



Серопревалентность вируса гепатита E (*Hepeviridae: Orthohepevirus: Orthohepevirus A*) среди беременных женщин в эндемичном регионе Кыргызстана

Алаторцева Г.И.¹, Бакирова З.², Лухверчик Л.Н.¹, Нурматов З.Ш.³, Нурматов А.З.³, Ташов К.Э.⁴, Нестеренко Л.Н.¹, Малинникова Е.Ю.^{1,5}, Касымов О.Т.³, Михайлов М.И.^{1,5}, Зверев В.В.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, Москва, Россия;

² Ошский центр профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора, 714000, Ош, Кыргызстан;

³ НПО «Профилактическая медицина» Минздрава Кыргызской Республики, 720005, Бишкек, Кыргызстан;

⁴ Ошская межобластная объединенная клиническая больница, 714000, Ош, Кыргызстан;

⁵ ФГБНУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

Введение. Гепатит E (ГЕ) является важной проблемой общественного здравоохранения во всём мире, и особенно опасен для беременных, среди которых летальность достигает 25%. Распространение серомаркеров ГЕ среди беременных в эндемичных регионах стран Центральной Азии мало изучено.

Цель исследования – изучение серопревалентности вируса гепатита E (ВГЕ) среди беременных в регионе Кыргызстана с повышенной заболеваемостью ГЕ.

Материал и методы. Сыворотки крови беременных, полученные из лечебно-профилактических учреждений Бишкека, Оша и Ошской области с сентября 2016 г. по октябрь 2019 г., и здоровых небеременных женщин группы сравнения тестировали с помощью тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» и «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» (НПО «Диагностические системы», Россия).

Результаты. IgG-антитела к ВГЕ выявлены у 87 (5,9%) из 1472 обследованных беременных, IgM-антитела – у 64 (4,8%) из 1378; 5 (0,34%) проб были одновременно позитивны по IgG- и IgM-антителам. Антитела к ВГЕ у женщин трёх возрастных категорий от 17 до 36 лет исследуемой группы и группы сравнения выявлялись со схожими значениями частоты. Изучение сезонной динамики серопревалентности ВГЕ у беременных с февраля по сентябрь 2019 г. показало тенденцию к повышению коэффициента позитивности специфических IgM-антител к началу осени. Антитела к ВГЕ чаще выявлялись у жительниц Ошской области.

Заключение. Показан высокий риск инфицирования ВГЕ беременных в обследованном регионе Кыргызстана.

Ключевые слова: гепатит E; вирус гепатита E; сероэпидемиология; серопревалентность; антитела; иммуноферментный анализ; беременные.

Для цитирования: Алаторцева Г.И., Бакирова З., Лухверчик Л.Н., Нурматов З.Ш., Нурматов А., Ташов К.Э., Нестеренко Л.Н., Малинникова Е.Ю., Касымов О.Т., Михайлов М.И., Зверев В.В. Серопревалентность вируса гепатита E (*Hepeviridae: Orthohepevirus: Orthohepevirus A*) среди беременных женщин в эндемичном регионе Кыргызстана. *Вопросы вирусологии.* 2020; 65(4): 218-227.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-218-227>

Для корреспонденции: Алаторцева Галина Ивановна, канд. биол. наук, вед. науч. сотрудник, зав. лабораторией клонирования вирусных геномов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, 105064, Москва.

E-mail: alatorseva@gmail.com

Участие авторов: Алаторцева Г.И. – концепция и дизайн исследования, сбор данных литературы, написание текста, сбор и обработка материала, статистический анализ; Бакирова З., Лухверчик Л.Н., Нестеренко Л.Н., Нурматов З.Ш., Нурматов А.З., Ташов К.Э. – сбор и обработка материала; Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Касымов О.Т., Зверев В.В. – концепция и дизайн исследования.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (Соглашение № 075-15-2019-1481 от 15.08.2019 г., уникальный идентификатор проекта RFMEFI61319X0091).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 24.07.2020

Принята в печать 21.08.2020

Seroprevalence of hepatitis E virus (*Hepeviridae: Orthohepevirus: Orthohepevirus A*) among pregnant women in the highly endemic region of Kyrgyzstan

Galina I. Alatorseva¹, Zarina Bakirova², Lyudmila N. Lukhverchik¹, Asilbek Z. Nurmatov³, Zuridin S. Nurmatov³, Kursan E. Tashov⁴, Lyubov N. Nesterenko¹, Elena Yu. Malinnikova^{1,5}, Omor T. Kasymov³, Mikhail I. Mikhailov^{1,5}, Vitaliy V. Zverev¹

¹ I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, 105064, Russia;

² Osh Center for Disease Prevention and State Sanitary and Epidemiological Surveillance, Osh, 714000, Kyrgyz Republic;

³ Scientific Production Association «Preventive Medicine» Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, 720005, Kyrgyz Republic;

⁴ Osh Interregional Joint Clinical Hospital, Osh, 714000, Kyrgyz Republic;

⁵ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993, Russia

Introduction. Hepatitis E (HE) is an important public health problem worldwide and is especially significant for pregnant women, among whom the associated mortality rate reaches 25%. The distribution of HE serological markers in this cohort in the endemic regions of Central Asia is poorly understood. The aim of the study was to assess the seroprevalence of HEV among pregnant women in the region of Kyrgyzstan where an increased incidence of HE is reported.

Material and methods. Blood serum of pregnant women, obtained from medical institutions in Bishkek, city of Osh and Osh region in the period from September 2016 to October 2019, and the control group of clinically healthy women were tested using the test systems “DS-IFA-ANTI-HEV-G” and “DS-IFA-ANTI-HEV-M” (NPO “Diagnostic Systems”, Russia).

Results. IgG antibodies to HEV were detected in 87 (5.9%) of 1472 examined pregnant women, IgM antibodies – in 64 (4.8%) of 1378, while 5 (0.34%) samples were simultaneously positive for IgG and IgM antibodies. The rates of detection of antibodies to HEV in women of three age categories from 17 to 36 years old in the studied and control groups were similar. The analysis of the seasonal dynamics of HEV seroprevalence in pregnant women in the period from February to September 2019 showed a tendency towards an increase in the values of the positivity coefficient of specific IgM antibodies by the beginning of the autumn. Antibodies to HEV were detected with highest frequency in women from Osh region.

Conclusions. A high risk of HEV infection for pregnant women in the surveyed region had been shown.

Keywords: hepatitis E; hepatitis E virus; seroepidemiology, seroprevalence, antibodies, pregnant.

