

# АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕПАТИТА Е

М.И. Михайлов, К.К. Кюрегян

«ГУ НИИ Полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН», г. Москва, РФ.

В статье анализируются особенности эпидемиологии гепатита Е в мире (обзор литературы) и результаты собственных исследований выявления антител к вирусу гепатита Е среди населения Российской Федерации.

**Ключевые слова:** гепатит Е, эпидемиология гепатита Е, распространённость анти-ВГЕ среди населения, изоляты гепатита Е.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ГЕПАТИТУ Е

М.І. Михайлов, К.К. Кюрегян

«ДУ НДІ Поліомієліту і вірусних енцефалітів ім. М.П. Чумакова РАМН», м. Москва, РФ.

У статті аналізуються особливості епідеміології гепатиту Е в світі (огляд літератури) та результати власних досліджень, описуються виявлення антитіл до вірусу гепатиту Е серед населення Російської Федерації.

**Ключові слова:** гепатит Е, епідеміологія гепатиту Е, ізоляти гепатиту Е, поширеність анти-ВГЕ серед населення.

## EPIDEMIOLOGY OF HEPATITIS E

M.I. Mihailov, K.K. Kjuregyan

State Establishment Scientific Research Institute of “Poliomyelitis and viral encephalitis named after M.P. Chumakov of Russian Academy of Medical Sciences”, Moscow, RF

Peculiarities of epidemiology of hepatitis E in the world (literature review) and results of own investigations of identification of antibodies against hepatitis E virus among the population of the Russian Federation have been analyzed in the article.

**Key words:** hepatitis E, epidemiology of hepatitis E, distribution of anti-HEV among population, isolates of hepatitis E.

Эпидемиология ГЕ в гиперэндемичных странах, где данная инфекция связана с циркуляцией генотипов 1 и 2, настолько отличается от эпидемиологии ГЕ в странах, где большинство случаев заболевания связано с инфицированием генотипами 3 и 4, что может сложиться впечатление, что речь идет о двух разных вирусах.

Инфекция, вызываемая ВГЕ 1 и 2 генотипов, преимущественно проявляется в виде вспышек острого гепатита различной интенсивности, а также спорадических случаев, в странах тропического и субтропического пояса. Исследования, проведенные в гиперэндемичных по ГЕ регионах, выявили ряд эпидемиологических особенностей [1]:

- ведущий механизм передачи вируса – фекально-оральный, реализуемый через инфицированную воду;
- резко выраженная территориальная неравномерность заболеваемости ГЕ, связанная с качеством коммунального обустройства территорий и, особенно, с санитарным состоянием источников питьевого водоснабжения;
- низкая контагиозность больных ГЕ и незначительная очаговость в их семьях. Контактная передача от человека к человеку осуществляется через фекальное загрязнение бытовых предметов (например, кухонной посуды);
- заболевают, главным образом, лица в возрасте от 15 до 40 лет, имеющие антитела класса IgG к гепатиту А. Среди больных ГЕ соотношение мужчин и женщин составляет 2:1;

- ранние сезонные подъёмы заболеваемости (летние месяцы) и с периодичностью в 7-8 лет;
- высокие показатели летальности среди беременных женщин, инфицированных ВГЕ.

Наличие, помимо вспышек, спорадических случаев ГЕ позволяет считать, что в эндемичных регионах водный путь передачи является ведущим, но не единственным. Возможна реализация контактно-бытового и пищевого пути передачи. Инфицирование ГЕ в результате контакта с заражёнными ВГЕ животными и употребление в пищу их мяса, по-видимому, не имеет эпидемиологического значения, так как носит единичный характер [2], поскольку в данных регионах у заболевших людей выделяют ВГЕ 1 или 2 генотипа, а у животных – 3 или 4 генотипа.

В отличие от гиперэндемичных по ГЕ территорий, в странах умеренного пояса, рассматриваемых как неэндемичные по данной инфекции, регулярно выявляют только спорадические случаи заболевания. Лабораторно подтверждены и описаны незавозные (автохтонные) случаи заболевания ГЕ практически во всех странах Европы и Северной Америки, связанные с инфицированием ВГЕ генотипов 3 и 4 [3]. Большинство случаев автохтонной ВГЕ-инфекции описано у мужчин старше 40 лет [4]. Результаты расследования случаев ВГЕ-инфекции, вызванной генотипами 1 и 2 в странах умеренного пояса, свидетельствуют об их завозной природе [5], что указывает на отсутствие

циркуляции этих генотипов ВГЕ за пределами гиперэндемичных территорий.

