

**ОБЗОРИ
REVIEWS**

ХЕПАТИТ Е ВИРУСНА ИНФЕКЦИЯ – ПОДЦЕНЕНА И НЕДОСТАТЪЧНО ПОЗНАТА

М. Пишмишева¹ и М. Баймакова²

¹Инфекционно отделение, МБАЛ – Пазарджик

²Клиника по инфекционни болести, ВМА – София

HEPATITIS E VIRUS INFECTION: UNDERRATED AND UNRECOGNIZED

M. Pishmisheva¹ and M. Baymakova²

¹Department of Infectious Diseases, Hospital of Pazardjik

²Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме:	<p>Причинител на хепатит Е вирусната инфекция е <i>Hepatitis E virus</i> (HEV), род <i>Hepevirus</i>, семейство <i>Hepeviridae</i>. За първи път инфекцията е описана в края на 70-те и началото на 80-те години на ХХ век. В България през 1995 г. Теохаров и сътр. описват първите случаи на хепатит Е. Към момента са познати четири генотипа на вируса (генотип 1 и генотип 2, предаващи се чрез замърсена питейна вода, отговорни за ендемичните случаи, докато генотипове 3 и 4, разпространяващи се посредством консумацията на недобре термично обработено месо и месни продукти, охарактеризират спорадичните случаи). Характерно за хепатит Е вирусната инфекция е, че тя протича много тежко при бременни (в ендемичните райони смъртността варира от 39% до 73%). В последните години все повече се докладват случаи на хронична ХЕВ инфекция, проявяваща се главно при имунокомпрометирани лица в развитите страни. Превенцията на заболяването е свързана с изработването и тестването на ваксина (Китай работи усилено в тази насока, като изследванията се намират в крайна фаза).</p>
Ключови думи:	хепатит Е вирус, бременност, хронична ХЕВ инфекция
Адрес за кореспонденция:	<i>Д-р Магдалена Баймакова, Клиника по инфекционни болести, ВМА, ул. „Св. Г. Софийски“ № 3, 1606 София, e-mail: dr.baymakova@gmail.com</i>
Summary:	<p>Hepatitis E virus, causing HEV infection, belongs to genus Hepevirus in the Hepeviridae family. The first HEV infection was described in the late 70's and early 80-ies of the XX-th century. In Bulgaria Teoharov et al. reported the first cases in 1995. At present there are four known genotypes (HEV1 and HEV2 are enterically transmitted and responsible for endemic cases, while HEV3 and HEV4, who are responsible for sporadic cases, are associated with consumption of raw or undercooked game meat or pork products). Typical for HEV infection is the severe course of illness in pregnant woman (mortality ranges from 39% to 73% in endemic areas). In recent years, the cases of chronic HEV infection have increased, most dramatically in the developed countries and in immunocompromised patients. The key to the prevention of the disease is the development of a vaccine (Chinese researchers work hard in this field; so far the project has reached final stage of investigation).</p>
Key words:	hepatitis E virus, pregnancy, chronic HEV infection
Address for correspondence:	<i>Magdalena Baymakova, MD, Department of Infectious Diseases, Military Medical Academy, 3 Georgi Sofiyski St., Bg – 1606 Sofia, e-mail: dr.baymakova@gmail.com</i>

За хепатит Е са известни няколко любопитни ключови факта [48]:

- ежегодно 20 млн. души се инфектират с хепатит Е вирус;
- над 3 млн. годишно са случаите на клинично проявен остър хепатит Е;
- всяка година 57 хиляди болни, свързани по някакъв начин с хепатит Е, умират;
- хепатит Е най-често е самоограничаваща се инфекция, но може да се развие и фулминантен хепатит (остра чернодробна недостатъчност);
- хепатит Е се среща в цял свят, но най-широко е разпространен в Източна и Южна Азия;
- Китай е произвел и лицензирал две ваксини срещу хепатит Е с обещаващи резултати.

ИСТОРИЯ

В Делхи (Индия) през 1955-1956 г. прелива р. Ямуна и са замърсени градските питейни водоизточници, в резултат на което възниква голяма епидемия от остър хепатит [47]. Двадесет и девет хиляди души развиват иктерна форма на хепатит, като болните са предимно млади хора (15-40 г.), заболяемостта и леталитетът сред бременните жени е висок. Ретроспективно са изследвани серумни проби от тази епидемия, като не са установени маркери за остър хепатит А или друг ентерално предаван агент [47]. Впоследствие по-малки епидемии са описани в Ахмедабад, Индия (1975-1976 г.), и Пуна, Индия (1978-1979 г.) [47].

