

## ГЕПАТИТ E: НОВАЯ ПРОБЛЕМА ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ?

Зубкин М.Л.<sup>1</sup>, Семенов Т.А.<sup>2</sup>, Селькова Е.П.<sup>1</sup>, Кокоева Ф.К.<sup>1</sup>, Червинко В.И.<sup>3</sup>, Балакирев Э.М.<sup>4</sup>, Алешкин В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

<sup>2</sup> ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздравсоцразвития РФ

<sup>3</sup> Институт усовершенствования врачей «МУНКЦ им. П.В. Мандрыка» МО РФ

<sup>4</sup> НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

Гепатит E относится к группе энтеральных гепатитов и может иметь характер как эпидемической, так и sporadic infection. Заболевание первоначально регистрировалось только в развивающихся субтропических и тропических странах и было связано с заражением I или II генотипами вируса. Позже sporadic hepatitis E был зарегистрирован в ряде развитых стран Западной Европы, Северной Америки, Юго-Восточной Азии и Океании. Эти случаи были обусловлены инфицированием, как правило, III или IV генотипами вируса гепатита E (HEV). До недавнего времени считалось, что течение болезни имеет обратимый характер и обычно завершается выздоровлением за исключением случаев заражения женщин на поздних сроках беременности, у которых была описана возможность развития fulminant hepatitis. Настоящий обзор посвящен анализу публикаций последних лет, отражающих течение HEV-инфекции у больных с иммунодефицитом, в частности у реципиентов трансплантатов солидных органов, для которых совсем недавно была показана возможность хронизации болезни и трансформации ее в цирроз печени. Представлена информация о первых попытках противовирусной терапии у этих больных.

*Ключевые слова:* гепатит E, трансплантация органов, цирроз печени.

## HEPATITIS E: A NEW PROBLEM IN TRANSPANTOLOGY?

Zubkin M.L.<sup>1</sup>, Semenenko T.A.<sup>2</sup>, Selkova E.P.<sup>1</sup>, Kokoeva F.K.<sup>1</sup>, Chervinko V.I.<sup>3</sup>, Balakirev E.M.<sup>4</sup>, Aleshkin V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Cabrichevskiy, Moscow

<sup>2</sup> N.F. Gamalei Research Institute of Epidemiology and microbiology, Moscow

<sup>3</sup> Medical Educational and Research Clinical Center named after P.V. Mandrykov, Moscow

<sup>4</sup> N.V. Sklifosovskiy Research Institute of Emergency Medicine, Moscow

Hepatitis E is enterically transmitted infection and is the cause of outbreaks and sporadic cases. Disease was originally registered only in the developing subtropical and tropical countries and has been connected with I or II genotypes of hepatitis E virus (HEV). Later sporadic hepatitis E has been registered in a number of the developed countries of Western Europe, North America, South East Asia and Ocenia. These cases have been caused, as a rule, by III or IV genotypes of HEV. Until recently it was considered, that the disease is usually self-limited except pregnant women in which HEV infection is more severe, often leading to fulminant liver failure and death in a significant proportion of patients.

The current review represents the analysis of publications of the last years reflecting the facts that HEV infection may develop in immunosuppressed patients, in particular in liver transplant recipients, who may then serve as long-term carriers of the virus with progression to cirrhosis. The information on the first attempts of antiviral therapy in these patients is presented.

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

Статья поступила в редакцию 17.09.12 г.

**Контакты:** Зубкин Михаил Леонидович, д. м. н., профессор, руководитель клинко-диагностического отдела МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского

Тел. +7 (499) 196-19-53, e-mail: m-zubkin@yandex.ru

До последнего времени вирус гепатита E (HEV) рассматривался в качестве одной 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 то же время было известно, что в развитых странах Европы, Азии, Северной Америки и в Австралии гепатит E (ГЕ) встречается исключительно в виде спорадических случаев в качестве «завозной» или аутохтонной инфекции. Имеются данные, свидетельствующие об увеличении частоты инфицирования HEV в этих регионах за последние годы с уровнем носительства антител к вирусу в диапазоне от 5 до 20% и тенденцией к большей частоте их обнаружения у лиц старшего возраста [55]. В разных субъектах Российской Федерации частота обнаружения анти-HEV колеблется от 0 до 4,0–6,6% и даже 15,8% [1, 2, 4, 5].

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), каждая из которых кодирует синтез определенного белка или группы белков [3, 13, 27, 49, 52, 84].

Анализ вирусного генома позволил выделить четыре генотипа вируса [75]. Предположительно существует и пятый генотип HEV, изолированный от цыплят с синдромом гепатоспленомегалии [35]. В каждом из четырех генотипов выделено множество подтипов [60].

Деление на генотипы имеет важное эпидемиологическое и клиническое значение. В частности, генотипы 1 (выявлен в некоторых странах Азии и Африки) и 2 (диагностирован в Мексике, а также в некоторых западно-африканских странах, в частности в Нигерии и Чаде) были выделены только у человека и других приматов (антропонозы) преимущественно в случаях заболевания, обусловленных водным путем передачи HEV. Генотипы 3 (обнаружен в Европе, Северной Америке, Японии и Корее, Австралии и Новой Зеландии, а также в Аргентине) и 4 (распространен в некоторых азиатских странах, таких как Китай, Тайвань, Вьетнам и Япония) связывают с гепатитом, развивающимся после употребления в пищу недостаточно термически обработанного мяса некоторых домашних (чаще свинья) или диких (главным образом, кабаны и олени) животных (зоонозы) [60, 70, 75].

При инфицировании 1-м или 2-м генотипами вируса заболеваемость имеет как эпидемический, так и спорадический характер, а заражение чаще происходит в сезоны дождей или в периоды стихийных бедствий, например, наводнений [73, 80]. Зараже-

ние 3-м или 4-м генотипами обуславливает развитие, как правило, аутохтонного гепатита. Заболеваемость не отличается сезонностью и имеет спорадический характер. Инфицированию этими генотипами также подвержены и другие животные (коровы, козы, овцы, верблюды, макаки, лошади, собаки, кошки, грызуны, мангусты), являющиеся природным резервуаром вируса [11, 29, 69, 74, 82]. Они могут стать источником заражения в случае контакта с ними человека. Также была описана возможность экспериментальной передачи вируса от человека к животному (обратная зоонозная трансмиссия) после заражения домашних свиней кровью инфицированного больного [72]. При этом в печени животных определялись признаки воспаления, а в различных органах, в том числе в мышцах, была обнаружена вирусная РНК.