For citation: Alatorseva G.I., Bakirova Z., Lukhverchik L.N., Nurmatov Z.S., Nurmatov A.Z., Tashov K.E., Nesterenko L.N., Malinnikova E.Yu., Kasymov O.T., Mikhailov M.I., Zverev V.V. Seroprevalence of hepatitis E virus (*Hepeviridae: Orthohepevirus: Orthohepevirus A*) among pregnant women in the highly endemic region of Kyrgyzstan. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2020; 65(4): 218-227. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-218-227>

For correspondence: Galina I. Alatorseva, PhD (Biol.), Lead researcher, Head of the laboratory for Cloning of Viral Genomes I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, 105064, Russia.

E-mail: alatorseva@gmail.com

Information about authors:

Alatorseva G.I., <http://orcid.org/0000-0001-9887-4061>

Bakirova Z., <https://orcid.org/0000-0002-5626-4940>

Lukhverchik L.N., <http://orcid.org/0000-0002-2997-8892>

Nurmatov Z.S., <https://orcid.org/0000-0003-3481-227X>

Nurmatov A.Z., <https://orcid.org/0000-0002-0717-4172>

Tashov K.E., <https://orcid.org/0000-0002-3059-3834>

Nesterenko L.N., <http://orcid.org/0000-0002-3825-3906>

Mikhailov M.I., <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

Malinnikova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>

Kasymov O.T., <https://orcid.org/0000-0002-3304-7409>

Zverev V.V., <http://orcid.org/0000-0002-0017-1892>

Contribution: Alatorseva G.I. – research concept and design, literature data collection, material collection and processing, statistic analysis, text writing; Bakirova Z., Lukhverchik L.N., Nesterenko L.N., Nurmatov Z.S., Nurmatov A.Z., Tashov K.E. – material collection and processing; Mikhailov M.I., Malinnikova E.Yu., Kasymov O.T., Zverev V.V. – concept and research design.

Acknowledgments. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2019-1481 from 15.08.2019, unique identifier of the project RFMEFI61319X0091).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 24 July 2020

Accepted 21 August 2020

Введение

Гепатит Е (ГЕ) является значимой проблемой общественного здравоохранения как в развивающихся, так и в промышленно развитых странах. Ежегодно в мире регистрируется до 20 млн случаев заболевания. В 2015 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщила о 44 тыс. летальных исходов ГЕ в мире, что составило 3,3% смертности от вирусных гепатитов [1]. В среднем летальность при ГЕ варьирует от 0,2 до 4% [2], но этот показатель может быть значительно выше в группах риска, таких как дети младшего возраста [3, 4], пациенты с ранее диагностированными печёночными патологиями [5] и беременные [6], смертность которых при ГЕ на третьем триместре беременности достигает 25% [2].

Инкубационный период ГЕ варьирует от 2 до 10 нед, симптомы включают анорексию, лихорадку, желтуху, миалгию, абдоминальные боли, боли в спине, сыпь, артралгию, тошноту, рвоту [1, 7]. По некоторым данным, на долю ГЕ приходится от 30 до 70% всех случаев острого спорадического гепатита [8] и он является одной из основных причин острой печёночной недостаточности [9]. Передача возбудителя заболевания – вируса гепатита Е (ВГЕ) осуществляется в основном фекально-оральным путём через употребление загрязнённой питьевой воды и пищи, доказана также зоонозная передача [10, 11]. Кроме того, были зафиксированы вертикальная [6] и парентеральная передача вируса [12, 13]. Серологическим маркером острого или недавно перенесённого ГЕ служат IgM-антитела к ВГЕ, они появляются в крови заболевших в течение первых 2 нед желтушного периода и могут обнаруживаться в течение 5 мес после начала заболевания [14]. Специфические IgG-антитела, которые в острой фазе ГЕ появляются одновременно или вскоре после IgM-антител и могут длительно персистировать в крови переболевших [15], в основном рассматриваются как индикатор перенесённой инфекции и обычно служат маркером серопревалентности ВГЕ. Важный диагностический признак острого ГЕ – обнаружение вирусной РНК в биологических и клинических образцах (в сыворотке крови, фекалиях, биоптатах печени), однако молекулярно-биологические методы диагностики имеют ограничения в связи с коротким периодом вирусемии при ГЕ. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует следующие критерии для клинической диагностики острого ГЕ: одновременное присутствие в пробах РНК ВГЕ и специфических IgM- и/или IgG-антител, а также повышение титров IgG-антител на фоне присутствия IgM-антител, выявление антигена ВГЕ. В качестве критериев хронического ГЕ рассматривают обнаружение РНК ВГЕ и антигена ВГЕ в течение более 3 мес. О перенесённой инфекции судят по присутствию IgG в образцах [16].

Подобно другим странам Центральной Азии – бывшим республикам СССР, Кыргызстан относится к гиперэндемичным по ГЕ регионам. Истинные масштабы распространения этой инфекции в стране ма-

ло изучены. Данные дозорного эпидемиологического надзора за острым вирусным гепатитом (ОВГ), организованного на базе Республиканского научно-практического центра по контролю вирусных гепатитов при Научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» (Бишкек, Кыргызстан), свидетельствуют об увеличении доли случаев вирусных гепатитов неизвестной этиологии с 12,9% в 2012 г. до 17,8% в 2014 г. Сероэпидемиологические исследования, проведённые в разные годы, показали, что на ГЕ приходится от 0,9% [17] до 32% [18] случаев ОВГ в Кыргызской Республике. Распределение частоты обнаружения антител к ВГЕ по регионам республики неоднородно: высокий уровень серопревалентности среди пациентов с диагнозом ОВГ и среди условно здорового населения выявлен в Бишкеке и регионах, граничащих с Узбекистаном и Таджикистаном – Баткенской, Джалал-Абадской, Ошской областях, низкий уровень – в северных регионах Кыргызстана [19–21]. Данные о распространении серомаркеров инфицирования ВГЕ среди беременных в Кыргызстане, как и на других гиперэндемичных территориях стран Центральной Азии, весьма ограничены.

Цель исследования – изучение серопревалентности ВГЕ среди беременных в регионах Кыргызстана с ранее установленным высоким уровнем распространения маркеров инфицирования ВГЕ.

