

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Коллектив авторов .....	6
Список сокращений и условных обозначений .....	7
<b>Глава 1. Гепатит А. Г.Н. Кареткина .....</b>	<b>10</b>
1.1. Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра .....	10
1.2. Распространение .....	10
1.3. Этиология .....	13
1.4. Эпидемиология .....	14
1.5. Патогенез .....	19
1.6. Клиническая картина .....	21
1.7. Диагностика .....	26
1.8. Лечение .....	27
1.9. Диспансеризация .....	28
1.10. Прогноз .....	29
1.11. Профилактика .....	29
<b>Глава 2. Гепатит Е. Г.Н. Кареткина .....</b>	<b>34</b>
2.1. Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра .....	34
2.2. Распространение .....	34
2.3. Этиология .....	36
2.4. Эпидемиология .....	37
2.5. Патогенез .....	40
2.6. Клиническая картина .....	41
2.7. Клиническая картина хронического гепатита Е .....	43
2.8. Диагностика .....	45
2.9. Лечение .....	46
2.10. Профилактика .....	47
<b>Глава 3. Гепатит В. Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, К.Р. Дудина .....</b>	<b>51</b>
3.1. Этиология .....	51
3.2. Эпидемиология .....	55
3.3. Профилактика .....	59
3.4. Механизм репликации вируса гепатита В и патогенез заболевания .....	63

3.5. Варианты течения HBV-инфекции .....	67
3.6. Острый гепатит В.....	68
3.7. Хроническая HBV-инфекция .....	85
<b>Глава 4. Гепатит D.</b> <i>Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, К.Р. Дудина</i> .....	128
4.1. Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра .....	128
4.2. Этиология .....	128
4.3. Эпидемиология.....	130
4.4. Меры профилактики .....	131
4.5. Патогенез .....	131
4.6. Острый гепатит D .....	133
4.7. Хронический вирусный гепатит В с Δ-агентом.....	138
<b>Глава 5. Гепатит С.</b> <i>Н.Д. Ющук, Е.А. Климова</i> .....	149
5.1. Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра .....	150
5.2. Распространение.....	150
5.3. Этиология.....	151
5.4. Эпидемиология.....	152
5.5. Патогенез .....	154
5.6. Клиническая картина .....	160
5.7. Дифференциальная диагностика .....	163
5.8. Примеры формулировки диагноза.....	164
5.9. Лечение .....	164
5.10. Режим, диета .....	164
5.11. Медикаментозная терапия .....	164
5.12. Пангенотипические схемы лечения хронического гепатита С .....	171
5.13. Генотип-специфические схемы лечения хронического гепатита С .....	173
5.14. Диспансеризация .....	178
5.15. Профилактика .....	179
<b>Глава 6. Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция.</b> <i>Н.Д. Ющук, С.Л. Максимов</i> .....	183
6.1. Вирусный гепатит А у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	183
6.2. Вирусный гепатит Е у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	192
6.3. Вирусный гепатит В у ВИЧ-инфицированных пациентов.....	201

---

6.4. Дельта-вирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных пациентов .....	220
6.5. Вирусный гепатит С у ВИЧ-инфицированных пациентов .....	225
<b>Глава 7. Гепатоцеллюлярная карцинома. И.В. Маев, Д.Н. Андреев .....</b>	<b>247</b>
7.1. Дефиниция.....	247
7.2. Эпидемиология.....	247
7.3. Этиология и патогенез .....	249
7.4. Клиническая картина.....	256
7.5. Скрининг .....	256
7.6. Диагностика.....	259
7.7. Стадирование.....	261
7.8. Лечение .....	263
Приложения .....	267
Предметный указатель.....	285

# Глава 2

---

## Гепатит Е

*Г.Н. Кареткина*

Вирусный гепатит Е (ВГЕ) — острое вирусное заболевание человека с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, вызывающего воспаление печени. Примечательными особенностями ВГЕ являются тяжелое течение и высокая летальность беременных.

### **2.1. КОД ПО МЕЖДУНАРОДНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЕЗНЕЙ 10-ГО ПЕРЕСМОТРА**

В17.2. Острый гепатит Е.

### **2.2. РАСПРОСТРАНЕНИЕ**

Согласно данным ВОЗ, в мире ежегодно происходит приблизительно 20 млн случаев инфицирования вирусом гепатита Е, которые приводят к 3,3 млн клинически манифестных случаев. По оценкам ВОЗ, в 2015 г. гепатит Е привел примерно к 44 000 случаев смерти (3,3% случаев смерти от всех вирусных гепатитов).

ВГЕ широко распространен в странах тропического и субтропического поясов с низким социально-экономическим уровнем развития. Эндемичными являются страны Средней и Юго-Восточной Азии, крупные вспышки регулярно регистрируются в Индии, Мьянме, Китае, странах Африки, Мексике, бывших республиках СССР (Киргизии, Туркмении, Узбекистане, Таджикистане). По данным ВОЗ, ВГЕ — наиболее часто встречающийся острый вирусный гепатит среди взрослого населения в гиперэндемичных регионах тропического и субтропического

поясов. В неэндемичных странах, к числу которых относится и Россия, вспышки ВГЕ до недавнего времени не зарегистрированы, встречались спорадические случаи ВГЕ, преимущественно среди лиц, посещавших эндемические территории. Именно поэтому ВГЕ называют болезнью путешественников. Впрочем, исследования последних лет свидетельствуют о более широком распространении вируса ВГЕ, чем это представлялось прежде.

