

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ E

Н.И. Кузнецов¹, Е.С. Романова¹, Г.Ю. Старцева¹, Н.В. Златева²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург;

² СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 60» Пушкинского района, Санкт-Петербург

© Коллектив авторов, 2019

В лекции излагаются современные представления об этиологии вирусного гепатита E с учетом его видовой принадлежности, физико-химических свойств. Освещаются вопросы эпидемиологии: дается характеристика зон распространения вируса, путей передачи в зависимости от генотипа вируса. Вопросы патогенеза заболевания представлены с учетом новых данных о генотипах вируса. Описываются острая и хроническая формы течения заболевания и внепеченочные проявления данной инфекции. Дается их клиническая картина, методы лабораторной диагностики, современные принципы терапии и профилактики.

Ключевые слова: гепатит E; эпидемиология; этиология; клиника; лечение.

VIRAL HEPATITIS E

N.I. Kuznetsov¹, E.S. Romanova¹, G.Yu. Startseva¹, N.V. Zlateva²

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Polyclinic No. 60 of Pushkin district, Saint Petersburg, Russia

The lecture sets out modern ideas about the etiology of viral hepatitis E, considering its species, physical and chemical properties. The questions of epidemiology are covered, namely, a characteristic of the zones of the spread of the virus, transmission routes, depending on the genotype of the virus, is given. Issues of the pathogenesis of the disease are also given taking into account new data on the virus genotypes. The acute and chronic forms of the course of the disease and extrahepatic manifestations of this infection are described. Their clinical picture, laboratory diagnostic methods, modern principles of therapy and prevention are given.

Keywords: hepatitis E; epidemiology; etiology; clinic; treatment.

Введение

Гепатит E (ГЕ) был впервые обнаружен на индийском субконтиненте в 1950-х гг. Первоначально он был диагностирован как вирусный гепатит А. В 1981 г. опыт по самозаражению академика М.С. Балаяна позволил открыть вирус гепатита E. По мере расширения исследований, посвященных вирусной инфекции, являющейся причиной развития гепатитов, в 1991 г. был выделен геном вируса ГЕ. В течение последнего десятилетия стали доступны методики иммуноферментного анализа (ИФА), направленные на выявление антител к этому вирусу, и полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса гепатита E (ВГЕ).

Этиология

Вирус ГЕ — РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Hepeviridae*, которое включает разнообразные вирусы, поражающие млекопи-

тающих, птиц и рыб. Штаммы ВГЕ, патогенные для людей, относятся к роду *Orthohepevirus*, включающему четыре вида (А, В, С, D). Вид ортогерпезвируса А содержится в изолятах человека, свиней, дикого кабана, кролика, оленя, мангуста и верблюда. Этот вид содержит генотип, заражающий только человека (генотипы ВГЕ-1 и ВГЕ-2); свиней и людей (генотипы ВГЕ-3 и ВГЕ-4), диких кабанов (генотипы ВГЕ-5 и ВГЕ-6) и верблюдов (генотипы ВГЕ-7 и ВГЕ-8). Генотипы 5, 6, 7 и 8 определяются преимущественно у животных, хотя в настоящее время описаны единичные случаи инфицирования людей генотипом 8. Вирус сферический по форме и не имеет наружной оболочки, диаметр частицы составляет 27–30 нм. Вирус относительно стабилен в кислых и слабощелочных средах, не поддается воздействию хлороформа и эфира. Вирус, выделяемый из печени свиней, сохраняет инфекционную способность при инкубации при 56 °С в течение 1 ч, однако кипячение или жарка в течение 5 мин полностью его инакти-

вируют. Вирус ГЕ восприимчив к дезинфекции хлором, поэтому во время эпидемии рекомендуется обеззараживание хлором систем водоснабжения.

Вирус ГЕ преимущественно является гепатотропным, но может поражать и другие ткани, включая нервные волокна, почечную и плацентарную ткани. Такая тропность вируса объясняет возможность развития некоторых внепеченочных проявлений инфекции.

Эпидемиология

Вирус ГЕ представляет собой основную причину развития энтерального гепатита во всем мире. На его долю приходится более 50 % случаев острого гепатита в эндемичных странах. Согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно регистрируется около 3,4 млн клинически выраженных случаев ГЕ, 70 тыс. случаев заканчиваются летальными исходами, причем из них 3 тыс. — это мертворожденные дети. Эти данные характерны только для генотипа 1 ВГЕ.

