

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГЕПАТИТА E СРЕДИ КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРНОЙ ПРОВИНЦИИ ХА ЗАНГ, ВЬЕТНАМ

Е.В. Личная¹, Т.Х.Ж. Фам², О.А. Петрова¹, Т.Н. Чан², Т.Т. Нгуен³, Т.Т.Н. Буй²,
В.К. Во², А.В. Дмитриев⁴, О.В. Калинина¹

¹ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² Совместный Российско-Вьетнамский тропический научно-технологический центр, Ханой, Вьетнам

³ Центр по контролю за инфекционными заболеваниями, Ха Занг, Вьетнам

⁴ ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Вьетнам относится к эндемичным по распространенности вируса гепатита E территориям Юго-Восточной Азии. Однако данные о распространенности HEV-инфекции среди коренного населения Вьетнама ограничены, а для различных минорных этнических групп отсутствуют. Население северной провинции Ха Занг отличается характерным этническим разнообразием и насчитывает около 22 этнических групп, сохранивших свою этническую самобытность, что определяет особенности их уклада жизни и ведения хозяйства. Целью данной работы было проведение кросс-секционного исследования по оценке распространенности серологических маркеров HEV-инфекции среди коренных жителей северной провинции Вьетнама Ха Занг. *Материалы и методы.* В исследование было включено 1127 коренных жителей в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст — $42,8 \pm 1,5$), проживавших на территории трех округов (Йен Минь, Бэк Ме и Донг Ван) провинции Ха Занг в 2019 г. Наличие антител к HEV класса IgG (анти-HEV IgG) определяли методом ИФА с использованием набора «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» (НПО «Диагностические системы», Россия). *Результаты.* Частота встречаемости анти-HEV IgG у коренного населения в Ха Занг составила 74,4% (838/1127; 95% CI 71,7–76,8). Наивысшая частота анти-HEV IgG (87,6%) выявлена в округе Донг Ван, что достоверно выше по сравнению с таковой в округах Бэк Ме ($\chi^2 = 16,37$, $p = 0,000052$) и Йен Минь ($\chi^2 = 214,64$, $p < 0,00001$). Округ Йен Минь характеризовался наименьшим процентом лиц, вовлеченных в эпидемический процесс ($\chi^2 = 77,55$, $p < 0,00001$). Достоверных различий выявления анти-HEV в зависимости от пола как во всей провинции, так и в отдельно взятых округах не установлено. В то же время частота встречаемости анти-HEV IgG (85,9%) в этнической группе H'mong была достоверно выше, чем в этнической группе Tay ($\chi^2 = 77,32$, $p < 0,00001$) и по совокупности в остальных минорных этнических группах ($\chi^2 = 63,44$, $p < 0,00001$). *Заключение.* Результаты данного исследования свидетельствуют о высокой активности эпидемического процесса гепатита E среди коренных жителей северной провинции Вьетнама Ха Занг, принадлежащих к минорным этническим группам, сохраняющим до сих пор традиционный уклад. Поскольку провинция Ха Занг располагается в удаленных, по большей части труднодоступных горных районах страны, ее низкий экономический статус, плохие санитарно-гигиенические условия жизни, отсутствие качественного водоснабжения, многонациональность населения с различными особенностями быта, постоянный контакт населения с природными потенциальными источниками HEV-инфекции способствуют успешному распространению вируса гепатита E в регионе и вовлечению в эпидемический процесс всех возрастных групп

Адрес для переписки:

Калинина Ольга Викторовна
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира 14,
ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера.
Тел.: 8 (812) 233-21-49.
E-mail: olgakalinina@mail.ru

Contacts:

Kalinina Olga Viktorovna
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14,
St. Petersburg Pasteur Institute.
Phone: +7 (812) 233-21-49.
E-mail: olgakalinina@mail.ru

Для цитирования:

Личная Е.В., Фам Т.Х.Ж., Петрова О.А., Чан Т.Н., Нгуен Т.Т., Буй Т.Т.Н.,
Во В.К., Дмитриев А.В., Калинина О.В. Распространенность гепатита E
среди коренного населения северной провинции Ха Занг, Вьетнам //
Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 4. С. 692–700. doi: 10.15789/2220-
7619-HEV-1764

Citation:

Lichnaia E.V., Pham T.H.G., Petrova O.A., Tran T.N., Nguyen T.T., Bui T.T.N.,
Vo V.C., Dmitriev A.V., Kalinina O.V. Hepatitis E virus seroprevalence
in indigenous residents of the Hà Giang northern province of Vietnam //
Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021,
vol. 11, no. 4, pp. 692–700. doi: 10.15789/2220-7619-HEV-1764

населения. Учитывая быстрые темпы развития индустрии туризма в провинции Ха Занг, на территории которой располагается геопарк «Плато Донг Ван Карст», признанный ЮНЕСКО национальным достоянием Вьетнама, полученные результаты подчеркивают необходимость планирования и проведения мероприятий, направленных на профилактику и мониторинг HEV-инфекции в эндемичных регионах страны с целью снижения риска распространения вируса гепатита Е не только в стране, но и за ее пределами.

Ключевые слова: гепатит Е, анти-HEV IgG, серопревалентность, провинция Ха Занг, Вьетнам, этнические группы.

