ОБЗОРИ

ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ВИРУСЕН ХЕПАТИТ Е В ЕВРОПА

В. Дойчева, Й. Митова, Ц. Минчева и Ж. Донков

Катедра „Епидемиология“, МУ – София

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF VIRAL HEPATITIS E IN EUROPE

V. Doycheva, Y. Mitova, Ts. Mincheva and J. Donkov

Department of Epidemiology, Medical University – Sofia

Резюме. През последните 10 години броят на заболелите от ВХЕ се увеличи в европейските държави, като се наблюдават различия в отделните географски зони. В този обзор ние проследяваме основните епидемиологични характеристики на ВХЕ, както и серологичните данни в отделните европейски страни. Субтипове 3 е и f на HEV са основните генотипове, изолирани от популацията в Европа. Спорадични случаи от автохтонен (местен) генотип 4 са регистрирани в Испания, Франция и Италия. Боледуват предимно мъже над 50-годишна възраст, като най-честа е субклиничната форма. Фулминантната форма на инфекцията се среща рядко, предимно при бременни жени и се причинява от генотип 3 на вируса.

Ключови думи: вирусна хепатит Е инфекция, хепатитен Е вирус, генотипове, епидемиологични характеристики

Abstract. In the last 10 years the number of the patients with HEV has been increasing in European countries and shows variability among different geographical areas. In this review we describe the general epidemiological characteristics of HEV and the serological data in different European countries. Subtypes 3e and f of HEV are the main genotypes detected in the European population. Sporadic cases of autochthonous genotype 4 have been described in Spain, France and Italy. The patients are predominantly male, over 50 years of age. The subclinical form is the most frequent. Fulminant form is rare, predominantly in pregnant women and it was related to genotype 3 of virus.

Key words: viral hepatitis E infection, hepatitis E virus (HEV), genotypes, epidemiological characteristics

Въведение

HEV (хепатитен Е вирус) е основен причинител на предаваните по фекално-орален механизъм вирусни хепатити в света и е отговорен за над 50% от случаите на остър вирусен хепатит в ендемични страни. HEV е причинител на повече от 50% от вирусните хепатити в Индия, 25% в Африка и 15-20% в източноориенталските страни [1]. Изследванията показват, че ВХЕ засяга и се проявява клинично при 3,4 милиона души ежегодно, от които 70 000 умират, а броят на мъртвородени деца е 3000 [2].

HEV се предава основно по фекално-орален механизъм, с основен фактор контаминирана вода, но заразяване може да се осъществи и по алиментарен път чрез храна от заразени животни, при преливане на заразени кръвни продукти и вертикално – от майката на плода по време на бременността [12]. В развиващите се страни, в бедните тропични и субтропични държави основен фактор на предаване е замърсената вода, която предизвиква епидемични взривове от инфекцията [3, 4].

В Европа заразяването с HEV става основно при консумация на свинско и глиганско месо, като не могат да бъдат изключени и други фактори на предаване, като напр. кръвопреливане [5].

Характеристики и разпространение на HEV

HEV е открит с помощта на електронна микроскопия през 1983 г. от Balayan [6]. Той провежда проучване на епидемичен взрив от non A-non B вирусен хепатит в съветски военен лагер в Афганистан. За да установи етиологичният агент, причинил този взрив, който се предава от човек на човек, Balayan се самозаразява с фекално контаминиран екстракт от болни войници и развива типични симптоми на инфекцията след 36 дни. Той изолира сферични вирусни частици с големина 27-30 nm. През 1955-1956 г. се развива голяма водна епидемия от ВХ в Делхи (Индия), определен като non A-non B [7]. По-късно серумите, съхранени от тази епидемия в Кашмир (1978-1979 г.), се оказват положителни за HEV.

