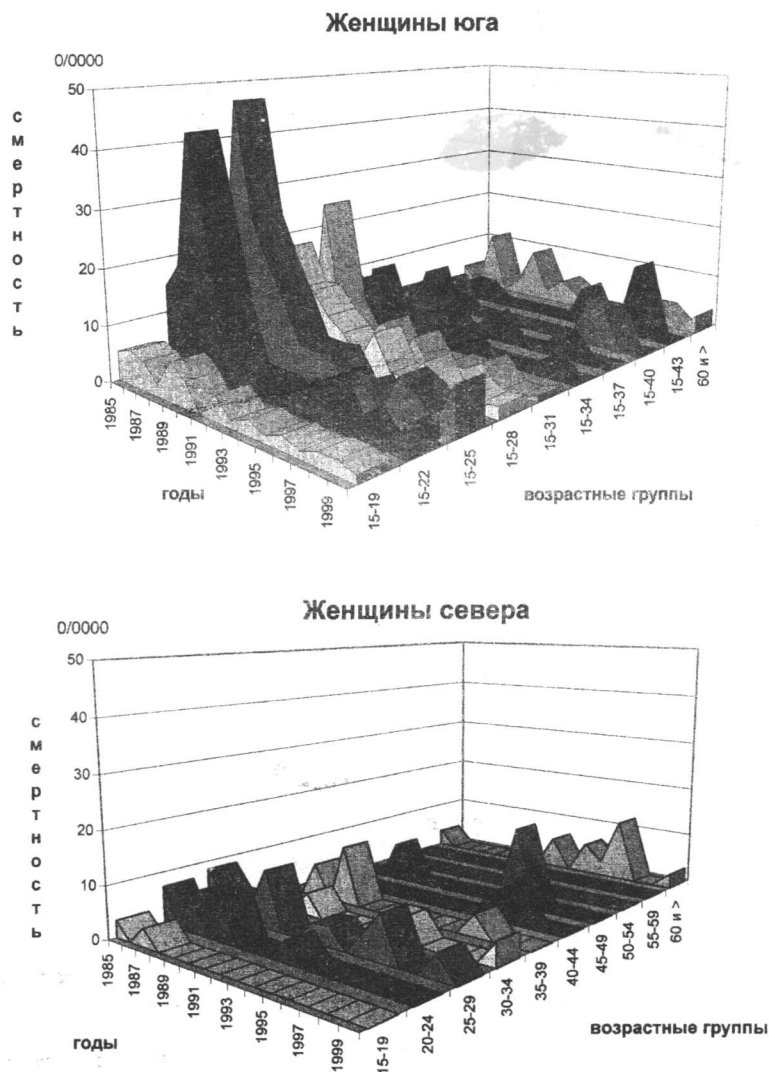


Рис. 6. Сравнительная смертность от ОВГ женщин юга и севера КР за 1985-2000 гг. (‰/0000).

Смертность от ОВГ в 1987-1988 гг. среди женщин юга республики в возрастной группе 20-24 года превышала аналогичные показатели на севере в 5.6 раза (42.6 против 7.6‰/0000), а в группе 25-29 лет - в 12.4 раза (47.3 против 3.8‰/0000). В возрастных группах 30-34 года также наблюдалась выраженная разница в показателях смертности в эти годы, которая на юге превышала в 10 раз смертность женщин на севере от ОВГ. Кроме того, в последующие годы сохранение более высоких показателей смертности от ОВГ среди женщин на юге по сравнению с севером республики может служить подтверждением более высокой распространенности ГЕ в южном регионе.

Поскольку ранее нами было установлено, что ГЕ это "сельская инфекция" мы провели анализ смертности среди сельских и городских женщин. В период эпидемического подъема инфекции ГЕ смертность в возрастных группах 20-24 и 25-29 лет составила 30.1-35.0‰/0000 среди сельских женщин КР против среди 8-10.2‰/0000 городских. При сравнении этих же показателей на уровне республиканских данных установлена достоверная разница в смертности женщин возраста 20-24 и 25-29 лет над аналогичным показателем среди мужчин, как в городе, так и в сельской местности.

