

УДК 616-036.22

ФАКТОРЫ РИСКА ОБНАРУЖЕНИЯ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА Е СРЕДИ ЖИТЕЛЕЙ РЕГИОНОВ С НИЗКИМ УРОВНЕМ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЭТОЙ ИНФЕКЦИИ

Малинникова Е.Ю.^{1,2}, Потемкин И.А.¹

¹ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П.Чумакова» Федерального агентства научных организаций, Москва, Россия (142782, г. Москва, Ленинский район, поселок сельского типа Институт Полиомиелита, 27 км Киевского шоссе), e-mail: institute@poliomyelit.ru

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (РМАПО), Москва, Россия (123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1), e-mail: rmapo@rmapo.ru

Исследования по распространению гепатита Е, проведенные в странах мира, расположенных в не эндемичных регионах, установили различия в частоте обнаружения антител к вирусу гепатита Е (анти-ВГЕ) от 1% до более 20%. Помимо высокого уровня серопревалентности анти-ВГЕ, продемонстрировано увеличение распространенности анти-ВГЕ с возрастом. Возможно, эта закономерность обусловлена увеличением вероятности заражения вирусом гепатита Е среди лиц, входящих в группу риска. Это лица старших возрастных групп, чаще - мужчины с различными иммуносупрессивными состояниями. Другие факторы, определяющие наличие анти-ВГЕ, практически не исследованы. Исходя из этого, впервые предпринята попытка определения факторов риска инфицирования вирусом гепатита Е среди жителей региона Российской Федерации, не эндемичного по данной инфекции. Для этого нами исследованы лица пожилого возраста, имеющие антитела к вирусу гепатита Е, проживающие в Сергиево-Посадском районе Московской области. Анкетирование и последующий анализ с помощью определения соотношения шансов (oddsratio, OR), относительного риска (relatedrisk – RR) и критерия достоверности различий (p) позволили выявить единственный достоверный действующий фактор риска наличия анти-ВГЕ – ранее перенесенный в анамнезе туберкулез.

Ключевые слова: факторы риска, гепатит Е, антитела к вирусу гепатита Е (анти-ВГЕ).

RISK FACTORS FOR PRESENCE OF ANTIBODIES TO HEPATITIS E VIRUS AMONG RESIDENTS OF REGIONS WITH LOW PREVALENCE OF INFECTION

Malinnikova E.Y.^{1,2}, Potemkin I.A.¹

¹Chumakovs Institute of poliomyelitis and viral encephalitides, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia (142782, Moscow, poselenieMoscovsky, poselok Institute poliomyelita, Kievskoeshosse 27 km), e-mail: institute@poliomyelit.ru

²State budgetary educational institution of additional postgraduate education "Russian Medical Academy of Postgraduate Education", Moscow, Russia (123995, Moscow, ul. Barrikadnaya, 2/1), e-mail: rmapo@rmapo.ru

Studies of hepatitis E conducted in the countries, located in non-endemic regions, have established differences in the prevalence of antibodies to hepatitis E virus (anti-HEV) from 1% to over 20%. Besides high seroprevalence of anti- HEV, these studies demonstrated an increase in the prevalence of anti-HEV with age. This observed pattern might be due to the increased probability of hepatitis E virus infection among individuals at risk. These individuals more likely are older men with immune suppression of different etiology. Other factors that determine the presence of anti-HEV are virtually unexplored. Based on this, we made first attempt to identify risk factors for infection with hepatitis E virus among population of the not endemic region of Russian Federation. To do this, we have studied the elderly individuals positive for anti-HEV and residing in SergievPosad, Moscow region. Questioning and subsequent analysis by determining odds ratio (OR), relative risk (RR) and the criterion of significance of differences (p), revealed only one significant risk factor of anti-HEV positivity – history of previously deferred tuberculosis.

Keywords: risk factors, hepatitis E, antibodies to hepatitis E virus (anti-HEV).

