

УДК 616.36-002-022:577.2

## СЕРОЛОГИЧЕСКИЙ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ШИРОТЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА Е В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

<sup>1</sup>Семенов С.И., <sup>2</sup>Степанов К.М., <sup>3</sup>Кузин С.Н., <sup>4</sup>Писарева М.М.,  
<sup>4</sup>Комиссаров А.Б., <sup>4</sup>Фадеев А.В., <sup>4</sup>Егорова А.А.

<sup>1</sup>Северо-Восточный федеральный университет, НИЦ Медицинского института,  
Якутск, e-mail: insemenov@mail.ru;

<sup>2</sup>Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, e-mail: Stenko07@mail.ru;

<sup>3</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского», Москва, e-mail: drkuzin@list.ru;

<sup>4</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородиной»  
Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: pisarevamm@gmail.com

Традиционно считалось, что источником инфекции гепатита Е является больной с острой формой гепатита и преимущественно проявляется среди населения тропических, субтропических странах в виде вспышки острого гепатита. Исследования последних лет показали, что вирусный гепатит Е не только антропонозное заболевание как ранее считалось, но и может быть зооантропонозной. Проведены серологические исследования по широте распространения маркеров вирусного гепатита Е среди различных групп населения одного из северных регионов России – Якутии. Исследование серологических маркеров гепатита Е среди населения показало широкое распространение и высокую инфицированность населения данного региона HEV-инфекцией. Инфицированность вирусом гепатита Е среди условно здоровых и больных вирусным гепатитом В и С составила 21,2% и 22,4% соответственно. Чаше HEV-инфекция сочеталась с хроническим гепатитом С (в 25% случаев) и хроническим гепатитом В (в 21% случаев). По результатам серологических, молекулярно-биологических исследований констатирована высокая заболеваемость и инфицированность населения республики всеми известными вирусами гепатита. Также выявлена повышенная циркуляция в арктической зоне России такого вируса гепатита как Е, ранее считавшего тропической инфекцией. Дальнейшее изучение данной проблемы позволило бы определить степени инфицированности населения известными и редко встречающимися вирусами гепатитов и их биологическую опасность для популяции.

**Ключевые слова:** HEV-инфекция, хронический гепатит В, С, генотип, а-HEV

## SEROLOGICAL AND MOLECULAR-BIOLOGICAL MONITORING OF THE WIDTH OF DISTRIBUTION OF VIRAL HEPATITIS E IN SAKHA REPUBLIC (YAKUTIA)

<sup>1</sup>Semenov S.I., <sup>2</sup>Stepanov K.M., <sup>3</sup>Kuzin S.N., <sup>4</sup>Pisareva M.M.,  
<sup>4</sup>Komissarov A.B., <sup>4</sup>Fadeev A.V., <sup>4</sup>Egorova A.A.

<sup>1</sup>North-Eastern Federal University, Research Center of Medical Institute, Yakutsk, e-mail: insemenov@mail.ru;

<sup>2</sup>Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, e-mail: Stenko07@mail.ru;

<sup>3</sup>Moscow Regional Research Clinical Institute M.F. Vladimirovsky, Moscow, e-mail: drkuzin@list.ru;

<sup>4</sup>Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Flu A.A. Smorodintsev  
Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, e-mail: pisarevamm@gmail.com

Traditionally, it was believed that the source of hepatitis E infection is a patient with acute hepatitis and mainly manifests itself in an outbreak of acute hepatitis in tropical, subtropical countries. Recent studies have shown that viral hepatitis E is not only an anthroponotic disease as previously thought, but may also be zoonoanthroponotic. Serological studies have been conducted on the breadth of the spread of viral hepatitis E markers among various population groups in one of the northern regions of Russia – Yakutia. A study of serological markers of hepatitis E among the population showed widespread and high infection of the population in this region with HEV infection. Hepatitis E virus infection among conditionally healthy and viral hepatitis B and C patients was 21.2% and 22.4%, respectively. More often, HEV infection was combined with chronic hepatitis C (in 25% of cases) and chronic hepatitis B (in 21% of cases). According to the results of serological, molecular biological studies, a high incidence and infection rate of the population of the republic with all known hepatitis viruses was stated. Also, an increased circulation in the Arctic zone of Russia of such a hepatitis virus as E, previously considered a tropical infection, was revealed. Further study of this problem would make it possible to determine the extent of infection of the population with known and rarely occurring hepatitis viruses and their biological danger to the population.

