

## ===== ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ =====

УДК 616.36-002.12-036-036.22(470.325)

### КЛИНИЧЕСКОЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ГЕПАТИТА Е В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ – АНКЛАВЕ ПО ЭТОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.Ю. Малинникова<sup>1,2</sup>, А.Д. Поляков<sup>3</sup>, К.К. Кюрегян<sup>1</sup>, О.Е. Исаева<sup>1</sup>, М.И. Михайлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН», Москва, РФ.

<sup>2</sup>ГБОУ УДП «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва, РФ.

<sup>3</sup>Управление Роспотребнадзора по Белгородской области, Белгород, РФ.

**Ключевые слова:** Клинико-эпидемиологические особенности гепатита, заболеваемость гепатитом Е в эндемичном регионе.

### КЛІНІЧНИЙ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ ОПИС ГЕПАТИТУ Е У БЕЛГОРОДСЬКІЙ ОБЛАСТІ – АНКЛАВУ ПО ЦІЙ ІНФЕКЦІЇ

О.Ю. Малинникова<sup>1,2</sup>, А.Д. Поляков<sup>3</sup>, К.К. Кюрегян<sup>1</sup>, О.Е. Исаева<sup>1</sup>, М.И. Михайлов<sup>1</sup>

У статті розглядаються клініко-епідеміологічні особливості ГЕ у неендемичному регіоні Росії. На початку 90-х років ХХ століття дослідження, виконані в Інституті поліомієліту та вірусних енцефалітів ім. М.П. Чумакова РАМН, дали підстави для припущення, що ГЕ – зооноз. Вірусні частинці, подібні до ВГЕ людини, та антитіла до нього виявлені в домашніх і диких свиней (кабанів), оленів, дрібних гризунів, псів, котів, корів. Основним резервуаром інфекції вважаються домашні свині. Встановлено, що поширення ГЕ у РФ значно більше, ніж вважалося відносно нещодавно. Це свідчить про необхідність включення методів лабораторної діагностики ГЕ в алгоритм обстеження хворих на вірусні гепатити у неендемичному регіоні. Знання особливостей клінічних проявів ГЕ необхідне для правильної стратегії надання медичної допомоги хворим на вірусні гепатити.

**Ключові слова:** клініко-епідеміологічні особливості гепатиту Е, захворюваність на гепатит Е у неендемичному регіоні.

## CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL DESCRIPTION OF HEPATITIS E IN BELGOROD REGION – ENCLAVE OF THE INFECTION

O.Yu. Malinnikova<sup>2</sup>, A.D. Polyakov<sup>3</sup>, K.K. Kyuregyan<sup>1</sup>, O.Ye. Isayeva<sup>1</sup>, M.I. Mihailov<sup>1</sup>

Clinical and epidemiological peculiarities of hepatitis E in non-endemic region of Russia are described in the article. In the early 1990<sup>th</sup> investigations, conducted at the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, named after M.P. Chumakov, Russian Academy of Medical Sciences, enabled to suggest that hepatitis E is zoonosis. Viral particles, similar to human viral hepatitis E and antibodies against it were revealed in domestic and wild pigs, deer, tiny rodents, dogs, cats and cows. Domestic pigs are considered to be the main reservoir of infection. It has been established that spread of hepatitis E in the Russian Federation is considerably more common than it was suggested recently. It confirms the necessity of including methods of laboratory diagnostics of hepatitis E into examination algorithm of patients with viral hepatitis in non-endemic region. Information about peculiarities of clinical manifestations of hepatitis E is necessary for adequate strategy of providing medical aid to patients with viral hepatitis.

**Key words:** clinical and epidemiological peculiarities of hepatitis E, hepatitis E morbidity in non-endemic region.

**Введение.** В начале 1980-х был выделен этиологически самостоятельный вирус гепатита E. В 1981 г. М.С. Балаян, на опыте самозаражения, показал и описал вирус, ответственный за развитие инфекционного заболевания – гепатита E (ГЕ) [1]. Вирус гепатита E (ВГЕ) является единственным членом семейства *Hepeviridae* (род *Hepevirus*). Он представляет собой безоболочечный вирус диаметром 27–34 нм, икосаэдрической симметрии. Геном ВГЕ не сегментирован, состоит из одноцепочечной РНК положительной полярности протяженностью около 7500 нуклеотидных оснований. [2] Сравнительное исследование РНК ВГЕ изолятов вируса из различных регионов мира установило существование как минимум четырех генотипов и более 20 подтипов виру-

са. Предполагают, что генотипы 1 и 2 имеют антропонозное происхождение и циркулируют только в человеческой популяции, тогда как генотипы 3 и 4 - зоонозное и могут вызывать заболевание как у людей, так и животных. Все четыре генотипа принадлежат единственному серотипу. Установлено существование квазивидов и рекомбинантных форм РНК ВГЕ.

