

Е.Х. Тишейл, Д.Дж. Ху, отдел вирусных гепатитов, Центры по контролю и профилактике заболеваний, г. Атланта, США

Гепатит E: эпидемиология и профилактика

Вирус гепатита E (HEV) является глобальной проблемой здравоохранения. По данным ВОЗ (2010), в мире HEV инфицировано около 2,3 млрд человек. HEV является ведущей причиной острого вирусного гепатита, особенно в развивающихся странах. Первая ретроспективно подтвержденная вспышка гепатита E произошла в 1955-1956 гг. в г. Нью-Дели (Индия); в этот период за медицинской помощью обратились более 29 тыс. симптомных больных с желтухой. С тех пор спорадические вспышки инфекции регистрируются по всему миру, в том числе в промышленно развитых странах.

Вирус гепатита E

Открытие HEV предшествовала разработка серологических тестов для диагностики инфекций, вызванных вирусом гепатита A (HAV) и вирусом гепатита B (HBV), в середине 1970-х гг. Возможность исключить HAV- и HBV-инфекцию позволила установить существование вируса с энтеральным путем передачи, вызывающего так называемый гепатит ни А, ни В. В 1983 г. в стуле экспериментально инфицированных добровольцев с помощью иммунной электронной микроскопии были обнаружены вирусоподобные частицы, названные впоследствии HEV. Геном вируса впервые был клонирован в 1990 г.

HEV — сферический безоболочечный однонитевый положительно направленный РНК-содержащий вирус, имеющий диаметр 32-34 нм. Организация генома HEV значительно отличается от таковой других вирусов, в связи с чем этот вирус имеет собственное семейство *Неревиривиде*, род *Неревирис*, вид HEV. Геном HEV окружен тремя частично совпадающими открытыми считывающими рамками (ORF), которые вирус использует для экспрессии различных белков. ORF-1 кодирует полипротеин, состоящий из 1690 аминокислот и подвергающийся посттрансляционному расщеплению на множество неструктурных белков, необходимых для репликации вируса, в том числе метилтрансферазу, предполагаемую папаинподобную цистеинпротеазу, РНК-геликазу и РНК-зависимую РНК-полимеразу. ORF-2 не совпадает с ORF-1; он располагается на 3'-конце генома и кодирует основной структурный белок — капсидный белок, состоящий из 600 аминокислот. ORF-3 начинается с последнего нуклеотида ORF-1; он частично совпадает с ORF-2 и кодирует небольшой иммуногенный фосфопротеин, состоящий из 123 аминокислот и связанный с цитоскелетом, что указывает на его возможную роль в сборке вирусных частиц. Организация ORF несколько отличается в зависимости от генотипа, но их функция остается такой же. По сравнению с HAV HEV менее устойчив к условиям окружающей среды, в частности к температуре.

Эпидемиология

HEV классифицируется по крайней мере на четыре основных генотипа (1-4) и 24 подтипа, но при этом имеет всего один серотип. Генотип 1 является наиболее частой причиной эпидемического и спорадического гепатита E в развивающихся странах. Генотип 2 впервые был выделен в 1986 г. во время эпидемии в Мексике, а затем — в Чаде и Нигерии. Meng и соавт. (1997) первыми описали изолят HEV, который генетически отличался от бирманского и мексиканского штаммов и был широко распространен в популяции свиней. В последующем этот штамм был изолирован у пациента из США, не имеющего четких факторов риска инфекции. На сегодня установлено, что генотип 3 HEV глобально распространен у свиней и в настоящее время все чаще определяется у людей, особенно в развивающихся странах. Генотип 4 впервые был описан в Тайване, а затем в Китае, Японии и Индии. Генотипы 3 и 4 также были изолированы у свиней в США,

Африке и Азии. Эпидемический потенциал генотипов HEV значительно различается, и эпидемии регистрируются только в развивающихся странах, в которых доминирующим циркулирующим у человека штаммом является HEV генотипа 1.

В эпидемических условиях HEV передается в основном при употреблении фекально-контаминированной воды. В странах Юго-Восточной Азии вспышки заболеваемости, как правило, регистрируются в сезон дождей, когда наводнение может контаминировать источники питьевой воды. Однако вспышки могут возникать и в сухой сезон или при отсутствии четких указаний на контаминацию водных источников. Недавно были получены доказательства, что во время вспышек определенное значение имеет передача HEV от человека к человеку. В литературе описаны случаи заражения при переливании крови и нозокомиальной трансмиссии HEV-инфекции. Хорошо описана вертикальная передача HEV от беременной к плоду. Khurgoo и соавт. (2009) изучали фетальные исходы HEV-инфекции у беременных и установили, что трансмиссия вируса *in utero* приводила к симптомному и бессимптомному неонатальному поражению печени, в некоторых случаях — к внутриутробной смерти плода. Доказательства возможности передачи HEV при половых контактах на сегодня отсутствуют.

