

УДК: 616.36.-002-022

ГЕПАТИТ Е В НЕЭНДЕМИЧНОМ РЕГИОНЕ

В.П. Малый¹, Н.В. Брядко², С.М. Тарасенко², О.В. Волобуева³,
С.П. Титовский², Н.В. Шепилева¹

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Николаевская областная клиническая инфекционная больница

³Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Ключевые слова: гепатит Е, эпидемиологические особенности, аутохтонный очаг.

ГЕПАТИТ Е В НЕЕНДЕМІЧНОМУ РЕГІОНІ

В.П. Малий, Н.В. Брядко, С.М. Тарасенко, О.В. Волобуєва, С.П. Тітовський,
Н.В. Шепилєва

У статті розглядаються сучасні погляди на проблему гепатиту Е. Наведені дані клінічного спостереження за хворими на гепатит Е у неендемичному регіоні України.

Ключові слова: гепатит Е, епідеміологічні особливості, автохтонне вогнище.

HEPATITIS E IN NON-ENDEMIC REGION

V.P. Maliy, N.V. Bryadko, S.M. Tarasenko, O.V. Volobueva, S.P. Titovskiy,
N.V. Shepileva

Contemporary views on the problem of hepatitis E are presented in the article. The data of clinical observation of patients with hepatitis E in non-endemic foci of Ukraine.

Key words: hepatitis E, clinic, epidemiological features, non-endemic foci.

Среди заболеваний печени, вызванных облигатно гепатотропными вирусами, особое место занимает вирусный гепатит E (ГЕ), представляющий серьезную проблему для здравоохранения многих стран мира. Первоначально заболевание регистрировалось преимущественно в субтропических и тропических странах, как правило, с низким уровнем социально-экономического развития. ГЕ – одна из главных причин эпидемических и спорадических случаев гепатита вирусной этиологии, передающегося водным путем в этих странах. Реальные показатели заболеваемости ГЕ не установлены, однако почти треть населения Земли инфицирована возбудителем этого заболевания. В государствах, эндемичных по ГЕ, частота обнаружения антител к НЕV (анти-НЕV) достигает 18-29% и даже 44%. ГЕ в этих странах является массовой патологией с высоким уровнем летальности. У заболевших ГЕ часто возникают тяжелые и фульминантные формы, особенно у беременных (20-40% и выше). Такая ситуация свидетельствует о серьезности проблемы.

Большинство авторов, изучавших ГЕ, указывают на следующие эпидемиологические закономерности этой инфекции [1-4]:

- распространенность в странах жаркого климата;
- фекально-оральный механизм передачи;
- сезонность (подъем заболеваемости связан с началом/окончанием сезона дождей в Юго-Восточной Азии, в странах Центральной Азии

пик заболеваемости приходится на осень);

- очерченные вспышки водного происхождения с высоким уровнем заболеваемости;
- взрывной характер вспышки;
- неравномерность территориального распространения заболеваемости;
- незначительная очаговость в семьях (в большинстве случаев имеют место очаги с одним заболевшим);
- преимущественное поражение лиц молодого возраста (15-29 лет), в регионах с высоким уровнем заболеваемости ГЕ в этой возрастной группе до 96% обследованных имеют анти-НЕV IgG;
- повторяющиеся подъемы заболеваемости на эндемичных территориях с интервалом 7-8 лет;
- сезонная неравномерность заболеваемости в течение года, с началом подъема в летние месяцы.

Представления об эпидемиологии ГЕ за последние годы претерпели наиболее значимые изменения. Прежде всего, это пересмотр эндемичности территорий (Европа, Япония, Северная Америка) и наличие в них аутохтонных случаев болезни, неопровержимое доказательство зоонозной природы ГЕ; существование хронических форм с длительной персистенцией вируса (более 6 месяцев).

В последние годы, наряду с эндемичными зонами, которые находятся за пределами Украины, в ряде стран Западной Европы, Северной Америки, а также в некоторых государствах Юго-Восточной Азии и Океании, появилось много публикаций о выявле-

нии спорадических случаев манифестной инфекции в неэндемичных зонах [5-7]. Накопление данных по этому вопросу представляет чрезвычайно большой интерес.

Учитывая миграцию населения, возможность пребывания в южных регионах, эндемичных для вирусного ГЕ, алиментарный путь передачи инфекции, увеличение темпов загрязнения окружающей среды, снижение иммунологической реактивности, эпидемиологическая ситуация относительно этой инфекции может реально измениться.