През 80-те години на XX век М. Khuroo, по време на епидемия в Кашмир, изказва мнение за съществуването на нов ентерално предаван хепатит, различен от хепатит А [31]. Заболелите 275 жители са в млада възраст, леталитетът

сред бременни жени е висок и всички населяват селища с общ водоизточник. Малко по-късно Khuroo и съавт. описват подобни епидемии в Африка и Мексико [16]. През 80-те години на XX век R. Purcell електронномикроскопски установява вируса във фекална проба [16].

През 1983 г. М. Balayan доказва съществуването на вирус, като се самозаразява перорално с течен екстракт от фекални маси на деветима болни, имунни за хепатит А, а 36 дни по-късно развива иктерна форма на хепатит [17]. От фецеса изолира вирусни частици, които реагират със серума на преболедали от същия хепатит. Balayan заразява с фецеса маймуни, които реагират с повишаване на цитолитичните ензими, хистологични промени в черния дроб като при хепатит, а от фецеса са изолирани вирусни частици.

Няколко години след откритието на Balayan други автори (Reyes и сътр.) изолират части на генома от жлъчен сок на експериментално заразено животно [40]. През 1990 г. вирусът е клониран, а геномът напълно секвениран [16, 40]. С изолирането на вируса се установяват и разлики в образците от Азия, Африка и Мексико, което говори за геномна хетерогенност.

В САЩ през 1997 г. от свине е изолиран вирус, различен от познатите [16]. По същото време са описани и първите случаи на хепатит Е сред хора, причинен от вирус, близък до новооткрития. Така се установява, че заболяването е и зооноза [16].

Първите случаи на хепатит Е в България са описани от П. Теохаров и съавт. през 1995 г. [14]. По-насочено диагностично търсене на HEV инфекцията сред български пациенти и здраво население започва след 2008 г. (табл. 1) [4, 6, 8, 9, 10, 13, 14].

Таблица 1. Публикации (съобщения) за хепатит Е при български пациенти

Научна публикация (съобщение)	Година на публикуване	Брой случаи на хепатит Е	Методология	Основен диагностичен метод
Теохаров, П. и сътр. [14]	1995	4	Ретроспективно изследване	ELISA ¹
Теохаров, П. и сътр. [13]	2008	1	Клиничен случай	EIA ²
Русева, А. и сътр. [10]	2010	2	Клиничен случай	ELISA
Диков, И. и сътр. [4]	2012	6	Ретроспективно изследване	ELISA
Иванов, И. и сътр. [6]	2012	14	Ретроспективно изследване	ELISA
Пишмишева, М. и сътр. [9]	2014	20	Ретроспективно изследване	ELISA

Забележка: ¹ELISA – Enzyme-linked immunosorbent assay; ²EIA – Enzyme immunoassay

МОЛЕКУЛЯРНА ХАРАКТЕРИСТИКА

Причинител на хепатит Е вирусната инфекция е *Hepatitis E virus* (HEV), род *Hepevirus*, семейство *Hepeviridae* [15, 16]. Геномите на HEV, изолирани от различни части на света, са секвенирани и

сравнени. Така до момента са познати четири генотипа на вируса и един серотип [16, 27]. Генотип 3 и 4 са по-слабо патогенни за хората. Генотип 5 е установен сред птиците и е наречен Avian HEV [16]. Той е отделен в друг род поради значими ге-

нетични различия [45]. Спецификите на генотиповете, причиняващи заболявания при човека, са посочени в табл. 2 [15, 16, 27, 39, 45].

Таблица 2. Характеристика на различните генотипове на хепатит Е вирус

Генотип	Характеристика
Генотип 1	<ul style="list-style-type: none"> • среща се в Азия и Африка; • засяга млади хора (≤ 40 г.); • чести епидемии – водни (water-born); • протича тежко при бременни; • не хронифицира; • среща се само при човека и нечовешки примати; • субтипове – 5.
Генотип 2	<ul style="list-style-type: none"> • разпространен е в Мексико и Западна Африка; • засяга млади хора (≤ 40 г.); • рядко епидемии – водни (water-born); • протича тежко при бременни; • не хронифицира; • среща се само при човека и нечовешки примати; • субтипове – 2.
Генотип 3	<ul style="list-style-type: none"> • има повсеместно разпространение; • среща се основно сред населението над 50-годишна възраст; • има спорадични случаи; • разпространява се с храна; • заболяват главно мъже (съотношението мъже/жени е 3:1); • неизвестно протичане при бременни; • хронифицира при трансплантирани и имunosупресирани пациенти; • зооноза, срещаща се при хора, свине и други животни • субтипове – 10.
Генотип 4	<ul style="list-style-type: none"> • докладван е само в Източна Азия; • заболяват млади хора (< 40 г.); • няма епидемичен характер; • разпространява се с храна; • тежко протичане при бременни; • не хронифицира; • засяга хора, свине, сърни и др. животни; • субтипове – 7.

