

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.36-002-022-078.33

Кюрегян К.К.<sup>1,2</sup>, Потёмкин И.А.<sup>1,2</sup>, Лопатухина М.А.<sup>3</sup>, Попова О.Е.<sup>3</sup>, Исаева О.В.<sup>1,2</sup>, Малинникова Е.Ю.<sup>1,2</sup>, Романенко В.В.<sup>4</sup>, Поляков А.Д.<sup>5</sup>, Михайлов М.И.<sup>1,2</sup>

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ СОХРАНЕНИЯ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГЕПАТИТА E

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, 125993, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН», 142782, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии Свердловской области, 620078, Екатеринбург, Россия

<sup>5</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Белгородской области, 308023, Белгород, Россия

*Цель исследования – определение длительности сохранения антител к вирусу гепатита E (анти-ВГЕ) после перенесённой инфекции. Обследованы ветераны военных действий в Афганистане, находившиеся в этом эндемичном по гепатиту E(ГЕ) регионе в составе ограниченного контингента советских войск в конце 70-х– начале 80-х годов. В среднем через 20 лет после окончания службы в Афганистане доля серопозитивных лиц составила 30% (95/317), что многократно превысило аналогичный показатель у лиц, проходивших в те же годы срочную военную службу на территории России (3,9%, 8/208). Исследованы образцы сыворотки крови пожилых людей (старше 60 лет) на анти-ВГЕ IgG и IgM (n = 896). Частота выявления анти-ВГЕ IgG среди пожилых в двух регионах России превысила аналогичный показатель у первичных доноров крови (18,0–27,8% против 4,5–10,0%, p < 0,01). Выявление анти-ВГЕ IgM у пожилых (2,7–6,9%) указывает на текущую или недавно перенесённую инфекцию. Результаты свидетельствуют о том, что анти-ВГЕ IgG могут сохраняться длительное время, несколько десятков лет, после перенесённой инфекции, и это может объяснять широкую распространённость данного маркера среди пожилых людей. Значительная доля лиц может терять детектируемые анти-ВГЕ IgG в течение 20–30 лет. Выявление анти-ВГЕ IgM среди лиц старше 60 лет свидетельствует о сохранении циркуляции вируса в старших возрастных группах, что указывает на необходимость обследования на маркеры ГЕ пожилых людей с заболеваниями печени.*

Ключевые слова: гепатит E; анти-ВГЕ; распространённость, длительность гуморального ответа.

**Для цитирования:** Кюрегян К.К., Потёмкин И.А., Лопатухина М.А., Попова О.Е., Исаева О.В., Малинникова Е.Ю., Романенко В.В., Поляков А.Д., Михайлов М.И. Длительность сохранения анamnестических антител к вирусу гепатита E. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (5): 310-314. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-310-314>

Kyuregyan K.K.<sup>1,2</sup>, Potemkin I.A.<sup>1,2</sup>, Lopatukhina M.A.<sup>3</sup>, Popova O.E.<sup>3</sup>, Isaeva O.V.<sup>1,2</sup>, Malinnikova E.Yu.<sup>1,2</sup>, Romanenko V.V.<sup>4</sup>, Polyakov A.D.<sup>5</sup>, Mikhailov M.I.<sup>1,2</sup>

### THE DURATION OF PRESERVATION OF ANAMNESTIC ANTIBODIES TO HEPATITIS E VIRUS

<sup>1</sup>The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov North-Western State medical University" of Minzdrav of Russia, 191015, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>The Federal State Budget Educational Institution of Additional Professional Education "The Russian Medical Academy of Post-graduate Education" of Minzdrav of Russia, 123995, Moscow, Russia

<sup>3</sup>The Federal State Budget Scientific Institution "The M.P. Chumakov Federal Scientific Center of Research and Development of Immunobiological Preparations" of the Russian Academy of Sciences, 142782, Moscow, Russia

<sup>4</sup>The Federal State Budget Health Care Institution "The Sverdlovsk oblast Center of Hygiene and Epidemiology", 620078, Yekaterinburg, Russia

<sup>5</sup>The Department of the Rospotrebnadzor in the Sverdlovsk oblast, 308023, Belgorod, Russia