Возможно, 3-й и 4-й генотипы HEV менее патогенны по сравнению с 1-м и 2-м генотипами. При этом существует предположение, что 4-й генотип определяет более тяжелое поражение печени, чем 3-й генотип вируса [65].

Помимо основного энтерального механизма передачи HEV существует вертикальный (перинатальный) путь инфицирования [53]. Также имеются указания на возможность парентерального пути распространения этой инфекции, о чем свидетельствуют высокая частота выявления анти-HEV среди доноров крови в индустриально развитых странах [28], обнаружение РНК HEV у значительного числа лиц, подвергшихся множественным гемотрансфузиям, экспериментальная возможность инфицирования обезьян от больного человека [91], а также доказанные случаи трансфузионного заражения с подтверждением идентичности вируса у донора и реципиента [10, 20]. В то же время данные о количестве пациентов с маркерами перенесенной HEV-инфекции, получавших лечение программным гемодиализом, противоречивы. Наряду с точкой зрения о более частом обнаружении анти-HEV у диализных больных по сравнению с общей популяцией в том же регионе [34, 51] имеются сведения, опровергающие эту информацию [81], что предполагает необходимость дальнейшего изучения указанной проблемы.

Также неоднозначны показатели распространенности анти-HEV IgG среди реципиентов трансплантата солидных органов. Частота их выявления колеблется от 2,1% [18, 72] до 6 и даже 16% [17, 37]. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что среди реципиентов почечного трансплантата, наблюдавшихся в Московском городском нефрологическом центре, она достигала 9,7% (неопубликованные данные).

При гепатите E преобладает фекально-оральный механизм передачи, а продолжительность инкуба-

ционного периода колеблется в пределах от 15 до 45–64 дней. Инфицированию в большей степени подвержены мужчины [90, 92] старше 30 лет, частота фатальных фульминантных форм достигает 1–2% и даже 6,5% [66, 89, 91]. Неблагоприятное течение HEV-инфекции наблюдалось, как правило, у пожилых, у лиц с длительным предшествующим хроническим заболеванием печени, а также у беременных женщин [8, 92]. Летальные исходы были отмечены у 25–70% пациентов с циррозом печени [54, 92] и у 15–20% [66], а по некоторым данным, у 30% беременных [12, 26]. Результаты недавно проведенных исследований свидетельствуют о том, что частота неблагоприятных исходов HEV-инфекции при беременности 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 IL-12/IL-10 [16]. 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 IFN- $\gamma$  и TNF- $\beta$  сочетается с экспансией В-клеток и избыточной секрецией анти-HEV IgG [79].

Отмечая в целом схожесть клинических проявлений острого гепатита E при эпидемическом распространении и спорадических случаях, Aggarwal [8] обращал внимание на существующие различия. В эндемичных регионах пик заболеваемости приходится на мужчин еще более старшего возраста, а также на лиц с предшествующими хроническими заболеваниями печени или употребляющими алкоголь. У этих пациентов отмечались более тяжелое течение болезни и более высокая смертность. В отличие от высокоэндемичных, в регионах с более низкой распространенностью HEV-инфекции практически не описаны неблагоприятные исходы у беременных женщин. Наиболее частыми симптомами ОГЕ являются желтуха (наблюдается у 86% больных), слабость (71%), анорексия (65%), абдоминальный дискомфорт (26%), тошнота (11%), рвота (7%) и лихорадка (8%), а предикторами летального исхода могут быть высокие показатели билирубина и азота мочевины в крови, а также сниженный уровень международного нормализованного отношения [92].

Как и при других вирусных гепатитах, основу диагностики гепатита E составляют серологические и молекулярно-биологические методы. Наиболее широко в клинической практике применяется определение в крови антител к вирусу класса IgG и IgM с помощью иммуноферментного анализа (ИФА/ELISA). При этом об остроте процесса свидетельствует наличие анти-HEV IgM в сыворотке

крови. В случае их отсутствия, по мнению Huang и соавт. [36], острая фаза заболевания может подтверждаться четырехкратным повышением уровня анти-HEV IgG низкой avidности.

Наиболее надежным маркером активной HEV-инфекции является вирусная РНК, которая может определяться в крови, желчи и/или кале больного с помощью метода полимеразной цепной реакции (RT-PCR). РНК HEV обычно выявляется в интервале от 6 до 40 дней после экспозиции вируса [83, 89] и за несколько дней до повышения активности АЛТ и появления антител к HEV.

До недавнего времени общепризнанными являлись представления о том, что течение ГЕ имеет самоограниченный характер, а типичная продолжительность заболевания, как правило, не превышает одного месяца [3, 66]. Таким образом, возможность хронизации HEV-инфекции не предполагалась.

Однако в 2006–2009 гг. появились сообщения о пролонгированном течении ГЕ у пациентов с иммунными нарушениями. Так, Vanas и соавт. [14] впервые сообщили о реципиенте почечного трансплантата с повышенным уровнем активности печеночных энзимов и морфологической картиной активного гепатита, у которого в течение трех лет наблюдалось персистирование РНК HEV в крови и фекалиях. Также первоначально определялись anti-HEV IgM, а впоследствии и anti-HEV IgG. Полученный изолят вируса авторы определили как Ger-JS, который был близок к возбудителю заболевания у свиней. О возможности затяжного течения HEV-инфекции у immunocompromised больных, получавших химиотерапию по поводу онкогематологических заболеваний или страдавших ВИЧ-инфекцией, сообщали также Peron и соавт. [71], Tamura и соавт. [85] и Colson и соавт. [21].

Дальнейшее развитие представлений о возможной хронизации ГЕ произошло после того как исследователи из Франции Kamaq и соавт. [39, 41] опубликовали результаты наблюдений за 327 реципиентами, которым с начала января 2004 года до конца декабря 2006 года была выполнена трансплантация почки, почки с поджелудочной железой или печени. Частота выявления анти-HEV 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 из 217 (6,5%) больных с хотя бы кратковременным повышением активности трансаминаз был диагностирован острый ГЕ (у 12 – генотип 3, у 2 – генотип верифицировать не удалось). 9 из них были реципиентами почечного трансплантата (РПТ), 3 – печеночного трансплантата (РПечТ) и 2 – трансплантата почки и поджелудочной железы (РППЖТ). У 7 из 14 пациентов заболевание имело бессимптомный характер и было диагностировано благода-

ря лабораторному контролю, который проводился всем реципиентам каждые 3–4 месяца после операции. У остальных больных этой группы определялась клиническая симптоматика, типичная для острого вирусного гепатита. Никто из них не выезжал за пределы Франции 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 иммуносупрессия оставалась стабильной на протяжении шести месяцев до инфицирования и после развития гепатита. 9 больным была выполнена пункционная биопсия печени. В биоптатах доминировали внутريدольковые изменения в виде пятнистых некрозов воспалительного характера с включением ацидофильных телец. Портальные тракты были слегка или умеренно расширены за счет преимущественно лимфоцитарной инфильтрации. У 6 пациентов были выявлены единичные ступенчатые некрозы. Индекс гистологической активности и фиброза по шкале Metavir составил в среднем соответственно  $1,3 \pm 1,0$  и  $0,9 \pm 1,6$  балла.