Материал и методы

Проанализировано 1472 образца сывороток крови беременных в возрасте от 18 до 57 лет, находившихся под наблюдением в лечебно-профилактических учреждениях Бишкека, Оша и Ошской области. Коллекция образцов от жительниц Оша и Ошской области включала пробы, собранные с сентября 2015 г. по февраль 2016 г. ($n=37$), с января по июль 2017 г. ($n=78$), с июля по август 2018 г. ($n=168$), с декабря 2018 г. по октябрь 2019 г. ($n=1160$). Кроме того, исследовано 29 образцов крови беременных из Бишкека, собранных в январе 2016 г., и 397 образцов, полученных в 2016–2017 гг. от клинически здоровых женщин группы сравнения, проживающих в Оше ($n=58$), Бишкеке ($n=112$), в Баткенской ($n=84$), Чуйской ($n=67$) и Ошкой ($n=76$) областях. Антитела IgG и IgM к ВГЕ в образцах сывороток крови выявляли с помощью иммуноферментных тест-систем «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G», «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» (РУ № ФСР 2010/07840, РУ № ФСР 2010/07686, ООО НПО «Диагностические системы», Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Каждый образец исследовали в повторях. Для каждого положительного образца рассчитывали коэффициент позитивности (КП) по формуле:

$$КП_{обр.} = \frac{ОП_{обр.}}{ОП_{крит.}}$$

где $ОП_{обр.}$ – оптическая плотность образца, $ОП_{крит.}$ – пороговое значение оптической плотности, рассчитанное в соответствии с инструкциями производителя. Статистический анализ результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel (2013).

Результаты

Количество сывороток крови беременных, протестированных на наличие IgG- и IgM-антител к ВГЕ, по возрастным группам представлено в **табл. 1**. Проведённое исследование позволило получить данные о распространении серологических маркеров инфицирования ВГЕ у беременных от 17 до 57 лет, проживающих в Оше и Ошской области – регионах Кыргызской Республики с высокими уровнями серопревалентности ВГЕ и заболеваемости ГЕ [19–21]. Размеры выборки образцов, исследованных на IgG- и IgM-антитела, различались незначительно ($p \leq 0,05$): на специфические IgG-антитела проанализировано 1472 образца сывороток, из которых на IgM-антитела исследовано 1328 проб. Наиболее многочисленную группу среди обследованных (1004 из 1472 проб) составляли женщины от 17 до 36 лет из Ошской области.

Антитела к ВГЕ были выявлены у 146 беременных: в 87 (5,97%) образцах обнаружены IgG-антитела, в 64 (4,82%) – IgM, в 5 (0,34%) пробах одновременно присутствовали IgG- и IgM-антитела (**табл. 2**).

Таблица 1. Количество исследованных образцов сывороток крови в зависимости от возраста беременных

Table 1. The number of examined blood serum samples from pregnant women by age group

Возраст, годы Age, years	Количество исследованных проб, абс. (%)* Number of tested samples, abs. (%)*	
	IgG-антитела IgG antibodies	IgM-антитела IgM antibodies
17–23	589 (40,0)	547 (41,2)
24–30	555 (37,7)	505 (38,0)
31–36	253 (17,2)	217 (16,3)
37–43	67 (4,6)	54 (4,1)
>44	8 (0,5)	5 (0,4)
Всего... Total...	1472 (100)	1328 (90,2)

Примечание. * Здесь и в табл. 2–5: абс. – количество образцов; % – доля в исследуемой выборке.

Note. * Here and in tables 2–5: abs. – number of samples; % – percentage of the share in the sample under study.

В образцах сывороток крови беременных из Ошской области антитела выявлялись чаще, чем у проживающих в Оше: IgG-антитела – 6,22% против 4,84% соответственно, IgM-антитела – 5,64% против 3,17%. На ограниченной выборке образцов от беременных из Бишкека ($n=29$) показана высокая выявляемость специфических IgG-антител (17,24%). Сравнение выборки образцов крови беременных из Бишкека с выборками из Оша и Ошской области не вполне корректно в связи с недостаточностью её объема. Однако по результатам проведённых нами ранее исследований Бишкек относится к высокоэндемичным регионам [21], поэтому мы включили данные по серопревалентности ВГЕ среди беременных Бишкека в общую статистику. Группа сравнения включала небеременных клинически здоровых женщин в возрасте от 20 до 57 лет, проживающих в регионах Кыргызской Республики с ранее установленной повышенной выявляемостью серомаркеров инфицирования ВГЕ у населения. В 52 (13,1%) из 397 образцов группы сравнения выявлены IgG-антитела, в 7 (4,2%) из 166 проб – IgM-антитела к ВГЕ, в 1 (0,6%) образце показано одновременное присутствие специфических IgG и IgM.

Результаты исследования зависимости выявления IgG- и IgM-антител к ВГЕ от возраста обследованных беременных в сопоставлении с группой сравнения приведены в **табл. 3** и на **рис. 1**.

Следует отметить статистически достоверное повышение уровня выявляемости IgG-антител с увеличением возраста с 4,24% в группе от 17 до 23 лет до 10,67 и 22,38% у беременных в возрасте от 31 года до 36 лет и от 37 до 43 лет соответственно. В группе сравнения, так же, как и у обследованных беременных женщин, IgG-антитела чаще обнаруживались у лиц старше 30 лет, и, напротив, IgM-антитела выявлялись чаще в возрастных группах от 17 до 23 и от 24 до 30 лет. IgG- и IgM-антитела к ВГЕ у женщин от 17 до 36 лет в обеих группах выявлялись с близкими значениями частоты. Провести корректное сравнение результатов анализа образцов крови от женщин обеих групп старше 36 лет затруднительно в связи с недостаточностью и несопоставимостью размеров выборок этих образцов, однако

Таблица 2. Частота выявления IgG- и IgM-антител у беременных женщин, проживающих в обследуемых регионах

Table 2. Prevalence of IgG and IgM antibodies to HEV in pregnant women living in the surveyed regions

Регион проживания Region of residence	IgG-антитела IgG antibodies		IgM-антитела IgM antibodies	
	количество исследованных образцов, абс. Number of tested samples	количество позитивных образцов, абс. (%) Number of positive samples abs. (%)	количество исследованных образцов, абс. Number of tested samples	количество позитивных образцов, абс. (%) Number of positive samples abs. (%)
Ош Osh city	495	24 (4,84)	442	14 (3,17)
Ошская область Osh region	948	58 (6,22)	886	50 (5,64)
Бишкек Bishkek city	29	5 (17,24)	-	-
Всего... Total...	1472	87 (5,97)	1328	64 (4,82)

Таблица 3. Частота определения IgG- и IgM-антител к вирусу гепатита E у беременных и женщин группы сравнения разного возраста
Table 3. Prevalence of IgG and IgM antibodies to HEV in pregnant women and women in the comparison group of different age categories

