

ДИАГНОСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА E

Е.Ю. Малинникова, Л.Ю. Ильченко, М.И. Михайлов

ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская область, Россия

Резюме. В работе обобщены результаты клинико-эпидемиологических исследований гепатита E, проведенных в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН и в других научных учреждениях мира. Представлены данные по этиологии, патогенезу, клинике, эпидемиологии и профилактике гепатита E. Отмечена возрастающая значимость этой инфекции для здравоохранения России. Рассмотрены актуальные вопросы изучения гепатита E: автохтонный гепатит E; гепатит E как зооноз; хронический гепатит E.

Ключевые слова: вирус гепатита E, эпидемиология, клиника, генотипы, диагностика, хронический гепатит, зооноз.

Введение

В этиологической структуре острых вирусных гепатитов, регистрируемых в России, гепатит E до недавнего времени практически отсутствовал. Считалось, что эта инфекция характерна только для регионов с жарким климатом. Разработка и внедрение современных диагностических методов выявления маркеров вируса гепатита E (IgM и IgG анти-ВГЕ, РНК ВГЕ) позволили выявлять случаи гепатита E в Европе, Японии и Северной Америке. В России также накопился достаточный объем знаний о распространенности этой инфекции, как завозной, так и местной (автохтонной). Все это определяет необходимость обобщения информации об этиологии, диагностике, клинике и эпидемиологии гепатита E.

Этиология

Вирус гепатита E (ВГЕ) впервые выделен и описан М.С. Балаяном. В 1980 г. в Афганистане среди советских военнослужащих регистрировали случаи гепатита неясной этиологии. Используя экстракт фекалий от зараженных солдат, была воспроизведена экспериментальная инфекция на добровольце. При помощи электронной микроскопии идентифицирован ранее неизвестный вирус, который в дальнейшем получил название — вирус гепатита E [4].

Вирус гепатита E — безоболочечный вирус диаметром 27–34 нм, икосаэдрической сим-

метрии. Геном ВГЕ представлен одноцепочечной РНК положительной полярности, протяженностью около 7500 нуклеотидов. ВГЕ реплицируется в гепатоците. РНК ВГЕ удалось обнаружить у больных в мононуклеарах периферической крови, однако без признаков вирусной репликации. Установлено, что при экспериментальном заражении поросят, удается обнаружить РНК ВГЕ практически во всех тканях животного [5].

ВГЕ классифицирован членом рода *Hepevirus*, семейства *Hepeviridae*. Поиски вируса гепатита E у млекопитающих, птиц и рыб привели к обнаружению нескольких генотипов вируса.

Современная классификация предложена X.J. Meng (табл. 1) [14].

Молекулярно-эпидемиологические исследования генотипов ВГЕ установили географические различия в их циркуляции:

- генотип 1 — в тропических и нескольких субтропических странах Азии и Африки;
- генотип 2 — в Мексике, Нигерии и Чаде;
- генотип 3 распространен почти повсеместно, включая страны Европы (в том числе Россия), Азии, Океании, Северной и Южной Америке;
- генотип 4 обнаружен исключительно в странах Азии (Китай, Тайвань, Япония и Вьетнам).

Все четыре генотипа принадлежат единственному серотипу. Установлено существование квазивидов и рекомбинантных форм РНК ВГЕ.

Авторы:

Малинникова Е.Ю., к.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отделения вирусных гепатитов клинического отдела ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская область, Россия;

Ильченко Л.Ю., д.м.н., профессор, руководитель клинического отделения вирусных гепатитов клинического отдела ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская область, Россия;

Михайлов М.И., член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская область, Россия.

