



Кюрегян К.К.^{1,2}, Поляков А.Д.^{3,4}, Потемкин И.А.^{1,2}, Карлсен А.А.^{1,2}, Исаева О.В.^{1,2}, Лопатухина М.А.¹, Муллин Е.В.¹, Слукинова О.С.¹, Малинникова Е.Ю.^{1,2}, Щибрик Е.В.⁵, Оглезнева Е.Е.^{4,6}, Михайлов М.И.^{1,2}

Белгородская область – эндемичный по гепатиту E регион

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

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия;

³ Сколковский территориальный отдел Управления Роспотребнадзора по городу Москве, 143026, г. Москва, Россия;

⁴ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015, г. Белгород, Россия;

⁵ Департамент здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области, 308005, г. Белгород, Россия;

⁶ Управление Роспотребнадзора по Белгородской области, 308023, г. Белгород, Россия

Введение. Белгородская область – регион с наиболее высокой регистрируемой заболеваемостью гепатитом E (ГЕ) в Российской Федерации.

Целью исследования была всесторонняя характеристика циркуляции вируса гепатита E (ВГЕ) в Белгородской области, включающая изучение популяционного иммунитета к вирусу, определение распространённости инфекции среди поголовья свиней и анализ генетического разнообразия ВГЕ, выделяемого от заболевших людей и от животных.

Материал и методы. Образцы сыворотки крови условно здорового населения ($n = 2027$) всех возрастных групп тестировали на анти-ВГЕ IgG и IgM методом иммуноферментного анализа с коммерческими диагностикумами. РНК ВГЕ определяли в образцах фекалий от свиней в возрасте 2–4 мес ($n = 526$), в сточных водах свиноферм ($n = 10$), а также в образцах стула пациентов с ГЕ ($n = 6$) методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Филогенетический анализ выполняли для амплифицированного фрагмента длиной 300 нт, соответствующего открытой рамке считывания 2 ВГЕ.

Результаты и обсуждение. Частота выявления анти-ВГЕ IgG среди условно здорового населения составила в среднем 16,4% (95% доверительный интервал (ДИ) 14,8–18,1; 332/2027). Доля лиц, имевших одновременно анти-ВГЕ IgM и IgG, составила в среднем 2,8% (95% ДИ 2,2–3,6; 57/2027). Частота выявления анти-ВГЕ IgG имела чёткую тенденцию к росту с возрастом, увеличиваясь от 2,8% (95% ДИ 1,3–5,8) среди детей в возрасте 1–14 лет до 40,1% (95% ДИ 34,9–45,6) среди лиц в возрасте 70 лет и старше. Частота выявления РНК ВГЕ среди обследованного поголовья свиней составила 20% (95% ДИ 16,8–23,6; 105/526). В 2 из 10 образцов сточных вод была выявлена РНК ВГЕ. Последовательности ВГЕ, выделенные на территории Белгородской области от заболевших людей, от свиней и из образцов сточных вод, принадлежали генотипу 3 ВГЕ, имели между собой степень сходства 95–100% и формировали единые кластеры на филогенетическом дереве.

Заключение. Широкое распространение ВГЕ среди поголовья свиней послужило причиной формирования эндемичного региона на территории Белгородской области, являющейся центром свиноводства. Для контроля за ВГЕ-инфекцией необходимы мероприятия, направленные на снижение циркуляции ВГЕ среди поголовья свиней и обеззараживание сточных вод свиноферм.

Ключевые слова: гепатит E; вирус гепатита E; зооноз.

Для цитирования: Кюрегян К.К., Поляков А.Д., Потемкин И.А., Карлсен А.А., Исаева О.В., Лопатухина М.А., Муллин Е.В., Слукинова О.С., Малинникова Е.Ю., Щибрик Е.В., Оглезнева Е.Е., Михайлов М.И. Белгородская область – эндемичный по гепатиту E регион. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(6): 274-280.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-6-274-280>

Информация об авторах:

Кюрегян К.К., <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

Поляков А.Д., <https://orcid.org/0000-0002-7140-2897>

Потемкин И.А., <https://orcid.org/0000-0001-7559-4219>

Карлсен А.А., <https://orcid.org/0000-0002-6013-7768>

Исаева О.В., <https://orcid.org/0000-0002-2656-3667>

Лопатухина М.А., <https://orcid.org/0000-0001-6853-4154>

Малинникова Е.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>

Михайлов М.И. <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

Для корреспонденции: Кюрегян Карен Каренович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, г. Москва; <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>. E-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Kyuregyan K.K.^{1,2}, Polyakov A.D.^{3,4}, Potemkin I.A.^{1,2}, Karlsen A.A.^{1,2}, Isaeva O.V.^{1,2}, Lopatukhina M.A.¹, Mullin E.V.¹, Slukinova O.S.¹, Malinnikova E.Yu.^{1,2}, Shibrik E.V.⁵, Oglezneva E.E.^{4,6}, Mikhailov M.I.^{1,2}