Возраст, годы Age, years	Беременные Pregnant women		Группа сравнения Comparison group	
	количество обследованных образцов, абс. (%) Nunbe of examined probs, abs. (%)	количество положительных образцов, абс. (%) Number of positive samples, abs. (%)	количество обследованных образцов, абс. (%) Nunbe of examined probs, abs. (%)	количество положительных образцов, абс. (%) Number of positive samples, abs. (%)
IgG-антитела к вирусу гепатита E IgG antibodies to HEV				
17–23	589	25 (4,24)	41	2 (4,8)
24–30	555	16 (2,88)	35	2 (5,7)
31–36	253	27 (10,67)	76	10 (13,2)
37–43	67	15 (22,38)	74	11 (14,9)
>44	8	4 (50)	171	27 (15,8)
Всего... Total...	1472	87 (5,91)	397	52 (13,1)
IgM-антитела к вирусу гепатита E IgM antibodies to HEV				
17–23	547	26 (4,75)	21	1 (4,8)
24–30	505	25 (4,95)	23	1 (4,3)
31–36	217	9 (4,15)	35	2 (5,7)
37–43	54	4 (7,4)	32	1 (3,1)
>44	5	–	55	2 (3,6)
Всего... Total...	1328	64 (4,82)	166	7 (4,2)

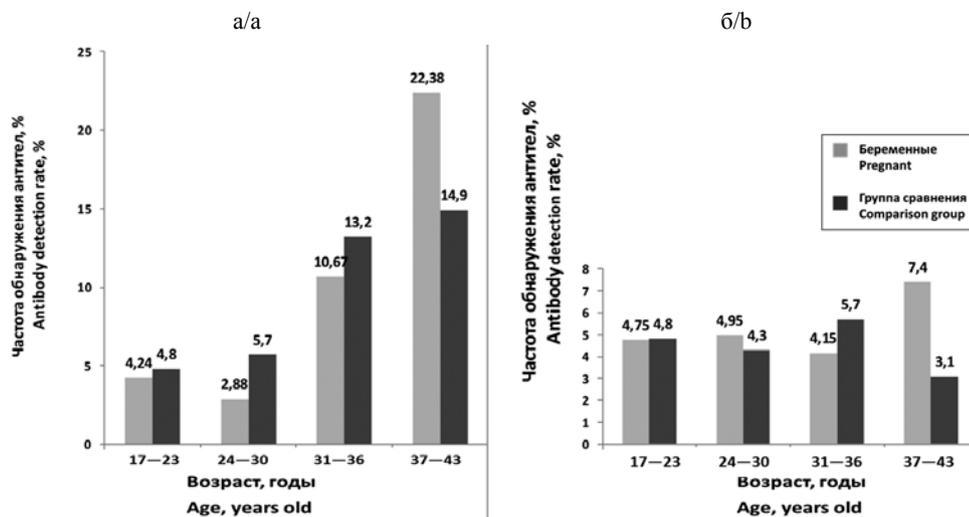


Рис. 1. Частота обнаружения IgG- (а) и IgM-антител (б) к ВГЕ в образцах сывороток крови обследованных беременных и женщин группы сравнения разного возраста.

Fig. 1. The detection frequency of IgG- (A) and IgM- (B) antibodies to HEV in blood serum samples of the age categories of the examined pregnant women and women in the comparison group.

можно заметить, что у женщин данной возрастной категории IgG-, и IgM-антитела обнаруживались с максимальной частотой.

Результаты анализа значений КП положительных по IgG- и IgM-антителам к ВГЕ сывороток крови беременных представлены в табл. 4 и на рис. 2, 3. Показано преобладание образцов с КП < 3 (47,1% IgG-положительных проб и 76,5% IgM-положительных, см. рис. 2).

Пробы с низкими и средними значениями КП по IgG-антителам чаще выявлялись у беременных и группы сравнения в возрасте от 17 до 30 лет, со средними и высокими значениями – у женщин более старшего возраста. Зависимости величины КП IgM-положительных образцов от возраста беременных не обнаружено (см. табл. 4 и рис. 3).

Изучена сезонная динамика серопревалентности ВГЕ у проживающих в Оше и Ошской области

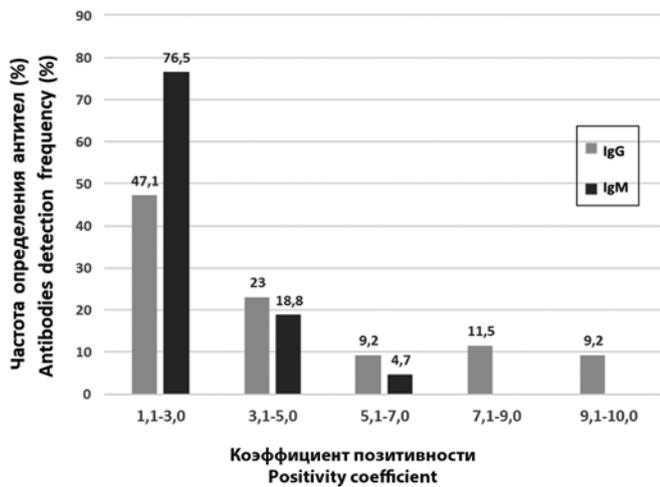


Рис. 2. Коэффициенты позитивности положительных по антителам IgG и IgM к вирусу гепатита E образцов сыворотки крови беременных.

Fig. 2. Positivity coefficients of positive on antibodies IgG and IgM to HEV blood serum samples of pregnant women.

беременных с февраля по сентябрь 2019 г. По данным, представленным в **табл. 5** и на **рис. 4**, заметно повышение выявляемости IgG-антител в феврале до 7,61% и IgM-антител в феврале и марте до 5,71 и 6,9% соответственно, а также повышенные КП IgM-положительных образцов, собранных в феврале, августе и сентябре 2019 г. Заметной тенденции к сезонному изменению КП по IgG-антителам в исследуемых образцах не выявлено.

Обсуждение

Несмотря на обширные эпидемиологические исследования, изучение патогенеза и клинических проявлений ГЕ, эта инфекция остаётся недооценённой в связи с диагностическими ошибками и отсутствием настороженности со стороны клиницистов. В послед-

ние годы много внимания уделялось изучению сероэпидемиологии ГЕ как в развивающихся, так и в развитых странах. Тем не менее в научной литературе остались значительные пробелы в области оценки распространённости антител к ВГЕ у беременных, в частности полностью отсутствует информация о серопревалентности вируса среди данной категории населения стран Центральной Азии – бывших республик СССР, относящихся к числу гиперэндемичных по ГЕ территорий. В данной работе исследована частота обнаружения IgG- и IgM-антител к ВГЕ у беременных из регионов Кыргызской Республики с ранее установленной повышенной заболеваемостью ГЕ и высоким уровнем серопревалентности ВГЕ [19–21].

