Улаанбаатар хотын хүн амын дунд гепатит Е вирусийн тархалт болон 4-р хэлбэрийн генотипийн бүрдлийг тогтоосон нь

Д.Цэцэгдолгор[1], Б.Бүрэнжаргал[1], Г.Отгон[1], Б.Баасанжаргал[1], Д.Сарангэрэл[1], О.Халиун[1], Ч.Өсөхбаяр[1], Hiroaki Ohnishi[2], Masaharu Takahashi[2], Hiroaki Okamoto[2], Б.Цацралт-Од[1]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Физиологийн тэнхим
[2]Япон, Точиги муж, Жичигийн АУИС, Вирус судлалын тэнхим
Цахим шуудан: tsetsegdolgor@mnums.edu.mn, Утас: 99025768

Түлхүүр үг:
Элэгний цочмог үрэвсэл
Гепатит Е вирус
Удам зүйн зураглал

Товч утга:
Үндэслэл: Гепатит Е вирусийн шалтгаант элэгний үрэвсэл нь нийгмийн эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудлын нэг болж байна. Монгол улсын эрүүл хүн амын дунд гепатит Е вирусийн тархалт 11% байгаа боловч уг вирусийн шалтгаант элэгний цочмог үрэвслийн тохиолдол бүртгэгдээгүй байна. **Зорилго:** Уг судалгаа нь Монгол улсад вирусийн шалтгаант элэгний цочмог үрэвслийн шалтгааныг судлах, гепатит Е вирусийн шалтгаант элэгний үрэвслийн тархалтыг тодорхойлох зорилготой. **Арга, аргачлал:** Улаанбаатар хотод эмнэлзүйн шинжилгээгээр элэгний цочмог үрэвсэл гэж оношлогдсон 302 үйлчлүүлэгчийг судалгаанд хамруулсан. Нийт судалгаанд оролцогчдод ийлдэс судлалын болон молекулын аргаар шинжилгээ хийж элэгний цочмог үрэвслийн шалтгааныг тодорхойлсон. Гепатит Е вирусийн нуклеотидын дараалыг тогтоов. Судалгааны статистик боловсруулалтыг SPSS 19 программ ашиглан хийв. **Үр дүн:** Ийлдэс судлалын болон молекулын шинжилгээнд 12 (4.0%) үйлчлүүлэгчид Е хэлбэрийн гепатит вирусийн шалтгаант цочмог элэгний үрэвсэл оношлогдсон. Гепатит Е вирусийн халдвар оношлогдсон 12 оролцогч өвчний анхны шинж тэмдэг эхлэхээс өмнөх 3 сард гадаад оронд зорчоогүй байсан бөгөөд усан хангамжаар халдвар дамжих эрсдэлийг үгүйсгэсэн. Энэхүү судалгаанд илэрсэн HEV-ийн омог нь 97.7-100% манай улсад өмнө нь судлагдсан MNE13-227 вирусийн омогтой нуклеотидын дараллын шинж чанар төстэй байсан ба 97.3% нь Хятад улсад тогтоогдсон гепатит Е вирусийн омгийн геномын дараалалтай төстэй байлаа. **Дүгнэлт:** Энэхүү судалгааны үр дүнгээр Монгол улсад гепатит Е вирусийн халдварын 4-р хэлбэрийн генотип тохиолдож байгааг илрүүллээ. Улаанбаатар хотын насанд хүрсэн хүн амын дунд гепатит А,В,С,Д вирусийн халдвар зонхилон тохиолдож байна.