*The purpose of the study was to determine the duration of antibody response against hepatitis E virus (anti-HEV). Veterans of the war in Afghanistan who were in this endemic region in the late 1970s and early 1980s were tested for anti-HEV. On average, 20 years after the end of military service in Afghanistan, the rate of seropositivity was 30.0% (95/317), which was significantly higher compared to positivity rates in males who were at military service in the territory of Russia during the same period (3.9%, 8/208). At an average of 29.5 years after the visit to Afghanistan anti-HEV prevalence in veterans dropped to 20.0% (21/105), but still significantly exceeded the seroprevalence in general population (3.8%). Serum samples from elderly individuals (>60 years) without known risk factors of infection were also tested for anti-HEV IgG and IgM (n = 896). Anti-HEV IgG detection rates in the elderly from two regions of Russia exceeded those observed of primary blood donors (18.0-27.8% vs. 4.5-10.0%, p<0.01). The detection of anti-HEV IgM in individuals above 60 years (2.7-6.9%) indicates a current or recent infection. Thus, anti-HEV IgG can persist several decades after the infection. This might account for the wide anti-HEV prevalence among the elderly. At the same time, a significant proportion of individuals exposed to HEV lose detectable anti-HEV IgG within 20-30 years. The detection of anti-HEV IgM among the elderly indicates the viral circulation in older age groups, suggesting the need for testing for hepatitis E markers in elderly patients with liver diseases.*

Key words: hepatitis E; anti-HEV; seroprevalence, duration of antibody response.

**For citation:** Kyuregyan K.K., Potemkin I.A., Lopatukhina M.A., Popova O.E., Isaeva O.V., Malinnikova E.Yu., Romanenko V.V., Polyakov A.D., Mikhailov M.I. The duration of preservation of anamnestic antibodies to hepatitis E virus. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2018; 63(5): 310-314. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-5-310-314>

**For correspondence:** Kyuregyan K.K., doctor of biological sciences, chief researcher of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov North-Western State medical University", leading researcher of the Laboratory of Viral Hepatitis of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov North-Western State medical University", e-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

**Information about authors:**

Kyuregyan K.K., <http://orcid.org/0000-0002-3599-117X>  
Potemkin I.A., <https://orcid.org/0000-0001-7559-4219>  
Lopatukhina M.A., <https://orcid.org/0000-0001-6853-4154>  
Isaeva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-2656-3667>  
Malinnikova E.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>  
Mikhailov M.I., <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study was carried out with financial support of Minobrnauka of Russia, unique identifier of the Project RFMEF161316X0057.

Received 06.12.2017  
Accepted 16.01.2018

**Введение.** Гепатит E (ГЕ) является острым заболеванием печени вирусной этиологии, способным принимать хронический характер при иммуносупрессии [1]. Заболевание широко распространено в мире, по данным ВОЗ ежегодно ГЕ болеет около 20 млн человек, преимущественно в тропических странах [2]. Вирус гепатита E (ВГЕ) относится к группе РНК-содержащих безоболочечных вирусов, выделенных в отдельное семейство *Hepeviridae* [3]. ВГЕ открыт в начале 80-х годов М.С. Балаяном и соавт. при расследовании вспышек острогепатита неясной этиологии среди ограниченного контингента советских войск в Афганистане [4]. Считается, что ГЕ имеет две формы, которые определяются генотипом вируса. ВГЕ-инфекция, вызываемая генотипами 1 и 2 ВГЕ, широко распространена в развивающихся странах Азии (Индия, Пакистан) и Африки (Судан, Уганда) [5]. Эта форма инфекции является антропонозом, передается фекально-орально, преимущественно через контаминированную воду, вызывает крупные вспышки и спорадические случаи заболевания и не встречается в странах умеренного климата (за исключением завозных случаев) [6]. Инфекция, вызываемая генотипами 3 и 4 ВГЕ, относительно широко распространена в странах умеренного климата, является антропозоонозом, резервуаром которого служат домашние и дикие свиньи, олени [7]. Эта форма инфекции, по-видимому, часто протекает бессимптомно, что ведёт к формированию анamnестических антител (анти-ВГЕ IgG) у большого числа лиц без острого гепатита в анамнезе [8]. Высказываются предположения, что эта форма инфекции является системным заболеванием с разнообразным комплексом симптомов, включая неврологические, среди которых заболевание печени является частым, но не обязательным проявлением [9].

