

# Гепатит Е: особенности течения в неэндемичных странах

По мнению экспертов ВОЗ, заболевания печени, вызванные вирусом гепатита Е (HEV), представляют собой актуальную проблему для общественного здравоохранения во всем мире. Привлекая внимание врачей к данной нозологии, ВОЗ (2013) опубликовала на своем сайте обновленные статистические данные: «Ежегодно в мире регистрируется более 20 млн случаев инфицирования гепатитом Е, из них 3 млн приходится на острый гепатит Е; количество летальных исходов, связанных с гепатитом Е, составляет 57 тыс. смертей».

Изменение привычного ареала распространения вируса привело к тому, что HEV перестал быть «экзотическим чужестранцем» и практически превратился в «коренного обитателя» различных европейских стран. Привели ли такие перемены к усилению патогенных свойств вируса? Как отразились они на клинической картине заболевания? На эти и многие другие вопросы призвана ответить данная статья.

## Особенности штаммов HEV, получивших широкое распространение в Европе

HEV – РНК-содержащий вирус, который распространен во всем мире. В настоящее время известно четыре основных генотипа и один серотип вируса. Эпидемиологические особенности HEV-инфекции связывают с различным географическим распределением генотипов вируса. Первый и второй генотипы вируса распространены в развивающихся странах Азии и Африки, в которых они вызывают вспышки заболевания (эндемический гепатит Е), как на уровне отдельных небольших сообществ, так и в относительно крупных популяциях (J. Hoofnagle, 2012; R. Aggarwal, 2013). Третий и четвертый генотипы вируса чаще выявляют в промышленно развитых странах Европы и США, эти подтипы провоцируют возникновение спорадических случаев заболевания (неэндемический гепатит Е).

## Причины роста заболеваемости гепатитом Е в экономически развитых странах

Увеличение частоты возникновения спорадических случаев гепатита Е в неэндемичных регионах связывают со значительной миграцией населения из слаборазвитых регионов в страны со стабильной экономикой, а также с устойчивым ростом международного туризма и преимущественным посещением стран с неблагоприятными санитарно-гигиеническими условиями. Основываясь на приведенных данных, R. Aggarwal (2013) прогнозирует увеличение заболеваемости гепатитом Е в неэндемичных регионах. Подтверждение этому находим в исследовании M. Verrieg и соавт. (2013), сравнивших распространенность антител IgG HEV у эмигрантов, приехавших работать во Францию, и у доноров крови, проживающих в тех же районах. Оказалось, что частота выявления антител у экспатриантов в 3,7 раза выше, чем у местных жителей, регулярно сдающих кровь.

## Высокая распространенность антител к HEV в промышленно развитых странах: мнение экспертов CDC

Проанализировав результаты исследования NHANES III (2008), эксперты Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) выявили антитела IgG HEV у 21% жителей США. По их мнению, такой высокий уровень распространенности HEV в экономически развитой стране и относительно редкая регистрация клинических проявлений заболевания объясняется:

– неспособностью врачей своевременно распознать клинические проявления

HEV-инфекции и неготовностью использовать лабораторные методы диагностики для подтверждения диагноза;

– бессимптомным течением заболевания, которое сопровождается развитием антител, но редко приводит к появлению клинических симптомов;

– ложноположительными результатами лабораторного исследования, обусловленными перекрестной активностью с другими возбудителями инфекционных заболеваний;

– неспецифичностью использованных лабораторных тестов.

## Основные пути передачи гепатита Е в неэндемичных странах

Механизмы и пути распространения HEV-инфекции несколько отличаются в эндемичных и неэндемичных регионах. В развивающихся странах основной механизм передачи HEV – фекально-оральный, заболевание в большинстве случаев развивается при употреблении воды, загрязненной фекалиями; тогда как в промышленно развитых странах гепатит Е возникает при приеме пищи, контаминированной HEV.

HEV-инфекции также свойственны вертикальный (от беременной женщины к плоду) и трансфузионный пути передачи (ВОЗ, 2013). Соглашаясь с вероятностью возможного парентерального распространения HEV при переливании инфицированной крови, J.H. Hoofnagle (2012) отмечает, что РНК HEV определяется в плазме крови у 1 из 4-8 тыс. доноров, проживающих в западных странах.