Серологические исследования, проведённые в разных регионах мира с использованием новых диагностических препаратов для выявления антител к ВГЕ, установили повсеместное распространение анти-ВГЕ класса IgG в сыворотках крови «условно» здоровых лиц, проживающих на неэндемичных по этой инфекции территориях (табл. 1). Эти результаты свидетельствуют о повсеместной, но неравномерной циркуляции ВГЕ.

Ранее были получены сведения о частоте выявления анти-ВГЕ в отдельных регионах России. Среди первичных доноров крови этот показатель достигает 4% [16, 1, 17], однако общая картина распространённости анти-ВГЕ среди населения России отсутствует. В связи с этим очевидна необходимость масштабного исследования по выявлению маркеров ГЕ, как

анамнестических, так и маркеров текущей ВГЕ-инфекции, среди населения разных регионов РФ, географически удалённых друг от друга и различающихся своими климатическими, а также демографическими и социальными характеристиками.

В негиперэндемичных по ГЕ регионах, где нет условий для реализации фекально-орального механизма передачи вируса, распространение ГЕ может быть связано с другими (теоретически возможными путями). Описаны случаи парентеральной [12] и контактно-бытовой [18] передачи ВГЕ, однако они, по-видимому, являются слишком редким явлением, чтобы объяснить широкую распространённость анamnестических анти-ВГЕ среди населения стран умеренного климата.

Ведущее место в структуре путей передачи ВГЕ на негиперэндемичных территориях отводится передаче от животных.

Таблица 1

**Частота обнаружения анти-ВГЕ среди «условно» здорового населения неэндемичных по ГЕ стран**

Страна	Количество обследованных лиц, N	Обнаружение анти-ВГЕ, %	Источник
Великобритания	838	16,0%	[6]
Германия	511	3,9%	[7]
Франция	1998	3,20%	[8]
Испания	775	2,2%	[9]
Дания	461	20,6%	[10]
Новая Зеландия	265	4%; 2,5%*	[11]
Греция	2636	0,2-0,5%	[12]
США	18,695	21%	[13]
Канада	393	3%	[14]
Япония	22,027	5,3%	[15]

\* – возраст до 40 лет

В настоящее время установлено, что ГЕ является зоонозной инфекцией. Это подтверждается наличием случаев заражения людей при употреблении в пищу термически недостаточно обработанного мяса животных (свинины, оленины), инфицированных ВГЕ 3 и 4 генотипа. Исчерпывающим доказательством того, что именно мясо животных служит источником вируса, является идентичность нуклеотидных последовательностей ВГЕ, выделенных от заболевших и из мясных продуктов.

В настоящее время отсутствует чёткое понимание механизма реализации пищевого пути передачи ВГЕ от инфицированного животного к человеку. В опытах по экспериментальному инфицированию различных животных продемонстрирована необходимость значительной дозы вируса для реализации пищевого пути передачи инфекции. Наибольшее число случаев заражения связаны с употреблением в пищу печени животных. Очевидно, печень животного как основной орган репликации ВГЕ обеспечивает попадание значительного количества вируса в восприимчивый организм человека.

Исследования, проведённые P.G. Halbur [19], показали, что недостаточная термическая обработка мяса, а также его замораживание, не приводят к снижению способности ВГЕ вызывать инфекцию у свиней. Регистрируемые случаи ГЕ, возникшие после употребления сырого или плохо прожаренного мяса, полностью подтверждают эти данные.

Накоплено значительное число свидетельств о том, что лица, по роду своей профессиональной деятельности имеющие контакт с животными, подвержены повышенному риску инфицирования ВГЕ по сравнению с теми, кто такого контакта не имеет. Это обстоятельство указывает на зоонозный характер ВГЕ-инфекции в рамках реализации фекально-орального механизма передачи. Значительно более высокая частота выявления анти-ВГЕ среди работников свиноферм [20, 21], мясных комбинатов, а также ветеринаров служит показателем интенсивности передачи ВГЕ от свиней человеку. При этом основными факторами риска выявления анти-ВГЕ являются длительный стаж работы [20] и контакт с животными двух-четырёхмесячного возраста, т.е. в период выделения ими ВГЕ [22].