Вирусът е наименован Е, тъй като чревният (enteric) механизъм на предаване е основен и определя способността му да предизвиква епидемични взривове и епидемии. HEV е едноверижен РНК вирус. Принадлежи към род Hepevirus, единствен представител на сем. Hepeviridae [8]. Съществуват два основни вида на вируса: HEV при бозайниците – включва генотипове 1 и 2, които инфектират само човек, и генотипове 3 и 4, които могат да имат за резервоари освен човек и някои животни (свине, глигани, елени, зайци, крави). Вторият вид е птичият HEV – включва генотип 5, който причинява тежко чернодробно заболяване при пилетата и пуйките и има малко генетично сходство с другите генотипове на вируса (под 50%) [9].

Два от генотиповете на HEV инфектират само човек – генотип 1 доминира в слаборазвитите страни и генотип 3, който се изолира в силно развитите страни [10]. Генотип 1 се предава по фекално-орален механизъм с основен фактор контаминирана вода, като предизвиква големи водни епидемии и фулминантно протичащ хепатит при бременните жени, свързан с висок леталитет от усложнения като еклампсия и хеморагии [11]. Известни са 5 субтипа на генотип 1 (a-e), които се изолират от различни географски региони на света, като най-често изолираният субтип е 1a. Разпространен е в редица страни на Азия (Непал, Пакистан, Виетнам, Индия). Субтип 1b доминира в Китай, Бангладеш, Хаити и Куба [13, 14]. Субтип 1c се изолира в Китай и Индия, а субтипове 1d,e са изолирани в Африка – Мароко, Алжир и Чад [15]. Регистриран е 1 пациент с ВХЕ генотип 1e в Испания, пребивавал няколко седмици в Етиопия. Генотип 2 на HEV има два субтипа – 2a, изолиран в Мексико, и 2b, разпространен в африканските страни – Нигерия и Чад [16]. Генотип 3 за първи път е изолиран при пациент в САЩ [17]. Този генотип е най-често изолираният в света и в Европа. Субтип 3a е изолиран в САЩ, Япония, Корея и в Холандия [33], докато субтип 3c е най-широко разпространен в европейските страни – Франция, Германия, Холандия, Италия, Гърция и Испания. Другият често срещащ се генотип в Европа е 3f – Испания, Италия, Холандия, Франция, Великобритания, Гърция. Субтип 3i се изолира предимно в Латинска Америка, но се доказва и в някои европейски страни – Австрия, Италия, Франция. Инфекцията, причинена от генотип 3, често протича асимптомно или възникват самоограничаващи се взривове, като този генотип е по-слабо вирулентен [12]. Малък брой от случаите на ВХЕ прогресират в хронична форма, обикновено при хора с имуносупресия или с други чернодробни заболявания. Рискови групи основно са мъжете, възрастните, хората с чернодробни заболявания и пътуващите в ендемични региони [18].

В Европа най-честият причинител на ВХЕ е HEV генотип 3, но се доказват и други генотипове – 4 или такива, свързани с пътувания – генотипове 1, 2, 4, които се доказват спорадично [19]. Съществуват доказателства за разпространението на HEV във високоразвитите европейски държави, в които заболяемостта от ВХЕ се увеличава постепенно през последните 10 години (Чехия, Франция, Германия, Великобритания) [20]. Някои държави, като Германия, Холандия и Великобритания, регистрират увеличаване броя на HEV-RNA позитивните донори на кръв от младите възрастови групи [21].

Вирусен хепатит Е в страните от ЕС/ЕИП

За периода 2005-2015 г. 22 от 30 страни – членки на ЕС/ЕИП, (73%) регистрират потвърдени случаи на ВХЕ. По-големият брой случаи се съобщава от страни, в които има изграден епидемиологичен надзор на инфекцията. 4 държави нямат такъв надзор (Кипър, България, Норвегия и Полша), но са в състояние да предоставят данни за

потвърдените случаи на ВХЕ. За разглеждания, период са регистрирани общо 21 018 случая на ВХЕ в 22 европейски страни. Най-голям брой случаи (80%) са регистрирани в Германия, Франция и Великобритания. Тези три държави провеждат епидемиологичен надзор на инфекцията от 2005 г., като този надзор има задължителен характер в Германия и доброволен във Франция и Великобритания. Броят на регистрираните случаи на ВХЕ се увеличава ежегодно, като особен ръст бележи през 2011 г. и 2015 г. [22].