## Источники гепатита Е в неэндемичных регионах

Все возможные источники HEV-инфекции в неэндемичных районах еще окончательно не установлены. Исследователи связывают возникновение отдельных вспышек заболевания с контактом с инфицированными животными (свиньями), а также с употреблением термически плохо обработанной свинины. По мнению M. Parvez и соавт. (2013), основным источником HEV-инфекции в неэндемичных странах являются дикие и домашние свиньи. Результаты исследования, проведенного P. Colson и соавт. (2010), убедительно продемонстрировали, что употребление сырых колбасок из свиной печени (фигателли), приобретенных в супермаркетах, способствует инфицированию HEV. Подобные данные получили американские ученые, выявившие РНК HEV в полусухой и слабо прожаренной свинине (A. Feagins и соавт., 2008), а также японские исследователи, доказавшие возможность прямой трансмиссии вируса при употреблении контаминированной свинины (M. Parvez и соавт., 2013).

Еще одним источником гепатита Е являются морепродукты, в частности моллюски; употребление сырых мидий и гребешков также может привести к развитию заболевания.

Относительно недавно были выделены штаммы HEV у крупного рогатого скота, оленей и лосей, овец, крыс и кроликов. Несмотря на выявление новых потенциальных источников HEV-инфекции, способность этих млекопитающих инфицировать человека и провоцировать возникновение заболевания пока остается сомнительной (J. Hoofnagle и соавт., 2012).

## Уровень распространенности HEV-инфекции в общей популяции

По данным J. Hoofnagle и соавт. (2012), распространенность HEV-инфекции в общей популяции у лиц всех возрастов не превышает 6,4%. В то же время исследователи указывают, что частота выявления антител к HEV минимальна у детей и молодых людей 6-19 лет (<10%) и резко возрастает у пожилых лиц старше 60 лет (>40%). Еще одной особенностью распределения гепатита Е является отсутствие значимых гендерных или сексуальных различий: мужчины и женщины одинаково часто страдают этим заболеванием (21,0 vs 20,4% соответственно), так же как и гомосексуальные и гетеросексуальные мужчины (23,1 vs 23,9% соответственно). Интересно, что у лиц, не употребляющих кокаин, гораздо чаще выявляют HEV-антитела, чем у приверженцев этой пагубной привычки (23,6 vs 16,8%). По мнению R. Aggarwal (2013), гурманы, регулярно употребляющие сырую печень и потроха, более склонны к возникновению острого гепатита Е, чем поклонники менее экстремального стиля питания (26,5 vs 20,4%).

## Отличительные особенности клинического течения гепатита Е в неэндемичных и эндемичных регионах

Характерными особенностями гепатита Е у лиц, проживающих на эндемичных территориях, являются преимущественное развитие заболевания у подростков и лиц молодого возраста, а также одинаково частое возникновение симптомов болезни у лиц обоего пола (J.H. Hoofnagle, 2012). В клинической картине эндемичного гепатита Е доминируют типичные признаки поражения печени (желтуха), которые сопровождаются различными неспецифическими проявлениями (слабость, усталость, снижение аппетита, тошнота, рвота, лихорадка). Еще одной особенностью этого вида гепатита Е является способность к самоограничению и очень редкая трансформация в хроническую форму заболевания.

Неэндемичным гепатитом Е чаще болеют лица пожилого возраста, преимущественно представители сильного пола (соотношение мужчин и женщин 3:1), имеющие различные сопутствующие заболевания или отягощенный анамнез по злоупотреблению алкоголем. Отличительными признаками этого вида гепатита Е являются субклиническое/мягкое течение заболевания, наличие внепеченочных проявлений (артрита, панкреатита, апластической анемии) и частое развитие серьезных неврологических осложнений (полирадикулопатии, синдрома Гийена-Барре, периферического паралича лицевого нерва, атаксии, периферической нейропатии, спутанности сознания). Эти проявления заболевания могут отснить на задний план слабо выраженные признаки печеночной недостаточности и значительно затруднить своевременную диагностику гепатита Е (J.H. Hoofnagle, 2012). Среди других особенностей неэндемичного гепатита Е следует отметить склонность к хроническому течению заболевания у лиц с ослабленным иммунитетом, а также практически полную ремиссию неврологической симптоматики на фоне спонтанной или медикаментозной элиминации вируса.