По частоте случаев инфицирования выделяют гиперэндемичные, эндемичные и зоны с особым течением ГЕ и спорадические зоны. Для гиперэндемичных зон характерно развитие эндемий и эпидемий. К этим зонам относятся страны Южной Азии (Индия, Бангладеш), Юго-Восточной Азии (Индонезия, Таиланд, Вьетнам) и Центральной Азии (Казахстан, Таджикистан и Узбекистан), а также страны Северной Африки (Алжир, Тунис), Восточной и Западной Африки, и некоторые страны Северной Америки (Мексика). В этих странах заболевание обычно вызывается генотипами 1 и 2 вируса.

Гепатит Е эндемичен для многих стран Ближнего Востока (Турция, Саудовская Аравия, Объединенные Арабские Эмираты), некоторых регионов Юго-Восточной Азии (Сингапур) и Южной Америки (Бразилия, Аргентина, Эквадор и Уругвай). В этих странах ВГЕ является причиной более 25 % всех случаев острого спорадического и фульминантного гепатитов. Однако эпидемий, вызванных ВГЕ, в этих странах не происходит.

Особое место среди стран, в которых отмечается высокая заболеваемость ГЕ, занимает Египет. Эпидемиология ГЕ здесь отличается от других регионов мира. Заболевание возникает в молодом возрасте и по распространенности антител к ВГЕ, указывающих на перенесенное заболевание в этой возрастной категории, напоминает гепатит А. У беременных женщин из числа коренного населения Египта ГЕ протекает либо бессимптомно, либо в легкой форме. Гепатит Е в Египте вызывается генотипом 1, имеющим антигенную структуру, отличающуюся от других подтипов этого генотипа.

Он выделяется и в других азиатских популяциях.

Спорадические зоны представлены странами, в которых ГЕ регистрируется среди местного населения, исключая завозные случаи, а заболеваемость не носит эпидемический характер, то есть регистрируются спорадические случаи или вспышки. Такие случаи заболевания носят название аутохтонный гепатит. Аутохтонный гепатит Е наблюдается в развитых странах и вызывается генотипами 3 и 4, которые циркулируют в европейских странах, включая Российскую Федерацию.

Подъемы заболеваемости в эндемичных регионах регистрируются каждые 7–8 лет. Вне эпидемических периодов в течение года регистрируются спорадические случаи заболевания ГЕ, которые чаще выявляются среди подростков и молодых людей.

В Российской Федерации ГЕ официально регистрируется с 2013 г., количество случаев колеблется от 100 до 150 в год. На территории России отмечается неравномерная циркуляция ВГЕ, что подтверждается различной частотой обнаружения антител к этому вирусу у пациентов в зависимости от региона. Так, в Республике Тыва она составляет около 2,1 %, а в Белгородской области до 12,5 %. Следует отметить, что все случаи заболевания были выявлены среди местного населения. Таким образом, на территории Российской Федерации обнаруживаются регионы с повышенным уровнем распространения гепатита Е, что подтверждается высокими показателями заболеваемости.

В ходе исследований было установлено нарастание частоты обнаружения антител к ВГЕ с увеличением возраста.

Хотя в европейских странах ежегодно регистрируется от 50 до 100 случаев ГЕ, исследование распространенности антител к вирусу показывает, что большинство случаев ГЕ не распознается, поскольку протекает бессимптомно или неправильно диагностируется, в частности, чаще всего как лекарственное повреждение печени. Так, например, во Франции антитела IgG ВГЕ выявляются у 52 % доноров, а у фермеров Швеции, занимающихся разведением свиней, частота выявления составляет от 13 до 51,1 %.

Основной механизм передачи ВГЕ — фекально-оральный, хотя возможен и гемоконтактный (при переливании крови и/или ее продуктов). Реализация фекально-орального механизма передачи осуществляется за счет пищевого и водного путей, парентерального пути — при переливании инфицированной крови. Для ГЕ описан также вертикальный путь передачи, причем вирус способен реплицироваться в плаценте, что приводит к фетальной и материнской смертно-

Гепатит E: глобальная эпидемиология и клинический профиль [5]