Таким образом, доказательством зоонозной природы ГЕ служат следующие факты:

- наличие ВГЕ у свиней и его достаточно широкое распространение;
- более частое обнаружение антител к ВГЕ у лиц, имеющих профессиональный контакт со свиньями;
- наличие доказанных случаев заражения ВГЕ человека от свиньи.

Хотя риск зоонозной ВГЕ-инфекции в настоящее время установлен, не во всех случаях автохтонной ВГЕ-инфекции удаётся проследить связь с употреблением в пищу мяса свиньи или оленя или контактом с животными, или отходами их жизнедеятельности. Выявлена и подтверждена передача ВГЕ-инфекции

человеку только от 2 видов животных – от оленя и свиньи (дикой и домашней). Роль свиней как резервуара ВГЕ на негиперэндемичных территориях также подтверждается обнаружением РНК ВГЕ в сточных водах местных свиноводческих ферм, скотобоен и в городских канализационных стоках. Последнее наблюдение подтверждает возможность водного пути передачи ВГЕ в странах умеренного климата в случае контаминации источников водоснабжения канализационными стоками.

Частота выявления анти-ВГЕ в образцах сыворотки крови свиней в разных регионах мира, в том числе в индустриальных странах, может достигать 80-90% [23, 24], что свидетельствует о широком и повсеместном распространении ВГЕ среди этих животных.

По данным литературы изоляты ВГЕ были выделены от домашних и диких свиней во многих странах мира – в Великобритании, Венгрии, Италии, Дании, Испании, Нидерландах, Чехии, Канаде, Китае, США, Японии. Все выделенные от свиней изоляты принадлежат к 3 и 4 генотипам. В большинстве случаев изоляты вируса, полученные от людей на негиперэндемичных территориях, филогенетически сходны с изолятами, выделенными от свиней, что указывает на общий источник происхождения вирусных вариантов [25, 26]. Эти данные подтверждают предположение о том, что ВГЕ свиней играет роль в поддержании циркуляции вируса на неэндемичных территориях.

Анализ результатов генотипирования изолятов ВГЕ, выделенных от людей и свиней, установил различия между регионами, эндемичными и неэндемичными по ГЕ. Исследования, проведенные в Мексике и Таиланде, где в подавляющем большинстве случаев ВГЕ человека представлен 1 и 2 генотипами, среди свиней циркулирует ВГЕ 3 генотипа [27]. Циркуляция разных генотипов ВГЕ в человеческой популяции и среди свиней свидетельствует о том, что в гиперэндемичных по ГЕ регионах значение ВГЕ-инфицированных свиней как источника ВГЕ для человека невелико. Тем не менее, и на эндемичных по ГЕ территориях свиньи могут являться источником ВГЕ-инфекции. Н. Fu с соавторами при исследовании образца РНК ВГЕ, полученного от человека (изолят CHN-XJ-HE29) и образца РНК ВГЕ, полученного от свиньи (изолят CHN-XJ-SW50) на территории Китая, выявили 100% идентичность между ними [2].

Данные о выявлении РНК ВГЕ, циркуляции и генетическом разнообразии вируса среди домашних свиней на территории РФ практически отсутствуют. ГЕ не является в РФ заболеванием, подлежащим обязательной регистрации, а лабораторная диагностика этой инфекции внедрена только в некоторых регионах страны. В связи с этим, вероятно, многие случаи ГЕ регистрируются как «гепатит неясной этиологии».

Для практического здравоохранения сведения о циркуляции ВГЕ необходимы для выявления групп

