

УДК: 616.36-002.2-054.7-07(470+571)

ЧАСТОТА ОБНАРУЖЕНИЯ МАРКЕРОВ ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА Е СРЕДИ ТРУДОВЫХ МИГРАНТОВ, ПРИБЫВАЮЩИХ В РОССИЙСКУЮ ФЕДЕРАЦИЮ

Н.Д. Алсалих¹, Д.А. Сычев², И.А. Потемкин^{3,4}, А.Д. Поляков⁵,
Е.Ю. Малинникова⁴, К.К. Кюрегян^{3,4}, М.И. Михайлов^{3,4}

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Московской области», г. Мытищи, Россия

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁵Управление Федеральной служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Белгородской области, Белгород, Россия

Представлены результаты определения маркеров инфицирования вирусом гепатита Е (ВГЕ) (анти-ВГЕ классов IgM и IgG и РНК ВГЕ) среди 1547 трудовых мигрантов, недавно прибывших в Российскую Федерацию из Узбекистана (n=464), Таджикистана (n=415), Украины (n=522) и Молдовы (n=146). 5,93% мигрантов (79/1333) были серопозитивными по анти-ВГЕ IgM, а 25,36% (338/1333) - по анти-ВГЕ IgG, 3% (40/1333) образцов имели одновременно анти-ВГЕ IgM и IgG. РНК ВГЕ не обнаружена. Анти-ВГЕ IgG достоверно чаще ($p<0,001$) выявляли среди мигрантов из Узбекистана и Таджикистана (25,4% и 43,1%), по сравнению с мигрантами из Украины и Молдовы (7,8% и 12,3%). Таким образом установлено, что значительное число трудовых мигрантов, прибывающих в Российскую Федерацию, имеет анamnестические антитела к ВГЕ, и величина этих показателей отражает степень эндемичности страны происхождения мигрантов. Высокая частота выявления анти-ВГЕ IgM, свидетельствующая о текущей или недавно перенесенной инфекции, позволяет предполагать высокую вероятность завоза вирусного гепатита Е в Россию, что делает необходимым включение в алгоритм обследования маркеров острой ВГЕ-инфекции среди мигрантов.

Ключевые слова: гепатит Е, трудовые мигранты, эндемичность, частота выявления анти-ВГЕ и РНК ВГЕ

FREQUENCY OF DETECTION OF HEPATITIS VIRUS E INFECTION MARKERS AMONG LABOR MIGRANTS ARRIVING IN RUSSIAN FEDERATION

Alsalikh N.D.¹, Sichev D.A.², Potemkin I.A.^{3,4}, Polyakov A.D.⁵, Malinnikova E.Yu.⁴, Kyuregyan K.K.^{3,4}, Mikhailov M.I.^{3,4}

¹FSAEI HE «Peoples' Friendship University of Russia», Moscow, Russia

²FSFHI «Moscow Region Hygiene and Epidemiology Center», Mytishchi, Russia

³ФГБНУ «I.I. Mechnikov Institute of Vaccines and Serums of RAMS», Moscow, Russia

⁴FSBEI HPO «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being of Belgorod region, Belgorod, Russia

The article presents results of detection of the hepatitis virus E (HVE) infection markers (anti-HVE IgM, Ig G, RNA HVE) among 1547 labor migrants that arrived in Russian Federation recently. Among them citizens from Uzbekistan totaled 464 people, from Tadzhikistan – 415, Ukraine – 522, Moldova- 146. Among them 5,93% (79/1333) were seropositive for anti-HVE IgM, 25,36% (338/1333) – for HVE IgG, 3% (40/1333) had both anti HVE IgM and IgG, RNA HBV was not detected. Anti-HVE Ig G was detected more frequently among migrants from Uzbekistan and Tadzhikistan (25,4% and 43,1%) as compared to the migrants from Ukraine and Moldova (7,8% and 12,3%). Consequently, considerable amount of labor migrants that arrive in Russian Federation have anamnestic antibody response to HVE. The range of these indexes reflect levels of endemicity of particular country the migrants are from. High frequency of anti-HVE IgM detection indicates on present or recent infection. This allows to imply that there is a high risk of HVE importation on the territory of the Russian Federation. The received data indicates on necessity of including screening for acute HVE infection in to the algorithm of routine examination among migrants.