HEV е необлечен вирус с икосаедърна симетрия [16, 45]. Има размери 27-34 nm и дължина 7.2-7.5 kb [16, 27]. Вирионът е съставен от капсиден протеин и едноверижен РНК геном с положителна полярност. Има три отворени рамки на четене (Open reading frame – ORF 1, 2, 3) [16, 39]. Те са с различни функции [16, 27, 45]:

- ORF 1 е разположена до 5' края и кодира полипротеин, който се разделя на много неструктурни протеини с ензимна функция (метилтрансфераза, хеликаза, РНК зависима РНК полимеразата и др.).

- ORF 2 е разположена до 3' края и кодира капсидния протеин. Капсидният протеин е консервативен, с имуногенни свойства и представя най-значимите антигени, които се използват за диагноза и превенция (тестове, ваксини).

- ORF 3 се застъпва с ORF 1 и ORF 2, кодира малък фосфопротеин, който има отношение към репликацията и изграждането на цитоскелета.

HEV е устойчив във външна среда, но по-малко в сравнение с другите хепатитни вируси [2, 3]. Чувствителен е на дезинфектанти и висока температура [1].

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

Хепатит Е е здравен проблем в редица страни [5, 7, 11]. Според някои автори хепатитен вирус Е причинява повече заболявания от хепатитен вирус А [16, 45]. Хепатит Е е ендемичен за Централна и Югоизточна Азия, за тропичните и субтропичните страни на Африка и Централна Америка. Описани са големи епидемии, възникнали след фекално замърсяване на питейна вода. Хепатит Е е описан и в САЩ и Европа, но се среща спорадично. Доскоро се смяташе, че заболяванията в тези страни са свързани с пребиваване в ендемичен регион, но днес се знае, че става дума за местен, автохтонен хепатит (Locally-acquired).

Хепатит Е вирусът е уникален, защото [16, 27, 45]:

- и четирите генотипа инфектират хора, а генотипове 3 и 4 – и някои животни (свине, елени, гризачи, черупчести мекотели);

- различните генотипове имат различна географска дистрибуция;

- различните генотипове „атакуват“ различни възрастови групи;

- предизвиква тежко заболяване основно при бременни жени;

- хронична инфекция е установена само при имунокомпрометирани лица;

- независимо от епидемичния потенциал предаването от човек на човек е рядко -0.7-2.2%.

Към момента са познати три механизма на заразяване [15, 16, 39]:

- *ентерален* (основен) – чрез фекалноконтаминирана питейна вода (генотипове 1 и 2), при консумация на недобре термично обработено месо и други храни (генотипове 3 и 4);

- *трансфузионен* – при хемотрансфузия;

- *вертикален* – от майка на дете.

Водните епидемии, причинени от генотип 1, се свързват с дъждовния сезон в съответните страни или с наводнения [16] (2004 г. – 2621 заболели в бежански лагер в Судан след навод-

нение) [26]. Спорадичните случаи в развитите страни са причинени от генотипове 3 и 4. Заразяването е чрез консумация на недобре термично обработено месо и месни продукти (свинско месо, еленско месо, черен дроб, миди и др.) [19, 20, 22, 23, 25, 28, 36, 41, 46, 49, 50].

Основен резервоар на генотипове 1 и 2 най-вероятно е пулът лица със субклинична форма на протичане, а на генотипове 3 и 4 в целия свят са домашни свине и някои диви животни [16, 27, 45]. **Всички щамове на HEV, идентифицирани от хора в Европа, принадлежат към генотип 3** [15, 16, 39]. В Германия е изолиран генотип 4 при свине [46]. Според проучвания на П. Теохаров при български пациенти е установен генотип 3 [12], който най-много се доближава до вирусите, изолирани от свине в Германия. Установено е, че в държави с традиционно силно развито свиневъдство, серопозитивните за HEV лица са 5-6 пъти повече. Антитела от клас IgG са открити у кучета, котки, коне, но към момента вирусът при тях не е изолиран и значението на антителата не е ясно. Съществува възможност за междувидово предаване на вирусния патоген – в експериментални условия свинският HEV заразява маймуни, а човешки вируси (генотипове 1 и 4) – свине [16, 27, 45]. Опитни агнета, заразени с човешки изолати, развиват клиника на хепатит с излъчване на агента. Зооносният потенциал на HEV не е ясен.