Наиболее часто ГЕ регистрируется в Центральной Азии, странах Африки и Латинской Америки, т.е. в регионах с жарким климатом [3]. Для этих территорий характерно возникновение вспышек инфекции с вовлечением большого количества (до нескольких тысяч) заболевших. Это, как правило, связано с 1 или 2 генотипами ВГЕ и преимущественно в результате загрязнения этим агентом питьевой во-

ды и продуктов питания. Подтверждением активного эпидемического процесса ГЕ является высокая частота обнаружения антител к ВГЕ (до 44 %) [4]. Кроме того, в этих регионах регистрируется спорадическая заболеваемость. Обычно, ГЕ самопроизвольно завершается выздоровлением. При заражении женщин в третьем триместре беременности, у части из них (более 21%), заболевание может завершиться смертью матери и плода. Высокая смертность в этой группе населения, во время вспышки служит эпидемиологическим показателем этиологической роли ВГЕ в ее возникновении.

В отличие от регионов с жарким климатом, в странах с умеренным и холодным климатом вспышечная заболеваемость ГЕ не регистрируется, а частота обнаружения антител значительно ниже – 0,4% - 5,2% [4]. В то же время в Японии ретроспективно за последние 20 лет не было выявлено снижения уровня антител к ВГЕ иммуноглобулинов класса G (анти-ВГЕ IgG) среди представителей различных возрастных групп [5]. Этот факт свидетельствует о возможности вируса активно реализоваться через другие пути передачи и, возможно, водный путь не является распространенным в развитых странах с высоким уровнем санитарии.

В последние годы среди населения, проживающего в Европе, Северной Америки, Японии увеличилось количество зарегистрированных случаев ГЕ, не связанных с выездом в эндемичные регионы. Такие случаи заболевания получили специальное обозначение - автохтонный (гр.

autochthōn – местный, коренной) ГЕ. Представлены клинические описания автохтонного ГЕ в Германии [6], Дании [7], Франции [8], Нидерландах [9], Японии [10]. В подавляющем большинстве работ дано описание ГЕ легкой и среднетяжелой формы, заканчивающейся выздоровлением пациентов. Но в некоторых случаях ГЕ может иметь фульминантное течение с летальным исходом [11, 12]. Исходя из этого, клинко-эпидемиологическое описание таких случаев с анализом причин и факторов, влияющих на характер течения инфекции, вызывает значительный интерес.

Первоначально, территорию земного шара условно разделили на две группы: эндемичные и неэндемичные. В основу этого деления была положена регистрируемая заболеваемость острым гепатитом Е. Сегодня, наличие результатов обнаружения анти-ВГЕ, а также случаи регистрации автохтонного гепатита Е, позволяет предложить новое деление территории земного шара по эндемичности ГЕ [13]. (Рис. 1).

Ранее многие страны (например, Россия) рассматривались как страны неэндемичного региона по гепатиту Е. В то же время в некоторых странах (в том числе и Украине) нет оценки эндемичности, что на наш взгляд связано с отсутствием фактических данных по изучению этой инфекции. Исходя из этого, представляется важным выявление скрытых случаев гепатита Е среди населения.

Разработка и внедрение современных диагностических методов выявления маркеров ВГЕ (антител классов IgM