## Острое и хроническое течение гепатита Е

Раньше считалось, что гепатиту Е свойственно только острое, самоограничивающееся течение, поэтому клинические случаи, описывающие хроническое течение HEV-инфекции, первоначально воспринимались учеными довольно скептически. В настоящее время известно, что хронический гепатит Е развивается у лиц с ослабленным иммунитетом, включая реципиентов чужеродных органов, лиц, инфицированных ВИЧ, а также пациентов, получающих химиотерапию по поводу рака (J.H. Hoofnagle, 2012).

К клинико-лабораторным особенностям хронической HEV-инфекции относят длительную персистенцию РНК HEV в высоких титрах в сыворотке крови на фоне незначительно повышенного уровня аминотрансфераз. По мнению J.H. Hoofnagle (2012), продолжительное, многолетнее течение хронического гепатита Е может привести к развитию фиброза и цирроза печени.

## Самое тяжелое течение гепатита Е отмечается у беременных

Во время вспышек заболевания в эндемичных районах гепатит Е чаще развивается у беременных женщин, чем у небеременных или лиц противоположного пола. Именно у беременных течение болезни чаще всего осложняется развитием острой печеночной недостаточности. Поэтому наибольший уровень летальности (10-25%) регистрируют именно в этой когорте пациенток, в то время как в общей популяции значение этого статистического показателя редко превышает 5% (J.H. Hoofnagle, 2012). Кроме того, острый гепатит Е негативно сказывается на течении беременности:

в большинстве случаев развиваются преждевременные роды и/или происходит родоразрешение мертвым плодом. Следует отметить, что беременные, проживающие в эндемичных регионах, очень редко страдают гепатитом E и имеют достаточно оптимистический как акушерский, так и общетерапевтический прогноз. Существует несколько теорий, которые пытаются объяснить данную особенность заболевания специфическими изменениями в состоянии иммунной системы, происходящими на фоне беременности: нарушением баланса между T-хелперами 1 и 2 типа, изменениями в экспрессии некоторых генов (R. Aggarwal, 2013).

#### Клинические симптомы гепатита E, которые можно заподозрить у жителей эндемичных регионов

Гепатит E не имеет каких-либо специфических клинических признаков, которые позволили бы отличить его от других острых вирусных гепатитов. Поэтому ведущую роль в своевременной диагностике этого заболевания в эндемичных странах отводят тщательному сбору эпидемиологического анамнеза и сведений об истории развития болезни.

Ярким примером отсутствия значимых клинических различий между гепатитом E и заболеваниями печени иной этиологии является факт, отмеченный американскими учеными. При обследовании больных с предположительным лекарственным поражением печени у части пациентов врачи выявили серологические маркеры недавно перенесенной острой HEV-инфекции, что, соответственно, привело к пересмотру диагноза в пользу гепатита E (R. Aggarwal, 2013).

#### Клинико-лабораторные признаки остро и тяжело течения гепатита E

В большинстве случаев острый гепатит E протекает легко, бессимптомно, практически не изменяя самочувствие пациента. Тяжелое течение острой HEV-инфекции, сопровождающееся выраженной иктеричностью кожных покровов, происходит на фоне выраженного падения уровня гамма-глутамилтрансферазы (170,31 vs 237,96 Ед/л,  $p=0,007$ ), холинэстеразы (4500,93 vs 5815,28 Ед/л,  $p=0,0001$ ) и повышения концентрации общего билирубина (275,58 vs 147,03  $\mu\text{моль/л}$ ,  $p=0,0001$ ) по сравнению с легким, безжелтушным течением болезни. Высокая вирусная нагрузка (134 vs 112,  $p=0,025$ ) вынуждает пациентов с тяжелым течением гепатита E и желтухой дольше находиться на стационарном лечении (38,17 vs 18,36 дней,  $p=0,073$ ), чем больных, не имеющих иктеричного оттенка кожи и слизистых оболочек (B. Xu, 2012).