ПАТОГЕНЕЗА

Инкубационният период е 2-10, средно 4-6 седмици [16]. При интравенозно прилагане на висока инфекциозна доза клиничната картина се развива след 1-2 седмици. Вирусът може да се открие в серума на заразен няколко дни преди повишаване на ензимите и до две седмици след началото на заболяването, а във фецеса – седмица преди и до 2-4 седмици след началото на заболяването. Има съобщения за по-продължително излъчване на вируса – 2-4 месеца [15, 16, 27].

Патогенезата на заболяването не е напълно изяснена. Приема се, че подобно на другите хепатотропни вируси HEV няма директен цитопатичен ефект, а увредите са имуномедиирани. Допуска се, че след навлизане на вируса през гастроинтестиналния тракт или по кръвен път има размножаване в йеюнума, но няма сигурни данни за това. Чрез кръвообращението достига черния дроб, където в цитоплазмата на хепатоцитите е основната репликация на вируса. Излъчването става чрез билиарната система.

Anti HEV-отговор има още в началото на заболяването: anti-HEV IgM се установяват в ранната клинична фаза, персistirат в различно ниво 4-5 месеца и по време на епидемии се намират при 80-100% от заболелите [16, 45]. Anti-HEV IgG се откриват съвсем скоро след IgM, нивото им се повишава по време на острата фаза и в реконвалесцентния период, остава в сравнително високи стойности 1-4 години след боледуване.

Клетъчният имунитет не е достатъчно проучен. Установено е, че нивото на CD8-клетките у инфектирани с HEV не е по-високо, сравнено със здрави индивиди. Смята се, че инфектиращата доза има значение за клиничното протичане и изхода на заболяването – при по-висока инфектираща доза има по-тежко протичане, факт, установен експериментално при примати.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Няма патогномонични промени, които да насочват към хепатит Е инфекция. Установени са пролиферация на купферови клетки, балонна и ацидофилна дегенерация на хепатоцитите, мононуклеарна клетъчна инфилтрация. При холостазните форми се установява застой на жлъчка в каналикулите. При фулминантен хепатит се установява флебит на порталната и централни вени, масивна некроза. При пациенти с хронична хепатит Е инфекция се намират портална лимфоцитна инфилтрация и piecemeal некрози като при хепатит С [24].

Смъртността е по-висока в сравнение с хепатит А – средно 1-3% към 0.2% за хепатит А [15, 16, 39]. Смъртността при бременни жени в ендемичните райони е с високи стойности, може да достигне до 73%, като тя е най-висока в третия триместър, но рискът съществува по всяко време на бременността [18, 29, 33, 35, 38, 42].

ИМУНИТЕТ

Не е известна продължителността на протекция на антителата. Смята се, че не е доживотна. Но при серопозитивни пациенти не са наблюдавани повторни заболявания [16, 27, 45]. При над 50% от пациентите са установени повишени стойности на IgA [15, 16, 39]. Тяхното ниво бързо намалява, но те се задържат по-дълго от IgM. Ролята им не е ясна, но на този етап се приема, че не е значима. В комбинация с IgM може би имат значение за поставяне на диагнозата. На този етап от познанията за заболяването клетъчният имунитет не е добре проучен.

Клинични симптоми

Клинично проявяваният хепатит Е не се отличава от протичането на другите хепатити. Заболяването има продромален период с неспецифични симптоми, често с грипозни прояви и повишаване на температурата до 38-39° С, отпадналост, безпокойство, безапетитие, гадене, повръщане и промяна във вкуса и обонянието [16]. Този период продължава 1-10 дни [16].

Първият важен симптом е потъмняване на урината и хипохолни фекални маси, последвани от поява на иктер по кожата и склерите. При прегледа се установяват уголемен и болезнен черен дроб и тежест в дясното подребрие. Спленомегалия имат 10-15% от болните [16, 39].

Параклиничните отклонения се характеризират с високи стойности на билирубина, цитолитичните и в 25% на холостазните ензими [16, 45].

Кое е различното? Суперинфекция с хепатит Е при пациенти с предшествващи чернодробни заболявания може да протече като Acute-on-chronic liver disease и чернодробна недостатъчност. Тези лица са рискова група за неблагоприятен изход. Смъртността в неендемичните райони е по-висока в сравнение с ендемичните региони, най-вероятно във връзка с по-напредналата възраст на болелите и наличието на придружаващи заболявания.

ХЕПАТИТ Е И БРЕМЕННОСТ

По време на бременност настъпват промени в имунната система на жената, които толерират имплантирането, задържането и развитието на антигенно различния зародиш. В първите 20 гестационни седмици нивото на повечето цитокини е ниско, а се повишава в края на бременността и след раждането. По време на бременност физиологично се повишават нивата на прогестерон, естрогени, хорионгонадотропин. Те имат супресиращ ефект върху Т-клетъчния имунитет. Повишена е секрецията на някои интерлевкини (4 и 10) от трофобласта и плацентата, а плацентата продуцира и ензими, което инхибира клетъчно медирания имунитет.