У 6 из 14 реципиентов произошло полное разрешение заболевания, тогда как у 8 больных на протяжении шести и более месяцев сохранялась повышенная активность печеночных энзимов, а в крови и кале продолжала определяться вирусная РНК. Согласно общепринятым подходам такая клиническая картина соответствовала критериям хронизации вирусного гепатита. 6 из 8 пациентов с хроническим гепатитом E (ХГЕ) была выполнена биопсия печени (четверым – повторно). Во всех биоптатах определялись признаки хронического гепатита, оказавшиеся схожими с морфологическими проявлениями хронического гепатита C – интенсивные инфильтраты портальных трактов, а также ступенчатые некрозы и фиброз [77]. Индекс гистологической активности и фиброза по шкале Metavir составил в среднем соответственно  $2,0 \pm 1,0$  и  $1,8 \pm 0,8$  балла. Динамика морфологической картины у 4 реципиентов показала нарастание воспалительной активности от уровня  $1,0 \pm 0,8$  до  $2,2 \pm 0,9$ , а фиброза от уровня  $1,2 \pm 0,5$  до  $1,5 \pm 0,5$  балла.

Не было установлено статистически значимых различий в уровнях виремии и активности трансаминаз на пике острого ГЕ (ОГЕ) у больных с разрешившимся и хроническим течением заболевания. Однако обращали на себя внимание следующие клиничко-лабораторные особенности: хронизация болезни наблюдалась чаще у реципиентов с более коротким сроком после трансплантации, с более низким уровнем лейкоцитов, лимфоцитов (в частности, CD2, CD3 и CD4) и тромбоцитов крови, а также с более низкой концентрацией креатинина плазмы. Не было установлено различий в ха-

рактере индукционной и поддерживающей иммуносупрессии у больных с ОГЕ и ХГЕ. По мнению авторов, связь более низкого уровня Т-клеток с хронизацией заболевания могла свидетельствовать о роли Т-клеточного ответа в процессе элиминации вируса. Интересно, что связь развития хронической HEV-инфекции с более низким числом CD4 была также показана у ВИЧ-инфицированных больных Kenfak-Foguena и соавт. в 2011 году [50].

При увеличении срока наблюдения за пациентами (с января 2004-го до октября 2008 года) Kamar и соавт. [43] обнаружили ХГЕ уже у 16 из 27 (59,3%) реципиентов трансплантата солидных органов, а при продолжении наблюдения до июня 2009 года – у 22 из 38 (58%) реципиентов [57].

На основании анализа первой группы, состоявшей из 27 больных, было 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) месяцев сохранялась виремия, у 4 больных после существенного уменьшения дозы такролимуса в сроки 14, 16, 22 и 23 месяца 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.

Молекулярно-генетический анализ, выполненный у 35 из 38 реципиентов второй группы с более длительным сроком наблюдения, позволил установить преобладание генотипа 3f (у 27 пациентов) над 3с (у 7) и 3е (у 1 больного).

При эпидемиологическом анализе был установлен исключительно аутохтонный характер инфицирования HEV у всех 38 реципиентов. Никто из них не имел прямых контактов с животными, считающимися природным резервуаром инфекции. Было показано, что в период с 2004-го до 2007 г. заражение происходило только вирусом с генотипом 3f, тогда как после 2007 г. статистически значимо увеличилась частота инфицирования вирусом с генотипом 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.). Причем 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 было обнаружено корреляции между уровнем РНК HEV и активностью АЛТ, так же как и различий в вирусной нагрузке и показателях трансаминаз у реципиентов с разными генотипами HEV. В то же время было подчеркнuto, что активность ферментов при ОГЕ у пациентов после трансплантации оказалась существенно ниже по сравнению с той, что определялась у «иммунокомпетентных» больных [23]. Так, у реципиентов показатели АЛТ и АСТ превышали уровень нормальных значений соответственно в 0,5–26 и в 0,6–13 раз, тогда как у пациентов без патологии иммунной системы они были увеличены в 4–150 и 1,5–151 раз [64].

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 [61].

В данном анализе авторы вновь показали отсутствие различий уровня вирусной нагрузки в острую фазу болезни у реципиентов с ОГЕ и ХГЕ. Однако подтвердить более низкий уровень CD4-, CD8- и CD19-лимфоцитов в условиях хронизации на расширенном материале им не удалось.

16 больным с ХГЕ были выполнены повторные биопсии печени. Прогрессирование фиброза более чем на 1 балл наблюдалось у 9 из них. При этом не была выявлена связь нарастания его выраженности с уровнем вирусной нагрузки и активностью АЛТ.

Продолжая изучение накопленных данных, та же группа исследователей из Франции с помощью мультивариантного анализа установила, что независимыми факторами риска, связанными с инфицированием HEV у реципиентов трансплантата солидных органов, являются возраст моложе 52 лет и факт пересадки печени [58]. В этой же публикации авторы сообщили, что у 99 из 700 пациентов после трансплантации солидных органов были обнаружены антитела к HEV в отсутствие виремии. Комбинация анти-HEV IgG (+) и анти-HEV IgM (–) выявлена у 82 больных, анти-HEV IgG (+) и анти-HEV IgM (+) – у 7, анти-HEV IgG (–) и анти-HEV IgM (+) – у 10. При этом за время наблюдения не было установлено ни одного случая реактивации HEV-инфекции. Напротив, Coutre и соавт. [22] описали такую возможность у онкогематологического больного, получавшего химиотерапию.