**Keywords:** HEV infection, chronic hepatitis B, C, genotype, a-HEV

В динамике заболеваемости ОБГ В, носительства ВГ В и ОБГ С в Якутии не констатировано наличие каких-либо собственных закономерностей, не присущих

многим регионам России. В целом, основываясь на уровне и динамике заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в республике, можно охарактеризовать

общую эпидемиологическую обстановку как неблагополучную, даже несмотря на заметное снижение заболеваемости. Неустойчивый волнообразный характер заболеваемости и повышение её в последние годы свидетельствуют о сохранении эпидемиологической напряженности по отношению к вирусному гепатиту В. Отличительной особенностью структуры хронических вирусных гепатитов в Республике Саха (Якутия) является высокий уровень заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В и неуклонный рост хронического вирусного гепатита С. Инфицированность населения республики вирусами гепатитов В и С можно определить как высокую. Такое положение, учитывая высокую частоту и тяжесть неблагоприятных последствий HBV-, HCV-инфекций, также эндемичность HDV-инфекции, представляет угрозу для здоровья населения. По результатам серологических, молекулярно-биологических исследований констатируется высокая заболеваемость и инфицированность населения республики всеми известными вирусами гепатита. Также выявлена повышенная циркуляция в арктической зоне России вируса гепатита Е, ранее считавшегося тропической инфекцией.

Гепатит Е представляет важную проблему здравоохранения стран всего мира, и по некоторым оценкам одна треть населения мира инфицирована HEV-инфекцией [1]. Исследования показывают повсеместное распространение вирусных гепатитов. Во многих странах Европы выявляемость серологических маркеров у доноров колеблется от 1,3% в Италии до 52% во Франции, а в группах риска – у фермеров, охотников этот диапазон варьирует от 1,3% до 52% [2, 3].

Традиционно считалось, что источником инфекции гепатита Е является больной с острой формой гепатита и преимущественно проявляется среди населения тропических, субтропических странах в виде вспышки острого гепатита [4, 5]. Исследования последних лет показали, что вирусный гепатит Е не только антропонозное заболевание, как ранее считалось, но и может быть зооантропонозным [6, 7]. Причем генотипы 1 и 2 вызывают заболевание у человека, а генотипы 3, 4 – у различных диких и домашних животных (свиней, коров, лошадей, оленей, собак, уток) [8–10]. Сходство штаммов гепатита Е, выделенных у морских свинок, из сточных вод и у больного гепатитом Е, составляло 93–100% [11, 12]. В литературе имеются сведения о заболевании острым гепатитом Е после употребления недостаточно термически при-

готовленного мяса оленя и кабана [13, 14]. У больных с хроническим вирусным гепатитом любой этиологии суперинфицирование вирусом гепатита Е может вызвать острую печеночную недостаточность или прогрессирование хронического гепатита до стадии цирроза печени [15]. Часто HEV-инфекция встречается у пациентов с иммуносупрессией, у которых возможно задержка или отсутствие выраженного гуморального иммунного ответа на инфекцию. Россия не относится к эндемичным регионам в отношении гепатита Е, особенно ее северные территории.

Исходя из того, что создалась неблагополучная эпидемиологическая ситуация по всем этиологическим формам вирусных гепатитов, в том числе гепатита Е, в настоящее время созрела необходимость изучения вируса гепатита Е, значение диких и домашних животных в передаче инфекции человеку в республике.

Целью исследования был серологический и молекулярно-биологический мониторинг широты распространения вирусного гепатита Е в Республике Саха (Якутия).

#### Материалы и методы исследования

Проведены исследования по широте распространения маркеров вирусного гепатита Е среди населения одного из северных регионов России – Якутии. В течение 2015 г. целью определения широты распространения маркеров вирусного гепатита Е серологические (ИФА) и молекулярно-биологические (ПЦР) исследования проведены у 148 человек из разных районов республики. Методом ИФА исследования проводили на наличие а-HEV-IgG у 148 человек. В Таттинском районе обследованы 29 человек, в Усть-Алданском районе – 35. Население данных районов занята скотоводством и основным продуктом питания из животного сырья – мясо крупного рогатого скота (говядина). Из Среднеколымского района, где основное занятие населения оленеводство и основной продукт питания оленя, исследованы всего сывороток крови у 12 человек. Обследованы больные хроническими гепатитами В и С в количестве 13 человек и 59 условно здоровых – сотрудники дома инвалидов и престарелых.