HEPATITIS E VIRUS SEROPREVALENCE IN INDIGENOUS RESIDENTS OF THE HÀ GIANG NORTHERN PROVINCE OF VIETNAM

Lichnaia E.V.^a, Pham T.H.G.^b, Petrova O.A.^a, Tran T.N.^b, Nguyen T.T.^c, Bui T.T.N.^b, Vo V.C.^b, Dmitriev A.V.^d, Kalinina O.V.^a

^a St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b Joint Russian-Vietnamese Tropical Science and Technology Center, Hanoi, Vietnam

^c Ha Giang CDC, Hà Giang, Vietnam

^d Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Vietnam is an endemic territory of the South-East Asia in terms of the prevalence of hepatitis E virus. However, the data on the prevalence of HEV infection among the indigenous population of Vietnam are limited, whereas the data on various minor ethnic groups are not available. Population of the Northern province Hà Giang is characterized by ethnic diversity and consists of about 22 ethnic groups that have preserved their ethnic identity determining the features of their lifestyle and farming. The goal of the current study was to conduct a cross-sectional examination to assess prevalence of serological markers of HEV infection in the indigenous population of the Northern province of Vietnam, Hà Giang. **Materials and methods.** A total of 1127 healthy indigenous residents aged 18 to 83 years (average age 42.8±1.5) who lived in three regions (Yên Minh, Bắc Mê and Đông Văn) of Hà Giang province in 2019 were enrolled in the study. The presence of HEV-specific IgG antibodies (anti-HEV IgG) was determined by the ELISA using kits “DS-IFA-ANTI-HEV-G” (LLC NPO “Diagnostic Systems”, Russia). **Results.** The prevalence of anti-HEV IgG antibodies in the indigenous population in the Hà Giang province was 74.4% (838/1127; 95% CI 71.7–76.8), with the peak occurrence of anti-HEV IgG (87.6%) found in Đông Văn region, which was significantly higher compared to those in the Bắc Mê ($\chi^2 = 16.37$, $p = 0.00052$) and Yên Minh ($\chi^2 = 214.64$, $p < 0.00001$) regions. The Yên Minh Region was characterized by the lowest percentage of subjects involved in the epidemic process ($\chi^2 = 77.55$, $p < 0.00001$). No significant gender-related differences were detected in anti-HEV IgG level both in general and in individual regions. The peak frequency of anti-HEV IgG (85.9%) was found in the H’mong ethnic group, which was significantly higher than in the Tay ethnic groups ($\chi^2 = 77.32$, $p < 0.00001$) and in the remaining minor ethnic groups ($\chi^2 = 63.44$, $p < 0.00001$). **Conclusion.** The results of this study indicate a high seroprevalence of hepatitis E virus in the minor ethnic groups, which preserve the national lifestyle in the Hà Giang province of the Northern Vietnam. As the Hà Giang province is located in remote mountain areas, a number of which are still difficult to access, its low economic status, poor sanitary and hygienic living conditions, lack of high-quality water supply, multi-national population following different lifestyles, the contact of population with natural potential sources of HEV infection, including various wild and domestic animals, contribute to the successful spread of the hepatitis E virus in the region and the involvement of all populational age groups in the epidemic process. Taking into account the rapid development of the tourism industry in the Hà Giang Province particularly in the Đông Văn Region, where the Đông Văn Karst Plateau Geopark being recognized by UNESCO as national treasure is located, the results of this study emphasize a need to plan and perform the events aimed for preventing and monitoring HEV infection in endemic regions in Vietnam in order to reduce a risk of spread of hepatitis E virus not only inside, but also outside the country.

Key words: hepatitis E, anti-HEV IgG, seroprevalence, Hà Giang, Vietnam, ethnic groups.

Введение

Проблема энтеральных вирусных гепатитов по-прежнему остается актуальной во всем мире. По оценкам ВОЗ, ежегодно около 20 млн человек инфицируются ВГЕ [16]. Вирусный гепатит Е (ГЕ) имеет повсеместное распространение, выделяют районы с более высокой (страны Восточной и Южной Азии, Африки, Латинской Америки) и низкой (промышленно развитые страны) эндемичностью. В эндемичных странах

в эпидемиологический процесс вовлечены, как правило, все возрастные группы населения, что связано как с ограничениями в области водоснабжения, нарушениями санитарно-гигиенических условий, так и с особенностями образа жизни населения. На неэндемичных территориях циркуляция ВГЕ обусловлена, как правило, завозом возбудителя из эндемичных районов, а также спорадически ассоциирована с контактами с зараженными животными или употреблением в пищу зараженного мяса [11, 12].

Изначально гепатит Е был описан как острое заболевание, для которого характерно бессимптомное или легкое течение и самопроизвольное выздоровление в большинстве случаев. Многие клинические проявления инфекционного процесса схожи с симптомами вирусного гепатита А, однако степень проявления некоторых из них различна. Хронизация ГЕ с быстрым прогрессированием фиброза печени, приводящим к циррозу, и развитие фульминантных форм гепатита наблюдается крайне редко и только у лиц с ослабленным иммунитетом (пациенты после трансплантации органов, пациенты с онкологическими заболеваниями, с ВИЧ-инфекцией), а также при сопутствующей тяжелой хронической патологии печени [9]. Особую опасность вирус гепатита Е (HEV) представляет для беременных. Сложные гормональные и иммунологические изменения во время беременности провоцируют более тяжелое течение острого ГЕ, особенно во втором и третьем триместре с летальностью до 20–25% [10, 13]. Наиболее частым осложнением острого ГЕ во время беременности является самопроизвольное ее прерывание (выкидыш или преждевременные роды). Кроме того перенесенный во время беременности ГЕ может приводить к гибели новорожденного на первой неделе жизни. Установлена корреляция между репликацией HEV в плаценте и смертностью беременных с острой печеночной недостаточностью [2]. Однако истинная причина таких исходов при ГЕ у беременных остается неизвестной.

Вирус гепатита Е относится к семейству *Hepadnaviridae*, род *Orthohepevirus*, в составе которого выделяют 4 вида: А, В, D и С. Возбудителями вирусного гепатита Е у человека являются представители вида *Orthohepevirus А*. ВГЕ — один из наиболее гетерогенных вирусов, в настоящее время изоляты вида *Orthohepevirus А* подразделяют на 8 генотипов, при этом только 5 из них (HEV-1, HEV-2, HEV-3, HEV-4, HEV-7) обладают тропностью к гепатоцитам человека [14]. В свою очередь генотипы HEV делятся на субтипы, также доказано существование рекомбинантных форм вируса [15]. Установлена связь между генотипами HEV и тяжестью течения заболевания у беременных [6].