Ретроспективный анализ данных, полученных из 17 медицинских центров Европы и США, включал в себя результаты наблюдений за 85 реципиентами трансплантата солидных органов, с аутохтонной HEV-инфекцией (68 мужчин и 17 женщин в возрасте 48 лет (от 23 до 77) [47]. 74 пациента были из Франции (52 из Университетского госпи-

таля г. Тулузы), 5 – из Нидерландов, 3 – из Германии и по 1 – из Англии, Бельгии и США. Среди них было 47 РПТ, 26 – РПечТ, 6 – РППЖТ, 2 – трансплантатов печени и почки, 2 – трансплантата сердца, 1 – островковых клеток поджелудочной железы и еще 1 – легких. 35% больных имели контакт с животными, главным образом с кошками и собаками, и только 6% – со свиньями. Признаки инфицирования HEV определялись в среднем через 48 (от 1 до 180) месяцев после трансплантации. Из 82 пациентов, тестированных на наличие вируса, у всех определялась РНК HEV, генотип 3. Анти-HEV IgM выявлена у 41%, а анти-HEV IgG – у 81% больных. Клиническая симптоматика острого гепатита была отмечена лишь у 27 (32%) реципиентов.

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

Более частая хронизация ГЕ у РПечТ, возможно связана с изначально имеющим место повреждением и воспалением в пересаженном органе, что могло бы пролонгировать репликацию вируса. Однако указанная гипотеза не вполне согласуется с описанной ранее тенденцией к поздней элиминации вируса у РПечТ 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 [68]. Низкий уровень креатинина у больных с ХГЕ, вероятно, опосредован меньшим интервалом от трансплантации органа до инфицирования HEV, и соответственно, лучшей функцией трансплантата на более ранних сроках после операции. Труднее объяснить связь хронизации ГЕ с низким уровнем тромбоцитов в крови. Существует предположение об иммуноассоциированном ме-

ханизме этого феномена, сходном с эффектом при некоторых других вирусных инфекциях [24].

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 более низкое 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) месяца после постановки диагноза у 18 (32,1%) на фоне редукции дозы иммуносупрессантов (главным образом такролимуса) произошла элиминация вируса, тогда как у остальных наблюдалось персистенция вируса. При этом оба варианта течения болезни авторы рассматривали как ХГЕ, на том основании, что продолжительность вирусемии превышала шесть месяцев при сопутствующем повышении активности трансаминаз. На наш взгляд, в случае полной обратимости клинико-лабораторных проявлений HEV-инфекции в сроки, превышающие шесть месяцев, и в отсутствие гистологического подтверждения гепатита вместо термина «хронический» было бы целесообразно использовать термин «острый гепатит пролонгированного течения».

Вскоре после того как была описана возможность хронизации ГЕ, появились сообщения о неблагоприятных исходах заболевания у больных после трансплантации. В частности, Gerolami и Moal. [32] наблюдали 52-летнего мужчину (пересадка почки в марте 2005 года), у которого с июня 2006 года определялось трехкратное по сравнению с нормальными значениями повышение активности АЛТ. Инфицирование HBV и HCV, а также другие причины гепатита были исключены. Через год в крови были диагностированы анти-HEV IgM и РНК HEV, а еще через несколько месяцев, по данным пункционной биопсии, был выявлен цирроз печени (ЦП).

Еще два случая быстрого прогрессирования ХГЕ в ЦП были прослежены у реципиентов после трансплантации почки и почки с поджелудочной железой через 38 и 22 месяца соответственно [40], а также у двух больных после трансплантации печени в течение пяти лет после инфицирования HEV [33]. Появление признаков фиброза менее чем через два года после развития клинической картины ОГЕ у РПечТ наблюдали Pischke и соавт. [72]. В большой «мультицентровой» группе, состоявшей из 56 реципиентов трансплантата солидных органов с ХГЕ, у 8 (14,3%) произошло развитие ЦП, при этом двум из них потребовалась ретрансплантация печени [47].

Уникальный случай инфицирования реципиента печеночного трансплантата от донора с оккультной HEV-инфекцией сообщили Schlosser и соавт. [76]. У 73-летнего пациента с ЦП в исходе неалкогольной жировой болезни печени в августе 2008 г. была диагностирована мультиочаговая гепатоцеллюлярная карцинома. В декабре того же года выполнена ортотопическая трансплантация печени. Донором был 65-летний мужчина, умерший от острой сердечно-сосудистой недостаточности, страдавший инсулинозависимым сахарным диабетом и гиперлипидемией. На момент смерти активность АЛТ была в четыре раза выше нормальных значений. В течение трех месяцев, предшествующих смерти, гемотрансфузии донору не производились. При гистологическом исследовании печени, подлежащей трансплантации, определялась легкая степень жировой дистрофии без признаков хронического гепатита и фиброза. Иммуносупрессивный режим реципиента включал преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут с постепенным снижением, такролимус и рапамицин. Через 37 дней после трансплантации произошло повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ. Первая биопсия печени (февраль 2009 года) выявила лишь легкую степень жировой дистрофии. При повторной биопсии, выполненной в мае того же года (через 150 дней после трансплантации), на фоне нарастания активности АЛТ была обнаружена картина хронического воспаления, возможно, ассоциированного с острым отторжением. В связи с этим произведено 5 пульсовых введений метилпреднизолона по 500 мг, что привело к быстрому снижению активности печеночных ферментов. Тем не менее в ноябре 2009 года диагностированы признаки ЦП. В феврале 2010 г. пациент умер от септического шока, возможно, вследствие панэнтероколита (в крови и асцитической жидкости определялась *E. coli*). В это же время у больного были обнаружены anti-HEV IgM, anti-HEV IgG и РНК HEV. Ретроспективно маркеры HEV-инфекции выявлены в образцах крови РПечТ от мая 2009 года, тогда как до трансплантации данных за инфицирование HEV не было. При исследовании предсмертной крови донора и ткани трансплантата в момент его изъятия были получены следующие результаты: отсутствие маркеров HEV-инфекции в крови и обнаружение высокой концентрации вируса в ткани печени (генотип 3). Была подтверждена идентичность HEV, выявленного в печени донора и в крови реципиента.

Следует отметить появление сообщений о возможной роли HEV-инфекции в развитии иммуноопосредованных заболеваний, таких как аутоиммунный гепатит [7, 56, 67], болезнь Шегрена [6], мембранозный или мембранопролиферативный гломерулонефрит [9, 48], пурпура Шенляйна–Геноха [88], гемолиз [87], апластическая анемия [86]

и тромбоцитопения [31, 87]. Следует также отметить возможность развития острого панкреатита разной степени тяжести на фоне течения ОГЕ [15]. Также была показана возможность обострения IgA-нефропатии и ухудшения функции почечного трансплантата в активную фазу HEV-инфекции [48].