Механизм передачи и факторы риска при спорадической HEV-инфекции не известны. Есть данные о том, что значительная часть случаев острых вирусных гепатитов в эпидемически неблагоприятных странах вызывается HEV. Следует отметить, что глобальная проблема HEV-инфекции связана в большей степени с увеличением спорадических случаев заболевания, а не с эпидемиями. В одной только Индии в год имеют место 2 млн случаев гепатита E по сравнению с 1,4 млн случаев гепатита A.

Факт того, что распространенность анти-HEV IgG в популяции не достигает уровня анти-HAV IgG и заболеваемость гепатитом E наиболее высока у взрослых молодого и среднего возраста, позволяет говорить о том, что инфицирование HEV не обеспечивает пожизненного иммунитета. Вопросы длительности сохранения анти-HEV IgG после естественного заражения и протекторной эффективности приобретенных антител имеют важное практическое значение в отношении разработки вакцин.

Длительная экскреция HEV со стулом после симптомного или бессимптомного заражения наблюдается очень редко. Известно, что новорожденные и младенцы могут длительно выделять HAV, однако для HEV такая ассоциация не установлена. В то же время было продемонстрировано, что РНК HEV, содержащаяся в стуле человека и животных (свиней), может контаминировать источники питьевой воды, выживать в них и сохранять инфекционность на протяжении длительного периода. В случае HEV генотипа 3 обнаружена достоверная связь между употреблением печени свиньи или дикого кабана и развитием заболевания. Американские исследователи изолировали РНК HEV из

свиной печени, продававшейся в обычных магазинах. В Египте употребление немых овощей и фруктов ассоциировалось с более высокой распространенностью анти-HEV IgG; следовательно, такие овощи и фрукты еще до сбора могут быть контаминированы испражнениями человека и животных.

Относительно резервуара HEV в межэпидемические периоды известно мало. РНК HEV была изолирована у многих видов животных, включая крыс, крупный рогатый скот, оленей и диких кабанов. На основании данных исследования NHANES, проводившегося с 1988 по 1994 год в США, Kuniholm и соавт. установили, что владение домашней собакой ассоциируется с серопозитивностью по HEV.

Клиническая картина, диагностика и лечение

Инкубационный период HEV-инфекции может составлять от 15 до 60 дней (в среднем 40 дней). Исследования на человекообразных обезьянах показали, что инфицирующая доза прямо коррелирует с тяжестью заболевания и обратно — с длительностью инкубационного периода. HEV вызывает разнообразные клинические проявления, включающие бессимптомную инфекцию, неявную инфекцию и иктерический гепатит. Клиническая картина острого гепатита E не отличима от таковой при других вирусных гепатитах.

Гепатит E — острое заболевание с внезапной манифестацией неспецифических симптомов, за которыми следует появление боли в правом верхнем квадранте живота, желтухи, анорексии, общего недомогания, тошноты и рвоты. Бессимптомные инфекции у детей встречаются чаще, чем у взрослых. В исследовании Khurgoo и соавт. (1994) соотношение симптомных и бессимптомных случаев заболевания у детей равнялось 1:12, в то время как у взрослых этот показатель составлял 1:3. Частота симптомных атак гепатита E во время вспышки инфекции может достигать 15% и всегда выше среди взрослых, даже в странах, в которых эпидемии HEV-инфекции стали привычным явлением. Кроме того, частота симптомных атак гепатита E зависит от пола. Во время многих эпидемий симптоматика чаще выявлялась у мужчин. Тем не менее в период недавней эпидемии в Уганде более высокая вероятность симптомного заболевания наблюдалась у женщин, особенно в возрастной группе 15-45 лет.

У беременных прогноз гепатита E хуже, однако отсутствуют доказательства того, что женщины в период гестации более чувствительны к инфекции или имеют повышенный риск заражения. HEV-инфекция у беременных обычно протекает тяжело в третьем триместре, при этом летальность составляет 10-25%. На сегодня не ясно, чем обусловлена непропорционально высокая смертность беременных с гепатитом E. Причинами смерти в таких случаях являются фульминантная печеночная недостаточность и акушерские осложнения, в том числе кровотечение. Уникальной в данном отношении страной является Египет, в котором наблюдается низкая смертность беременных с HEV-инфекцией. Так, в исследовании Stoszek и соавт.