Вирус выделяют не только на территориях, всегда считавшихся эндемичными по ВГЕ, но и в ряде других стран ВГЕ представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения в условиях ограниченных ресурсов, главным образом в Азии и Африке. В промышленно развитых странах исторически ошибочно считалось, что он не имеет большого клинического значения. Однако в последние годы он был признан новым и часто не диагностируемым заболеванием в развитых странах и некоторых регионах Америки на основании сообщений о спорадических случаях, не связанных с поездками.

С момента введения официальной регистрации (2013) острого гепатита Е в России показатель заболеваемости ежегодно составляет 0,7–0,8 на 100 000 населения.

Учитывая данные факты, а также то, что около 3% острых вирусных гепатитов ежегодно этиологически не расшифровывается, необходимо обеспечить диагностику острого гепатита Е в субъектах Российской Федерации и совершенствовать лабораторную диагностику вирусных гепатитов в целом.

В 2024 г. зарегистрировано 136 случаев гепатита Е (ГЕ) в 36 субъектах Российской Федерации (в 2023 г. — 111 случаев, в 38 субъектах), показатель заболеваемости составил 0,09 на 100 тыс. населения, что выше СМП (0,08) и показателя за 2023 г. (0,08) на 12,5%. Наибольшее количество случаев зарегистрировано в г. Москве и Белгородской области, где заболели по 14 человек, показатель заболеваемости составил 0,11 и 0,93 на 100 тыс. населения соответственно, и в Кемеровской области — 13 (0,51 на 100 тыс. населения). Следует отметить, что в частоте регистрации ГЕ (государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году») существенную роль играет качество и доступность лабораторной диагностики, а также настороженность врачей в отношении данной инфекции. Разработка вакцин против гепатита Е является актуальной задачей, причем в двух вариантах: ветеринарной — для защиты животных и медицинской — для защиты людей. В настоящее время в ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» и НПК «Комбиотех» разрабатываются два прототипа вакцины против

гепатита Е на основе рекомбинантной технологии, но до стадий клинических испытаний и дальнейшего внедрения в производство они пока не дошли.

ВОЗ выпустила технический доклад «Вспышки гепатита Е, передаваемые через воду: выявление, расследование и контроль». В руководстве содержится информация об эпидемиологии, клинических проявлениях и диагностике гепатита Е. В нем также содержатся рекомендации для органов общественного здравоохранения о том, как реагировать на вспышки инфекции гепатита Е.

### 2.3. ЭТИОЛОГИЯ

Открытие возбудителя ВГЕ связано с именем нашего соотечественника М.С. Балаяна, осуществившего в 1981 г. опыт самозаражения, благодаря которому вирус гепатита Е (HEV) был идентифицирован. В настоящее время HEV классифицируется как единственный представитель рода *Hepevirus*, относящийся к семейству *Hepeviridae*. Различают два основных вида этого вируса: HEV млекопитающих (вызывает острый гепатит у человека, выделяется от свиней и некоторых других млекопитающих) и HEV птиц (вызывает увеличение печени и селезенки у кур, для человека непатогенен). Штаммы вида А (ортогепевирус) вызывают гепатит Е у людей. Он включает 8 генотипов (HEV-1–8), геном HEV представлен одноцепочечной РНК. В составе генома имеются три открытые рамки считывания, причем каждая из них кодирует синтез определенного белка или группы белков. Зрелые HEV-частицы морфологически сходны с калицивирусами.

Сравнительный анализ результатов секвенирования РНК HEV установил гетерогенность его популяции. Известны четыре основных генотипа HEV млекопитающих, при этом генотип 1 является основной причиной эпидемического и спорадического ВГЕ в тропических и некоторых субтропических странах Азии, Африки и Южной Америки. Генотип 2 включает изоляты вируса, выделенные от больных из Мексики, Чада и Нигерии. HEV генотипа 3 объединяет штаммы, выделяемые при спорадических случаях местного ВГЕ от больных в США, Южной Америке, развитых европейских странах, Канаде, Азии. Этот же генотип определяется в популяциях свиней по всему миру. Генотип 4 составляют изоляты вируса, выделенные от больных в промышленных районах Японии, Китая и Тайване, а также от свиней из этих стран и Индии. Четыре основных генотипа HEV разделены на подтипы (к настоящему времени их известно 24). Установлено, что штаммы, выде-

ленные от заболевших во время вспышек ВГЕ, существенно отличаются от изолятов спорадически заболевших пациентов. В России чаще всего выделяют генотипы 1в и 3а вируса ВГЕ. Недавно был описан новый этиологический агент гепатита Е у человека, ортогепевирус, прежде известный как поражающий крыс.