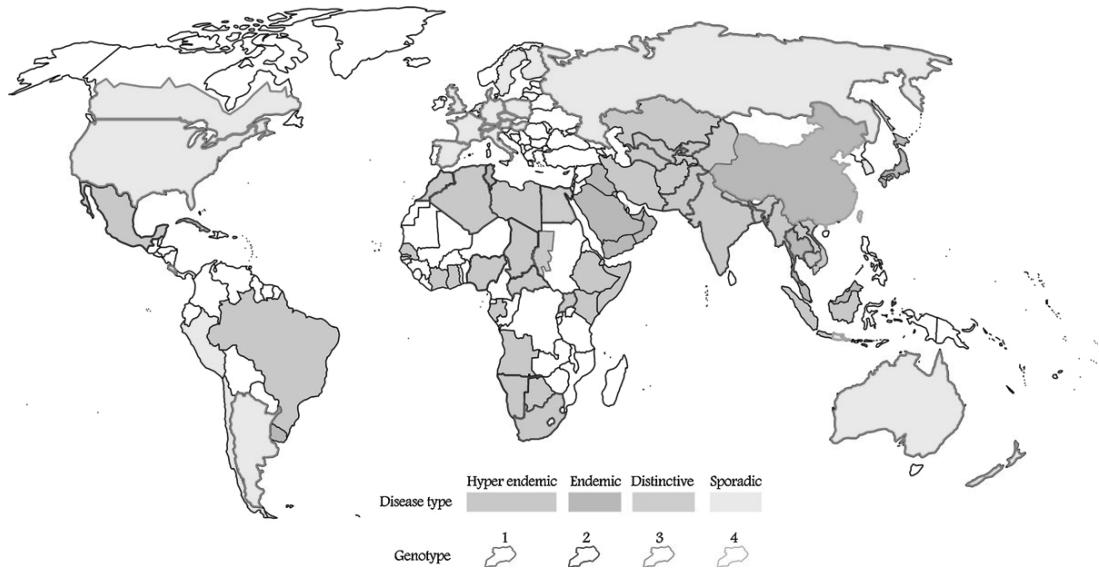


Рисунок 1. Эндемичность гепатита Е на карте мира [13]

и IgG; РНК ВГЕ), позволили впервые в России описать анклав автохтонного ГЕ, т.е. района с высокой заболеваемостью ГЕ на неэндемичной территории [14].

**Описание анклава по ГЕ**

В Белгородской области, которая граничит на юге и западе с Луганской, Харьковской и Сумской областями Украины (протяжённость её границ

с Украиной составляет около 540 км), в 2011-2012 гг. был зарегистрирован рост заболеваемости ГЕ (рис.2). Причем заболеваемость ГЕ превышала заболеваемость гепатитом А (ГА): число заболевших в 2011 году составило 88 человек (5,8 на 100 тыс. населения), а ГА – 32 человека (2,15 на 100 тыс. населения). (Рис.2).

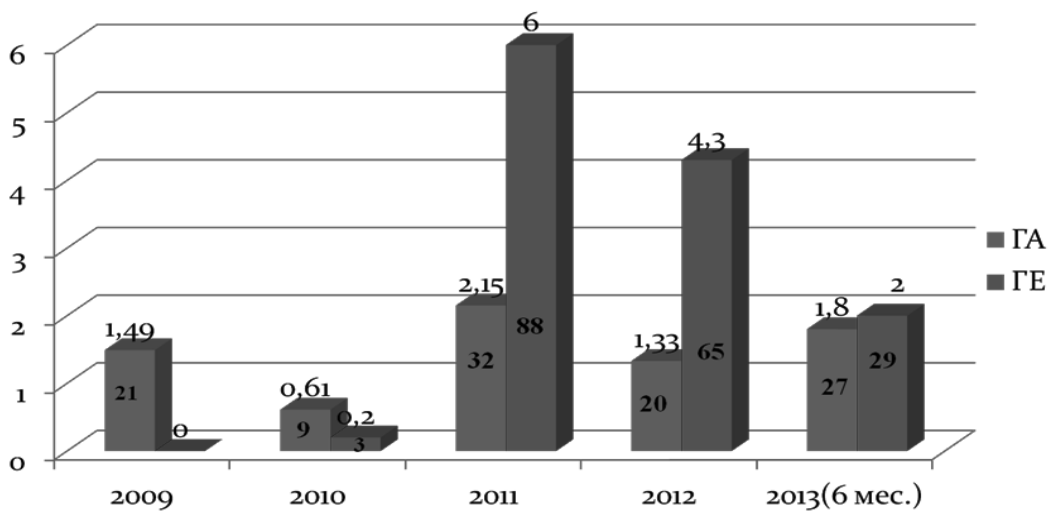


Рисунок 2. Динамика заболеваемости ГЕ и ГА в 2009-2013 гг.

Уровень выявления анти-ВГЕ в Белгородской области превосходил показатели других регионов России. Частота выявления анти-ВГЕ по районам колебалась от 4,6% до 28,7% и в среднем по области составляла 14,1%.

#### **Клинические наблюдения в анклав**

В процессе ретроспективного анализа острого ГЕ, изучены истории болезни 123 пациентов со спорадическим автохтонным гепатитом Е, госпитализированных в инфекционную больницу имени Е.Н. Павловского, отделение вирусных гепатитов (заведующая отделением Коптюг В.Г.), города Белгород за период 2011-2012 гг. Диагноз – «острый ГЕ» ставился на основании не только общепринятых критериев с учетом данных: объективного осмотра, биохимических исследований (уровень билирубина, активность АЛТ, АсАТ); но и с этиологической расшифровкой (определение антител к ВГЕ классов IgM и IgG, РНК ВГЕ с исключением этиологической роли других гепатотропных вирусов – инфицирования вирусами гепатитов А, В, С, Е, Эпштейн-Барр и цитомегаловируса[15]) РНК ВГЕ определяли ПЦР с вырожденными праймерами к консервативному участку открытой рамки считывая 2 (ОРС2) ВГЕ. Генотипирование ВГЕ проводили по общепринятым методикам по результатам секвенирования.