Среди возможных 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 [25, 30, 38, 44, 59, 63, 78]. В частности, в течение 2004–2009 гг. в двух клиниках Великобритании и Франции среди 126 пациентов с аутохтонным ОГЕ и ХГЕ (у всех генотип 3) наблюдались 7 случаев появления неврологической симптоматики (5,5%). Трое больных с ХГЕ получали иммуносупрессивную терапию – после трансплантации почки (2) и почки и поджелудочной железы (1). Еще один пациент был ВИЧ-инфицированным. У остальных больных с ОГЕ видимой патологии иммунной системы установлено не было. Неврологические осложнения проявлялись воспалительной полирадикулоневритом (у 3 человек), синдромом Гийена–Барре (у 1), билатеральным брахиальным невритом (у 1), энцефалитом (у 1) и атаксией / проксимальной миопатией еще у одного пациента. У трех больных наблюдалось полное разрешение неврологической симптоматики, еще у троих – улучшение с резидуальными явлениями, в одном случае картина заболевания оставалась без улучшений. При этом отсутствие положительной динамики и сохранение остаточной симптоматики имело место вне зависимости от наличия иммунодефицита. Следует отметить, что у всех реципиентов во время заболевания производилась коррекция иммуносупрессивной терапии, а одному из них с полной обратимостью неврологических расстройств назначался фоскавир и внутривенно иммуноглобулин.

В связи с тем что возможность хронического течения HEV-инфекции была установлена относительно недавно, подходы к лечению ХГЕ в настоящее время не определены. Камаг и соавт. [45] впервые применили пэгилированный интерферон- $\beta$ -2 $\alpha$  (Peg-IFN- $\beta$ -2 $\alpha$ ) в дозе 135 мкг в неделю у трех РПечТ. Одним из реципиентов был 29-летний мужчина после трансплантации трупной печени по поводу фульминантного гепатита В. После индукционной терапии антитимоцитарным глобулином (АТГ) его базовая иммуносупрессия включала такролимус, микофенолата мофетил и стероиды. Для профилактики HBV-инфекции трансплантата получал регулярные инфузии HBV-гипериммунного иммуноглобулина и профилактическое лечение ламивудином. Через 130 недель после трансплантации

на фоне остававшейся неактивной HBV-инфекции (ДНК HBV не определялась) развился острый гепатит. В крови и кале определили РНК HEV (генотип 3с); анти-HEV IgM были позитивными, а анти-HEV IgG отрицательными. В биоптате печени – картина острого вирусного гепатита (A1F1 по шкале Metavir). Иные причины гепатита помимо HEV-инфекции были исключены. Через 30 недель после постановки диагноза на фоне сохранявшейся виремии доза такролимуса была снижена в такой степени, что его концентрация в крови составляла лишь 2–4 нг/мл. Однако печеночные ферменты оставались повышенными; по-прежнему определялась РНК HEV. По данным повторной пункционной биопсии печени, нарастала воспалительная активность и прогрессировали явления фиброза (A3F2) в отсутствие признаков острого отторжения трансплантата. Через одну неделю после назначения Peg-IFN- $\beta$ -2 $\alpha$  в условиях остававшейся без изменений иммуносупрессии произошла элиминация вируса и существенно уменьшилась активность трансаминаз. Через 12 недель на фоне отрицательных результатов исследования РНК HEV в крови и кале произошло увеличение активности печеночных энзимов. Данные биопсии свидетельствовали об остром гуморальном отторжении. В крови определялись антидонорские HLA-антитела. Были выполнены пульс-терапия стероидами (10 мг/кг в день в течение трех дней) и шесть сеансов плазмафереза. Дважды вводился ритуксимаб (375 мг/м<sup>2</sup>), была увеличена доза такролимуса. Активность трансаминаз нормализовалась, сохранялась авиремия, как в отношении HEV-, так и HBV-инфекции на протяжении 6 месяцев после отмены интерферона.

Другим реципиентом был 26-летний мужчина после трупной трансплантации печени по поводу ЦП, также ассоциированного с HBV-инфекцией. После индукционной терапии АТГ базовой иммуносупрессией были такролимус и стероиды, а профилактика HBV-инфекции проводилась HBV-гипериммунным иммуноглобулином и ламивудином. Через 65 недель после трансплантации, в отсутствие ДНК HBV в крови, развилась картина острого гепатита неопределенной этиологии. Морфологическая картина в динамике свидетельствовала о нарастании воспалительной активности и прогрессировании фиброза (A1F0; A2F2; A3F4 по шкале Metavir). В связи с подозрением на гепатотоксичность такролимус был заменен на циклоспорин А. Через три года после рецидива клинических проявлений гепатита в крови была выявлена РНК HEV (генотип 3f). Ретроспективный анализ образцов крови свидетельствовал о наличии HEV-инфекции в предшествующий период. Через 416 недель после острой фазы в целях подготовки больного к ретрансплантации печени было на-

значено лечение Peg-IFN- $\beta$ -2 $\alpha$ . В результате 12-недельного курса противовирусной терапии была достигнута биохимическая и вирусологическая ремиссии ХГЕ, сохранявшиеся в течение 20 недель после отмены препарата.

Третий реципиент – 58-летний мужчина после трансплантации трупной печени в связи со склерозирующим холангитом также страдал ХГЕ (генотип вируса 3с) с клиническими проявлениями цитолиза. На протяжении 68 недель после инфицирования HEV при стабильном уровне воспалительной активности (A2) произошло прогрессирование фиброза печени от стадии F1 до F4 (шкала Metavir). В результате терапии Peg-IFN- $\beta$ -2 $\alpha$  была достигнута полная биохимическая и вирусологическая ремиссии. Однако через две недели после отмены лечения, при сохранявшейся нормальной активности трансаминаз, произошел рецидив виремии.