Характеристики инфекции ВГЕ	Развивающиеся страны		Развитые страны	
	ВГЕ-1	ВГЕ-2	ВГЕ-3	ВГЕ-4
Генотип				
Распространение	Азия, Африка, Латинская Америка	Мексика, Западная Африка	Всемирное	Китай, Восточная Азия, Центральная Европа
Эпидемиология	Эндемия, эпидемия		Аутохтонная, спорадическая	
Клинические формы	Соотношение манифестных и бессимптомных форм — 1 : 2		67–98 % — бессимптомные формы	
Сезонность	Есть		Нет	
Источник	Человек		Животные (свинья, кабан, олень)	
Путь передачи	Водный, от человека к человеку, вертикальный		Пищевой, профессиональный, водный	
Переливание крови	Возможно (?)		Да	
Возрастная категория	15–40 лет		Старше 50 лет	
Гендерные соотношения (М/Ж)	2 : 1		Более 3 : 1	
Клинический исход	Выздоровление в большинстве случаев		Выздоровление в большинстве случаев	
Факторы риска	Беременность, цирроз		Цирроз, ВИЧ-инфекция, соматическая патология	
Смертность при беременности	Высокая (25 %)		Неизвестно	
Внепеченочные проявления гепатита E	Есть		Есть	
Хронизация	Нет сообщений		Алкоголизм, ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия	
Распространенность	3,4 млн случаев в год, 70 тыс. смертей, 3 тыс. мертворождений		Неизвестно	

Примечание. ВГЕ — вирус гепатита E.

сти на фоне развития острой печеночной недостаточности.

Источник инфекции — человек, болеющий различными формами заболевания, и животные (свиньи, кабаны, кролики, крысы, куры и др.). Так, при исследовании фекалий свиней во Владимирской и Свердловской областях ВГЕ обнаруживался в 5,3 и 6,7 % случаев, в фекалиях кабанов в Московской и Свердловской областях в 29,2 и 20,8 % случаев соответственно.

Таким образом, GE является одной из глобальных проблем в области здравоохранения, оставаясь малоизученным заболеванием с различными эпидемиологическими предпосылками и клиническими проявлениями в развивающихся и промышленно развитых странах (см. таблицу).

Патогенез

Предполагается, что вирус GE попадает в кровоток через эпителиальные клетки кишечника и достигает печени. К поверхности гепатоцитов

вирус прикрепляется через гепаринсульфатные протеогликаны, связывается с рецептором и проникает внутрь гепатоцитов. Репликация вируса происходит в цитоплазме гепатоцитов. Геном ВГЕ имеет три открытые рамки считывания (ORF1, ORF2, ORF3), которые определяют механизмы образования РНК вируса. ORF1 содержит функциональные протеазы (хеликазы и РНК-зависимая РНК-полимераза), необходимые для репликации геномной РНК. ORF2 кодирует протеин, который участвует в сборке вируса и вызывает иммунный ответ для производства нейтрализующих антител. ORF3 оптимизирует репликацию вируса и отвечает за формирование вириона и выход его из гепатоцитов.

Вирус GE реплицируется в гепатоцитах, тонкой кишке, толстой кишке и лимфатических узлах, что подтверждается обнаружением РНК вируса в этих тканях.

Тяжелое повреждение печени при GE во время беременности может быть связано с одним из нескольких возможных факторов организа-

хозяина, таких как иммунные и гормональные изменения, возникающие во время беременности, а также генетические и экологические факторы. Беременность характеризуется высоким уровнем стероидных гормонов, которые могут способствовать репликации вируса. Кроме того, стероидные гормоны являются иммунодепрессантами и опосредуют апоптоз лимфоцитов. Беременные с ГЕ имеют более низкий уровень CD4 и более высокий уровень CD8. Кроме того, отмечается смещение соотношения Tх1 : Tх2 в сторону преобладания Tх2, что может привести к более тяжелому течению заболевания.

В патогенезе ВГЕ у беременных имеет значение репликация вируса в плаценте, вызывающая нарушения фетоплацентарного барьера и изменения иммунных механизмов ответа макроорганизма на внедрение вируса, а именно: развитие аутоиммунных реакций, ведущих на ранних сроках беременности к гибели плода, а в III триместре к некробиотическим изменениям печеночной ткани.

Было показано, что, по сравнению с генотипом 3, генотип 1 обладает более высокой скоростью репликации в плаценте и вызывает более значительные изменения ее ткани. Кроме этого, генотип 1 усиливает выработку провоспалительных цитокинов, которые отрицательно влияют на состояние плаценты. Тяжесть ГЕ у беременных имеет прямую корреляцию с вирусной нагрузкой.

Клинические проявления

Инкубационный период при остром течении ГЕ составляет от трех до восьми недель при средней продолжительности 40 дней. Клинические формы заболевания могут быть различными — от бессимптомной до тяжелой.

