

## ГЕПАТИТ Е: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

М. Л. Зубкин<sup>1</sup>, Т. А. Семенов<sup>2</sup>, Ф. К. Кокоева<sup>1</sup>, В. Н. Борисова<sup>3</sup>, Е. П. Селькова<sup>1</sup>, В. А. Алешкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского;

<sup>2</sup>ФГБУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи Минздравсоцразвития России, Москва; <sup>3</sup>НПК Комбиотех, Москва

*Гепатит Е относится к группе энтеральных гепатитов. Первоначально заболевание регистрировалось преимущественно в развивающихся субтропических и тропических странах, имело, как правило, эпидемический характер и было связано с инфицированием генотипами вируса 1 или 2. Позже спорадический гепатит Е был зарегистрирован в ряде развитых стран Западной Европы, Северной Америки, а также в некоторых государствах Юго-Восточной Азии и Океании и был обусловлен заражением вирусом генотипа 3 или 4. До недавнего времени считалось, что течение болезни имеет обратимый характер и, как правило, завершается выздоровлением, за исключением женщин на поздних сроках беременности, у которых были описаны случаи фульминантного течения заболевания с летальным исходом. Настоящий обзор посвящен анализу публикаций последних лет, отражающих течение инфекции, вызванной вирусом гепатита Е, у больных с иммунодефицитом, в частности у реципиентов трансплантатов солидных органов, а также у пациентов с ВИЧ-инфекцией и после химиотерапии. В условиях иммуносупрессии была показана возможность хронизации болезни и трансформации ее в цирроз печени. Отражены связь инфекции вирусом гепатита Е с развитием внепеченочных, как правило аутоиммунных, осложнений заболевания, современные взгляды на возможности противовирусной терапии хронического гепатита Е у больных с иммунодефицитом, а также подходы к профилактике этой инфекции.*

**Ключевые слова:** гепатит Е, трансплантация органов, цирроз печени

### HEPATITIS E: CURRENT CONCEPTS

M.L. Zubkin<sup>1</sup>, T.A. Semenov<sup>2</sup>, F.K. Kokoeva<sup>1</sup>, V.N. Borisova<sup>3</sup>, E.P. Sel'kova<sup>1</sup>, V.A. Aleshkin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> G.N.Gabrichesky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow; <sup>2</sup> N.F.Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow; <sup>3</sup> Kombiotekh Research and Production Complex, Moscow

*Hepatitis E belongs to the group of enteral hepatitis. Its earlier cases caused by genotype I and II viruses were reported largely from epidemics affecting tropical and subtropical countries. Sporadic cases of hepatitis E recorded later in West Europe, North America, Southeast Asia, and Oceania were caused by genotype III and IV viruses. Until recently, the disease has been supposed to be reversible and have positive outcome barring women at late stages of pregnancy in whom cases of fulminate clinical course and death were described. This review focuses on recent publications devoted to hepatitis E in immunodeficient patients, such as recipients of solid organ transplants, HIV-infected subjects and those treated with chemotherapy. Immunosuppression was shown to turn the disease into the chronic form or liver cirrhosis. Also, the infection has extrahepatic, mostly autoimmune complications. Current approaches to antiviral therapy and prevention of hepatitis E are discussed.*

**Key words:** hepatitis E, organ transplantation, liver cirrhosis

Среди заболеваний печени вирусной этиологии особое место занимает гепатит Е, представляющий серьезную проблему для здравоохранения многих стран. Реальные показатели заболеваемости не установлены, однако почти треть населения Земли оказалась инфицирована этим вирусом [1]. Вирус гепатита Е (HEV) — одна из главных причин эпидемических и спорадических случаев гепатита вирусной этиологии, передающегося водным путем в тропических и субтропических регионах, как правило с низким уровнем социально-экономического развития. В развитых странах Европы, Азии и Северной Америки гепатит Е встречается исключительно в виде спорадических случаев в качестве «завозной» или аутохтонной инфекции. В государствах, эндемичных по гепатиту Е, таких как Боливия, Индия, Малайзия и др., частота обнаружения антител к HEV (анти-HEV) достигает 18—29% и даже 44% [2—4]. В последние годы появились данные, свидетельствующие о росте численности лиц с маркерами инфицирования HEV в регионах с более редкой встречаемостью этого заболевания (Западная Европа, Северная Америка, Австралия). Сообщается, что уровень

носительства анти-HEV варьирует там в диапазоне от 5 до 20% с тенденцией к большей частоте выявления у лиц старшего возраста [5]. В разных субъектах Российской Федерации частота обнаружения анти-HEV колебалась от 0 до 4,0—6,6% и даже 15,8% [6, 7].

HEV является единственным представителем рода *Hepevirus* в семействе *Hepeviridae* и представляет собой небольшую округлую частицу без наружной оболочки размером 27—34 нм с одноцепочечной РНК и тремя открытыми рамками считывания (ORFs) [8]. ORF1 кодирует неструктурные белки, главным образом ферменты, ответственные за репликацию вируса, ORF2 — структурный белок (капсид), который существует в гликозилированной и негликозилированной формах. ORF3 несет информацию о небольшом фосфопротеине с молекулярной массой 14,5 кД, функция которого до сих пор не полностью определена. Важно отметить, что были идентифицированы антитела, направленные против антигенных детерминант белков, кодируемых ORF3.

Анализ вирусного генома позволил выделить 4 генотипа вируса [9]. Предположительно существует и пятый генотип HEV, изолированный от цыплят с синдромом

гепатоспленомегалии [10]. В каждом из четырех генотипов выделено множество подтипов [11].

Деление на генотипы имеет важное эпидемиологическое и клиническое значение. В частности, генотип 1 (выявлен в некоторых странах Азии и Африки) и генотип 2 (диагностирован в Мексике, а также в некоторых западно-африканских государствах) были выделены только у человека и других приматов (антропонозы) преимущественно в случаях заболеваний, обусловленных водным путем передачи вируса. Генотип 3 (обнаружен в Европе, Северной Америке, Японии и Корее, Австралии и Новой Зеландии, а также в Аргентине) и генотип 4 (распространен в странах Юго-Восточной Азии) вызвали гепатит, связанный с употреблением в пищу недостаточно термически обработанного мяса некоторых домашних (чаще свиньи) или диких (главным образом кабаны и олени) животных (зоонозы) [9, 11, 12]. При инфицировании HEV генотипа 1 или 2 заболеваемость имеет как эпидемический, так и спорадический характер, а заражение чаще происходит в сезоны дождей или в периоды стихийных бедствий, например наводнений [13]. Заражение HEV генотипа 3 или 4 обуславливает развитие, как правило, аутохтонного гепатита. Заболеваемость не отличается сезонностью и обычно имеет спорадический характер. В то же время следует отметить, что, например, в Китае пик заражения, спровоцированный HEV генотипа 4, в течение последних лет наблюдался ежегодно в I квартале, когда в стране возрастало употребление в пищу мясных продуктов во время проведения традиционных праздника Весны и праздника Фонарей [14]. Инфицированию HEV генотипа 3 или 4 также подвержены и другие животные (коровы, козы, овцы, верблюды, макаки, лошади, собаки, кошки, грызуны, мангусты), являющиеся природным резервуаром вируса [15—17], которые могут стать источником заражения в случае контакта с ними. В частности, отмечается более высокая частота выявления anti-HEV у ветеринаров и работников свиноферм [18]. Также была описана возможность экспериментальной передачи вируса от человека к животному (обратная зоонозная трансмиссия) после заражения домашних свиней кровью инфицированного больного [19]. При этом в печени животных определялись признаки воспаления, а в различных органах, в том числе в мышцах, была обнаружена вирусная РНК.