Методом ИФА исследования проводили на наличие HBsAg, а-HBsAg (мЕд/мл), а-HBc-суммарные, а-HBc IgM, а-HBeAg, а-HBe IgG, а-HDV, а-HDV-IgM, а-HCV, спектр CORE, NS3, NS4, NS5, а-HEV-IgG. Для детекции маркеров вирусных гепатитов использовали тест-системы «Гепаскан HBsAg» и «Гепаскрин» производства ЗАО «Биосервис», г. Москва, «Вектор-Бест», г. Новосибирск, «Anti-HBc EIA» Cobas Core, Хоффманн Ла Рош (Швейцария). Количественное определение анти-HBs проводили с использованием иммуноферментной тест-системы «anti-HBs Quant EIA II Roche» на автоматическом анализаторе Cobas Core II, фирмы «Hoffmann La Roche» (Швейцария). Методом ПЦР выделяли РНК HCV-количественный с последующим генотипированием HCV, ДНК HBV-количественный, РНК HDV-качественный.

### Результаты исследования и их обсуждения

Анализ заболеваемости ВГ (вирусными гепатитами) по данным серологических исследований выявил высокую интенсивность течения эпидемического процесса среди населения Республики Саха (Якутия). Анализ представленных исследований показал, что среди населения республики имеет место высокая доля серопозитивных лиц по всем вирусным гепатитам с максимальными показателями гепатита С в группе условно здоровых лиц (23,2%), гепатита В (20,2%), гепатита Е (21,2%). Настораживает высокое инфицирование HBsAg-позитивных лиц маркерами вируса гепатита D (30%). Сообщается о существовании большого количества генетических вариаций изолятов HEV. В настоящее время признаны четыре основных генотипа HEV: генотипы 1 и 2, которые характерны при эпидемических вспышках в человеческом сообществе неиндустриальных стран, а генотипы 3 и 4 – вызывают заболевание среди диких и домашних животных (зоонозные) в развивающихся и развитых странах. Причем генотипы 3 и 4 вируса Е, выделенные от свиней, оленей, пятнистых мангустов, овец и кроликов, генетически отличались [8]. Повсеместное распространение вируса гепатита Е, возникновение вспышек заболеваемости среди различных групп населения, расположенных вдоль водоемов, где находятся различные хозяйства по разведению домашних животных (свинокомплексы, фермы и т.д.) нами проведено исследование широты распространения маркеров вирусного гепатита Е среди населения различных районов республики, отличающихся видом животноводства. Примерно 40% территории Якутии располагается за Полярным кругом. В связи с этим эндемичный для тропических стран вирусный гепатит Е не подлежал тестированию больных вирусным гепатитом и при мониторинговых исследованиях. Среди населения скотоводческих районов маркеры вирусного гепатита Е (a-HEV IgG) выявлены у 21,8% обследованных, среди оленеводческих районов – у 16,6%. Наши исследования показали высокую циркуляцию

вируса Е среди условно здоровых и больных вирусным гепатитом В и С – 21,2% и 22,4% соответственно. Однако наличие антител к вирусу гепатита не позволяет судить об уровне инфицированности населения, так как антитела могут сохраняться пожизненно у реконвалесцентов после перенесенной острой формы вирусного гепатита или антитела могут не сформироваться у лиц с иммуносупрессией. Для оценки истинной инфицированности нами были проведены дополнительные исследования по оценке частоты выявления ДНК вируса В (HBV), РНК вируса С (HCV) среди серопозитивных лиц. Суммарные результаты ИФА и ПЦР исследований среди 148 обследуемых представлены в табл. 1.

Был проведен анализ полученных результатов с целью определения инфицированности населения республики лишь только вирусом гепатита Е.

Обнаружения до 70% ДНК HBV и 69,3% РНК HCV у серопозитивных условно здоровых обследуемых свидетельствует о высокой активности вирусной В- и С-инфекции в исследуемой популяции.