Лабораторная диагностика ГЕ основана на определении анти-ВГЕ классов IgM и IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови, РНК ВГЕ в образцах стула или сыворотки/плазмы крови [10]. Анти-ВГЕ IgG являются протективными и обеспечивают защиту от повторного заражения [11]. Одним из нерешённых вопросов лабораторной диагностики ГЕ, важным для надзора за данной инфекцией и понимания закономерностей её циркуляции, является длительность сохранения анти-ВГЕ IgG после перенесённой инфекции. Мнения исследователей варьируются от уверенности в пожизненном сохранении анamnестических антител, как после перенесённого гепатита А [12–14], до предположений о постепенном исчезновении в течение 10–20 лет после заболевания [15]. Фактические данные по этому вопросу крайне

ограничены и получены в гиперэндемичных регионах, где высока вероятность неоднократного контакта с ВГЕ.

Второй нерешённой задачей диагностики ГЕ, сопряжённой с первой, является резкое увеличение числа серопозитивных лиц в старших возрастных группах по сравнению с более молодым населением, наблюдаемое в странах умеренного климата [16–18]. Является ли это следствием скрытой циркуляции ВГЕ среди пожилых людей или отражает встречу с вирусом в отдалённом прошлом, до сих пор не установлено.

Целью исследования являлось определение длительности сохранения анти-ВГЕ после перенесённой инфекции. Для этого обследованы ветераны военных действий в Афганистане, находившиеся в этом эндемичном по ГЕ регионе в составе ограниченного контингента советских войск (ОКСВ) в конце 70-х – начале 80-х годов, в среднем через 20 и 30 лет после возвращения в Россию, т. е. в неэндемичный регион. Второй задачей исследования являлось определение распространённости серологических маркёров перенесённой и текущей инфекции ВГЕ среди лиц старшего возраста, проживающих в России.

**Материал и методы.** Исследованы пробы сыворотки крови ветеранов ОКСВ, проходивших срочную службу в Афганистане в 1979–1989 гг. и постоянно проживающих в Свердловской области. Пробы сыворотки собраны в 2004 и 2014 гг. В подгруппе лиц, обследованных в 2004 г. ( $n = 317$ , все мужчины), средний возраст составил 40 лет, средняя продолжительность времени после пребывания в Афганистане 20 лет. Для этой когорты в качестве группы сравнения обследованы 208 жителей Свердловской области, проходивших срочную военную службу в эти же годы (1979–1989) на территории России. Вторая подгруппа ветеранов ОКСВ, постоянно проживающих в Свердловской области, включала 105 человек (все мужчины), средний возраст в этой подгруппе составил 50,2 года (45–70 лет), средняя продолжительность времени после пребывания в Афганистане 29,5 лет (25–35 лет). Для данной подгруппы в качестве группы сравнения выбраны 398 человек в возрасте от 20 до 59 лет, представляющих условно здоровое население Свердловской области (первичные доноры крови; пациенты поликлиник, не имеющие инфекционных заболеваний).

В группе пожилых людей обследовано 896 человек в возрасте от 60 лет до 101 года, средний возраст  $75,5 \pm 7,8$  года, соотношение мужчин и женщин в когорте составило 1:1,6. В данную когорту вошли жители двух регионов России – Бел-

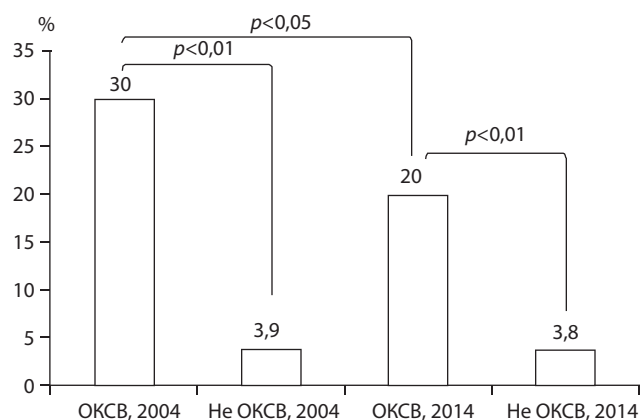


Рис. 1. Частота выявления анти-ВГЕ IgG среди ветеранов войны в Афганистане (ОКСВ) и в группе сравнения (не ОКСВ) при обследовании в 2004 и 2014 гг.