Үндэслэл: Гепатит Е вирус (*HEV*) нь хүн болон бусад олон төрлийн хөхтөн амьтдад халдварладаг вирус бөгөөд элэгний цочмог үрэвсэл үүсгэдэг гол үүсгэгчдийн нэг юм. Гепатит Е вирусийн шалтгаант элэгний үрэвсэл нь нийгмийн эрүүл мэндийн тулгамдсан асуудлын нэг болж байгаа бөгөөд дэлхийн олон оронд, ялангуяа хөгжиж буй оронд элбэг тохиолдож байна[1]. Одоогоор хүнд халдвар үүсгэх боломжтой гепатит Е вирусийн 4 хэлбэр тогтоогдсон[2]. Гепатит Е вирусийн 1 болон 2-р хэлбэр нь зөвхөн хүнд усан хангамжаар дамжин халдварладаг бол 3 болон 4-р хэлбэр хүн болон гахай, буга зэрэг бусад хөхтөн амьтдад халдварлах боломжтой байдаг[3,4]. Уг вирусийн 3-р хэлбэр нь дэлхий дахинд өргөн тархсан байдаг бол 4-р хэлбэрийн тархалт нь Ази тивээр хязгаарлагддаг байна[2]. Монгол улсад цусаар дамжин халдварладаг гепатит В, С, Д вирусийн шалтгаант элэгний үрэвслийн тархалт өндөр байдаг нь судлаачдын анхаарлыг татсаар байна[5,6]. Манай улсын харьцангуй эрүүл хүн амын дунд гепатит Е вирусийн тархалт 11% байгаа[7] боловч

уг вирусийн шалтгаант элэгний цочмог үрэвслийн оношлогдсон тохиолдол бүртгэгдээгүй байгаа нь бидний судалгааны үндэслэл боллоо.

Зорилго: Улаанбаатар хотын хүн амын дунд вирусийн шалтгаант элэгний цочмог үрэвслийн шалтгааныг судлах, гепатит Е вирусийн шалтгаант элэгний үрэвслийн тархалтыг тодорхойлох, гепатит Е вирусийн 4-р хэлбэрийн генотиптийн бүрдлийг тогтоох зорилготой.

Арга, аргачлал: Улаанбаатар хотод эмнэлзүйн шинжилгээгээр элэгний цочмог үрэвсэл гэж оношлогдсон 302 үйлчлүүлэгчийг (183 эрэгтэй, 119 эмэгтэй; дундаж нас 22.0 жил) санамсаргүй түүврийн аргаар сонгон судалгаанд хамруулсан. Эрүүл мэндийн яам, ХӨСҮТ-ийн ёс зүйн салбар хорооноос ёс зүйн зөвшөөрөл авсан ба судалгаанд оролцогчдоос таниулсан зөвшөөрлийн хуудсын дагуу зөвшөөрлийг гарын үсгээр баталгаажуулан, ёс зүйн хэм хэмжээнд судалгааг хийж гүйцэтгэв. Судалгаанд хамрагдагчид нь арьс, салст шарлах, шээс өтгөрөх, ядрах, дотор муухайрах, хоолны дуршил буурах, дотор муухайрах, бөөлжих, халуурах зэрэг зовиур илэрсэн цусны шинжилгээнд АЛАТ-ын хэмжээ хамгийн багадаа 2.5 дахин ихэссэн байсан. Элэгний аутоиммуни эмгэгтэй хүмүүсийг судалгаанд хамруулаагүй болно. Нийт судалгаанд оролцогчдод ийлдэс судлалын болон молекулын аргаар шинжилгээ хийж гепатит вирусийн эсрэг биеийг тодорхойлов. Гепатит Е вирусийн нуклеотидын дарааллыг тогтоов. Судалгааны ажлын тоон үзүүлэлтүүдийг боловсруулахдаа SPSS 19 программыг ашиглан Kruskal-Wallis test-ийг хийж гүйцэтгэлээ.

Үр дүн: Ийлдэс судлалын болон молекулын шинжилгээний аргаар 77 (25.5%) оролцогчид А гепатит вирусийн халдвар, 93 (30.8%) оролцогчид В гепатит вирусийн халдвар, 19 (6.3%) оролцогчид С гепатит вирусийн халдвар, 48 (15.9%) оролцогчид Д гепатит вирусийн халдвар оношлогдсон бол судалгаанд хамрагдсан 12 (4.0%) тохиолдол нь Е хэлбэрийн гепатит вирусийн шалтгаант цочмог элэгний үрэвсэл оношлогдсон. Бусад 53 оролцогчид (17.5%) элэгний үрэвсэл үүссэн шалтгаан тодорхойгүй байлаа.