Изучение вирусного генома позволило выявить значительную изменчивость изолятов и на этом основании установить 4 генотипа HEV [8, 9]. В каждом из четырех генотипов выделено множество подтипов [10]. Деление на генотипы имеет важное эпидемиологическое и клиническое значение. Так, установлено, что источником 1 и 2 генотипа являются больные люди, а 3 и 4 – животные. Это, прежде всего, поросята. Исследования позволяют утверждать, что животные могут служить резервуаром для HEV-инфекции человека и что этот вирус человека первоначально был возбудителем заболевания диких кабанов [2, 11]. Эволюция от зооноза к антропонозной инфекции подтверждается сообщениями о сходных характеристиках полных последовательностей генома вируса человека и свиньи – генотипов 3 и 4 [12].

В эксперименте вирус у поросят вызывает поражение печени с развитием желтухи, и хотя существуют некоторые геномные отличия у вирусов, выделенных у свиней и человека, это

не препятствует перекрестному заражению, поскольку достоверно более высокая частота инфицирования HEV выявлена у работников свиноферм [13]. В то же время имеются данные о тесной генетической и филогенетической связи определенного свиного изолята с человеческим [14], о чем было отмечено на 45-ой конференции Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и это дает основания считать ГЕ зоонозом.

Таким образом, имеется достаточно обоснованных доводов в пользу зоонозной природы вирусного ГЕ – передача возбудителя от животного к человеку. ГЕ все больше и больше рассматривается как вновь возникающая зоонозная болезнь в промышленно развитых неэндемичных странах [15].

Пищевой путь инфицирования чаще всего обусловлен возбудителями 3 и 4 генотипов. Они вызывают поражение печени при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса некоторых домашних (чаще свиньи) или диких животных (главным образом кабаны и олени) [8, 10, 16].

Заражение HEV генотипа 3 или 4 обуславливает развитие, как правило, аутохтонного гепатита. Заболевание не отличается сезонностью и обычно имеет спорадический характер. В то же время следует отметить, что, в частности, в Китае пик заражения, обусловленного HEV генотипа 4, в течение последних лет ежегодно наблюдался в I квартале, когда в стране возрастало употребление в пищу мясных продуктов во время проведения традиционных праздников Весны и Фонарей [17].

Эпидемиологической особенностью HEV-инфекции также является незначительная очаговость в семьях. Во время эпидемии около 90% очагов инфекции составляют очаги с одним заболевшим, несмотря на то, что для южных регионов характерны большие семьи.

Считается, что одной из характеристик современного эпидпроцесса инфекционных заболеваний является быстрое распространение, что определяет возможность проникновения вариантов вирусов, в том числе и возбудителя GE, не характерных для конкретной территории.

Разработка и внедрение в практику научных исследований высокочувствительных и специфических методов детекции антител к HEV изменили представления о распространенности этой инфекции в мире. Исследования сывороток крови населения таких стран как Италия, Испания, Англия, Швеция и Германия, не эндемичных по GE, установили, что 1,5-3,0% населения имеют антитела к GE. Эти данные позволили нам сформулировать цель исследования.

Цель исследования – провести клиничко-эпидемиологический анализ случаев острого гепатита GE (желтушной формы) в одном из южных регионов Украины – в г. Николаеве и области, где, вероятно, сформировался эндемический очаг HEV-инфекции.

Материалы и методы. Проведен анализ случаев болезни у пациентов, которые находились на лечении в Областной инфекционной больнице г. Николаева с диагнозом «острый гепатит E» (2011–2013 гг.).

Диагноз острого гепатита устанавливали на основании общепринятых клиничко-эпидемиологических критериев, подтвержденных результатами биохимического исследования (уровень билирубина, активность АлАТ, АсАТ) и данных клинического обследования. Степень тяжести заболевания определялась с учетом выраженности синдрома интоксикации и желтухи. Этиологическая принадлежность к GE осуществлялась обнаружением в сыворотке крови больных специфического маркера – анти-HEV Ig M (при исключении гепатитов A, B и C).

Результаты и обсуждение. При анализе случаев заболевания у пациентов, госпитализированных в стационар с вирусными гепатитами различной этиологии, выявлено 7 больных с установленным диагнозом «острый GE». Среди заболевших было 3 мужчин и 4 женщины. Их средний возраст составил 65 лет: от 46 (1 случай) до 75 лет. Большинство пациентов являлись людьми пожилого возраста (после 70 лет) – 5 больных. В социальной структуре заболевших преобладали пенсионеры.