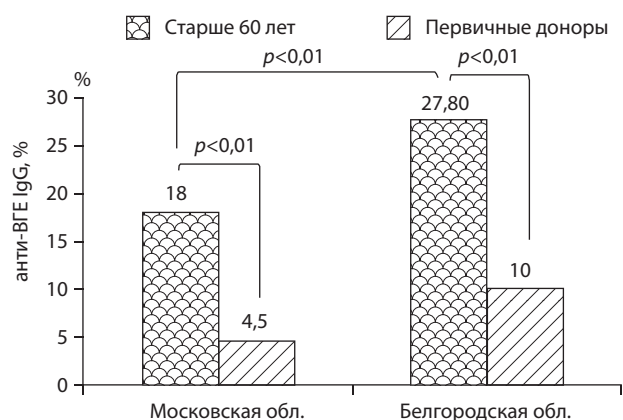


Рис. 2. Частота выявления анти-ВГЕ IgG у пожилых людей (старше 60 лет) и у первичных доноров крови в двух регионах Российской Федерации.

Для каждой выборки приведены показатели достоверности различий ( $p < 0,01$ ) на основании критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса.

городской области ( $n = 306$ , средний возраст  $73,6 \pm 9,5$  года (от 60 лет до 101 года), соотношение мужчин и женщин 1:0,8) и Московской области ( $n = 590$ , средний возраст  $76,5 \pm 6,5$  года (от 60 до 96 лет), соотношение мужчин и женщин 1:1,8).

От всех участников исследования получены информированное согласие и анкеты, отражающие демографические данные, сведения о перенесённых заболеваниях печени, факторах риска инфицирования энтеральными и парентеральными гепатитами. Ни у кого из участников исследования не было признаков острого заболевания печени по результатам первичного медицинского обследования.

Во всех образцах сыворотки крови определяли анти-ВГЕ классов IgG и IgM методом ИФА с использованием наборов реагентов НПО «Диагностические системы» («ДС-ИФА-АНТИ-НЕV-G» и «ДС-ИФА-АНТИ-НЕV-M») согласно инструкции производителя. В образцах, полученных от ветеранов ОКСВ в 2014 г., определяли концентрацию анти-ВГЕ IgG в МЕ/мл. Для этого лиофилизированный стандарт ВОЗ для анти-ВГЕ (NIBSC code: 95/584) восстанавливали стерильной водой до концентрации 100 ед. в 1 мл (МЕ/мл) в соответствии с инструкцией производителя. Из восстановленного стандарта готовили в стерильной воде серию разведений в диапазоне концентраций от 10 до 0,01 МЕ/мл. Полученные разведения

тестировали на анти-ВГЕ IgG в наборе «ДС-ИФА-АНТИ-НЕV-G» на одной плашке с исследуемыми клиническими образцами согласно инструкции производителя. На основании полученных для разведений стандарта значений оптической плотности строили калибровочную кривую, с помощью которой определяли концентрацию анти-ВГЕ (в МЕ/мл) в каждом клиническом образце.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартной программы EXCEL 2003 и программы статистической обработки данных GraphPad Prism 4. Для оценки достоверности различий значений показателей в сравниваемых группах использовали критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса (различия оценивались как достоверные при вероятности 95%,  $p < 0,05$ ).

**Результаты.** Частота выявления анти-ВГЕ IgG среди ветеранов ОКСВ при обследовании в 2004 г., в среднем через 20 лет после окончания службы в Афганистане, составила 30% (95/317), что многократно превысило аналогичный показатель среди лиц, проходивших в те же годы срочную военную службу на территории России (3,9%, 8/208) (рис. 1). При обследовании в 2014 г. ветеранов ОКСВ, в среднем через 29,5 лет после пребывания в Афганистане, этот показатель достоверно снизился до 20% (21/105), однако по-прежнему достоверно превышал распространённость анти-ВГЕ IgG в общей популяции (см. рис.1). Среди ветеранов ОКСВ, обследованных в 2014 г., выявлены три образца, положительных по анти-ВГЕ IgM (3/105, 2,9%), свидетельствующих о текущей или недавно перенесённой инфекции. Средняя концентрация анти-ВГЕ IgG у ветеранов ОКСВ в среднем через 29,5 лет после пребывания в Афганистане составила 4,7 МЕ/мл (0,6–10,2 МЕ/мл). Из расчёта средней концентрации исключены образцы, содержащие антитела класса IgM. В подгруппе ветеранов ОКСВ, обследованных в 2014 г., только три человека подтвердили, согласно анкетным данным, гепатит, перенесённый во время службы в Афганистане. На момент исследования из этих трёх человек двое были серопозитивными, один – негативным по анти-ВГЕ. В обследованной по длительности срока, прошедшего после пребывания в Афганистане, между серопозитивными и серонегативными ветеранами, он составил соответственно  $30,2 \pm 3,4$  и  $29,2 \pm 2,8$  лет.