Key words: hepatitis E, labor migrants, endemicity, frequency of detection of anti-HVE and RNA HVE

Сегодня, широкое и интенсивное распространение многих инфекционных заболеваний связывают с массовой миграцией населения. Россия занимает одно из ведущих мест в мире по притоку трудовых мигрантов, по данным Федеральной миграционной службы в настоящее время в России находятся свыше 10 миллионов иностранных граждан, из них граждан стран СНГ – около 8,7 миллиона человек [1]. Среди прибывающих в Россию трудовых мигрантов большинство оставляют граждане Узбекистана, Таджикистана и Украины, их доля составляет 42%, 16% и 11%, соответственно.

Вирусный гепатит Е (ВГЕ) широко распространен в странах Средней Азии, где регулярно регистрируют крупные вспышки с высокой летальностью среди беременных женщин [2]. В странах умеренного климата, в том числе в Российской Федерации (РФ), не завозные (автохтонные) случаи гепатита ВГЕ регистрируются редко и связаны они, как правило, с зоонозной передачей ВГЕ генотипа 3, способного инфицировать как людей, так и животных (свиней, оленей) [3]. В отличие от РФ, в эндемичных регионах, в том числе на территории стран Средней Азии, большинство случаев ВГЕ связаны с 1 генотипом вируса, являющимся строгим антропонозом с фекально-оральным механизмом передачи [4]. Завозные случаи ВГЕ в РФ описаны [5,6], однако потенциальный вклад трудовой миграции в распространение этих инфекций остается неизученным. Целью данного исследования являлось определение распространенности маркеров ВГЕ среди трудовых мигрантов, недавно прибывших в РФ из стран с разной степенью эндемичности в отношении этой

Материалы и методы

Исследованы образцы сыворотки крови от 1333 трудовых мигрантов, недавно прибывших в РФ из Узбекистана (n=464), Таджикистана (n=415), Украины (n=308) и Молдовы (n=146), и проходивших обследование в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Московской области». Кроме того, проведено обследование на наличие анти-ВГЕ лиц (n=214), прибывших в Белгородскую область из Украины с целью получения разрешения на временное проживание в России.

Образцы собраны с августа 2015 г. по август 2016 г., и хранились в аликвотах при t -70°C до последующего тестирования в ИФА на анти-ВГЕ классов IgM и IgG, и РНК ВГЕ методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР).

Анти-ВГЕ IgM и IgG определяли с помощью коммерческих ИФА-тестов (ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M и ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G, соответственно, производства НПО «Диагностические системы»). Все постановки ИФА проводили по протоколам производителя соответствующих тест-систем. РНК ВГЕ определяли в образцах, положительных по анти-ВГЕ IgM, методом ОТ-ПЦР с вырожденными праймерами к участку генома ВГЕ, кодирующему капсидный белок.

Выделение нуклеиновых кислот из сыворотки крови объемом 50 мкл проводили с помощью набора компании «Sileks» на магнитных частичках SileksMagNa, согласно инструкции производителя. Для детекции РНК ВГЕ в ОТ-ПЦР использовали следующие олигонуклеотиды: внешняя пара праймеров - 5'-aaytatgcmcagtagccgggtg-3' (прямой) и 5'-cccttatcctgctgagcattctc-3' (обратный), внутренняя пара праймеров - 5'- gtyatgytytgcatatggct-3' (прямой) и 5'-agccgacgaaatyaattctgtc-3' (обратный). Первый раунд ПЦР проводили совместно с ОТ, условия реакции были следующими: 42 °C – 1 час, затем 5 мин. – 94 °C (денатурация и инактивация фермента обратной транскриптазы), затем 35 циклов: 94 °C – 30 сек, 45 °C – 30 сек., 72 °C – 45 сек., финальная элонгация – 72 °C – 7 мин. Условия для второго раунда ПЦР – 35 циклов: 94 °C – 30 сек, 45 °C – 30 сек., 72 °C – 45 сек., финальная элонгация – 72 °C – 7 мин. Полученные продукты ПЦР, соответствующие ВГЕ, определяли в 1,5% агарозном геле в ТВЕ. Величина продукта амплификации для ВГЕ составляла 350 пар оснований.

Выявление достоверности различий значений показателей в сравниваемых группах оценивали с использованием критерия Фишера, различия оценивались как достоверные при вероятности 95% (p<0,05).