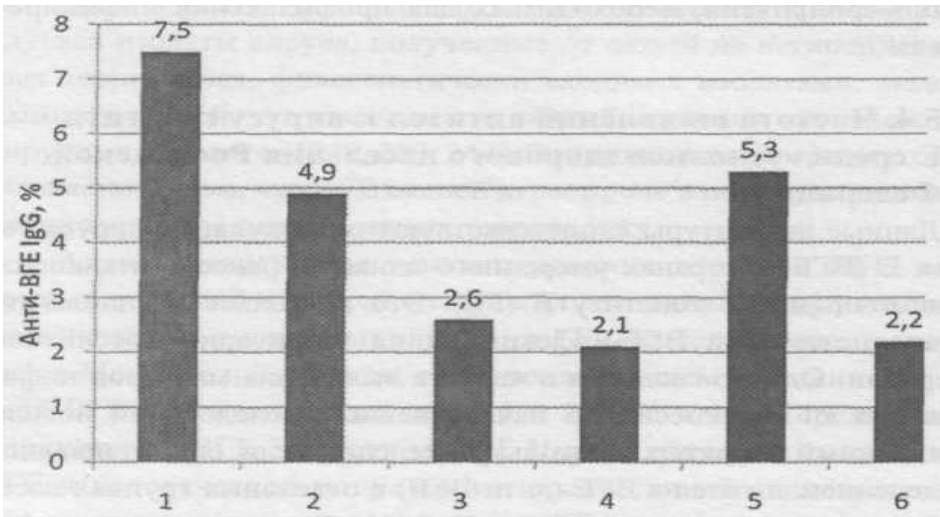
риска и потенциальных источников инфицирования в регионах со sporadic заболеваемостью ВГЕ. Данные о распространенности ВГЕ среди людей и животных в разных регионах России позволят научно обосновать перечень мероприятий, необходимых для профилактики инфицирования ВГЕ.

**Частота выявления антител к вирусу гепатита Е среди «условно» здорового населения Российской Федерации.** Данные литературы свидетельствуют о циркуляции вируса гепатита Е (ВГЕ) в странах умеренного климата, ранее считавшихся неэндемичными по гепатиту Е (ГЕ). Это позволяет предполагать наличие незавозной ВГЕ-инфекции и на территории Российской Федерации. Однако сведения о частоте выявления маркеров инфицирования ВГЕ в России до начала наших исследований носили ограниченный характер, поскольку исследователи ограничивались определением антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) в отдельных группах населения нескольких регионов страны [1, 15, 28]. В связи с этим для изучения интенсивности циркуляции ВГЕ в РФ необходимо определить частоту выявления анти-ВГЕ в представительных выборках условно-здорового населения географически удаленных друг от друга регионов. Для решения данной задачи проводили определение анти-ВГЕ класса IgG, свидетельствующие о встрече организма с вирусом, среди «условно» здорового населения 6 регионов РФ – Московской, Ростовской,

Свердловской областей, Хабаровского края, Республики Саха (Якутия) и Республики Тыва. В каждом регионе в исследование было включено около 1000 человек всех возрастных групп – менее 1 года, 1-4 года, 5-9 лет, 10-14 лет, 15-19 лет, 20-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет и старше 60 лет. Каждая группа включала примерно 100 человек. Таким образом, в анализ частоты выявления анти-ВГЕ были включены более 6000 человек, давших информированное согласие на проведение исследования, проживающих в регионах, различающихся по климатическим и социально-экономическим характеристикам.

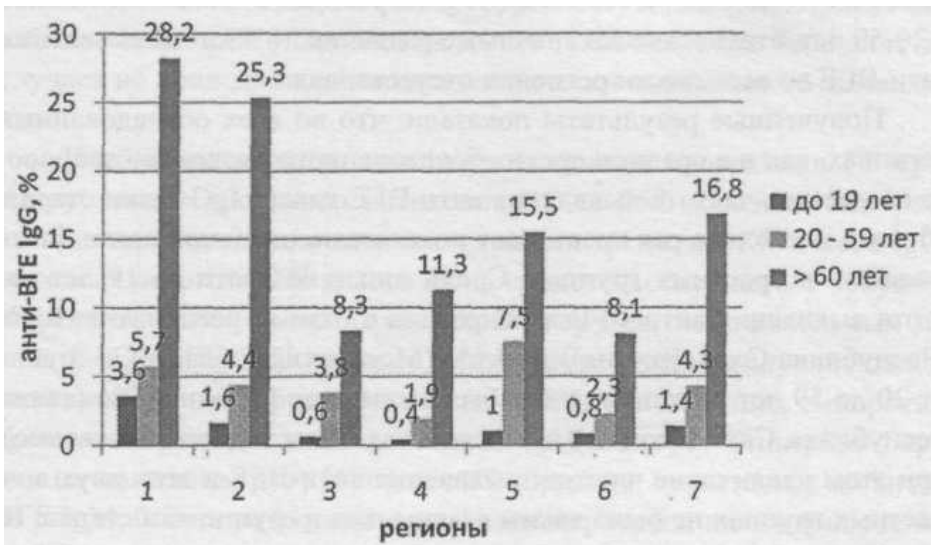
Общая частота выявления анти-ВГЕ IgG среди обследованного условно-здорового населения РФ составила 4,1% (258/6292). Наиболее часто анти-ВГЕ выявляли среди населения Московской области (7,5%). Этот показатель достоверно превышал частоту выявления анти-ВГЕ в трех регионах – Свердловской области, Республике Саха (Якутия) и Хабаровском крае (2,6%; 2,1% и 2,2%, соответственно,  $P < 0,05$ , критерий Фишера). Отличия от частоты выявления анти-ВГА в Ростовской области и Республике Тыва не были статистически значимыми (рис. 1).

