

УДК 616.36-002

**ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ E: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**<sup>1</sup>С. В. Жаворонок (zhavoronok.s@mail.ru), <sup>1</sup>М. Л. Доценко, <sup>2</sup>С. В. Ракович,<sup>1</sup>Е. П. Сарапина, <sup>2</sup>Л. А. Анисько<sup>1</sup>УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь<sup>2</sup>УЗ «Городская инфекционная клиническая больница», Минск, Беларусь

*В данной статье представлен текущий статус проблемы вирусного гепатита E. Вирусная инфекция гепатита E традиционно считалась острой, самоограниченной болезнью, подобной гепатиту A. Вирус гепатита E (ГЭВ) был признан десятилетиями как основная причина вспышек, связанных с фекальным загрязнением питьевой воды в развивающихся странах. Этот патоген теперь также признан в качестве основного этиологического агента острого гепатита в промышленно развитых странах, который передается зоонотически. Описан импортный случай ГЭВ на территории Республики Беларусь в сочетании с острой ВИЧ-инфекцией.*

**Ключевые слова:** острый гепатит E, ВИЧ-инфекция.

**VIRAL HEPATITIS E: CURRENT STATE OF THE PROBLEM**<sup>1</sup>S. V. Zhavoronok, <sup>1</sup>M. L. Dotsenko, <sup>2</sup>S. V. Rakovich, <sup>1</sup>E. P. Sarapina, <sup>2</sup>L. A. Anisko<sup>1</sup>Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus<sup>2</sup>Healthcare Institution "City Clinical Hospital of Infectious Diseases", Minsk, Belarus

*The current status of the problem of viral hepatitis E is presented in this article. Hepatitis E viral infection has traditionally been considered an acute, self-limited disease similar to hepatitis A. The hepatitis E virus (HEV) has been recognized for decades as a major cause of outbreaks associated with faecal contamination of drinking water in developing countries. This pathogen is now also recognized as a major etiologic agent of acute hepatitis in industrialized countries that is transmitted zoonotically. The imported case of HEV on the territory of the Republic of Belarus in combination with acute HIV infection is described.*

**Keywords:** acute hepatitis E, HIV infection.

**Введение**

Гепатит E – зооантропонозное заболевание вирусной этиологии с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, склонное к эпидемическому распространению, характеризующееся преимущественным поражением печени, отличающееся особо тяжелым течением у женщин во второй половине беременности [1].

Вирусный гепатит E (ВГЕ) является одной из глобальных проблем здравоохранения. В 2005 г. в девяти эндемичных зонах произошло приблизительно 20 миллионов случаев инфицирования вирусом, которые, согласно оценке, привели к 3,4 миллионам симптоматических случаев заболевания гепатитом E, 70000 смертельных исходов и 3000 мертворожденных. Согласно последним статистическим данным, ежегодно во всем мире регистрируется более 3 миллионов острых случаев заболевания [2]. В 2015 г. исходом заболевания стало примерно 44 000 случаев смерти (3,3% случаев смерти от вирусного гепатита) [3, 4].

ВГЕ является также проблемой развитых стран. В большей степени заболеваемость на их территории связана не с завозными случаями из эндемических зон, а с автохтонными штаммами вируса [5].

В мае 2016 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла первую «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирус-

ному гепатиту на 2016-2021 гг.». Перспективой этой стратегии является ликвидация вирусного гепатита как проблемы общественного здравоохранения, а именно: сокращение новых инфекций вирусного гепатита на 90% и сокращение случаев смерти из-за вирусного гепатита на 65% к 2030 г. [3, 4].

Ежегодно 28 июля мир отмечает Всемирный день борьбы с гепатитом с целью повышения информированности и понимания вирусного гепатита [4].

**Эпидемическая ситуация**

Данное заболевание в основном распространено в странах с ограниченными ресурсами и ограниченным доступом к основным службам водоснабжения, санитарии, гигиены и охраны здоровья. По уровню распространения гепатита E выделяют зоны высокой (страны с субтропическим и тропическим климатом) и низкой (с умеренным и холодным климатом) эндемичности. На неэндемичных территориях (в промышленно развитых странах Европейского региона и Северной Америки) регистрируют спорадическую заболеваемость [6, 7].