Для получения достоверной информации о сероэпидемиологии инфекционных заболеваний необходимы исследования с применением высокоэффективных диагностических тестов. Лабораторная диагностика ГЕ основана на обнаружении специфических антител с помощью иммуноферментного анализа или детекции вирусной РНК методом полимеразной цепной реакции [22]. IgM-антитела в типичных случаях обнаруживаются с первых до 5 мес после начала заболевания. IgG-антитела появляются вскоре после IgM-антител и могут персистировать в крови переболевших ГЕ в течение длительного времени. Диагностическая эффективность различных коммерческих иммуноферментных тест-систем, предназначенных для определения IgG- и/или IgM-антител к ВГЕ, варьирует в широком диапазоне [23], поэтому данные о распространённости инфекции ВГЕ в одних и тех же регионах, полученные разными авторами, различаются. Выбранные нами для проведения сероэпидемиологических исследований тест-системы по итогам независимых сравнительных испытаний относятся к наиболее чувствительным и специфичным [24], поэтому можно с уверенностью утверждать, что полученные нами результаты достоверно отражают реальную эпидемиологическую ситуацию в обследованных регионах.

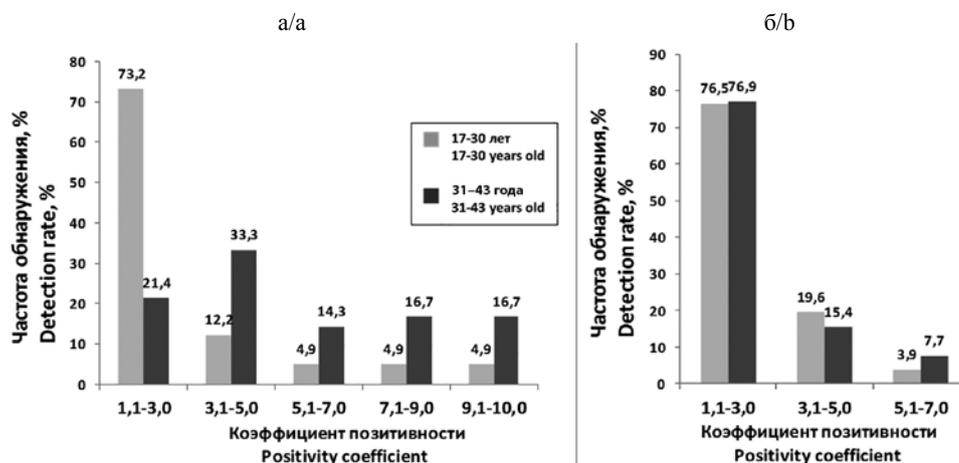


Рис. 3. Коэффициенты позитивности IgG- (а) и IgM-антител (б) у беременных в возрасте от 17 до 30 лет и от 31 до 43 лет.

Fig. 3. Positivity coefficient values of IgG- (A) and IgM- (B) antibodies among pregnant women aged from 17 to 30 years and from 31 to 43 years.

Таблица 4. Коэффициенты позитивности положительных образцов сывороток крови беременных и женщин группы сравнения разных возрастных категорий

Table 4. Positivity Coefficients for positive blood sera samples from pregnant women and women in comparison group of different age categories

Возраст, годы Age	Коэффициенты позитивности положительных образцов сывороток Positivity Coefficients of positive blood sera samples										
	Беременные Pregnant women					Группа сравнения Comparison group					
	количество положительных образцов Number of positive samples	КП, абс. (%)* PC, abs (%)*					количество положительных образцов Number of positive samples	КП, абс. (%) PC, abs (%)			
		1,1–3,0	3,1–5,0	5,1–7,0	7,1–9,0	9,1–10,0		1,1–3,0	3,1–5,0	5,1–7,0	7,1–9,0
IgG-антитела к вирусу гепатита E IgG antibodies to HEV											
17–23	25	18 (72)	3 (12)	2 (8)	1 (4)	1 (4)	2	2 (100)	–	–	–
24–30	16	12 (75)	2 (12,5)	–	1 (6,25)	1 (6,25)	2	2 (100)	0	–	–
31–36	27	7 (26)	7 (26)	6 (22)	2 (7,4)	5 (18,6)	10	4 (40)	3 (30)	3 (30)	–
37–43	15	2 (13)	7 (47)	–	5 (33,3)	1 (6,7)	11	–	4 (33,3)	7 (66,7)	–
>44	4	2 (50)	1 (25)	–	1 (25)	–	27	–	8 (29,6)	11 (40,8)	8 (29,6)
Всего...	87	41 (47,1)	20 (23)	8 (9,2)	10 (11,5)	8 (9,2)	52	8 (15,4)	15 (28,8)	21 (40,4)	8 (15,4)
IgM-антитела к вирусу гепатита E IgM antibodies to HEV											
17–23	26	20 (76,9)	5 (19,2)	1 (3,9)	–	–	1	–	–	1 (100)	–
24–30	25	19 (76)	5 (20)	1 (4)	–	–	1	1 (100)	–	–	–
31–36	9	7 (77,8)	1 (11,1)	1 (11,1)	–	–	2	1 (50)	1 (50)	–	–
37–43	4	3 (75)	1 (25)	–	–	–	1	1 (100)	–	–	–
>44	–	–	–	–	–	–	2	1 (50)	1 (50)	–	–
Всего...	64	49 (76,5)	12 (18,8)	3 (4,7)	–	–	7	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)	–

Примечание. * КП – коэффициент позитивности.

Note. * PC - positivity coefficient.

Таблица 5. Сезонная динамика серопревалентности ВГЕ у беременных

Table 5. Seasonal dynamics of HEV seroprevalence in pregnant women

Месяц Month	Количество исследованных образцов Number of tested samples	Количество IgG-положительных образцов, абс. (%) Number of IgG-positive samples, abs (%)	КП _{СРЕД} * PC _{AVERAGE} *	Количество IgM-положительных образцов, абс. (%) Number of IgM-positive samples, abs (%)	КП _{СРЕД} PC _{AVERAGE}
Февраль February	105	8 (7,61)	5,04	6 (5,71)	2,7
Март March	116	5 (4,31)	3,98	8 (6,9)	2,08
Апрель April	109	4 (3,67)	7,78	5 (4,59)	2,53
Май May	89	5 (5,62)	5,19	4 (4,49)	1,73
Июнь June	124	4 (3,23)	3,48	7 (5,65)	1,72
Июль July	104	6 (5,77)	4,97	6 (5,77)	1,76
Август August	235	8 (3,4)	4,59	14 (5,96)	3,56
Сентябрь September	161	7 (4,34)	4,96	4 (2,48)	3,59
Всего... Total...	1043	47 (4,5)		54 (5,2)	

Примечание. * КП_{СРЕД} – среднее значение коэффициента позитивности.

Note. * PC_{AVERAGE} – the average value of positivity coefficient.