Возможно, HEV генотипов 3 и 4 обладает меньшей патогенностью по сравнению с вирусом 1 и 2 генотипов. При этом существует предположение, что генотип 4 определяет более тяжелое поражение печени, чем генотип 3 [20].

Помимо основного энтерального механизма передачи HEV, существует возможность вертикального (перинатального) пути инфицирования [21]. Имеются также подтверждения возможности парентерального распространения этой инфекции. Об этом, в частности, свидетельствуют высокая частота выявления anti-HEV среди доноров крови в индустриально развитых странах, обнаружение РНК HEV у значительного числа лиц, подвергшихся множественным гемотрансфузиям [22], экспериментальная возможность инфицирования обезьян от больного человека [23], а также доказанные случаи трансфузионного заражения с подтверждением идентичности вируса у донора и реципиента [22, 24—26]. В то же время данные о количестве больных с маркерами перенесенной HEV-инфекции, получавших лечение программным гемодиализом, противоречивы. Наряду с точкой зрения о более частом обнаружении anti-HEV у диализных больных по сравнению с общей популяцией в том же регионе [27] имеются сведения, опровергающие эту информацию [25], что предполагает необходимость дальнейшего изучения указанной проблемы.

Также неоднозначны показатели распространенности anti-HEV класса IgG среди реципиентов трансплантата солидных органов. Частота их выявления колеблется от 2,1% [19] до 6 и даже 16% [28, 29]. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что среди реципиентов почечного трансплантата, наблюдавшихся в Московском городском нефрологическом центре, она достигала 9,7% (неопубликованные данные).

Преобладающий фекально-оральный механизм передачи, продолжительность инкубационного периода, колеблющаяся от 15 до 45—64 дней, и характер клинической картины сближают гепатит E и гепатит A [30]. Вместе с тем в отличие от последнего инфицирование HEV в большей степени подвержены мужчины [14, 33, 34] старше 30 лет и реже наблюдалась передача вируса от человека к человеку (0,7—2,2% при заражении HEV и 50—75% при инфицировании HAV) [14, 30, 32]. Прогноз при гепатите E оказался хуже, чем при гепатите A. Частота фатальных фульминантных форм составила 1—2 и даже 6,5% при гепатите E и только 0,5% при гепатите A [14, 30, 32]. Особенно неблагоприятным течением HEV-инфекции было у пожилых больных, у лиц с длительным предшествующим хроническим заболеванием печени, а также у беременных [14, 18]. Летальные исходы наблюдались у 25—70% больных с циррозом печени [14, 35] и у 15—20% [30] (а по некоторым данным — даже у 30%) беременных [36, 37]. Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что частота неблагоприятных исходов беременности при HEV-инфекции оказалась непосредственно связана с более высоким уровнем вирусной нагрузки, с носительством генных мутаций рецептора прогестерона и блокирующего фактора, индуцированного прогестероном, а также с высоким уровнем соотношения интерлейкинов 12 и 10 [38]. Также была установлена связь фульминантного гепатита E с дисбалансом клеточного и гуморального иммунитета, при котором уменьшение числа CD4-клеток и возникающее вследствие этого снижение продукции интерферона  $\gamma$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$  сочетается с экспансией В-клеток и избыточной секрецией anti-HEV класса IgG [39].

Обобщая существующие точки зрения по вопросу об особенностях клинического течения гепатита E в регионах с высокой и низкой инфицированностью и отмечая в целом сходство клинических проявлений острого гепатита E (ОГЕ) при эпидемическом распространении и в спорадических случаях, в двух обзорах литературы R. Aggarwal [18, 40] обращал внимание на имеющиеся существенные различия. В эндемичных регионах пик заболеваемости приходится также на мужчин, но более старшего возраста, а также на лиц с предшествующими хроническими заболеваниями печени или употребляющих алкоголь. У этих больных отмечены более тяжелое течение болезни и более высокая смертность. В отличие от высокоэндемичных регионов среди них практически не описаны неблагоприятные исходы у беременных.

Наиболее частыми симптомами ОГЕ являются желтуха (наблюдается у 86% больных), слабость (у 71%), анорексия (у 65%), абдоминальный дискомфорт (у 26%), тошнота (у 11%), рвота (у 7%) и лихорадка (у 8%), а предикторами летального исхода могут быть высокие показатели содержания билирубина и азота мочевины в крови, а также сниженный уровень международного нормализованного отношения [14].

Как и при других вирусных гепатитах, основу диагностики HEV-инфекции составляют серологические и молекулярно-биологические методы. Наиболее широко в клинической практике применяется определение в крови антител к вирусу классов IgG и IgM с помощью иммуноферментного анализа. При этом об остроте процесса свидетельствует наличие anti-HEV класса IgM в

сыворотке крови. В случае их отсутствия, по мнению S. Huang и соавт. [4], острая фаза заболевания может подтверждаться четырехкратным повышением уровня анти-HEV класса IgG низкой avidности. Для уточнения диагноза некоторыми исследователями используется определение в крови анти-HEV класса IgA.

Наиболее надежным маркером активной HEV-инфекции является вирусная РНК, которая может определяться в крови, желчи и/или кале больного методом полимеразной цепной реакции. РНК HEV обычно выявляется в интервале от 6 до 40 дней после экспозиции вируса [42] и за несколько дней до повышения активности аланин-аминотрансферазы (АЛТ), и появления анти-HEV.

До недавнего времени общепризнанными являлись представления о том, что течение гепатита E имеет самоограниченный характер, а типичная продолжительность заболевания, как правило, не превышает 1 мес [8, 30]. Возможность хронизации HEV-инфекции, таким образом, не предполагалась.

В 2006—2009 гг. появились сообщения о пролонгированном течении гепатита E у больных с иммунными нарушениями. Так, В. Vanas и соавт. [43] сообщили о реципиенте почечного трансплантата с повышенным уровнем активности печеночных энзимов и морфологической картиной активного гепатита, у которого в течение трех лет наблюдалось персистенция РНК HEV в крови и фекалиях. Первоначально также определялись анти-HEV класса IgM, а впоследствии и анти-HEV класса IgG. Полученный изолят вируса авторы определили как GeV-JS, который был близок к возбудителю заболевания у свиней. В том же году J.-M. Regon и соавт. [44] опубликовали результаты наблюдения за 45-летним мужчиной с IV стадией анапластической Т-клеточной лимфомы, у которого с августа по октябрь 2003 г. было проведено четыре курса химиотерапии.