Клинически выраженные формы гепатита Е имеют такую же цикличность, как и у гепатита А: инкубационный период, преджелтушный период, период разгара и период реконвалесценции. Заболевание начинается постепенно. Продолжительность преджелтушного периода, составляет 5–6 дней. Первоначальные симптомы острого ГЕ обычно неспецифичны и включают гриппоподобную миалгию, артралгию, слабость, тошноту и рвоту. Некоторые пациенты испытывают лихорадку, анорексию, боль в правом подреберье. При появлении желтухи состояние пациентов не улучшается. Проявления интоксикации и болевой симптом сохраняются. В неосложненных случаях желтушный период длится 2–3 недели.

При развитии аутохтонного ГЕ тяжелые формы наблюдаются у лиц мужского пола старше 50 лет с отягощенным соматическим анамнезом и страдающих хроническим алко-

голизмом и хронической патологией печени. Суперинфекция ГЕ у пациентов с хроническими заболеваниями печени вызывает тяжелые случаи декомпенсации функции печени, которые часто осложняются печеночной энцефалопатией и почечной недостаточностью. Летальность в этой группе составляет от 0,1 до 3 %.

Тяжесть течения заболевания определяется различными факторами, такими как пол и возраст пациента, изменение преморбидного фона, беременность, генотип вируса. Тяжелое течение ГЕ, как правило, наблюдается при инфицировании генотипом 1 ВГЕ у мужчин старше 50 лет с отягощенным соматическим анамнезом. У местного населения молодого возраста в эндемичных регионах развивается в большинстве случаев легкое течение заболевания. При инфицировании лиц, не проживающих постоянно в данном регионе, клинические проявления ГЕ, вызванные генотипом 1, более выражены. Легкие и субклинические формы наблюдаются при инфицировании генотипом 3 у лиц молодого возраста без отягощенного анамнеза.

Группой риска по ГЕ являются беременные, инфицированные генотипом 1. У этой категории больных может развиваться острая печеночная недостаточность, при этом летальность достигает 25 %.

Иммунитет после перенесенного заболевания сохраняется более 14 лет.

Случаи хронической инфекции ГЕ регистрируются у людей на фоне иммуносупрессивного состояния. Специфических клинических симптомов при данной форме заболевания нет. Основной жалобой пациентов является нарастающая усталость. Помимо усталости пациенты могут предъявлять жалобы на боли в суставах, потерю массы тела, боли в животе, зуд, повышение температуры тела, тошноту. Желтуха наблюдается редко. У большинства пациентов с хроническим гепатитом Е имеет место неврологическая симптоматика по типу вялотекущих параличей и парезов.

Инфицирование ВГЕ не ограничивается только поражением печени. Оно может проявляться и внепеченочными симптомами. Внепеченочные проявления при ГЕ могут протекать в виде острого панкреатита, тромбоцитопении, апластической анемии, аутоиммунного тиреоидита, миозита, криоглобулинемии с кожной сыпью и гломерулонефритом. Кроме того, в 5 % случаев наблюдаются неврологические проявления, которые включают паралич Белла, энцефалит, церебральную невропатию, периферическую невропатию и синдром Гийена – Барре. Они могут выявляться и при остром ГЕ, но, чаще, при хронической инфекции. Патогенез внепеченочных проявлений ГЕ не совсем ясен и может быть связан как с репликацией вируса

в различных органах и тканях (почки, тонкий кишечник, желудок, селезенка, нервная система), так и с развитием аутоиммунных процессов.

Диагностика

Диагностика ГЕ основывается на *эпидемиологических данных*, включая указание на пребывание в регионах, эндемичных по ГЕ. Необходимо также учитывать характер питания (употребление необработанной термически свинины), особенности водоснабжения, профессиональный фактор (работа на свиноферме), охота на диких кабанов, оленей и др., а также переливание крови.

Характерные *клинические симптомы*, позволяющие заподозрить ГЕ, — постепенное начало заболевания, преобладание диспепсического и астеновегетативного синдромов, длительное сохранение лихорадки и отсутствие улучшения состояния после появления желтухи.

Этиологическая верификация диагноза осуществляется определением анти-HEV IgM и анти-HEV IgG. Анти-HEV IgM появляются на 1–2-й неделе от начала заболевания и могут циркулировать в крови пациента до 2 лет. Анти-HEV IgG начинают выявляться на 41-й день развития заболевания и сохраняются до 15 лет, определяя иммунитет. Возможна ПЦР-диагностика для выявления РНК вируса, которая позволяет определить наличие ВГЕ не только в случае острого вирусного гепатита, но и при хроническом течении заболевания.