#### Целесообразность обследования пациента на наличие HEV-инфекции

Учитывая отличительные особенности гепатита E (невысокую распространенность в эндемичных странах, склонность к самоограничению, относительно мягкое течение, отсутствие специфического лечения в неосложненных случаях), R. Aggarwal (2013) не рекомендует «тратить много внимания и ресурсов на диагностику гепатита E в индивидуальных случаях». С точки

зрения этого же ученого, обследовать иммунокомпетентного пациента на наличие HEV-инфекции целесообразно при тяжелом течении гепатита, развитии острой печеночной недостаточности неустановленной этиологии, а также в отдельных случаях при проведении эпидемиологических исследований. В то же время выявление антител к HEV может внести весомый вклад в определение этиологии заболевания у лиц с ослабленным иммунитетом и, казалось бы, необъяснимым повреждением печени (P. Vagteigo и соавт., 2013; R. Aggarwal, 2013).

#### Методы лабораторной диагностики HEV-инфекции

В настоящее время ни один коммерческий тест, предназначенный для обнаружения HEV, не одобрен ни FDA, ни другой такой же авторитетной организацией для использования в клинической практике. Поэтому на протяжении последних нескольких лет ВОЗ вела активные работы по улучшению межлабораторных стандартов по выявлению и количественному определению РНК HEV. Тесное сотрудничество между 23 лабораториями в 10 различных странах мира позволило экспертам ВОЗ разработать Международный стандарт № 6329/10 для определения РНК HEV в человеческой крови, в котором указаны референтные значения, позволяющие подтвердить диагноз, – 250 тыс. МЕ/мл (S.A. Vaylis и соавт., 2013).

#### Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику гепатита E

Спектр заболеваний, которые могут иметь сходную клиническую симптоматику с острым гепатитом E, достаточно широк. Это и инфицирование другими гепатотропными вирусами (HAV, HBV, HCV, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус), аутоиммунная патология печени, токсическое действие алкоголя, лекарств или других вредных веществ. По мнению B. Xu (2012), при проведении дифференциального диагноза нельзя полагаться на значения таких лабораторных показателей, как АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, так как они достоверно не отличаются при вирусных гепатитах различной этиологии. Однако, как считает J.H. Hoofnagle (2012), правильно собранный анамнез заболевания (анализ данных об употреблении алкоголя, посещении эндемичных стран, приеме гепатотропных препаратов) и всестороннее клинико-лабораторное обследование (обнаружение специфических серологических или аутоиммунных маркеров заболевания) позволяют установить правильный диагноз и исключить другие нозологии.

#### Терапевтическая стратегия наиболее оптимальна для лечения больных острым гепатитом E

Тактика ведения больных гепатитом E зависит от тяжести заболевания и функциональной активности иммунной системы пациента. Подавляющее большинство иммунокомпетентных больных с легкой формой острого гепатита E не нуждается в каком-либо лечении, тогда как пациентам с тяжелым течением заболевания или острой печеночной недостаточностью могут

быть назначены противовирусные препараты (J.H. Hoofnagle, 2012; R. Aggarwal, 2013).

По мнению R. Goyal и соавт. (2012), печеночная недостаточность, возникающая на фоне острого гепатита E, является показанием для проведения пероральной терапии рибавирином (200–600 мг/сут на протяжении 3–24 нед), так как позволит к 3–8-й неделе лечения подавить репликацию вируса. S. Pischke и соавт. (2013) поддерживают мнение своих индийских коллег о необходимости назначения рибавирина таким больным, но подчеркивают, что оптимальная дозировка этого противовирусного препарата, а также длительность его приема должна быть определена в ходе будущих контролируемых исследований.

#### Лечение больных хроническим гепатитом E

Формирование хронического воспалительного процесса в печени на фоне инфицирования HEV возможно только при значительном ослаблении иммунной системы (ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессивных препаратов). Многие исследователи полагают, что уменьшение стелени иммуносупрессии позволит организму справиться с хроническим гепатитом E. Такого мнения придерживаются K. Neukam и соавт. (2013), утверждая, что назначение пероральной терапии рибавирином больным ВИЧ с тяжелой иммуносупрессией приводит не только к улучшению функциональных показателей печени, но и к достижению устойчивого вирусологического ответа. Эту точку зрения поддерживают также H. Najji и соавт. (2013), считая, что назначение рибавирина при ВИЧ-инфекции позволяет добиться разрешения хронического гепатита E.