В ноябре 2003 г. у больного развилась клиническая картина острого гепатита — гипербилирубинемия, повышение активности аминотрансфераз (до 4—5 нормальных значений), а также гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы. Методом полимеразной цепной реакции в крови и кале выявлена РНК HEV (генотип 3). Ретроспективно, в замороженных сыворотках, сохраненных после первой госпитализации, подтверждено наличие HEV. Другие причины острого гепатита были исключены. Больной проживал в сельской местности, охотился на куропаток. Мясо кабанов и оленей не употреблял. За пределы своей страны в течение года, предшествующего началу болезни, не выезжал. В печеночном биоптате выявлены признаки умеренно выраженного лобулярного гепатита с пятнистым некрозом гепатоцитов и полиморфным воспалением в дольке.

В январе 2004 г. на фоне сохранявшейся вирусемии у больного была произведена трансплантация аутологичных стволовых клеток с развитием в последующем полной ремиссии основного заболевания. РНК HEV в крови и кале определялась в течение 10 мес с сопутствующим периодическим повышением активности трансаминаз. В мае 2004 г. произошли элиминация вируса и разрешение гепатита.

А. Tamura и соавт. [26] также описали больного в возрасте 21 года, у которого по поводу Т-клеточной лимфомы было проведено 2 курса химиотерапии (последний продолжительностью 7 мес). В связи с тяжелой панцитопенией больной получал трансфузии эритроцитарной и тромбоцитарной массы. Через 66 дней после первой гемотрансфузии были выявлены признаки острого гепатита, проявлявшегося повышением активности АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Маркеры HAV-, HBV- и HCV-инфекции не были обнаружены. В печеночном биоптате определялись отложения гемосидерина, умеренно выраженный фиброз в области портальных

трактов с образованием септ, не нарушавших архитектуру печени, слабая лимфоцитарная инфильтрация. При исследовании маркеров HEV-инфицирования была выявлена вирусная РНК (генотип 3) при отсутствии анти-HEV классов IgM и IgG. Ретроспективный анализ образцов перелитой эритроцитарной массы позволил выявить источник заражения и подтвердить идентичность последовательностей генома вируса у инфицированного донора и наблюдавшегося пациента. Продолжительность HEV-инфекции превышала 4 мес.

Наконец, Ph. Colson и соавт. [45] наблюдали ВИЧ-инфицированного 50-летнего мужчину, у которого в июне 2008 г. развились признаки ОГ. Активность АЛТ в крови превышала 10 уровней нормальных значений, АСТ — 5, а ГГТ — 2 уровня нормальных значений. Концентрация билирубина оставалась в пределах нормы. Было выявлено большое число копий РНК HEV (генотип 3), а также анти-HEV классов IgM и IgG. При ретроспективном исследовании образцов крови пациента было установлено, что в ноябре 2007 г. маркеры HEV-инфекции отсутствовали, тогда как в январе и в марте 2008 г. определялся первоначально низкий, а в последующем — возрастающий уровень вирусной РНК. Пункционную биопсию печени не выполняли, однако, по данным транзитной эластографии плотность печеночной паренхимы соответствовала выраженному фиброзу. Продолжительность персистенции HEV-инфекции превышала 12 мес.

Дальнейшее развитие представлений о возможности хронизации гепатита E произошло после того, как исследователи из Тулузы (Франция) N. Kamag и соавт. [46, 47] опубликовали результаты наблюдений за 327 реципиентами, у которых с начала января 2004 г. до конца декабря 2006 г. была выполнена трансплантация почки, почки с поджелудочной железой или печени. Частота выявления анти-HEV класса IgG среди всех реципиентов составила 13,5%, у больных после пересадки почки — 14,5%, а у пациентов после трансплантации печени — 10,4%. За время наблюдения у 14 (6,5%) из 217 больных с хотя бы кратковременным повышением активности трансаминаз был диагностирован ОГЕ (у 12 — генотип 3, у 2 генотип верифицировать не удалось). Из них 9 были реципиентами почечного трансплантата, 3 — печеночного трансплантата и 2 — трансплантата почки и поджелудочной железы. У 7 из 14 больных заболевание имело бессимптомный характер и было диагностировано благодаря лабораторному контролю, который проводили у всех реципиентов каждые 3-4 мес после операции. У остальных больных этой группы определялась клиническая симптоматика, типичная для острого вирусного гепатита. Никто из них не выезжал за пределы страны в течение года до развития HEV-инфекции. Два пациента имели контакт с животными (один — с курами и кроликами, другой — с птицами). У всех 14 реципиентов за время наблюдения функция трансплантата не ухудшалась, а иммуносупрессивная терапия, назначенная для противодействия отторжению трансплантата, оставалась стабильной на протяжении 6 мес до инфицирования и после развития гепатита. У 9 больных была выполнена пункционная биопсия печени. В биоптатах доминировали внутريدольковые изменения в виде пятнистого некроза воспалительного характера с включением ацидофильных телец. Портальные тракты были слегка или умеренно расширены за счет преимущественно лимфоцитарной инфильтрации. У 6 больных были выявлены единичные очаги ступенчатого некроза. Индекс гистологической активности и фиброза по шкале Metavir составил в среднем  $1,3 \pm 1,0$  и  $0,9 \pm 1,6$  балла соответственно.

У 6 из 14 реципиентов произошло полное разрешение заболевания, тогда как у 8 больных на протяжении 6 мес

и более сохранялась повышенная активность печеночных энзимов, а в крови и кале продолжала определяться вирусная РНК. Согласно общепринятым подходам, такая клиническая картина соответствовала критериям хронизации вирусных гепатитов. У 6 из 8 больных с хроническим гепатитом E (ХГЕ) была выполнена биопсия печени (у 4 повторно). Во всех биоптатах определялись признаки хронического гепатита, оказавшиеся схожими с морфологическими проявлениями хронического гепатита С — интенсивные инфильтраты портальных трактов, а также ступенчатые некрозы и фиброз [48]. Индекс гистологической активности и фиброза по шкале Metavir составил в среднем  $2,0 \pm 1,0$  и  $1,8 \pm 0,8$  балла соответственно. Динамика морфологической картины у 4 реципиентов показала нарастание воспалительной активности от  $1,0 \pm 0,8$  до  $2,2 \pm 0,9$  балла, а фиброза — от  $1,2 \pm 0,5$  до  $1,5 \pm 0,5$  балла.