Адрес для переписки:

Малинникова Елена Юрьевна
142782, Россия, Московская область, Ленинский район,
поселок сельского типа Институт полиомиелита, 27 км Киевского шоссе.
Тел.: (495) 541-90-07 (служебн.); 8 916 210-15-35 (моб.). Факс: (498) 541-93-30.
E-mail: malinacgb@mail.ru

поступила в редакцию 13.05.2013
отправлена на доработку 21.10.2013
принята к печати 22.10.2013

© Малинникова Е.Ю.,
Ильченко Л.Ю.,
Михайлов М.И., 2013

ТАБЛИЦА 1. ВОЗМОЖНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА Е

Вирус гепатита Е	Хозяин	Экспериментальная инфекция
Род <i>Hepevirus</i>		
Генотип 1	Человек	Обезьяна, крыса, лама
Генотип 2	Человек	Обезьяна
Генотип 3	Человек, свинья, олень, мангуст, кролик	Обезьяна, свинья
Генотип 4	Человек, свинья	Обезьяна, свинья
Генотип 5 (возможный)	Крыса	
Генотип 6 (возможный)	Дикий кабан	
Род <i>Avihepevirus</i>		
Генотип 1	Курица (Австралия)	Курица, индюк
Генотип 2	Курица (США)	
Генотип 3	Курица (Европа, Китай)	
Род <i>Piscihepevirus</i>		
Вирус форели	Рыба	

Эпидемиология гепатита Е

Гепатит Е — инфекционное заболевание человека с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, в основном реализуемым водным и пищевым путем. Можно считать доказанным, что гепатит Е является зооантропонозом. Доказательство этого представлены в табл. 2.

Сегодня закончены дискуссии о распространенности вируса гепатита Е на различных территориях мира. Установлено, что он имеет повсеместное распространение. Однако, для более удобного анализа по-прежнему выделяют зоны высокой (страны с субтропическим и тропическим климатом) и низкой (с умеренным и холодным климатом) эндемичности.

На эндемичных территориях, то есть в развивающихся странах (Центральная Азия, Африка и Латинская Америка) эпидемиологически ГЕ проявляется вспышками и спорадической заболеваемостью. Для этих территорий характерно возникновение вспышек инфекции с вовлечением большого количества (до нескольких тысяч и более) заболевших. David B. Rein с соавт. [15] провели анализ числа случаев ВГЕ инфекции за 2005 г. в юго-восточном регионе мира. Оказалось, что из 20,1 млн случаев 3,4 млн зарегистрированы как симптоматические случаи, 70 тыс. с летальным исходом и 3 тыс. — смертоубийства.

Причиной возникновения вспышек считают некачественное водоснабжение и антисанитарные условия жизни. Подтверждением активного эпидемического процесса ГЕ является высокая частота обнаружения антител к ВГЕ (23,8–28,7% и более) среди жителей этих регионов [12].

На неэндемичных территориях (в промышленно развитых странах) регистрируют спорадическую заболеваемость. Ранее считали, что вспышек ГЕ на этих территориях не бывает. В некоторых странах (Франция, Германия, Великобритания, США, Япония) регистрируется

увеличение числа заболевших. Доказано, что большинство этих случаев (помимо завезенных с эндемичных территорий) являются автохтонными, то есть местными [12]. Чаще ГЕ болеют иммунокомпromетированные мужчины пожилого возраста с сочетанной патологией билиарной системы.

Гепатит Е в Российской Федерации

Исследования, проведенные в России институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН совместно с Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, продемонстрировали, что процент лиц, с наличием маркеров гепатита Е колебался от 2,1 до 7,5%. Причем максимальная частота их выявления регистрировалась в старших возрастных группах (свыше 60 лет) и достигала 28%. Эти данные свидетельствуют о скрытом распространении гепатита Е в России. Необходимо отметить, что чаще всего гепатит Е выявляется случайно, больные поступают не только в инфекционные отделения, но и в соматические, где у них диагностируются другие заболевания желудочно-кишечного тракта. Так в 2009 г. в городе Коврове Владимирской области зарегистрирована групповая заболеваемость (вспышка) гепатитом Е у больных в различных неинфекционных отделениях стационаров [1].