Результаты выявления анти-ВГЕ IgG и IgM среди пожилых людей (старше 60 лет) приведены в таблице. Частота выявления анти-ВГЕ IgG в двух регионах РФ, Московской и Белгородской областях, составила 10,0 и 27,8%, соответственно, при этом различия между регионами достоверны ( $p < 0,01$ ). В качестве показателей сравнения для каждого региона выбраны значения частоты выявления анти-ВГЕ IgG среди первичных доноров крови с нормальным уровнем трансаминаз, полученные нами ранее [19]. В Московской и Белгородской областях показатели серопозитивности среди пожилых людей в несколько раз превышали аналогичные показатели среди первичных доноров крови (рис. 2).

Анализ распространённости анти-ВГЕ IgG среди пожилых показал, что динамика их накопления у населения двух регионов различается. В Белгородской области отмечено достоверное увеличение доли лиц, позитивных по анти-ВГЕ IgG среди лиц старше 70 лет по сравнению с подгруппой в возрасте 60–70 лет (32,6% против 21,6%,  $p < 0,05$ ). В Московской области такой тенденции не было, но отмечено достоверно более частое выявление анти-ВГЕ IgM в подгруппе лиц в возрасте 60–70 лет по сравнению с лицами старше 70 лет (см. табл. 1). Такая закономерность отсутствовала среди пожилого населения Белгородской области, где случаи выявления анти-ВГЕ IgM распределены равномерно в возрастных подгруппах. В целом частота выявления анти-ВГЕ IgM, свидетельствующих о текущей или недавно перенесённой инфекции, достоверно выше среди по-

**Частота выявления анти-ВГЕ IgM и IgG у пожилых людей в зависимости от возраста**

Показатель	Белгородская область			Московская область		
	60–70 лет	>70 лет	Все >60 лет	Все >60 лет	60–70 лет	>70 лет
Анти-ВГЕ IgG, % (N поз./N общ.)	21,6 (29/134)	32,6 (56/172)	27,8 (85/306)	18,0 (106/590)	17,5 (старше 60 лет) (17/97)	18,1 (89/493)
<i>p</i> *	<0,05		<0,01		>0,05	
Анти-ВГЕ IgM, % (N поз./N общ.)	6,0 (8/134)	7,6 (13/172)	6,9 (21/306)	2,7 (16/590)	6,2 (6/97)	2,0 (10/493)
<i>p</i> *	>0,05		<0,01		<0,05	
Анти-ВГЕ IgM и IgG, % (N поз./N общ.)	4,5 (6/134)	4,1 (7/172)	4,3 (13/306)	1,5 (9/590)	4,1 (4/97)	1,0 (5/493)
<i>p</i> *	>0,05		<0,05		<0,05	
Анти-ВГЕ IgM без IgG, % (N поз./N общ.)	1,5 (2/134)	3,5 (6/172)	2,6 (8/306)	1,2 (7/590)	2,1 (2/97)	1,0 (5/493)
<i>p</i> *	>0,05		>0,05		>0,05	

Примечание. \*—критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса.

жилых людей, проживающих в Белгородской области (6,9%), по сравнению с жителями Московской области (2,7%,  $p < 0,01$ ). В Московской области среди лиц в возрасте 60–70 лет частота выявления анти-ВГЕ IgM (6,2%) достигала показателей, наблюдаемых в Белгородской области (см. таблицу). Частота выявления анти-ВГЕ IgM без антител класса IgG была примерно одинаковой во всех обследованных группах (см. таблицу).

Сравнение результатов выявления анти-ВГЕ IgM среди пожилых лиц с аналогичными показателями среди первичных доноров крови в тех же регионах, полученными нами ранее [19], показало отсутствие достоверных различий. В Московской области частота выявления анти-ВГЕ IgM среди первичных доноров составила 3,1% (30/958) против 2,7% среди лиц старше 60 лет ( $p > 0,05$ ) и 6,2% среди лиц в возрасте 60–70 лет ( $p > 0,05$ ). В Белгородской области частота выявления анти-ВГЕ IgM среди первичных доноров крови составила 4,5% (13/291) против 6,9% среди лиц старше 60 лет ( $p > 0,05$ ) и 7,6% среди лиц в возрасте старше 70 лет ( $p > 0,05$ ).