Анализ частоты выявления анти-ВГЕ IgG в разных возрастных группах условно-здорового населения продемонстрировал резкое увеличение этого показателя среди лиц старше 60 лет. Такая закономерность была отмечена во всех 6 обследованных регионах (рис. 2).



1 – Московская область, 2 – Ростовская область, 3 – Свердловская область, 4 – Республика Саха (Якутия), 5 – Республика Тыва, 6 – Хабаровский край.

Рисунок 1. Частота выявления анти-ВГЕ класса IgG среди «условно» здорового населения 6 обследованных регионов РФ.



1 – Московская область, 2 – Ростовская область, 3 – Свердловская область, 4 – Республика Саха (Якутия), 5 – Республика Тыва, 6 – Хабаровский край, 7 – среднее для 6 обследованных регионов РФ.

Рисунок 2. Частота выявления анти-ВГЕ класса IgG в разных возрастных группах «условно» здорового населения: до 19 лет, 20-59 лет и старше 60 лет.

В двух регионах – Московской и Ростовской областей, частота выявления анти-ВГЕ IgG была более 25%

среди лиц старше 60 лет, достоверно превышая аналогичные показатели в остальных четырех регионах ( $P < 0,05$ ).

В других возрастных группах – до 19 лет и 20-59 лет, статистически значимые различия по частоте выявления анти-ВГЕ во всех шести регионах отсутствовали.

Полученные результаты показали, что во всех обследованных регионах, как и в среднем среди обследованного «условно» здорового населения, частота выявления анти-ВГЕ класса IgG у лиц старше 60 лет в несколько раз превышает показатели, наблюдаемые в более молодых возрастных группах. Среди лиц в возрасте до 19 лет частота выявления анти-ВГЕ варьировала в разных регионах от 0,4% (Республика Саха (Якутия)) до 3,6% (Московская область); в группе от 20 до 59 лет этот показатель был выше – от 1,9% до 5,7% (также Республика Саха (Якутия) и Московская область, соответственно). Увеличение частоты выявления анти-ВГЕ в этих двух возрастных группах не было таким резким, как в группе лиц старше 60 лет. Следует отметить, что во всех возрастных группах «условно» здорового населения частота выявления анти-ВГЕ IgG была самой высокой в Московской области, за ней шла Ростовская область; реже всего анти-ВГЕ выявляли среди населения республики Саха (Якутия) (рис. 3). Несмотря на различия между регионами в показателях частоты выявления анти-ВГЕ, тенденция к значительному росту доли анти-ВГЕ-положительных лиц в группе старше 60 лет была абсолютно одинаковой во всех обследованных регионах.

Полученные результаты свидетельствуют, во-первых, об относи-

тельно высокой частоте выявления анти-ВГЕ IgG среди «условно» здорового населения во всех шести обследованных регионах, что свидетельствует о циркуляции ВГЕ на этих территориях. Во-вторых, выявлено значительное увеличение доли анти-ВГЕ-положительных лиц среди старшей возрастной группы (более 60 лет), что предполагает интенсивную циркуляцию ВГЕ именно среди пожилых лиц. Данные результаты, полученные при обследовании более 6000 человек в географически удаленных друг от друга регионах РФ, с высокой долей вероятности позволяют экстраполировать данные о частоте выявления анти-ВГЕ на страну в целом, и сделать заключение о том, что значительная доля населения страны сталкивается на протяжении жизни с ВГЕ, однако отсутствие регистрируемой заболеваемости ГЕ указывает на то, что такие встречи в большинстве случаев не приводят к развитию клинически выраженного заболевания.