Все пациенты, у кого была обнаружена РНК ВГЕ, были инфицированы вирусом 3-го генотипа. Среди больных преобладали мужчины (63,4%) старшего возраста, со средним пока-

зателем –  $54,4 \pm 12,4$  года. Распределение числа заболевших гепатитом Е по возрасту соответствовало максимальным показателям (45 человек и 25 человек) в группах 50-59 лет - 36,6 % и 60-69 лет - 20,3%. Среди лиц старше 70 лет случаи острого гепатита Е отмечено в 16 случаях (13,0%).

Длительность преджелтушного периода колебалась от 1 до 26 дней и составила в среднем  $5,58 \pm 5,3$  дней. В продромальном периоде у больных ГЕ появлялись жалобы на боли в животе, суставах и мышцах, диарею, высыпания на коже. Мы установили, что подъем температуры наблюдался у трети пациентов с гепатитом Е. После развития желтухи, в среднем на 4-5 день от начала заболевания, у больных не наступало улучшения состояния, как это часто бывает у больных с гепатитом А.

Клинически автохтонный гепатит Е характеризовался средне-тяжелым течением с наличием астенического и диспептического синдромов, желтухи кожных покровов и склер, темной мочи и осветленным стулом. Безжелтушная и инаппарантная форма инфекции отмечена у 16,2 % пациентов. Характеристика симптомов и синдромов представлена в табл. 1.

У больных острым гепатитом Е регистрировали повышение концентрации билирубина, активности сывороточных трансаминаз. Билирубин в среднем повышался до 10 норм, АЛТ – до 40 норм. При легких и средне-тяжелых формах гепатита Е биохимические показатели быстро нормализовались. У 34,2% пациентов ге-

**Характеристика симптомов у больных автохтонным гепатитом Е  
в Белгородской области (n=123).**

Синдромы и симптомы гепатита Е	Количество больных с указанными синдромами и симптомами	Частота выявления синдромов и симптомов (%)
Гипертермия	44	29,9
Гриппоподобный	74	50,3
Астенический	140	95,2
Диспепсический	96	65,3
Сниженный аппетит	92	62,6
Тошнота, рвота	69	46,9
Зуд кожи	58	39,5
Гепатомегалия	100	81,3

патит Е характеризовался развитием холестатического варианта. Тяжелое течение заболевания зарегистрировано только в старших группах (от 40 лет), из них треть пришлось на больных старше 70 лет. Геморрагическая телеангиэктазия с геморрагическим синдромом встречалась у 10 (8,13%) больных с тяжелой формой ГЕ. Зарегистрированы фульминантные формы течения автохтонного гепатита Е у двух пациентов, один из них с летальным исходом.

По нашему мнению для дальнейших исследований ГЕ, практическое здравоохранение должно быть вооружено понятием «случай ГЕ». Нами предложена следующая формулировка:

**Подтвержденный случай острого ГЕ**

Обнаружение РНК ВГЕ в фекалиях и/или сыворотке крови, наличие анти-ВГЕ классов IgM и/или IgG в сочетании с клиническими и биохимическими проявлениями острой инфекции.

**Вероятный случай острого ГЕ**

Отсутствие или наличие РНК ВГЕ в фекалиях и/или сыворотке крови, наличие или отсутствие анти-ВГЕ классов IgM, наличие IgG с увеличением титра антител в 4 и более раз в парных сыворотках крови (с интервалом в 4-6 недель), при этом клинические проявления могут быть стертыми или отсутствовать.

**Случай хронической ВГЕ-инфекции**

До недавнего времени одной из аксиом в понимании патогенеза ГЕ служило утверждение об отсутствии случаев хронического ГЕ и длительной персистенции ВГЕ. Однако, данные, полученные при изучении больных с иммунодефицитными состояниями, в том числе и трансплантацией печени, опровергают эти представления [17-19].

По данным Kamar N. с соавт. [17] у 8 из 14 пациентов, перенесших трансплантацию печени, выявляли признаки хронического гепатита, о чем свидетельствовало стойкое повышение

уровня активности сывороточных аминотрансфераз и длительная (более 30 месяцев) персистенция РНК ВГЕ в сыворотке крови.

Несомненный интерес также представляет наблюдение P. LeCoutrec и соавт. [20], демонстрирующее реактивацию хронического ГЕ у больного острым лимфобластным лейкозом после аллогенной трансплантации стволовых клеток.