(2006) с участием более 2 тыс. беременных с серологическими маркерами инфекции не было зарегистрировано ни одного случая смерти. Другие исследователи также сообщали об очень высокой серологической распространенности, сочетающейся с незначительными симптомами или их отсутствием, в высокоэндемичных сельских египетских общинах. Наиболее распространенный изолят HEV, циркулирующий в Египте, относится к генотипу 1, подтипу 3, что может частично объяснить особенности показателей заболеваемости и смертности в стране.

Помимо беременных, предрасположенность к тяжелому течению HEV-инфекции имеют пациенты с ранее существовавшими хроническими заболеваниями печени. У больных с запущенными заболеваниями печени, в частности с циррозом, суперинфекция HEV может приводить к острой печеночной недостаточности. Такой же феномен наблюдается и в случае суперинфекции HAV у пациентов с хроническими заболеваниями печени, в связи с чем эта популяция рассматривается как целевая для вакцинации против гепатита A.

Частое развитие HEV-инфекции у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию по поводу трансплантации солидных органов, подняло вопрос о распространенности этого вируса у больных СПИДом. На сегодня описано несколько случаев острой, хронической и реактивированной HEV-инфекции у пациентов со СПИДом. Все случаи были зарегистрированы в Европе и были вызваны HEV генотипа 3. Dalton и соавт. (2007) установили, что HEV являлся причинным фактором в ряде случаев, в которых первоначально был установлен диагноз лекарственно-индуцированного поражения печени. В развивающихся странах всех пациентов с ВИЧ-инфекцией/СПИДом в случае выявления у них печеночной дисфункции, а также больных с предполагаемым диагнозом лекарственно-индуцированного поражения печени необходимо систематически обследовать на предмет выявления HEV-инфекции.

Отклонения лабораторных показателей при HEV-инфекции не отличаются от таковых при других формах острого вирусного гепатита и включают повышение сывороточных уровней аланин- и аспартатамино-трансферазы, щелочной фосфатазы, билирубина и γ -глутамилтрансферазы. Выраженность нарушений печеночной функции обычно соответствует таковой клинических симптомов. Гистопатологические изменения в печени при острой инфекции включают фокальный некроз и умеренное воспаление. Часто развивается холестатический гепатит с псевдожелезистым повреждением трабекул гепатоцитов. Согласно имеющимся представлениям, HEV не является цитопатическим, и повреждение печени развивается вследствие иммунологических реакций; тем не менее подтверждений этой теории пока не получено. Нормализация биохимических показателей происходит обычно в пределах 1-6 нед от начала заболевания. Хроническая HEV-инфекция у здоровых людей практически никогда не выявляется и ни разу не регистрировалась в странах, эндемичных по HEV генотипа 1. Кроме того, на сегодня отсутствуют доказательства, которые бы указывали на рецидивную инфекцию в эндемичных странах. В то же время есть сообщения о хроническом гепатите E после инфицирования HEV генотипа 3 у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после трансплантации солидных органов.

HEV-інфекція викликає продукцію специфічних IgM і IgG. Відповідь анти-HEV IgM швидка, розвивається приблизно через 1 мес після інфікування і досягає піку в момент появи біохімічних відхилень і/або симптомів. РНК HEV можна виявити в крові і стулі, при цьому максимальний рівень збігається з піком гострого серологічного відповіді. Для визначення анти-HEV IgM і IgG доступні різні комерційні тест-системи, однак вони характеризуються варіабельною чутливістю і специфічністю, що ускладнює діагностику. Drobeniuc і соавт. (2010) провели пангенотипичну валідацію 6 найбільш широкоспектальних тестів на IgM і встановили, що лише два теста мали чутливість і специфічність вище 95%. Для визначення РНК HEV в сироватці і стулі можна застосовувати полімеразну ланцюгову реакцію з оберненою транскрипцією, однак це дослідження в більшості лабораторій не проводиться рутинно. Крім того, інтерпретація результатів дослідження зазвичай ускладнюється, і в низькоендемічних регіонах для встановлення остаточного діагнозу необхідно проводити додаткові дослідження, враховувати фактори ризику і виключати інші причини гострого гепатиту.