Генотип ВГЕ определяет тяжесть и исходы заболевания. Инфицирование ВГЕ генотипов 1 и 2, имеющих сходные эпидемиологические и спорадические черты, могут приводить к острому гепатиту, в ряде случаев осложненному острой печеночной недостаточностью и хронизацией в исходе заболевания. ВГЕ 3-го и 4-го генотипа обычно вызывает только острый гепатит, заканчивающийся полным выздоровлением пациента (самолимитирующееся заболевание).

Заражение вирусами генотипов 3 и 4 происходит в основном зоонозным путем при употреблении сырого или полусырого мяса, а также, вероятно, при контактах с объектами окружающей среды.

Генотипы 1 и 2 передаются преимущественно фекально-оральным путем и являются наиболее распространенными разновидностями ВГЕ в Африке и некоторых странах Азии. Крупномасштабные вспышки, в ходе которых инфицируется от нескольких сотен до нескольких тысяч человек, нередко вызваны заражением источников питьевой воды. Некоторые подобные вспышки гепатита Е происходят в районах вооруженных конфликтов и чрезвычайных гуманитарных ситуаций, в частности в зонах боевых действий, лагерях беженцев и внутренне перемещенных лиц, в которых имеются проблемы с обеспечением санитарно-бытовых условий и безопасного водоснабжения.

Вирус ВГЕ характеризуется меньшей устойчивостью к физико-химическим воздействиям по сравнению с возбудителем ВГА, при этом он длительно сохраняется в воде, что обуславливает водное происхождение большинства вспышек и эпидемий ВГЕ. Вирус ВГЕ хорошо сохраняется при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , а также в умеренно кислой и щелочной средах; нагревание до температуры  $71^{\circ}\text{C}$  приводит к его полной инаktivации. Современные дезинфицирующие средства, используемые против вируса ВГА, разрушают и HEV.

## 2.4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Естественным хозяином HEV считается человек, но антитела к HEV или тесно связанным с ним вирусам выявляются у приматов и некоторых других видов животных (ВОЗ, 2014). HEV выделяют от диких кабанов, свиней, пятнистых оленей, грызунов, коров и птиц.

Отмечен повышенный уровень заболеваемости ВГЕ среди представителей определенных профессий (ветеринаров, фермеров и др.), описаны случаи заражения людей, употреблявших в пищу сырую свиную печень, недостаточно прожаренное мясо кабанов, оленей.

Ведущий механизм передачи HEV — фекально-оральный, реализуемый преимущественно через воду. Все крупные вспышки ВГЕ в эндемичных регионах с низкими санитарно-гигиеническими стандартами имеют водное происхождение, регистрируются чаще всего в период обильных дождей и после наводнений вследствие употребления населением загрязненной вирусом ВГЕ питьевой воды и охватывают до нескольких тысяч заболевших. Водный путь передачи HEV обуславливает ряд эпидемиологических особенностей: взрывоподобный характер заболеваемости, своеобразную возрастную структуру больных (в возрасте 15–19 лет), незначительную очаговость в семьях, повторяющиеся подъемы заболеваемости в эндемичных районах с интервалом 7–8 лет.

В Китае отмечались и пищевые эпидемии ВГЕ.

Контактный путь передачи HEV от человека к человеку отмечается редко, очаговость в семьях низкая. Иногда вспышки гепатита Е возникают в зонах конфликтов и чрезвычайных гуманитарных ситуаций, например в районах военных действий, а также в лагерях беженцев или внутренне перемещенных лиц, где санитарно-бытовые условия и ситуация с водоснабжением являются особенно напряженными.

В высокоразвитых странах Европы, Америки ВГЕ регистрируется нечасто, преимущественно у побывавших в эндемичных регионах и употреблявших там сырую воду для питья. Однако в последние годы все чаще появляются сообщения о местных (автохтонных) случаях ВГЕ в Великобритании, Франции, Германии, США, Нидерландах, Японии у не выезжавших в жаркие страны. Эпидемиологическое расследование дает основание обоснованно утверждать, что источником HEV в большинстве этих случаев являются животные (свиньи), а заражение человека происходит либо при контакте с ними, либо при употреблении свинины. По информации Министерства здравоохранения Великобритании от 2017 г. тысячи англичан уже могут быть заражены HEV, который выявлен в импортируемых в Великобританию продуктах из свинины, поступающей в сеть супермаркетов по всей стране. Министерство здравоохранения Великобритании объявило, что количество подтвержденных случаев гепатита Е выросло с 368 в 2010 г. до 1266 в 2016 г.

К настоящему времени, считают в министерстве, до 200 000 британцев инфицированы этим вирусом. Гепатит Е регистрируется в Великобритании с 2011 г. В 2016 г. были проведено тщательное расследование причин заболевания, однако до августа 2017 г. результаты не были опубликованы из-за

особой чувствительности проблемы. Источником заболевания названы инфицированные штаммом G3 2 вируса гепатита E продукты из свинины (ветчина, колбаса, сосиски и др.) от европейских производителей (Голландия, Дания, Германия). По заявлению Министерства здравоохранения Великобритании, данный штамм отличается от того, который выделяется у свиней, выращиваемых в Великобритании. Некоторые ученые даже называют европейский штамм «вирус Vrexit».