На эндемичных территориях, в развивающихся странах Африки, Центральной Азии и Латинской Америки, эпидемиологически гепатит E может протекать как в виде вспышек, так и в

виде спорадической заболеваемости. Эндемичные страны – Боливия, Мексика, Китай, Тайвань, Индия, Туркмения, Казахстан, Таджикистан, Узбекистан. Доля гепатита Е в структуре острых вирусных гепатитов (ОВГ) во время вспышек колеблется от 64,7 до 80%, в условиях спорадической заболеваемости – от 10 до 18,8%. Для этих территорий характерно возникновение вспышек инфекции с вовлечением большого количества людей (до нескольких тысяч и более). Подтверждение такого активного эпидемического процесса ГЕ – высокая частота выявления антител к ВГЕ (23,8-28,7% и более) среди жителей обозначенных регионов. В Индии распространённость IgG к ВГЕ составляет до 35%. Для эндемичных районов характерны периодические подъёмы заболеваемости каждые 7-8 лет [8-13].

В ходе исследований по выявлению анти-ВГЕ на территориях Российской Федерации и бывшего СССР было установлено неравномерное распределение анти-ВГЕ среди населения. Различия были прежде всего территориальными. В регионах СССР с жарким климатом показатели распространенности находились на уровне от 9,2 до 21,2% [12, 13].

### Строение вируса

Исследование частиц ВГЕ методом криоэлектронной микроскопии и визуальной реконструкции показало, что они представляют собой безоболочечные 20-гранные структуры диаметром 27-34 нм. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК положительной полярности протяженностью примерно 7500 нуклеотидных оснований. РНК ВГЕ включает три частично перекрывающиеся открытые рамки считывания (ORF): ORF1, ORF2 и ORF3, каждая из которых кодирует синтез определенного белка или группы белков. Участок ORF1 из 1693 аминокислот кодирует неструктурные белки, необходимые для репликации вируса: метилтрансферазу, папаиноподобную цистеиновую протеазу, хеликазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу. Участок ORF2 протяженностью 660 аминокислот кодирует структурный белок, который существует как в гликозилированной, так и в негликозилированной форме и помимо основной функции – формирования вирусного капсида – выполняет еще несколько функций: участвует в системе контроля за апоптозом и несет сигнал о перемещении негликозилированного белка к месту сборки вириона. В участке ORF3 длиной 114 аминокислот закодирован фосфопротейн, который, связываясь с цитоскелетом, выполняет регуляторную функцию, оказывая влияние на выживание гепатоцита на ранних этапах инфекции и его гибель в дальнейшем. Этот белок может играть роль в вирусной репликации и морфогенезе вириона, а также при сборке новых вирусных частиц [14, 15].

Вирус характеризуется невысокой устойчивостью к физико-химическим воздействиям, при этом длительно сохраняется в воде, что обуславливает водное происхождение большинства вспышек заболеваемости. Вирус ВГЕ хорошо сохраняется при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , а также в умеренно кислой и щелочной средах. Быстро разрушается при температуре выше  $0^{\circ}\text{C}$  [6]. Нагревание воды до температуры  $71^{\circ}\text{C}$  в течение 20 минут приводит к полной инактивации вируса [16].

### Геном вируса

Вирус гепатита Е классифицирован как член семейства *Hepeviridae* (род *Hepevirus*), которое включает 5 видов, разделённых на два рода: *Orthohepevirus* (встречается у млекопитающих и птиц) и *Piscihepevirus* (встречается у лососевых рыб) [17].

Существует по крайней мере 4 разных типа этого вируса – генотипы 1, 2, 3 и 4. Генотипы 1 и 2 обнаружены только у людей. Вирусы генотипов 3 и 4 циркулируют среди многих животных (в том числе свиней, кабанов и оленей), не вызывая заболевания и изредка заражая человека.

Генотип 1 является наиболее консервативным, было выявлено пять относящихся к нему субтипов. Число нуклеотидных последовательностей генотипа 2 ограничено, их можно классифицировать на два субтипа. Генотипы 3 и 4 характеризовались значительным разнообразием, и установлено, что им принадлежат десять и семь субтипов, соответственно.

Географически генотип 1 был выделен в тропических и нескольких субтропических странах Азии и Африки, а генотип 2 – в странах Мексики, Нигерии и Чада; в то время как генотип 3 был идентифицирован почти во всем мире, включая Азию, Европу, Океанию, Северную и Южную Америку. В отличие от этого, генотип 4 выделен только в Азии. Сделано предположение, что генотип 3 возник в западном полушарии и завезен в некоторые азиатские страны, такие как Япония, Корея и Тайвань, а генотип 4 является автохтонным (местным, коренным) и, вероятнее всего, ареал его географического распространения ограничивается Азией. Генотипы 3 и 4 выявлены не только у свиней, но и у диких животных, таких как кабаны и олени. Кроме того, в большинстве регионов, где были зарегистрированы генотипы 3 и 4, имеющие антропонозное и зоонозное происхождение, нуклеотидные последовательности ВГЕ были высоко консервативными, что указывает на одни и те же источники инфекции.