Вирус гепатита Е представляет собой небольшой безоболочечный вирион размером около 27–34 нм, содержащий в качестве генома одноцепочечную (+) РНК размером 7200 нуклеотидных оснований, кодирующую три прерывистые и частично перекрывающиеся открытые рамки считывания (ORFs) [14]. Недавно было установлено, что вирионы HEV, циркулирующие в крови, заключены в экзосомы, что способствует их ускользанию от факторов иммунной защиты человека [3].

На сегодняшний день основными мерами профилактики ГЕ являются общегигиенические и санитарные мероприятия, направленные на снижение риска инфицирования и передачи инфекции. К ним относят соблюдение правил личной гигиены, контроль за общественным питанием, использование доброкачественной питьевой воды, совершенствование системы водоснабжения и канализации, информирование выезжающих в эндемичные по ГЕ районы о рисках возможного заражения HEV. В Китае в 2011 г. для профилактики HEV-инфекции была разработана рекомбинантная вакцина Hecolin® (HEV239) на основе генотипа HEV-1 [18, 20]. Было показано, что 87% вакцинированных пациентов имели протективные антитела на протяжении 4,5 лет после трехкратного введения вакцины (0, 1 и 6 мес.), также было установлено наличие перекрестного иммунитета к генотипу HEV-4 [17, 19].

Вьетнам относится к эндемичным по распространности ГЕ территориям Юго-Восточной Азии. Однако данные о распространности ВГЕ-инфекции среди населения Вьетнама ограничены. В силу большой протяженности страны с севера на юг провинции Вьетнама отличаются по климатическим и социально-экономическим условиям, что в совокупности сказывается как на распространности инфекционных заболеваний, так и на доступности лабораторной диагностики и квалифицированной медицинской помощи для населения страны. По данным переписи населения в 2019 г., во Вьетнаме проживают 54 этнические группы с общей численностью населения около 96 млн, из которых 65,6% являются сельскими жителями [4].

Целью данной работы было проведение кросс-секционного исследования по оценке распространности серологических маркеров HEV-инфекции среди коренных жителей северной провинции Вьетнама Ха Занг.

Материалы и методы

В исследование было включено 1127 условно здоровых коренных жителей в возрасте от 18 до 83 лет (средний возраст — $42,8 \pm 1,5$), проживавших на территории трех округов (Йен Минь, Бэк Ме и Донг Ван) провинции Ха Занг в 2019 г. В исследуемой группе число мужчин и женщин составило 330 (29,3%) и 797 (70,7%) соответственно (табл. 1). Распределение участников исследования по возрастным группам в зависимости от округа представлено в табл. 2. Все образцы плазмы крови были получены для научного исследования под кодовыми наименованиями согласно Хельсинкской декларации, алиquotированы и хранились при температуре -70°C до начала проведения исследования.

Наличие специфических антител к HEV класса IgG (анти-HEV IgG) определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» в соответствии с инструкцией производителя (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород, Россия).

Границы доверительного интервала (95% CI) рассчитывали по методу Уилсона (Wilson). Для оценки статистической значимости различий между группами для качественных признаков применялся критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия показателей при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В данном исследовании частота встречаемости анти-HEV IgG среди условно здорового коренного населения в северной провинции Ха Занг составила 74,4% (838/1127; 95% CI 71,7–76,8). При этом между всеми тремя округами Йен Минь, Бэк Ме и Донг Ван наблюдались статистически значимые различия (табл. 3). Наивысшая частота встречаемости анти-HEV IgG (87,6%) среди обследованных жителей выявлена в округе Донг Ван, что достоверно выше по сравнению с таковой в округах Бэк Ме ($\chi^2 = 16,37$, $p = 0,000052$) и Йен Минь ($\chi^2 = 214,64$, $p < 0,00001$). Округ Йен Минь характеризовался наименьшим процентом лиц, вовлеченных в эпидемический процесс ($\chi^2 = 77,55$, $p < 0,00001$).

Соотношение по полу и возрасту обследованных жителей указанных территорий было сопоставимо, они имели сходный социальный статус и консервативный образ жизни. Несмотря на то, что соотношение мужчин и женщин не было равномерным, во всех трех округах две трети обследованных составляли женщины (табл. 1), достоверных различий выявления анти-ВГЕ в зависимости от пола как во всей провинции, так и в отдельно взятых округах не установлено (рис. 1).

В то же время в результате комплексного анализа, проведенного в нашем исследовании, установлено, что частота выявления анти-HEV

Таблица 1. Распределение участников исследования по гендерному признаку в трех округах провинции Ха Занг

Table 1. Gender-related distribution of subjects in three regions of the Hà Giang Province

Округ Region	Всего обследованных Total examined subjects	Мужчины, n (%) Males, n (%)	Женщины, n (%) Females, n (%)
Йен Минь Yên Minh	247	71 (28,7)	176 (71,3)
Бэк Ме Bắc Mê	273	80 (29,3)	193 (70,7)
Донг Ван Đông Văn	607	179 (29,5)	428 (70,5)
Всего Total	1127	330 (29,3)	797 (70,7)