Не установлено статистически значимых различий в уровнях вирусемии и активности трансаминаз на пике ОГЕ у больных с разрешившейся HEV-инфекцией и хроническим течением заболевания. Обращало на себя внимание, однако, то обстоятельство, что хронизация гепатита наблюдалась чаще у реципиентов с более коротким сроком после трансплантации, с более низким уровнем лейкоцитов, лимфоцитов (CD2, CD3 и CD4) и тромбоцитов крови, а также с более низкой концентрацией креатинина плазмы. Не установлено различий в характере индукционной и поддерживающей иммуносупрессии у больных с ОГЕ и ХГЕ. По мнению авторов, связь более низкого показателя уровня Т-клеток с хронизацией заболевания могла свидетельствовать о роли Т-клеточного ответа в процессе элиминации вируса. Связь развития хронической HEV-инфекции с более низким числом CD4 была также показана у ВИЧ-инфицированных больных A. Kenfak-Foguena и соавт. [49].

При увеличении срока наблюдения за больными (с января 2004 г. по октябрь 2008 г.) N. Kamaq и соавт. [50] обнаружили ХГЕ уже у 16 (59,3%) из 27 реципиентов трансплантата солидных органов, а при продолжении наблюдения до июня 2009 г. — у 22 (58%) из 38 реципиентов [51]. На основании анализа первой группы, состоявшей из 27 больных, показано, что хронизация HEV-инфекции оказалась связанной с более интенсивной иммуносупрессивной терапией, в частности с более частым применением такролимуса по сравнению с циклоспорином А. В то время как у 12 реципиентов в течение в среднем до 22 (от 7 до 96) мес сохранялась вирусемия, у 4 больных после существенного уменьшения дозы такролимуса в сроки 14, 16, 22 и 23 мес произошла элиминация вируса. Следует также отметить, что разрешение HEV-инфекции произошло только у реципиентов печеночного трансплантата, которые статистически значимо реже получали индукционную терапию на момент пересадки органа.

Молекулярно-генетическое исследование, выполненное у 35 из 38 реципиентов второй группы с более длительным сроком наблюдения, позволило выявить преобладание генотипа 3f (у 27 больных) над генотипами 3с (у 7) и 3е (у 1).

При эпидемиологическом анализе был установлен исключительно аутохтонный характер HEV-инфицирования у всех 38 реципиентов. Никто из них не имел прямых контактов с животными, считающимися резервуаром инфекции, в частности со свиньями, кабанями и оленями. Показано, что с 2004 по 2007 г. заражение происходило только HEV генотипа 3f, тогда как после 2007 г. статистически значимо повысилась частота инфицирования HEV генотипа 3с. С помощью бивариантного анализа была установлена связь заражения реципиентов трансплантата солидных органов с более частым употреблением в пищу мяса диких животных и мидий, а также продуктов, произведенных из свинины (сосиски

и пр.). Связь инфицирования с мясом таких животных, как кабаны, олени и зайцы, была подтверждена также с помощью многофакторного анализа. Полученные данные позволили авторам сформулировать рекомендации для реципиентов, касающиеся необходимости отказа от употребления в пищу термически плохо обработанной свинины и дичи.

В исследуемой группе в острую фазу заболевания не обнаружено корреляции между уровнем РНК HEV и активностью АЛТ, а также различий в вирусной нагрузке и показателях трансаминаз у реципиентов с разными генотипами HEV. В то же время подчеркнуто, что активность трансаминаз при ОГЕ у больных после трансплантации оказалась существенно ниже по сравнению с показателями у «иммунокомпетентных» больных [52]. Так, у реципиентов показатели АЛТ и АСТ превышали уровень нормальных значений соответственно в 0,5—26 и 0,6—13 раз, тогда как у пациентов без патологии иммунной системы они были повышены в 4—150 и 1,5—151 раз [53].

У 22 больных с ХГЕ активность АЛТ на момент диагностики HEV-инфекции оказалась статистически значимо ниже, чем при обратимом течении заболевания, что напоминало характер естественного течения HCV-инфекции [54]. Авторам, однако, не удалось выявить различий в величине вирусной нагрузки, а также подтвердить более низкие показатели лимфоцитов CD4, CD8 и CD19 в острую фазу болезни у реципиентов с ОГЕ и ХГЕ.

У 16 больных с ХГЕ были выполнены повторные биопсии печени. Нарастание фиброза более чем на 1 балл наблюдалось у 9 больных. При этом не удалось установить связь увеличения его выраженности с уровнем вирусной нагрузки и активностью АЛТ.

Продолжая изучение накопленного материала, та же группа исследователей из Тулузы с помощью мультивариантного анализа установила, что независимыми факторами риска, связанными с HEV-инфицированием у реципиентов трансплантата солидных органов, являются возраст моложе 52 лет и факт пересадки печени [55]. В этой же публикации авторы сообщили, что у 99 из 700 больных после трансплантации солидных органов были обнаружены анти-HEV при отсутствии вирусемии. Комбинация анти-HEV класса IgG (+) и анти-HEV класса IgM (–) выявлена у 82 больных, анти-HEV класса IgG (+) и анти-HEV класса IgM (+) — у 7, анти-HEV класса IgG (–) и анти-HEV класса IgM (+) — у 10. При этом за время наблюдения не установлено ни одного случая реактивации HEV-инфекции. Напротив, P. Coutre и соавт. [56] описали ОГЕ у 30-летнего мужчины, страдавшего Ph+ острым лимфобластным лейкозом, с рецидивом HEV-инфекции после трансплантации стволовых клеток. Результаты генетического анализа после рецидива установили идентичность с вирусом, определявшимся в острую фазу заболевания, и, следовательно, подтвердили реактивацию гепатита E, отвергнув предположение о реинфекции.

Ретроспективный анализ данных, полученных из 17 медицинских центров Европы и США, включал в себя результаты наблюдений за 85 больными (68 мужчин и 17 женщин) в возрасте 48 лет (от 23 до 77) [57] — реципиентами трансплантата солидных органов с аутохтонной HEV-инфекцией. Из них 74 больных были из Франции (52 — из Университетского госпиталя Тулузы), 5 — из Нидерландов, 3 — из Германии и по 1 — из Англии, Бельгии и США. Среди них было 47 реципиентов почечного трансплантата, 26 реципиентов печеночного трансплантата, 6 реципиентов трансплантатов почки и поджелудочной железы, 2 реципиента трансплантатов печени и почки, 2 реципиента трансплантата сердца, 1 реципиент трансплантата островковых клеток поджелудочной железы и еще 1 реципиент трансплантата легких; 35% больных

имели контакт с животными, главным образом с кошками и собаками, и только 6% — со свиньями. Признаки HEV-инфицирования определялись в среднем через 48 (от 1 до 180) мес после трансплантации. Из 82 больных, тестируемых на наличие вируса, у всех определялась РНК HEV (генотип 3). Анти-HEV класса IgM выявлены у 41%, а анти-HEV класса IgG — у 81% больных. Клиническая симптоматика ОГ отмечена лишь у 27 (32%) реципиентов.