На основании различий в нуклеотидных последовательностях от пяти филогений в настоящее время по предложению Y. Wang и соавт. выделяют четыре генотипа ВГЕ (1, 2, 3, 4) и 24 субтипа вируса (1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 2a, 2b, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f и

4g). На территории Российской Федерации чаще всего выделяют генотипы 1b и 3a [18-20].

### Патогенез

Жизненный цикл вируса и патогенез заболевания изучены недостаточно, в основном из-за сложностей с исследованием вируса *in vitro*. Основное место репликации ВГЕ – гепатоцит. РНК ВГЕ удалось выявить у пациентов в мононуклеарах периферической крови, но без признаков вирусной репликации. Располагаясь на поверхности гепатоцита, вирус связывается со специфическим рецептором и проникает внутрь клетки. Капсид вируса раскрывается и в цитоплазме происходит синтез неструктурных белков. РНК-зависимая РНК полимеразы производит транскрипцию РНК вируса в отрицательно-полярную РНК. Последние выступают в качестве шаблонов для синтеза субгеномной РНК, а также полноразмерной положительной полярности РНК. На основе субгеномной РНК происходит трансляция белков ORF2 и ORF3. Позднее белки, кодируемые ORF2, участвуют в упаковке геномной РНК для сборки новых вирионов, тогда как белки ORF3 оптимизируют среду клеток-хозяев для продолжения репликации вируса.

Вирус гепатита Е обладает прямым цитопатическим действием и повреждает инфицированные гепатоциты. Особенностью вируса является тяжелое течение болезни у беременных в III триместре, однако причины этого феномена не ясны. В его основе лежит массовый некроз гепатоцитов, развитие тромбогеморрагического синдрома вследствие резкого дефицита плазменных факторов гемостаза, а также гемолиз, приводящий к острой печеночной недостаточности [21, 22].

### Эпидемиология

Основным источником заболевания являются пациенты с острой формой ВГЕ. Вирус выявляется в крови через 2 недели после заражения, а в фекалиях – за неделю до начала болезни и в течение первой недели болезни [6, 7].

Животные и птицы также могут служить резервуаром инфекции для человека. Доказательством того, что ВГЕ относится к зоонозам, служат: выявление 3 и 4 генотипов гепатита Е у свиней во всем мире, при инфицировании которых симптоматика отсутствует; выявление антитела к ВГЕ также у различных млекопитающих (кроликов, крыс, коров, кошек, собак и др.) [11, 23, 24]. Среди поголовья свиней (в возрасте 1-5 мес.) на фермах России частота обнаружения РНК ВГЕ может достигать 60% [25].

К группам повышенного риска инфицирования гепатитом Е относятся работники животноводческих хозяйств, осуществляющие уход за свиньями, сотрудники предприятий мясоперерабатывающей промышленности, которые заня-

ты первичной обработкой туш и работающие в убойных цехах [26].

В районах с лучшей санитарией и лучшим водоснабжением заболевание гепатитом Е является нечастым явлением, и происходят только спорадические случаи. Доказано, что большинство случаев острого гепатита Е (помимо завезенных с эндемичных территорий) являются автохтонными, т. е. регистрируются у коренного населения. Чаще гепатитом Е болеют иммунокомпрометированные мужчины пожилого возраста с сочетанной патологией билиарной системы [27]. В исследованиях, проведенных в Индии, продемонстрирован повышенный уровень антител к ВГЕ у взрослых людей молодого возраста, но исследования, проведенные в Китае, Японии и Дании, показали повышение распространенности антител к ВГЕ с увеличением возраста населения; пик пришелся на возрастную группу 60 лет и старше [28]. Большинство этих случаев вызваны вирусом генотипа 3, а также инфекцией вируса животного происхождения, обычно в результате употребления недостаточно подвергнутого тепловой обработке мяса животных, и они не были связаны с контаминацией воды или других пищевых продуктов, выездом в страны, эндемичные по заболеванию. Это так называемый автохтонный ВГЕ. В литературе имеются данные о случаях заражения людей, употреблявших в пищу сырую свиную печень, плохо прожаренное мясо кабанов, оленей, сыровяленую колбасу "Lefigatellu", подобные случаи описаны и в Республике Беларусь. [29, 30].

Случаи хронической инфекции гепатита Е зарегистрированы у людей с ослабленным иммунитетом, особенно у получателей иммуносупрессивных препаратов и трансплантатов с инфекцией ВГЕ генотипа 3 или 4. У пациентов с гемофилией, лиц, перенесших трансплантацию почек, высока частота обнаружения анти-HEV IgG, что подтверждает гипотезу о риске парентеральной передачи вируса от доноров. Исследования в г. Пуна (Индия) показали, что у 1,5% (3/200) доноров крови обнаруживается РНК ВГЕ, в связи с чем было предложено рассматривать вероятность посттрансфузионного заражения ВГЕ-инфекцией [31, 32].