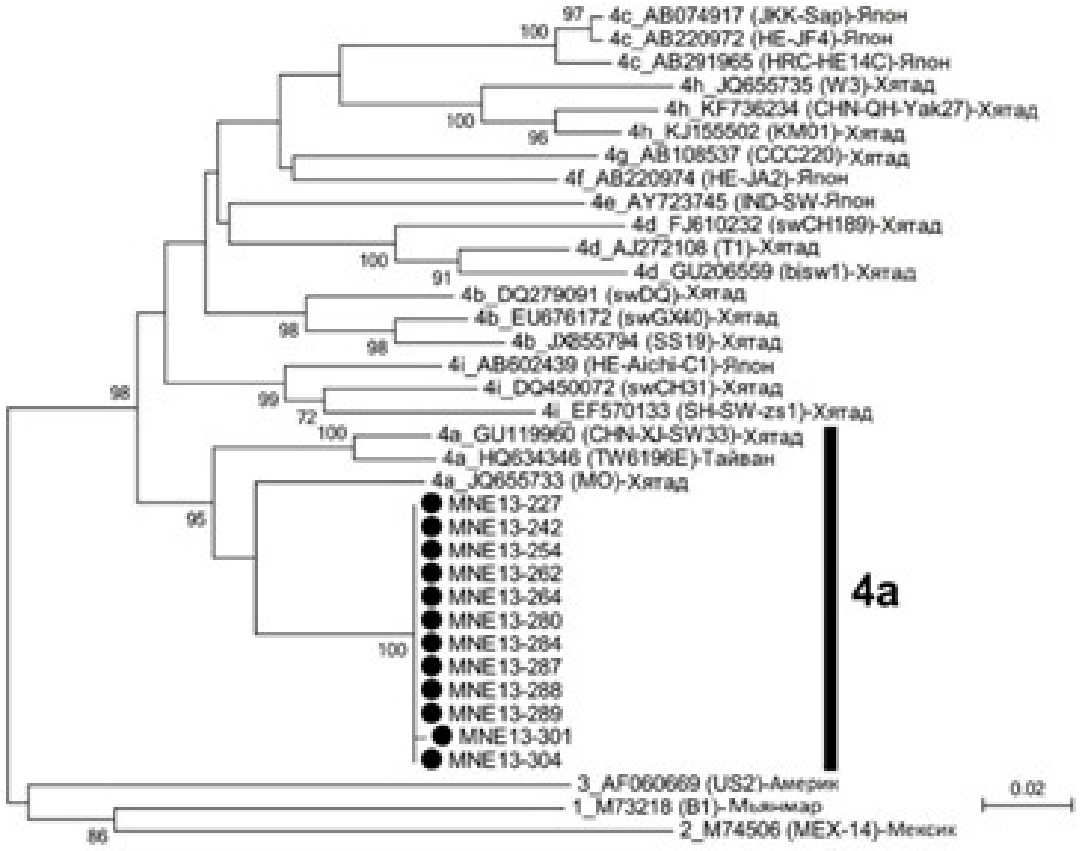
Гепатит Е вирусийн халдвар оношлогдсон судалгаанд хамрагдсан 12 тохиолдолд нь өвчний анхны шинж тэмдэг эхлэхээс өмнөх 3 сард гадаад оронд зорчоогүй байсан бөгөөд усан хангамжаар халдвар дамжих эрсдэлийг үгүйсгэж байв (Хүснэгт 1).