Препаратом выбора для лечения хронической HEV-инфекции у реципиентов печеночного трансплантата является пегилированный интерферон альфа-2b. К такому выводу пришли E.B. Naagsma и соавт. (2010), наблюдая за больными, которым была проведена трансплантация печени. Терапия пегилированным интерфероном позволила добиться снижения вирусной нагрузки уже через четыре недели лечения, а после завершения введения препарата у всех пациентов вирусная РНК не определялась и печеночные пробы находились в рамках нормативных значений. Следует подчеркнуть, что такое лечение хронического гепатита E является экспериментальным, и в настоящее время ни рибавирин, ни пегилированный интерферон не получили одобрения FDA для лечения данной нозологии.

#### Профилактика HEV-инфекции в эндемичных регионах

Учитывая тот факт, что эндемичный гепатит E – это зоонозное заболевание, профилактические мероприятия проводятся с учетом эпидемиологической роли животных и особенностей передачи возбудителя. В настоящее время нет действующих рекомендаций по профилактике HEV-инфекции в свиноводческих центрах, не регламентируются действия по отношению к инфицированным животным, не предусматривается также необходимость изоляции или мониторинга их состояния.

Принимая во внимание возможность проникновения вируса в сточные воды свиноводческих центров и дальнейшее его распространение в питьевую воду, а также поступление в водозаборники ферм по выращиванию моллюсков, J. Hoofnagle и соавт. (2012) рекомендуют подвергать свинину тщательной тепловой обработке (жарить при температуре 71°C не менее 20 мин) и избегать употребления сырых моллюсков, особенно лицам с ослабленным иммунитетом. M. Parvez (2013) обращает внимание ветеринаров, фермеров, рабочих свиноводческих ферм и очистительных сооружений на необходимость тщательного соблюдения норм личной гигиены.

#### Специфическая профилактика гепатита E

Относительно недавно были разработаны две различные вакцины против гепатита E. Одна из них содержит рекомбинантный вирусный капсидный белок, который экспрессирован на клетках насекомых; другая также представляет собой рекомбинантный протеин, но экспрессированный уже на культуре клеток *Escherichia coli*.

Эффективность рекомбинантной вакцины Hecolin, синтезированной в Китае, была подтверждена в крупном исследовании, в котором приняли участие 14 065 здоровых волонтеров, не имевших какого-либо хронического заболевания печени. Рандомизировав участников для введения Hecolin или плацебо (вакцины к гепатиту B), T. Wu и соавт. (2013) изучили уровень антител перед иммунизацией и через 31 месяц после вакцинации. Подтвердив высокую иммуногенность и безопасность исследуемой вакцины, ученые смогли получить разрешение на применение Hecolin в Китае.

Несмотря на то что препарат, предназначенный для создания устойчивого иммунитета к гепатиту E, может быть полезным для многих туристов, путешествующих по развивающимся странам, эта вакцина еще не поступила на мировой фармацевтический рынок. Широкое применение данной вакцины ограничивает целый ряд факторов: отсутствие сведений о продолжительности поствакцинального иммунитета и возможности применения препарата у лиц высокого риска (беременные, пациенты с хроническим заболеванием печени, иммунокомпрометированные больные), нечеткость иммунизационной стратегии (селективная вакцинация представителей групп высокого риска или универсальное использование) и высокая стоимость (R. Aggarwal, 2013).

Таким образом, течение гепатита E в эндемичных странах имеет свои особенности. Риск инфицирования и передачи инфекции может быть сведен к минимуму при условии соблюдения профилактических мероприятий. Эффективность и безопасность терапевтической коррекции осложненных форм острого гепатита E и хронической HEV-инфекции нуждаются в дальнейшем тщательном изучении в ходе рандомизированных контролируемых исследований.

Подготовила Лада Матвеева