среди молодых людей в возрастной группе 18–19 лет, несмотря на немногочисленную выборку, отличалась в зависимости от округа проживания и варьировала от 12,5 до 66,7% (рис. 2). Наиболее высокие показатели доли анти-HEV-положительных лиц наблюдались в возрастных группах старше 20 лет в округе Донг Ван. Частота выявления анти-HEV в округе Йен Минь в возрастной группе 20–29 лет была статистически ниже, чем в округе Донг Ван ($\chi^2 = 19,8775$, $p < 0,00001$), а в более старших возрастных группах ниже, чем в округах Бэк Ме ($\chi^2 = 13,15$, $p = 0,000287$) и Донг Ван ($\chi^2 = 206,99$, $p < 0,00001$). Тогда как значимых различий по частоте выявления анти-HEV в зависимости от возраста между регионами Бэк Ме и Донг Ван не наблюдалось: в обоих округах была отмечена стабильная тенденция к увеличению с возрастом доли лиц, вовлеченных в эпидемический процесс

Учитывая высокий удельный вес населения, вовлеченного в сельское хозяйство, основную часть обследованных участников составили фермеры (95,2%). Для выявления возможных факторов риска инфицирования, связанных с профессиональной деятельностью, были выделены до-

Таблица 2. Возрастная структура участников исследования в трех округах провинции Ха Занг

Table 2. Age-related pattern of the examined subjects in three regions of the Hà Giang Province

Округ Region	Всего обследованных Total examined subjects	Средний возраст, лет Mean age, years	Возрастные группы, лет Age group, years				
			18–19, n (%)	20–29, n (%)	30–39, n (%)	40–49, n (%)	> 50, n (%)
Йен Минь Yên Minh	247	42,7±1,7	8 (3,2)	40 (16,2)	60 (24,3)	54 (21,9)	85 (34,4)
Бэк Ме Bắc Mê	273	45,0±1,6	3 (1,1)	42 (15,4)	60 (22,0)	57 (20,9)	111 (40,7)
Донг Ван Đông Văn	607	40,8±1,2	22 (3,6)	130 (21,4)	170 (28,0)	130 (21,4)	155 (25,5)
Всего Total	1127	42,8±1,5	33 (2,9)	212 (18,8)	290 (25,7)	241 (21,4)	351 (31,1)

Таблица 3. Частота выявления анти-HEV IgG у обследованного населения в трех округах провинции Ха Занг

Table 3. Prevalence of anti-HEV IgG antibodies in the examined residents of three regions in the Hà Giang Province

Округ Region	Количество, n Number, n	анти-HEV (+), n anti-HEV (+), n	% (95% CI)
Йен Минь Yên Minh	247	96	38,9 (33,0–45,1)
Бэк Ме Bắc Mê	273	210	76,9 (71,6–81,5)
Донг Ван Đông Văn	607	532	87,6 (84,8–90,0)
Всего Total	1127	838	74,4 (71,7–76,8)

Примечание. Статистически значимые различия между округами Донг Ван и Бэк Ме ($p < 0,05$); Донг Ван и Йен Минь ($p < 0,05$); Бэк Ме и Йен Минь ($p < 0,05$).

Note. Significant differences between regions Đông Văn and Bắc Mê ($p < 0.05$), Đông Văn and Yên Minh ($p < 0.05$), Bắc Mê and Yên Minh ($p < 0.05$).

полнительно следующие группы: учителя (1,7%), медицинские работники (1,6%) и представители других профессий, в том числе офис-менеджеры, домохозяйки, почтальоны, полицейские (1,5%). Изучение частоты встречаемости анти-HEV в зависимости от рода профессиональной деятельности обследованных не выявило статистически достоверных различий между сравниваемыми группами (рис. 3), что свидетельствует в пользу

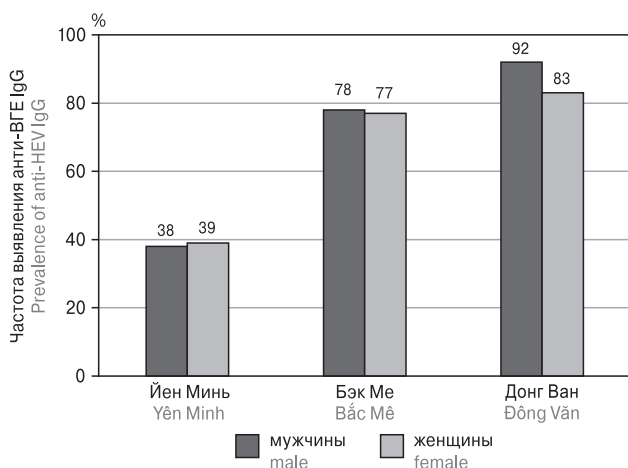


Рисунок 1. Частота выявления анти-HEV IgG в зависимости от пола у обследованного населения в округах Йен Минь, Бэк Ме и Донг Ван провинции Ха Занг

Figure 1. Gender-related prevalence of anti-HEV IgG antibodies in the examined residents of the regions Yên Minh, Bắc Mê and Đông Văn in the Hà Giang Province

региональных эколого-социальных причин широкого распространения HEV-инфекции в провинции Ха Занг.

Данных о распространенности HEV-инфекции на территории Вьетнама, особенно среди сельских жителей страны, в настоящее время недостаточно. В кросс-секционном исследовании, проведенном Ноап и соавт. в 2012–2013 гг. на севере Вьетнама в г. Ханой, показано, что среди здоровых жителей частота встречаемости анти-HEV IgG составила 31%, тогда как у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) достигла 45%, при этом наибольшая частота анти-HEV IgG наблюдалась у пациентов с ХГВ и циррозом печени, что свидетельствовало о кумулятивном вкладе вирусных гепатитов в прогрессирование заболеваний печени [8]. Спустя три года, в 2016–2017 гг., в г. Ханой у людей, контактирующих в силу своей профессиональной деятельности с мясом свиней, зарегистрирована наиболее высокая частота распространения анти-HEV, в частности этот показатель варьировал от 38% среди продавцов свинины до 66% среди персонала скотобоен, у фермеров был на уровне 51% [7]. Группа Верто и соавт. при исследовании в 2012–2014 гг. образцов плазмы крови, полученных от фермеров и членов их семей, ветеринаров, животноводов и рабочих скотобоен различных хозяйств ($n = 281$), проживавших в южной провинции Вьетнама Dong Thap, в совокупности выявили только 16,0% анти-HEV-положительных лиц [1]. В то же время в этом же исследовании частота встречаемости анти-HEV среди пациентов ($n = 1,726$) центрального госпиталя провинции Dong Thap, которые косвенно представляли собой срез всей популяции данной провинции, составила 31,7%, что указывало на высокую распространенность HEV-инфекции на юге Вьетнама [1]. Как видно из вышеприведенных литературных данных, ни в одном регионе Вьетнама частота распространения HEV, в том числе среди лиц из групп риска по профессиональной деятельности, не достигала таких высоких показателей, как у коренного населения северной провинции Ха Занг, где доля анти-HEV-положительных лиц, занятых в фермерском хозяйстве, составила 75,3% (рис. 4).