В России отсутствует официальная статистика случаев заболеваемости ГЕ. Спорадическая заболеваемость регистрируется в отдельных областях страны, где налажена лабораторная диагностика этой инфекции. В 2011–2012 гг. среди населения в Белгородской области в 16 административных территориях зарегистрировано более 100 случаев острого гепатита Е. Причем в структуре всех вирусных гепатитов в 2011 году по области гепатит Е составил 54,4%. Эти показатели являются самыми высокими в Российской Федерации [2].

ТАБЛИЦА 2. ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ЗООНОЗНОЙ ПРИРОДЫ ГЕПАТИТА Е

Критерии	Доказательства	Литература
Выявление вируса у животных	Подобные ВГЕ человека выявлены у млекопитающих: свиней (домашние и дикие), крыс, кроликов, коров и птиц (куры). Антитела к ВГЕ удается обнаружить у различных животных (кошки, собаки, и др.). Среди поголовья свиней (в возрасте от 1–5 месяцев) на фермах России частота обнаружения РНК ВГЕ может достигать 60%	[12]
Риск инфицирования, у имеющих контакт с животными	Повышенная заболеваемость среди лиц, имеющих контакт по роду своей деятельности с животными (ветеринары, фермеры и пр.)	[8]
Прямое заражение людей от животных	Случаи заражения людей, употреблявших в пищу сырую свиную печень, плохо прожаренное мясо кабанов, оленей, сыровяленную колбасу «Lefigatellu»	(Франция, 2010 г.) [6]

Клиническая картина гепатита Е

Вирусы гепатита Е, как и другие гепатотропные вирусы, способны вызывать как острый, так и хронический гепатит. Клинический диагноз ГЕ может быть поставлен при наличии клинико-биохимических проявлений болезни, соответствующего эпидемиологического анамнеза и обнаружении маркеров инфицирования ВГЕ.

Острый гепатит Е. Обычно ОГЕ самопроизвольно завершается выздоровлением. При заражении женщин в третьем триместре беременности у части из них (более 21%) заболевание может завершиться смертью и сопутствующей гибелью плода [12].

Инкубационный период длится от недели до двух месяцев. По нашим наблюдениям начало болезни постепенное, иногда может быть острым. Клинические проявления чаще наблюдаются у взрослых, чем у детей и подростков. Исследования показали, что в начале заболевания большинство больных жалуются на слабость, общее недомогание, сниженный аппетит, тошноту, иногда рвоту, то есть преобладают астеновегетативный и диспепсический синдромы.

В связи с тем, что многие симптомы острого ГЕ схожи с симптомами ГА, нами проведено сравнение клинических проявлений гепатитов Е и А среди больных старших возрастных групп, вовлеченных во вспышки этих инфекций. Проведенный сравнительный анализ клиники между ГЕ и ГА подтвердил, что многие симптомы схожи, однако степень проявления некоторых из них различна. Мы установили, что подъем температуры, характерный для ГА, наблюдается только у трети пациентов с ГЕ. В продромальном периоде у больных ГЕ более характерными, по сравнению с ГА, являются жалобы на боли в животе, диарея, высыпания на коже. После появления желтухи, в среднем на 4–5 день от начала заболевания, у больных ГЕ не наступает улучшения состояния, как это бывает у больных с ГА. Увеличение размеров печени характерно для подавляющего числа заболевших ГЕ. Длительность желтушного периода варьирует от 5 до 30 дней, но возможно развитие холестатического синдрома с более длительной

желтухой. Дополнительным фактором оказывающим влияние на клиническое проявление ГЕ служат иммунодефицитные состояния (например, беременность), сопутствующие заболевания, в первую очередь хронические болезни печени [13, 16].