Защо хепатит Е протича тежко при бременни жени? Установено е, че при бременни с HEV инфекция и чернодробна недостатъчност нивото на хормоните е по-високо, отколкото при бременни без хепатит Е вирусна инфекция [35, 37]. Има данни, че стероидните хормони повлияват вирусната репликация [35]. По-ниското ниво на фолати при бременни води до дисфункция на Т- и В-клетките, както и до стимулиране на вирусната репликация. Установено е по-ниско

ниво на р65 субединицата на NF-κB при бременни с хепатит Е [35, 37]. Този протеинов комплекс има роля в осъществяване на клетъчния имунен отговор, производството на цитокини, преживяемостта на клетките, както и в регенерацията на чернодробните клетки. Установено е, че при бременни жени с хепатит Е има намален лимфоцитен отговор спрямо фитохемаглютинини (PHA) в сравнение с небременни жени с хепатит Е и с общата популация [35, 37].

Има теория, че в различните географски ширини вирулентността на вирусите е различна или са различни субтипове на един генотип – 1 (1а-субгенотип) [35, 37]. Допуска се, че значение за неблагоприятния изход при майката има плодът.

Бременните жени по-често боледуват от хепатит Е – по време на епидемията в Кашмир – 17.3%, 19.4% и 18.6% съответно в първи, втори и трети триместър на бременността заболяват спрямо 2.1% небременни жени [37, 43]. 22.2% от болелите бременни жени развиват остра чернодробна недостатъчност [37, 43].

Протичането на HEV инфекцията при бременни жени поставя много въпроси, които към момента са без отговор:

- Кога става вертикалната трансмисия – по време на раждането или по-рано?
- Кърменето допринася ли за предаване на инфекцията?
- Инфекцията на майката в началото на бременността какъв риск носи за здравето на детето?
- Дали част от постпарталните кръвоизливи у жената не са свързани с недиагностицирана HEV инфекция? Допуска се взаимодействие на HEV-ORF3 със свързани с кръвосъсирването субстанции.

Хепатит Е вирусната инфекция протича много тежко при бременни и това се доказва от редица изследвания по въпроса (табл. 3) [18, 29, 33, 35, 38, 42, 44].

ХЕПАТИТ Е У НОВОРОДЕНИ

Вертикалното предаване на хепатит Е от майката на плода е известно (1995 г.) [32], а от пъпната връв на новороденото е изолирана HEV-RNA и anti-HEV IgM (2009 г.) [34]. Хепатит Е у майката може да доведе до преждевременно раждане, мъртво раждане. Децата, починали от вертикално придобит хепатит Е, умират най-често в първите часове след раждането (48 часа) най-често с хипогликемия, хипотермия и иктер [35, 37]. Част от новородените, развили хепатит, оздравяват напълно.

Таблица 3. Хепатит Е вирусна инфекция при бременни жени

Публикация	Страна	Година на публикуване	Пациенти (бр.)	Разпространение на ХЕВ ¹ инфекция (%)	Разпространение на ФЧН ² (%)	Смъртност (%)
Tsega et al. [44]	Етиопия	1993	32	59	–	42
Jaiswal et al. [29]	Индия	2001	127	58	58	45
Singh et al. [42]	Индия	2003	60	37	64	64
Khuroo et al. [33]	Индия	2003	76	86	69	55
Beniwal et al. [18]	Индия	2003	97	47	75	39
Kumar et al. [35]	Индия	2004	65	45	32	73
Patra et al. [38]	Индия	2007	220	60	55	41

Забележка: ¹ХЕВ – хепатит Е вирус; ²ФЧН – фулминантна чернодробна недостатъчност

ХРОНИЧНА НЕВ ИНФЕКЦИЯ

Хепатит Е инфекцията може и да хронифицира [24]. При пациенти на имunosупресираща терапия с трансплантирани органи са установени персистиращо високи ензими и инфекция с генотип 3 [30]. По-късно това е установено при болни с хемопатии, на химиотерапия, с HIV инфекция. Хронична инфекция не е установена при здрави индивиди, при инфекция с генотипове 1 и 2 и от високо ендемични райони [24]. Доказва се с персистиране на HEV-RNA в серум и фекални маси.