Еще одно наблюдение – за 24-летним мужчиной после почечной трансплантации, выполненной в связи с финальной стадией болезни Альпорта, – свидетельствовало о благоприятном результате трехмесячного курса интерферонотерапии [42]. Острый эпизод HEV-инфекции произошел через 49 месяцев после трансплантации и характеризовался повышенной активностью трансаминаз. При этом в крови была выявлена РНК HEV (генотип 3f), а также анти-HEV IgG и анти-HEV IgM. Ретроспективный анализ замороженной плазмы свидетельствовал об отсутствии HEV-инфицирования за 4 месяца до острой фазы. Другие причины гепатита были исключены. В последующем сохранялись виремия и повышенный уровень активности печеночных ферментов. Через 113 месяцев после трансплантации ввиду утраты функции трансплантата больному было назначено лечение программным гемодиализом. Отмена иммуносупрессии не привела к позитивной динамике показателей активности ХГЕ. В связи с планируемой повторной трансплантацией почки, несмотря на отсутствие значимого прогрессирования морфологических изменений (по данным пункционной биопсии характер морфологической картины в печени оценивался A2F1 по шкале Metavir), было принято решение о назначении Peg-IFN- $\beta$ -2 $\alpha$  в дозе 135 мкг/нед. Через три недели произошла нормализация активности трансаминаз; в крови перестала определяться РНК HEV (отрицательный результат определения вируса в кале достигнут через два месяца). Через три месяца, то есть к предполагаемому моменту окончания противовирусной терапии, развился острый криз отторжения трансплантата, потребовавший выполнения трансплантатэктомии. Интерферон был отменен. У пациента сохранялся устойчивый вирусологический ответ (УВО), под которым понимается отсутствие виремии и нормальные показатели печеноч-

ных ферментов через шесть месяцев после окончания лечения.

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, Mallet и соавт. [62] применили 12-недельный курс этого препарата в дозе 12 мг/кг массы тела для лечения ХГЕ у 40-летнего реципиента трансплантатов почки и поджелудочной железы, а также у 57-летней больной с тяжелым генетически обусловленным иммунодефицитом, выражавшимся идиопатической CD4 Т-лимфоцитопенией и первичным дефицитом 1, 2 и 4-го подклассов IgG. Через две недели терапии у обоих пациентов нормализовались показатели активности АЛТ, а через четыре недели была достигнута элиминация вируса. Переносимость препарата была удовлетворительной. Биохимическая и вирусологическая ремиссии сохранялись в течение соответственно трех и двух месяцев наблюдения за этими больными.

Kamar и соавт. [46] также наблюдали шесть реципиентов почечного трансплантата, у которых в крови персистировала РНК HEV на протяжении в среднем 36,5 месяца (от 11 до 46). Среди них были 5 мужчин и 1 женщина в возрасте от 48 до 70 лет (в среднем 54 года). Этим больным в зависимости от величины клиренса креатинина была назначена монотерапия рибавирином в дозе 600–800 мг/сут продолжительностью три месяца. Во время противовирусного лечения характер иммуносупрессии коррекции не подвергался. На 15-й день терапии рибавирином исчезновение вирусной РНК произошло у 4 из 6 больных. На протяжении последующих шести месяцев наблюдения ремиссия у них сохранялась. У 5-го пациента элиминация вируса произошла на 21-й день, а у 6-го – через два месяца после назначения препарата. У этих двух реципиентов с поздним развитием авиремии на фоне противовирусной терапии развился рецидив HEV-инфекции. Возможно, скорость и полнота ответа на лечение рибавирином может служить предиктором УВО при ХГЕ.

Об удачном опыте применения рибавирина при ХГЕ у 57-летнего реципиента сердечного трансплантата, страдавшего ишемической кардиомиопатией, также сообщили Chaillon и соавт. [19]. Через три месяца послеоперационного периода произошло повышение активности АЛТ и АСТ до уровня четырех и двух нормальных значений соответственно. Указаний на присоединение инфекций HBV, HCV, CMV, EBV не было. Суточное употребление алкоголя не превышало 20 граммов. Признаки дисфункции и отторжения трансплантата отсутствовали. Через 24 месяца после трансплантации были выявлены anti-HEV IgM и IgG, а также РНК HEV



в количестве  $4,7 \text{ Log}_{10}$  коп/мл (генотип 3с). Следует отметить аутохтонный характер инфицирования, поскольку в течение нескольких последних лет больной за пределы своего города в Центральной Франции не выезжал. Однако вблизи от места его проживания содержали свиней. Жена пациента была серонегативна, у 16-летней дочери определялись anti-HEV IgG. При эластометрии плотность печеночной ткани составила 9,2 кПа. По данным пункционной биопсии печени выявлена легкая воспалительная активность и слабый фиброз (A1F1 по шкале Metavir). Через 30 месяцев после начала гепатита было назначено лечение рибавирином в дозе 17 мг/кг в сутки в течение трех месяцев. Через 4 недели после начала терапии произошла элиминация вируса из крови и кала и нормализация показателей АЛТ и АСТ. Вирусологическая ремиссия сохранялась на протяжении всех четырех месяцев наблюдения. Главным нежелательным явлением было умеренное снижение гемоглобина, которое не потребовало дополнительной терапии.

В связи с социальной и медицинской значимостью HEV-инфекции высока актуальность специфической профилактики этого заболевания. В настоящее время две кандидатные вакцины против ГЕ, произведенные на основе укороченных структурных белков, достигли стадии клинических испытаний.