Принимая во внимание особенности быта, в том числе санитарных условий проживания, в разных этнических группах и их возможный вклад в распространение вируса гепатита E в провинции Ха Занг, был проведен комплексный анализ частоты обнаружения анти-HEV IgG среди этнических групп на всех обследованных территориях. Население провинции Ха Занг отличается характерным этническим разнообразием и насчитывает около 22 этнических групп. Преобладающая на других территориях страны национальность Kinh (вьеты) не превышает 15%

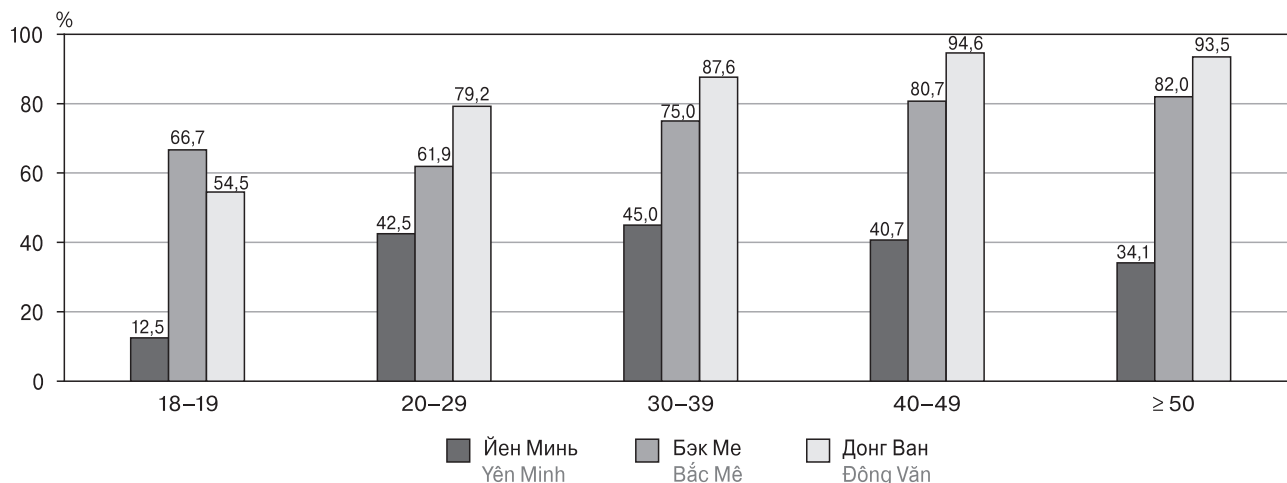


Рисунок 2. Частота выявления анти-HEV IgG среди различных возрастных групп участников исследования в трех округах провинции Ха Занг

Figure 2. Prevalence of anti-HEV IgG antibodies in various age groups in three regions of the Hà Giang Province

от общей численности населения исследуемой территории. На сегодняшний день этнические меньшинства, проживающие в провинции Ха Занг, сохранили свою этническую самоидентификацию, что определяет особенности уклада их жизни и ведения хозяйства. Для них характерны социально-географическая изоляция, низкий уровень образования, ограниченный доступ к качественному медицинскому обслуживанию, несмотря на реализуемые программы на уровне государства. В нашем исследовании преобладающая часть обследованных принадлежала к большим этническим группам H'mong (56,3%) и Tay (29,4%) (рис. 4А). Национальные меньшинства были также представлены Giáy — 4,0%, Kinh — 3,3%, Dao — 2,3%, Nung — 2,0% и другими малочисленными этническими группами — 2,7%, в том числе представителями двух редких сокращающихся групп — Pu Peo и Pa Then численностью менее 800 человек (согласно переписи населения в 2019 г.). Следует отметить, что в округе Бэк Ме большинство обследованных принадлежали к этнической группе Tay, в округе Донг Ван — к этнической группе H'mong, тогда как округ Йен Минь отличался наиболее неоднородным составом (рис. 4Б). Учитывая, что во всех трех округах подавляющее большинство составляли две этнические группы — H'mong и/или Tay, представители остальных минорных этнических групп были объединены в общую группу сравнения (далее «другие»). Наибольшая частота встречаемости анти-HEV IgG (85,9%) выявлена в этнической группе H'mong, что было достоверно выше, чем в этнических группах Tay ($\chi^2 = 77,32, p < 0,00001$) и «другие» ($\chi^2 = 63,44, p < 0,00001$) (табл. 4). При этом внутри этнической группы H'mong значимых отличий в зависимости от округа проживания не наблюдалось (табл. 4). Статистическая достоверность отсут-

ствовала также при оценке распространенности анти-HEV IgG между всеми изучаемыми этническими группами в округах Бэк Ме и Донг Ван. В то же время в наиболее многонациональном округе Йен Минь прослеживались достоверные различия по частоте встречаемости анти-HEV IgG в этнической группе H'mong по сравнению с другими этническими группами ($p < 0,0011$). Полученные результаты указывают на то, что в округах Бэк Ме и Донг Ван все этнические группы имеют одинаковые факторы риска распространения HEV-инфекции, тогда как в округе Йен Минь многонациональность населения обуславливает большую изолированность между коммунами, что, в свою очередь, возможно, влияет на стратификацию рисков в зависимости от условий быта.