У беременных частота тяжелых и фульминантных форм заболевания возрастает в третьем триместре беременности. Клиническая картина у них проявляется симптомами печеночной недостаточности разной степени выраженности. Заболевание протекает с быстрым развитием массивного некроза печени и гепатоцеребральной недостаточности. Особенно сильно фульминантного варианта ГЕ считают развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), характеризующегося желудочно-кишечными, легочными, носовыми кровотечениями разной интенсивности. Может произойти самопроизвольное прерывание беременности (выкидыш или преждевременные роды), как правило, сопровождающееся резким ухудшением состояния женщины. Даже при доношенной беременности часть детей погибает в пре- и интранатальном периодах. Летальность у беременных и женщин в раннем послеродовом периоде достигает 28% [12]. На сегодняшний день причины высокой летальности не выяснены.

Фульминантные формы ГЕ, нередко с летальным исходом, так же встречаются у больных с наличием факторов риска развития иммунодефицитных состояний. К ним относят: пожилой возраст, мужской пол, трансплантацию органов, иммуносупрессивную терапию, онкологические заболевания. Нельзя исключить влияние сопутствующих заболеваний, а именно: ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, артрита, хронических заболеваний печени (ХЗП), а также злоупотребление алкоголем.

Хронический гепатит Е может переходить в более тяжелое заболевание — цирроз [7]. Основными критериями для причисления заболевания к ХГ является циркуляция ВГЕ более 6 месяцев с сохранением диффузного воспаления печени.

Случаи ХГЕ зарегистрированы у пациентов с трансплантацией печени, почек, поджелудочной железы, сердца; у пациентов с острым лимфобластным лейкозом после аллогенной трансплантации стволовых клеток, у ВИЧ-инфицированных.

Клинические проявления хронического гепатита Е скудны. Желтушные формы встречаются крайне редко. Некоторые особенности хронического гепатита Е в зависимости от иммунного статуса пациента представлены в табл. 3.

Механизм развития ХГЕ не определен. Установлено, что основными факторами, ассоциированными с развитием ХГЕ у пациентов с трансплантацией печени служит применение иммуносупрессорного препарата Такролимус (Tacrolimus) и низкое количество тромбоцитов [11].

Лабораторная диагностика гепатита Е

Обязательным компонентом постановки диагноза ГЕ является определение биохимического и серологического профиля заболевания.

При исследовании крови у больных острым гепатитом Е выявляют повышение билирубина, активности сывороточных трансаминаз. Билирубин в среднем повышается до 10 норм, аланиновая аминотрансфераза (АЛТ) — до 40 норм. При легких и среднетяжелых формах ГЕ биохимические показатели быстро нормализуются. Иногда наблюдается более длительная гипербилирубинемия при нормализации показателей печеночных ферментов. По нашим результатам у больных со среднетяжелым течением ГЕ достаточно долго (более 3-х недель) сохранялись повышенные показатели билирубина (3 нормы), в то время как активность сывороточных аминотрансфераз нормализовались к 20 дню от начала заболевания. ГЕ саморегулирующаяся инфекция, в основном заканчивающаяся выздоровлением.

Специфическая лабораторная диагностика ГЕ основывается на выявлении комплекса серологических маркеров инфицирования ВГЕ (анти-ВГЕ IgM и анти-ВГЕ IgG) или РНК ВГЕ в сыворотке крови или фекалиях пациента.

Обнаружение позитивной реакции на наличие IgM анти-ВГЕ не является «золотым» стандартом лабораторной диагностики острого гепатита Е. Это связано с такими факторами как:

- выявление ложнопозитивных реакций при расшифровке случаев ГЕ на неэндемичных территориях. Считается, что эти реакции связаны с неспецифическим взаимодействием с другими вирусными антигенами и разнообразными факторами;
- длительное сохранение позитивной реакции после перенесенной острой инфекции.

Нами при динамическом наблюдении за пациентами перенесшими острую инфекцию в 2009 г., выявлено что через 2 года у одного из них присутствовали антитела класса IgM при отсутствии РНК ВГЕ.