Согласно полученным результатам, в обследованных регионах Кыргызстана у беременных серопревалентность ВГЕ по IgG-антителам составляет 5,97%, по IgM-антителам – 4,82%. Эти данные соответствуют результатам метанализа распространённости IgG-антител к ВГЕ у беременных, согласно которым выявляемость IgG-антител к ВГЕ в разных регионах в среднем составляет 16,51% [25], при этом в странах Ближнего Востока, близких к изучаемому региону, она схожа с полученными нами значениями: в Пакистане – 8,86%, в Иране – 6,2%. Данные по частоте обнаружения IgM-антител у населения гиперэндемичных регионов ограничены. Полученные нами на большой выборке образцов сведения о распространении IgG- и IgM-антител к ВГЕ у беременных в отдельных высокоэндемичных регионах Кыргызской Республики показали повышение процента выявляемости IgG-антител с увеличением возраста обследованных и практически одинаковую частоту обнаружения IgM-антител во всех возрастных группах, что свидетельствует об уязвимости беременных всех возрастов по отношению к ВГЕ-инфекции. Преобладание образцов с высоким КП среди IgG-положительных проб у представительниц старше 30 лет указывает на сформированный у них напряжённый иммунный ответ вследствие ранее перенесённой инфекции.

Исследование сезонной динамики показало в целом относительно равномерный характер частоты обнаружения IgG- и IgM-положительных проб, что может свидетельствовать об отсутствии вспышечной заболеваемости и характеризует исследуемый период с 2015 по 2019 г. как межэпидемический. В подтверждение этого предположения может свидетельствовать отсутствие заметной тенденции к сезонному изменению КП по IgG-антителам в серопозитивных пробах. Повышение КП IgM-положительных образцов, собранных в августе-сентябре 2019 г., вероятно, отражает активизацию эпидемического процесса к началу осенне-зимнего периода, что в целом характерно для эпидемиологии ГЕ в Центральной Азии [26].

Для оценки специфичности обнаружения антител к ВГЕ у беременных нами была сформирована контрольная панель из образцов, полученных от небеременных женщин из регионов Кыргызской Республики с повышенной эндемичностью по ГЕ: Бишкека, Оша, Баткенской, Чуйской и Ошской областей. Сравнение результатов, полученных при исследовании сывороток крови беременных и женщин группы сравнения показало, что в целом IgG-антитела в группе сравнения выявлялись относительно чаще, чем у беременных (13,1% против 5,1%). Более редкое определение IgG-антител в образцах от беременных женщин, чем в образцах группы сравнения, может объясняться более широким географическим охватом, с одной стороны, а с другой – более напряжённой эпидемиологической ситуацией по ГЕ в период сбора образцов группы сравнения и/или большим количеством образцов старшей возрастной категории (15,8% против 0,5% от объёма выборок группы сравнения и группы обследованных беремен-

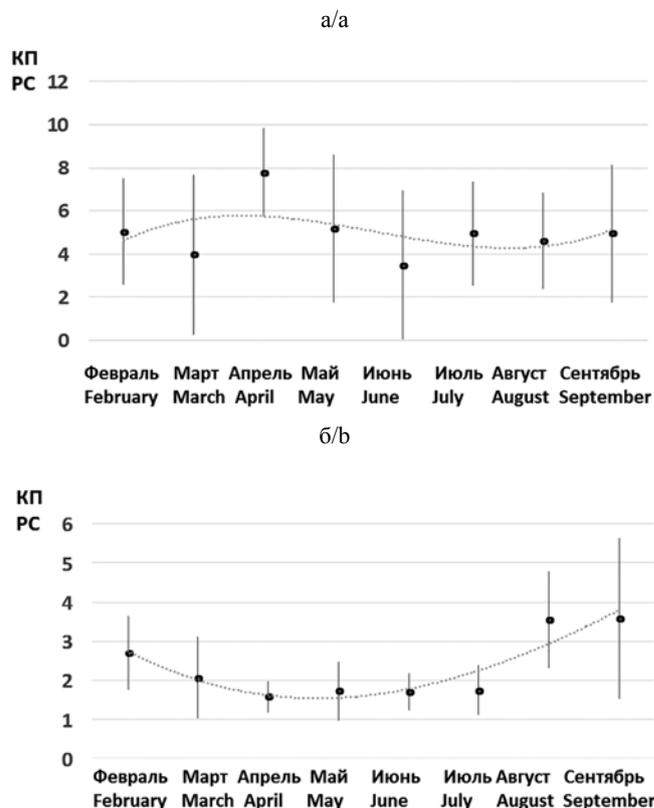


Рис. 4. Сезонная динамика средних значений коэффициента позитивности (КП, дисперсий) IgG- (а) и IgM-положительных (б) образцов сывороток крови беременных (добавлена линия тренда, полученная при аппроксимации значений КП полиномом третьего порядка).

Fig. 4. Seasonal dynamics of changes in mean values of positivity coefficients (PC, dispersions) of IgG- (A) and IgM-positive (B) serum samples of pregnant women (it was added the trend line obtained by approximating KP values by a third-order polynomial).

ных соответственно). Вместе с тем частота обнаружения IgM-антител у беременных (4,82%) и женщин группы сравнения (4,2%) в целом различалась незначительно. Одновременное присутствие IgG- и IgM-антител к ВГЕ выявлено в 0,38% образцов сывороток крови беременных и в 0,6% – женщин группы сравнения. Несмотря на ограниченность выборки образцов группы сравнения, полученные результаты позволили предположить, что беременность не относится к эндогенным факторам, влияющим на результаты определения IgG- и IgM-антител к ВГЕ в данном исследовании.

Выявлено некоторое превышение серопревалентности ВГЕ у беременных, проживающих в Ошской области. Так, в образцах, полученных из Оша, IgG-антитела выявлялись в среднем с частотой 4,84%, IgM-антитела – с частотой 3,17%; в пробах из Ошской области IgG-антитела определялись в 6,22% случаев, IgM-антитела – в 5,64%. Несмотря на то что анализ этих результатов не показал статистической значимости выявленных различий (значения критерия χ^2 для IgG- и для IgM-положительных проб меньше критического, $p < 0,05$), мы полагаем, что жительницы Ошской области подвержены большому риску заражения ВГЕ.

Проведённые нами исследования носили наблюдательный характер, включали анализ совокупных данных по неоднородным выборкам образцов и отдельным периодам в течение 2016–2019 гг. Для более глубокого понимания данных о степени инфицированности ВГЕ беременных в гиперэндемичных регионах стран Центральной Азии требуется проведение не только сероэпидемиологических, но и клинических и социологических исследований, а также оценка влияния ВГЕ-инфекции на материнскую и детскую заболеваемость и смертность.