У 56 (65,9%) больных развился ХГЕ, причем у больных из клиники Тулузского университета, преобладавших в анализируемой группе, частота хронизации составила 57,8%, тогда как у реципиентов из других медицинских центров — 78,8% ( $p = 0,07$ ). При унивариантном анализе хроническое течение болезни наблюдалось достоверно чаще у реципиентов печеночного трансплантата, а также в случаях с более коротким интервалом от последнего эпизода острого отторжения до HEV-инфицирования. Подтверждена значимость для прогноза ХГЕ таких факторов, как меньший срок от трансплантации до инфицирования, применение такролимуса по сравнению с циклоспорином А, а также более низкие значения АЛТ, АСТ, креатинина и тромбоцитов крови на пике заболевания.

Более частая хронизация гепатита Е у реципиентов печеночного трансплантата, возможно, связана с изначально имеющим место повреждением и воспалением в пересаженном органе, что могло бы пролонгировать репликацию вируса. Указанная гипотеза, однако, не вполне согласуется с описанной ранее тенденцией к поздней элиминации вируса у реципиентов печеночного трансплантата с ХГЕ после уменьшения дозы иммуносупрессивных препаратов. Связь развития ХГЕ с ранними сроками после трансплантации, по-видимому, может объясняться более интенсивной иммуносупрессией на этих этапах курации больного. Роль такролимуса в хронизации болезни, возможно, определяется большей по сравнению с циклоспорином А интенсивностью подавления активности Т-клеток или возможным торможением репликации HEV под влиянием циклоспорина А, аналогично тому, как это было показано *in vitro* в отношении HCV [58]. Низкий уровень креатинина у больных с ХГЕ, вероятно, опосредован меньшим интервалом от трансплантации органа до HEV-инфицирования и соответственно лучшей функцией трансплантата на более ранних сроках после операции. Труднее объяснить связь хронизации гепатита Е с низким уровнем тромбоцитов в крови. Существует предположение об иммуноассоциированном механизме этого феномена, сходном с эффектом при некоторых других вирусных инфекциях [59].

При многофакторном анализе независимыми предикторами развития ХГЕ в анализируемом многоцентровом исследовании оказались использование такролимуса по сравнению с циклоспорином А [odds ratio — соотношение вероятности (СВ) 1,87; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,49—1,97;  $p = 0,004$ ] и меньшее число тромбоцитов в периферической крови на момент диагностики HEV-инфекции (СВ 1,02; 95% ДИ 1,001—1,1;  $p = 0,04$ ).

Среди 56 реципиентов с ХГЕ в среднем через 19,5 (10—106) мес после установления диагноза у 18 (32,1%) на фоне редукции дозы иммуносупрессантов (главным образом такролимуса) произошла элиминация вируса, тогда как у остальных наблюдалось персистирование виремии. При этом оба варианта течения болезни авторы рассматривали как ХГЕ на том основании, что продолжительность виремии превышала 6 мес при сопутствующем повышении активности трансаминаз. На наш взгляд, в случае полной обратимости клинико-лабораторных проявлений HEV-инфекции в сроки, превышающие 6 мес, и при отсутствии гистологического подтверждения гепатита вместо термина «хронический гепатит» было бы целесообразно использовать термин «острый гепатит пролонгированного течения».

Вскоре после того, как была описана возможность хронизации гепатита Е, появились сообщения о неблагоприятных исходах заболевания у больных после трансплантации. В частности, R. Gerolami и V. Moal [60] наблюдали 52-летнего реципиента почечного трансплантата, у которого через 1,5 года после выявления HEV-инфекции был диагностирован цирроз печени (ЦП).

Еще 2 случая быстрого прогрессирования ХГЕ в ЦП были прослежены у реципиентов после трансплантации почки и почки с поджелудочной железой через 38 и 22 мес соответственно [61], а также у 2 больных после трансплантации печени в течение 5 лет после инфицирования HEV [62]. Появление признаков фиброза менее чем через 2 года после развития ОГЕ у реципиентов трансплантата печени наблюдали S. Pischke и соавт. [19]. В большой «мультицентровой» группе, состоявшей из 56 реципиентов трансплантата солидных органов с ХГЕ, у 8 (14,3%) произошло развитие ЦП; при этом у 2 из них потребовалась ретрансплантация печени [57].

Следует отметить сообщения о роли HEV-инфекции в развитии аутоиммунных заболеваний, таких как аутоиммунный гепатит [63, 64], болезнь Шегрена [65], мембранозный гломерулонефрит [66], пурпура Шенлейна—Геноха [67], гемолиз [68], апластическая анемия [69] и тромбоцитопения [68], а также о возможности развития острого панкреатита разной степени тяжести на фоне ОГЕ [70].

Среди внепеченочных осложнений HEV-инфекции в последние годы особенно подробно описаны случаи развития сопутствующих неврологических расстройств, которые осложняли ее течение не только у больных с иммунной дисфункцией, но и у иммунокомпетентных пациентов [71—74]. В частности, в течение 2004—2009 гг. в двух клиниках Великобритании и Франции среди 126 больных с аутохтонным ОГЕ и ХГЕ (у всех генотип 3) наблюдали 7 (5,5%) случаев появления неврологической симптоматики. Трое больных с ХГЕ получали иммуносупрессивную терапию: после трансплантации почки (у 2) и почки с поджелудочной железой (у 1). Еще у одного больного диагностировали ВИЧ-инфекцию. У остальных больных с ОГЕ видимой патологии иммунной системы не выявлено. Неврологические осложнения проявлялись воспалительной полирадикуллопатией (у 3), синдромом Гийена—Барре (у 1), билатеральным брахиальным невритом (у 1), энцефалитом (у 1) и атаксией/проксимальной миопатией (у 1). У 3 больных наблюдалось полное разрешение неврологической симптоматики, еще у 3 — улучшение с резидуальными явлениями, у 1 больного клиническая картина оставалась без изменений. При этом отсутствие положительной динамики и сохранение остаточной симптоматики имели место вне зависимости от наличия иммунодефицита. Следует отметить, что у всех реципиентов во время заболевания проводилась коррекция иммуносупрессивной терапии, а одному из них с полной обратимостью неврологических расстройств назначали фоскавир и внутривенно иммуноглобулин. Больной с ВИЧ-инфекцией получал противовирусную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином, на фоне которых также произошло полное разрешение неврологической симптоматики [75].

В связи с тем что возможность хронического течения HEV-инфекции была установлена относительно недавно, подходы к лечению ХГЕ в настоящее время не определены. N. Kama и соавт. [76] впервые применили пегилированный интерферон  $\alpha 2a$  в дозе 135 мкг/нед у 3 реципиентов трансплантата печени в течение 3 мес. У 2 больных удалось добиться разрешения HEV-инфекции.