Таким образом, наши наблюдения позволили установить, что женщины детородного возраста более восприимчивы к ГЕ инфекции и показатели смертности среди них можно рассматривать, как эпидемиологический критерий диагностики ГЕ.

Вместе с тем необходимо отметить, что анализ заболеваемости ОВГ на основе статистических данных не дает представления о реальной распространенности ГЕ. Истинное представление об этиологической роли ГЕ можно получить только при использовании лабораторных методов исследования, основанных на определении специфических маркеров инфицирования. На сегодняшний день в медицинской практике специфическая диагностика ГЕ затруднена, из-за недоступности стандартизированных коммерческих ИФА тест-систем. Поэтому зачастую диагноз ГЕ ставят методом исключения других форм ВГ или же он регистрируется под другим диагнозом.

Для изучения роли ГЕ в структуре ОВГ и его распространенности в популяции людей и животных нами на первом этапе исследований была дана оценка диагностической эффективности следующих тест-систем: 1) фирмы "ИмБио" (Россия) - основанные на синтетических пептидах; б) "MPR" - на основе рекомбинантных мозаичных белков, содержащих набор линейных эпитопов генома ВГЕ (CDC, Атланта, США); 3) "MIX" - MPR + 55k - смесь ВГЕ специфических антигенов - рекомбинантный белок 2-ой открытой рамки считывания вируса ГЕ, (CDC, Атланта, США). Диагностическая эффективность оценивалась по общепринятой методике - определение чувствительности и специфичности (Т.В. Калашникова, 1997; Т.Э. Кучук с соавт., 2000). Оценка их диагностической эффективности с помощью панели стандартных сывороток, содержащих и не содержащих анти-ВГЕ, показала одинаковую специфичность. В то же время чувствительность, используемых тест-систем несколько, отличалась друг от друга. Так чувствительность тест-системы фирмы "ИмБио" составила - 83.3%. Две другие тест-системы выявили анти-

тела во всех образцах, содержащих анти-ВГЕ как положительные, т.е. их чувствительность равнялась 100%.

На основании полученных результатов был сделан вывод о достаточно высокой диагностической эффективности всех представленных тест-систем. Однако, учитывая сравнительно более низкую чувствительность тест-системы фирмы "ИмБио" при выявлении антител к вирусу гепатита Е, мы пришли к заключению о возможном ее применении для скрининговых эпидемиологических исследований и не желательном ее использовании при диагностике случаев ГЕ.

В результате систематического мониторинга за этиологической структурой острых вирусных гепатитов (ОВГ) установлено, что этиологически подтвержденный гепатит Е (ГЕ) в Кыргызстане составляет 7.4%, при этом на юге его удельный вес составил 9.2%, а в г. Бишкек - 7.6% (рис.7).

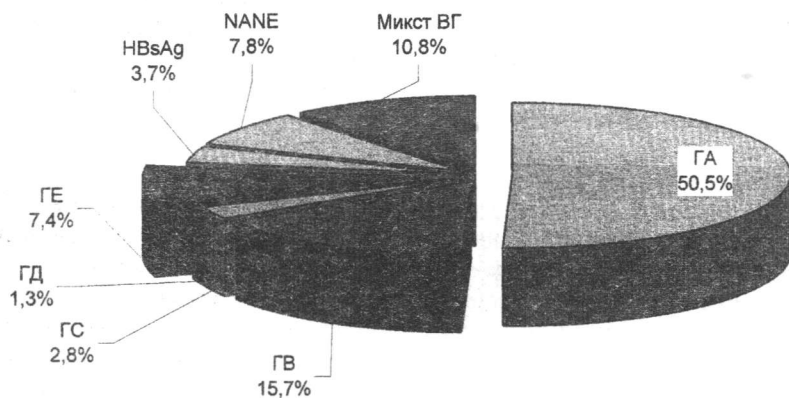


Рис.7. Этиологическая структура острых вирусных гепатитов в 2000 г.

Анализ удельного веса острого ГЕ по возрастным группам показал, что ГЕ чаще встречаются у лиц молодого возраста как на юге, так и на севере республики. Так, в г. Бишкек в возрастных группах 10-14, 15-19, 20-29, 30-39 лет ГЕ составил 10%, 6.3%, 13.6% и 16.7% соответственно. На юге республики эти показатели были несколько выше и составили соответственно по возрастным группам 18.2%, 25%, 21.2%, 8.3%, а в возрастной группе старше 50 лет показатель ГЕ по г. Жалал-Абад превышал таковой по г. Бишкек в 3 раза.

