

На правах рукописи

Михайлова Юлия Владимировна

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕПАТИТА С
И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА,
ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО У НАСЕЛЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.02.02 – Эпидемиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Ставрополь – 2013

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Быстрова Татьяна Николаевна**

Официальные оппоненты:

Василенко Надежда Филипповна - доктор биологических наук, профессор

Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии

Ковалишена Ольга Васильевна - доктор медицинских наук, доцент

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эпидемиологии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится «26» декабря 2013 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.109.01 при Федеральном казенном учреждении здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального казенного учреждения здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15)

Автореферат разослан « » ноября 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Жарникова Ирина Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы гепатита С (ГС) обусловлена повсеместным распространением, значительным социально-экономическим ущербом, высокой частотой хронизации, активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного и трудоспособного возраста (Быстрова Т.Н., 2010; Масалова О.В., 2011; Heller T. et al, 2005; Ghany M.G. et al., 2009; Albeldawi M., 2010). Несмотря на успехи, достигнутые в изучении ГС, многофакторность развития и сложность структуры эпидемического процесса до сих пор не позволили в полной мере раскрыть закономерности течения этой инфекции (Ершова О.В., 2006; Ющук Н.Д. и др., 2013). ГС отличается значительным преобладанием латентного компонента эпидемического процесса и выраженной территориальной неравномерностью по уровню заболеваемости и широте распространения инфекции, что обусловлено влиянием социально-экономических факторов и географических условий (Исаева Н.В., 2003; Шахгильдян И.В. и др., 2007; Заботина Е.Е., 2011).

Как и при других инфекциях с полиморфной клиникой, решение различных аспектов проблемы ГС, в том числе для целей эпидемиологического надзора, определяется используемыми методическими подходами для обнаружения специфических маркеров инфекции. Регламентированное нормативными документами определение косвенного маркера ГС - антител к вирусу ГС (анти-ВГС) - методом иммуноферментного анализа (ИФА) осложняется отсутствием стандартизации в интерпретации результатов и не позволяет диагностировать заболевание на ранних стадиях инфекции до сероконверсии (Рудой С.А. и др., 2009; Сидорова И.Ф., 2010; Hmaied F. et al., 2006). Обнаружить латентную ГС-инфекцию позволяет определение молекулярно-генетических маркеров ВГС. Учитывая появившиеся сведения о новой форме скрытой ГС-инфекции (с наличием рибонуклеиновой кислоты (РНК) ВГС в ткани печени при не детектируемом уровне в сыворотке крови), особую диагностическую ценность в качестве доступного субстрата для исследования приобретают мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК), в которых РНК ВГС по разным данным выявляется в 24-90 % (Масалова О.В., 2011; Евплова И.А., 2012; Castillo I. et al., 2004; Parm T.N.Q., 2010).

ВГС отличается высокой генетической гетерогенностью (Мукомолов С.Л. и др., 2003; Sherman M. et al., 2004; Kurbanov F. et al., 2008). Современная классификация (Simmonds P. et al., 1998) включает 6 генотипов, более 100 субтипов и множество квазивидов вируса. Качественное, количественное определение РНК и генотипа ВГС имеет не только безусловное клиническое значение для подбора схемы и контроля лечения, но и может быть перспективным для решения эпидемиологических задач (Чуланов В.П. и др., 2006; Ghany M.G. et al., 2009; Zeuzem S. et al., 2011). Несмотря на это, о распространенности отдельных генотипов ВГС в различных регионах России имеется ограниченное количество публикаций. Большинство из них отражают только доминирование отдельных генотипов ВГС в общей популяции населения, сведения об особенностях распределения субтипов у отдельных контингентов населения с учетом возраста и пола обследованных лиц встречаются редко (Калинина О.В., 2000; Сергеев

И.П. и др., 2010; Казаченко М.Г., 2011). Кроме того, подобные исследования чаще носят одномоментный характер. Сравнительные данные по разнообразию генотипов ВГС за длительный период времени единичны (Цыганко Е.В. и др., 2007; Заботина Е.Е., 2011). Учитывая предполагаемую взаимосвязь отдельных генотипов ВГС с определенными путями его передачи (Шустов А.В., 2003; Константинов Д.Ю. и др., 2007), изучение динамики изменений в структуре генотипов вируса является особенно актуальным для понимания тенденций распространения ГС на конкретной территории и прогнозирования эволюционных изменений эпидемической ситуации по ГС в целом.

Все вышеизложенное определяет целесообразность проведения исследований по изучению современных проявлений эпидемического процесса ГС с определением качественных и количественных параметров структуры генотипов ВГС по отдельным субъектам РФ для планирования региональной стратегии предотвращения дальнейшего распространения ГС-инфекции.

Цель исследования - с использованием молекулярно-генетических методов исследования установить особенности распространения ГС и генотипическую структуру вируса (на примере Нижегородской области) для совершенствования эпидемиологического надзора за инфекцией.

Основные задачи исследования:

1. На основе официальных статистических данных изучить динамику и тенденции заболеваемости острым, впервые выявленным хроническим ГС и носительства ВГС в г. Н. Новгороде с 1994 г. по 2012 г.
2. Изучить распространенность анти-ВГС и РНК ВГС среди различных контингентов населения.
3. Определить и охарактеризовать структуру генотипов ВГС, циркулирующего на изучаемой территории.
4. Изучить динамические изменения в генотипической структуре вируса, произошедшие за период с 1995 г. по 2011 г.

Научная новизна исследования

На примере крупного города европейской части России получены новые знания об особенностях эпидемического процесса ГС-инфекции в современных условиях, проявившиеся в изменении динамики распространенности манифестного и латентного компонентов эпидемического процесса.

Впервые выявлены качественные и количественные параметры структуры генотипов ВГС, циркулирующего на территории Нижегородской области. Выявлены доминирующие субтипы вируса и их соотношение у различных контингентов населения, в зависимости от возраста и пола инфицированных лиц. Определены различия в структуре субтипов вируса при острой и хронической форме инфекции, при наличии моно- и микст-инфекции с вирусными гепатитами (ВГ) иной этиологии. Установлена региональная неравномерность распространения генотипов ВГС. Зафиксированы изменения, произошедшие в генотипической структуре ВГС на исследуемой территории за последние 17 лет, проявившиеся в снижении удельного веса субтипа 1b и роста доли субтипа 3a, в появлении с 2006 г. циркуляции ВГС субтипа 1a.

Практическая значимость исследования

Проведенные исследования позволили определить тенденции многолетней динамики заболеваемости ГС в г. Н. Новгороде. Получены данные, касающиеся интенсивности распространения скрытопротекающей ГС-инфекции среди совокупного населения исследуемой территории, обосновывающие целесообразность внедрения обязательного тестирования на наличие РНК ВГС в алгоритм обследования серопозитивных и, особенно, анти-ВГС-негативных лиц из групп повышенного риска инфицирования. Одним из необходимых критериев оценки эффективности интерферонотерапии у больных хроническим ГС (ХГС) должен стать отрицательный результат на наличие РНК вируса в МКПК в течение 6-48 месяцев после проведенного лечения.

Для изучения эволюционных проявлений эпидемического процесса ГС в современных условиях показана необходимость исследования региональных особенностей генотипической структуры ВГС, особенно превалирующих генотипов. Наблюдение за динамикой структуры генотипов ВГС должно явиться необходимой составляющей эпидемиологического надзора и контроля за ГС-инфекцией на конкретной территории.

Внедрение в практику. Материалы диссертации использованы при составлении двух аналитических обзоров: «Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита С» (принят к использованию Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 22.09.2011 г. № 01/12124-1-26) и «Иммунологические и молекулярно-генетические методы в эпидемиологическом надзоре за гепатит С - инфекцией» (одобрен на Ученом совете ННИИЭМ протокол № 5 от 30.05.2013 г. и направлен в Роспотребнадзор, исх. № 442 от 18.06.2013 г.). Материалы первого аналитического обзора использованы при составлении проекта СП «Профилактика вирусного гепатита С» (протокол совещания рабочей группы по созданию проекта от 15.02.2012 г.). По результатам диссертационного исследования составлен научный отчет «Геноварианты вируса гепатита С, циркулирующего среди населения Нижегородской области» (одобрен на Ученом совете ННИИЭМ протокол № 8 от 24.10.2012 г. и направлен в Роспотребнадзор, исх. № 999 от 26.10.2012 г.).