Введение

Исследования по распространению ГЕ, проведенные в различных странах мира, расположенных в неэндемичных регионах, установили различия в частоте обнаружения анти-ВГЕ от 1% до более 20% [1]. Кроме того, нами получены данные о неравномерной

частоте их выявления в различных регионах России. Исследования, проведенные Институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П.Чумакова в шести регионах России (Московская и Свердловская области, г. Ростов-на-Дону, Республики Якутия и Тыва, Хабаровский край) в различных возрастных группах (по 1000 и более человек в каждом регионе), выявили наличие антител к вирусу гепатита E (анти-ВГЕ) от 2,1 до 7,5% [2]. При этом частота обнаружения анти-ВГЕ в старших возрастных группах в некоторых регионах достигала 25-28%. Столь высокий уровень обнаружения антител к ВГЕ при отсутствии регистрируемой заболеваемости гепатитом E (ГЕ) свидетельствует о скрытой и интенсивной циркуляции вируса на территории России. Как известно, реализация передачи ВГЕ может осуществляться различными путями. Характеристике путей передачи ВГЕ посвящено несколько литературных обзоров [3]. В тоже время данные о факторах риска серопревалентности анти-ВГЕ единичны [4]. Наибольшее внимание уделялось определению таких факторов риска, как возраст и пол обследуемых. Шведскими исследователями было убедительно показано, что фактором риска обнаружения антител является возраст старше 60 лет [5]. А. Corwin с соавторами [6] сообщили о значительном увеличении распространенности анти-ВГЕ с возрастом: от 38% - в возрасте 5-9 лет до 70% - среди людей старше 60 лет. Таким образом, авторами установлено, что чаще ГЕ заболевают, а следовательно имеют анти-ВГЕ, лица мужского пола старших возрастных групп. Другие факторы, определяющие серопревалентность, практически не исследованы.

Исходя из этого, впервые предпринята попытка определения факторов риска обнаружения анти-ВГЕ среди жителей Сергиево-Посадского района Московской области.

Цель исследования

Проанализировать факторы риска инфицирования вирусом ГЕ у лиц пожилого возраста, проживающих в эндемичном по данной инфекции районе (на примере Сергиево-Посадского района Московской области).

Материал и методы исследования

Работу проводили в Московской области на базе Сергиево-Посадской центральной районной больницы среди пациентов, поступивших в следующие отделения стационара: неврологии, терапии, травматологии, хирургии, офтальмологии, урологии, пульмонологии, а также обратившихся в поликлинику. Отбор лиц осуществляли с 01.12.2010 по 01.02.2012. Этиологическая принадлежность к гепатиту E осуществлялась обнаружением серологических маркеров в сыворотке крови больных - анти-ВГЕ классов IgG и IgM с помощью иммуноферментного анализа с тест-системами производства ООО НПО «Диагностические системы» г. Нижний Новгород; и «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Для исключения ложно позитивных результатов определения IgM анти-ВГЕ при острых

гепатитах, возникающих при инфекциях, вызванных цитомегаловирусом и/или вирусом Эпштейна-Барр, проведено исследование сывороток на наличие антител класса IgM к этим вирусам. Во всех случаях зарегистрирован негативный результат, что свидетельствовало об отсутствии неспецифической реакции при определении анти-ВГЕ.

Таким образом, исследовано 655 пациентов, поступивших в указанный период времени. Далее методом случайной выборки сформированы две группы. Первая группа состояла из 101 пациента старше 60 лет с наличием анти-ВГЕ и рассматривалась как группа, имевшая ранее контакт с вирусом. Вторая группа, аналогичная по количеству обследованных в первой группе и по возрастному составу, являлась группой сравнения, куда вошли лица, имеющие негативный результат при тестировании на анти-ВГЕ.

У всех пациентов было получено информированное согласие на исследование. Они были анкетированы по расширенному опроснику. Анкета разработана совместно с сотрудниками CDC (США). Она включала комплекс вопросов, направленных на выяснение возможных факторов передачи ВГЕ. Расширенный раздел анкеты был посвящен реализации фекально-орального механизма передачи вируса ГЕ.

Интерпретацию полученных результатов по факторам риска инфицирования ВГЕ проводили с помощью статистического анализа при вычислении коэффициента корреляции рядов, коэффициента ассоциации и показателя соответствия хи-квадрат [7]. Статистическая обработка результатов эпидемиологического анкетирования в группах лиц с анти-ВГЕ и без анти-ВГЕ проводилась с использованием электронной таблицы 2x2 из пакета программ EpiInfo 6.0 (Центры по контролю и профилактике заболеваний США). При этом определяли отношение шансов (oddsratio OR), относительный риск (relatedrisk – RR) и критерий достоверности различий (p).