Существуют категории пациентов, относящихся к группам высокого риска, такие, например, как пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающие лечение гемодиализом (ГД), у которых вероятнее всего может развиваться посттрансфузионный гепатит (ПТГ). Недавнее исследование показало более высокий уровень распространенности IgG к ВГЕ у пациентов с ХПН, получающих ГД, по сравнению с контрольной группой и пациентами после трансплантации почки, и было высказано предположение о связи с парентеральной трансмиссией вируса.

В литературе имеются описанные случаи вертикальной передачи ВГЕ [33].

### **Клиническая картина заболевания**

В абсолютном большинстве случаев гепатит Е, как и другие гепатотропные вирусы, приводит к развитию острого гепатита.

Инкубационный период болезни варьирует от 15 до 45 дней, но в большинстве случаев продолжается около 1 месяца. Заболевание протекает по одной из следующих клинических форм: желтушная, безжелтушная, субклиническая, стертая и фульминантная (до 1% всех случаев). Причем соотношение числа симптоматических случаев инфекции к бессимптомным в развивающихся странах колеблется от 1:2 до 1:13. В эпидемический период превалируют безжелтушные и стертые формы болезни. Желтушные формы чаще протекают в легкой форме, для них характерна цикличность развития заболевания. Клинические проявления ВГЕ чаще наблюдаются у взрослых, чем у детей и подростков.

Начало заболевания постепенное, реже бывает острым. При легкой степени течения или бессимптомном гепатите в большинстве случаев симптоматика отсутствует либо минимальна (чаще всего слабость, снижение аппетита, незначительная тошнота, периодические боли в животе). Иногда единственным симптомом может быть гриппоподобная лихорадка, длящаяся несколько дней.

Большинство описанных случаев – это желтушная форма заболевания. Преджелтушный период, продолжительность которого составляет 3-5 дней, протекает по диспепсическому синдрому – тошнота, рвота, снижение аппетита, тяжесть или боль в правом подреберье разной интенсивности. Появляется и прогрессирует слабость. Лихорадка (чаще субфебрильная) регистрируется у 10-20% заболевших. У 20% пациентов болезнь начинается с изменения цвета мочи и кала, появления желтухи. Желтушный период длится от нескольких дней до 1 месяца (в среднем 2 недели). После появления желтухи у пациентов с ВГЕ не наступает улучшения состояния, как это бывает у пациентов с ВГА, но сохраняются диспепсические симптомы, интоксикация, боль в правом подреберье, значительное увеличение печени и селезенки. Возможно, это связано с развитием холестатической формы заболевания. Геморрагические элементы (петехии, геморрагии) крайне редки при ВГЕ. Их наличие указывает на тяжелое течение [6, 7, 22].

Общая продолжительность клинических проявлений заболевания около 2-3 недель.

Заболевание протекает в основном в легкой (до 60%) и средней степени тяжести (до 40% случаев). Тяжелое течение заболевания характерно для беременных в 3 триместре.

Анализ историй болезней при автохтонном спорадическом гепатите Е позволил определить факторы риска развития тяжелого течения на неэндемичных территориях. К ним относятся: пожилой возраст, мужской пол, трансплантация органов, иммуносупрессивная терапия, онкологические заболевания. Нельзя исключить влияние сопутствующих патологий, а именно: ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, артрита, хронических заболеваний печени (ХЗП), а также злоупотребления алкоголем. По мнению ряда авторов, определяющее влияние на тяжесть течения заболевания оказывает генотип, а также субтип ВГЕ [19].

Последние исследования показали длительное сохранение ВГЕ-инфекции, которая может выявляться у пациентов с вторичными иммунодефицитами. Случаи хронического течения гепатита Е зарегистрированы у пациентов с трансплантацией печени, почек, поджелудочной железы, сердца, у пациентов с острым лимфобластным лейкозом после аллогенной трансплантации стволовых клеток и у ВИЧ-инфицированных пациентов. У всех пациентов, обследованных методом ПЦР, был выявлен ВГЕ генотипа 3. На сегодняшний день доказано существование хронического гепатита Е (ХГЕ), который вызван вирусом гепатита Е и характеризуется длительным воспалительным поражением печени, способным к трансформации в цирроз печени. Механизм развития ХГЕ не определен. Клинические симптомы ХГЕ нечетко выражены. Основные критерии для причисления заболевания к ХГЕ – сохранение диффузного воспаления печени и циркуляция ВГЕ более 6 месяцев. Отмечают усталость, диарею, артралгии, потерю веса, боли в животе, зуд, лихорадку и тошноту. Частота встречаемости хронического гепатита Е в европейских центрах трансплантации составляет около 1% [34, 35].