**Обсуждение.** Целью исследования являлось определение длительности сохранения антител к ВГЕ после перенесённой инфекции. Ветераны ОКСВ, проходившие срочную службу в Афганистане, являются удобной когортой для проведения подобного исследования, поскольку после относительно кратковременного пребывания в гиперэндемичном регионе, где риск встречи с возбудителем высок, они вернулись в неэндемичный регион (Свердловскую область), где риск повторной встречи с ВГЕ относительно невысокий. Можно предполагать, что большинство серопозитивных лиц в этой когорте имеют анти-ВГЕ, образовавшиеся после инфицирования во время службы в Афганистане. Об этом свидетельствует почти десятикратное различие по частоте выявления анти-ВГЕ IgG в когорте ОКСВ и среди лиц в группах сравнения, никогда не посещавших Афганистан. Результаты свидетельствуют о длительности сохранения анамнестических анти-ВГЕ – даже через 30 лет после пребывания в гиперэндемичном регионе доля серопозитивных лиц составляет 20% против 3,8%, характерных для общей популяции в регионе постоянного проживания ветеранов ОКСВ. Прослежено исчезновение антител со временем у значительной доли лиц. Об этом свидетельствует уменьшение на 10% доли серопозитивных лиц через 30 лет после пребывания в гиперэндемичном регионе по сравнению с обследованными через 20 лет после службы в Афганистане. Влияние потенциальной встречи с ВГЕ на территории постоянного проживания обследованных на показатели выявления анти-ВГЕ у ветеранов ОКСВ представляется незначительным, поскольку доля серопозитивных лиц в группах сравнения оставалась одинаковой в течение десятилетнего интервала, с 2004 по 2014 г. Встреча с ВГЕ уже на территории РФ не исключается, что подтверждается случаями выявления анти-ВГЕ IgM у обследованных лиц. Единственным ограничением данного

исследования является тот факт, что в 2004 и 2014 гг. тестировались не одни и те же участники, и полученные результаты не являются отражением динамики антител в одном организме. Достоверное снижение доли серопозитивных лиц в когортах ветеранов ОКСВ, обследованных с десятилетним интервалом, является прямым свидетельством того, что анти-ВГЕ IgG после перенесённой инфекции не сохраняются пожизненно, а исчезают со временем. Результаты свидетельствуют о том, что скорость исчезновения анти-ВГЕ составляет примерно 10% за 10 лет. Концентрации анти-ВГЕ IgG, выявленные среди ветеранов ОКСВ через 30 лет после пребывания в гиперэндемичном регионе, оказались сходными с показателями, регистрируемыми в неэндемичных регионах в общей популяции [20].

По нашим сведениям, это первые данные о многолетней динамике анти-ВГЕ, полученные на неэндемичной территории, где вероятность повторной встречи с возбудителем и соответственно бустирования гуморального ответа относительно невысока. Результаты наблюдений за постинфекционными анти-ВГЕ в эндемичном регионе (Китай) показали, что до 50% серопозитивных лиц теряют антитела в течение 14,5 лет [15]. Эти фактические данные противоречат результатам математического моделирования сохранения анамнестических анти-ВГЕ, согласно которым, на основании пятилетней динамики концентраций анти-ВГЕ, антитела должны сохраняться не менее 50 лет после перенесённой инфекции [14]. После встречи с ВГЕ антитела постепенно, на протяжении 20–30 лет исчезают. Случаи повторного заболевания ГЕ не описаны, что указывает на пожизненное сохранение иммунитета несмотря на исчезновение антител. Наблюдались вспышки ГЕ в одном и том же городе Индии в 1981, 1991, 1997 гг., при этом не зарегистрировано ни одного случая заболевания при последующих вспышках среди тех, кто перенёс инфекцию во время первой вспышки [14]. Понимание длительности сохранения постинфекционных анти-ВГЕ важно с точки зрения двух аспектов изучения ГЕ: во-первых, для разработки стратегии вакцинопрофилактики этой инфекции, во-вторых, для надзора за ВГЕ. В мире опубликовано большое число работ по выявлению анти-ВГЕ в разных группах населения, в том числе у пожилых. Остаётся открытым вопрос, отражают ли эти данные циркуляцию ВГЕ в отдалённом прошлом или указывают на относительно недавнюю встречу с вирусом? Для ответа на этот вопрос нами исследованы пробы сыворотки крови пожилых людей (старше 60 лет) на анти-ВГЕ не только класса IgG, но и IgM, свидетельствующих о текущей или недавней инфекции.