На основании выше изложенного, 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, можно расценивать как хроническую ВГЕ-инфекцию.

#### **Эпидемиологический анализ случаев ГЕ в анклав**

Важным критерием постановки диагноза ГЕ служат эпидемиологические данные в условиях развившейся или развивающейся локальной вспышки, или предшествующего посещения пациентом эндемичных по ГЕ регионов мира. Отсутствие установленного источника ВГЕ не является критерием исключения диагноза ГЕ. Мы уже не раз говорили о ГЕ в неэндемичных регионах, где ГЕ может протекать со своими особенностями.

Эпидемиологическая характеристика случаев острого ГЕ в Белгородской области позволила установить осенне-зимнюю сезонность, наиболее часто болели городские жители, отмечалось преобладание мужчин среди заболевших, в возрасте 50-69 лет.

Проводя эпидемиологический анализ, нами рассмотрены возможные источники и пути заражения вирусом гепатита Е населения Белгородской области.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствует официальная регистрация заболеваемости ГЕ [16]. Представленные случаи острого ГЕ расцениваются нами как автохтонные, что подтверждается следующими фактами:

- большинство пациентов до заболевания (более года) не выезжали за пределы области и не имели контактов с больными из других регионов;
- все обнаруженные ВГЕ относятся к 3 генотипу, обычно выявляемому на неэндемичных по ГЕ территориях.

Следует отметить, что информация о возможных источниках и путях передачи ВГЕ в индустриальных странах ограничена. Исследования затрудняются тем, что многие случаи этой инфекции имеют малосимптомное течение и продолжительный варибельный инкубационный период. В работе Н.С. Lewis с соавторами [24] проведен анализ более 106 исследований европейских ученых, изучавших пути и факторы риска передачи ВГЕ у больных автохтонным ГЕ.

Исходя из выводов данного обзора, мы считаем целесообразным сопоставить результаты описания случаев заболевания у пациентов Белгородской области с наиболее характерными путями передачи и факторами риска развития ГЕ, регистрируемого в европейских странах.

**Возможность зоонозной трансмиссии через прямой контакт с животными и передачей ВГЕ с пищей**

В начале 90-х годов XX в. результаты исследований, проведенных в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, позволили предположить, что ГЕ - зооноз. Вирусные частицы, подобные ВГЕ человека и/или антитела к нему обнаружены у домашних и диких (кабанов) свиней, оленей, мелких грызунов, собак, кошек, коров [25]. В качестве основного, предполагаемого резервуара инфекции рассматривают домашних свиней [26]. Общеизвестен факт более высокой частоты выявления анти-ВГЕ у сотрудников свиноводческих ферм, имеющих тесный контакт с поросятами. Так, на

территории Нижегородской области, при исследовании сывороток крови, собранных от работников, профессиональная деятельность которых связана с животными, в 6,2 раза выше выявлялись антитела к ВГЕ IgG, чем среди остального населения Нижегородской области [27].

Возможность преодоления межвидового барьера доказана при изучении случаев ГЕ у людей, употребляющих в пищу сырую печень и плохо прожаренное мясо поросят и оленей. Исследования, проведенные в Италии [28] и Испании [29-31], обнаружили РНК ВГЕ в различных биологических субстратах свиней (фекалии, сыворотка крови и печень) в возрасте забоя. До 6,5% образцов свиной печени, поступивших в продажу в один из