Для подтверждения специфичности детекции РНК ВГЕ и последующего филогенетического анализа выявленных вариантов вируса (определение генотипов) проводят прямое секвенирование амплифицированных фрагментов генома ВГЕ. Полученные последовательности сравнивают с референсными полными и частичными последовательностями ВГЕ разных генотипов и субтипов, депонированными в базе данных GenBank. Согласно общепринятым нормам, показатели достоверности филогенетического группирования более 70% считаются достоверными.

Лечение и профилактика гепатита Е

Больные легкой и среднетяжелой формой ГЕ получают базисную терапию, которая включает в себя щадящую диету, ограничение физических нагрузок, исключается контакт с гепатотоксичными препаратами.

При выраженных симптомах интоксикации проводится дезинтоксикационная терапия (вводят внутривенно инфузионные препараты под контролем диуреза). При наличии показаний назначают глюкозу, витамины, гепатопротекторы.

Тяжелые формы ГЕ требуют комплексной патогенетической терапии, желателно в условиях отделений интенсивной терапии или реанимации. Беременных в II–III триместре бе-

ТАБЛИЦА 3. ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА Е [13]

	Иммунокомпетентные лица	Иммуносупрессивные лица
Проявления	Частые встречающиеся симптомы	Редко встречающиеся симптомы
Уровень АЛТ	1000–3000 IU/L	300 IU/L
Генотип ВГЕ	1, 2, 3, 4	Только 3
ВГЕ диагностика	Увеличение концентрации IgG и IgM анти-ВГЕ ПЦР позитивна в 75%	Серологическое тестирование ненадежно, сероконверсия может не произойти Диагноз должен быть установлен с помощью ПЦР
Результат	Resolving гепатит	60% хронических гепатитов 10% развившихся циррозов

ременности независимо от степени тяжести ГЕ рекомендуется наблюдать в палате интенсивной терапии. Прерывание беременности приводит к резкому утяжелению болезни, из-за этого данная процедура противопоказана.

Лечение ХГЕ не разработано. Однако приводятся данные применения специфической противовирусной терапии у пациентов, перенесших трансплантацию печени. Продемонстрировано успешное применение альфа-2b-интерферона у 2-х больных в течение 1 года и лечение рибавирином в дозе 12 мг/кг/сут в течение 12 недель — у больных ХГЕ [9, 10].

Профилактика ГЕ прежде всего направлена на разрыв путей передачи ВГЕ.

Неспецифическая профилактика ГЕ включает в себя общегигиенические и санитарные мероприятия, применяемые при инфекциях с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. К ним относят: защиту источников водоснабжения от возможного загрязнения ВГЕ, в том числе фекальными стоками свиноводческих ферм; совершенствование системы водоснабжения и канализации; санитарную пропаганду личной гигиены и безопасного питания; разъяснение лицам, выезжающим в эндемичные по ГЕ регионы, рисков возможного заражения ГЕ.

Специфическая профилактика гепатита Е. В настоящее время зарегистрированные коммерчес-

кие вакцины отсутствуют. Экспериментальные вакцины получают по рекомбинантной технологии. Их эффективность доказана в преclinical испытаниях на обезьянах. Существуют две вакцины: «rHEV» — вакцина, полученная при использовании бакуловирусного вектора (США) и «HEV 239» — вакцина (Китай), полученная на основе *Escherichia coli*. Они успешно оценены в испытаниях II/III фазы [17].

Заключение

Вероятность встречи врача-инфекциониста с большим гепатитом Е возросла. Трудности клинического разграничения острых вирусных гепатитов определяют необходимость комплексного исследования всех пациентов с поражением печени на наличие маркеров вируса гепатита Е. Часто острым гепатитом Е заболевают люди с иммунодефицитом, старшего возраста, имеющие сопутствующую патологию желудочно-кишечного тракта. Они проходят курсы лечения в отделениях соматического профиля и, как правило, не обследованы на маркеры гепатита Е. Развитие тяжелых фульминантных форм гепатита у таких пациентов без этиологической расшифровки, ведет к ошибочной тактике лечения. Это может привести не только к потере пациента, но и к дальнейшему распространению этой инфекции и недостаточным противоэпидемическим мероприятиям.