Нами зарегистрированы случаи ГЕ в младших возрастных группах. Так, у детей 0-2 г. в Бишкеке его удельный вес составил 2.6%, а в Жалал-Абаде 5.6%. В группе детей 3-6, 7-9 лет ГЕ был отмечен только на юге республики и составил 3.2% и 4.3% соответственно. Данные V.A. Arankalle с соавт. (1995) показывают, что ГЕ встречается в 33-40% у детей раннего возраста.

ГЕ может протекать в форме микст-инфекции в сочетании с другими формами ВГ. По нашим результатам частота микст-инфекции с ГА и ГВ составила $21.7\% \pm 6.1$; $32.6\% \pm 6.9$ соответственно, которые не противоречат данным других авторов. В Китае ГЕ в спорадической форме встречается в сочетании с гепатитами А, В, С соответственно составив 3.8%, 20.0%, 21.1% (D. Tan et al., 1995), в Индии и на Тайване в 27% случаях в сочетании с ГА, преимущественно у детей (N.K. Arora et al., 1996; C.H. Wang et al., 2000).

Из 24 (3.6%) сывороток крови больных с наличием анти-ВГЕ на юге республики в 16 была обнаружена РНК ВГЕ (лаборатории СиДиСи, Атланта, США), что свидетельствует о вирусемии.

В нашей работе проведено изучение иммунологической структуры к вирусу ГЕ здорового населения г. Бишкек в период эпидемического благополучия по ГЕ в республике - 1999 г. (табл. 1). Наличие анти-ВГЕ в сыворотках крови населения г. Бишкек определялось с использованием наиболее чувствительной тест-системы, на основе мозаичных протеинов с белком 55 к ("МІХ") и составило в среднем у 11.4 % обследованных, с характерным нарастанием серопозитивных в возрастных группах от 0-2 лет до 60 лет и старше с 1.9% до 42.3%.

Таблица 1

Частота выявления анти-ВГЕ среди различных возрастных групп здорового населения г. Бишкек

Возрастная группа	Число обследованных	Из них положительных	%±m
0-2	107	2	1.9±1.3
3-6	67	1	1.5±1.5
7-9	60	5	3.7±2.4
10-14	98	4	4.1±2.0
15-19	60	5	8.3±3.6
20-29	57	4	7.0±3.4
30-39	55	5	9.1±3.9
40-49	61	9	14.8±4.5
50-59	43	10	23.3±6.4
60 и >	78	33	42.3±5.6
Итого	686	78	11.4±1.2

Результаты наших исследований совпадают с данными других авторов, о том, что частота выявления анти-ВГЕ среди населения в эндемичных странах достигает 10-15% (O.M. Perez et al., 1996; D.I. Thomas, 1993; I. Montes-Martinez, A. Agulla-Budino, 1997).

При изучении инфицированности различных контингентов населения показано, что наиболее высокая частота выявления антител к ВГЕ наблюдалась у реконвалесцентов ГЕ по истечении 6 лет после вспышки на юге республики, которая составила 31.1% против 11.4% среди здорового населения с достоверной разницей показателей [$P < 0.05$] (табл. 2).

Таблица 2

Частота распределения антител к ВГЕ среди различных контингентов населения КР

Контингент	Число обследованных	Частота выявления анти-ВГЕ
		%±m
Больные с ХВГ	22	12.5±7.1
Доноры	23	8.7±5.9
Реконвалесценты ВГЕ	31	31.1±8.3
Беременные	48	22.6±6.0
Наркоманы	16	17.7±9.5
Медработники	16	23.9±10.7

Частота выявления антител у медицинских работников составила 23.9%, у беременных - 22.6%, больных с хроническими заболеваниями печени - 12.5, среди наркоманов - 17.7%. Частота анти-ВГЕ среди доноров крови определялась в 8.7% случаях, что было несколько ниже, чем у здорового населения, однако достоверной разницы не отмечено.