Результаты исследования внедрены в практику органов здравоохранения (акт внедрения от 23.09.2013 г.). Материалы работы используются в учебном процессе на кафедрах эпидемиологии и профилактической медицины факультета повышения квалификации врачей ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России (акт внедрения от 11.10.2013 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. Рост заболеваемости впервые установленным ХГС, по сравнению с предшествующим трехлетним периодом, является неблагоприятным прогностическим признаком дальнейшего развития эпидемической ситуации в регионе.
2. На территории Нижегородской области циркулируют субтипы ВГС: 1a, 1b, 2, 3a, с доминированием в равной доле 1b и 3a. Структура генотипов ВГС характеризуется региональной неравномерностью. Соотношения субтипов ВГС отличаются у отдельных

контингентов населения, в разных возрастных группах и зависят от пола обследованных лиц, стадии течения инфекционного процесса и наличия сочетанной ГС-инфекции с ВГ иной этиологии. Изменения в генотипической структуре ВГС на территории региона проявились в снижении удельного веса субтипа 1b и росте доли субтипа 3a, в появлении с 2006 г. циркуляции ВГС субтипа 1a.

3. Определение РНК и молекулярно-генетическая характеристика изолятов ВГС, циркулирующего на территории, являются необходимой составляющей эпидемиологического надзора за ГС-инфекцией для получения объективной информации о распространенности манифестного и латентного компонентов эпидемического процесса, установления эпидемиологических связей между отдельными случаями заболеваний, отслеживания изменений в структуре путей передачи.

Апробация работы. Материалы работы представлены на III Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2011) - работа отмечена дипломом I степени; XVI Нижегородской сессии молодых ученых (естественнонаучные дисциплины) (Н. Новгород, 2011); научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора, посвященной 90-летию со дня рождения академика РАМН И.Н. Блохиной, «Инновационные технологии в противоэпидемической защите населения» (Н. Новгород, 2011) - работа отмечена дипломом I степени; научно-практической конференции школе-конференции молодых ученых и специалистов научно-исследовательских организаций Роспотребнадзора «Современные технологии обеспечения биологической безопасности» (Оболensk, 2011) - работа отмечена почетной грамотой за I место; региональной научно-практической конференции «Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения» (Н. Новгород, 2012); III конференции молодых ученых и специалистов «Новые научные достижения молодых ученых в эпидемиологии, клинике, диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней» (Москва, 2012); I Всероссийской XII ежегодной научной сессии молодых ученых и студентов с международным участием «Современные решения актуальных научных проблем в медицине» (Н. Новгород, 2013) - работа отмечена дипломом победителя; межрегиональной научно-практической конференции «Основы управления заболеваемостью инфекционными и неинфекционными болезнями» (Н. Новгород, 2013); X научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты - этиология, диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2013).

В завершеном виде диссертационная работа доложена и обсуждена на совместном заседании Ученого совета, протокол № 5, и межлабораторного научного семинара, протокол № 2, ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора от 27.06.2013 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 4 публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, включая материалы и методы, заключения, выводов, практических

рекомендаций и указателя литературы; иллюстрирована 17 рисунками и 8 таблицами. Указатель литературы содержит 148 источников, в том числе 92 отечественных и 56 иностранных авторов.

Личный вклад соискателя. Обсуждение основной идеи диссертации, выбор наиболее эффективных методов для решения поставленных задач осуществлялись автором совместно с д.м.н., проф. Быстровой Т.Н. Автором самостоятельно и в полном объеме выполнены все эпидемиологические исследования, осуществлен сбор клинического материала и его первичная подготовка к исследованию, проведение обратной транскрипции - полимеразой цепной реакции (ОТ-ПЦР) (исключая этап электрофоретической детекции) ИФА, анализ полученных данных, их статистическая обработка, оформление работы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование выполнено в лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. Решение поставленных в работе задач проводилось с использованием эпидемиологических (поперечного, проспективного и ретроспективного), статистических и лабораторных методов исследования в трех взаимосвязанных направлениях, включающих:

- оценку специфичности и диагностической чувствительности отечественных коммерческих ИФА-тест-систем для обнаружения анти-ВГС и апробацию ОТ-ПЦР с различными вариантами детекции продуктов амплификации для определения РНК, генотипов ВГС;
- изучение широты распространения манифестного и латентного компонентов эпидемического процесса ГС-инфекции на основе анализа динамики заболеваемости официально регистрируемых форм ГС с 1994 г. по 2012 г. и частоты обнаружения специфических маркеров инфекции у различных контингентов населения;
- определение и характеристика структуры генотипов ВГС.

Анализ этиологической структуры острых вирусных гепатитов (ОВГ), а также динамики заболеваемости манифестным острым (ОГС), впервые выявленным ХГС и «носительства ВГС» на территории г. Н. Новгорода проведен на основе данных официальной статистики ФБУЗ «ЦГиЭ по Нижегородской области» (формы отчетности № 1, 2) за период с 1994 г. по 2012 г. Для выявления территорий риска рассмотрены данные по заболеваемости ОГС в 8 районах города за период с 1994 г. по 2010 г. Всего проанализированы 109 единиц форм отчетности.

Для изучения распространенности ГС проведен анализ данных официальной регистрации и результатов лабораторного обследования населения. За период с 2007 г. по 2011 г. под наблюдением находилось взрослое население в возрасте от 20 до 78 лет, 34,9 % из которых составили лица 20-30 лет. Среди обследованных лиц преобладали мужчины - 68 %, женщины составили 32 %. С целью определения этиологической структуры ОВГ и интенсивности манифестного компонента эпидемического процесса ГС исследована сыворотка/плазма крови от 637 больных с явлениями гепатита,

поступивших в инфекционные стационары городов Н. Новгорода, Дзержинска и Балахны. Для оценки интенсивности латентного компонента эпидемического процесса ГС обследованы 1238 человек из групп повышенного риска инфицирования: медицинские работники двух многопрофильных лечебно-профилактических учреждений, пациенты отделений хронического гемодиализа, гематологии, наркологических стационаров г. Н. Новгорода. Пациентов отделения гемодиализа обследовали дважды с интервалом в 6 месяцев. Все лица, серопозитивные во время первого обследования, имели диагноз ХГС; анти-ВГС, выявленные впервые при повторном заборе крови, свидетельствовали об ОГС. Контрольную группу («условно здоровое» население) составили лица, проходившие догоспитальное обследование в поликлиниках города и первично обратившиеся доноры Станции переливания крови.

С целью определения диагностической и эпидемической значимости тестирования отдельных контингентов населения на наличие молекулярно-генетических маркеров вируса проведено обнаружение РНК в плазме крови всех серопозитивных и 226 анти-ВГС-негативных лиц из групп повышенного риска инфицирования. При этом, 91 образец крови от серопозитивных лиц с ХГС параллельно исследован на наличие геномной РНК ВГС в плазме крови и МКПК с определением вирусной нагрузки в положительных пробах.

Характеристика качественных и количественных параметров структуры генотипов ВГС включала определение особенностей распределения генотипов ВГС среди различных контингентов населения с учетом возрастной и половой принадлежности обследованных лиц. Они были распределены на возрастные группы с интервалом в десять лет: 20-29, 30-39, 40-49 лет и от 50 лет и старше. Для выявления территориальных особенностей распределения субтипов ВГС и в зависимости от формы инфекции проанализировано 149 РНК-позитивных образцов от больных с установленным диагнозом «вирусный ГС» городов Н.Новгорода, Дзержинска, Балахны. На каждого больного составлены анкеты и сводные рабочие таблицы. В анамнезе 36 инфицированных лиц имелись указания на внутривенное употребление наркотических средств, 28 больных - на медицинские манипуляции в течение 6 месяцев, предшествующих заболеванию. У 187 больных ХГС установлен возможный момент инфицирования в интервале от 1 до 17 лет, на основании которых были проанализированы изменения доли отдельных субтипов в структуре генотипов ВГС с 1995 г. по 2011 г.