На семинаре специалистов Агентства по продовольственным стандартам Англии (UK Food standards agency, FSA) и Европейского управления по продовольственной безопасности (European food safety authority) отмечалось, что хотя до 90% поголовья свиней в Англии может быть заражено вирусом гепатита E, проблема связана с европейской продукцией. Так, в последнее время 80% случаев заболеваний у британцев связаны с продукцией, поступившей из указанных стран. Специалисты предполагают, что причина — нарушения общепринятых правил при выкармливании и содержании свиней в некоторых странах Европы, и указывают на необходимость детального проведения эпидемиологического расследования.

Согласно данным, опубликованным Национальным регистром инфекционных заболеваний Финляндии, в 2024 г. было диагностировано рекордное количество случаев гепатита E. С начала января по 12 марта 2024 г. было зарегистрировано в общей сложности 92 лабораторно подтвержденных случая заражения, при этом 42 человека нуждались в стационарном лечении. Предполагается, что вспышка была вызвана партией ветчины, которая была отозвана.

В последние годы во многих частях мира было зарегистрировано несколько случаев острого и хронического гепатита E человека, впервые связанных с видами HEV-C (ортогепевирус C). До сих пор этот вирус был обнаружен только у крыс и хорьков (известный как крысиный HEV) и принадлежит к роду *Orthohepevirus*, как и HEV-A, инфицирующий человека, хотя они существенно различаются. Генотип 1 HEV-C был идентифицирован как у иммунокомпетентных пациентов, так и у пациентов с ослабленным иммунитетом, которые имели острую и хроническую инфекцию, как описано в недавнем крупном проспективном исследовании, проведенном в Гонконге, позиционируя этот вирус как новый этиологический агент гепатита E. Важно отметить, что в одном случае наблюдали, что ранее существовавшие антитела к HEV не защищали от HEV-C генотипа 1. Кроме того, рутинные диагностические тесты на гепатит E могут не выявлять инфекцию HEV-C. Таким образом, это новая проблема в области вирусных гепатитов, и в частности, в понимании эпидемиологии ВГЕ.

В настоящее время ВГЕ признан зоонозом. Заболевание возникало после употребления в пищу сырого, недоваренного мяса животных или продуктов, таких как колбасы либо паштеты, которые содержат вирус.

Моллюски, фрукты и овощи также были вовлечены в передачу вируса, вероятно, из-за того, что навозная жижа свиней загрязняет водотоки, которые используются для орошения или в качестве удобрения.

Обсуждается также возможность парентерального заражения ВГЕ (при гемотрансфузиях, внутривенном введении наркотических препаратов и т.д.). ВГЕ чаще болеют мужчины пожилого возраста с различными иммунодефицитами. Установлена вертикальная передача от беременной к плоду.

В настоящее время трансфузионный путь становится все более актуальным, поскольку в Европе и Азии регистрируется все больше случаев. Это особенно важно для людей с ослабленным иммунитетом, поскольку у них могут развиваться хронические инфекции и им часто делают переливания крови. Бессимптомные носители ВГЕ могут играть возможную роль резервуаров вируса человека, а вирус может передаваться при донорстве, когда доброволец сдает кровь до начала острой стадии гепатита E. В ответ на угрозу, которую представляет ВГЕ, для безопасности переливания крови многие европейские страны внедрили скрининг на РНК ВГЕ в продуктах крови, и многие другие рассматривают возможность сделать это. Однако в остальном мире по-прежнему не хватает знаний о таком пути передачи.

По клиническим и эпидемиологическим характеристикам выделены автохтонные (то есть местные) и завозные случаи острого гепатита E.

В 2009 г. впервые в России была расшифрована и описана групповая заболеваемость ВГЕ, связанная с употреблением питьевой воды (Е.Ю. Малинникова и др.). Это первая вспышка ВГЕ на эндемичной территории мира. Учет случаев заболеваний гепатитом E в формах государственного статистического наблюдения ведется с 2013 г. Существенную роль в частоте регистрации гепатита E играют настороженность врачей в отношении данной инфекции и качество лабораторной диагностики.

## 2.5. ПАТОГЕНЕЗ

Вирус ВГЕ попадает в организм человека в подавляющем большинстве случаев через рот, затем в желудок, далее в кишечник, отсюда по системе нижней полой вены достигает печени. Виремия при ВГЕ кратковременна. Репликация вируса осуществляется в гепатоцитах. Предполагают, что HEV обладает прямым цитопатическим действием на печеночные клетки,

вызывая некроз отдельных гепатоцитов. Вирус выделяется из организма через желчевыводящие пути в кишечник.

В фекалиях количество целых вирусных частиц невелико, так как частично HEV разрушается протеиназами пищеварительного тракта (трипсином, хемотрипсином). Печень является единственным органом-мишенью для HEV, поэтому внеочередных проявлений при ВГЕ не бывает. Причины тяжелого течения ВГЕ у беременных не установлены. Дискутируются гипотезы о связи этого феномена с особыми подтипами HEV, вызывающими массивный некроз гепатоцитов именно у беременных, о значении гормональных сдвигов (гиперкортицизме), развивающихся при беременности, способствующих активной репликации вируса, и т.д. Полагают, что гормональный дисбаланс приводит к высвобождению токсичных цитокинов из поврежденных купферовских клеток.