Таким образом, результаты наших исследований по изучению этиологии ОВГ и инфицированности населения свидетельствуют о наличии спорадических случаев болезни ГЕ и непрекращающейся циркуляции вируса в межэпидемический период.

В процессе работы мы попытались показать возможную роль животных в резервации и распространении вируса ГЕ. В связи с этим было проведено исследование по изучению степени распространенности ВГЕ среди некоторых видов домашних животных (свиней). Результаты исследований показали, что из 61 исследованных сывороток крови свиней 25 содержали анти-ВГЕ (41.0%). Все положительные сыворотки были протестированы методом ПЦР в лаборатории CDC (Атланта, США). В 24 из 25 обследованных проб крови животных была обнаружена РНК вируса ГЕ, что составило 96%.

Эти данные позволили сделать вывод о возможной роли свиней в резервации вируса ГЕ на территории Кыргызстана между периодически повторяющимися вспышками.

ВЫВОДЫ

1. Территория Кыргызской Республики характеризуется высоким уровнем заболеваемости ОВГ. Среднее значение показателя заболеваемости ОВГ за 26-летний период (1975-2000 гг.) составило $519.7^{0}/_{0000}$. На южных территориях Кыргызстана в 1987-1988 гг. наблюдались крупные эпидемические вспышки ГЕ при значительном подъеме заболеваемости ВГ (1084.6 – $823.6^{0}/_{0000}$). Эпидемиологические особенности вспышек ГЕ характеризовались территориальной неравномерностью, поражением лиц молодого возраста, преимущественно женщин сельской местности и высокой летальностью среди беременных.
2. Максимальные показатели смертности от ОВГ наблюдались в 1987 - 1988 гг. (период вспышек ГЕ) и составили 10.2 - $8.1^{0}/_{0000}$, и 2000 г. ($6.9^{0}/_{0000}$). Наибольшие показатели смертности в этот период установлены у женщин детородного возраста, которые составили по республике в возрастной группе 20-24 г. - $22.3 - 15.0^{0}/_{0000}$ и в 25-29 л. - $26.1 - 13.6^{0}/_{0000}$, у мужчин этих же возрастных групп они не превышали $4.7^{0}/_{0000}$ ($P < 0.001$). Смертность была обусловлена женщинами сельской местности – $30.1-35.0^{0}/_{0000}$ против городских $8-10.2^{0}/_{0000}$ и югом республики - $46.2-47.3^{0}/_{0000}$ против $3.6-3.8^{0}/_{0000}$ севера ($P < 0.001$).
3. Удельный вес ГЕ в Кыргызстане при спорадическом уровне заболеваемости составляет 7.4% от всех случаев ОВГ, с показателем в южном регионе 9.2% и 7.6% в северном.
4. Уровень распространенности анти-ВГЕ у населения г. Бишкек составил 11.4%. Доля лиц с наличием анти-ВГЕ возрастает с увеличением возраста. Среди различных контингентов населения инфицированность неодинаковая и составила у реконвалесцентов ГЕ - 31.1%, медработников - 23.9%, беременных - 22.6%, наркоманов - 17.7%, больных ХВГ – 12.5%, доноров – 8.7%, что свидетельствует о сохранении циркуляции вируса в межэпидемический период.
5. Наличие анти-ВГЕ выявлено у 41% домашних животных. Положительные пробы сывороток крови этих животных в 96% подтверждены методом ПЦР, что предполагает резервацию вируса ГЕ в популяции животных в межэпидемический период.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Ретроспективный анализ смертности при ОВГ может быть полезен для определения зон эндемичных по ГЕ и подъемов заболеваемости.
2. Для документированной диагностики ГЕ необходимо использовать лабораторные методы ИФА диагностики с предварительной оценкой диагностической эффективности тест-систем.
3. Беременных женщин следует рассматривать как приоритетную группу при разработке мер профилактики, в т.ч. при проведении вакцинопрофилактики ГЕ.