Чтобы подтвердить гипотезу о скрытом протекании ГЕ среди «условно» здорового населения РФ, в 258 образцах сыворотки крови, оказавшихся положительными по анти-ВГЕ класса IgG, определяли анти-ВГЕ класса IgM, свидетельствующие о текущей инфекции. Всего было выявлено 29 случаев, положительных по анти-ВГЕ IgM/IgG. Поскольку в литературе описаны случаи ложноположительного определения анти-ВГЕ IgM в образцах сыворотки крови, содержащих антитела класса IgM к вирусу Эпштейна-Барр или цитомегаловирусу [29], все 29 об-



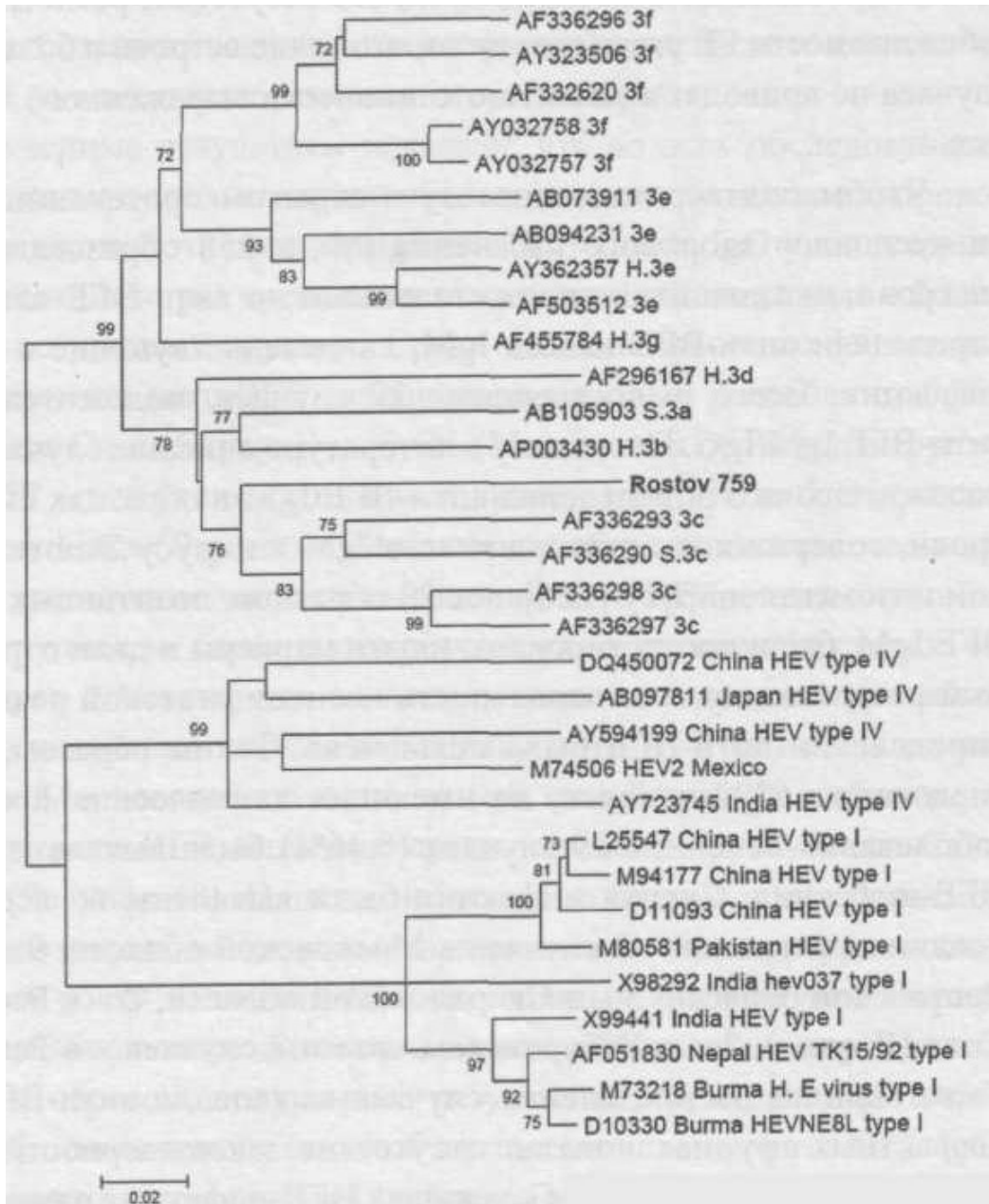


Рисунок 3. Филогенетические взаимоотношения изолята ВГЕ, выделенного от жителя г. Ростова-на-Дону (*выделен жирным шрифтом и обозначен Rostov 759*), и прототипных вариантов ВГЕ из GenBank на основании анализа нуклеотидной последовательности участка 0PC2 (300 нт, 5996-6295 нумерация по геному прототипного штамма *Burme (M73128)*). Филогенетическое дерево построено по алгоритму Neighbour-joining без коррекции (uncorrected distance) при помощи программы MEGA 4.0. Числа в узлах дерева – процент bootstrap-псевдо-репликатов, поддерживающих данную группу (приведены только достоверные значения > 70%). Длина ветвей отражает степень отличия нуклеотидной последовательности вирусов в соответствии с приведённой шкалой.

**Распределение случаев выявления анти-ВГЕ IgM в разных возрастных группах в обследованных регионах**

Регион	Анти-ВГЕ IgM			
	<19лет	20-60 лет	>60лет	всего
	п	п	п	п
Московская обл.	2	3	1	6
Ростовская обл.	3	2	4	9
Свердловская обл.	1	2	0	3
Хабаровский край	0	1	1	2
Республика Тыва	2	4	1	7
Республика Саха (Якутия)	0	1	1	2
Всего	8	13	8	29