Такой же курс интерферонотерапии у реципиентов трансплантата печени с ХГЕ завершился элиминацией вируса, однако осложнился необратимым кризом отторжения трансплантата с последующей трансплантатэктомией [77].

В связи с тем что рибавирин имеет широкий спектр активности против РНК-содержащих вирусов и учитывая его хорошую переносимость, апробированную при лечении хронического гепатита, С. V. Mallet и соавт. [78] применили 12-недельный курс лечения этим препаратом в дозе 12 мг на 1 кг массы тела для лечения ХГЕ у 40-летнего реципиента трансплантата почки и поджелудочной железы, а также у 57-летней больной с тяжелым генетически обусловленным иммунодефицитом. Через 2 нед терапии у обоих пациентов нормализовались показатели активности АЛТ, а через 4 нед была достигнута элиминация вируса.

Н. Камаг и соавт. [79] также наблюдали 6 реципиентов трансплантата почки, у которых в крови персистировала РНК HEV на протяжении в среднем 36,5 мес. Этим больным в зависимости от показателя клиренса креатинина была назначена монотерапия рибавирином в дозе 600—800 мг/сут продолжительностью 3 мес. Во время противовирусного лечения характер иммуносупрессивной терапии коррекции не подвергался. На 15-й день приема рибавирина у 4 из 6 больных произошло исчезновение вирусной РНК; на протяжении последующих 6 мес наблюдения у них сохранялась ремиссия заболевания. У 1 реципиента элиминация вируса произошла на 21-й день, еще у 1 — через 2 мес после назначения препарата. У этих двух реципиентов с поздним развитием авиремии развился рецидив HEV-инфекции. Это позволяет предположить, что скорость и полнота ответа на лечение рибавирином могут служить предиктором устойчивого вирусологического ответа при ХГЕ.

Об удачном опыте применения рибавирина при ХГЕ у 57-летнего реципиента сердечного трансплантата сообщили А. Chaillon и соавт. [80].

В связи с социальной и медицинской значимостью HEV-инфекции высока актуальность специфической профилактики этого заболевания, однако вакцина, разрешенная для широкого использования, до сих пор не получена. Большинство исследований в этом направлении сосредоточено на генно-инженерных технологиях ее разработки.

Поскольку кодируемые ORF1 белки не являются мишенью для гуморального иммунитета, а протективные свойства антител к белкам, кодируемым ORF3, *in vitro* не доказаны, то в качестве основы для создания вакцины был использован ORF2-капсидный белок [81].

Две кандидатные вакцины против гепатита E, произведенные на основе укороченных структурных белков, достигли стадии клинических испытаний. К настоящему времени закончена III фаза исследований экспериментальных серий вакцины, разработанной американской армией совместно с компанией GlaxoSmithKlin Biologicals («Rixensart», Бельгия). Эффективность иммунизации, изученная в группе, состоявшей из 2000 анти-HEV-негативных добровольцев Армии Непала, составила 95,5% (95% ДИ 85,6—98,6) [82].

Несмотря на обнадеживающие результаты, исследование имело серьезные недостатки. Во-первых, в него были включены исключительно мужчины, главным образом молодого возраста. Во-вторых, маркеры HEV-инфекции авторы определяли только у лиц с клинически манифестной формой ОГЕ. В-третьих, напряженность иммунитета оценивали на основании достаточно короткого периода наблюдения, составившего 1,5 года. К этому сроку анти-HEV определялись только у 56%

#### Сведения об авторах:

Зубкин Михаил Леонидович — д-р мед. наук, проф., руководитель клинко-диагностического отдела; e-mail: m-zubkin@yandex.ru  
Семенов Татьяна Анатольевна — д-р мед. наук, проф., зав. отделом  
Кокоева Фатима Казбековна — науч. сотр. клинко-диагностического отдела  
Борисова Вера Николаевна — президент ЗАО НПК Комбиотех  
Селькова Евгения Петровна — д-р мед. наук, проф., зам. дир., главный эпидемиолог по Центральному федеральному округу  
Алешкин Владимир Андрианович — д-р мед. (биол.) наук, проф., директор

включенных в исследование добровольцев. Кроме того, следует учитывать то обстоятельство, что вакцина была разработана на основе HEV генотипа 1 и ее эффективность не анализировалась в случае заражения остальными генотипами вируса [1].

Проведенное рандомизированное контролируемое клиническое исследование вакцины (HEV239), разработанной в Китае (Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd; Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd; National Institute of Diagnostics and Vaccine Development in Infectious disease), показало ее безопасность и иммуногенность для людей [83]. Об успешном проведении III фазы клинических испытаний сообщили в 2010 г. F. C. Zhu и соавт. [84]. Численность лиц, привитых этой вакциной (48 693) и плацебо, в роли которого выступала вакцина против гепатита В (48 663), а также их состав (взрослые здоровые мужчины и женщины в возрасте 16—65 лет) свидетельствовали о достаточной репрезентативности этого исследования. Начиная с 30-го дня после введения третьей дозы вакцины и в течение 12 мес наблюдения ни у одного из вакцинированных не было клинических проявлений ОГЕ, тогда как в группе получавших плацебо ОГЕ был диагностирован у 15 человек.

Несмотря на чрезмерно жесткие, на наш взгляд, требования к диагностике гепатита E, были получены ответы на некоторые вопросы, оставшиеся неясными после исследования в Непале. Во-первых, вакцина оказалась эффективной не только у мужчин, но и у женщин в возрасте от 16 до 65 лет. Во-вторых, только у 12 из 13 больных диагностирован гепатит E, вызванный HEV генотипа 4, который ко-циркулирует в этом регионе. Таким образом, вакцина, произведенная на основе HEV генотипа 1, обеспечивала, по-видимому, перекрестный иммунитет против генотипа 4 и эта защита, вероятно, может распространяться на другие генотипы вируса, поскольку они принадлежат тому же серотипу, что и вакцинный штамм [81].

В то же время многие вопросы, связанные с вакцинопрофилактикой гепатита E, по-прежнему остаются неизученными. В частности, в качестве критериев неэффективности иммунизации рассматривались только случаи клинически манифестных форм гепатита E, тогда как результаты исследования, проведенного на обезьянах породы макака резус, свидетельствовали о возможности вакцины защитить от клинически выраженной формы болезни, но не от собственно HEV-инфекции. В результате как в непальском, так и в китайском исследовании могли оказаться неучтенными HEV-инфицированные лица, не имевшие клинических признаков заболевания. Не установлена продолжительность протективного действия вакцины. Не изучены ее эффективность и безопасность у людей младше 15 лет и старше 65 лет, а также у больных с хроническими заболеваниями печени и у беременных.