4. При эпидемиологическом надзоре за вирусными гепатитами следует возобновить регистрацию числа случаев заболеваемости среди сельских и городских жителей.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Результаты испытаний антигенной специфичности синтетических пептидов вируса гепатита Е (ВГЕ) // Сб. науч. тр.: "Окружающая среда и здоровье человека". – Бишкек, 1996. – Т. V. – С. 147-151. (соавт.: В.М. Глиненко, Р.К. Усманов, Т.Э. Кучук, М.С. Балаян)
2. Роль вирусных гепатитов при хронических поражениях печени в Кыргызстане // Материалы III съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов, паразитологов и инфекционистов Кыргызской Республики. – Бишкек, 1997. – С. 94-95. (соавт.: В.М. Глиненко, Р.К. Усманов, Р.О. Хамзамулин, Т.Э. Кучук)
3. Частота выявления антител к вирусу гепатита Е (анти-HE) у различных групп населения Кыргызской Республики // Материалы III съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов, паразитологов и инфекционистов Кыргызской Республики. – Бишкек, 1997. – С. 154-157. (соавт.: В.М. Глиненко, Р.К. Усманов, Т.Э. Кучук и др.)
4. Гепатит Е (Этиология, диагностика, эпидемиология и профилактика): Методические рекомендации. – Бишкек, 1997. – 28с. (соавт.: В.М. Глиненко, И.Г. Чернова, Р.К. Усманов и др.)
5. Влияние подъема заболеваемости гепатитом А на этиологическую структуру острых вирусных гепатитов // Сб. науч. тр.: "Окружающая среда и здоровье человека". – Бишкек, 1998. – Т. VI. – С. 204-209. (соавт.: Т.Э. Кучук, Р.Т. Нургазиев, Н.В. Кобыльников и др.)
6. Detecting antibodies to the hepatitis E virus in the sera of domestic pigs in the Kyrgyz Republic // Falk Symposium. New aspects in hepatology and gastroenterology. – Tbilisi (Georgia), 1998, May 29-30. – A 139. (N.V. Kobyl'nikov, R.K. Usmanov, A.A. Kolobov, S.V. Zubov)
7. The etiologic structure of acute viral hepatitis in the Kyrgyz Republic // Falk Symposium: New aspects in hepatology and gastroenterology. May 29-30, 1998, Tbilisi (Georgia). – A 304. (R.K. Usmanov, V.M. Glinenko, T.E. Kuchuk, T.S. Kutukeev)
8. Etiology of acute and chronic viral hepatitis in children in Bishkek // V Regional congress of pediatric societies of Turkish speaking countries. – Bishkek, 1999. – P. 60 (Abstracts). (R.K. Usmanov, T.E. Kuchuk, V.M. Glinenko et al.)
9. Распространение антител к вирусу гепатита Е в Кыргызстане // Материалы научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения М.П. Чумакова "Актуальные проблемы медицинской вирусологии". – Москва, 1999. – С. 72. (соавт.: Т.Э. Кучук, Р.К. Усманов, М.О. Фаворов и др.)
10. The aetiology of chronic liver diseases in Kyrgyz Republic. // 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. – Atlanta, USA, 2000, April 9-13, A F013. (R.K. Usmanov, V.M. Glinenko, T.E. Kuchuk et al.)
11. Viral hepatitis sentinel surveillance in the Kyrgyz Republic // 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. – Atlanta, USA, 2000, April 9-13, A F014. (V.M. Glinenko, R.K. Usmanov, T.V. Kalashnikova et al.)
12. Серозпидемиология гепатита Е в Кыргызской Республике // Материалы республиканской научно-практической конференции медиков "Медицина на стыке тысячелетий". – Бишкек, 2000. – С. 580-585. (соавт.: Т.Э. Кучук, Т.В. Калашикова, М.О. Фаворов и др.)
13. Оценка диагностической эффективности тест-систем для определения HBsAg // Материалы республиканской научно-практической конференции медиков "Медицина на стыке тысячелетий". – Бишкек, 2000. – С.409-414. (соавт.: Т.Э. Кучук, Т.В.Калашикова, М.О. Фаворов и др.)
14. Разработка и аттестация стандартной референс-панели на HBsAg // Сб. науч. тр. КНИИП и МЭ: "Окружающая среда и здоровье человека". – Бишкек, 2000. – Т.VIII. – С. 182-187. (соавт.: Т.Э. Кучук, Т.В. Калашикова, М.О. Фаворов и др.)
15. Гепатит Е в Кыргызской Республике // Материалы международной конференции "Инфекции, обусловленные иерсиниями (иерсиниоз, псевдотуберкулез) и другие актуальные инфекции". – С-Пб., 2000. – С. 72. (соавт.: В.М. Глиненко, Р.К. Усманов, Т.Э. Кучук и др.)
16. Обеспечение качества преаналитического этапа лабораторных исследований (правила получения, учета, хранения и транспортировки биологического материала): Методические рекомендации. – Бишкек, 2000. – 30 с. (соавт.: Т.Э. Кучук, Р.К. Усманов, Н.В. Кобыльников и др.)
17. Циркуляция вируса гепатита Е в межэпидемический период в Кыргызской Республике // Материалы научной конференции для работников общественного здравоохранения Центрально-Азиатского региона "Высокое качество эпидемиологических исследований - необходимое условие совершенствования практики общественного здравоохранения". – Алматы, 2000. – С. 28. (соавт.: Р.К. Усманов, М.О. Фаворов)
18. Организация "дозорного" метода эпиднадзора за вирусными гепатитами в Кыргызской Республике // Материалы научной конференции для работников общественного здравоохранения Центрально-Азиатского региона "Высокое качество эпидемиологических исследований - необходимое условие совершенствования практики общественного здравоохранения". – Алматы, 2000. – С. 29-30. (соавт.: Р.К. Усманов, В.М. Глиненко, Ж.С. Исакова и др.)
19. Метод эпидемиологического надзора за гепатитом Е, основанный на показателе смертности // Материалы VIII международной конференции молодых ученых и студентов, посвященной Международному Году Гор "Актуальные проблемы и перспективы развития медицины". – Бишкек, 2002. – Т. 8, Прилож. 2. – С. 155-158.
20. Дозорное эпидемиологическое слежение (sentinel surveillance) за острыми вирусными гепатитами: Методические рекомендации. – Бишкек, 2002. – 14 с. (соавт.: Р.К. Усманов, Ж.С. Исакова, Т.Э. Кучук и др.)