Belgorod region – the territory endemic for hepatitis E

¹ Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, 105064, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, 125993, Russia;

³ Skolkovo Territorial Division of the Office of Rospotrebnadzor for the City of Moscow Russia, Moscow, 143026, Russia;

⁴ Belgorod State National Research University, Belgorod, 308015, Russia;

⁵ Department of Health and Social Protection of the Population of Belgorod Region, Belgorod, 308005, Russia;

⁶ Belgorod Regional Department of Rospotrebnadzor, Belgorod, 308023, Russia

Introduction. Belgorod region is the territory with the highest incidence of hepatitis E in the Russian Federation.

The aim of the study was to comprehensively characterize the circulation of hepatitis E virus (HEV) in the Belgorod region, including the study of population immunity to the virus, determining the prevalence of infection among the pig population and analysis of the genetic diversity of HEV from patients and animals.

Material and methods. Serum samples of a conditionally healthy population ($n = 2027$) of all age groups were tested for anti-HEV IgG and IgM by ELISA with commercial assays. HEV RNA was determined in fecal samples from pigs aged 2–4 months ($n = 526$), in sewage samples from pig farms ($n = 10$), as well as in stool samples from patients with hepatitis E ($n = 6$) using reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Phylogenetic analysis was performed for an amplified 300 nt fragment corresponding to HEV open reading frame 2.

Results and discussion. The prevalence of anti-HEV IgG in general population averaged 16.4% (95% CI: 14.8–18.1; 332/2027). The proportion of individuals who had both anti-HEV IgM and IgG averaged 2.8% (95% CI: 2.2–3.6; 57/2027). The incidence rate of anti-HEV IgG increased with age, from 2.8% (95% CI: 1.3–5.8) in children aged 1–14 years to 40.1% (95% CI: 34.9–45.6) in people 70 years or older. The detection rate of HEV RNA in pigs was 20% (95% CI: 16.8–23.6; 105/526). HEV RNA was detected in 2 out of 10 sewage samples. The HEV sequences isolated from patients with hepatitis E, pigs, and sewage samples in Belgorod region belonged to the HEV genotype 3, had a 95–100% homology, and formed common clusters on a phylogenetic tree.

Conclusions. The high prevalence of HEV in pigs population has led to the formation of an endemic territory in the Belgorod region, which is the center of pig breeding. Measures aimed at reducing the circulation of HEV among pig population and decontamination of sewage from pig farms are necessary to control HEV infection.

Keywords: hepatitis E; hepatitis E virus; zoonosis.

For citation: Kyuregyan K.K., Polyakov A.D., Potemkin I.A., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Lopatukhina M.A., Mullin E.V., Slukinova O.S., Malinnikova E.Yu., Shibrik E.V., Oglezneva E.E., Mikhailov M.I. Belgorod region – the territory endemic for hepatitis E. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(6): 274–280. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-6-274-280>

For correspondence: Karen K. Kyuregyan, Dr. Sci. Biol., Chief Researcher of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine at Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Lead Researcher of laboratory of viral hepatitis «I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera», Moscow, 105064, Russia; <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>. E-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Information about authors:

Kyuregyan K.K., <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>

Polyakov A.D., <https://orcid.org/0000-0002-7140-2897>

Potemkin I.A., <https://orcid.org/0000-0001-7559-4219>

Karlsen A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6013-7768>

Isaeva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-2656-3667>

Lopatukhina M.A., <https://orcid.org/0000-0001-6853-4154>

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

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

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 08 December 2019

Accepted 24 December 2019

Введение

Вирус гепатита E (ВГЕ) является представителем семейства *Hepeviridae* рода *Orthohepevirus* и имеет одноцепочечный РНК-содержащий геном положительной полярности [1]. Ежегодно регистрируется около 3 млн случаев гепатита E (ГЕ), преимущественно в развивающихся странах тропического пояса, и более 44 тыс. летальных исходов заболевания, в основном среди беременных женщин [2]. Накопленные за последние годы сведения о циркуляции ВГЕ в странах умеренного климата позволили пересмотреть подход к ГЕ как к исключительно региональной проблеме. Возросший интерес к ГЕ обусловлен ростом завозных (автохтон-

ных) случаев заболевания в странах, ранее считавшихся неэндемичными, относительно высокой частотой выявления антител к ВГЕ у населения этих регионов, а также данными о возможности неврологических проявлений ВГЕ-инфекции и её хронизации у пациентов с иммуносупрессией.