Лабораторное исследование включало определение: анти-ВГС иммуноглобулинов классов М (IgM), G (IgG) (core, NS3, NS4, NS5), проведение теста одновременного обнаружения антигена и антител к ВГС (АГ/АТ); РНК, генотипа вируса и вирусной нагрузки (линейный диапазон от 150 до 10^8 международных единиц/миллилитр (МЕ/мл)) с помощью коммерческих тест-систем.

С целью подбора ИФА-тест-систем для выявления анти-ВГС и белкового спектра проведена сравнительная оценка специфичности и диагностической чувствительности отечественных коммерческих диагностикумов (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск; НПО «Диагностические системы», Н. Новгород) на двух стандартных (лиофилизированные

образцы, содержащие и не содержащие анти-ВГС) и одной экспериментальной (164 образца сыворотки крови доноров, лиц из групп повышенного риска инфицирования и больных ХГС) панелях. В качестве референс-теста был использован диагностикум «Bio-Rad» (Франция), зарегистрированный в России и основанный на пептидах E1, E2, дополнительно к core, NS3, NS4, NS5, используемых в отечественных системах. Так, анализ стандартных панелей показал полностью совпадающие результаты, при тестировании экспериментальной панели количество неодинаково реагирующих образцов составило $13,4 \pm 5,4$ %. При этом, частота обнаружения анти-ВГС IgG NS4 оказалась в 2 раза выше при использовании диагностикума производства «Вектор-Бест» по сравнению с «Диагностическими системами» ($p < 0,05$).

Различия в частоте выявления анти-ВГС могут быть обусловлены как использованием оригинальных антигенных пептидов, так и неодинаковой интерпретацией результатов у разных производителей. С целью подтверждения наличия антител в несовпадающих образцах проведена стандартизация интерпретации результатов ИФА для вышеуказанных тестов с учетом «серой зоны» (используемой «Диагностическими системами») и углубленное исследование с определением АГ/АТ («Вектор-Бест») и РНК ВГС (ООО «ИнтерЛабСервис», Москва) для выявления латентной инфекции с низким уровнем сероконверсии. Это позволило сократить число несовпадений до $8,6 \pm 4,3$ %. Таким образом, при сопоставимой специфичности диагностическая чувствительность тест-систем «Вектор-Бест» оказалась выше по сравнению с «Диагностическими системами» (98,4 % против 95,2 %), что определило использование диагностикумов первого производителя в дальнейшей работе.

С целью подбора оптимальных методов обнаружения молекулярно-генетических маркеров ВГС проведено сравнительное изучение эффективности метода ОТ-ПЦР с различными вариантами детекции продуктов амплификации для определения РНК, генотипов ВГС. Следует отметить, что ОТ-ПЦР в режиме «Real-time» по сравнению с электрофорезом позволяет определять 4^{ый} генотип дополнительно к 1a, 1b, 2, 3a субтипам ВГС.

Так, для качественного выявления РНК не найдено различий в диагностической чувствительности ОТ-ПЦР с разными вариантами детекции. Использование ОТ-ПЦР в режиме «Real-time» для генотипирования изолятов вируса позволило в 5 раз сократить число проб, нетипируемых с помощью электрофореза, и установить наличие ассоциаций двух субтипов вируса в $8,0 \pm 2,2$ %. Четвертый генотип вируса ни в одном из исследованных образцов не выявлен. Кроме того, для типирования низкокопийных проб проведено повторное выделение РНК сорбцией на магнитных частицах с концентрацией на нескольких этапах экстракции, что позволило увеличить на порядок количество копий РНК в пробе и в большинстве случаев провести типирование с использованием стандартных протоколов. Учитывая вышесказанное, определение РНК и характеристика структуры генотипов вируса дана с использованием диагностикумов «ИнтерЛабСервис», предназначенных для проведения ОТ-ПЦР в режиме «Real-time».

Статистическая обработка результатов. С помощью прикладных программ - Statistica 6.0 и Biostat определяли показатель средних величин (M), стандартную ошибку

средних величин (m), t -критерий Стьюдента (различия считали достоверными при вероятности $>95\%$ ($p < 0,05$)). Относительные показатели представлены как $M \pm m$. Тенденцию многолетней динамики заболеваемости оценивали методом наименьших квадратов с расчетом среднесного темпа прироста/снижения; периодичность - методом отклонений эмпирической кривой от теоретической линии тенденции, проведено выравнивание динамической кривой методом скользящей средней с шагом 2 года; рассчитывали специфичность и диагностическую чувствительность коммерческих диагностикумов (В.И. Покровский, Н.И. Брико, 2008).

Характеристика материалов, объемов и методов представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика материалов, объемов и методов исследования

| Направления исследований | Методы исследований | Материалы и объем исследований |
|--|---|---|
| Изучение динамики эпидемического процесса и доли ГС в структуре ОВГ | Эпидемиологический метод: - анализ динамики заболеваемости (1994-2012 гг.) Лабораторные методы: - ИФА, ПЦР | Годовые формы официальной статистической отчетности № 1, 2, отчеты по вирусным гепатитам - 109 ед. Клинический материал (сыворотка крови) – 637 человек 1274 исследования |
| Изучение диагностических возможностей коммерческих тестов для выявления анти-ВГС | Лабораторные методы: - ИФА | Клинический материал (сыворотка крови) – 164 человека, 984 исследования |
| Сравнительная характеристика метода ОТ-ПЦР с различными вариантами детекции продуктов амплификации | Лабораторные методы: - ОТ-ПЦР с детекцией электрофорезом - ОТ-ПЦР в режиме «Real-time» | Клинический материал (плазма крови) – 153 серопозитивных человека, 944 исследования |
| Изучение распространенности ГС среди различных групп населения г. Н. Новгорода | Лабораторные методы: - ИФА | Клинический материал (сыворотка крови) – 3997 человек, 10699 исследований |
| Изучение частоты обнаружения РНК ВГС | Лабораторные методы: - ОТ-ПЦР в режиме «Real-time» | Клинический материал (плазма крови, МКПК) – 345 серопозитивных человек, – 226 серонегативных лиц, 662 исследования |
| Изучение вирусной нагрузки выделенных изолятов вируса | Лабораторные методы: - ОТ-ПЦР в режиме «Real-time» | Клинический материал (плазма крови, МКПК) – 274 РНК-позитивных человека, 274 исследования |
| Характеристика структуры генотипов ВГС, циркулирующего среди населения Нижегородской области | Лабораторные методы: - ОТ-ПЦР в режиме «Real-time» | Клинический материал (плазма крови) – 319 РНК-позитивных человек, 957 исследований |
| Анализ динамики изменений структуры субтипов ВГС | | Истории болезней 637 больных с диагнозом ХГС |

Всего было обследовано 3997 человек, проведено 15794 исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ многолетней динамики заболеваемости регистрируемыми формами ГС в г. Н. Новгороде выявил закономерности, присущие большинству регионов РФ (рисунок 1). Установлена выраженная тенденция к снижению показателей ОГС ($T=-9,8$), средний многолетний уровень составил 5,9 0/0000, что в 1,2 раза ниже общероссийских данных. В динамике ОГС можно выделить два периода. В первом периоде (1994 - 2001 гг.) отмечен постоянный рост уровня заболеваемости ($T_1=11,3$), очевидно, обусловленный как улучшением диагностики ГС, так и ухудшением социально-экономической ситуации в обществе в связи с широким распространением наркомании. Во втором (2002 - 2012 гг.) выявлена умеренная тенденция к снижению заболеваемости ($T_2=-2,12$). В течение анализируемого периода зафиксированы 3 цикла эпидемического процесса с подъемам через 3-4 г. В 2010 г. начал свое формирование четвертый цикл эпидемического процесса, который продолжается до настоящего времени. Анализ заболеваемости ОГС по районам города показал, что уровень заболеваемости достоверно выше в Автозаводском и Канавинском районах (среднемноголетний показатель составил 8,0 0/0000 и 7,0 0/0000 против 6,3 0/0000 в целом по городу). Тенденция к снижению заболеваемости ОГС отмечена во всех районах, что свидетельствует об однонаправленности факторов, влияющих на эпидемический процесс.