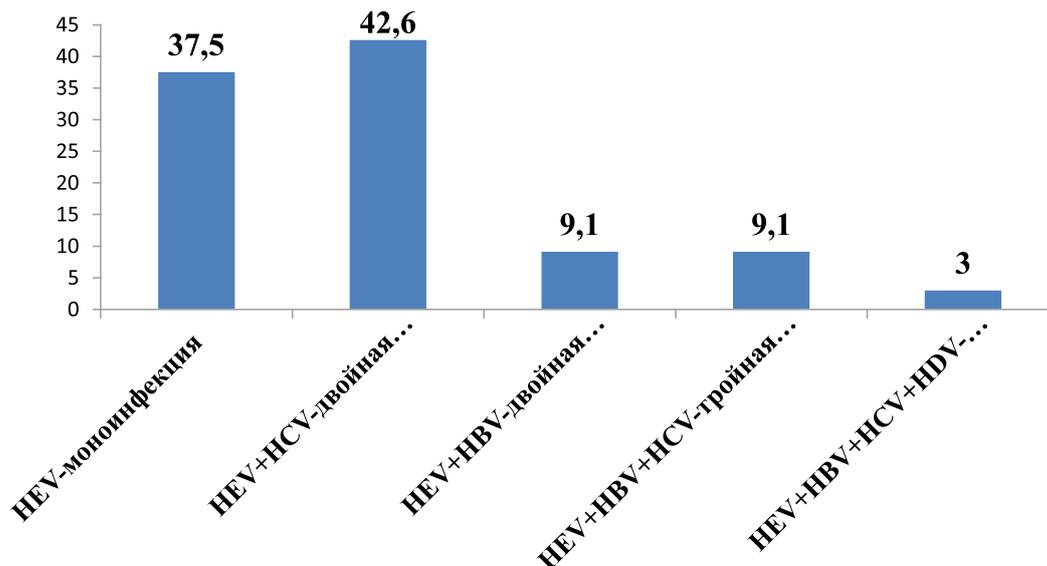
Полученные результаты свидетельствуют о том, что, несмотря на различные пути передачи инфекции лишь в 37,5% случаев встречается гепатит Е как моноинфекция. Наиболее часто почти в половине случаев (42,6%) вирус гепатита Е ассоциирован с парентеральным вирусом гепатита С и с другими вирусами менее значительной доле – вирусом гепатита В в 9,1%, двумя вирусами В и С в 9,1% случаев (рисунок).

Такая обширная ассоциация вируса Е с парентеральными вирусами С и В, возможно, связана с высокой степенью иммунодепрессивной активностью вирусов гепатита В, С и D. Причем описания случаев острой коинфекции инфекции в литературе не встречается. В наших исследованиях не удалось выявить влияние вируса гепатита Е на течение хронического гепатита, вызванных другими вирусами парентеральных гепатитов. Это касается как клинической картины заболевания, так и лабораторных параметров.

**Таблица 1**

Обнаружение основных серологических маркеров вирусов гепатитов В, С, D и Е и ДНК, РНК вирусов среди больных хроническим гепатитом различной этиологии и условно здоровых лиц (%)

Контингент исследуемых	HBsAg	ДНК HBV	a-HCV	РНК HCV	a-HDV из числа HBsAg (+)	a-HEV IgG
Условно здоровые (n-99)	20,2	70,0	23,2	69,3	30,0	21,2
Больные ХВГ (n-49)	12,2	50,0	85,7	71,4	33,3	22,4



Комбинация вируса гепатита E с несколькими вирусами парентеральных гепатитов

Таблица 2

4-х кратная инфекция (HBV + HCV + HDV + HEV) среди больных с хроническим гепатитом В (n – 19) и С (n – 68), показатели в %

Больные	HBsAg	a-HBcor сумм	a-HBe IgG	ДНК HBV	a-HDV	a-HCV	РНК HCV	a-HEV IgG
Скотоводческие районы (n-64)								21,8
Оленеводческий район (n-12)								16,6
Больные с гепатитом В	84,2	100,0	68,4	57,8	1,4	31,5	21,0	21,0
Больные с гепатитом С	11,7	45,5	35,3	7,3	4,4	97,0	57,3	25,0

Серологическая и молекулярно-биологическая характеристика хронического гепатита В и С в республике отличается повышенной репликативной активностью вирусов более чем у 3/4 больных и высокой степенью заражения 2-мя, 3-мя и даже 4-мя другими вирусами гепатита (mixt-инфекция). Так среди 19 больных с хроническим гепатитом В маркеры гепатита С встречались в 31,5% случаев, при этом вирус (РНК HCV) обнаруживался в 21,0% случаев. Анти HEV IgG выявлены у 21,0% (4 из 19). Похожая ситуация складывается у больных хроническим вирусным гепатитом С. Среди 68 больных хроническим гепатитом С часто выявляются маркеры гепатита В (HBsAg), гепатита D, гепатита E (по сути, четырехкратная инфекция (HCV + HBV + HDV + HEV) в 11,7%, 4,4% и 25% случаев соответственно. При-

чем маркеры вируса гепатита E встречалась намного чаще в 25% случаев, чем маркеры вируса гепатитов В и С (табл. 2).