Список литературы

1. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Исаева О.Е., Гордейчук И.В., Солонин С.А., Зайцев О.В., Заботина Е.Е., Манина Т.А., Лисицина Е.В., Душина И.Ф., Штурмина С.М., Краснов В.П., Груздев К.Н., Брызгалов С.П., Лисицин Е.А. Групповая заболеваемость гепатитом Е в г. Коврове Владимирской области (Предварительное сообщение) // Медицинская вирусология. — 2009. — Т. 26. — С. 239–245.
2. Оглезнева Е.Е., Землянский О.А., Пономаренко Т.Н., Шинкаренко Н.Н. Эпидемиологическая характеристика острых вирусных гепатитов в Белгородской области // Инфекция и иммунитет. — 2012. — Т. 2, № 1–2: Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации: материалы X съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. — С. 454.

Ссылки 3–17 см. в References (с. 384). See References for numbers 3–17 at p. 384.

Infekciã i imunitet (Infection and Immunity)
2013, vol. 3, no. 4, pp. 379–384

FOR THE PRACTICAL PHYSICIANS

VIRAL HEPATITIS E DIAGNOSTICS

Malinnikova E.Yu., Ilchenko L.Yu., Mikhaylov M.I.

Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow region, Russian Federation

Abstract. The results of clinical and epidemiological studies conducted in the M.P. Chumakov' Research Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis and in the different research institutions of the world have been summarized in the current article. Data on etiology, pathogenesis, clinical symptoms, epidemiology and prevention of hepatitis E are presented. Increasing of significance of this infection for health care system in Russia is emphasized. The actual problems of hepatitis E (autochthonic hepatitis E, hepatitis E as zoonosis, chronic hepatitis E) are discussed.

Key words: hepatitis E virus, epidemiology, clinic, genotypes, diagnostics, chronic hepatitis, zoonosis.

Authors:

Malinnikova E.Yu. ✉, PhD (Medicine), Leading Researcher, Department of viral hepatitis, Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis of Russian Academy of Medical Sciences.

142782, Russian Federation, Moscow region, Leninsky district, village countryside Institute of Poliomyelitis, 27 km Kiev highway.

Phone: +7 (495) 541-90-07 (office); 8 916 210-15-35 (mobile). Fax: +7 (495) 541-93-30. E-mail: malinacgb@mail.ru;

Ilchenko L.Yu., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of viral hepatitis, Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow region, Russian Federation;

Mikhaylov M.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Director, Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow region, Russian Federation.