Выявленный высокий риск инфицирования ВГЕ беременных всех возрастных групп в обследованном регионе свидетельствует о необходимости разработки эффективной стратегии проведения санитарно-гигиенических и профилактических мероприятий по контролю и предотвращению распространения инфекции ВГЕ в целом и особенно у беременных в регионах Центральной Азии.

Выводы

1. Показан высокий риск инфицирования ВГЕ беременных всех возрастных групп в Оше и Ошской области (Кыргызская Республика). Специфические IgG-антитела обнаруживались в зависимости от возраста женщин с частотой от 2,88 до 22,38%, IgM-антитела к ВГЕ – от 4,15 до 4,95%, что свидетельствует о высокой эндемичности обследованных территорий Кыргызстана.

2. Частота обнаружения IgG-положительных образцов была выше в старших возрастных группах, также у данной категории обследованных чаще выявлялись IgG-антитела с высокими значениями КП, что указывает на ранее перенесённую инфекцию.

3. Установлена тенденция к повышению значений КП IgM-положительных образцов в осенне-зимний период, что согласуется с сезонным характером заболеваемости ГЕ в обследованном регионе. Относительно равномерная частота обнаружения IgG- и IgM-позитивных проб, установленная при изучении сезонной динамики выявляемости антител, характеризует исследуемый период как межэпидемический.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Fact sheet. Hepatitis E. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
2. Khuroo M.S., Teli M.R., Skidmore S., Sofi M.A., Khuroo M.I. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am. J. Med.* 1981; 70(2): 252-5. DOI: [http://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90758-0](http://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90758-0)
3. Sharapov M.B., Favorov M.O., Yashina T.L., Brown M.S., Onischenko G.G., Margolis H.S., et al. Acute viral hepatitis morbidity and mortality associated with hepatitis E virus infection: Uzbekistan surveillance data. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 35. DOI: <http://doi.org/10.1186/1471-2334-9-35>
4. Teshale E.H., Howard C.M., Grytdal S.P., Handzel T.R., Barry V., Kamili S., et al. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16: 126-9. DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1601.090764>
5. Acharya S.K., Sharma P.K., Singh R., Mohanty S.K., Madan K., Jha J.K., et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J. Hepatol.* 2007; 46(3): 387-94. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.09.016>

6. Kumar A., Beniwal M., Kar P., Sharma J.B., Murthy N.S. Hepatitis E in pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004; 85(3): 240-4. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2003.11.018>
7. Dalton H.R., Stableforth W., Thurairajah P., Hazeldine S., Remnarace R., Usama W., et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20(8): 784-90. DOI: <http://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f5195a>
8. Panda S.K., Thakral D., Rehman S. Hepatitis E virus. *Rev. Med. Virol.* 2007; 17(3): 151-80. DOI: <http://doi.org/10.1002/rmv.522>
9. Acharya S.K., Panda S.K., Saxena A., Gupta S.D. Acute hepatic failure in India: a perspective from the East. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15(5): 473-9. DOI: <http://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02073.x>
10. Yugo D.M., Meng X.J. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2013; 10(10): 4507-33. DOI: <http://doi.org/10.3390/ijerph10104507>
11. Meng X.J. Zoonotic and foodborne transmission of Hepatitis E virus. *Semin. Liver Dis.* 2013; 33(1): 41-9. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0033-1338113>
12. Sakata H., Matsubayashi K., Takeda H., Sato S., Kato T., Hino S., et al. A nationwide survey for Hepatitis E virus prevalence in Japanese blood donors with elevated alanine aminotransferase. *Transfusion.* 2008; 48(12): 2568-76. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01910.x>
13. Adlhoch C., Kaiser M., Pauli G., Koch J., Meisel H. Indigenous Hepatitis E virus infection of a plasma donor in Germany. *Vox Sang.* 2009; 97(4): 303-8. DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01211.x>
14. Favorov M.O., Fields H.A., Purdy M.A., Yashina T.L., Aleksandrov A.G., Alter M.J., et al. Serologic identification of hepatitis E virus infections in epidemic and endemic settings. *J. Med. Virol.* 1992; 36(4): 246-50. DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.1890360403>
15. Khudyakov Y., Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 2011; 161(1): 84-92. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.06.006>
16. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J. Hepatol.* 2018; 68(6): 1256-71. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.005>
17. Алаторцева Г.И., Федорова О.Е., Замятина Н.А., Титаев А.В., Нестеренко Л.Н., Амиантова И.И. и др. Применение тест-системы «ВГЕ-скрин» для определения удельного веса гепатита Е в структуре вирусных гепатитов на территории Киргизии. В кн.: *Материалы конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней»*. М.; 2006: 76-9.
18. Абдикаримов С.Т., Усманов Р.К., Махмануров А.А., Касымова Р.О., Карагулова А.Ш., Ырысова М.Б. и др. Гепатит Е в Кыргызской Республике в межэпидемический период. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2013; (2): 3-6.
19. Лухверчик Л.Н., Алаторцева Г.И., Нестеренко Л.Н., Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Доценко В.В. и др. Роль вируса гепатита Е в этиологии острых вирусных гепатитов на территории Кыргызстана. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2018; (2): 152-61.
20. Лухверчик Л.Н., Алаторцева Г.И., Нестеренко Л.Н., Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Жукина М.В. и др. Исследование серопревалентности вируса гепатита Е и его роли в этиологии вирусных гепатитов на территории Кыргызстана. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2017; (3): 59-67. DOI: <http://doi.org/10.14427/jirai.2017.3.59>
21. Алаторцева Г.И., Лухверчик Л.Н., Нестеренко Л.Н., Доценко В.В., Амиантова И.И., Михайлов М.И. и др. Определение доли гепатита Е в этиологической структуре острых вирусных гепатитов в отдельных регионах Кыргызстана. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(12): 740-6. DOI: <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-740-746>
22. Kamar N., Dalton H.R., Abravanel F., Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27: 116-38. DOI: <http://doi.org/10.1128/CMR.00057-13>
23. Hartl J., Otto B., Madden R.G., Webb G., Woolson K.L., Kriston L., et al. Hepatitis E seroprevalence in Europe: a meta-analysis. *Viruses*. 2016; 8(8): 211. DOI: <http://doi.org/10.3390/v8080211>
24. Pas S.D., Streefkerk R.H., Pronk M., de Man R.A., Beersma M.F., Osterhaus A.D., et al. Diagnostic performance of selected commer-