#### Заключение

По результатам серологических, молекулярно-биологических исследований констатирована высокая заболеваемость и инфицированность населения республики всеми известными вирусами гепатита. Также выявлена повышенная циркуляция в арктической зоне России такого вируса гепатита, как E, ранее считавшегося тропической инфекцией.

Дальнейшее изучение данной проблемы позволило бы определение степени инфицированности населения известными и редко встречающимися вирусами гепатитов и их биологическую опасность для популяции.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-415-140005 p\_a.*

### Список литературы

1. Khuroo M.S. Hepatitis E: an emerging global disease – from discovery towards control and cure. *J. Viral. Hepat.* 2015 Sep 6. P. 68–79. DOI: 10.1111/jvh.12445.
2. Lapa D., Capobianchi M.R., Garbuglia A.P. Epidemiology of Hepatitis E Virus in European Countries. *Int. J. Mol. Sci.* 2015 Oct 27; 16 (10):25711-43. DOI: 10.3390/ijms161025711.
3. Schielke A., Ibrahim V., Czogiel I. Hepatitis E virus antibody prevalence in hunters from a district in Central Germany, 2013: a cross-sectional study providing evidence for the benefit of protective gloves during disemboweling of wild boars. *BMC Infect Dis.* 2015 Oct 22;15:440. DOI: 10.1186/s12879-015-1199-y.
4. Керегян К.К. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2012. 48 с.
5. Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ВУНМЦ Росздрава, 2007. 352 с.
6. Солонин С.А. Циркуляция вирусного гепатита Е среди свиней на территории Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2010. 53 с.
7. Choi JY1, Lee J.M., Jo Y.W., Min H.J., Kim H.J., Jung W.T., Lee O.J., Yun H., Yoon Y.S. Genotype-4 hepatitis E in a human after ingesting roe deer meat in South Korea. *Clin. Mol. Hepatol.* 2013 Sep; 19(3):309-14. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.3.309.
8. Perez-Garcia M.T., Suay B., Mateos-Lindemann M.L. Modern knowledge about hepatitis E / M.T Perez-Garcia, B. Suay, M.L. Mateos-Lindemann. *Int. J. Mol. Sci.* 2015 Oct; 16 (10): 25711-43. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.01.002.
9. Dalton H.R. Kamar N., Izopet J. Hepatitis E in developed countries: current status and future perspectives. *Future Microbiol.* 2014; 9(12):1361-72. DOI: 10.2217/fmb.14.89.
10. Lin J1, Norder H., Uhlhorn H., Belak S., Widén F. Novel Hepatitis E like virus found in Swedish moose. *J. Gen. Virol.* 2014 Mar; 95 (Pt 3):557-70. DOI: 10.1099/vir.0.059238-0.
11. Shukla P1., Nguyen HT, Torian U., Engle R.E., Faulk K., Dalton H.R., Bendall R.P., Keane F.E., Purcell R.H., Emerson S.U. Cross-species infections of cultured cells by hepatitis E virus and discovery of an infectious virus-host recombinant. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011 Feb 8; 108(6):2438-43. DOI: 10.1073/pnas.1018878108.
12. Zhang W1., Shen Q., Mou J., Gong G., Yang Z., Cui L, Zhu J, Ju G, Hua X. Hepatitis E virus infection among domestic animals in eastern China. *Zoonoses. Public Health.* 2008 Aug; 55(6):291-8. DOI: 10.1111/j.1863-2378.2008.01136.x.
13. Ishida S1., Yoshizumi S., Ikeda T., Miyoshi M., Goto A., Matsubayashi K., Ikeda H. Detection and molecular characterization of hepatitis E virus in clinical, environmental and putative animal sources. *Arch. Virol.* 2012 Dec; 157(12):2363-8. DOI: 10.1007/s00705-012-1422-8.
14. Baumann-Popczyk A. Hepatitis E as zoonosis. *Epidemiol.* 2011; 65(1):9-13.
15. Scotto G., Bulla F., Campanale F., Tartaglia A., Fazio V. Hepatitis E. *Infez. Med.* 2013 Sep; 21(3):175-88.