Таким образом, полученные за последние годы новые данные об особенностях эпидемиологии, клинической картины, лечения и профилактики HEV-инфекции могут представлять интерес и должны учитываться в повседневной практике широкого круга клиницистов: инфекционистов, гастроэнтерологов, гепатологов, трансплантологов, нефрологов, неврологов, онкологов и химиотерапевтов. Необходимы, однако, дополнительные исследования для анализа особенностей течения гепатита E в группе больных с ослабленным иммунитетом, а также для создания эффективной вакцины против этого заболевания.

1. **Kamili S.** Toward the development of a hepatitis E vaccine. *Virus Res.* 2011; 161 (1): 93—100.
2. **Konomi N., Miyoshi C., La Fuente Zerain T.** et al. Epidemiology of hepatitis B, C, E, and G virus infections and molecular analysis of hepatitis G virus isolates in Bolivia. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 3291—3295.
3. **Mathur P., Arora N. K., Panda S. K.** Seroepidemiology of hepatitis E virus (HEV) in urban and rural children of North India. *Indian Pediatr.* 2001; 38 (5): 461—475.
4. **Seow H. F., Mahomed N. M., Mak J. W.** et al. Seroprevalence of antibodies to hepatitis E virus in the normal blood donor population and two aboriginal communities in Malaysia. *J. Med. Virol.* 1999; 59 (2): 164—168.
5. **Kuniholm M. H., Purcell R. H., Mc Quillan G. M.** et al. Epidemiology of hepatitis E in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988—1994. *J. Infect. Dis.* 2009; 200: 48—56.
6. **Семенов Т. А., Сипачева Н. Б., Шилова В. Н.** и др. Клинико-эпидемиологические особенности гепатита Е и его распространенность в ряде регионов России (по материалам банка сывороток крови) // Сборник науч. трудов РМАПО «Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней». М.; 2011. 10.
7. **Федорова О. Е., Балаян М. С., Михайлов М. И.** и др. Гепатит Е в эндемичном районе — антитела к вирусу гепатита Е в различных группах населения. *Вопр. вирусол.* 1996; 41 (3): 104—107.
8. **Михайлов М. И., Шахгильдян И. В., Онищенко Г. Г.** Энтеральные вирусные гепатиты. М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава»; 2007.
9. **Schlauder G. G., Mushahwar I. K.** Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J. Med. Virol.* 2001; 65: 282—292.
10. **Haqshenas G., Shivaprasad H. L., Woolcock P. R.** et al. Genetic identification and characterization of a novel virus related to human hepatitis E virus from chickens with hepatitissplenomegaly syndrome in the United States. *J. Gen. Virol.* 2001; 82: 2449—2462.
11. **Lu L., Li C., Hagedorn C. H.** Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: Genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev. Med. Virol.* 2006; 16: 5—36.
12. **Okamoto H.** Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res.* 2007; 127: 216—228.
13. **Martolia H. C., Hutin Y., Ramachandran V.** et al. An outbreak of hepatitis E tracked to a spring in the foothills of the Himalayas, India, 2005. *Indian J. Gastroenterol.* 2009; 28: 99—101.
14. **Zhang S., Wang J., Yuan Q.** et al. Clinical characteristics and risk factors of sporadic Hepatitis E in central China. *Virology J.* 2011; 8: 152.
15. **Favorov M. O., Kosoy M. Y., Tsarev S. A.** et al. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among rodents in the United States. *J. Infect. Dis.* 2000; 181: 449—455.
16. **Arankalle V. A., Joshi M. V., Kulkarni A. M.** et al. Prevalence of antihepatitis E virus antibodies in different Indian animal species. *J. Viral. Hepat.* 2001; 8: 223—227.
17. **Takahashi K., Kitajima N., Abe N., Mishiro S.** Complete or near complete sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer and five patients who ate the deer. *Virology* 2004; 330: 501—505.
18. **Aggarwal R.** Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26 (1): 72—82.
19. **Pischke S., Suneetha P. V., Baechlein C.** et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transplant.* 2010; 16: 74—82.
20. **Mizuo H., Yazaki Y., Sugawara K.** et al. Possible risk factors for the transmission of hepatitis E virus and for the severe form of hepatitis E acquired locally in Hokkaido, Japan. *J. Med. Virol.* 2005; 76: 341—349.
21. **Singh S., Mohanty A., Joshi Y. K.** et al. Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection. *Indian J. Pediatr.* 2003; 70: 37—39.
22. **Khuroo M. S., Kamili S., Yatto G. N.** Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusion in an endemic area. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 19: 778—784.
23. **Xia N. S., Zhang J., Zheng Y. J.** et al. Transfusion of plasma from a blood donor induced hepatitis E in Rhesus monkey. *Vox Sang.* 2004; 86: 45—47.
24. **Matsubayashi K., Nagaoka Y., Sakata H.** et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion* 2004; 44: 934—940.
25. **Mitsui T., Tsukamoto Y., Yamazaki C.** et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among hemodialysis patients in Japan: Evidence for infection with a genotype 3 hepatitis E virus by blood transfusion. *J. Med. Virol.* 2004; 74: 563—572.
26. **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. *Hepatology* 2007; 37: 113—120.
27. **Kikuchi K., Yoshida T., Kimata N.** et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in regular hemodialysis patients. *Ther. Apheres. Dialys.* 2006; 10 (2): 193—197.
28. **Ibarra H., Riedemann S., Reinhardt G.** et al. Anti-HEV in dialysis and renal transplant patients in an endemic region in Chile. *Clin. Nephrol.* 1998; 50: 267—268.
29. **Buffet C., Laurent-Puig P., Chandot S.** et al. A high hepatitis E virus seroprevalence among renal transplantation and haemophilia patient populations. *J. Hepatol.* 1996; 24: 122—125.
30. **Mushahwar I. K.** Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J. Med. Virol.* 2008; 80: 646—658.
31. **Takeda H., Matsubayashi K., Sakata H.** et al. A nationwide survey for prevalence of hepatitis E virus antibody in qualified blood donors in Japan. *Vox Sang.* 2010; 99: 307—313.
32. **Tumer J., Godkin A., Neville P.** et al. Clinical characteristics of hepatitis E in «Non-Endemic» population. *J. Med. Virol.* 2010; 82 (11): 1899—1902.
33. **Koff R. S.** Hepatitis A. *Lancet* 1998; 351: 1643—1649.
34. **Rab M. A., Bile M. K., Mubarik M. M.** et al. Water-borne hepatitis E virus epidemic in Islamabad, Pakistan: a common source outbreak traced to the malfunction of a modern water treatment plant. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; 57: 151—157.
35. **Kumar A. S., Kumar S. P., Singh R.** et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J. Hepatol.* 2007; 46: 387—394.
36. **Atabek M. E., Fyndyk D., Gulyuz A., Erkul I.** Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya, Turkey. *Health Policy* 2004; 67: 265—269.
37. **Emerson S. U., Purcell R. H.** Hepatitis E virus. *Rev. Med. Virol.* 2003; 13: 145—154.
38. **Bose P. D., Das B. C., Kumar A.** et al. High viral load and deregulation of the progesterone receptor signaling pathway: association with Hepatitis E-related poor pregnancy outcome. *J. Hepatol.* 2011; 54 (6): 1107—1113.
39. **Srivastava R., Aggarwal R., Sachdeva S.** et al. Adaptive immune responses during acute uncomplicated and fulminant hepatitis E. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26 (2): 306—311.
40. **Aggarwal R.** Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res.* 2011; 161 (1): 15—22.
41. **Huang S., Zhang X., Jiang H.** et al. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PloS one* 2010; 5 (10): 1—7.
42. **Takahashi M., Kosakai S., Mizuo H.** et al. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 49—56.
43. **Banas B., Tausch U., Hofstadter F.** et al. Infection with hepatitis E: virus first report of a chronic case and molecular characterization of the virus. *J. Clin. Virol.* 2006; 36 (2): S162. P. 328.
44. **Peron J.-M., Mansuy J.-M., Recher C.** et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 21: 1221—1226.
45. **Colson Ph., Kaba M., Moreau J., Brouqui Ph.** Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J. Clin. Virol.* 2009; 45: 269—271.