### **Особенности течения заболевания у беременных женщин**

Во время эпидемии в Нью-Дели высокая летальность регистрировалась исключительно среди беременных и составляла 10,5% [36]. Аналогичные данные были получены и при вспышках гепатита Е в других регионах. Летальность среди беременных достигала 13-21%, составляя в некоторых случаях 80% [37]. Летальность среди других групп заболевших не превышала 3-4% [38].

Клиническая картина тяжелых форм гепатита Е у беременных проявляется симптомами печеночной недостаточности разной степени выраженности. Достаточно часто заболевание протекает по фульминантному типу с быстрым развитием массивного некроза печени и гепатоцеребральной недостаточности. Особенностью фульминантного варианта гепатита Е считают более частое дис-

семинарированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), проявляющееся желудочно-кишечными, легочными, носовыми кровотечениями разной интенсивности. Гепатocereбральная недостаточность манифестирует быстрым нарастанием интоксикации, появлением признаков прекомы, переходящей в кому. Реальна угроза послеродового маточного кровотечения. Для тяжелого течения ГЕ у беременных характерен усиленный гемолиз, сопровождающийся рано возникающей гемоглобинурией, которая приводит к повреждению почечных канальцев с развитием прогрессирующей острой почечной недостаточности и энцефалопатии. При фульминантной форме ВГЕ в ткани печени обнаруживаются РНК ВГЕ и антиген ВГЕ. Общей особенностью всех вирусных гепатитов, протекающих на фоне беременности, является повышенная частота и выраженность холестатических проявлений: зуд кожи, более интенсивная желтуха, повышенный уровень активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гиперхолестеринемия, гиперлиппротеинемия. Патоморфологическая картина гепатита Е не имеет специфических черт. Высокая вирусная ВГЕ при беременности может являться одним из предикторов тяжелого течения инфекции у беременных. Развитие фульминантного гепатита, вероятнее всего, определяют факторы организма, а не генотип вируса, его варианты или замены в вирусном геноме [39].

При тяжелом течении гепатита Е часто происходит самопроизвольное прерывание беременности (выкидыш или преждевременные роды), как правило, сопровождающееся резким ухудшением состояния женщины. Вследствие этого искусственное прерывание беременности в острый период инфекции противопоказано. Установлена прямая корреляция частоты выкидышей и появления признаков фульминантного течения гепатита. Гепатит Е и беременность оказывают взаимоотягивающее влияние. У беременных с тяжелым течением гепатита вероятность выживания плода и рождения полноценного ребенка в значительной мере снижена. Даже при доношенной беременности часть детей погибают в пре- и интранатальный период. Из детей, родившихся живыми, примерно половина умирают в течение первого месяца жизни [36, 38].

#### **Осложнения, внепечёночные проявления ВГЕ**

Выделяют следующие осложнения ВГЕ: развитие острой печеночной недостаточности, холестаза, острая печеночная недостаточность с проявлениями тромбо-геморрагического синдрома у беременных, выкидыши и преждевременные роды у беременных [1].

В литературе встречается описание неврологических осложнений гепатита Е, таких как синдром Гийена-Барре, паралич Белла, неврал-

гические амиотрофии, острый поперечный миелит, острый менингоэнцефалит, воспалительные полирадикулопатии, двусторонний плечевой неврит, энцефалит и атаксия/проксимальная миопатия. Данные проявления не являются частыми и встречаются лишь в 2-5% случаев. Необходимо отметить, что у части пациентов с ГЕ и зарегистрированными неврологическими проявлениями удавалось выявить вирус Эпштейна-Барр [40].

Среди пациентов с аутоиммунным гепатитом частота выявления серологических маркеров ВГЕ-инфекции также повышена [41].

Хронически протекающий вирусный гепатит Е у пациентов с вторичными иммунодефицитами связывают со снижением скорости клубочковой фильтрации, развитием гломерулонефрита и криоглобулинемии [42].

#### **Диагностика заболевания**

Диагноз гепатит Е устанавливают на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Заболевание характеризуется совокупностью следующих клинических проявлений: острое начало синдрома интоксикации, циклическое, преимущественно легкое (60%), реже среднетяжелое (до 40%) течение болезни; дожелтушный период характеризуется выраженными диспептическими проявлениями, гепатомегалией, интоксикационным синдромом, иногда фебрильной лихорадкой; на 2-4-й день присоединяется желтуха, изменяется цвет мочи и стула; у беременных в 3 триместре протекает в фульминантной форме с развитием острой печеночной недостаточности с проявлениями тромбогеморрагического синдрома (массивные маточные, желудочно-кишечные кровотечения).