Таким образом, полученные за последние годы новые данные об особенностях течения HEV-инфекции в условиях иммуносупрессии, представляют несомненный интерес в аспекте ее диагностики и лечения у реципиентов трансплантата солидных органов. Развитие клинических проявлений гепатита у этих больных предполагает настороженность в отношении HEV в качестве возможного этиологического фактора. Однако станет ли гепатит Е новой серьезной проблемой трансплантологии, покажет ближайшее будущее.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузин С.Н., Алаторцева Г.И., Буриев А.Я. и др. Особенности распространения вируса гепатита Е в эндемичном и неэндемичном районах // Вопросы вирусологии. 2002. Т. 2. С. 18–21.
2. Кузьменко Е.В., Вахина Л.Н. К вопросу о частоте обнаружения антител к вирусу гепатита Е у населения неэндемичных районов на примере Магаданской области // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2004. Т. 5. С. 67–68.
3. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты // ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава». М., 2007. 349 с.
4. 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) // Сб. науч. труд. РМАПО «Актуальные вопросы эпидемиологии инф. болезней». М., 2011. Т. 10.
5. Федорова О.Е., Балаян М.С., Михайлов М.И. и др. Гепатит Е в неэндемичном районе – антитела к вирусу гепатита Е в различных группах населения // Вопросы вирусологии. 1996. Т. 41 (3). С. 104–107.
6. Якимчук К.С. Хроническая инфекция вирусами гепатитов и герпеса у пациентов с болезнью Шегрена // Бюл. экспер. биол. 2002. Т. 133 (1). С. 67–71.
7. Якимчук К.С., Малинникова Е.Ю., Полецук В.Ф., Михайлов М.И. Роль вирусов гепатита А и Е в развитии аутоиммунных заболеваний // Вопросы вирусологии. 2011. Т. 56 (4). С. 27–29.
8. Aggarwal R. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives // J. Gastroenterol Hepatol. 2011. Vol. 26 (1). P. 72–82.
9. Ali G., Kumar M., Bali S.K., Wadhwa W.B. Hepatitis E associated immune thrombocytopenia and membranous glomerulonephritis // Indian. J. Nephrol. 2001. Vol. 11 (2). P. 70–72.
10. Arankalle V.A., Chobe L.P. Retrospective analysis of blood transfusion recipients: Evidence for post-transfusion hepatitis E // Vox Sang. 2000. Vol. 79. P. 72–74.
11. Arankalle V.A., Joshi M.V., Kulkarni A.M. et al. Prevalence of antihepatitis E virus antibodies in different Indian animal species // J. Viral Hep. 2001. Vol. 8. P. 223–227.
12. Atabek M.E., Fyndyk D., Gulyuz A., Erkul I. Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya, Turkey // Health Policy. 2004. Vol. 67. P. 265–269.
13. Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route // Intervirology. 1983. Vol. 20. P. 23–31.
14. 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. of Clinical Virology. 2006. Vol. 36 (2): S162. P. 328.
15. Bhagat S., Wadhawan M., Sud R., Arora A. Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis: a case series and review of literature // Pancreas. 2008. Vol. 36 (4). P. 424–427.
16. 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. Vol. 54 (6). P. 1107–1113.
17. 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. Vol. 24. P. 122–125.
18. Buti M., Cabrera C., Jardi R. et al. Are recipients of solid organ transplantation a high-risk population for hepatitis E virus infection? // Liver Transplantation. 2010. Vol. 16. P. 106–107.
19. Chaillon A., Sirinelli A., De Muret A. et al. Sustained virologic response with ribavirini in chronic hepatitis E virus infection in heart transplantation // J. of Heart and Lung Transplantation. 2011. Vol. 30 (7). P. 841–843.

20. Colson P., Coze C., Gallian P. et al. Transfusion-associated hepatitis E, France // *Emerg Infect Dis*. 2007. Vol. 13. P. 648–649.
21. Colson Ph., Kaba M., Moreau J., Brouqui Ph. Hepatitis E in an HIV-infected patient // *J. of Clinical Virology*. 2009. Vol. 45. P. 269–271.
22. 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. Vol. 58. P. 699–702.
23. Dalton H.R., Bendall R., Ijaz S. et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries // *Lancet Infect Dis*. 2008. Vol. 8. P. 698–709.
24. de Almeida A.J., Campos-de-Magalhaes M., Antonietti C.L. et al. Autoimmune thrombocytopenia related to chronic hepatitis C virus infection // *Hematology*. 2009. Vol. 14. P. 49–58.
25. Despirres L.A., Kaphan E., Attarian S. et al. Neurologic disorders and hepatitis E, France, 2010 // *Emerg Infect Dis*. 2011. Vol. 17 (8). P. 1510–1512.
26. Emerson S.U., Purcell R.H. Hepatitis E virus // *Rev Med Virol*. 2003. Vol. 13. P. 145–154.
27. Emerson S.U., Anderson D., Arankalle A. et al. Virus taxonomy VIIIth report of the ICTV // Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L.A., ed. *Hepevirus*. London: Elsevier/Academic Press. 2004. P. 851–853.
28. Emerson S.U., Purcell R.H. Running like water – the omnipresence of hepatitis E // *N Engl J. Med*. 2004. Vol. 351. P. 2367–2368.
29. 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. Vol. 181. P. 449–455.
30. Fong F., Illahi M. Neuralgic amyotrophy associated with hepatitis E virus // *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2009. Vol. 111. P. 193–195.
31. Fourquet E., Mansuy J.M., Bureau C. et al. Severe thrombocytopenia associated with acute autochthonous hepatitis E // *J. Clin Virol*. 2010. Vol. 48 (1). P. 73–74.
32. Gerolami R., Moal V. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient // *N Engl J. Med*. 2008. Vol. 21. P. 859–860.
33. Haagsma E.B., van den Berg A.P., Porte R.J. et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients // *Liver Transplantation*. 2008. Vol. 14. P. 547–553.
34. Halfon Ph., Ouzan D., Chanas M. et al. High prevalence of hepatitis E virus antibody in haemodialysis patients // *Lancet*. 1994. Vol. 344 (8924). P. 746.
35. 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 hepatitisplenomegaly syndrome in the United States // *J. Gen Virol*. 2001. Vol. 82. P. 2449–2462.
36. Huang S., Zhang X., Jiang H. et al. Profile of Acute Infectious Markers in Sporadic Hepatitis E // *PloS one*. 2010. Vol. 5 (10). P. 1–7.
37. 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. Vol. 50. P. 267–268.
38. Kamani P., Baijal R., Amarapurkar D. et al. Guillain-Barre syndrome associated with acute hepatitis E // *Indian J. Gastroenterol*. 2005. Vol. 24. P. 216.
39. 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. Vol. 46 (1). P. 70–71.
40. 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. Vol. 8. P. 1744–1748.
41. Kamar N., Selves J., Mansuy J.-M. et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients // *N Engl J. Med*. 2008. Vol. 21. P. 811–817.
42. 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. Vol. 25. P. 2792–2795.
43. 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. Vol. 89 (3). P. 353–360.
44. Kamar N., Izopet J., Cintas P. et al. Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis // *Am J. Transplant*. 2010. Vol. 10. P. 1321–1324.
45. Kamar N., Rostaing L., Abravanel F. et al. Pegylated interferon- $\beta$  for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation // *Clinical Infectious Diseases*. 2010. Vol. 50. P. 30–33.
46. Kamar N., Rostaing L., Abravanel F. et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection // *Gastroenterology*. 2010. Vol. 139. P. 1612–1618.
47. 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. Vol. 140 (5). P. 1481–1489.
48. Kamar N., Weclawiak H., Guilbeau-Frugier C. et al. Hepatitis E virus and kidney in solid-organ transplant patients // *Transplantation*. 2012. Vol. 93 (6). P. 617.
49. Kane M.A., Bradley D.W., Shrestha S.M. et al. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal, Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets // *JAMA*. 1984. Vol. 252. P. 3140–3145.
50. Kenfak-Foguena A., Schoni-Affolter F., Burgisser Ph. et al. Hepatitis E virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland // *Emerging Infectious Diseases*. 2011. Vol. 17 (6). P. 1074–1078.
51. Kikuchi K., Yoshida T., Kimata N. et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in regular hemodialysis patients // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2006. Vol. 10 (2). P. 193–197.
52. Krawczynski K., Bradley D.W. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: identification of virus – associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques // *J. Infect Dis*. 1989. Vol. 159. P. 1042–1049.
53. Kumar R.M., Uduman S., Rana S. et al. Seroprevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus in