HEV — единственный из гепатотропных вирусов, который, по видимому, смертельно опасен для беременных и плодов, вызывая выкидыши, преждевременные роды, фульминантный гепатит.

## 2.6. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клиническая классификация представлена в приложении 1. В эндемичных регионах чаще других заболевают подростки и молодые взрослые (от 15 до 44 лет). У детей ВГЕ регистрируется редко, очевидно, они переносят его легко, в безжелтушной форме.

В развитых странах клинические симптомы ВГЕ более ярко выражены среди старших возрастных групп (45 лет и более), особенно у мужчин.

В большинстве случаев инфекция вызывает острое самокупирующееся заболевание с разнообразными клиническими проявлениями — от бессимптомного течения до острой печеночной недостаточности, что приводит к летальности 0,2–4,0%.

Продолжительность инкубационного периода колеблется от 15 до 60 дней. Клинические проявления ВГЕ сходны с таковыми при ВГА. Хотя количество случаев, протекающих без желтухи, существенно превосходит случаи, сопровождающиеся желтухой, именно желтушный вариант ВГЕ изучен более подробно, его проявления представлены ниже.

Как и ВГА, ВГЕ начинается обычно постепенно. В преджелтушном периоде длительностью от 1 до 9 дней и более (обычно 5 дней) у больных развиваются астеновегетативный и диспептический синдромы: появляются слабость, усталость, вялость, недомогание, снижение аппетита, тошнота, иногда рвота, боли в правом подреберье. Лихорадка не столь свойственна ВГЕ, как ВГА, повышение температуры тела (пре-

имущественно до субфебрильной) отмечено не более чем у 30% больных. Возможны озноб, головная боль, артралгия и миалгия. В конце преджелтушного периода моча становится темной, а кал осветленным. В отличие от ВГА, при ВГЕ с появлением желтухи самочувствие больных не улучшается, симптомы интоксикации (анорексия, тошнота, слабость, головная боль, сонливость) усугубляются. В период разгара ВГЕ желтуха может быть достаточно интенсивной. У большинства больных увеличивается печень, приблизительно у 25% — и селезенка. Продолжительность желтушного периода в неосложненных случаях составляет 1–3 нед, увеличиваясь до нескольких месяцев при холестатической форме.

Внепеченочные проявления чаще отсутствуют, но у части пациентов могут отмечаться гемоглинурия с развитием почечной недостаточности, а также геморрагический синдром. При остром ГЕ возможно развитие тяжелых внепеченочных проявлений с поражением нервной системы: синдрома Гийена–Барре, билатерального плечевого неврита, полирадикулоневропатии, периферической невралгии с менингитом, поперечного миелита, невралгической амиотропии, псевдотуморозного церебрита и параличей нервов.

В число характерных симптомов ГЕ в период разгара входят следующие:

- желтуха (пожелтение кожи и глазных белков, темная моча и бесцветный кал);
- анорексия (потеря аппетита);
- увеличенная печень (гепатомегалия), болезненная при пальпации;
- абдоминальные боли и болезненность;
- тошнота и рвота;
- повышенная температура.

Период реконвалесценции протекает более длительно, чем при гепатите А.

Исходы и прогноз: в общей популяции — благоприятный, с последующим выздоровлением.

В редких случаях острый ГЕ может приводить к молниеносному гепатиту (острой печеночной недостаточности) и смерти. Общие показатели смертности населения варьируют от 0,5 до 4,0%. Молниеносный гепатит наиболее часто развивается во время беременности. Беременные подвергаются наибольшему риску возникновения акушерских осложнений и смерти от ГЕ, который может приводить к смерти 20% женщин на III триместре беременности. ГЕ и беременность оказывают выраженное взаимоотношающее влияние и протекают с синдромом острой печеночной недостаточности, массивным геморрагическим синдромом и присоединением острой почечной недостаточности. Состояние резко

ухудшается накануне родов или сразу же после них, если они сопровождались большой потерей крови.

У беременных стремительно нарастают желтуха, интоксикация, рвота, печеночная энцефалопатия, нарушение сознания, наблюдается тремор, тахикардия, значительно уменьшаются размеры печени (симптом «пустого подреберья»), нередко возникает усиленный гемолиз эритроцитов с гемоглинурией, что приводит к прогрессирующей острой почечной недостаточности. При выкидыше или преждевременных родах состояние пациентки резко ухудшается. Даже доношенные дети, как правило, погибают — вероятность рождения полноценного ребенка достаточно мала.

Острый ГЕ может протекать как суперинфекция у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. В данном случае заболеванию свойственно тяжелое течение, с неблагоприятным прогнозом и летальным исходом.