16 от страните – членки на ЕС/ЕИП, регистрират случаите на ВХЕ по възрастови групи. Броят на заболелите при лица над 50 год. е нараснал с 30-45% за периода 2005-2008 г. и достига 60% през 2013-2015 г. 17 от страните – членки на ЕС/ЕИП, регистрират случаите на ВХЕ по пол. Инфекцията засяга по-често мъжете, като през разглеждания 10-годишен период делът им достига 61-69% от заболелите. 14 от страните – членки на ЕС/ЕИП, регистрират хоспитализираните болни от ВХЕ. Броят на хоспитализираните пациенти за периода 2005-2015 г. нараства постоянно. 12 от страните – членки на ЕС/ЕИП, регистрират смъртните случаи от ВХЕ, като 5 страни – Австрия, Чехия, Германия, Унгария и Италия, регистрират общо 28 починали от инфекцията за разглеждания период. Наблюдава се увеличаване на броя починали от ВХЕ от 0-1 годишно през периода 2005-2008 г. до 4-8 годишно за 2012-2015 г.

Случаи на ВХЕ, свързани с пътувания

През периода 2005-2015 г. 16 страни от ЕС/ЕИП регистрират случаи на ВХЕ, свързани с пътуване [24]. По-голям е броят на автохтонните (местни) случаи при пътувания в Европа. Само за 1,5% (240 случая) от 15 525 заболели е известно, че са пътували в страни извън Европа.

Епидемични взривове на ВХЕ в Европа през периода 2005-2015 г.

18 страни от ЕС/ЕИП регистрират епидемични взривове от ВХЕ. Общият брой на тези взривове нараства от 0-3 годишно през периода 2005-2010 г. до 6 през 2014 г. и 9 през 2015 г. Броят на заболелите по време на епидемичен взрив варира от 0 до 17 годишно.

ВХЕ след кръвопреливане и трансплантация

Само една европейска държава – Холандия, дава дефиниция на хемотрансфузионно свързан ВХЕ: остър ВХЕ в рамките на 6-8 седмици след хемотрансфузия (доказан с HEV-RNA), при който донорът на кръв е HEV-RNA положителен, като чрез секвениране на генома на вируса са доказани идентични донорски и реципиентски щамове. Само една европейска държава – Франция, съобщава за ВХЕ инфекция след трансплантация – HEV генотип 3c при бъбречно транплантиран пациент [23].

Заключение

От представения обзор можем да направим следните изводи:

1. ВХЕ е ендемична инфекция предимно за слабо развитите държави, но широко разпространена и в индустриалните. В Европа през последните 10 години случаите на този тип вирусен хепатит нарастват. Анти-HEV антитяло серопреваленсът варира значително в зависимост от географския регион и се базира на изследвания на хората в тези региони за анти-HEV IgG антитела.

2. Заразяването с HEV става основно с контаминирана вода, но е възможно и при консумация на недобре термично обработено свинско месо или при контакт със свине – доказва се висок серопреваленс при ветеринари и фермери, отглеждащи свине. [25].

3. Генотип 3e е най-често изолираният човешки субтип в европейските държави – Чехия, Германия, Франция, Гърция, Холандия, Великобритания. Генотип 3f е доказан в Чехия, Франция и Испания.

4. Клинично най-често нфекцията с HEV протича асимптомно. Този факт предполага и възможността за заразяване при хемотрансфузия и трансплантация от кръводарители и донори, положителни за анти-HEV IgG. Някои автори доказват този начин на заразяване в развитите европейски страни, като генотип 3f най-често се свързва със заразяване от кръводарители. В Европа през последните 10 години се регистрира и увеличаване на фулминантната форма на протичане на ВХЕ при имуносупресирани пациенти, причинена от генотип 3 на HEV.