разцов, позитивных по анти-ВГЕ IgM, были протестированы на эти маркеры и дали отрицательный результат, то есть вероятность неспецифической реакции при определении анти-ВГЕ была исключена. Таким образом, при обследовании 6292 человек, не имеющих клинических проявлений заболевания печени, в 29 случаях (0,46%) была выявлена текущая ВГЕ-инфекция. Случаи инфекции были выявлены во всех обследованных регионах – 6 случаев в Московской области, 9 случаев в Ростовской области, 3 – в Свердловской области, 2 – в Республике Саха (Якутия), 2 – в Хабаровском крае и 7 случаев – в Республике Тыва. Анализ распределения случаев выявления анти-ВГЕ IgM в возрастных группах показал отсутствие закономерности, наблюдавшейся для анти-ВГЕ IgG, текущая ВГЕ-инфекция отмечалась во всех возрастных группах (табл. 2).

Все 29 образцов сыворотки крови, содержащих анти-ВГЕ класса IgM, были протестированы на РНК ВГЕ. В одном образце, полученном от жителя г. Ростов-на-Дону, была выявлена вирусная РНК. Анализ нуклеотидной последовательности амплифицированного фрагмента, соответствующего 300 п.о. открытой рамки считывания 2 ВГЕ, показал принадлежность выявленного изолята ВГЕ генотипу 3 (субтип 3с), распространенному в странах умеренного климата (рис. 3).

Таким образом, результаты скрининга «условно» здорового населения РФ на серологические маркеры ГЕ подтверждают предположение о скрытой циркуляции ВГЕ на территориях, раньше считавшихся неэндемичными по ГЕ, в том числе в РФ, и указывают на бессимптомное протекание ВГЕ-инфекции в этих регионах.

### Литература

1. Михайлов М. И., Шахгильдян И. В., Онищенко Г. Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ВУНМЦ Росздрава, 2007.