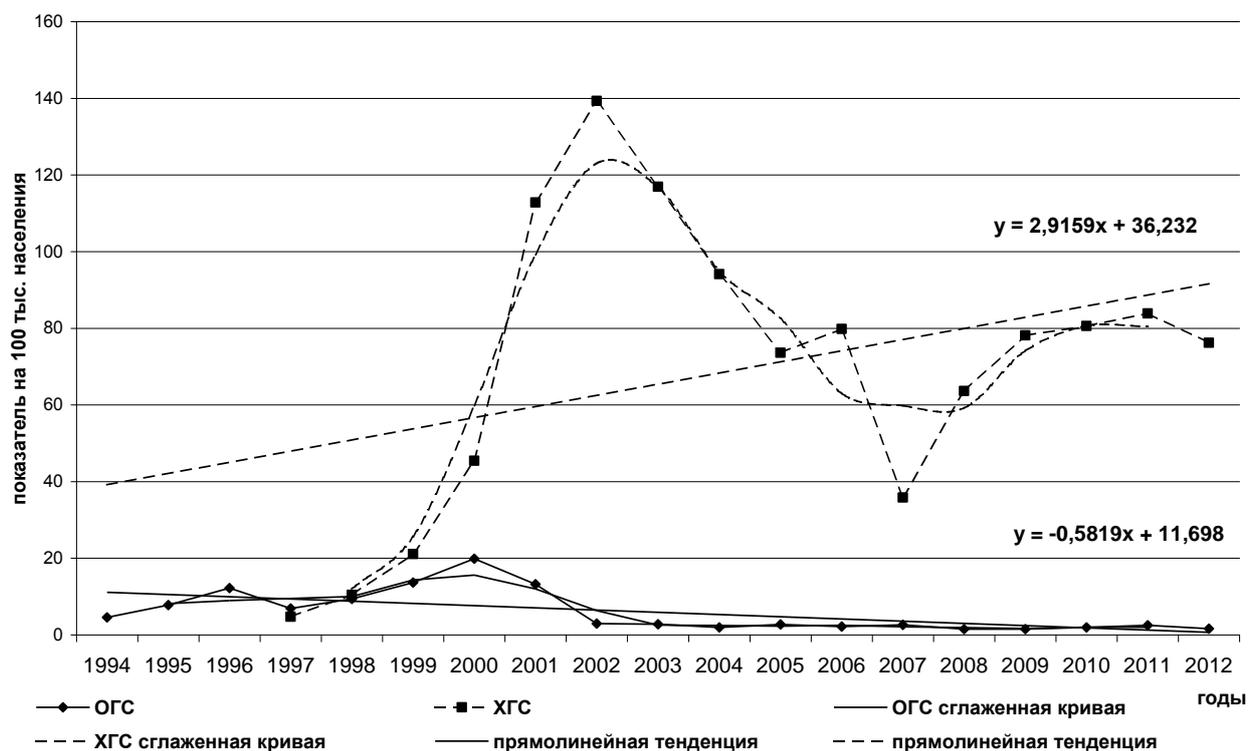


Рисунок 1 - Динамика заболеваемости острым и впервые выявленным хроническим гепатитом С на территории г. Н. Новгорода в 1994 - 2012 гг.

В отличие от ОГС, многолетняя динамика заболеваемости ХГС характеризуется выраженной тенденцией к росту ($T=8,15$), среднемноголетний уровень составил 69,8 0/0000, что в 2,3 раза выше общероссийских данных. При этом зафиксировано

формирование одного полного цикла с 1998 г. по 2007 г. Распространенность «носительства ВГС» значительно превышала уровни заболеваемости как ОГС, так и ХГС.

Вместе с тем, на фоне снижения официальных показателей заболеваемости ОГС и стабилизацией ХГС на протяжении всего периода регистрации данной нозологической формы прослеживается постоянный рост распространенности ГС среди населения города.

При сопоставлении динамических кривых и анализе кумулятивных показателей в г. Н. Новгороде (с 1:0,7 в 1997 г. до 1:48 в 2012 г.), как и по России (1:0,5 в 1997 г. до 1:26 в 2012 г.) отмечен рост соотношения между уровнями заболеваемости ОГС и ХГС, в 2012 г. этот показатель в г. Н. Новгороде в 2 раза превысил таковой по РФ. Обращает на себя внимание, что в отличие от некоторых территорий России с промежутками между пиками заболеваемости ОГС и ХГС в пять лет, в г. Н. Новгороде аналогичные периоды разделены тремя годами. Постоянное увеличение доли впервые выявленного ХГС и сокращение промежутков между пиками заболеваемости острой и хронической формой инфекции свидетельствуют о росте темпов накопления источников инфекции в настоящее время и определяют неблагоприятный прогноз развития эпидемической ситуации по ГС на исследуемой территории в будущем.

По данным официальной статистики, удельный вес ГС в этиологической структуре ОВГ в г. Н. Новгороде варьировал от $1,2 \pm 1,0$ % в 2005 г. до $26,54 \pm 3,2$ % в 1999 г. В результате проведенного в 2010 г. лабораторного исследования доля ГС оказалась в 1,7 раза ниже ($9,0 \pm 2,5$ %) данных официальной регистрации за этот год ($14,0 \pm 2,7$ %), что обусловлено расширением этиологической структуры ОВГ за счет выявления специфических маркеров всех известных нозологических форм ВГ. При этом, среди всех установленных случаев ГС в $65,0 \pm 4,4$ % диагностирован впервые выявленный ХГС. Для объективной оценки интенсивности манифестного и латентного компонентов эпидемического процесса ГС в г. Н. Новгороде изучена распространенность анти-ВГС и РНК вируса среди различных контингентов населения.

Среди «условно здорового» населения анти-ВГС были обнаружены в $3,0 \pm 0,5$ %, что позволяет отнести г. Н. Новгород к территориям со средней интенсивностью эпидемического процесса ГС (рисунок 2). Встречаемость анти-ВГС у пациентов инфекционных стационаров с явлениями гепатита составила $32,0 \pm 1,8$ %. При этом, в моно-варианте ГС встречался в 3,5 раза чаще, чем в сочетании с другими ВГ ($p < 0,01$). Среди микст-гепатитов преобладали сочетания ХГС с хроническим гепатитом В/острым гепатитом В ($79,5 \pm 6,4$ %), что обусловлено общностью путей передачи этих инфекций. Доля серопозитивных лиц среди групп повышенного риска инфицирования ГС колебалась в широких пределах от $4,3 \pm 0,6$ % до $92,5 \pm 2,7$ %. Только у медицинских работников и пациентов гематологии не выявлено достоверных различий в частоте обнаружения анти-ВГС по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$), что свидетельствует об эффективности мер по предупреждению внутрибольничного и профессионального заражения ГС, проводимых в последнее десятилетие. Наибольшая встречаемость антител к ВГС установлена среди инъекционных наркоманов

(92,5±2,7 %). Ряд исследователей полагают, что именно они сегодня определяют распространение ГС в общей популяции населения.