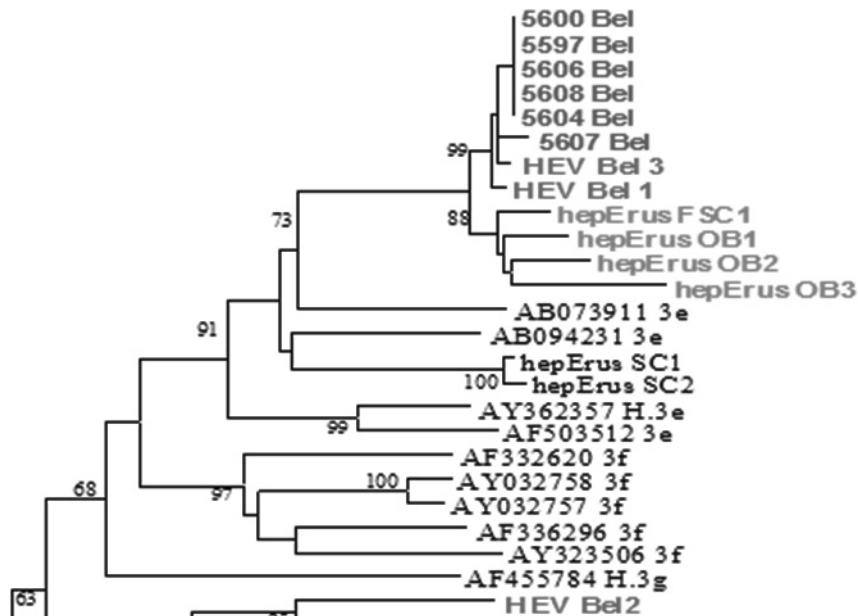


Рисунок 3. Фрагмент филогенетического взаимоотношения изученных изолятов ВГЕ в области ОРС2. Номера GenBank указаны для вариантов ВГЕ, взятых из базы данных GeneBank. Изоляты, выделенные от свиней, обозначены синим цветом (Bel – Белгородская область), изоляты, выделенные от пациентов в Белгородской области, обозначены красным цветом.



магазинов Голландии, содержали ВГЕ. Анализ нуклеотидных последовательностей РНК ВГЕ установил его принадлежность к 3 генотипу и высокий уровень гомологии между последовательностями РНК ВГЕ, изолированными от свиней и людей (93%) [32].

Результаты, близкого по поставленной цели исследования, проведенные на о. Тайвань, установили высокую степень гомологии (97,3%) между РНК ВГЕ человека и свиньи [33].

Анализируя возможность инфицирования больных ВГЕ от животных, было проведено исследование свиней и поросят на 3 фермах Белгородской области. РНК ВГЕ были выявлены на всех фермах. Частота их обнаружения колебалась от 5 до 49%. Принципиально важными результатами по определению путей передачи ВГЕ, были получены при секвенировании РНК ВГЕ, выявленных у больных ГЕ и поросят из Белгородской области. Сравнительный анализ нуклеотидной последовательности участка ORF2 (300 нт) ВГЕ, выделенных от пациентов, с последовательностями, депонированными в международной базе данных, показал наибольшее сходство данных изолятов с вариантами ВГЕ генотипа 3б.

Варианты ВГЕ, полученные в Белгородской области от свиней (на рис. 3), имеют высокую степень гомологии с изолятами, выделенными от пациентов с ГЕ из этого региона – более 95%, а гомология последовательностей между РНК отдельных животных – 95-100%. Однако, необходимо отметить, что все охарактеризованные в настоящее время изоляты сви-

ного ВГЕ из Белгородской области, получены из трех свиноферм и не могут отражать полный спектр циркулирующих в области вариантов ВГЕ.

Таким образом, можно предположить, что заражение могло произойти при непосредственном участии в эпидемической цепи поросят. Однако, даже в случае обнаружения высокой степени гомологии между последовательностями РНК ВГЕ, выделенными от больных и у поросят, необходимо ответить на вопрос: произошло ли заражение через употребление в пищу плохо термически обработанного мяса или же вирус попал в воду от больного животного и контаминированная вода явилась причиной роста заболеваемости в Белгородской области?

#### **Возможность водного пути передачи ВГЕ**

Аналогично с ГА, передача ВГЕ контаминированной водой традиционно рассматривается как важный путь при возникновении крупных вспышек. Обнаружение РНК ВГЕ в воде (сточные воды, речная и колодезная вода) в регионах, неэндемичных по этой инфекции, определяет потенциальную опасность контаминированной воды [9,24]. Установлено, что употребление необработанной воды являлось фактором риска (OR - 5,6; p=0,01) серопозитивности по анти-ВГЕ IgG [34]. Значимость водного фактора в распространении ГЕ на неэндемичных территориях в каждом конкретном эпидемиологическом расследовании требует доказательства на молекулярно-биологическом уровне - анализ РНК ВГЕ.

При изучении возможности реализации водного пути инфицирования у пациентов установлен факт употребления некипяченой воды из открытых источников («святые» родники), находящиеся в черте города. На наличие РНК ВГЕ вода из источников не исследовалась.

Поиск других путей передачи ВГЕ (парентеральный, заражение при приеме наркотиков, при контакте с больным человеком) также не позволил нам определить источники инфекции и путь передачи ВГЕ.

#### **Факторы риска развития тяжелых форм гепатита E**

Традиционно к таким факторам относят: пожилой возраст, мужской пол и наличие выраженного иммунодефицита. Высказано предположение, что преобладание мужчин среди заболевших ГЕ, наиболее вероятно, связано с наличием выраженных клинических проявлений у них, нежели с более высоким риском инфицирования [24]. Кроме этого, более частая регистрация ГЕ у пожилых людей, возможно, определяется особенностями течения инфекции в этой возрастной группе. Нельзя также исключить влияние сопутствующих заболеваний, а именно: ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, артрита, хронических заболеваний печени (ХЗП), а также злоупотребление алкоголем.