21. роль гепатита Е в этиологической структуре острых вирусных гепатитов по материалам систематического дозорного мониторинга в Кыргызстане // Материалы IV Съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов, паразитологов, инфекционистов Кыргызстана. – Бишкек, 2002. – С. 418-420. (Р.К. Усманов, Т.Б. Козукеев, Ж. Дробенюк и др.)
22. Изучение роли гепатита Е в заболеваемости и смертности при острых вирусных гепатитах у детей первых двух лет жизни // Ежегодный сб. статей преподавателей и сотрудников мед. факультета КРСУ: "Физиология, морфология и патология человека и животных в климато-географических условиях Кыргызстана". – Бишкек, 2002. – Выпуск 2. – С. 247-250. (Р.К. Усманов, М.О. Фаворов, Ж.О. Омурзаков).

Мамф

РЕЗЮМЕ

диссертации Темиргалиевой Б.К. на тему: "Эпидемиологические особенности гепатита Е в Кыргызской Республике" на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.00.30. - эпидемиология.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, гепатит Е, заболеваемость, смертность, этиологическая и иммунологическая структура, репродуктивный возраст.

Объект исследования: статистические данные, больные ОВГ, здоровое население, сыворотки крови животных, диагностические системы.

Цель работы: определение эпидемиологических особенностей ГЕ.

Методы исследования: статистические, серологические (ИФА), вирусологические (ПЦР).

Аппаратура: иммуноферментный анализатор (Rider ELx80), вошер, программируемый термоциклер "Omni - E", компьютер.

В работе представлены результаты исследований по изучению эпидемиологических особенностей гепатита Е (заболеваемость, смертность, этиологическая и иммунологическая структура) в Кыргызской Республике в эпидемический и межэпидемический период.

Установлены эпидемиологические особенности ГЕ в период вспышек в республике, выявлено, что показатели смертности среди различных контингентов населения могут служить критерием для эпидемиологической диагностики ГЕ. Показана этиологическая роль гепатита Е в структуре ОВГ, определен уровень распространенности ГЕ инфекции среди населения при спорадическом уровне заболеваемости. Показана циркуляция вируса ГЕ в популяциях домашних животных (свиней) в межэпидемический период методом ПЦР.