Результаты

Образцы сыворотки от 1333 мигрантов подвергли скринингу на присутствие антител к ВГЕ класса IgM и IgG. В 5,93% случаев образцы мигрантов (79/1333) были серопозитивными по анти-ВГЕ IgM, а в 25,36% (338/1333) - по анти-ВГЕ IgG, 3% (40/1333) образцов имели одновременно анти-ВГЕ IgM и IgG.

Анти-ВГЕ IgG достоверно чаще выявляли среди мигрантов из Узбекистана и Таджикистана, по сравнению с мигрантами из Украины и Молдовы - 25,4% и 43,1%, соответственно, по сравнению с 7,8% и 12,3%, соответственно ($p < 0,001$). Частота обнаружения анти-ВГЕ IgG среди мигрантов с Украины, прибывших в Белгородскую область, составила 9,8 % (21/214).

Наличие анти-ВГЕ IgM, указывающее на текущую или недавнюю инфекцию, были установлены среди мигрантов из Узбекистана, Таджикистана, Украины и Молдовы - 3,9%, 7,8%, 5,8% и 6,8%, соответственно (Табл. 1). РНК ВГЕ не была обнаружена ни в одном из 79 образцов сыворотки крови, содержащих антитела класса IgM или IgM и IgG.

При анализе распространенности анти-ВГЕ IgG, но не IgM, была отмечена связь серопозитивности с полом, возрастом и этническим происхождением (Табл. 1). Случаи выявления анти-ВГЕ IgM были равномерно распределены среди мужчин и женщин, в разных возрастных группах и среди мигрантов из разных стран. В то же время, анти-ВГЕ IgG значительно чаще выявляли среди мужчин по сравнению с женщинами, 26,7% против 18,8% ($p = 0,014$). Было отмечено постепенное возрастание доли лиц с анти-ВГЕ IgG с увеличением возраста, от 18,8% в возрастной группе 18-30 лет до 37,8% среди лиц в возрасте 41-50 лет. Однако в самой старшей возрастной группе, среди лиц старше 50 лет, число позитивных по анти-ВГЕ IgG несколько снижалось, до 19,8% (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления анти-ВГЕ IgM и IgG среди трудовых мигрантов

Характеристика обследуемых лиц	Всего	Анти-ВГЕ IgM		Значение p	Анти-ВГЕ IgG		Значение p
		n	%		n	%	
Всего	1333	79	5,9%		338	25,4%	
Пол							
Мужской	1109	65	5,9%	$p > 0,05$	296	26,7%	$p < 0,01^*$
Женский	224	14	6,3%		42	18,8%	
Возраст							
18-30	522	36	6,9%	$p > 0,05$	98	18,8%	
31-40	322	16	5,0%	$p > 0,05$	96	29,8%	$p < 0,01^*$
41-50	262	16	6,1%	$p > 0,05$	99	37,8%	$p < 0,01^*$
>50	227	11	4,9%		45	19,8%	$p > 0,05$
Страна происхождения							
Узбекистан	464	18	3,9%		118	25,4%	$p < 0,01^*$
Таджикистан	415	33	8,0%	$p < 0,01^*$	179	43,1%	$p < 0,01^*$
Украина	308	18	5,8%	$p > 0,05$	24	7,8%	
Молдова	146	10	6,9%	$p > 0,05$	18	12,3%	$p > 0,05$

Примечание: * Различия достоверны, $p < 0,01$ (критерий Фишера); жирным шрифтом выделено минимальное значение, относительно которого рассчитывали достоверность различий между группами

Обсуждение

Проведенное серозидемиологическое исследование на наличие маркеров инфицирования ВГЕ среди трудовых мигрантов было направлено на решение двух вопросов. Во-первых, какая доля трудовых мигрантов, прибывающих в РФ, имеет анamnестические антитела к ВГЕ и, соответственно, является защищенной от инфицирования. Во-вторых, какая доля лиц, прибывающих в РФ из регионов с разной степенью эндемичности в отношении ВГЕ, имеет маркеры перенесенной и текущей ВГЕ-инфекции и, соответственно, какова вероятность завоза ВГЕ в РФ?

ВГЕ-инфекция человека имеет две различные эпидемиологические модели [7, 8]. В развивающихся странах, в том числе странах Средней Азии, ВГЕ вызывается вирусом 1 генотипа, проявляется в виде крупных вспышек со значительными показателями заболеваемости и смертности, а также спорадических случаев, и представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения.