46. **Kamar N., Peron J. M., Ouezzani L.** et al. Hepatitis E virus infection can evolve to chronic hepatitis in organ-transplant patients. *J. Hepatol.* 2007; 46 (1): 70—71.
47. **Kamar N., Selves J., Mansuy J.-M.** et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 21: 811—817.
48. **Selves J., Kamar N., Mansuy J. M., Peron J. M.** Hepatitis E virus: A new entity. *Ann. Pathol.* 2010; 30 (6): 432—438.
49. **Kenfak-Foguena A., Schoni-Affolter F., Burgisser Ph.** et al. Hepatitis E virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (6): 1074—1078.
50. **Kamar N., Abravanel F., Selves J.** et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation* 2010; 89 (3): 353—360.
51. **Legrand-Abravanel F., Kamar N., Sandres-Saune K.** et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J. Infect. Dis.* 2010; 202 (6): 835—844.
52. **Dalton H. R., Bendall R., Ijaz S.** et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect. Dis.* 2008; 8: 698—709.
53. **Mansuy J. M., Abravanel F., Miedouge M.** et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J. Clin. Virol.* 2009; 44: 74—77.
54. **Maheshwari A., Ray S., Thuluvath P. J.** Acute hepatitis C. *Lancet* 2008; 372: 321—332.
55. **Legrand-Abravanel F., Kamar N., Sandres-Saune K.** Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. *Emerg. Infect. Dis. CME* 2011; 17 (1): 30—37.
56. **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; 58: 699—702.
57. **Kamar N., Garrouste C., Haagsma E. B.** et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140 (5): 1481—1489.
58. **Nakagawa M., Sakamoto N., Enomoto N.** et al. Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004; 313: 42—47.
59. **de Almeida A. J., Campos-de-Magalhaes M., Antonietti C. L.** et al. Autoimmune thrombocytopenia related to chronic hepatitis C virus infection. *Hematology* 2009; 14: 49—58.
60. **Gerolami R., Moal V.** Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N. Engl. J. Med.* 2008; 21: 859—860.
61. **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; 8: 1744—1748.
62. **Haagsma E. B., van den Berg A. P., Porte R. J.** et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transplant.* 2008; 14: 547—553.
63. **Nagasaki F., Ueno Y., Mano Y.** et al. A patient with clinical features of acute hepatitis E viral infection and autoimmune hepatitis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2005; 206 (2): 173—179.
64. **Якимчук К. С., Малинникова Е. Ю., Полещук В. Ф., Михайлов М. И.** Роль вирусов гепатита А и Е в развитии аутоиммунных заболеваний. *Вопр. вирусол.* 2011; 56 (4): 27—29.
65. **Якимчук К. С.** Хроническая инфекция вирусами гепатитов и герпеса у пациентов с болезнью Шегрена. *Бюл. exper. биол.* 2002; 133 (1): 67—71.
66. **Ali G., Kumar M., Bali S. K., Wadhwa W. B.** Hepatitis E associated immune thrombocytopenia and membranous glomerulonephritis. *Indian. J. Nephrol.* 2001; 11 (2): 70—72.
67. **Thapa R., Biswas B., Mallick D.** Henoch-Schonlein purpura triggered by acute hepatitis E virus infection. *J. Emerg. Med.* 2010; 39 (2): 218—219.
68. **Thapa R., Mallick D., Ghosh A.** Childhood hepatitis E infection complicated by acute immune thrombocytopenia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009; 31 (2): 151.
69. **Thapa R., Ghosh A.** Childhood autoimmune hemolytic anemia following hepatitis E virus infection. *J. Paediatr. Child. Hlth* 2009; 45 (1—2): 71—72.
70. **Bhagat S., Wadhawan M., Sud R., Arora A.** Hepatitis virusescausing pancreatitis and hepatitis: a case series and review of literature. *Pancreas* 2008; 36 (4): 424—427.
71. **Kamani P., Baijal R., Amrapurkar D.** et al. Guillain-Barre syndrome associated with acute hepatitis E. *Indian J. Gastroenterol.* 2005; 24: 216.
72. **Fong F., Illahi M.** Neuralgic amyotrophy associated with hepatitis E virus. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2009; 111: 193—195.
73. **Mandal K., Chopra N.** Acute transverse myelitis following hepatitis E virus infection. *Indian Pediatr.* 2006; 43: 365—366.
74. **Despirres L. A., Kaphan E., Attarian S.** et al. Neurologic disorders and hepatitis E, France, 2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (8): 1510—1512.
75. **Kamar N., Bendall R. P., Peron J. M.** et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (2): 173—179.
76. **Kamar N., Rostaing L., Abravanel F.** et al. Pegylated interferon- $\alpha$  for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 30—33.
77. **Kamar N., Abravanel F., Garrouste C.** et al. Three-month pegylated interferon alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2792—2795.
78. **Mallet V., Nicand E., Sultanik Ph.** et al. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann. Intern. Med.* 2010; 153: 85—89.
79. **Kamar N., Rostaing L., Abravanel F.** et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010; 139: 1612—1618.
80. **Chaillon A., Sirinelli A., De Muret A.** et al. Sustained virologic response with ribavirin in chronic hepatitis E virus infection in heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30 (7): 841—843.
81. **Sarin S. K., Kumar M.** A vaccine for hepatitis E: has it finally arrived? *Gastroenterology* 2011; 140 (4): 1349—1352.
82. **Shresta M. P., Scott R. M., Joshi D. M.** et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 895—903.
83. **Zhang J., Liu C. B., Li R. C.** et al. Randomized-controlled phase II clinical trial of a bacterially expressed recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine* 2009; 27: 1869—1874.
84. **Zhu F.-C., Zhang J., Zhang X.-F.** et al. 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): 895—902.

Поступила 17.11.11