Полученные данные могут быть использованы санитарно-эпидемиологической службой при эпиднадзоре за ОВГ, а также при составлении учебных и общеобразовательных программ.

Область применения: здравоохранение.

Мамф

КОРУТУНДУ

14.00.30 – Эпидемиология адистиги боюнча медициналык илимдеринин кандидаттык илимий даражасына Б.К. Темиргалиеванын «Кыргыз Республикасында Е гепатитинин эпидемиологиялык өзгөчөлүктөрү» темасындагы диссертациясы.

Негизги сөздөр: вирустук гепатит, Е гепатити, оору жана өлүм көрсөткүчтөрү, этиологиялык жана иммунологиялык структурасы (түзүлүшү), бала төрөөгө ылайык маал (жаш курак).

Изилдөөнүн объектиси: статистикалык маалыматтар, курч вирус гепатит менен ооругандар, дени сак калк, жаныбарлардын канынын суюгу, диагностикалык системалар.

Иштин максаты: Е гепатитинин өзгөчөлүктөрүн аныктоо.

Изилдөөнүн методдору: статистикалык, серологиялык (ИФА-иммунологиялык ферментативдик анализ), вирусологиялык (ПЦР).

Аппаратуралар: иммуноферменттик анализатор (Rider RLx80), вошер, программалык термоциклер «Omn - E», компьютер.

Бул иште Кыргыз Республикасында эпидемиялык жана эпидемиялар аралык мезгилинде Е гепатитинин (ооруу, өлүү, этиологиялык жана иммунологиялык структуралары) эпидемиологиялык өзгөчөлүктөрүн изилдөөнүн жыйынтыктары берилген.

Республикада оору күчөгөн мезгилде Е гепатитинин эпидемиологиялык өзгөчөлүктөрү аныкталып, бул ооруну эпидемиологиялык аныктоонун белгиси катары калктын түрдүү катмарындагы өлүү көрсөткүчү белгиленген. Аталган Е гепатитинин курч мүнөздө өтө турган вирустук гепатиттер арасындагы ролу көрсөтүлүп, элдин арасында бирин-серин сыркоонун ичинде айтылган гепатиттин таркоо деңгээли аныкталган. ПЦР-методу менен Е гепатитинин вирусунун үй жаныбарлар (чочконун) арасындагы таркалышы көрсөтүлгөн.

Алынган жыйынтыктар санитардык – эпидемиологиялык кызматы трабынан вирустук гепатиттерди эпидемиологиялык көзөмөлдөөдө жана ошондой эле методикалык – окуу программаларды түзүүдө колдонула алат.

Колдонулуу аймагы: саламаттыкты сактоо.



RESUME

of the dissertation of Temirgalieva B.K. on the theme “Epidemiologic features of hepatitis E in the Kyrgyz Republic” for a scientific degree of candidate of medical sciences in the speciality:

14.00.30 - Epidemiology

Key words: viral hepatitis, hepatitis E, persons ill with acute viral hepatitis, animal blood sera, etiologic and immunologic structure, reproductive age

Object of research: statistical data, persons ill with acute viral hepatitis, healthy population, animal blood sera, diagnostic systems

The purpose of the work: to determine epidemiologic features of hepatitis E.

Methods used: statistical, serological (EIA), virological (PCR).

Equipment: enzyme immunoanalysis test (Reader ELx80), washer, programmable thermocycler (Omn-E), computer.

This paper presents results of the study of the epidemiology of hepatitis E infection (incidence, mortality, etiologic and immunologic structure) in the epidemic and interepidemic period in the Kyrgyz Republic.

The epidemiologic characteristics of hepatitis E outbreaks were identified. It was found that mortality indices in different population groups can serve as a criterion for epidemiologic diagnosis of hepatitis E. The contribution of hepatitis E infection to the incidence of acute viral hepatitis was established. The prevalence of anti-HEV was determined in healthy population. It has been shown by using PCR assay that the hepatitis E virus circulates in the population of domestic animals (pigs) in the interepidemic period.

The received results can be used by the sanitary-epidemiologic service for epidemiologic surveillance of acute viral hepatitis as well as development of educational and training programmes.

Areas of application: public health.