Полученные в настоящем исследовании результаты подтвердили данные о подъёме распространённости анти-ВГЕ среди лиц старшего возраста, полученные в других неэндемичных регионах мира. В Германии частота выявления анти-ВГЕ IgG повышается с возрастом и достигает пика (26%) среди лиц старше 60 лет [16]. Старший возраст сам по себе

является фактором риска наличия анамнестических анти-ВГЕ, маскируя другие возможные факторы риска. В свиноводческом районе Германии анти-ВГЕ выявляются среди свиноводов чаще, чем в общей популяции, но среди лиц старше 50 лет этот показатель достигает более 20% независимо от наличия контакта с животными [21].

Тесная связь между старшим возрастом и наличием анти-ВГЕ IgG, по-видимому, отражает совокупную возможность контакта с вирусом на протяжении жизни. С другой стороны, это может отражать и эффект возрастной когорты, имевшей более высокий риск встречи с вирусом несколько десятилетий назад. Такое предположение подтверждают наши данные о возможности длительного, до 30 лет, сохранения анамнестических анти-ВГЕ. В пользу снижения риска встречи с ВГЕ в течение последних десятилетий свидетельствуют данные P.Christensen и соавт. [22], исследовавших образцы сывороток от доноров крови, собранные в 1983 и 2003 гг. Отмечено снижение распространённости анти-ВГЕ более чем на 10% при одинаковом возрасте доноров в обеих группах [22].

Широкая распространённость анти-ВГЕ IgG среди пожилых людей может быть обусловлена циркуляцией ВГЕ в старших возрастных группах, наблюдающейся в настоящее время. В пользу этого свидетельствуют случаи заболевания ГЕ среди пожилых людей [23, 24], а также частота выявления антител класса IgM, свидетельствующих о недавней инфекции, сходная с таковой в более молодых возрастных группах. Полученные нами результаты выявления анти-ВГЕ IgM у пожилых людей, по-видимому, специфичны, даже если они не подтверждаются выявлением антител класса IgG. В нашем исследовании использовался ИФА-тест, высокая специфичность и чувствительность которого подтверждена при проведении сравнительных испытаний нескольких тест-систем с помощью панелей образцов, содержащих антитела к ВГЕ четырех генотипов, образцов, полученных от здоровых людей и пациентов с гепатитом Е и гепатитом А [25].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что анти-ВГЕ IgG могут сохраняться длительное время, несколько десятилетий, после перенесённой инфекции, и это может объяснить широкую распространённость этого маркера среди пожилых людей. В отличие от гуморального иммунитета к вирусу гепатита А, сохраняющегося пожизненно после перенесённой инфекции, значительная доля лиц может терять детектируемые анти-ВГЕ IgG в течение 20–30 лет. Выявление анти-ВГЕ IgM среди лиц старше 60 лет свидетельствует о сохранении циркуляции вируса в старших возрастных группах, что указывает на необходимость обследования на маркеры ГЕ пожилых людей с заболеваниями печени.

**Финансирование.** Исследования проведены при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, уникальный идентификатор проекта RFMEFI61316X0057.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1 – 18, 20 – 22, 25 см. REFERENCES)

19. Потемкин И.А., Кюрегян К.К., Исаева О.В., Белякова В.В., Майорова О.А., Щибрик Е.В., Поляков А.Д., Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И. Распространённость маркеров гепатита Е среди доноров крови в регионах Российской Федерации. *Гематология и трансфузиология*. 2013; 58(4): 26–8.
23. Малинникова Е.Ю., Зайцев О.В., Исаева О.В., Кюрегян К.К., Ильченко Л.Ю., Михайлов М.И. Сравнительная клиническая характеристика гепатитов А и Е при групповой заболеваемости. *Инфекционные болезни*. 2011; 9 (4): 11–6.
24. Малинникова Е.Ю., Коптук В.Г., Михайлов М.И. Характеристика клинического течения автохтонного гепатита Е в центральном регионе России. *Журнал инфектологии*. 2013; 5 (3): 56–60.