## 2.7. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА E

В последние годы стало известно о возможности хронизации патологического процесса в исходе острого ГЕ. Хронический ГЕ развивается на фоне иммуносупрессии у реципиентов донорских органов, ВИЧ-инфицированных, онкологических пациентов. Так, при отсутствии противовирусной терапии (ПВТ) в 60% случаев у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, в исходе острого ГЕ формируется хронический процесс, который сопровождается прогрессированием фиброза, развитием цирроза печени и печеночной недостаточности, что может потребовать трансплантации печени. У большинства пациентов хронический ГЕ протекает латентно. Манифестация заболевания сопровождается развитием неспецифических симптомов, таких как желтуха, тошнота, боли в брюшной полости, лихорадка и астения. Хронический ГЕ может сопровождаться билатеральным пирамидальным синдромом, периферической невропатией, воспалительной полирадикулопатией, энцефалитом и проксимальной миопатией. В 6% случаев хронический ГЕ у реципиентов трансплантированных солидных органов сопровождается неврологическими признаками и симптомами. Другими осложнениями хронической HEV-инфекции являются панкреатиты, тромбоцитопения, гемолиз, мембранозный гломерулонефрит и пурпура Шенлейна–Геноха. Из всех осложнений мембранозный гломерулонефрит является наиболее часто встречаемым и значимым.

Патогенез манифестации хронического ГЕ в настоящее время не изучен.

Изменения биохимических параметров при остром ГЕ наиболее выражены в первые дни желтушного периода: значительно повышается активность АЛТ и АСТ, выявляется гипербилирубинемия за счет связанной фракции билирубина. Период реконвалесценции длится 1–2 мес, в течение этого времени постепенно нормализуются клинико-биохимические показатели (в том числе активность АЛТ и АСТ).

Безжелтушный вариант ВГЕ, в отличие от желтушного, не сопровождается появлением желтушности кожи и склер, остальные проявления аналогичны описанным выше.

Стертый вариант характеризуется слабовыраженными и быстро проходящими клиническими проявлениями, биохимическими изменениями, а субклинический — отсутствием у заболевших каких-либо жалоб, желтухи, увеличения печени при выявленной гиперферментемии (АЛТ и АСТ) и наличии специфических маркеров ВГЕ.

Соотношение манифестной и инаппарантной форм варьирует от 1:2 до 1:13 (в зависимости, очевидно, от объема исследования в очагах). ВГЕ протекает обычно в легкой или среднетяжелой форме и заканчивается самовыздоровлением. Тяжелая форма ВГЕ чаще всего развивается у беременных на поздних сроках беременности. В основе развития тяжелой, фульминантной формы ВГЕ у этой категории больных лежат массивный некроз гепатоцитов, развитие тромбогеморрагического синдрома вследствие возникающего резкого дефицита плазменных факторов гемостаза, а также острый массивный гемолиз эритроцитов, сопровождающийся гемоглобинурией, приводящей к острой почечной недостаточности.

Клинически тяжелая форма ВГЕ у беременных характеризуется более выраженными симптомами интоксикации в преджелтушном периоде, интенсивной болью в правом подреберье, лихорадкой. Через 4–6 дней после появления желтухи появляются и бурно нарастают симптомы ОПЭ, вплоть до развития глубокой комы. Важным прогностическим маркером развития тяжелой формы ВГЕ служит гемоглобинурия, отмечающаяся у подавляющего большинства больных. Возникают гемолитико-уремический синдром, острая почечная недостаточность.

Другое грозное осложнение тяжелого течения ВГЕ — геморрагический синдром в виде массивных, повторяющихся желудочно-кишечных, маточных и других кровотечений. Тяжелое течение ВГЕ часто сопровождается самопроизвольным прерыванием беременности, которое, как правило, ведет к резкому ухудшению состояния женщины. Даже при доношенной беременности из детей, родившихся живыми, более половины умирают в течение первого месяца жизни.

ВГЕ протекает тяжело не только у женщин во второй половине беременности, но и в раннем послеродовом периоде, и у кормящих матерей.

Летальность от ВГЕ беременных составляет 25% и более (до 70%, по данным некоторых авторов). У остальных категорий больных (мужчин, небеременных или беременных в первой половине беременности) летальность не превышает 0,4–4,0%. Тяжело, иногда со смертельным исходом ВГЕ протекает у пациентов с предшествующими хроническими заболеваниями печени. Факторами риска развития тяжелого течения при автохтонном sporadическом ВГЕ являются пожилой возраст, мужской пол, предшествующая трансплантация органов, иммуносупрессивная терапия, онкологические заболевания.

Автохтонные (местные) случаи гепатита Е на территории Российской Федерации характеризуются различной степенью выраженности клинических проявлений (легкие, среднетяжелые и тяжелые формы, в том числе с летальным исходом), наличием желтушных и безжелтушных форм. Факторами риска развития фульминантных форм гепатита Е являются пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, суперинфекция и наличие сопутствующих заболеваний ЖКТ.

До недавнего времени отвергалась возможность хронической инфекции HEV. В последние годы появились сообщения о хроническом ВГЕ у подвергавшихся иммуносупрессивной терапии после трансплантации органов, а также у ВИЧ-инфицированных и пациентов с онкологическими заболеваниями.