References

1. Mikhaylov M.I., Malinnikova E.Yu., Kyuregyan K.K., Isaeva O.E., Gordeychuk I.V., Solonin S.A., Zaytsev O.V., Zabolina E.E., Manina T.A., Lisitsina E.V., Dushina I.F., Shturmina S.M., Krasnov V.P., Gruzdev K.N., Bryzgalov S.P., Lisitsin E.A. Gruppovaya zabolevaemost' gepatitom E v g. Kovrove Vladimirskoy oblasti (Predvaritel'noe soobshchenie) [Group incidence of hepatitis E in Kovrov Vladimir region (preliminary report)]. *Meditinskaya virusologiya — Medical Virology*, 2009, vol. 26, pp. 239–245.
2. Oglezneva E.E., Zemlyanskiy O.A., Ponomarenko T.N., Shinkarenko N.N. Epidemiologicheskaya kharakteristika ostrykh virusnykh gepatitov v Belgorodskoy oblasti [Epidemiological characteristics of acute viral hepatitis in the Belgorod region]. *Materialy Xs'ezda Vseros. nauch.-prakt. o-va epidemiologov, mikrobiologov i parazitologov "Itogi i perspektivy obespecheniya epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Rossiyskoy Federatsii"* [Proceedings of the X congress of the All-Russian Scientific Society epidemiologists, microbiologists and parasitologists. Moscow, 12–13 April 2012]. *Infektsiya i immunitet — Infection and Immunity*, 2012, vol. 2, no. 1–2, pp. 454.
3. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res.*, 2011, vol. 161 (1), pp. 15–22.
4. Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S., Ketiladze E.S., Braginsky D.M., Savinov A.P., Poleschuk V.F. Evidence for a virus non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*, 1983, vol. 20, no. 1, pp. 23–31.
5. Banks M., Bendall R., Grierson S., Heath G., Mitchell J., Dalton H. Human and porcine hepatitis E virus strains. *United Kingdom Emerg. Infect. Dis.*, 2004, vol. 10, no. 5, pp. 953–955.
6. Colson P., Borentain P., Queyriaux B., Kaba M., Moal V., Gallian P., Heyries L., Raoult D., Gerolami R. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J. Infect. Dis.*, 2010, vol. 202, no. 6, pp. 825–834.
7. Dalton H.R. Hepatitis: hepatitis E and decompensated chronic liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, vol. 24, no. 8, pp. 121.
8. Drobeniuc J., Favorov M.O., Shapiro C.N., Bell B.P., Mast E.E., Dadu A., Culver D., Iarovoi P., Robertson B.H., Margolis H.S. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 184, no. 12, pp. 1594–1597.
9. Kamar N., Rostaing L., Abravanel F., Garrouste C., Lhomme S., Esposito L., Basse G., Cointault O., Ribes D., Nogier M.B., Alric L., Peron J.M., Izopet J. Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology*, 2010, no. 139, pp. 1612–1618.
10. Kamar N., Rostaing L., Abravanel F., Garrouste C., Esposito L., Cardeau-Desangles I., Mansuy J.M., Selves J., Peron J.M., Otal P., Muscari F., Izopet J. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, no. 50, pp. e30–e33.
11. Kamar N., Garrouste C., Haagsma E.B., Garrigue V., Pischke S., Chauvet C., Dumortier J., Cannesson A., Cassuto-Viguiet E., Thervet E., Conti F., Lebray P., Dalton H.R., Santella R., Kanaan N., Essig M., Mousson C., Radenne S., Roque-Afonso A.M., Izopet J., Rostaing L. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*, 2011, no. 140, pp. 1481–1489.
12. Kamar N., Bendall R., Legrand-Abravanel F., Xia N.S., Ijaz S., Izopet J., Dalton H.R. Hepatitis E. *Lancet*, 2012, vol. 379, no. 9835, pp. 2477–2488.
13. Marcus E.L., Tur-Kaspa R. Viral hepatitis in older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1997, vol. 45, no. 6, pp. 755–763.
14. Meng X.J. Hepatitis E in the United States. *An. NIH Research Workshop*, 2012, no. 26, pp. 7–8.
15. Rein D.B., Stevens G.A., Theaker J., Wittenborn J.S., Wiersma S.T. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*, 2012, vol. 55, no. 4, pp. 988–997.
16. Van Steenberghe J.E., Tjon G., van den Hoek A., Koek A., Coutinho R.A., Bruisten S.M. Two years' prospective collection of molecular and epidemiological data shows limited spread of hepatitis A virus outside risk groups in Amsterdam, 2000–2002. *J. Infect. Dis.*, 2004, vol. 189, no. 3, pp. 471–82.
17. Zhu F.C., Zhang J., Zhang X.F., Zhou C., Wang Z.Z., Huang S.J., Wang H., Yang C.L., Jiang H.M., Cai J.P., Wang Y.J., Ai X., Hu Y.M., Tang Q., Yao X., Yan Q., Xian Y.L., Wu T., Li Y.M., Miao J., Ng M.H., Shih J.W., Xia N.S. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2010, vol. 376, no. 9744, pp. 895–902.

Received 13.05.2013

Revision received 21.10.2013

Accepted 22.10.2013