Все выше перечисленные факторы риска развития тяжелых форм ГЕ были отмечены и у наблюдаемых нами больных с фульминантным течением ГЕ.

Все, описанные больные, имели сопутствующие заболевания - ХОБЛ, ожирение, сахарный диабет, болезни сердца, хронические заболевания билиарной системы. Все злоупотребляли алкоголем.

Полученные результаты изучения тяжелых случаев ГЕ, совпадают с уже накопленными данными европейских ученых.

#### **Заключение**

Традиционно территорию Российской Федерации причисляют к районам мира неэндемичным по ГЕ. Клинически-выраженные случаи ГЕ, чаще всего, регистрируются у лиц, прибывших из южных регионов мира [35]. Это было связано, прежде всего, с тем фактом, что, располагая информацией об эндемичности по ГЕ этих регионов, сыворотки таких пациентов исследовались на антитела к ВГЕ. Изучение частоты обнаружения анти-ВГЕ среди населения России установило относительно высокий процент серопозитивных лиц, что свидетельствует об интенсивной циркуляции ВГЕ. Обобщенный анализ регистрируемых случаев ГЕ в европейских странах продемонстрировал значимость этой инфекции для неэндемичных регионов мира.

Высокий уровень заболеваемости хроническими гепатитами В и С в России должен определять и новый взгляд на ГЕ. Очевидно, что сопутствующая патология печени ассоциируется с риском развития выраженных клинических проявлений заболевания, в том числе и фульминантных форм ГЕ [24]. ГЕ у таких пациентов

протекает более тяжело, имеет длительное течение [36]. Все это позволило сделать вывод, что суперинфекция ВГЕ у пациентов с ХЗП вызывает тяжелую декомпенсацию, которая часто осложняется печеночной энцефалопатией и почечной недостаточностью.

Характерная особенность фульминантного варианта ГЕ - более частое развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), характеризующегося нарушением синтеза факторов свертывания и, как следствие, возникновение желудочно-кишечных, легочных, носовых кровотечений, иногда достаточно массивных. Гепатоцеребральная недо-

статочность манифестирует быстрым нарастанием интоксикации, появлением признаков прекомы, развитием комы [36].

Вероятно, распространение ГЕ в нашей стране значительно выше, чем мы представляли ранее. Этот факт делает необходимым обязательное включение методов лабораторной диагностики ГЕ в алгоритм обследования больных вирусными гепатитами, в том числе неясной этиологии. Понимание особенностей клинических проявлений ГЕ необходимо для выбора правильной стратегии оказания медицинской помощи подобным пациентам.

## Литература

1. Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route // *Intervirology*. – 1983. – Vol. 20. – P. 23-31.
2. Huang F.F., Sun Z.F., Emerson S.U. et al. Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV // *J. Gen. Virol.* – 2004. – Vol. 85. – P. 1609-1618.
3. Labrique A.B., Thomas D.L., Stoszek S.K., Nelson K.E. Hepatitis E: an emerging infectious disease // *Epidemiol. Rev.* – 1999. – Vol. 21. – P. 162-179.
4. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2007. – 349 с.
5. Tanaka E, Matsumoto A, Takeda N, Li TC, Umemura T, Yoshizawa K, Miyakawa Y, Miyamura T, Kiyosawa K. Age-specific antibody to hepatitis E virus has remained constant during the past 20 years in Japan. *J Viral Hepat.* 2005 Jul;12(4):439-42.)
6. Brost S., Wenzel J.J., Ganten T.M. et al. Sporadic cases of acute autochthonous hepatitis E virus infection in Southwest Germany // *J. Clin. Virol.* – 2010. – Vol. 47. – P. 89-92.
7. Lindberg J., Böttiger B., Norder H., Christensen P.B. Hepatitis E transmission in Denmark // *Ugeskr. Laeger.* // 2009. – Vol. 171. – P. 2199-2200.
8. Péron J.M., Bureau C., Poirson H. et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy // *Viral Hepat.* – 2007. – Vol. 14. P. 298-303.
9. Borgen K., Herremans T., Duizer E. et al. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004 – 2006 // *BMC Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 8. – P. 61.
10. Okamoto H., Takahashi M., Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan // *Intern. Med.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1065-1071.