- the United Arab Emirates // *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001. Vol. 100. P. 9–15.
54. 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. Vol. 46. P. 387–394.
  55. 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. Vol. 200. P. 48–56.
  56. Le Cann P., Tong M.J., Werneke J., Coursaget P. Detection of antibodies to hepatitis E virus in patients with autoimmune chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Scand J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 32 (4). P. 387–389.
  57. 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. Vol. 202 (6). P. 835–844.
  58. Legrand-Abravanel F., Kamar N., Sandres-Saune K. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France // *Emerging Infectious Diseases CME.* 2011. Vol. 17 (1). P. 30–37.
  59. Loly J.P., Rikir E., Seivert M. *et al.* Guillain–Barre syndrome following hepatitis E // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15. P. 1645–1647.
  60. Lu L., Li C., Hagedorn C.H. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: Genetic diversity, subtypes and zoonosis // *Rev. Med. Virol.* 2006. Vol. 16. P. 5–36.
  61. Maheshwari A., Ray S., Thuluvath P.J. Acute hepatitis C // *Lancet.* 2008. Vol. 372. P. 321–332.
  62. Mallet V., Nicand E., Sultanik Ph. *et al.* Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E // *Ann Intern Med.* 2010. Vol. 153. P. 85–89.
  63. Mandal K., Chopra N. Acute transverse myelitis following hepatitis E virus infection // *Indian Pediatr.* 2006. Vol. 43. P. 365–366.
  64. 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. Vol. 44. P. 74–77.
  65. 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. Vol. 76. P. 341–349.
  66. Mushahwar I.K. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention // *J. of Medical Virology.* 2008. Vol. 80. P. 646–658.
  67. 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. Vol. 206 (2). P. 173–179.
  68. Nakagawa M., Sakamoto N., Enomoto N. *et al.* Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004. Vol. 313. P. 42–47.
  69. Nakamura M., Takahashi K., Taira K. *et al.* Hepatitis E virus infection in wild mongooses of Okinawa, Japan. Demonstration of anti HEV antibodies and a full genome nucleotide sequence // *Hepatol Res.* 2006. Vol. 34. P. 137–140.
  70. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus // *Virus Res.* 2007. Vol. 127. P. 216–228.
  71. Peron J-M., Mansuy J-M., Recher C. *et al.* Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient // *J. Gastroenter. and Hepatol.* 2006. Vol. 21. P. 1221–1226.
  72. 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. Vol. 16. P. 74–82.
  73. Prinja S., Kumar S., Reddy G.M. *et al.* Investigation of viral hepatitis E outbreak in a town in Haryana // *J. Commun Dis.* 2008. Vol. 40. P. 249–254.
  74. Saad M.D., Hussein H.A., Bashandy M.M. *et al.* Hepatitis E virus infection in work horses in Egypt // *Infect. Genet. Evol.* 2007. Vol. 7. P. 368–373.
  75. Schlauder G.G., Mushahwar I.K. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus // *J. Med Virol.* 2001. Vol. 65. P. 282–292.
  76. Schlosser B., Stein A., Neuhaus R. *et al.* Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient // *J. of Hepatology.* 2011; Jul 26. [Epub ahead of print].
  77. Selves J., Kamar N., Mansuy J.M., Peron J.M. Hepatitis E virus: A new entity // *Ann. Pathol.* 2010. Vol. 30 (6). P. 432–438.
  78. Sood A., Midha V., Sood N. Guillain–Barre syndrome with acute hepatitis E // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 3667–3668.
  79. Srivastava R., Aggarwal R., Sachdeva S. *et al.* Adaptive immune responses during acute uncomplicated and fulminant hepatitis E // *J. Gastroenterol Hepatol.* 2011. Vol. 26 (2). P. 306–311.
  80. Swain S.K., Baral P., Hutin Y.J. *et al.* A hepatitis E outbreak caused by a temporary interruption in a municipal water treatment system, Baripada, Orissa, India, 2004 // *Trans. R Soc. Trop. Med. Hyg.* 2010. Vol. 104. P. 66–69.
  81. Sylvan S.P.E., Jacobson S.H., Christenson B. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among hemodialysis patients in Sweden // *J. of Medical Virology.* 1998. Vol. 54. P. 38–43.
  82. Takahashi K., Kitajima N., Abe N., Mishihiro 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. Vol. 330. P. 501–505.
  83. 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. Vol. 43. P. 49–56.
  84. Tam A.W., Smith M.M., Guerra M.E. *et al.* Hepatitis E virus (HEV): Molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome // *Virology.* 1991. Vol. 185. P. 120–131.
  85. 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 // *Hepatol Res.* 2007. Vol. 37. P. 113–120.

86. *Thapa R., Ghosh A.* Childhood autoimmune hemolytic anemia following hepatitis E virus infection // *J. Paediatr. Child. Health.* 2009. Vol. 45 (1–2). P. 71–72.
87. *Thapa R., Mallick D., Ghosh A.* Childhood hepatitis E infection complicated by acute immune thrombocytopenia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009. Vol. 31 (2). P. 151.
88. *Thapa R., Biswas B., Mallick D.* Henoch–Schonlein purpura triggered by acute hepatitis E virus infection // *J. Emerg Med.* 2010. Vol. 39 (2). P. 218–219.
89. *Tokita H., Harada H., Gotanda Y. et al.* Molecular and serological characterization of sporadic acute hepatitis E in a Japanese patient infected with a genotype 3 hepatitis E virus in 1993 // *J. Gen. Virol.* 2003. Vol. 84. P. 421–427.
90. *Tumer J., Godkin A., Neville P. et al.* Clinical characteristics of hepatitis E in «Non-Endemic» population // *J. Med Virol.* 2010. Vol. 82 (11). P. 1899–1902.
91. *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. Vol. 86. P. 45–47.
92. *Zhang S., Wang J., Yuan Q. et al.* Clinical characteristics and risk factors of sporadic Hepatitis E in central China // *Virology Journal.* 2011. Vol. 8. P. 152.