Эпидемиология ГЕ определяется генотипом вируса. ВГЕ-инфекция, вызываемая генотипами 1 и 2 ВГЕ, является антропонозом и широко распространена в тропических странах. Ведущий путь передачи этих генотипов – водный, его реализация приводит к возникновению вспышек и многочисленных спорадических случаев. За исключением завозных случаев,

ВГЕ генотипов 1 и 2 не встречается в странах с умеренным климатом [3]. Генотипы ВГЕ 3 и 4 способны, помимо человека, инфицировать копытных животных (домашние и дикие свиньи, олени), которые являются основным резервуаром ВГЕ в странах умеренного климата [4]. Таким образом, инфекция, вызываемая 3 и 4 генотипами ВГЕ, представляет собой антропозооноз и, по-видимому, относительно часто протекает бессимптомно, что приводит к образованию анамнестических антител (анти-ВГЕ IgG) у большого числа лиц, не имевших в анамнезе острый гепатит [5]. В среднем частота выявления анти-ВГЕ IgG на неэндемичных территориях варьирует от 4 до 16%, в зависимости от страны, обследованных контингентов и аналитических характеристик применявшихся диагностикумов [6].

Особый интерес представляют отдельные территории в неэндемичных по ГЕ регионах, где регистрируется повышенная заболеваемость ГЕ и отмечается интенсивная циркуляция ВГЕ. Такой территорией является юго-запад Франции [7], где регулярно регистрируются случаи заболевания ГЕ, а распространённость анти-ВГЕ IgG среди первичных доноров крови составляет 52% [8]. Предположительно, подобный регион есть и на территории РФ. В 2011 г. в Белгородской области было отмечено резкое увеличение числа случаев ГЕ, всего зарегистрировано 88 заболевших (5,8 на 100 тыс. населения). В 2011–2013 гг. среди населения в Белгородской области было зарегистрировано более 100 случаев острого ГЕ. При этом в структуре всех вирусных гепатитов ГЕ в регионе составил 54,4%, а количество заболевших острым гепатитом А (ОГА) было более чем в два раза меньше (32 человека) [9]. В последующие годы заболеваемость ГЕ в Белгородской области несколько снизилась, однако и в настоящее время этот регион лидирует (0,52 на 100 тыс. населения против 0,26 на 100 тыс. населения в среднем по России в 2017 г.).

Цель данного исследования – всесторонняя характеристика циркуляции ВГЕ в Белгородской области, включающая изучение популяционного иммунитета к вирусу, определение распространённости инфекции среди поголовья свиней и анализ генетического разнообразия ВГЕ, выделяемого от заболевших людей и от животных.

Материал и методы

Исследованы образцы сыворотки крови условно здорового населения Белгородской области. В исследование были включены 8 возрастных когорт: 1 год – 14 лет, 15–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70 лет и старше. Соотношение полов во всех возрастных когортах было примерно равным. Всего обследованы 2027 человек, что составляет около 0,13% от населения области (1 547 418 человек по данным Росстата на 2019 г. [http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2019.xls]). В исследование включали лиц, проходящих рутинную диспансеризацию; посетителей вакцинального кабинета, проходящих рутинную вакцинацию; па-

циентов, посещающих поликлинику по причинам, не связанным с инфекционными заболеваниями.

Информированное согласие и анкеты с демографическими данными, сведениями о перенесённых заболеваниях печени и факторах риска инфицирования вирусными гепатитами были получены от всех участников исследования. При включении в исследование все участники проходили первичное медицинское обследование, подтвердившее отсутствие у них признаков острого заболевания печени.

Анти-ВГЕ классов IgG и IgM определяли во всех образцах сыворотки крови методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» и «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» (НПО «Диагностические системы», Россия), согласно инструкции производителя.

Для мониторинга циркуляции ВГЕ были протестированы на РНК ВГЕ образцы фекалий 526 свиней в возрасте от 2 до 4 мес, собранные на четырёх фермах Белгородской области. Также на РНК ВГЕ исследовали 10 образцов сточных вод двух из четырёх обследованных свиноферм (по 5 образцов с каждой). Образцы сточных вод концентрировали из исходного объёма 5 л до 1 мл с помощью коммерческого набора «Вирсорб-М» (ЗАО БТК «Биосервис», Россия). Метод концентрирования основан на связывании отрицательно заряженных вирусных частиц на поверхности магнитных частиц, покрытых полимером диоксида кремния [10]. Нуклеиновые кислоты выделяли из концентрата объёмом 1 мл с помощью набора «MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Large Volume Kit I – Large Volume» (Roche Applied Science, Германия).

Кроме того, на РНК ВГЕ были исследованы образцы стула от 6 пациентов с диагнозом «острый ГЕ», проживавших в Белгородской области.