## 2.8. ДИАГНОСТИКА

Диагноз ВГЕ ставится на основании совокупности клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. В их числе:

- пребывание в эндемичном регионе, употребление там сырой воды (в сроки, соответствующие инкубационному периоду ВГЕ), случаи желтухи среди пользующихся одним водоемисточником;
- контакт со свиньями, употребление недостаточно термически обработанной свинины или мяса кабана;
- циклическое течение острого гепатита;
- гипербилирубинемия (за счет прямой фракции билирубина), гиперферментемия (АЛТ, АСТ);
- наличие иммунологических и генных маркеров ВГЕ (см. ниже);
- отсутствие маркеров других острых вирусных гепатитов (А, В, С).

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики ВГЕ считается обнаружение РНК HEV в крови методом ПЦР. Однако виремия при ВГЕ непродолжительна (средняя длительность составляет 28 дней), пик ее приходится на инкубационный период и первые дни болезни. Спустя не-

сколько дней/недель после появления клинических симптомов РНК HEV исчезает из крови, но продолжает выделяться с калом еще в течение 2 нед; в это время в кале может быть обнаружена РНК HEV.

В клинической практике диагноз ВГЕ чаще подтверждается обнаружением антител к HEV методом иммуноферментного анализа (ИФА). Специфические IgM (анти-HEV-IgM) обычно обнаруживаются с начала заболевания и циркулируют в высоких титрах в течение 1–2 мес, затем их концентрация резко снижается, и через 3 мес они выявляются редко. Выработка анти-HEV-IgG начинается значительно позже, они выявляются в крови через 2–3 мес после инфицирования и могут сохраняться до 12–15 лет.

Таким образом, наличие анти-HEV-IgM свидетельствует о текущем остром ВГЕ, а анти-HEV-IgG — о перенесенном.

## 2.9. ЛЕЧЕНИЕ

Больные ВГЕ подлежат госпитализации в инфекционные отделения. Этиотропная терапия не разработана. Пациентов с легким и среднетяжелым течением лечат аналогично таковым с ВГА: диета, лечебно-охранительный режим, дезинтоксикационная терапия. Очень важно избегать неоправданного медикаментозного лечения. Парацетамол (Ацетаминофен\*) и лекарственные средства от рвоты следует назначать в малых дозах или исключить.

Этиотропная терапия у пациентов с ГЕ используется после проведения ортотопической трансплантации органа (реципиентов органа), ВИЧ-инфицированных или онкологических больных, получающих химиотерапию. Следует учитывать, что снижение дозы иммуносупрессивных препаратов у данной категории пациентов может привести (30%) к спонтанному клиренсу ВГЕ, что может быть приравнено к противовирусной терапии первой линии. При отсутствии эффекта необходимо использовать противовирусные средства с целью полной элиминации ВГЕ. К данной группе лекарственных средств относятся ИФН альфа-2, рибавирин. Терапия проводится в режиме монотерапии с использованием одного из препаратов или их комбинации. Рекомендуемая длительность терапии составляет 3 мес.

Пациентов с тяжелой формой ВГЕ переводят в отделение реанимации и интенсивной терапии, им проводят интенсивную инфузионную дезинтоксикационную терапию, назначают ингибиторы протеиназы; для профилактики и лечения геморрагического синдрома используют пентоксифиллин, этамзилат, переливание свежезамороженной плазмы.

Лечение рибавирином может быть рассмотрено в случаях тяжелого острого гепатита E.

Принципы акушерской тактики ведения беременных:

- регулярное наблюдение (во II–III триместре беременности в палате интенсивной терапии);
- профилактика и лечение геморрагического синдрома;
- своевременное выявление предвестников угрозы прерывания беременности (боли в пояснице, внизу живота, повышенный тонус матки, появление кровянистых выделений из половых путей);
- лечение угрозы прерывания беременности (так как прерывание беременности приводит к резкому утяжелению состояния женщины);
- при начавшемся аборте или родах необходимо полноценное обезболивание;
- следует стремиться к укорочению периода родов;
- в послеродовом периоде необходимо обеспечить профилактику кровотечений;
- искусственное прерывание беременности в остром периоде ВГЕ противопоказано!

## 2.10. ПРОФИЛАКТИКА

Неспецифическая профилактика ВГЕ аналогична таковой при ВГА с акцентом на обеспечение населения доброкачественной питьевой водой в достаточном количестве. Въезжающим в эндемичные регионы следует знать о необходимости соблюдения санитарно-гигиенических правил, исключающих возможность заражения ВГЕ (пить только бутилированную или кипяченую воду, не употреблять напитки со льдом, сырые морепродукты и т.д.).

Несмотря на то что во всем мире было разработано много вакцин против HEV, только одна из них была лицензирована в Китае (Helicon®). Эта вакцина основана на рекомбинантном пептиде ВГЕ, полученном из гено-типа 1, соответствующем фрагменту открытой рамки считывания 2, который кодирует капсидный белок ВГЕ. Рекомендуются для использования у пациентов в возрасте старше 16 лет и с высоким риском инфицирования ВГЕ (продовольственных работников, животноводов, солдат, женщин детородного возраста, путешественников в эндемичные районы и т.д.). Однако очень мало известно о многих аспектах этой вакцины, что ограничивает ее использование, таких как эффективность (было доказано, что она предотвращает симптоматический гепатит E только из-за гено-

типа 4), иммуногенность и безопасность, особенно в определенных группах населения, таких как беременные, пациенты после трансплантации и с хроническим заболеванием печени.