ИЗВЪНЧЕРНОДРОБНИ ПРОЯВИ НА ХЕПАТИТ Е

HEV инфекцията е свързана и с екстрахепатална симптоматика [15, 16, 27]:

- *Неврологични прояви* – по-често при генотип 3 и при остра, и при хронична инфекция: парези на ЧМН, пирамидни увреди, проксимална миопатия, ментални нарушения, двустранна брахиална пареза, синдром на Guillain-Barre, енцефалит, псевдотумор церебри (има съобщения за изолиране на различни РНК секвенции на вируса в ликвор и серум у един и същ имunosупресиран пациент).

- *Панкреатит* – развива се 2-3 седмици след началото на заболяването, протича с коремна болка и повишаване на амилазата и липазата. Съобщения за развитие на панкреатит има само от ендемичните райони.

- *Тромбоцитопения* – описана при инфекция с всички генотипове.

- *Хемолиза* – развива се в началото на заболяването. В някои случаи е свързана с недостиг на Г6ФД. Тежката хемолиза води до протрахирано протичане на заболяването.

- *Автоимунни феномени* – МПГ, пурпура на Shönlein-Henoch (при деца).

ДИАГНОЗА

Базира се на клинични, параклинични и лабораторни данни за остър хепатит. В кои случаи

е добре да се замислим за хепатит Е вирусна инфекция:

- при епидемии в ендемичните райони и болни в съответната възраст;
- сезон на дъждове и наводнения в ендемични райони;
- тежко протичане при бременни в ендемичен район;
- в неендемичен район – по-възрастни мъже, с придружаващи заболявания и отрицателни маркери за другите хепатитни вируси, както и при имunosупресирани и трансплантирани пациенти.

ЛАБОРАТОРНА ДИАГНОСТИКА

Специфичната диагностика на хепатит Е се базира на установяването на anti-HEV IgM и anti-HEV IgG [16, 27, 45]. В ендемичните райони диагностиката на острата инфекция се базира на детекция на anti-HEV IgM. Предвид широкото разпространение на инфекцията в тези райони IgG не е надежден маркер, тъй като голяма част от населението е с наличен такъв.

В неендемичните райони детекцията само на anti-HEV IgG по-рано се считаше за достатъчна за поставяне на диагноза остра инфекция, тъй като се среща само спорадично. Но по последни данни anti-HEV IgG серопревалентия се среща в 1-20% в тези страни и затова е удачно да се изследват и IgM [15, 16, 27, 39, 45]. По данни на П. Теохаров при изследване кръв на здрави кръводарители в област Пловдив 9% от изследваните имат anti-HEV IgG [12].

Детекцията на HEV-RNA в серума чрез RT-PCR е златен стандарт в специфичната диагностика на остър хепатит Е, но не е рутинна практика [15, 16, 39]. Подходяща е за диференциране на фалшиво положителни IgM, както и за детекция за мутации. Тестовете за диагностика се усъвършенстват непрекъснато.

ЛЕЧЕНИЕ

Хепатит Е вирус причинява най-често самоограничаващо се заболяване. В повечето случаи не се налага специфично лечение. При развитие на фулминантен хепатит и остра чернодробна недостатъчност се прилагат интензивни грижи и патогенетично лечение, в краен случай – трансплантация. Няма достатъчно данни, че прекъсването на бременността повлиява хода на заболяването.

При тежки форми на хепатит Е е прилаган *Ribavirin* с обещаващи резултати [30]. Установено е бързо намаляване на цитолитичната активност, стойностите на билирубина и подобряване на състоянието. Необходими са допълнителни изследвания за установяване дали рибавиринът може да предотврати развитие на фулминантен хепатит и чернодробна недостатъчност.

При хронична хепатит Е инфекция най-напред се оценява тежестта на имunosупресията и възможностите за намаляване дозите на имunosупресиращите медикаменти [30]. Монотерапия с *Ribavirin* е първо средство на избор при хронична хепатит Е инфекция [30]. Прилага се в дози 600-1000 mg дневно за срок от 3 месеца. Медикаментозното лечение включва още: *Pegylated interferon* (PEG-INF), *Ribavirin* или комбинация от двете за период от 3-6-12 месеца [30]. Значение за изхода от лечението има и преморбидният терен. Приложението на интерферон крие риск от отхвърляне на трансплантирания орган, поради което неговото прилагане трябва да бъде добре обосновано.

Няма данни за действието на антивирусните препарати при бременност или при инфекция на новородено, както и при хронично чернодробно заболяване с HEV суперинфекция.

Причините за тежко протичане на заболяването са много и разнообразни, по-съществените от тях са следните [15, 16, 27, 39, 45]:

- *от страна на човека гостоприемник* – значение имат възраст, придружаващи заболявания, начин на живот (прием на билкови препарати и продължително лечение с такива – практикува се в ендемичните райони), бременност и др.;

- *от страна на вируса причинител* – значение имат инфектиращата доза и генотипът (инфекции с генотип 4 са с по-тежко протичане от генотип 3; фулминантен хепатит не е описан при генотип 2; при генотип 3 не са описани епидемии, докато генотип 1 има доказан епидемичен потенциал).