2. Fu H., Li L., Zhu Y. et al. Hepatitis E virus infection among animals and humans in Xinjiang, China: possibility of swine to human transmission of sporadic hepatitis E in an endemic area // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2010. – Vol/ 82. – P. 961-966.
3. Lewis H. C., Wichmann O., Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review // *Epidemiol. Infect.* – 2010. – Vol. 138. P. 145-166.
4. Purcell R. H., Emerson S. U. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 494-503.
5. Emerson S. U., Purcell R. H. Hepatitis E virus // *Rev. Med. Virol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 145-154.
6. Dalton H. R., Stabforth W., Hazeldine S. et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 27. – P. 579-585.
7. Barrera A., Guerra B., Notvall L., Lanford R. E. Mapping of the hepatitis B virus pre-S1 domain involved in receptor recognition. *J Virol* 2005; 79: 9786-98.
8. Boutrouille A., Bakkali-Kassimi L., Cruciere C. et al. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – Vol. 45. – P. 2009-2010.
9. Lopez-Izquierdo R., Udaondo M. A., Zarzosa P. et al. Seroprevalence of viral hepatitis in a representative general population of an urban public health area in Castilla Leon (Spain) // *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* – 2007. – Vol. 25. – P. 317-323.
10. Christensen P. B., Engle R. E., Jacobsen S. E. High prevalence of hepatitis E antibodies among Danish prisoners and drug users // *J. Med. Virol.* – 2002. – Vol. 66. – P. 49-55.
11. Dalton H. R., Fellows H. J., Gane E. J. et al. Hepatitis E in New Zealand // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1236-1240.
12. Dalekos G. N., Zervou E., Elisaf M. et al. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: increased prevalence in a hemodialysis unit // *Transfusion.* – 1998. – Vol. 38. – P. 589-595.
13. Kuniholm M. H., Purcell R. H., McQuillan G. M. et al. Epidemiology of hepatitis E virus 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.
14. Minuk G. Y., Sun A., Sun D. F. et al. Serological evidence of hepatitis E virus infection in an indigenous North American population // *Can. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 439-442.
15. Takahashi M., Tamura K., Hoshino Y. et al. A nationwide survey of hepatitis E virus infection in the general population in Japan // *J. Med. Virol.* – 2010. – Vol. 82. – P. 271-281.
16. Кузьменко Е. В., Вахнина Л. Н. К вопросу о частоте обнаружения антител к вирусу гепатита Е у населения неэндемичных регионов на примере Магаданской области // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* – 2004. – №5. – С. 67-68.
17. Фёдорова 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. – №41. – С. 104-107.
18. Ducancelle A., Payan C., Nicand E. et al. Intrafamilial hepatitis E in France // *J. Clin. Virol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 51-53.
18. Williams T. P., Kasorndorkbua C., Halbur P. G. et al. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model // *J. Clin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 39. – P. 3040-3046.
19. Halbur P. G. Attempt to transmit swine hepatitis E virus (HEV) by consumption of fresh and frozen pork loin or liver – NPB 04-087 // [www.pork.org/FileLibrary/ResearchDocuments/04-087-HALBUR-ISU.pdf](http://www.pork.org/FileLibrary/ResearchDocuments/04-087-HALBUR-ISU.pdf)
20. Drobeniuc J., Favorov M. O., Shapiro C. N. et al. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 184. – P. 1594-1597.
21. Galiana C., Fernandez-Barredo S., Perez-Gracia M. T. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) and risk factors in pig workers and blood donors // *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* – 2010. – 28 (8). P/ 602-607.

22. Meng X. J., Wiseman B., Elvinger F. et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 117-122.
23. Breum S. O., Hjulsgaard C. K., de Lencastre A. et al. Hepatitis E virus is highly prevalent in the Danish pig population // *Vet Microbiol.* – 2010, May 10. – 146 (1-2). – P. 144-149.
24. Meng X. J., Dea S., Engle R. E. et al. Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in pigs from countries where hepatitis E is common or is rare in the human population // *J. Med. Virol.* – 1999. – Vol. 59. – P. 297-302.
25. Li T. C., Chijiwa K., Sera N. et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat // *Emerg. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 11. – P. 1958-1960.
26. Okamoto H., Takahashi M., Nishizawa T., Fukai K., Muramatsu U., Yoshikawa A. Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2001, Dec 21. – 289(5):929-36.
27. Cooper K., Huang F. F., Batista L. et al. Identification of genotype 3 hepatitis E virus (HEV) in serum and fecal samples from pigs in Thailand and Mexico, where genotype 1 and 2 HEV strains are prevalent in the respective human populations // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43. – P. 1684-1688.
28. Быстрова Т. Н., Полянина А. В., Княгина О. Н. Характеристика гепатита Е-инфекции на территории с умеренным климатом // *Медицинский альманах.* – 2010. – 32. – С. 236-239.
29. Fogeda M., de Ory F., Avellon A., Echevarria J. M. Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E // *J Clin Virol.* – 2009, Jul. – 45(3):259-61.