Профилактика является наиболее эффективным методом борьбы с данной инфекцией. Особенно важной задачей является обеспечение беременных соответствующей информацией и профилактической помощью. На общепопуляционном уровне риск распространения ВГЕ и заражения гепатитом Е можно снизить с помощью следующих мер:

- соблюдения стандартов качества коммунального водоснабжения;
- создания надлежащих систем утилизации человеческих фекалий.

На индивидуальном уровне риск заражения можно снизить с помощью следующих мер:

- соблюдением правил гигиены;
- отказом от употребления питьевой воды и льда неизвестного качества.

Таким образом, меры в области водоснабжения, санитарии и гигиены имеют важнейшее значение для профилактики и ограничения распространения ВГЕ, но зачастую не реализуются должным образом там, где они востребованы больше всего.

Дополнительные возможности для защиты уязвимых групп населения и купирования вспышек заболевания появляются благодаря разработке единственной на сегодняшний день вакцины против гепатита Е — HEV 239 (Hecolin®).

Вакцина зарегистрирована в 2011 г. в Китае и предназначена для иммунизации здоровых взрослых в возрасте от 16 лет путем внутримышечного введения по трехдозовой схеме (0, 1 и 6 мес). Препарат реализуется в составе предзаполненного шприца и имеет официальный срок хранения не менее 36 мес. В рамках проведенного в Китае крупномасштабного клинического исследования третьей фазы вакцина продемонстрировала высокие показатели эффективности и благоприятный профиль безопасности, особенно среди взрослых в возрасте 16 лет и старше.

В марте 2022 г. произошло значимое событие в области вакцинации против гепатита Е на Африканском континенте. В ответ на вспышку инфекции в Бентиу (Южный Судан) организация «Врачи без границ» содействовала Министерству здравоохранения страны в организации кампании по вакцинации против гепатита Е. Было проведено три раунда вакцинации, в ходе каждого из которых были привиты более 24 000 человек, включая беременных. Это первый в истории случай применения вакцины для ликвидации последствий вспышки в соответствии с рекомендациями, изложенными в документе ВОЗ 2015 г. о позиции в отношении вакцины против гепатита Е.

Вторая подобная кампания была проведена в 2023 г. в ответ на вспышку в округе Фангак провинции Джонглеи в Южном Судане.

Вакцина против гепатита E стала пятой в перечне вакцин, резервируемых на случай вспышек.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаян М.С., Федорова О.Е. Сероэпидемиологические наблюдения за заболеваемостью гепатитом E в эндемичных районах // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. № 1. С. 18–22.
2. Гепатит E. Информационный бюллетень ВОЗ. 10 апреля 2025.
3. Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И., Кюрегян К.К. Вирусный гепатит E. Современные представления об этиологии, диагностике, клинике и профилактике // Инфекционные болезни. 2014. № 3. С. 13–22.
4. Малинникова Е.Ю., Коптюг В.Г., Михайлов М.И. Характеристика клинического течения автохтонного гепатита E в центральном регионе России // Журнал инфектологии. 2013. Т. 5. № 3. С. 56–60.
5. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., Поляков А.Д. Гепатит E, к 40-летию открытия вируса академиком РАМН М.С. Балаяном // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13. № 3. С. 153–158.
6. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2007. 352 с.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 г. // Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025.
8. Потемкин И.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Гепатит E у доноров крови: распространенность, риски посттрансфузионной инфекции и стратегия скрининга // Гематология и трансфузиология. 2025. Т. 70. № 1. С. 85–96.
9. Шаратов М.Б., Фаворов М.О., Яшина М.Л. Заболеваемость и смертность при острых вирусных гепатитах в гиперэндемичном регионе. Роль вирусного гепатита E // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2000. № 3. С. 35–39.
10. Эсауленко Е.В. Спорадические и групповые завозные случаи гепатита E в Санкт-Петербурге // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. № 1. С. 38–41.
11. Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route // Intervirology. 1983. Vol. 20. N. 1. P. 23–31.
12. Dalton H.R., Bendall R., Samreen Z. et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries // Lancet Infect. Dis. 2008. Vol. 8. P. 698–709.

13. He J., Innes B.L., Shrestha M.P. et al. Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal // *J. Clin. Microbiol.* 2002. Vol. 40. N. 12. P. 4493–4498.
14. Hepatitis E. World Health Organization Department of Communicable Disease Surveillance and Response WHO/CDS/CSR/EDC/2001.12.
15. Pisano M.B., Giadans C.G., Flichman D.M. et al. Viral hepatitis update: progress and perspectives // *World J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 27. N. 26. P. 4018–4044.
16. Sridhar S., Yip C., Wu S. et al. Rat hepatitis E virus as cause of persistent hepatitis after liver transplant // *Emerg. Infect. Dis.* 2018. Vol. 24. N. 12. P. 2241–2250.
17. Yin X., Feng Z. Hepatitis E virus entry // *Viruses.* 2019. Vol. 11. N. 10. P. 88.
18. URL: <http://www.cdc.gov>
19. URL: <http://rospotrebnadzor.ru/news>
20. URL: <http://www.who.int/ru>