ПРЕВЕНЦИЯ

Протективен имунитет може да се развие при ваксинация. Има лицензирани две рекомбинантни HEV-генотип-1 ваксини (Китай) [16, 51]. HEV-239 ваксина, прилагана на доброволци в Китай, е показала повече от 94% ефикасност срещу генотип 1 и 4 [51]. Не са установени значими странични ефекти и е безопасна за бременни жени. Необходимо е да се преценят рисковете групи, продължителността на протекция след приложение на ваксината, необходимостта от реваксинация, възрастта, подходяща за имунизирани, и други съпътстващи фактори.

В ендемичните райони е наложително да се подобряват санитарните условия, което цели предпазване на питейната вода от контаминиране [21]. Разяснителната работа сред населението с цел подобряване на личните хигиенните навици е от особена важност.

В неендемичните райони е необходимо да се познава резервоарът – животните, което предполага тясно сътрудничество с ветеринарните служби, както и консумация на добре термично обработено месо и месни продукти [16].

Библиография

1. Г е н е в, Г. Вирусен хепатит Е (ВХЕ). – В: Инфекциозни болести. Под ред. на Г. Генов, С., Мед. и физк., 2009, 306.
2. Г е н е в, Г. Вирусен хепатит Е. – В: Терапия на инфекциозните болести. Под ред. на Г. Генов, С., Мед. и физк., 2011, 288-289.
3. Д и к о в, И. Вирусен хепатит тип Е (Hepatitis viralis E). – В: Инфекциозни болести. Под ред. на И. Диков, Стара Загора, Знание, 2006, 207.
4. Д и к о в, И., Г. Попов, К. Плочев и М. Баймакова. Хепатит Е вирусна инфекция в България. – Бълг. хепатогастроентерол., 14, 2012, № 1, 37-40.
5. Д и м и т р о в а, Т. Вирусен хепатит Е. – В: Епидемиология на инфекциозните болести. Под ред. на Т. Димитрова, С., МИ „Арсо“, 2012, 90.
6. И в а н о в, И., Г. Горанова и Т. Червенякова. Остър вирусен хепатит Е. IX национален конгрес по инфекциозни болести, 11-13 октомври 2012, София, България.
7. М и т о в, Г. Хепатитен Е вирус (Human hepatitis E virus). – В: Микробиология. Под ред. на Г. Митов и Ю. Дочева, С., МИ „Арсо“, 2000, 556-557.
8. П и ш м и ш е в а, М., П. Теохаров. Клинично протичане на остър хепатит Е – клиничен случай. – Наука инфект./паразитол., 3, 2012, № 2, 13-15.
9. П и ш м и ш е в а, М. и П. Теохаров. Остър хепатит Е – клинични прояви (собствен опит). 12-и национален конгрес по клинична микробиология и инфекции на БАМ, 24-26 април 2014, София, България.
10. Р у с е в а, А. и Д. Николовска. Два случая на хепатит Е в България. – Детски и инфекц. бол., 2, 2010, № 1, 26-28.
11. С т о и л о в а, Й. Вирусен хепатит тип Е (Hepatitis viralis type E). – В: Епидемиология на инфекциозните болести. Под ред. на Н. Рибарова, С., Симелпрес, 2011, 314-316.