Для выделения нуклеиновых кислот из образцов фекалий готовили 10% осветлённый фекальный экстракт. Из него выделяли нуклеиновые кислоты на приборе «MagNA Pure Compact» (Roche Diagnostics Ltd., Швейцария) с использованием наборов для выделения «MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I» из 400 мкл образца. РНК ВГЕ определяли методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) по описанной ранее методике [11]. Продукты ПЦР величиной 350 пар оснований вырезали из агарозного геля и очищали с помощью набора «QIAquick Gel Extraction kit» (QIAGEN, США). Первичную нуклеотидную последовательность определяли на автоматическом секвенаторе «3500 Genetic Analyzer» (ABI, США) с использованием набора «Big Dye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit». Выравнивание всех нуклеотидных последовательностей ВГЕ выполняли с помощью программного обеспечения MEGA 7.0.18. Филогенетический анализ выполняли для фрагмента длиной 300 нт, соответствующего ОРС2 ВГЕ (нуклеотидные позиции 5996–6295, нумерация по штамму M73218) с референсными последовательностями для известных субгенотипов ВГЕ, предложенными D.B. Smith и соавт. [12]. Филогене-

Таблица 1

Частота выявления анти-ВГЕ IgG и IgM среди условно здорового населения Белгородской области

Возрастная группа, годы	Число обследованных	<i>p</i>	Анти-ВГЕ IgG, % (95% ДИ*)	Анти-ВГЕ IgG + IgM, % (95% ДИ)	<i>p</i>
1–14	250	< 0,01	2,8 (1,3–5,8)	0,4 (0,1–2,5)	< 0,05
15–19	266		7,5 (4,9–11,4)	2,3 (0,9–5,0)	
20–29	258		8,1 (5,3–12,2)	1,6 (0,5–4,1)	
30–39	260	< 0,01	9,2 (6,2–13,4)	1,5 (0,5–4,0)	< 0,05
40–49	261		16,1 (12,1–21,1)	4,2 (2,3–7,5)	
50–59	239		20,1 (16,2–26,5)	4,2 (2,2–7,6)	
60–69	174	< 0,01	23,0 (17,3–29,8)	5,2 (2,6–9,7)	> 0,05
70 и старше	319		40,1 (34,9–45,6)	3,8 (2,1–6,5)	

Примечание. * 95% доверительный интервал.

Таблица 2

Частота выявления РНК ВГЕ в образцах фекалий домашних свиней

Ферма, №	Число исследованных образцов фекалий	Число образцов, позитивных по РНК ВГЕ (% [95% ДИ*])
1	69	5 (7,25 [2,8–16,2])
2	107	4 (3,74 [1,2–9,5])
3	101	50 (49,50 [40,0–59,1])
4	249	46 (18,5 [14,1–23,8])

Примечание. * 95% доверительный интервал.

тические деревья строили с помощью PHYLML 3.0 по модели GTR (<http://www.atgc-montpellier.fr/phyml/>) с использованием метода корректировки деревьев SPR (http://www.atgc-montpellier.fr/download/papers/phyml_spr_2005.pdf) и Байесовского теста (<https://academic.oup.com/sysbio/article/60/5/685/1644562>). Аннотацию деревьев выполняли с помощью TreeAnnotator v.1.8.4 для 1000 повторов и визуализировали с помощью FigTree v.1.4.3.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программ Excel 2010 и GraphPadPrism 4. Рассчитывали 95% доверительный интервал (ДИ) и критерий χ^2 для определения достоверности различий между средними значениями показателей в сравниваемых группах (различия оценивали как достоверные при $p < 0,05$).