#### REFERENCES

1. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011;140:1481–9.
2. Global Hepatitis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Smith D.B., Simmonds P., Jameel S., Emerson S.U., Harrison T.J., Meng X-J et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *Journal of General Virology*. 2015 96 (Pt 5):1191–2.
4. Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983; 20: 23–31.
5. 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: 988–97.
6. Purcell R.H., Emerson S.U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J. Hepatol*. 2008; 48: 494–503.
7. Pavio N., Meng X.-J., Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Current Opinion in Virology*. 2015; 10: 34–41.
8. Clemente-Casares P., Ramos-Romero C., Ramirez-Gonzalez E., Mas A. Hepatitis E Virus in Industrialized Countries: The Silent Threat. *BioMed Research International*. 2016: 9838041.
9. Mclean B.N., Gulliver J., Dalton H.R. Hepatitis E virus and neurological disorders. *Pract. Neurol*. 2017; 17: 282–8.
10. Khudyakov Y., Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011; 161(1): 84–92.
11. Purcell R.H., Emerson S.U. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J. Hepatol*. 2008; 48: 494–503.
12. Khuroo M.S., Kamili S., Dar M.J., Jameel S. Hepatitis E and long term antibody status. *Lancet*. 1993; 341:55.
13. Dawson J.G., Mushawar I.K., Chan K.H., Gitnick G.T. Detection of long lasting antibody to hepatitis E virus in US travellers to Pakistan. *Lancet*. 1994; 340:426.
14. Chadha M. S., Walimbe A. M., Arankalle V. A. Retrospective serological analysis of hepatitis E patients: a long-term follow-up study. *Journal of Viral Hepatitis*. 1999. 6: 457–61.
15. Su Y.-Y., Huang S.J., Guo M., Zhao J., Yu H., He W.G et al. Persistence of antibodies acquired by natural hepatitis E virus infection and effects of vaccination. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017; 23 (5): 336.e1 - 336.e4.
16. Faber M.S., Wenzel J.J., Jilg W., Thamm M., Höhle M., Stark K. Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2012; 18(10): 1654–7.
17. Lagler H., Poepl W., Winkler H., Herkner H., Faas A., Mooseder G., Burgmann H. Hepatitis E virus seroprevalence in Austrian adults: a nationwide cross-sectional study among civilians and military professionals. *PLoS One*. 2014; 9(2):e87669.
18. Mansuy J.M., Gallian P., Dimeglio C., Saune K., Arnaud C., Pelletier B., Morel P., Legrand D., Tiberghien P., Izopet J. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology*. 2016; 63(4):1145–54.
19. Potemkin I.A., Kyuregян K.K., Isaeva O.V., Belyakova V.V., Mayorova O.A., Shhibrik E.V., Polyakov A.D., Malinnikova E.Yu., Mikhailov M.I. Prevalence of hepatitis E in blood donors in different regions of Russian Federation. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2013; 58(4):26–8. (in Russian)
20. Bendall R., Ellis V., Ijaz S., Ali R., Dalton H. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J. Med. Virol*. 2010; 82:799–805.
21. Krumbholz A., Joel S., Dremsek P. et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) in humans living in high pig density areas of Germany. *Med. Microbiol. Immunol*. 2014: 203–73.
22. Christensen P.B., Engle R.E., Hjort C. et al. Time Trend of the Prevalence of Hepatitis E Antibodies among Farmers and Blood Donors: A Potential Zoonosis in Denmark. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47(8):1026–31.
23. Malinnikova E.Yu., Zaytzev O.V., Isaeva O.V., Kyuregян K.K., Il'chenko L.Yu., Mikhailov M.I. Comparative clinical characteristics of hepatitis A and E in outbreaks and cluster cases. *Infektsionnye bolezni*. 2011; 9(4):11–6. (in Russian)
24. Malinnikova E.Yu., Koptuyug V.G., Mikhailov M.I. Characteristics of the clinical course of autochthonous hepatitis E in the central region of Russia. *Zhurnal infektologii*. 2013; 5(3):56–60. (in Russian)
25. Drobeniuc J., Meng J., Reuter G., Greene-Montfort T., Khudyakova N., Dimitrova Z., Kamili S., Teo C.G. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pan-genotypic evaluation of performances. *Clin. Infect. Dis*. 2010; 51(3):e24–7.

Поступила 06.12.17

Принята к печати 16.01.18