При этом, в отличие от ВГА, ВГЕ болеют чаще молодые взрослые, и, соответственно, ВГЕ-инфекция 1 генотипа может импортироваться из этих стран трудовыми мигрантами. В промышленно развитых странах, с другой стороны, ВГЕ не является эндемическим заболеванием и, как правило, ограничен среди путешественников, возвращающихся из эндемичных регионов, а также встречается в виде sporadic заболеваемости, чаще пищевого зоонозного происхождения, чем водного, и ассоциирован преимущественно с генотипом 3 ВГЕ, реже – с генотипом 4 [9].

Полученные результаты выявления анамнестических анти-ВГЕ IgG отражают степень эндемичности по ВГЕ территорий происхождения обследованных лиц – стран Средней Азии и Восточной Европы. В России частота выявления анти-ВГЕ IgG в общей популяции составляет в среднем 5% - 10% [10], что сходно с показателями, выявленными среди мигрантов из Украины и Молдовы. Сероэпидемиологические исследования продемонстрировали также довольно широкую распространенность анти-ВГЕ IgG в развитых странах: от 5% в Японии до 15%-22 % во Франции, Германии и Дании, а также в Соединенных Штатах [11, 12, 13, 14, 15]. Несмотря на одинаковый механизм передачи и широкую распространенность обоих вирусов (ВГА и ВГЕ) в странах Средней Азии, частота выявления анти-ВГЕ IgG была значительно ниже по сравнению с распространенностью анти-ВГА IgG среди мигрантов из Узбекистана и Таджикистана. Такое различие совпадает с данными по сероэпидемиологии этих инфекций в других эндемичных по ВГЕ странах, таких, как Индия и Иран [16,17]. Данное наблюдение подтверждает представление о том, что даже в гиперэндемичных регионах встреча с этими двумя вирусами происходит в разном возрасте: с ВГА – в детстве, с ВГЕ – гораздо позднее. На это же указывает и увеличение доли позитивных анти-ВГЕ IgG лиц с возрастом в обследованных когортах мигрантов, равно как и присутствие анти-ВГЕ IgM.

Заслуживает особого интереса относительно высокая частота выявления анти-ВГЕ IgM, свидетельствующих о текущей или недавней инфекции, среди обследованных лиц. В среднем около 5% мигрантов имели анти-ВГЕ IgM, независимо от степени эндемичности страны происхождения и возраста. Полученные данные подтверждают оценочные показатели для стран Восточной Европы и бывшего СССР, превышающие 2% [18]. Все обследованные нами лица не имели клинических проявлений острого гепатита и не имели виремии ВГЕ по результатам тестирования в ОТ-ПЦР. Остается открытым вопрос о подтверждении диагноза ВГЕ-инфекция при отсутствии РНК в крови обследуемых, и о специфичности выявления IgM антител у значительной доли людей, не имеющих клинических проявлений заболевания. Тем не менее, тест-система, применявшаяся для выявления анти-ВГЕ IgM, является одной из наиболее чувствительных и специфичных в мире, что было подтверждено испытаниями [19]. Отсутствие РНК ВГЕ в анти-ВГЕ IgM-позитивных образцах, возможно, связано кратким периодом виремии, закончившейся до взятия образцов крови для исследования. РНК ВГЕ, как правило, обнаруживается в течение 2-4 недель после появления симптомов, тогда как анти-ВГЕ IgM могут сохраняться от 2 до 6 месяцев после завершения инфекции [20].

Таким образом, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что значительное число трудовых мигрантов, прибывающих в РФ, имеет анамнестические антитела к ВГЕ, и величина этих показателей отражает степень эндемичности страны происхождения мигрантов. Высокая частота выявления анти-ВГЕ IgM у трудовых мигрантов, свидетельствующая о текущей или недавно перенесенной инфекции, позволяет предполагать высокую вероятность завоза в РФ ВГЕ-инфекции, что делает необходимым включение в алгоритм обследования маркеров острой ВГЕ-инфекции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, уникальный идентификатор проекта RFMEFI60414X0064.