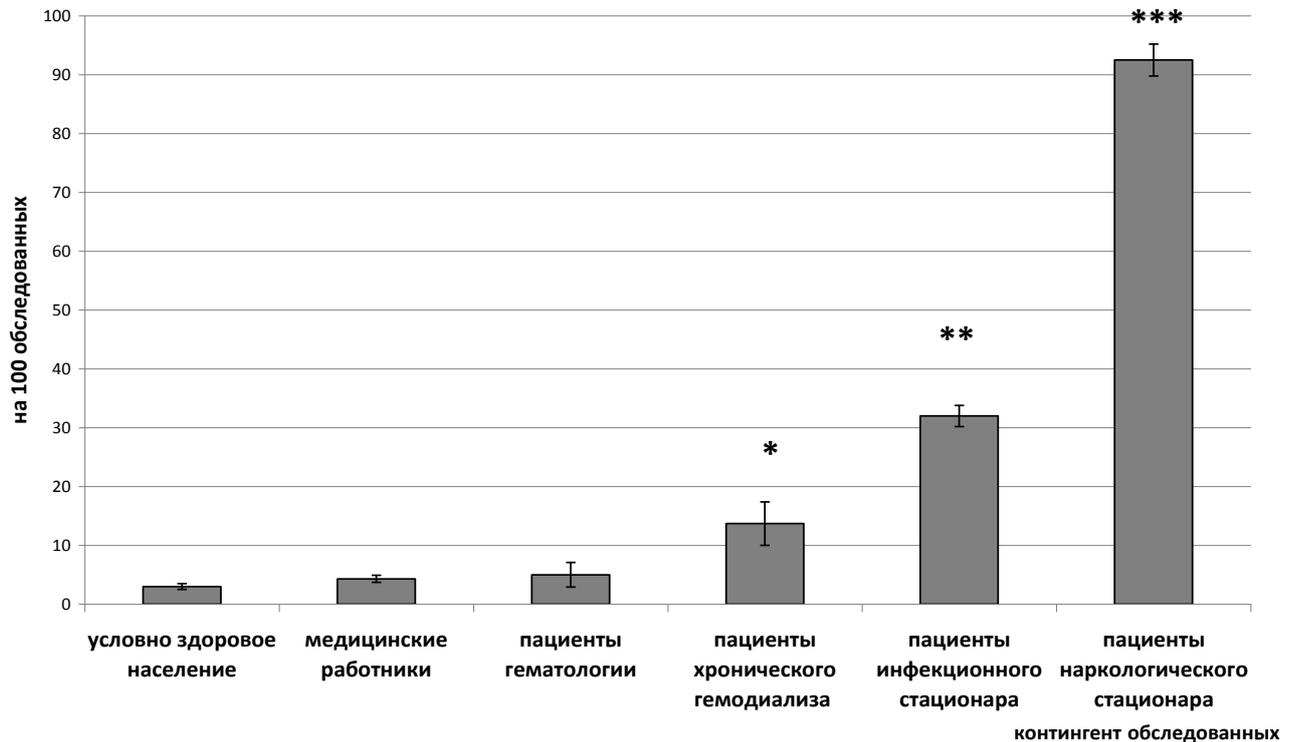


Рисунок 2 - Частота обнаружения анти-ВГС среди различных контингентов населения
Различия достоверны:

* - между пациентами гемодиализа и контрольной группой, медицинскими работниками, пациентами гематологии ($p < 0,05$)

** - между пациентами инфекционного стационара и контрольной группой, медицинскими работниками, пациентами гематологии, гемодиализа ($p < 0,05$)

*** - между пациентами наркологического стационара и остальными группами ($p < 0,01$)

Установлено значительное распространение существующих источников ГС-инфекции в различных группах населения, где среди серопозитивных лиц геномная РНК выявлена в 48,8±7,6 % - 77,5±4,4 % (рисунок 3).

Высокая частота обнаружения РНК ВГС среди «условно здорового» населения свидетельствует об интенсивности латентного компонента эпидемического процесса и широте распространения скрытых источников ГС в общей популяции населения города. Вместе с тем, при моноинфекции РНК вируса выявлена в 4,2 раза чаще, чем при инфицировании микст-гепатитами ($p < 0,01$). В 1,1±0,4 % РНК ВГС была обнаружена среди серонегативных лиц из групп повышенного риска инфицирования, что позволило выявить источники инфекции на раннем этапе развития инфекции (до сероконверсии).

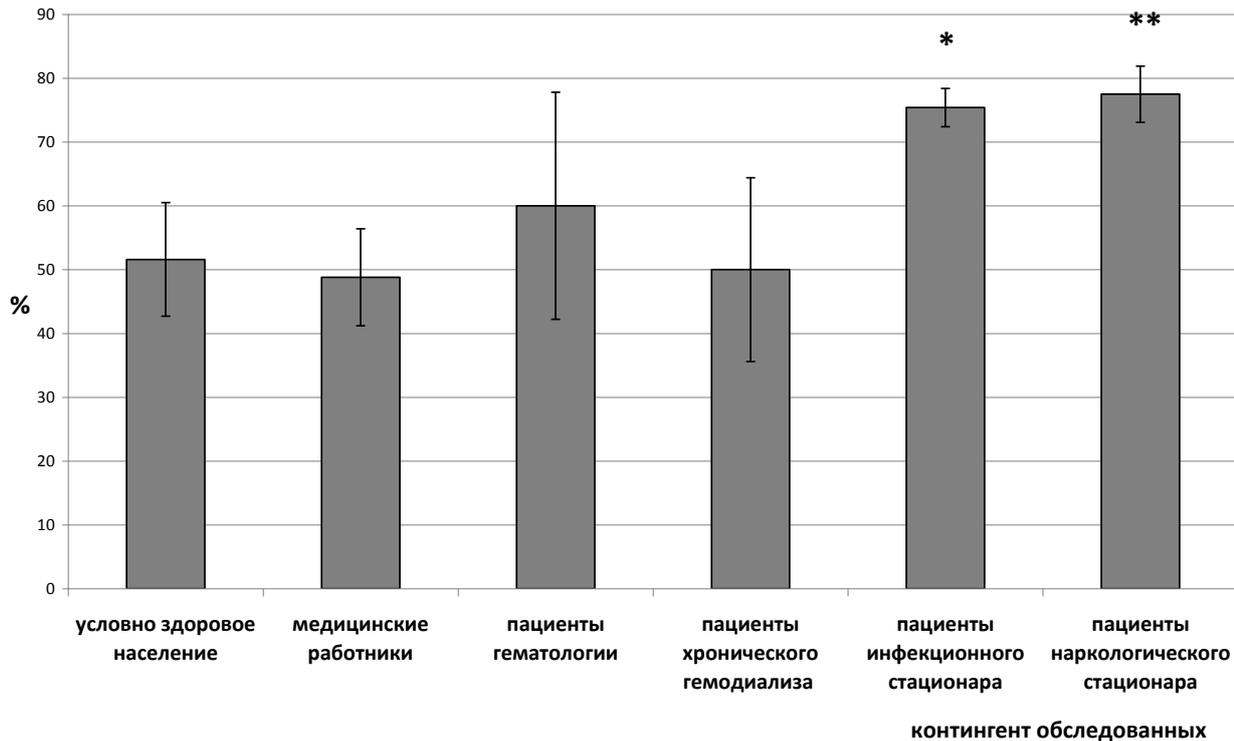


Рисунок 3 - Частота обнаружения РНК ВГС среди различных контингентов населения
Различия достоверны:

* - между пациентами инфекционного стационара и лицами, проходившими обследование, медицинскими работниками, пациентами гемодиализа и гематологии ($p < 0,05$)

** - между пациентами наркологического стационара и лицами, проходившими обследование, медицинскими работниками, пациентами гемодиализа и гематологии ($p < 0,05$)

Обращает на себя внимание факт обнаружения РНК ВГС в МКПК при отсутствии виремии в плазме крови в $4,4 \pm 2,1$ % у больных ХГС через 6-48 месяцев после проведенной стандартной терапии. Учитывая данные литературы о возможности репликации ВГС в клетках крови, полученные результаты служат обоснованием необходимости обследования больных ХГС на наличие РНК вируса в МКПК для контроля эффективности проведенной интерферонотерапии.

В Нижегородской области показана циркуляция вируса четырех субтипов: 1a - $2,8 \pm 0,8$ %; 1b - $42,9 \pm 2,7$ %; 2 - $5,3 \pm 1,2$ %; 3a - $40,1 \pm 2,7$ %. В целом, структура генотипов ВГС с одинаковым доминированием субтипов 1b и 3a отражает общую картину генотипического разнообразия вируса, характерную для Центрального, Приволжского и Южного федеральных округов России. При сравнении полученных результатов с данными исследования Мазепы В.Н. (2011), выполненного в 2002-2006 гг., показано, что в общей популяции населения преобладающие субтипы определены практически с той же частотой и по данному критерию ситуацию в Нижегородской области можно считать стабильной. В $4,1 \pm 1,1$ % обнаружены ассоциации двух субтипов ВГС: 1b+3a, 1a+1b. При этом 76 % всех исследованных образцов независимо от генотипа имели высокую вирусную нагрузку: 10^5 МЕ/мл и более, но только при субтипах 1b и 3a выделены пробы с количественным содержанием РНК выше 10^7 МЕ/мл. Доля нетипированных образцов составила $4,7 \pm 1,2$ %, что связано с низкой вирусной нагрузкой (< 150 МЕ/мл), а также возможно с наличием редкого генотипа вируса.