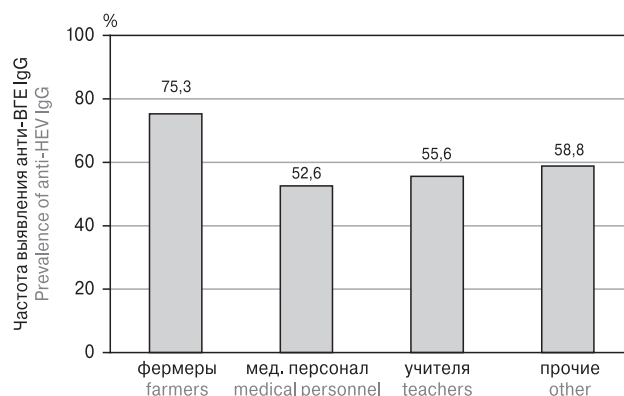


Рисунок 3. Частота выявления анти-HEV IgG в зависимости от профессиональной деятельности участников исследования в провинции Ха Занг

Figure 3. Prevalence of anti-HEV IgG antibodies related to professional occupation in residents of the Hà Giang Province

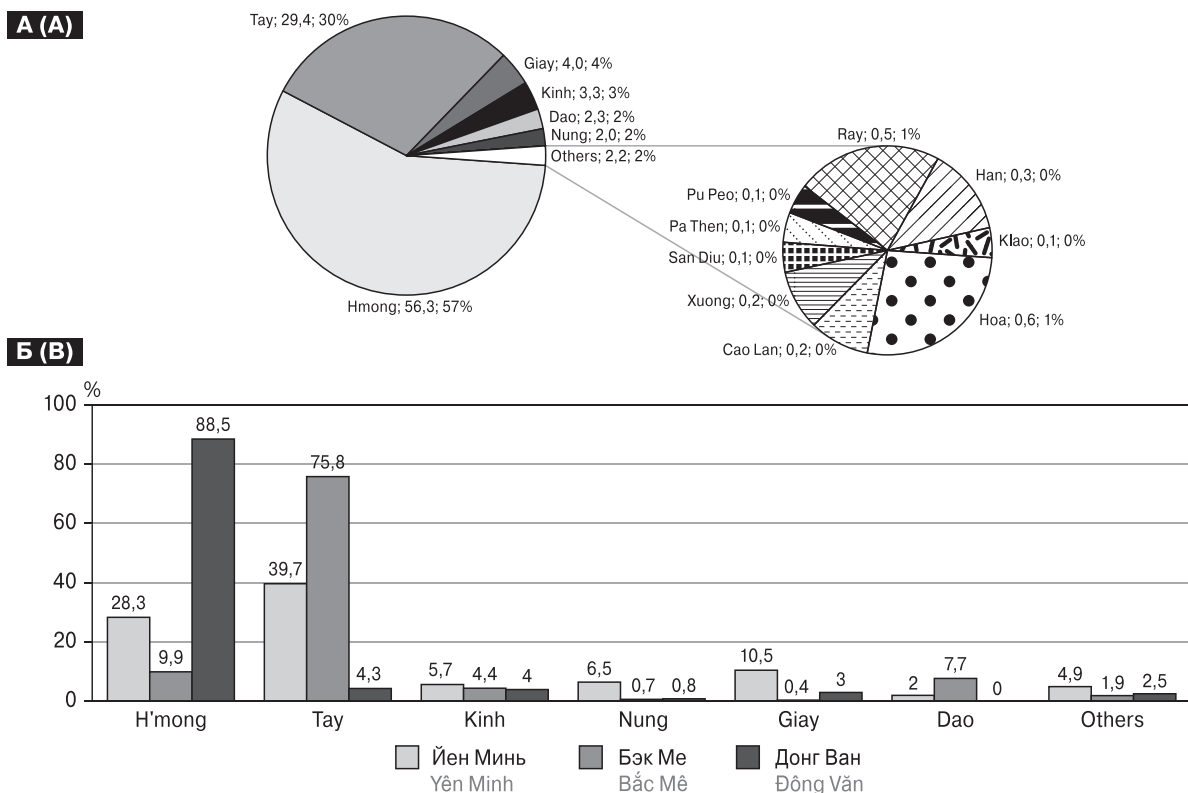


Рисунок 4. А. Этнический состав участников исследования в провинции Ха Занг. Б. Доля обследованных этнических групп в каждом из трех округов провинции Ха Занг

Figure 4. A. Ethnic composition of subjects in the Hà Giang Province. B. Percentage of subjects in diverse ethnic groups in each region of the Hà Giang Province

Полученные данные соответствуют результатам скринингового исследования, проведенного на юго-западе Китая в 2015 г. в провинции Юньнань, которая граничит с северной провинцией Ха Занг Вьетнама и также отли-

чается большим разнообразием этнических групп [5]. Исследование проводилось в трех префектурах среди представителей (n = 1912) четырех минорных этнических групп, исторически проживающих на данной территории. В целом частота распространения анти-HEV в провинции Юньнань равнялась 66,58%. При этом мультифакторный анализ установил четкую статистически значимую связь между этнической принадлежностью участников исследования и распространенностью серологических маркеров HEV. Частота выявления анти-HEV IgG в этнической группе Hani достигала 82,3% (401/487), в этнической группе Naxi — 71,9% (340/473), в этнической группе Bulang — 65,1% (302/464), в этнической группе Wa — 60,2% (294/488) (p < 0,0001) [5], что сопоставимо с результатами, полученными в нашем исследовании в 2019 г. в провинции Ха Занг между этнической группой H'mong и представителями других этнических меньшинств. В провинции Юньнань с риском перенесенной HEV-инфекции были независимо связаны пожилой возраст и мужской пол, тогда как в нашем исследовании различий по встречаемости анти-HEV IgG по гендерному признаку не было выявлено, но при этом прослеживалась тенденция увеличения риска инфи-