Хүснэгт 1. Гепатит Е вирусийн халдвар оношлогдсон оролцогчдын онцлог байдал

Үйлчлүүлэгчийн дугаар	Нас	Хүйс	АЛАТ (IU/L)	АСАТ (IU/L)	Нийт билирубин (мг/дл)	Усан хангамж	Anti-HEV IgM	Anti-HEV IgA
227	39	эрэгтэй	1729	1207	9.2	Зөөврийн	0.290 (-)	0.114 (+)
242	16	эрэгтэй	660	569	19.4	Зөөврийн	0.120 (-)	0.061 (-)
254	40	эрэгтэй	3390	1432	5.1	Зөөврийн	>3.000 (+)	>3.000 (+)
262	43	эмэгтэй	833	295	5.2	Төвийн	2.964 (+)	2.714 (+)
264	32	эрэгтэй	2254	1137	6.6	Төвийн	2.777 (+)	>3.000 (+)
280	29	эрэгтэй	3055	1935	10.4	Төвийн	2.619 (+)	2.738 (+)
284	31	эрэгтэй	1344	1247	8.0	Зөөврийн	2.482 (+)	2.785 (+)
287	31	эрэгтэй	2094	1245	6.7	Зөөврийн	>3.000 (+)	2.770 (+)
288	37	эрэгтэй	1599	3366	6.9	Төвийн	2.933 (+)	>3.000 (+)
289	52	эрэгтэй	1317	582	6.6	Сайн	2.915 (+)	>3.000 (+)
301	25	эмэгтэй	516	133	3.2	Төвийн	>3.000 (+)	2.629 (+)
304	49	эмэгтэй	2615	2176	10.1	Сайн	2.646 (+)	>3.000 (+)

Гепатит Е вирусийн халдвар оношлогдсон 2 үйлчлүүлэгчид Anti-HEV IgM, Anti-HEV IgA эсрэг бие сөрөг байсан нь гепатит Е вирусийн халдварын эхний үе шатанд (өвчин эхэлснээс хойш 2-3 хоногт) сорьц авсантай холбоотой байж магадгүй юм.

Энэхүү судалгаанд илэрсэн HEV-ийн омог нь 97.7-100% манай улсад өмнө нь судлагдсан MNE13-227 вирусийн омогтой нуклеотидын дарааллын шинж чанар төстэй байсан ба 97.3% нь Хятад улсад тогтоогдсон гепатит Е вирусийн омгийн геномын дараалалтай төстэй байлаа (Зураг 1).



Зураг 1. Гепатит Е вирусийн 4-р хэлбэрийн удам зүйн зураглалтай харьцуулсан байдал

Хэлцэмж: Бидний судалгааны үр дүнгээр Улаанбаатар хотын насанд хүрсэн хүн амын дунд гепатит А,В,С,Д вирусийн халдвар зонхилон тохиолдож байгаа үр дүн гарсан бөгөөд энэ үр дүн нь Б.Цацралт-Од нарын 2006 онд Монгол улсын хүн амын дунд хийгдсэн судалгааны үр дүнтэй дүйж байна[8]. Такахаши нарын 2004 онд хийгдсэн судалгааны үр дүнгээр Монгол улсын эрүүл хүн амын дунд гепатит Е вирусийн тархалт 11% байсан бөгөөд судлаачид судалгааны үр дүнгээс манай улсын хүн амын дунд гепатит Е вирусийн халдвар өтгөн мөрийн замаар дамжиж байх боломжтой гэсэн таамаглал дэвшүүлсэн юм[7]. Гэвч 2006 онд хийгдсэн Б.Цацралт-Од нарын судалгаагаар вирусийн шалтгаант элэгний цочмог үрэвслийн оношлогдсон тохиолдол бүртгэгдээгүй юм[8]. Бидний судалгааны үр дүнгээр судалгаанд оролцогчдын 12 (4.0%) нь Е хэлбэрийн гепатит вирусийн шалтгаант цочмог элэгний үрэвсэл оношлогдсон.

Дүгнэлт: Энэхүү судалгааны үр дүнгээр Монгол улсад гепатит Е вирусийн халдварын 4-р хэлбэрийн генотип тохиолдож байгааг илрүүллээ. Улаанбаатар хотын насанд хүрсэн хүн амын дунд гепатит А,В,С,Д вирусийн халдвар зонхилон тохиолдож байна.