Выраженная неравномерность эпидемического процесса ГС проявилась в неоднородности распределения генотипов вируса на территории исследуемого региона (рисунок 4).

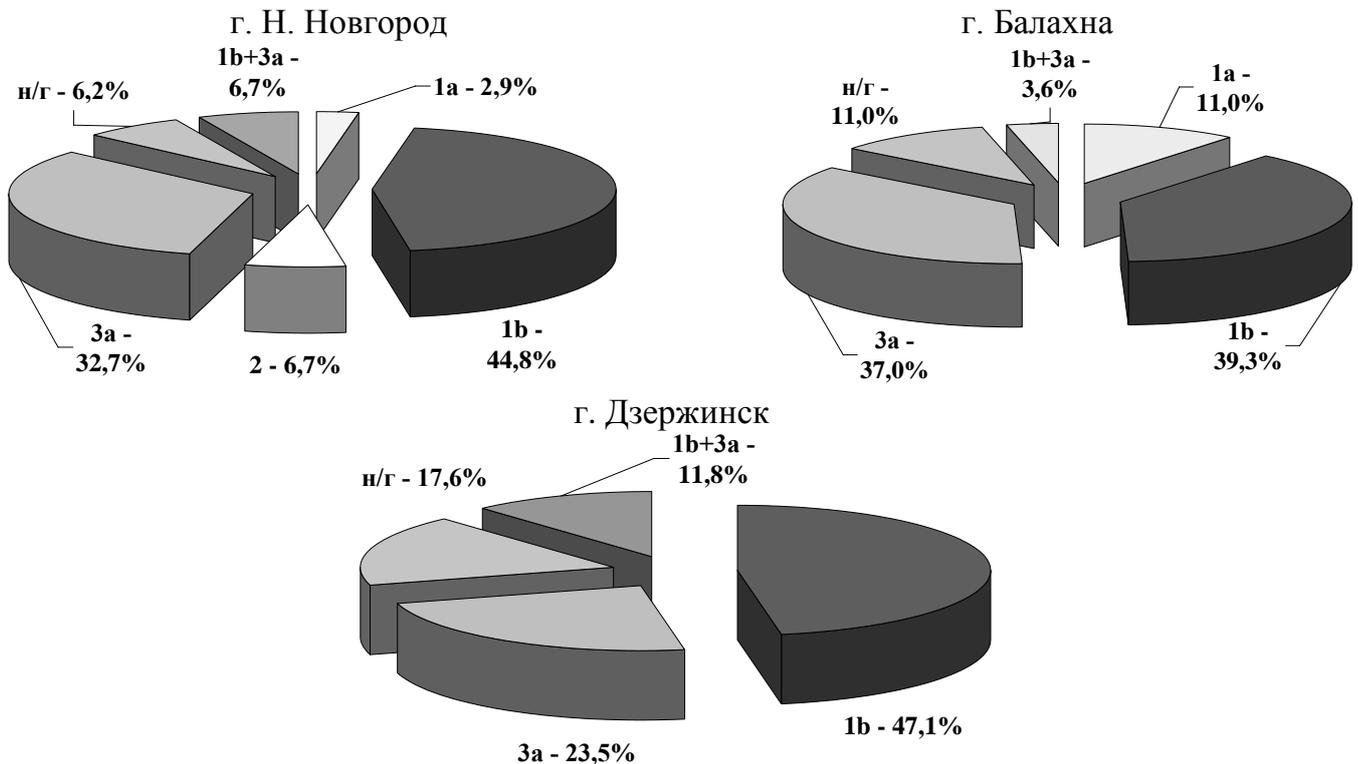


Рисунок 4 - Структура генотипов ВГС на отдельных территориях Нижегородской области

н/г- негенотипированные образцы

В отличие от г. Н. Новгорода и г. Балахны, где не выявлено различий в частоте обнаружения доминирующих субтипов 1b и 3a, в г. Держинске 1b достоверно преобладал над 3a ($47,1 \pm 12,1$ % и $23,5 \pm 10,2$ % соответственно) ($p < 0,05$). Вместе с тем, в г. Держинске в 1,7-3 раза чаще обнаружены ассоциации двух субтипов вируса: 1b+3a, что составило $11,8 \pm 7,8$ %. Превалирование субтипа 1b и высокая частота микст-вариантов генотипов ВГС могут являться признаком неблагоприятной эпидемической ситуации по ГС, возможно сформировавшейся в г. Держинске под воздействием многолетнего техногенного загрязнения.

Зафиксированы различия в структуре генотипов ВГС у различных контингентов населения (рисунок 5).

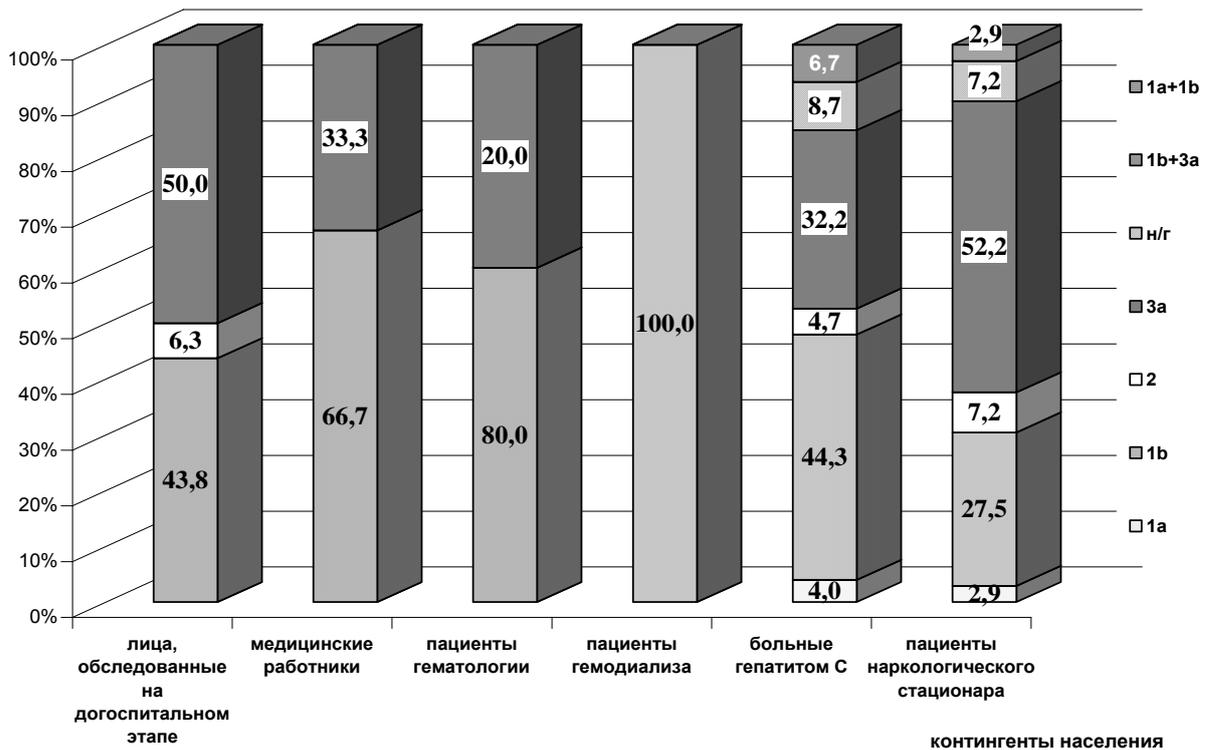


Рисунок 5 - Генотипическое разнообразие ВГС среди различных контингентов населения
н/г- негенотипированные образцы

У медицинских работников и пациентов отделений гематологии установлено наличие только двух субтипов вируса, где субтип 1b ($81,0 \pm 8,5$ %) достоверно преобладал над субтипом 3a ($19,0 \pm 8,5$ %) ($p < 0,01$). Среди пациентов гемодиализа выявлен только 1b субтип ВГС, что свидетельствует о возможном внутрибольничном инфицировании этих лиц и, как следствие, о формировании обособленного внутрибольничного генетического варианта вируса. Среди группы лиц, обследованных на догоспитальном этапе, кроме субтипов 1b и 3a, преобладающих в равной доле ($43,8 \pm 12,4$ % и $50,0 \pm 12,5$ % соответственно), в единичных случаях обнаружен 2 генотип. Наибольшее разнообразие выявленных субтипов установлено среди инъекционных наркоманов и пациентов инфекционных стационаров. При этом, в первой группе показано доминирование субтипа 3a в $52,2 \pm 6,0$ %, в то время, как во второй субтипы 1b и 3a выявлены с одинаковой частотой. Только в последних двух группах обследованных обнаружены ассоциации двух субтипов ВГС: 1b+3a, 1a+1b, что может свидетельствовать о возможности повторного инфицирования другим субтипом вируса. Полученные результаты подтверждают предположение о связи отдельных субтипов вируса с определенными путями его передачи.