Пациент может указывать на пребывание в эндемичном регионе, несоблюдение правил личной гигиены, употребление сырой воды (в сроки, соответствующие инкубационному периоду ВГЕ), случаи желтухи среди лиц, пользующихся одним водоемчиком. Также пациент может упомянуть употребление недостаточно термически обработанной свинины или мяса кабана.

К лабораторным показателям гепатита Е относятся повышение уровня билирубина (в основном за счет связанной фракции), гиперферментемия (АЛТ, АСТ) в 10 раз и более, выявление желчных пигментов в моче.

Метод выявления уровня анти-ВГЕ IgM основан на принципе ИФА в твердофазном многослойном варианте (сэндвич-метод). Для выявления анти-ВГЕ IgM и анти-ВГЕ IgG созданы многочисленные лабораторные и коммерческие варианты диагностических наборов. РНК ВГЕ выявляют в образцах сыворотки, плазмы или осветленного экстракта фекалий любым доступным методом выделения тотальных нуклеиновых кислот, например, для выделенной

РНК проводят обратную транскрипцию с помощью рандомных гексамерных праймеров. Полученную кДНК амплифицируют в ПЦР с использованием универсальных праймеров, обеспечивающих чувствительное и специфическое выявление всех 4 генотипов ВГЕ. Обнаружение РНК ВГЕ в фекалиях и/или сыворотке крови, наличие анти-ВГЕ классов IgM и/или IgG часто наблюдается в сочетании с клиническими и биохимическими проявлениями острой инфекции.

Антитела к ВГЕ класса IgG могут определяться через несколько недель после заражения и сохраняются длительное время после выздоровления пациента. Серологическое обследование людей, перенесших ГЕ, показало сохранение анти-ВГЕ IgG на протяжении как минимум 15 лет. Отсутствие РНК ВГЕ в фекалиях и/или сыворотке крови, наличие анти-ВГЕ классов IgM и/или IgG с увеличением титра антител в 4 раза и более в парных сыворотках крови (взяты с интервалом в 4-6 недель). Клинические проявления при этом могут быть стертыми или отсутствовать.

Обнаружение РНК ВГЕ в фекалиях и/или сыворотке крови в течение по крайней мере 6 месяцев в сочетании с постоянным или периодическим повышением уровня активности сывороточных трансаминаз позволяют выставить диагноз хронический вирусный гепатит Е [22].

### Профилактика

Профилактика распространения и развития заболевания включает специфические и неспецифические мероприятия. Последние подразделяются на санитарно-гигиенические, связанные с благоустройством населенных пунктов, свиноводческих ферм, пунктов по забою животных, осуществлением государственного санитарно-эпидемиологического надзора за состоянием всех эпидемиологически значимых объектов, и противоэпидемические мероприятия, проводимые в очаге острого гепатита Е, в отношении источника инфекции, а также меры в отношении путей и факторов передачи возбудителя. В настоящее время не существует рекомендаций по скринингу донорской крови и продуктов крови на инфекцию, вызываемую ВГЕ.

В 2011 г. в Китае была зарегистрирована первая вакцина для профилактики гепатита Е. Вакцина Hecolin содержит 30 мкг рекомбинантного белка, синтезированного с ORC2 ВГЕ генотипа 1, адсорбированного на гидроокиси алюминия.

Предусмотрено 3-кратное введение препарата по следующей схеме: 0, 1 и 6 месяцев. Представленные результаты испытаний убедительно свидетельствуют в пользу иммуногенной и специфической активности вакцины. Проведено рандомизированное контролируемое исследование, в которое включено более 112 тыс. здоровых лиц, получивших плацебо и вакцину. Продемонстрирована хорошая переносимость препарата и отсутствие осложнений на ее введение. Эффективность вакцины составила 100% (95% ДИ 72-100). Установив, что уже после второго введения почти у 100% вакцинированных выявляются антитела к компонентам вакцины, авторы работы делают важный вывод: вакцина Hecolin может быть назначена для купирования вспышек гепатита Е. Тем не менее ВОЗ не рекомендует включать эту вакцину в национальные программы для регулярного использования в группах населения, в которых распространены эпидемические и спорадические случаи гепатита Е.

Использование специфического иммуноглобулина, полученного из сыворотки крови переболевших ГЕ людей, не нашло широкого применения [43-45].