Таблица 4. Частота выявления анти-HEV IgG в этнических группах в трех округах провинции Ха Занг

Table 4. Prevalence of anti-HEV IgG antibodies in ethnic groups in three regions of the Hà Giang Province

Округ Region	Этнические группы/Ethnic groups		
	H'mong, n (%; 95% CI)	Tay, n (%; 95% CI)	Другие, n (%; 95% CI) Other groups
Йен Минь Yên Minh	45 (64,3; 52,6–74,5)	23 (23,5; 16,2–32,8)	27 (37,0; 26,8–48,5)
Бэк Ме Bắc Mê	21 (77,8; 59,2–89,4)	160 (77,3; 71,1–82,5)	29 (74,4%; 58,9–85,4)
Донг Ван Đông Văn	479 (89,2; 86,3–91,6)	19 (73,1; 53,9–86,3)	34 (77,3; 63,0–87,2)
Всего Total	545 (85,9; 83,0–88,5)	202 (61,0; 55,7–66,1)	90 (57,7; 49,9–65,2)

цирования с возрастом в двух округах — Донг Ван и Бэк Ме, где наибольшее число жителей принадлежали к этническим группам Н'mong или Тау соответственно.

Заключение

Данное исследование впервые свидетельствует о высокой активности эпидемического процесса гепатита Е среди коренных жителей северной провинции Вьетнама Ха Занг, принадлежащих к минорным этническим группам, сохраняющим до сих пор традиционный уклад. Поскольку провинция Ха Занг располагается в удаленных горных районах страны, некоторые из которых до сих пор труднодоступны, ее низкий экономический статус, плохие санитарно-гигиенические условия, отсутствие качественного водоснабжения, многонациональность населения с различными особенностями быта, постоянный контакт населения с природными потенциальными источниками HEV-инфекции, в том числе разнообразными дикими и домашними животными, способствуют успешному распространению HEV в регионе

и вовлечению в эпидемический процесс всех возрастных групп населения.

Учитывая быстрые темпы развития индустрии туризма в провинции Ха Занг, в частности в округе Донг Ван, на территории которого располагается геопарк «Плато Донг Ван Карст», признанный ЮНЕСКО национальным достоянием Вьетнама, полученные результаты подчеркивают необходимость планирования и проведения мероприятий, направленных на профилактику и мониторинг HEV-инфекции в эндемичных регионах страны с целью снижения риска распространения HEV не только в стране, но и за ее пределами.

Благодарности

Исследование выполнено в рамках программы российско-вьетнамского сотрудничества, направленной на реализацию Распоряжения Правительства Российской Федерации от 13.07.2019 г. № 1536-р за счет бюджетных ассигнований на оказание научно-методической и материально-технической поддержки Социалистической Республике Вьетнам.

Список литературы/References

- Berto A., Pham H.A., Thao T., Vy N., Caddy S.L., Hiraide R., Tue N.T., Goodfellow I., Carrique-Mas J.J., Thwaites G.E., Baker S., Boni M.F., VIZIONS consortium. Hepatitis E in southern Vietnam: seroepidemiology in humans and molecular epidemiology in pigs. *Zoonoses Public Health*, 2018, vol. 65, no. 1, pp. 43–50. doi: 10.1111/zph.12364
- Bose P.D., Das B.C., Hazam R.K., Kumar A., Medhi S., Kar P. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J. Gen. Virol.*, 2014, vol. 95 (pt 6), pp. 1266–1271. doi: 10.1099/vir.0.063602-0
- Chapuy-Regaud S., Dubois M., Plisson-Chastang C., Bonnefois T., Lhomme S., Bertrand-Michel J., You B., Simoneau S., Gleizes P.E., Flan B., Abravanel F., Izopet J. Characterization of the lipid envelope of exosome encapsulated HEV particles protected from the immune response. *Biochimie*, 2017, vol. 141, pp. 70–79. doi: 10.1016/j.biochi.2017.05.003
- Công bố kết quả Tổng điều tra dân số 2019. URL: <https://web.archive.org/web/20190905113157/http://tongdieutradanso.vn/cong-bo-ket-qua-tong-dieu-tra-dan-so-2019.html> (05.07.2021)
- Feng Y., Feng Y.M., Wang S., Xu F., Zhang X., Zhang C., Jia Y., Yang W., Xia X., Yin J. High seroprevalence of hepatitis E virus in the ethnic minority populations in Yunnan, China. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 5: e0197577. doi: 10.1371/journal.pone.0197577
- Gouilly J., Chen Q., Siewiera J., Cartron G., Levy C., Dubois M., Al-Daccak R., Izopet J., Jabrane-Ferrat N., El Costa H. Genotype specific pathogenicity of hepatitis E virus at the human maternal-fetal interface. *Nat. Commun.*, 2018, vol. 9, no. 1: 4748. doi: 10.1038/s41467-018-07200-2
- Hoan N.X., Huy P.X., Sy B.T., Meyer C.G., Son T.V., Binh M.T., Giang D.P., Tu Anh D., Bock C.T., Wang B., Tong H.V., Kremsner P.G., Song L.H., Toan N.L., Velavan T.P. High hepatitis E virus (HEV) positivity among domestic pigs and risk of HEV infection of individual occupationally exposed to pigs and pork meat in Hanoi, Vietnam. *Open Forum Infect. Dis.*, 2019, vol. 6, no. 9: ofz306. doi: 10.1093/ofid/ofz306
- Hoan N.X., Tong H.V., Hecht N., Sy B.T., Marcinek P., Meyer C.G., Song, I., Toan N.L., Kurreck J., Kremsner P.G., Bock C.T., Velavan T.P. Hepatitis E virus superinfection and clinical progression in hepatitis B patients. *EBioMedicine*, 2015, vol. 2, no. 12, pp. 2080–2086. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.020
- Kamar N., Izopet J., Pavio N., Aggarwal R., Labrique A., Wedemeyer H., Dalton H.R. Hepatitis E virus infection. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2017, vol. 3: 17086. doi: 10.1038/nrdp.2017.86
- Kamar N., Bendall R., Legrand-Abravanel F., Xia N.S., Ijaz S., Izopet J., Dalton H.R. Hepatitis E. *Lancet (London, England)*, 2012, vol. 379, no. 9835, pp. 2477–2488. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61849-7
- Khuroo M.S., Khuroo M.S., Khuroo N.S. Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure. *World J. Gastroenterol.*, 2016, vol. 22, no. 31, pp. 7030–7045. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.7030
- Kmush B., Wierzbica T., Krain L., Nelson K., Labrique A.B. Epidemiology of hepatitis E in low- and middle-income countries of Asia and Africa. *Semin. Liver Dis.*, 2013, vol. 33, no. 1, pp. 15–29. doi: 10.1055/s-0033-1338111
- Kumar A., Beniwal M., Kar P., Sharma J.B., Murthy N.S. Hepatitis E in pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2004, vol. 85, no. 3, pp. 240–244. doi: 10.1016/j.ijgo.2003.11.018
- Pallerla S.R., Harms D., Johne R., Todt D., Steinmann E., Schemmerer M., Wenzel J.J., Hofmann J., Shih J., Wedemeyer H., Bock C.T., Velavan T.P. Hepatitis E virus infection: circulation, molecular epidemiology, and impact on global health. *Pathogens*, 2020, vol. 9, no. 10: 856. doi: 10.3390/pathogens9100856