11. Péron J.M., Bureau C., Poirson H. et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy // *J. Viral. Hepat.* – 2007. – Vol. 14. – P. 298-303.
12. Fujiyama Y., Yamagishi Y., Kikuchi M. et al. A case of fulminant hepatitis E treated with artificial liver support // *Nippon ShokakibyogakkaiZasshi* – 2007. – Vol. 104. – P. 219-225.
13. Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res.* 2011 Oct;161(1):3-14
14. Малинникова Е.Ю. Характеристика клинического течения автохтонного гепатита Е в Центральном регионе России. / Е.Ю. Малинникова, В.Г. Коптюг, М.И. Михайлов // *Журнал инфектологии.* – 2013. – № 3. – С. 56-60.
15. Fogeda M., de Ory F., Avellón A., Echevarría J.M. Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E // *J. Clin. Virol.* – 2009. – Vol. 45. – P. 259-261.
16. Михайлов М.И., Замятина Н.А., Полещук В.Ф. Вирусный гепатит Е. Проблемы изучения // *Вопр. вирусол.* – 2005. – № 3. – С. 20-22.
17. Kamar N., Selves J., Mansuy J.M. et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 811-817.
18. Kamar N., Mansuy J.M., Cointault O et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients // *Am. J. Transplant.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1744-1748.
19. Tamura A., Shimizu Y.K., Tanaka T. et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma // *Hepatol. Res.* – 2007. – Vol. 37. – P. 113-120.
20. Le Coutre P., Meisel H., Hofmann J. et al. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation // *Gut* – 2009. – Vol. 58. – P. 699-702.
21. Lu L., Drobeniuc J., Kobylnikov N. et al. Complete sequence of a Kyrgyzstan swine hepatitis E virus (HEV) isolated from a piglet thought to be experimentally infected with human HEV // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 74. – P. 556-562.
22. RafievKh.K. Viral hepatitis E: its epidemiological characteristics in the Republic of Tajikistan // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 1999. – Vol. 4. – P. 26-29.
23. Albetkova A., Drobeniuc J., Yashina T. et al. Characterization of hepatitis E virus from outbreak and sporadic cases in Turkmenistan // *J. Med. Virol.* – 2007. – Vol. 79. – P. 1696-1702.
24. Lewis H.C., Wichmann O., Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review // *Epidemiol. Infect.* – 2010. – Vol. 138. – P. 145-166.
25. Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И. Гепатит Е (история изучения) // *В мире вирусных гепатитов.* – 2013. – №2. – С.6-12
26. Purcell R., Emerson S. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease // *J. Hepatol.* – Vol. 48. – P. 494-503.
27. Быстрова Т.Н., Шлыкова А.В., Чиковитова Н.М. Изучение распространенности ВГЕ - инфекции среди населения Нижегородской области // *Мат. тез. VIII конф. «Вирусные гепатиты» в журн. «Мир вирусных гепатитов»* - 2008. - № 1. - С. 16.
28. Di Bartolo I., Martelli F., Inglese N. et al. Widespread diffusion of genotype 3 hepatitis E virus among farming swine in Northern Italy // *Vet. Microbiol.* – 2008. – Vol. 132. – P. 47-55.
29. De Deus N., Casas M., Peralta B. et al. Hepatitis E virus infection dynamics and organic distribution in naturally infected pigs in a farrow-to-finish farm // *Vet. Microbiol.* – 2008. – Vol. 132. – P. 19-28.
30. Fernandez-Barredo S., Galiana C., García A. et al. Detection of hepatitis E virus shedding in feces of pigs at different stages of production using reverse transcription-polymerase chain reaction // *J. Vet. Diag. Invest.* – 2006. – Vol. 18. – P. 462-465.
31. Fernández-Barredo S., Galiana C., García A. et al. Prevalence and genetic characterization of hepatitis E virus in paired samples of feces and serum from naturally infected pigs // *Can. J. Vet. Res.* – 2007. – Vol. 71. – P. 236-240.

32. Bouwknecht M., Lodder-Verschoor F., Van der Poel W.H. et al. Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands // *J. Food Prot.* – 2007. – Vol. 70. – P. 2889-2895.
33. Hsieh S.Y., Meng X.J., Wu Y.H. et al. Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 3828-3834.
34. Galiana C., Fernández-Barredo S., García A. et al. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Vol. 78. – P. 1012-1015.
35. Ел-Морси Ибрагим И., Попова О.Е., Бурков А.Н. и др. Случаи гепатита Е, зарегистрированные в г. Москве в 2002-2003 году / Тр. конф. «Современные средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуальных инфекций», СПб. – 2004. – С. 39-40.
36. Kumar A., Aggarwal R., Naik S.R. et al. Hepatitis E virus is responsible for decompensation of chronic liver disease in an endemic region // *Ind. J. Gastroenterol.* em pp