Лечение

Лечебные мероприятия при остром ГЕ у иммунокомпетентных лиц в большинстве случаев ограничиваются назначением постельного режима в период разгара болезни, щадя-

щей диеты с увеличением количества углеводов и уменьшением количества жиров (стол № 5), щелочного питья и симптоматических средств.

В тяжелых случаях острого ГЕ и при хроническом течении заболевания рекомендуется использовать рибавирин в дозе 12 мг/кг в сутки. При хронической форме инфекции курс лечения составляет до 12 недель.

В настоящее время нет единого мнения относительно лечения ГЕ во время беременности, одним из вариантов является прерывание беременности или скорейшее родоразрешение, что, возможно, предотвратит материнскую смертность. Имеются единичные исследования о возможности назначения рибавирина беременным по жизненным показаниям.

Прогноз в большинстве случаев благоприятный, за исключением беременных женщин и лиц, относящихся к группам риска. Выписка и диспансерное наблюдение проводятся как при гепатите А.

Профилактика

С учетом результатов обследований доноров в странах Европы и выявления у них антител к ВГЕ существует риск гемоконтактной передачи вируса с кровью и/или продуктами крови лицам, у которых гепатит Е будет иметь тяжелое течение или приводить к хроническому гепатиту и циррозу печени. В связи с этим целесообразно проводить скрининг доноров крови в странах с высокой распространенностью ГЕ.

В Китае разработана и используется вакцина (Hecolin). Схема введения — 0–1–6 (первое введение — 0, второе введение — через 1 мес. от первого, третье введение — через 6 мес. от первого). Защитные уровни антител определяются у 87 % привитых пациентов в течение 4–5 лет. Однако данная вакцина не зарегистрирована в других странах, поэтому специфическая профилактика в России пока не проводится.

Рекомендуемая литература

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 1056 с. [Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo. Ed. by N.D. Yushchuk, Yu.Ya. Vengerov. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 1056 p. (In Russ.)]
2. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. – СПб.: Фолиант, 2011. – 304 с. [Zhdanov KV, Lobzin YuV, Gusev DA, Kozlov KV. Virusnyye gepatity. Saint Petersburg: Foliant; 2011. 304 p. (In Russ.)]
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению энтеральных гепатитов (гепатит А и гепатит Е) [электронный ресурс]. – СПбГПМУ, 2014. [Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu enteral'nykh gepatitov (gepatit A i gepatit E) [Elektronnyy resurs]. Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2014. (In Russ.)]. Доступно по: <https://mz19.ru/upload/iblock/726/enteral.hepat.pdf>. Ссылка активна на 15.11.2019.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68(6):1256-1271. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.005>.
5. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol.* 2016;22(31):7030-7045. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i31.7030>.

Для цитирования: Кузнецов Н.И., Романова Е.С., Старцева Г.Ю., Златьева Н.В. Вирусный гепатит E // Российский семейный врач. – 2019. – Т. 23. – № 4. – С. 13–18. <https://doi.org/10.17816/RFD18611>.

For citation: Kuznetsov NI, Romanova ES, Startseva GYu, Zlateva NV. Viral hepatitis E. *Russian Family Doctor*. 2018;23(4):13-18. <https://doi.org/10.17816/RFD18611>.

Информация об авторах

Николай Ильич Кузнецов — д-р мед. наук, профессор инфекционных болезней. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. SPIN-код: 2558-9273. E-mail: merikuz-48@mail.ru.

Елена Сергеевна Романова — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. SPIN-код: 9435-6838. E-mail: asrom@yandex.ru.

Галина Юрьевна Старцева — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. SPIN-код: 8392-2950. E-mail: star661@rambler.ru.

Наталья Васильевна Златьева — врач-инфекционист. СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 60» Пушкинского района, Санкт-Петербург. E-mail: zlatevan@mail.ru.

Information about the authors

Nikolay I. Kuznetsov — DSc, Professor of the Department of Infection Diseases. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 2558-9273. E-mail: meri-kuz-48@mail.ru.

Elena S. Romanova — PhD, Associate Professor of the Department of Infection Diseases. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 9435-6838. E-mail: asrom@yandex.ru.

Galina Yu. Startseva — PhD, Associate Professor of the Department of Infection Diseases. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 8392-2950. E-mail: star661@rambler.ru.

Natalya V. Zlateva — Infectious Disease Specialist. Polyclinic No. 60 of Pushkin District, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zlatevan@mail.ru.