Пациенты с легкой и среднетяжелой формами гепатита Е получают базисную терапию, назначаемую при заболеваниях, вызванных гепатотропными вирусами. При выраженных симптомах интоксикации проводится дезинтоксикационная терапия под контролем диуреза. При наличии показаний назначают энтеросорбенты, глюкозу, витамины, гепатопротекторы. Пациентам с выраженным холестатическим синдромом помогают препараты урсодезоксихолевой кислоты.

Тяжелые формы ГЕ требуют комплексной патогенетической терапии, желательна в условиях отделений интенсивной терапии или реанимации. Беременных во II-III триместрах беременности независимо от степени тяжести ГЕ рекомендуется наблюдать в палате интенсивной терапии.

Лечение ХГЕ не разработано. Однако есть данные о применении специфической противовирусной терапии в группе пациентов, перенесших трансплантацию печени. В качестве наиболее эффективного препарата для лечения гепатита Е избран рибавирин, который назначали в дозе 12 мг/кг/сут в течение 12 недель, что приводило к снижению вирусной нагрузки и клиническому улучшению состояния пациента [35].

### References

1. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *American Journal of Medicine*. 1981;70(2):252-255.
2. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*, 2012;55(4):988-997.
3. Beyond the scope of the report: hepatitis A, D and E. Epidemiological update: increasing mortality calls for action. In: World Health Organization. Global hepatitis report, 2017 [Internet].

- France: WHO Press; 2017. p. 5-21. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=9983C73B1690205E004BD6AE6346EF02?sequence=1/>.
4. World Health Organization. Hepatitis E: Fact Sheet [Internet]. Geneva: WHO, 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>.
5. Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany – an under-reported infectious disease. *Deutsches Ärzteblatt International*.

2014;111(35-36):577-583. doi: 10.3238/arztebl.2014.0577.

6. Pavio N, Meng XJ, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Current Opinion in Virology*. 2015;10:34-41. doi: 10.1016/j.coviro.2014.12.006.

7. Pavio N, Meng X-J, Renou C. Zoonotic hepatitis E: Animal reservoirs and emerging risks. *Veterinary Research*. 2010;41(6):46. doi: 10.1051/vetres/2010018.

8. Khuroo MS. Hepatitis E: the enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Indian Journal of Gastroenterology*. 1991;10(3):96-100.

9. Khuroo MS, Duermeier W, Zargar SA, Ahanger MA, Shah MA. Acute sporadic Non-A, non-B hepatitis in India. *American Journal of Epidemiology*. 1983;118:360-364.

10. Balayan MS. Virusnyj gepatit E. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 1995;5(2):32-37. (Russian).

11. Balayan MS. Virus gepatita E u zhivotnyh. *Mir virusnyh gepatitov*. 2000;1:3-4. (Russian).

12. Bystrova TN, Poljanina AV, Knjagina ON. Karakteristika gepatita E-infekcii na territorii s umerenym klimatom. *Medicinskij almanah*. 2010;2:236-239. (Russian).

13. Bystrova TN, Poljanina AV, Knjagina ON. Kachestvennye i kolichestvennye parametry jepidemičeskogo processa gepatit E-infekcii na territorii Sredneevropejskogo regiona Rossii. *Mir virusnyh gepatitov*. 2010;1:9-13. (Russian).

14. Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Virus Research*. 2011;161:47-58. doi: 10.1016/j.virusres.2011.02.011.

15. Nan Y, Zhang Y-J. Molecular Biology and Infection of Hepatitis E Virus. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1419. doi: 10.3389/fmicb.2016.01419.

16. Bamaud E, Rogee S, Garry P, Rose N, Pavio N. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Applied Environmental Microbiology*. 2012;78:5153-5159. doi: 10.1128/AEM.00436-12.

17. Smith DB, Simmonds P, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, Meng XJ, Okamoto H, Van der Poel WH, Purdy MA. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *Journal of General Virology*. 2014;95(Pt 10):2223-2232. doi: 10.1099/vir.0.068429-0.

18. International Committee on Taxonomy of Viruses, Hepatitis E virus [Internet]. 2015. URL: <http://www.ictvonline.org/virusTaxInfo.asp>.

19. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Reviews in Medical Virology*. 2006;16(1):5-36.

20. Wang Y, Ling R, Erker JC, Zhang H, Li H, Desai S, Mushahwar IK, Harrison TJ. A divergent genotype of hepatitis E virus in Chinese patients with acute hepatitis. *Journal of General Virology*. 1999;80(Pt 1):169-177.

21. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E Pathogenesis. *Viruses*. 2016;8(8):212.