Изучение эпидемиологического анамнеза больных установило, что они жители Николаева или Николаевской области и не выезжали за пределы региона в последние несколько лет. Все они работали на приусадебных участках, большинство из них в пищу употребляли мясные продукты, в том числе свинину и сырое свиное сало (57%). В 43% случаев заболевшие не употребляли в пищу свиное мясо и сало, но свиней на приусадебном участке выращивали. Все имели кошек и собак. На

наличие грызунов в помещениях больные не указывали. Примечательно, что все случаи болезни регистрировались с декабря по февраль месяц включительно в течение 2011-2013 гг.

Данные клинического обследования показали, что длительность инкубационного периода болезни составила в среднем $21,1 \pm 5,8$ дней.

Длительность преджелтушного периода в среднем составила $6,5 \pm 5,3$ дней (1–14 дней). В большинстве случаев (5 больных) данный период протекал по астеновегетативному и диспепсическому вариантам и лишь у 1 больного преджелтушный период протекал по гриппоподобному типу. Больных беспокоили нарушение аппетита, тошнота, рвота (у 3 больных), боли в подложечной области, у 2 больных наблюдалась диарея (стул жидкий, 2–4 раза в сутки, без патологических примесей).

Желтушный период длился 12-19 дней, характеризовался появлением темной мочи, ахоличного кала, желтушностью склер и кожи. Интенсивность желтухи нарастала на протяжении 2-3 дней и сохранялась 2-3 нед., в среднем 14 дней. У всех больных увеличивались размеры печени, нижний ее край выступал из-под края реберной дуги от 1,0 до 2,5 см. При пальпации печени отмечалась болезненность и плотноватость.

На кожный зуд, который сохранялся в периоде разгара болезни, жаловались 2 пациента. Субфебрилитет отмечен у 3, фебрильная температура – у 3. Длительность лихорадки составляла 5–10 дней.

В 5 случаях заболевание протекало в средней степени тяжести, у 2

больных течение болезни было тяжелым. Отмечалась гипербилирубинемия: $154 \pm 11,7$ мкмоль/л, (от 8 до 423 мкмоль/л). Была закономерной трансаминаземия: в среднем уровень АлАТ составил $1869,4 \pm 1217$ ЕД/л (от 103 до 3758 ЕД/л). Характерным признаком являлось снижение сулемовой пробы. Следует отметить, что с появлением желтухи симптомы интоксикации не снижались, а даже нарастали. Больные продолжали жаловаться на слабость, плохой аппетит, боли в эпигастрии и правом подреберье, сохранялась повышенная (субфебрильной) температура тела. Геморрагический синдром сопровождался значительными изменениями гемограммы и протромбинового индекса и проявлялся у 2 больных.

Нельзя не отметить, что у всех заболевших были соматические хронические заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ИБС), органов дыхания (ХОЗЛ, хронический бронхит), онкозаболевание (оперативное вмешательство по поводу аденомы с последующей химиотерапией) и сахарный диабет.

Больным проводилась базисная терапия (режим, уход, диета), которая сочеталась с дезинтоксикационной и витаминотерапией.

После пребывания в стационаре больные были выписаны по выздоровлению по основному диагнозу – ГЕ с нормальными показателями трансаминаз. Двое больных были выписаны с остаточной гипербилирубинемией (после 40 и 42 дней пребывания в стационаре).

Таким образом, наличие случаев острого ГЕ у коренных жителей южно-го региона Украины, на протяжении последних лет, не выезжавших за его пределы, свидетельствует о существовании «аутохтонного», т.е. местного очага ГЕ. Можно считать, что в данном регионе сформировался эндемичный очаг, в котором на протяжении трех лет (период наблюдения) регистрируются подобные больные. Существование случаев ГЕ укладывается в общепринятую, на сегодняшний день, концепцию о его зоонозной природе, обеспечивающей распространение инфекции среди людей.

Выводы

1. Среди больных острыми вирусными гепатитами, госпитализированных в Николаевскую областную клиническую инфекционную больницу, выявляются больные с манифестными формами острого ГЕ. В 2011 г. удельный вес ГЕ от общего количества зарегистрированных больных острыми и хроническими вирусными гепатитами составил 0,68%, в 2012 г. – 3,2% и в 2013 г. – 1,23% (всего 1,8%).