15. Sridhar S., Teng J.L.L., Chiu T.H., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Hepatitis E virus genotypes and evolution: emergence of camel hepatitis E variants. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017, vol. 18, no. 4: 869. doi: 10.3390/ijms18040869
16. WHO. Hepatitis E. Fact Sheet 21 July 2020. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e> (01.07.2021)
17. Wu X., Chen P., Lin H., Hao X., Liang Z. Hepatitis E virus: current epidemiology and vaccine. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2016, vol. 12, no. 10, pp. 2603–2610. doi: 10.1080/21645515.2016.1184806
18. Zhang J., Zhang X.F., Huang S.J., Wu T., Hu Y.M., Wang Z.Z., Wang H., Jiang H.M., Wang Y.J., Yan Q., Guo M., Liu X.H., Li J.X., Yang C.L., Tang Q., Jiang R.J., Pan H.R., Li Y.M., Shih J.W., Ng M.H., Zhu F.C., Xia N.S. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2015, vol. 372, no. 10, pp. 914–922. doi: 10.1056/NEJMoa1406011
19. Zhang J., Zhao Q., Xia N. Prophylactic hepatitis E vaccine. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2016, vol. 948, pp. 223–246. doi: 10.1007/978-94-024-0942-0_13
20. Zhu F.C., Zhang J., Zhang X.F., Zhou C., Wang Z.Z., Huang S.J., Wang H., Yang C.L., Jiang H.M., Cai J.P., Wang Y.J., Ai X., Hu Y.M., Tang Q., Yao X., Yan Q., Xian Y.L., Wu T., Li Y.M., Miao J., Ng M.H., Shih J.W., Xia N.S. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2010, vol. 376, no. 9744, pp. 895–902. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61030-6

Авторы:

Личная Е.В., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Фам Т.Х.Ж., научный сотрудник института тропической медицины Совместного Российско-Вьетнамского тропического научно-технологического центра, Ханой, Вьетнам;

Петрова О.А., врач клинической лабораторной диагностики центральной клинико-диагностической лаборатории ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

Чан Т.Н., научный сотрудник института тропической медицины Совместного Российско-Вьетнамского тропического научно-технологического центра, Ханой, Вьетнам;

Нгуен Т.Т., д.н., директор Центра по контролю за инфекционными заболеваниями, Ха Занг, Вьетнам;

Буй Т.Т.Н., научный сотрудник института тропической медицины Совместного Российско-Вьетнамского тропического научно-технологического центра, Ханой, Вьетнам;

Во В.К., к.н., зам. директора Института тропической медицины Совместного Российско-Вьетнамского тропического научно-технологического центра, Ханой, Вьетнам;

Дмитриев А.В., д.б.н., профессор РАН, директор ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

Калинина О.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Lichnaia E.V., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Evolution Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Pham T.H.G., Researcher, Institute of Tropical Medicine, Joint Russian-Vietnamese Tropical Science and Technology Center, Hanoi, Vietnam;

Petrova O.A., Clinical Laboratory Diagnostics Doctor, Central Clinical and Diagnostic Laboratory, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;

Tran T.N., Researcher, Institute of Tropical Medicine, Joint Russian-Vietnamese Tropical Science and Technology Center, Hanoi, Vietnam;

Nguyen T.T., MD, PhD, Director of Ha Giang CDC, Ha Giang, Vietnam;

Bui T.T.N., Researcher, Institute of Tropical Medicine, Joint Russian-Vietnamese Tropical Science and Technology Center, Hanoi, Vietnam;

Vo V.C., PhD, Deputy Director of Institute of Tropical Medicine, Joint Russian-Vietnamese Tropical Science and Technology Center, Hanoi, Vietnam;

Dmitriev A.V., PhD, MD (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

Kalinaia O.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Molecular Epidemiology and Evolution Genetics, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.