- cial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J. Clin. Virol.* 2013; 58(4): 629-34.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.10.010>
25. Ahmad T., Hui J., Hussain M., Behzadifar M., Baig M. Seroprevalence of hepatitis E virus infection in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Saudi Med.* 2020; 40(2): 136-46.
DOI: <http://doi.org/10.5144/0256-4947.2020.136>
 26. Кузин С.Н., Алатортсева Г.И., Буриев А.Я., Умиров С.Э., Хасанов А.Х. и др. Особенности распространения вируса гепатита Е в эндемичном и неэндемичном регионах. *Вопросы вирусологии.* 2002; 47(2): 18-21.
- ### REFERENCES
1. WHO. Fact sheet. Hepatitis E. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
 2. Khuroo M.S., Teli M.R., Skidmore S., Sofi M.A., Khuroo M.I. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am. J. Med.* 1981; 70(2): 252-5.
DOI: [http://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90758-0](http://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90758-0)
 3. Sharapov M.B., Favorov M.O., Yashina T.L., Brown M.S., Onischenko G.G., Margolis H.S., et al. Acute viral hepatitis morbidity and mortality associated with hepatitis E virus infection: Uzbekistan surveillance data. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 35.
DOI: <http://doi.org/10.1186/1471-2334-9-35>
 4. Teshale E.H., Howard C.M., Grytdal S.P., Handzel T.R., Barry V., Kamili S., et al. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16: 126-9.
DOI: <http://doi.org/10.3201/eid1601.090764>
 5. Acharya S.K., Sharma P.K., Singh R., Mohanty S.K., Madan K., Jha J.K., et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J. Hepatol.* 2007; 46(3): 387-94.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2006.09.016>
 6. Kumar A., Beniwal M., Kar P., Sharma J.B., Murthy N.S. Hepatitis E in pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2004; 85(3): 240-4.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ijgo.2003.11.018>
 7. Dalton H.R., Stableforth W., Thurairajah P., Hazeldine S., Remnarace R., Usama W., et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20(8): 784-90.
DOI: <http://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f5195a>
 8. Panda S.K., Thakral D., Rehman S. Hepatitis E virus. *Rev. Med. Virol.* 2007; 17(3): 151-80.
DOI: <http://doi.org/10.1002/rmv.522>
 9. Acharya S.K., Panda S.K., Saxena A., Gupta S.D. Acute hepatic failure in India: a perspective from the East. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 15(5): 473-9.
DOI: <http://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02073.x>
 10. Yugo D.M., Meng X.J. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2013; 10(10): 4507-33.
DOI: <http://doi.org/10.3390/ijerph10104507>
 11. Meng X.J. Zoonotic and foodborne transmission of Hepatitis E virus. *Semin. Liver Dis.* 2013; 33(1): 41-9.
DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0033-1338113>
 12. Sakata H., Matsubayashi K., Takeda H., Sato S., Kato T., Hino S., et al. A nationwide survey for Hepatitis E virus prevalence in Japanese blood donors with elevated alanine aminotransferase. *Transfusion.* 2008; 48(12): 2568-76.
DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01910.x>
 13. Adlhoeh C., Kaiser M., Pauli G., Koch J., Meisel H. Indigenous Hepatitis E virus infection of a plasma donor in Germany. *Vox Sang.* 2009; 97(4): 303-8.
DOI: <http://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01211.x>
 14. Favorov M.O., Fields H.A., Purdy M.A., Yashina T.L., Aleksandrov A.G., Alter M.J., et al. Serologic identification of hepatitis E virus infections in epidemic and endemic settings. *J. Med. Virol.* 1992; 36(4): 246-50.
DOI: <http://doi.org/10.1002/jmv.1890360403>
 15. Khudyakov Y., Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 2011; 161(1): 84-92.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.virusres.2011.06.006>
 16. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J. Hepatol.* 2018; 68(6): 1256-71.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.005>
 17. Alatoritseva G.I., Fedorova O.E., Zamyatina N.A., Titaev A.V., Nesterenko L.N., Amiantova I.I., et al. The application of the test-system «HEV-screen» to determine the proportion of hepatitis E in the structure of viral hepatitis in Kyrgyzstan. In: *Materials of the Conference «Current Issues of Epidemiology of Infectious Diseases» [Materialy konferentsii «Aktual'nye voprosy epidemiologii infeksionnykh bolezney»]*. Moscow; 2006: 76-9. (in Russian)
 18. Abdikarimov S.T., Usmanov R.K., Makhmanurov A.A., Kasyanova R.O., Karagulova A.Sh., Yrysova M.B., et al. Hepatitis E in the Kyrgyz Republic in interepidemic period. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki.* 2013; (2): 3-6. (in Russian)
 19. Lukhverchik L.N., Alatoritseva G.I., Nesterenko L.N., Mikhaylov M.I., Kyuregyan K.K., Dotsenko V.V., et al. The role of hepatitis E virus in the acute viral hepatitis etiology in the Kyrgyzstan territory. *Zdravookhranenie Kyrgyzstana.* 2018; (2): 152-61. (in Russian)
 20. Lukhverchik L.N., Alatoritseva G.I., Nesterenko L.N., Mikhaylov M.I., Kyuregyan K.K., Zhukina M.V., et al. Investigations of hepatitis E virus seroprevalence and its role in the acute viral hepatitis etiology on the Kyrgyzstan territory. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2017; (3): 59-67.
DOI: <http://doi.org/10.14427/jipai.2017.3.59> (in Russian)
 21. Alatoritseva G.I., Lukhverchik L.N., Nesterenko L.N., Dotsenko V.V., Amiantova I.I., Mikhaylov M.I., et al. The estimation of the hepatitis E proportion in the etiological structure of acute viral hepatitis in certain regions of of Kyrgyzstan. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2019; 64(12): 740-6.
DOI: <http://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-12-740-746> (in Russian)
 22. Kamar N., Dalton H.R., Abravanel F., Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27: 116-38.
DOI: <http://doi.org/10.1128/CMR.00057-13>
 23. Hartl J., Otto B., Madden R.G., Webb G., Woolson K.L., Kriston L., et al. Hepatitis E seroprevalence in Europe: a meta-analysis. *Virus Res.* 2016; 8(8): 211.
DOI: <http://doi.org/10.3390/v8080211>
 24. Pas S.D., Streefkerk R.H., Pronk M., de Man R.A., Beersma M.F., Osterhaus A.D., et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J. Clin. Virol.* 2013; 58(4): 629-34.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.10.010>
 25. Ahmad T., Hui J., Hussain M., Behzadifar M., Baig M. Seroprevalence of hepatitis E virus infection in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Saudi Med.* 2020; 40(2): 136-46.
DOI: <http://doi.org/10.5144/0256-4947.2020.136>
 26. Kuzin S.N., Alatoritseva G.I., Buriev A.Ya., Umirov S.E., Khasanov A.Kh., et al. Propagation of hepatitis E virus in an endemic and nonendemic regions. *Voprosy virusologii.* 2002; 47(2): 18-21. (in Russian)