Библиография

1. Purcell RH, Emerson S.U. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease, J. Hepatol., 2008, 48, 494-503.
2. Rein DB, Stevens GA, Theaker J. et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005, Hepatology, 2012, 55, 988-997.
3. Guthmann JP, Klostad H, Boccia D 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., 2006, 42, 1685-1691.
4. Kumar S, Subhadra S, Singh B et al. Hepatitis E virus: The current scenario, Int. J. Infect. Dis., 2013, 17, 228-233.
5. Nicand E, Bigaillon C, Tesse S. Hepatitis E: An emerging disrase? Pathol. Biol., 2009, 57, 203-211.
6. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS et al. Evidence for a virus non A, non B hepatitis transmitted via the fecal-oral route, Intervirology, 1983, 20, 23-31.
7. Arankalle VA, Chadha MS, Tsarev SA et al. Seroepidemiology of water-borne hepatitis in India and evidence for a third enterically transmitted hepatitis agent, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 3428-3432.
8. Emerson SU, Anderson D, Arankalle VA et al. Virus Taxonomy: VII th Report of the ICTV. Elsevier/Academic Press: London, UK, 2004, 851-855.
9. Sun ZF, Larsen CT, Huang FF et al. Generation and infectivity titration of an infectious stock of avian hepatitis E virus (HEV) in chickens and cross-species infection of turkeys with avian HEV, J. Clin. Microbiol., 2004, 42, 2658-2662.
10. Arends JE, Ghisetti V, Irving W et al. Hepatitis E: An emerging infection in high income countries, J. Clin. Virol., 2014 Feb, 59(2): 81-88.
11. Shalimar Acharya SK. Hepatitis E and Acute Liver Failure in Pregnancy. J. Clin. Experim. Hepatol., 2013, 3(3):213-224.
12. Lapa D, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Epidemiology of Hepatitis E virus in European countries, Int. J. Mol. Sci., 2015, 16(10):25711-25743.
13. Drabick JJ, Gambel JM, Gouvea VS et al. A cluster of acute hepatitis E infection in United Nations Bangladeshi peacekeepers in Haiti, Am. J. Trop. Med. Hyg., 1997, 57, 449-454.
14. Villalba MCM, Lay LAR, Chandra V et al. Hepatitis E virus, genotype 1, Cuba, Emerg, Infect. Dis., 2008, 14, 1320-1322.
15. Van Cuyck-Gandre H, Zhang HY, Tsarev SA et al. Caracterization og hepatitis E virus (HEV) from Algeria and Chad by partial genome sequence, J. Med. Virol., 1997, 53, 340-347.
16. Buisson Y, Grandadam M, Nicand E et al. identification of a novel hepatitis E virus in Nigeria, J. Gen. Virol., 2000, 81, (4):903-909.
17. Schlauder GG, Dawson GJ, Erker JC et al. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States, J. Gen. Virol. 1998, 79, 447-456.
18. Nelson KE, Kmush B, Labrique AB. The epidemiology of hepatiyis E virus infections developed countries and among immunocompromised patients, Expert Review of Anti-Infective Therapy, 2011, 9(12):1133-1148.
19. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation ih humans ln Europe, 2014/15, J. Clin. Virol., 2016 Sep., 82, 9-16.
20. Chalupa P, Vasickova P, Pavlik I et al. Endemic hepatitis Ein the Czech Republic, Clin. Infec. Dis., 2014, 58(4), 509-514.
21. Tedder RS, Tettmar KI, Brailsford SR et al. Virology, serology and demography of hepatitis E viremic blood dondos in South East England, Transfusion, 2016 Feb 3.
22. ECDC, Surveillence Repot, Hepatitis E in the EU/EEA 2005-2015.
23. 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, 202, 835-844.
24. Said B, Ijaz S, Kafatos G. et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship, Emerg. Infect. Dis., 2009, 15(11), 1738-1744.
25. Pavio N, Meng X.J. Doceul V. Zoonotic orogin of hepatitis E, Current Opin. Virol., 2015, 10, 34-41.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Проф. д-р Виктория Дойчева, дм
Катедра „Епидемиология“
Медицински университет
ул. „Здраве“ № 2
1431 София
e-mail: v.doycheva@abv.bg