Результаты

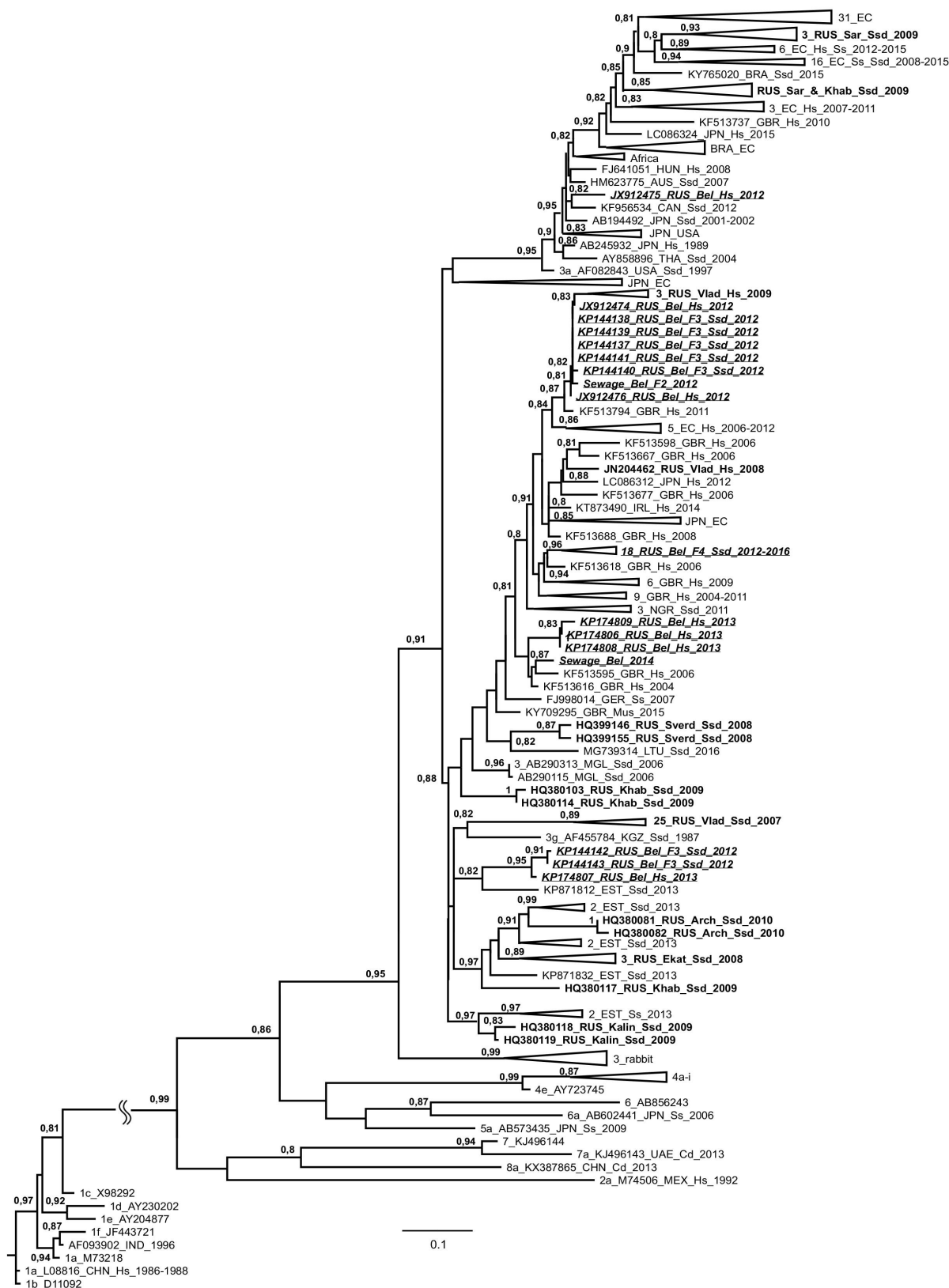
Анти-ВГЕ IgG были выявлены в среднем среди 16,4% (95% ДИ 14,8–18,1; 332/2027) условно здорового населения Белгородской области. Доля лиц, имевших одновременно анти-ВГЕ IgM и IgG, составила в среднем 2,8% (95% ДИ 2,2–3,6; 57/2027). Распределение серопозитивных случаев по возрастным группам обследованного населения приведено в табл. 1. Частота выявления анти-ВГЕ IgG имела чёткую тенденцию к росту с увеличением возраста обследованного населения. Отмечено несколько возрастных групп, в которых происходит статистически значимый подъём частоты выявления анти-ВГЕ IgG по сравнению с младшими возрастными группами: 15–19, 40–49, 70 лет и старше (см. табл. 1). Статистически значимое увеличение доли лиц, позитивных одновременно по анти-ВГЕ IgM и IgG, также было отмечено в возрастных группах 15–19 и 40–49 лет по сравнению с младшими возрастными группами (см. табл. 1). Различия по частоте выявления анти-ВГЕ IgM и IgG между группами 60–69 лет и 70 лет и старше не были статистически значимыми.

Результаты выявления РНК ВГЕ в образцах фекалий свиней в возрасте 2–4 мес приведены в табл. 2. Случаи ВГЕ-инфекции у свиней были выявлены на всех четырёх обследованных фермах. В среднем частота выявления РНК ВГЕ среди обследованного поголовья животных составила 20% (95% ДИ 16,8–23,6; 105/526).