22. Malinnikova E.Yu, Mikhaylov MI, Kyuregyan KK. Virusnyj gepatit E. Sovremennye predstavleniya ob jetiologii, jepidemiologii, diagnostike, klinike i profilaktike [Viral hepatitis E. Current concepts in the etiology, epidemiology, diagnosis, clinical findings and prevention]. *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie bolezni* [Infectious diseases: news, opinions, training]. 2014;3(8):13-22. (Russian).

23. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infectious Diseases*. 2008;8(11):698-709.

24. Yugo DM, Cossaboom CM, Meng X-J. Naturally Occurring Animal Models of Human Hepatitis E Virus Infection. *Institute of Laboratory Animal Resources Journal*. 2014;55(1):187-199. doi: 10.1093/ilar/ilu007.

25. Solonin SA, Kjuregjan KK, Isaeva OV, Gruzdev KN, Mihajlov MI. Cirkuljacija virusa gepatita E v svinovodčeskom hozjajstve. *Mir virusnyh gepatitov*. 2009;3:37-38. (Russian).

26. Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, Emerson SU, Purcell RH. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40(1):117-122.

27. Gauss A, Wenzel JJ, Flechtenmacher C, Navid MH, Eisenbach C, Jilg W, Stremmel W, Schnitzler P. Chronic hepatitis E virus infection in a patient with leukemia and elevated

transaminases: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2012;6(1):334. doi: 10.1186/1752-1947-6-334.

28. Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H, Yoshikawa A, Mizoguchi H, Endo K, Takahashi M, Okamoto H. Ongoing subclinical infection of hepatitis E virus among blood donors with an elevated alanine aminotransferase level in Japan. *Journal of Medical Virology*. 2007;79:734-742.

29. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, Heyries L, Raoult D, Gerolami R. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *Journal of Infectious Diseases*. 2010;202(6):825-834.

30. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *Journal of Infectious Diseases*. 2003;188(6):944.

31. Arankalle VA, Chobe LP. Retrospective analysis of blood transfusion recipients: evidence for post-transfusion hepatitis E. *Vox Sanguinis*. 2000;79(2):72-74.

32. Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, Sato S, Kato T, Nishimori H, Tsuji K, Maguchi H, Yoshida J, Maekubo H, Mishiro S, Ikeda H. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion*. 2008;48(7):1368-1375.

33. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Association of severity of hepatitis E virus infection in the mother and vertically transmitted infection in the fetus. *JK-Practitioner*. 2006;13(2):70-74.

34. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassuto-Viguiet E, Thervet E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roque-Afonso AM, Izopet J, Rostaing L. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011;140(5):1481-1489. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.050.

35. Kamar N, Izopet J, Dalton HR. Chronic hepatitis E virus infection and treatment. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2013;3:134-140. doi: 10.1016/j.jceh.2013.05.003.

36. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic viral hepatitis in pregnancy. *Journal of Viral Hepatitis*. 2003;10:61-69.

37. Mahtab MA, Rahman S, Khan M, Karim F. HEV Infection as an Aetiological Factor for Acute Hepatitis: Experience from a Tertiary Hospital in Bangladesh. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2009;27(1):14-19.

38. Mushahwar IK. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *Journal of Medical Virology*. 2008;80(4):646-658.

39. Smith DB, Simmonds P. Hepatitis E virus and fulminant hepatitis-a virus or host-specific pathology? [Internet]. *Liver International*. 2015;35(4):1334-1340. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/liv.12629>.

40. Malinnikova E.Yu, Koptyug VG, Potemkin IA, Ilchenko LYu, Mikhaylov MI. Nevrologicheskie proyavleniya gepatita E [Neurological manifestations of hepatitis E]. *Infekcionnye bolezni* [Infectious Diseases]. 2013;11(1):16-20. (Russian).

41. Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, Wiegand SB, Taubert R, Schlue J, Wursthorn K, Bantel H, Raupach R, Bremer B, Zacher BJ, Schmidt RE, Manns MP, Rifai K, Witte T, Wedemeyer H. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One*. 2014;9(1):e85330.

42. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology*. 2012;142:1388-1397.

43. Kamili S. Towards the development of a hepatitis E vaccine. *Virus Research*. 2011;161:93-100.

44. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ, Ai X, Hu YM, Tang Q, Yao X, Yan Q, Xian YL, Wu T, Li YM, Miao J, Ng MH, Shih JW, Xia NS. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomized, double-blind placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9744):890-902. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61030-6.

45. Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, Wu T, Hu YM, Wang ZZ, Wang H, Jiang HM, Wang YJ, Yan Q, Guo M, Liu XH, Li JX, Yang CL, Tang Q, Jiang RJ, Pan HR, Li YM, Shih JW, Ng MH, Zhu FC, Xia NS. Long term efficacy of a hepatitis E vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(10):914-922. doi: 10.1056/NEJMoa1406011.