Результаты исследования

Известно, что эпидемический процесс в неэндемичных странах представлен как завозными, так и местными (автохтонными) случаями, которые реализуются спорадической и групповой заболеваемостью. Необходимо отметить, что чаще всего гепатит Е выявляется случайно, больные поступают не только в инфекционные отделения, но и в соматические, где у них диагностируются различные заболевания желудочно-кишечного тракта.

Для решения задачи по определению факторов риска и выявления антител к вирусу ГЕ нами предприняты попытки сравнить две анкетированные группы. Характеристика групп сравнения представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика групп сравнения по определению факторов риска с наличием анти-ВГЕ и с отсутствием анти-ВГЕ.

Группы	n	Возраст	Средний	Пол абс. (%)
--------	---	---------	---------	--------------

			от/до	возраст	М	Ж
1 группа	с наличием анти-ВГЕ	101	32-92	75,5±8,49	38 (37,6%)	63 (62,4%)
2 группа	с отсутствием анти-ВГЕ	101	31-94	67,4±16,2	39 (38,6%)	62 (61,4%)

М - мужчины

Ж – женщины

Среди обследуемых в первой группе пациентов у 7 человек в сыворотке крови одновременно обнаружены IgM и IgG антитела к ВГЕ. Они были госпитализированы в неврологическое (3человека), терапевтическое (1 человек), хирургическое (2 человека) и офтальмологическое (1 человек) отделения. Обнаружены только IgM антитела к ВГЕ также у 7 человек, которые были госпитализированы в неврологическое (2человека), терапевтическое (3 человека) и хирургическое (2 человека) отделения. Остальные 87 пациентов имели в крови изолированные IgG антитела.

Показатель OR рассчитывали для оценки взаимосвязи между фактором воздействия (фактор риска) и изучаемым исходом (анти-ВГЕ +/-). Интерпретацию показателя проводили следующим образом: когда OR был более единицы (с учетом доверительных интервалов для этого показателя), положительный результат тестирования на анти-ВГЕ в группе лиц с конкретным фактором риска мог быть связан с действием данного фактора. Если OR был равен единице или менее единицы, то фактор воздействия не оказывал влияния на результат выявления анти-ВГЕ.

Показатель RR в эпидемиологии является отношением риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска (в нашем случае выявление анти-ВГЕ), по отношению к контрольной группе (не выявлены анти-ВГЕ). Оценка этого показателя проводилась так же, как и в случае с OR (больше 1 – есть воздействие фактора, 1 и меньше – нет воздействия фактора).

Оценка значимости различий проводилась по критерию для оценки нулевой гипотезы с расчетом уровня p и методом доверительных интервалов (ДИ). Если два доверительных интервала не имели общих значений и уровень значимости p был меньше 0,05, различия между группами признавались статистически значимыми.

Все указанные показатели оценивались в совокупности. Заключение о значимости действия изучаемого фактора риска принимались следующим образом:

OR>1, RR>1, p для <0,05 – достоверное действие фактора;

OR>1, RR>1, p для >0,05 - фактор вероятно действует;

OR<1, RR<1, p для <0,05 – фактор достоверно не действует, присутствует обратная (превентивная) зависимость.

Проведенный анализ установил, что единственным достоверным действующим фактором риска являлся ранее перенесенный туберкулез. Факторами вероятного действия служили: ранее перенесенные операции, наличие в анамнезе донорства, контакт с лицами, ранее осуществлявшими поездки в южные регионы, посещение анкетируемым южных регионов России, проживание в частном доме, употребление воды из открытых источников, в том числе родниковой, «святой» и не кипяченой воды. А также употребление в пищу птицы, в анамнезе содержание домашнего скота, участие в охоте.