В 2 из 10 образцов сточных вод свиноферм также была выявлена РНК ВГЕ. На рисунке представлены результаты филогенетического анализа последовательностей ВГЕ, выделенных от заболевших ГЕ жителей Белгородской области, от домашних свиней из этого региона и из сточных вод свиноферм, а также последовательностей ВГЕ от свиней из других регионов РФ (Архангельской, Владимирской, Калининградской, Саратовской, Свердловской областей и Хабаровского края). Все выделенные на территории РФ последовательности ВГЕ относились к генотипу 3 ВГЕ и, как правило, образовывали специфичные для каждого региона кластеры. Последовательности ВГЕ, выделенные на территории Белгородской области от заболевших людей, от свиней и из образцов сточных вод, группировались вместе, что указывает на наличие эпидемиологической связи между ними. В одном случае последовательности, выделенные из сточных вод, были идентичны последовательностям, полученным от заболевшего человека и от свиней на одной из обследованных свиноферм. В других случаях степень сходства между последовательностями, выделенными от животных, из сточных вод свиноферм и от заболевших людей, составляла 95–98%.

Обсуждение

Результаты анализа структуры популяционного иммунитета к ВГЕ указывают на широкую распространённость ВГЕ-инфекции в Белгородской области. Средний показатель выявления анти-ВГЕ IgG среди условно здорового населения этого региона (16,4%) в несколько раз превышает аналогичные показатели



Филогенетическое дерево для частичной последовательности открытой рамки считывания 2 генома вируса гепатита E (300 нуклеотидов, позиции 5996–6295, нумерация по прототипному изоляту Вигма – M73218).

В узлах дерева указаны показатели достоверности группирования. Для каждого изолята на филогенетическом дереве указаны номер в базе данных GenBank, страна и год выделения, а также организм, из которого он выделен (Ssd – свинья домашняя (*Sus scrofa domestica*), Hs – человек (*Homo sapiens*), Sewage – образцы сточных вод). Российские последовательности выделены жирным шрифтом, последовательности из Белгородской области выделены жирным шрифтом и подчёркиванием. F3, F4 – номера обследованных ферм.

в других регионах РФ, определявшиеся с теми же тест-системами (2,1–7,5%) [13]. Данное наблюдение в сочетании с показателями регистрируемой заболеваемости подтверждает предположение об интенсивной циркуляции ВГЕ в Белгородской области. Ранее консенсусной группой по ГЕ была предложена градация территорий в отношении данного заболевания на основании частот выявления анти-ВГЕ IgG в общей популяции: регионы с низкой степенью эндемичности (анти-ВГЕ IgG < 10%), с промежуточной степенью эндемичности (анти-ВГЕ IgG 10–20%) и гиперэндемичные регионы (анти-ВГЕ IgG > 20%) [14]. На основании данного критерия Белгородская область относится к территориям средней эндемичности, тогда как остальные регионы РФ – к регионам с низкой степенью эндемичности.

Обращают на себя внимание крайне высокие показатели выявления анamnестических анти-ВГЕ IgG среди пожилых людей, обнаруженные в данном исследовании. В целом, увеличение доли серопозитивных лиц с возрастом характерно для многих эндемичных территорий как в Европе, так и в России [13, 15]. Данное наблюдение ставит вопрос о причине широкой распространённости анamnестических антител среди пожилых лиц: является ли это отражением контакта с вирусом в далёком прошлом или свидетельствует об интенсивной циркуляции ВГЕ среди лиц старшего возраста в настоящее время? В пользу последнего свидетельствуют случаи выявления анти-ВГЕ IgM среди пожилых лиц с частотой, сходной с наблюдаемой в остальных возрастных группах. Кроме того, именно среди пожилых людей зачастую регистрируются клинически выраженные случаи заболевания [16, 17]. Также нами ранее было показано, что в отличие от постинфекционных антител к вирусу гепатита А, сохраняющихся пожизненно, анти-ВГЕ IgG может исчезать через несколько десятков лет после контакта с вирусом [18].

В целом для Белгородской области характерно постепенное увеличение с возрастом доли лиц, встречавшихся с ВГЕ, при этом показатели выявления анти-ВГЕ IgM, свидетельствующие о недавнем контакте с вирусом, указывают на увеличение риска инфицирования среди лиц старше 40 лет. Все независимые случаи ВГЕ-инфекции на территории РФ, в том числе в Белгородской области, связаны с генотипом 3 ВГЕ. Поскольку для него основным резервуаром являются домашние свиньи [19], по-видимому, именно широкая циркуляция ВГЕ среди свиней определяет высокую частоту контакта с вирусом среди населения Белгородской области.