12. Теохаров, П. Проучвания върху етиологията на вирусните хепатити, разпространението и специфичната профилактика на основните хепатотропни вируси и разпространението на други потенциално хепатотропни вируси в България. Дисертация за НС „Доктор на науките“, НЦЗПБ, 2013.
13. Теохаров, П., М. Пишмишева и В. Ковальова. Случай на хепатит Е вирусна инфекция. – Инфектология, 45, 2008, № 1, 43-44.
14. Теохаров, П., М. Тихолова, П. Драганов и В. Лилянова. Първи случаи на хепатит Е вирусна инфекция в България. – Инфектология, 32, 1995, № 3, 17-18.
15. Aggarwal, R. et al. Hepatitis E. – *Hepatology*, 54, 2011, № 6, 2218-2226.
16. Anderson, D. A. Hepatitis E virus. – In: Principles and practice of infectious diseases. G. L. Mandell, J. E. Bennett et R. Dolin (eds), 7th ed., Philadelphia, Elsevier, 2010, 2411-2421.
17. Balayan, M. S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. – *Intervirology*, 20, 1983, № 1, 23-31.
18. Beniwal, M. et al. Prevalence and severity of acute viral hepatitis and fulminant hepatitis during pregnancy: a prospective study from North India. – *Indian J. Med. Microbiol.*, 21, 2003, № 3, 184-185.
19. Berto, A. et al. Hepatitis E virus in pork liver sausage, France. – *Emerg. Infect. Dis.*, 19, 2013, № 2, 264-266.
20. Borgen, K. et al. Non-travel related hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands: a case series 2004-2006. – *BMC Infect. Dis.*, 8, 2008, 61.
21. Clemente-Casares, P. et al. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. – *Emerg. Infect. Dis.*, 9, 2003, № 4, 448-454.
22. Colson, P. et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. – *J. Infect. Dis.*, 202, 2010, № 6, 825-834.
23. Feagins, A. R. et al. Detection and characterization of infectious *Hepatitis E virus* from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. – *J. Gen. Virol.*, 88, 2007, № 3, 912-917.
24. Fujiwara, S. et al. Chronic hepatitis E: a review of the literature. – *J. Viral. Hepat.*, 21, 2014, № 2, 78-89.
25. Goumba, A. I. et al. Clinical and epidemiological aspects of a hepatitis E outbreak in Bangui, Central African Republic. – *BMC Infect. Dis.*, 11, 2011, 93.
26. Guthmann, J. P. et al. A large outbreak of hepatitis E among a displaced population in Darfur, Sudan, 2004: the role of water treatment methods. – *Clin. Infect. Dis.*, 42, 2006, № 12, 1685-1691.
27. Hoofnagle, J. H. et al. Current concepts: Hepatitis E. – *N. Engl. J. Med.*, 367, 2012, № 13, 1237-1244.
28. Ijaz, S. et al. Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. – *J. Infect. Dis.*, 192, 2005, № 7, 1166-1172.
29. Jaiswal, S. P. B. et al. Viral hepatitis during pregnancy. – *Int. J. Gynaec. Obstet.*, 72, 2001, № 2, 103-108.
30. Kamar, N. et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. – *N. Engl. J. Med.*, 370, 2014, № 12, 1111-1120.
31. Khuroo, M. S. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. – *Am. J. Med.*, 68, 1980, № 6, 818-824.
32. Khuroo, M. S. et al. Vertical transmission of hepatitis E virus. – *Lancet*, 345, 1995, № 8956, 1025-1026.
33. Khuroo, M. S. et al. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. – *J. Viral. Hepat.*, 10, 2003, № 1, 61-69.
34. Khuroo, M. S. et al. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. – *J. Viral Hepat.*, 16, 2009, № 7, 519-523.
35. Kumar, A. et al. Hepatitis E in pregnancy. – *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 85, 2004, № 3, 240-244.
36. Mansuy, J. M. et al. Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. – *J. Clin. Virol.*, 44, 2009, № 1, 74-77.
37. Navaneethan, U. et al. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. – *Liver Int.*, 28, 2008, № 9, 1190-1199.
38. Patra, S. et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. – *Ann. Intern. Med.*, 147, 2007, № 1, 28-33.
39. Purcell, R. H. et al. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. – *J. Hepatol.*, 48, 2008, № 3, 494-503.
40. Reyes, G. R. et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. – *Science*, 247, 1990, № 4948, 1335-1339.
41. Said, B. et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship. – *Emerg. Infect. Dis.*, 15, 2009, № 11, 1738-1744.
42. Singh, S. et al. Mother to child transmission of hepatitis E virus infection. – *Indian J. Pediatr.*, 70, 2003, № 1, 37-39.
43. Skidmore, S. J. et al. Hepatitis E virus: the cause of a waterborne hepatitis outbreak. – *J. Med. Virol.*, 37, 1992, № 1, 58-60.
44. Tsegay, E. et al. Hepatitis E virus infection in pregnancy in Ethiopia. – *Ethiop. Med. J.*, 31, 1993, № 3, 173-181.
45. Wedemeyer, H. et al. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. – *Gastroenterology*, 142, 2012, № 6, 1388-1397.
46. Wichmann, O. et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. – *J. Infect. Dis.*, 198, 2008, № 12, 1732-1741.
47. Wong, D. C. et al. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. – *Lancet*, 316, 1980, № 8200, 876-879.
48. World Health Organization (WHO), 17 June 2014, <http://www.who.int/en/>
49. Yazaki, Y. et al. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. – *J. Gen. Virol.*, 84, 2003, № 9, 2351-2357.
50. Zanetti, A. R. et al. Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Italy. – *J. Med. Virol.*, 57, 1999, № 4, 356-360.
51. Zhu, F. C. et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. – *Lancet*, 376, 2010, № 9744, 895-902.