К факторам достоверно не действующих на серопревалентность к ВГЕ относились: посещения к стоматологу, наличие в анамнезе путешествий в южные регионы на отдых, употребление в пищу полуфабрикатов, свинины, ветчины, фастфуда, колбасных изделий, морепродуктов, в том числе сырых, совершение пеших прогулок, употребление мяса, приготовленного на открытом огне (шашлык), отдых в кемпинге, употребление алкоголя в дозе 80 мл и более, а также курение.

Обсуждение

Анкетирование и последующий анализ позволили выявить единственный достоверный действующий фактор риска – ранее перенесенный в анамнезе туберкулез. Этот факт можно объяснить как наличием выраженного иммунодефицитного состояния организма, так и социально-экономическими проблемами снижения жизненного уровня у таких пациентов. Выявленный фактор совпадает с данными об общем значении иммунодефицита при инфицировании ГЕ. Представляют интерес установленные факторы вероятного действия. Это ранее перенесенные операции, наличие в анамнезе донорства, контакт с лицами, ранее осуществлявшими поездки в южные регионы, посещение анкетируемым южных регионов России, проживание в частном доме, употребление воды из открытых источников, в том числе родниковой, «святой» и не кипяченой воды. А также в анамнезе употребление в пищу птицы, содержание домашнего скота, участие в охоте.

По данным [8; 9], к выраженным факторам риска серопревалентности относятся посещение эндемичных по ГЕ регионов мира, употребление недостаточно термически обработанной свинины. Важно отметить, что такой фактор риска, как участие в охоте, может иметь значение. Это наличие традиции употреблять в пищу сырую печень только что убитого животного, например кабана.

Неожиданные результаты были получены при определении факторов, достоверно не действующих на серопревалентность к ВГЕ. Факторы, которые указаны в литературе как наиболее значимые, в нашем исследовании не имели значения. К этим факторам относятся наличие в анамнезе путешествия в южные регионы на отдых, употребление в пищу свинины, ветчины, фастфуда, колбасных изделий, морепродуктов, в том числе сырых, употребление

мяса, приготовленного на открытом огне (шашлык). Вероятно, это связано с демографическими и социально-экономическими особенностями обследуемого населения. Такие факторы, как отдых на южных курортах, употребление морепродуктов, не характерны для населения данного региона. А количественное ограничение анкетированных не позволили получить достоверные результаты.

Таким образом, единственным достоверным фактором риска инфицирования ВГЕ является ранее перенесенный туберкулез. Полученные данные свидетельствуют о том, что это заболевание, приводящее к развитию иммунодефицитного состояния организма, способствует восприимчивости к ВГЕ.

Однако нам не удалось определить другие факторы серопревалентности, потому что первые представленные результаты изучения этого аспекта территории России являются основой для накопления фактических данных. А наличие факторов вероятного действия определяет необходимость их дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Михайлов М.И. Эпидемиология вирусных гепатитов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2013. — №1. — С. 78-85.
2. Петрухина М.И., Старостина Н.В. Статистические методы в эпидемиологическом анализе. - М.,2003. — С.73-85.
3. Aggarwal R. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives // J.GastroenterolHepatol. — 2011. — Vol. 26, Suppl 1. — P.72-82.
4. Antona D., Couturier E., Larsen C. Epidemiology of viral hepatitis in France // Rev Prat. — 2011. — Vol. 61, № 1.— PP. 25-27, 30-32.
5. Baylis S.A. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States // J.Vox Sang.— 2012. — Vol. 103, № 1.— P. 89-90.
6. Corwin A. Two years' investigation of epidemic hepatitis E virus transmission in West Kalimantan (Borneo), Indonesia // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1995. — Vol. 89. — P. 262-265.
7. Dalton H.R. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries // Lancet Infect Dis. — 2008. — Vol. 8, № 11.— P. 698-709.
8. La Rosa G. Hepatitis E virus in Italy: molecular analysis of travel-related and autochthonous cases // J Gen Virol. — 2011.— Vol. 92(Pt 7).— P. 1617-1626.

9. Lewis H.C., Wichmann O., Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review // *Epidemiol. Infect.* — 2010. — Vol. 138. — P. 145-166.

Рецензенты:

Эсауленко Е.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» Минздрава России, г.Санкт-Петербург.

Морозов И.А., д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук, г.Москва.