Эндемичные территории на юге Франции также связаны с циркуляцией зоонозных генотипов 3 и 4 ВГЕ [20]. По-видимому, причиной формирования эндемичных территорий, связанных с ВГЕ генотипов 3 и 4, является сосредоточение свиноферм в определенных регионах. Так, в Германии было показано, что анти-ВГЕ IgG значительно чаще встречаются у населения свиноводческих регионов, имеющих непосредственный контакт со свиньями [21]. Счита-

ется, что не только непосредственно употребление в пищу продуктов свиноводства (непрожаренное мясо, печень и прочие субпродукты), но в первую очередь контаминация вирусом объектов внешней среды приводит к высокому риску контакта человека с ВГЕ [6]. В пользу этого служат многочисленные сообщения последних лет о выявлении РНК ВГЕ в сточных водах [22–24], а также свидетельство о длительном выявлении РНК ВГЕ в сточных водах после пищевой вспышки ВГЕ во Франции [25].

Полученные в нашем исследовании данные о высокой частоте ВГЕ-инфекции среди поголовья свиней, случаи выявления РНК ВГЕ в сточных водах свиноферм и высокая степень генетического сходства последовательностей ВГЕ, выделенных от заболевших людей, от свиней и из сточных вод, свидетельствуют о зоонозном характере инфекции в регионе. Белгородская область, по данным Росстата, является крупнейшим центром свиноводства в Российской Федерации, что, по-видимому, и служит причиной сложившейся эпидемической ситуации. Аналогично территориям на юге Франции, причиной широкой распространённости ВГЕ-инфекции в Белгородской области, очевидно, является не только непосредственный контакт с животными или продуктами свиноводства, но и попадание вируса со свиноферм в окружающую среду.

Заключение

Таким образом, широкое распространение ВГЕ среди поголовья свиней послужило причиной формирования эндемичного региона на территории Белгородской области, являющейся центром свиноводства. Для контроля за ВГЕ-инфекцией необходимы мероприятия, направленные на снижение циркуляции ВГЕ среди поголовья свиней и обеззараживание сточных вод свиноферм.

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

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-8, 12, 14, 15, 17, 19-25 см. REFERENCES)

- Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., Дьяррассуба А., Мохаммед А., Землянский О.А., Поляков А.Д. Заболеваемость острым гепатитом Е в Российской Федерации. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; (2): 509.
- Оксанич А.С., Файзулов Е.Б., Никонова А.А., Кривцов Г.Г., Зверев В.В. Концентрирование кишечных вирусов из воды на магнитных микрочастицах, покрытых полимером диоксида кремния. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2008; (1): 46-50.
- Гуляев С.А., Потемкин И.А., Кичатова В.С., Карлсен А.А., Исаева О.В., Гуляева Т.В. и др. Моделирование вирусного гепатита Е на карликовых домашних свиньях. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; (4): 48-54. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-4-48-54>
- Кюрегян К.К., Михайлов М.И. *Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов*. М.: Икар; 2013.
- Малинникова Е.Ю., Зайцев О.В., Исаева О.В., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Сравнительная клиническая

характеристика гепатита А и Е при групповой заболеваемости. *Инфекционные болезни*. 2011; 9(4): 11-6.