Летальність від гепатиту Е в час епідемії варіювалася від 0,5 до 4%. Недавно в ході двох досліджень було показано високу смертність серед дітей молодшого віку. В Уганді в цій віковій групі летальність серед дітей до 2 років становила 8%, в Казахстані – 5%. Tsega і соавт. (1991) не зареєстрували ні одного летального результату з більш ніж 400 випадків гострого гепатиту Е у молодих солдатів в Ефіопії. К сожалению, при вивченні недавнього вибуху HEV-інфекції стало очевидним, що вона є фатальним захворюванням не тільки у вагітних і дітей першого року життя. Появляється все більше доказів, що HEV може призводити до летального результату у молодих людей, не страждаючих жодними захворюваннями. У пацієнтів, які мають компенсовані хронічні захворювання печінки, суперінфекція HEV може підвищити смертність.

Специфічної терапії гепатиту Е не існує, і лікування в даний час носить підтримуючий характер. Захворювання зазвичай розв'язується в межах 4-6 нед після появи симптомів, як правило, без яких-небудь віддалених наслідків. Пацієнти з важкими ускладненнями гепатиту Е потребують госпіталізації. В цілому вважається, що гепатит Е може протікати важче, ніж гепатит А. Великі групи ризику, зокрема вагітні і пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, повинні своєчасно виявлятися і отримувати необхідне підтримуюче лікування. На сьогодні імуноглобулін не продемонстрував ефективності в профілактиці гепатиту Е у HEV-інфікованих осіб. В той же час існують докази, що певний протекторний ефект може надавати перенесена інфекція.

Профілактика

В час вибуху HEV-інфекції, як і інших захворювань фекально-оральним шляхом передачі, двома найважливішими профілактичними заходами є забезпечення чистою питною водою і санітарна обробка людських відходів. Тем не менше в регіонах, де зазвичай відбуваються епідемії, своєчасне прийняття цих заходів часто буває складним. Так, в час недавнього вибуху в Уганді було зареєстровано більш ніж 10 тис. випадків захворювання, незважаючи на спроби забезпечити населення чистою питною водою і підвищити доступ до громадських туалетів. Вибух гепатиту Е в Дарфурі (Судан) підняв питання щодо

оптимального рівня хлорування, необхідного для елімінації HEV з питної води. Стратегії профілактики спорадических випадків HEV-інфекції розробляти важче в зв'язі з відсутністю специфічних факторів ризику.

Дослідження II фази по вивченню рекомбінантної вакцини проти HEV, створеної шляхом експресії білка ORF-2 в баківірусе, продемонструвало її безпеку і високу імуногенність. Однак в цьому дослідженні, проведеному в Непалі, включали тільки чоловіків, відповідно, дані щодо безпеки і ефективності вакцини у жінок і дітей відсутні. В дослідженні III фази вивчалася друга рекомбінантна вакцина проти HEV, експресована в *Escherichia coli*. В випробування включили майже 110 тис. осіб, яких

рандомізували для отримання вакцини або плацебо (вакцини проти гепатиту В). Результати дослідження показали 99% ефективність вакцини, однак в ньому не включали вагітних і дітей. В даний час на різних стадіях розробки знаходяться інші вакцини проти HEV.

Дві вакцини, що проходять дослідження II і III фази, є рекомбінантними білками, отриманими із скороченого ORF-2 штамма SAR 55. Так як HEV має тільки один серотип, можна очікувати, що ці вакцини будуть однаково захищати від всіх чотирьох генотипів HEV. Основним питанням є безпека і ефективність вакцин у найбільш вразливих групах населення, зокрема вагітних, дітей молодшого віку і пацієнтів з хронічними

захворюваннями печінки. Крім того, необхідно визначити ефективність вакцин при екстреній профілактиці після зараження в час вибуху інфекції, фармакоекономічну цільовість вакцинації, тривалість поствакцинального імунітету і оптимальні терміни введення вакцини. Для отримання максимальної користі від вакцин важливо проводити моніторинг захворюваності і поширеності вірусних гепатитів з акцентом не на синдромальний, а на етіологічний діагноз.

Стаття публікується в скороченні.
Список літератури знаходиться в редакції.

World Journal of Hepatology
2011; 3 (12): 285-291

Переклад з англ. **Алексей Терещенко**



ВПЕРВІЙ В УКРАЇНІ

ЛМЗЕР

ДОМПЕРИДОН 30 мг + ОМЕПРАЗОЛ 20 мг
продовженого дії + в кишечнорастворимій капсулі

ОПТИМАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДИСПЕПСІЇ

тільки 1 капсула
в день

Представительство «Мега Лайфсайенсиз Пти Лтд» (Австралия)
03035, г. Киев, Соломенская пл. 2, оф. 706
crmkiw@megawecare.com