Показано, что лица с ХГС отличались разнообразием выявленных генотипов, включая субтипы 1a, 2, а также микст-варианты субтипов ВГС, ни один из которых не выявлен в стадии острой инфекции. В отличие от сочетанной ГС-инфекции с ВГ иной этиологии, где субтипы 1b и 3a определены с одинаковой частотой ($33,3 \pm 13,6$ % и

42,0±14,2 % соответственно), при моноинфекции установлено достоверное преобладание субтипа 1b над субтипом 3a ($p<0,01$).

Отмечена преимущественная циркуляция субтипа 1b среди женщин (61,6±5,2 %) ($p<0,05$). У мужчин субтипы 1b и 3a доминировали в равной доле (43,1±4,4 % и 35,8±4,3 % соответственно). Ассоциации двух генотипов вируса в 4 раза чаще обнаружены среди мужчин по сравнению с женщинами ($p<0,05$). Преимущественная циркуляция 3a субтипа вируса, ассоциированного с употреблением психотропных средств, и высокая частота обнаружения микст-вариантов генотипов среди мужского населения города позволяют предположить, что распространение ВГС путем внутривенного введения наркотических средств чаще происходит среди мужчин, чем у женщин.

Аналогично данным литературы, с увеличением возраста инфицированных лиц установлена тенденция к равномерному увеличению удельного веса субтипа 1b (с 25,0±4,2 % до 65,2±5,7 % ($p<0,01$)) и снижению доли субтипа 3a (с 54,8±4,8 % до 14,5±4,2 % ($p<0,01$)). Только в возрастной группе старше 50 лет субтип 1b достоверно преобладал над субтипом 3a ($p<0,05$). А у лиц в возрасте 20-29 лет в 2 раза чаще встречался субтип 1a, чем у лиц старше 30 лет.

В результате проведенного динамического исследования установлены изменения в общей структуре генотипов ВГС в 2007- 2011 гг. по сравнению с периодом 1995-2000 гг., проявившиеся в снижении удельного веса субтипа 1b и росте доли субтипа 3a (рисунок 6). Выявление субтипа 1a отмечено только с 2006 г.

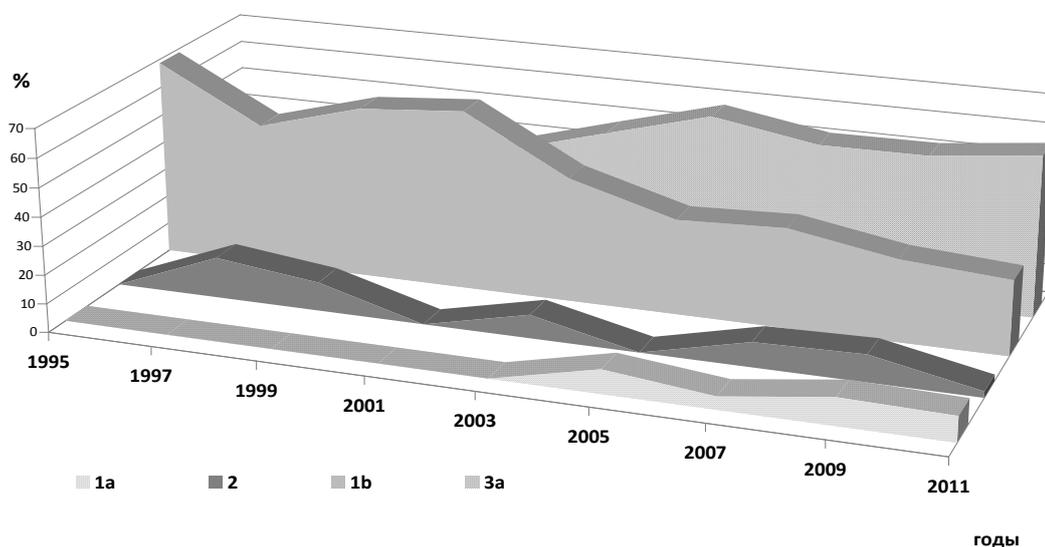


Рисунок 6 - Динамические изменения структуры генотипов вируса с 1995 г. по 2012 г.

ВЫВОДЫ

1. На основе многолетних (с 1994 г. по 2012 г.) наблюдений в г. Н. Новгороде на фоне снижения официально регистрируемой заболеваемости ОГС ($T=-9,8$) установлена выраженная тенденция к росту показателей впервые выявленного ХГС ($T=8,2$). Показана цикличность динамики ОГС с подъемам через 3-4 г. В динамике ХГС

зафиксировано формирование одного полного цикла с 1998 г. по 2007 г. Отмечен рост соотношения между показателями ОГС и ХГС с 1:0,7 в 1997 г. до 1:48 в 2012 г. Промежутки между пиками заболеваемости острой и впервые выявленной хронической формы ГС составили три года.

2. Доля серопозитивных лиц среди различных групп населения составила: $4,3 \pm 0,6$ % у медицинских работников, $5,0 \pm 2,2$ % - пациентов отделения гематологии, $13,7 \pm 7,4$ % - пациентов гемодиализа, $32,0 \pm 1,8$ % - пациентов инфекционного стационара, $92,5 \pm 2,7$ % - пациентов наркологических стационаров, и в 1,5 - 30 раз превышала соответствующий показатель контрольной группы ($3,0 \pm 0,5$ %).

3. Выявлена значительная частота обнаружения РНК у серопозитивных лиц, которая колебалась в широких пределах: $48,8 \pm 7,6$ % у медицинских работников, $51,6 \pm 8,9$ % среди лиц, обследованных на догоспитальном этапе, $60,0 \pm 17,8$ % у пациентов гематологии, $50,0 \pm 14,4$ % - пациентов гемодиализа, $75,4 \pm 3,0$ % - больных ГС, $77,5 \pm 4,4$ % среди пациентов наркологического стационара. У серонегативных лиц из групп повышенного риска инфицирования РНК вируса выявлена в $1,1 \pm 0,8$ %.

В $4,4 \pm 2,1$ % РНК вируса обнаружена в мононуклеарах периферической крови при отсутствии виремии в плазме крови у больных ХГС после проведенной стандартной терапии.

4. Показано, что генотипическое разнообразие ВГС на исследуемой территории представлено четырьмя субтипами: 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 1b и 3a. В $4,1 \pm 1,1$ % установлены ассоциации двух субтипов вируса: 1b+3a, 1a+1b. Доля нетипированных образцов составила $4,7 \pm 1,2$ %.

5. Установлена региональная неравномерность распространения субтипов вируса: в городах Н. Новгород и Балахна не выявлено различий в частоте обнаружения субтипов 1b и 3a, в г. Дзержинске показано достоверное доминирование субтипа 1b ($47,1 \pm 12,1$ %). Установлены различия в соотношении отдельных субтипов вируса у различных контингентов населения: у медицинских работников, пациентов гематологии и гемодиализа субтип 1b достоверно преобладал над субтипом 3a; у пациентов наркологических стационаров в 52,2 % выявлялся субтип 3a; у больных ГС субтипы 1b и 3a обнаружены с одинаковой частотой. Отмечено, что лица с ХГС отличались значительным разнообразием выявленных генотипов, включая субтипы 1a, 2, а также ассоциации двух субтипов вируса, ни один из которых не был выявлен в стадии острой инфекции. При моноинфекции ГС установлено преобладание субтипа 1b ($p < 0,05$), при сочетанной ГС-инфекции субтипы 1b и 3a обнаружены с одинаковой частотой. Среди женщин преобладает субтип 1b ($61,6 \pm 5,2$ %) ($p < 0,05$), у мужчин субтипы 1b и 3a доминируют в равной доле. С увеличением возраста инфицированных лиц выявлен рост удельного веса субтипа 1b и снижение доли субтипа 3a.