Ном зүй:

1. *Emerson SU, Purcell RH. 2013. Hepatitis E virus. In: Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Racaniello VR, Roizman B, editors. Fields virology, sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp 2242– 2258.*
2. *Lorenzo FR, Tsatsralt-Od B, Ganbat S, Takahashi M, Okamoto H. 2007. Analysis of the full-length genome of hepatitis E virus isolates obtained from farm pigs in Mongolia. J Med Virol 79:1128–1137.*
3. *Meng XJ. 2013. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. Semin Liver Dis 33:41–49.*
4. *Takahashi M, Okamoto H. 2014. Features of hepatitis E virus infection in humans and animals in Japan. Hepatol Res 44:43–58.*
5. *Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, Suzuki K, Fujimura K, Masuko K, Sugai Y, Aikawa T, Nishizawa T, Okamoto H. 2005. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. J Clin Microbiol 43:49–56.*
6. *Inoue J, Takahashi M, Nishizawa T, Narantuya L, Sakuma M, Kagawa Y, Shimosegawa T, Okamoto H. 2005. High prevalence of hepatitis delta virus infection detectable by enzyme immunoassay among apparently healthy individuals in Mongolia. J Med Virol 76:333–340.*
7. *Takahashi M, Nishizawa T, Gotanda Y, Tsuda F, Komatsu F, Kawabata T, Hasegawa K, Altankhuu M, Chimedregzen U, Narantuya L, Hoshino H, Hino K, Kagawa Y, Okamoto H. 2004. High prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses and viremia of hepatitis B, C, and D viruses among apparently healthy populations in Mongolia. Clin Diagn Lab Immunol 11:392–398.*
8. *Tsatsralt-Od B, Takahashi M, Endo K, Buyankhuu O, Baatarkhuu O, Nishizawa T, Okamoto H. 2006. Infection with hepatitis A, B, C, and delta viruses among patients with acute hepatitis in Mongolia. J Med Virol 78:542–550.*

Prevalence of hepatitis E viruses in patients with acute hepatitis and characterization of the detected genotype 4 hepatitis e virus sequences in Ulaanbaatar, Mongolia

Tsetsegdolgor D[1], Burenjargal B[1], Otgon G[1], Baasanjargal B[1], Sarangerel D[1], Khaliun O[1], Usukhbayar Ch[1], Hiroaki Ohnishi[2], Masaharu Takahashi[2], Hiroaki Okamoto[2], Tsatsralt-Od B[1]

[1]Departmant of Physiology, Mongolian National University of Medical Sciences
[2]Division of Virology, Jichi Medical University School of Medicine
Email: tsetsegdolgor@mnums.edu.mn, Tel:99025768

Background: Hepatitis E is considered to be a worldwide public health problem. Although the prevalence of hepatitis E virus (HEV) antibodies in healthy individuals is noted to be 11%, no patients with acute hepatitis E have previously been identified in Mongolia.
Materials and Methods: Three hundred two consecutive patients who were clinically diagnosed with sporadic acute hepatitis in Ulaanbaatar, Mongolia, were studied.
Results: By serological and/or molecular approaches, 12 (4.0%) of the patients were diagnosed with acute hepatitis of type E. The 12 hepatitis E patients had no history of travel abroad in the 3 months before the onset of disease, and lived separately in fixed or movable houses with water supplied via pipe, tank or well, denying transmission from a common water supply. The 12 HEV isolates obtained from the patients showed high nucleotide identities of 99.7–100%, and a representative HEV isolate, MNE13-227, was closest to the Chinese isolates of genotype 4, with the highest identity of 97.3% in the 304-nt ORF2 sequence and 92.1% over the entire genome.
Conclusion: The present study revealed the occurrence of autochthonous acute hepatitis E in Mongolia, caused by a monophyletic genotype 4 HEV strain.

Keywords: acute hepatitis, E virus, phylogenetic tree