2. В эпиданамнезе четко прослеживается постоянный контакт забо-

левших со свиньями и употребление свинины и сырого сала.

3. Заболевшие являются лицами, постоянно проживающими в указанном регионе (не выезжали ранее за его пределы).

4. Возрастная группа заболевших – это преимущественно лица пожилого и старческого возраста (около 60 лет и старше).

5. Клиническая картина манифестной формы ГЕ характеризуется коротким продромальным периодом, среднетяжелым и тяжелым течением. В двух случаях после 40 и 42 дней пребывания в стационаре (44-й и 49-й дни болезни) пациенты были выписаны с остаточной гипербилирубинемией. Вероятно, на тяжесть течения болезни влияли также хронические соматические заболевания.

6. Для ГЕ характерна сезонность – в 100% случаев начало заболевания регистрировалось в декабре и заканчивалось в феврале месяца.

7. Очаговости в семьях не отмечалось. Заболевание имело спорадический характер.

Литература

1. Корзая Л.И., Кебурня В.В., Гончаренко А.М. и др. Эпидемиологические аспекты изучения вирусного гепатита Е человека и лабораторных приматов. – Инфекционные болезни. Материалы II ежегодного Всерос. конгресса по инфекционным болезням. Москва, 29-31 марта 2010 года. – Москва, 2010. – Т. 8, приложение № 1. – С. 154.
2. Bihl F., Negro F. Hepatitis E virus: a zoonosis adapting to humans // J. Antimicrob. Chemoter. – 2010. – Vol. 65. - N5. – P. 817-821.
3. Зубкин М.Л., Семенов Т.А., Кокоева Ф.К. и др. Гепатит Е: новый взгляд на старую проблему // Клиническая медицина. – 2012. – №6. – С. 4-11.
4. Bonnet D., Kamar N., Izopet J., Alric L. Hepatitis E: an emerging disease // Rev. Med. Interne. – 2012. – V. 33(6). – P. 328-334.
5. Ritter A., Flacke H.F., Vornwald A. et al. A seroprevalence study of hepatitis E in Europe and the Middle East // Viral Hepatitis and Liver Disease / Eds K. Nishioka et al. – Tokyo, 1994. – P. 432-434.

6. Gessiononi G., Manoni F. Hepatitis E virus infection in north-east Italy: serological study in the open population and groups at risk // *J. Viral Hepatit.* – 1996. – Vol. 3. – P. 197-202.
7. Kamili S. Toward the development of a hepatitis E vaccine // *Virus Res.* – 2011. – Vol. 161, N1. – P. 93-100.
8. Schlauder G.G., Mushahwar I.K. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus // *J. Med. Virol.* – 2001. – Vol. 65. – P. 282-292.
9. Mushahwar I.K. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention // *J. Med. Virol.* – 2008. – Vol. 80. – P. 646-658.
10. Lu L., Li C., Hagerdorn C.H. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: Genetic diversity, subtypes and zoonosis // *Rev. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 5-36.
11. Meng X.J. Emerging and Re-emerging Swine Viruses // *Transbound. Emerg. Dis.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1865 – 1882.
12. Purdy M.A. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection // *Virus. Res.* – 2011. – Vol. 161. – N 1. – P. 31-39.
13. Takahashi M., Nishizawa T., Miyajima H. et al. Swine hepatitis E virus in Japan form four phylogenetic clusters comparable with those of Japanese isolates of human hepatitis E virus // *J. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 84. – P. 851-862.
14. Geng J., Wang L., Zhuang и др. Поширеність вірусу гепатиту Е (HEV) у 8 видів тварин у передмісті Пекіна: підтвердження зоонозної передачі між людиною і свинєю // *Гепатологія.* – 2010. – N 3. – С. 72-73.
15. Pischke S., Wedeneyer H. Chronic hepatitis E in liver transplant recipients: a significant clinical problem? // *Minevra Gastroenterol. Dietol.* – 2010. – N 2. – P. 121-128.
16. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus // *Virus Res.* – 2007. – Vol. 127. – P. 216-228.
17. Zhang S., Wang J., Yuan Q. et al. Clinical characteristics and risk factors of sporadic Hepatitis E in central China // *Virology J.* – 2011. – Vol. 8. – P. 152.