18. Кюрегян К.К., Потёмкин И.А., Лопатухина М.А., Попова О.Е., Исаева О.В., Малинникова Е.Ю. и др. Длительность сохранения анamnестических антител к вирусу гепатита Е. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(5): 310-4.
DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-310-314>
- REFERENCES**
1. Meng X.J., Anderson D., Arankalle V.A., Emerson S.U., Harrison T.J., Jameel S., et al. Hepviridae. In: King A.M.Q., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., eds. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the ICTV*. London: Elsevier/Academic Press; 2012: 1021-8.
 2. Rein D.B., Stevens G.A., Theaker J., Wittenborn J.S., Wiersma S.T. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012; 55(4): 988-97.
DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.25505>
 3. Purcell R.H., Emerson S.U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J. Hepatol.* 2008; 48(3): 494-503.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.12.008>
 4. Kamar N., Bendall R., Legrand-Abravanel F., Xia N.S., Ijaz S., Izopet J., et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012; 379(9835): 2477-88.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61849-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61849-7)
 5. Clemente-Casares P., Ramos-Romero C., Ramirez-Gonzalez E., Mas A. Hepatitis E virus in industrialized countries: The silent threat. *Biomed Res. Int.* 2016; 2016: 9838041.
DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/9838041>
 6. Dalton H.R., Izopet J. Transmission and epidemiology of hepatitis E virus genotype 3 and 4 infections. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018; 8(11): a032144.
DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a032144>
 7. Izopet J., Labrique A.B., Basnyat B., Dalton H.R., Kmush B., Heaney C.D., et al. Hepatitis E virus seroprevalence in three hyper-endemic areas: Nepal, Bangladesh and southwest France. *J. Clin. Virol.* 2015; 70: 39-42.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.06.103>
 8. Mansuy J.M., Bendall R., Legrand-Abravanel F., Sauné K., Miéoudouge M., Ellis V., et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(12): 2309-12.
DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1712.110371>
 9. Kyuregyan K.K., Malinnikova E.Yu., D'yarrassuba A., Mokhammed A., Zemlyanskiy O.A., Polyakov A.D. The incidence of acute hepatitis E in the Russian Federation. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014; (2): 509. (in Russian)
 10. Oksanich A.S., Fayzuloev E.B., Nikonova A.A., Krivtsov G.G., Zverev V.V. Concentration of intestinal viruses from water on magnetic microparticles coated with a silicon dioxide polymer. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2008; (1): 46-50. (in Russian)
 11. Gulyaev S.A., Potemkin I.A., Kichatova V.S., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Gulyaeva T.V., et al. Modeling viral hepatitis E in dwarf domestic pigs. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2017; (4): 48-54.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-4-48-54> (in Russian)
 12. Smith D.B., Simmonds P., Izopet J., Oliveira-Filho E.F., Ulrich R.G., John R., et al. Proposed reference sequences for hepatitis E virus subtypes. *J. Gen. Virol.* 2016; 97(3): 537-42.
DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000393>
 13. Kyuregyan K.K., Mikhaylov M.I. *Molecular Biological Basis for the Control of Viral Hepatitis [Molekulyarno-biologicheskie osnovy kontrolya virusnykh gepatitov]*. Moscow: Ikar; 2013. (in Russian)
 14. Petrik J., Lozano M., Seed C.R., Faddy H.M., Keller A.J., Prado Scuracchio P.S., et al. Hepatitis E. *Vox Sang.* 2016; 110(1): 93-103.
DOI: <https://doi.org/10.1111/vox.12285>
 15. Holm D.K., Moessner B.K., Engle R.E., Zaaijer H.L., Georgsen J., Purcell R.H., et al. Declining prevalence of hepatitis E antibodies among Danish blood donors. *Transfusion*. 2015; 55(7): 1662-7.
DOI: <https://doi.org/10.1111/trf.13028>
 16. Malinnikova E.Yu., Zaytsev O.V., Isaeva O.V., Kyuregyan K.K., Il'chenko L.Yu., Mikhaylov M.I. Comparative clinical characteristics of hepatitis A and E in outbreaks. *Infektsionnye bolezni*. 2011; 9(4): 11-6. (in Russian)
 17. Kamar N., Dalton H.R., Abravanel F., Izopet J. Hepatitis E Virus Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27(1): 116-38.
DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00057-13>
 18. Kyuregyan K.K., Potemkin I.A., Lopatukhina M.A., Popova O.E., Isaeva O.V., Malinnikova E.Yu., et al. Duration of preservation of anamnestic antibodies to the hepatitis E virus. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2018; 63(5): 310-4.
DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-310-314> (in Russian)
 19. Dalton H.R., Bendall R., Ijaz S., Banks M. Hepatitis E: An emerging infection in developed countries. *Lancet Infect. Dis.* 2008; 8(11): 698-709.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70255-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70255-X)
 20. Lhomme S., Abravanel F., Dubois M., Chapuy-Regaud S., Sandres-Saune K., Mansuy J.M., et al. Temporal evolution of the distribution of hepatitis E virus genotypes in Southwestern France. *Infect Genet. Evol.* 2015; 35: 50-5.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.07.028>
 21. Krumbholz A., Joel S., Dremsek P., Neubert A., John R., Dürrwald R., et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) in humans living in high pig density areas of Germany. *Med. Microbiol. Immunol.* 2014; 203(4): 273-82.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00430-014-0336-3>
 22. La Rosa G., Pourshaban M., Iaconelli M., Vennarucci V.S., Muscillo M. Molecular detection of hepatitis E virus in sewage samples. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010; 76(17): 5870-3.
DOI: <https://doi.org/10.1128/AEM.00336-10>
 23. Masclaux F.G., Hotz P., Friedli D., Savova-Bianchi D., Oppliger A. High occurrence of hepatitis E virus in samples from wastewater treatment plants in Switzerland and comparison with other enteric viruses. *Water Res.* 2013; 47(14): 5101-9.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.05.050>
 24. Smith D., Paddy J.O., Simmonds P. The use of human sewage screening for community surveillance of hepatitis E virus in the UK. *J. Med. Virol.* 2016; 88(5): 915-8.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.24403>
 25. Miura T., Lhomme S., Le Saux J.C., Le Mehaute P., Guillois Y., Couturier E., et al. Detection of Hepatitis E Virus in Sewage After an Outbreak on a French Island. *Food Environ. Virol.* 2016; 8(3): 194-9.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12560-016-9241-9>

Поступила 08.12.19

Принята в печать 24.12.19