Литература

1. <https://ria.ru/society/20160102/1353262641.html>
2. Balayan M.S., Zamyatina N.A., Mikhailov M.I., Sychev A.V., Usmanov R.K., Dvoynikova O.V., Nelga I.V., Grishina G.K., Ankundinova L.A. Serological survey on hepatitis E virus infection in an endemic area: diagnosis potential of enzyme immunoassay for detection of IgG antibody // Clin Diagn Virol.- 1994. – Aug 2(4-5) – P. 297-304.
3. Jacobsen K.H., Wiersma S.T. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005 // Vaccine. – 2010. - V 28. – P. 6653–65.
4. Wedemeyer H., Pischke S., Manns M.P. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection // *Gastroenterology*. -2012. – P.1388-1397.
5. Pischke S., Wedemeyer H. Hepatitis E Virus Infection: multiple faces of an underestimated problem // J. Hepatol. – 2013.- V 58. - P 1045-6.
6. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Исаева О.В. Случай завоза вируса гепатита E 4 генотипа в Россию // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2016. - № 3. - С. 64-69.

7. Эсауленко Е.В., Малинникова Е.Ю., Перадзе Х.Д., Яковлев А.А., Михайлов М.И. Спорадические и групповые завозные случаи гепатита Е в Санкт-Петербурге // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2013. - № 1. - С. 38-41.
8. Aggarwal R. Hepatitis E: historical, contemporary and future perspectives.(2011) // J. Gastroenterol Hepatol. -2011. – V. 26 (Suppl. 1). - P. 72–82.
9. Pavia N., Meng X.J. & Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. - Vet Res. - 2010. – P. 41- 46.
10. Teo, C. G. The two clinico-epidemiological forms of hepatitis E // J Viral Hepat. – 2007. – V. 14. – P. 295–297.
11. Потемкин И.А., Кюреган К.К., Исаева О.В., Белякова В.В., Майорова О.А., Щибрик Е.В., Поляков А.Д., Малиникова Е.Ю., Михайлов М.И. Распространенность маркеров гепатита Е среди доноров крови в регионах Российской Федерации // Гематология и трансфузия. – 2013. - Том 58. - С. 26-28.
12. Christensen P.B., Engle R.E., Hjort C., Homburg K.M., Vach W., Georgsen J. et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark // Clin Infect Dis. – 2008. – V.47. – P. 1026–31.
13. Takahashi M., Tamura K., Hoshino Y., Nagashima S., Yazaki Y., Mizuo H. et al. A nationwide survey of hepatitis E virus infection in the general population of Japan // J Med Virol. – 2010. - V.82. - P.271–81.
14. Xu C., Wang R.Y., Schechterly C.A., Ge S., Shih J.W., Xia N.S. et al. An assessment of hepatitis E virus (HEV) in US blood donors and recipients: no detectable HEV RNA in 1939 donors tested and no evidence for HEV transmission to 362 prospectively followed recipients // Transfusion. – 2013. – V.53. – P. 2505–11.
15. Faber M.S., Wenzel J.J., Jilg W., Thamm M., Hohle M., Stark K. Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany // Emerg Infect Dis. – 2012. – V.18. – P. 1654–7.
16. Mansuy J.M., Legrand-Abravanel F., Calot J.P., Peron J.M., Alric L., Agudo S. et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in blood donors from South West France // J Med Virol. – 2008. – V. 80. – P. 289–93.
17. Arankalle V.A., Chadha M.S., Chitambar S.D., Walimbe A.M., Chobe L.P., Gandhe S.S. Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E in urban and rural India (1982–98) // J Viral Hepat. – 2001. – V. 8. – P. 293–303.
18. Asaei S., Ziyaeyan M., Moeini M., Jamalidoust M., Behzadi M.A. Seroprevalence of Hepatitis A and E Virus Infections Among Healthy Population in Shiraz, Southern Iran. Jundishapur // J Microbiol. – 2015. – V. 8. – P. e19311.
19. MohdHanafiah K., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection; New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV and Seroprevalence // Hepatology. – 2013. – V. 57. – P. 1333–1342.
20. 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: pangenotypic evaluation of performances // Clin Infect Dis. – 2010. - Aug 1. – V. 51(3)/ - P.e24-7
21. Aggarwal R., Kini D., Sofat S., Naik S. R. & Krawczynski K. Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E // Lancet. – 2010. – V. 356. – P. 1081–1082.
22. Мукомолов С.Л., Михайлов М.И., Семенов Т.А. и др. Бремя гепатита А в Российской Федерации: научный обзор // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2014. - № 6 (79). - С. 24-32.

Сведения об авторах:

Михайлов Михаил Иванович – член-корреспондент РАН, профессор, доктор биологических наук, заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия, E-mail: mech.inst@mail.ru