6. Динамические изменения в генотипической структуре ВГС проявились в снижении удельного веса субтипа 1b и росте доли субтипа 3a, в появлении ранее не выявляемого 1a субтипа вируса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В целях совершенствования организации противоэпидемических мероприятий в систему эпидемиологического надзора и контроля за ГС необходимо внедрить:

1. определение РНК ВГС в сыворотке и мононуклеарах крови методом ОТ-ПЦР у всех серопозитивных и, особенно, анти-ВГС-негативных лиц из групп повышенного риска инфицирования (пациентов хронического гемодиализа, отделений гематологии, лиц с наркотической зависимостью);
2. слежение за циркулирующими генотипами/субтипами ВГС в плановом порядке и по эпидемическим показаниям;
3. методом выбора при определении генотипов ВГС должен быть метод ОТ-ПЦР в режиме «Real-time»;
4. определение РНК ВГС в мононуклеарах крови является необходимой составляющей контроля эффективности лечения в течение не менее 48 месяцев.

Внедрение системы молекулярно-генетического мониторинга ВГС, изучение генетического разнообразия и динамики изменений структуры генотипов вируса необходимо для получения объективной информации о региональных тенденциях и закономерностях развития эпидемического процесса ГС, для выявления действующих источников инфекции, постановки диагноза на ранних стадиях инфекции - до сероконверсии, и установления эпидемиологической связи между отдельными случаями заболевания.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Михайлова Ю.В.** Распространённость латентных форм гепатит В- и гепатит С-инфекции среди населения г. Н. Новгорода // Материалы научно-практической конференции молодых учёных и специалистов научно-исследовательских организаций Роспотребнадзора «Современные технологии обеспечения биологической безопасности». - Оболенск, 2010. - С. 185-187.
2. **Михайлова Ю.В.** Распространённость гепатит С-инфекции на территории крупного промышленного города средневропейской части России // Материалы юбилейной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины». - СПб.: СПбМАПО, 2010. - С. 196-198.
3. Быстрова Т.Н., **Михайлова Ю.В.**, Николаева О.А. Сравнительная характеристика ПЦР с электрофоретической и гибридационно-флюоресцентной детекцией в режиме «реального времени» для выявления вируса гепатита С // Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика - 2010». - М., 2010. - С. 204-206.
4. Быстрова Т.Н., Корочкина О.В., **Михайлова Ю.В.**, Карувваккат О.С. Генотипическое разнообразие вируса гепатита С, циркулирующего среди населения Нижегородской области // Медицинский Альманах. - 2011. - С. 32-34 (**журнал из перечня ВАК РФ**).
5. Быстрова Т.Н., Полянина А.В., **Михайлова Ю.В.**, Залесских А.А. Этиологическое разнообразие возбудителей вирусных гепатитов, циркулирующих среди населения

Нижегородской области // Сборник тезисов III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. - М., 2011. - С. 64-65.

6. **Михайлова Ю.В.** Генотипическое разнообразие вируса гепатита С, циркулирующего среди населения Нижегородской области // Материалы конференции молодых ученых Роспотребнадзора, посвященной 90-летию академика И.Н.Блохиной. - Н.Новгород, 2011. - С. 47-49.

7. Быстрова Т.Н., **Михайлова Ю.В.** Мониторинг генотипического разнообразия возбудителя в системе эпидемиологического надзора за ГС-инфекцией // Материалы научно-практической конференции молодых учёных и специалистов научно-исследовательских организаций Роспотребнадзора «Современные технологии обеспечения биологической безопасности». - Оболенск, 2011. - С. 46-49.

8. Быстрова Т.Н., **Михайлова Ю.В.** Молекулярно-генетическая характеристика изолятов вируса гепатита С, циркулирующих на территории с умеренной активностью эпидемического процесса // Инфекционные болезни. - 2011. - Том 9, №2. - С. 28-31 (журнал из перечня ВАК РФ).

9. **Михайлова Ю.В.**, Быстрова Т.Н. Спектр генотипов вируса гепатита С, циркулирующих на территории Нижегородской области // Материалы 16 Нижегородской сессии молодых ученых. Естественные науки. - Н.Новгород, 2011.- С. 195-197.

10. **Михайлова Ю.В.**, Быстрова Т.Н. Совершенствование лабораторной диагностики гепатита С с использованием молекулярно-генетических методов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы военной медицины, обитаемости и профессионального отбора» Санкт-Петербург 17-18 ноября 2011 г. - СПб., 2011. - С. 153.

11. Быстрова Т.Н., **Михайлова Ю.В.**, Сутырина О.М., Зайцев Р.М. Возможности использования ПЦР-диагностики гепатита С в клинической и эпидемиологической практике // Сборник трудов Юбилейной Всероссийской научной конференции, посвященную 75-летию кафедры общей и военной эпидемиологии и 90-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова, «Отечественная эпидемиология в XXI веке: приоритетные направления развития и новые технологии в диагностике и профилактике болезней человека» Санкт-Петербург, 19-20 апреля 2012 г. - СПб., 2012. - С. 131.

12. Быстрова Т.Н., **Михайлова Ю.В.**, Абрамова М.К. Характеристика репликативной формы хронического гепатита С // Инфекция и иммунитет: материалы X съезда ВНПОЭМП (12-13 апреля, 2012 г., Москва). - М., 2012. - Том 2, № 1-2. - С. 436.

13. **Михайлова Ю.В.**, Быстрова Т.Н. Использование возможностей ПЦР в реальном времени для диагностики гепатита С в рутинной лабораторной практике // Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения» Пермь 16-18 мая 2012 г. - Пермь, 2012. - С. 46-49.

14. **Михайлова Ю.В.** Характеристика субтипов вируса гепатита С, циркулирующих на территории средневропейского региона России // Сборник научных трудов сотрудников

Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2012. - С. 28-29.

15. Быстрова Т.Н., **Михайлова Ю.В.** Генотипическая структура и уровень вирусной нагрузки у больных с различными вариантами гепатит С-инфекции // Вестник нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского. Серия Биология. - 2012. - Вып.2(3). - С. 30-36 (**журнал из перечня ВАК РФ**).

16. **Михайлова Ю.В.**, Быстрова Т.Н., Ефимов Е.И. Особенности эпидемического процесса гепатита С на территории крупного города европейской части России // Медицинский Альманах. - 2013. - №2(26). - С. 86-90 (**журнал из перечня ВАК РФ**).

17. **Михайлова Ю.В.**, Блохин Ф.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика геновариантов вируса гепатита С, циркулирующего в Нижегородской области // Медиаль (Электронный журнал). - 2013. - Вып.1(6). - С. 74.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|--------------------|--|
| АГ/АТ | - тест одновременного обнаружения «антигена-антител» |
| Анти-ВГС | - антитела к вирусу гепатита С |
| Анти-ВГС Ig M | - антитела к вирусу гепатита С иммуноглобулинов класса М |
| Анти-ВГС Ig G | - антитела к вирусу гепатита С иммуноглобулинов класса G |
| ВГС | - вирус гепатита С |
| ГС | - гепатит С |
| ИФА | - иммуноферментный анализ |
| МЕ/мл | - международные единицы/миллилитр |
| МКПК | - мононуклеарные клетки периферической крови |
| ОВГ | - острый вирусный гепатит |
| ОГС | - острый гепатит С |
| ОТ-ПЦР «Real-time» | - обратная транскрипция полимеразная цепная реакция в режиме реального времени |
| РНК ВГС | - рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С |
| ХГС | - хронический гепатит С |
| 0/0000 | - заболеваемость в перерасчете на 100 000 населения |