

## РАЗДЕЛ: ОБЗОР

УДК - [заполняется сотрудниками редакции](#)

ШИФР НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ: 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

**Обзор клинических рекомендаций по ведению пациентов с гепатитом E****В.Э. Бакирова, П.О. Богомолов, А.О. Буеверов, Е.О. Люсина, Н.В. Воронкова***ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия***Аннотация**

Представления о гепатите E за последнее десятилетие существенно изменились. Ранее считалось, что эта инфекция распространена лишь в некоторых развивающихся странах. В настоящее время известно, что гепатит E встречается в большинстве стран с высоким уровнем дохода и в значительной степени является зоонозной инфекцией. В обзоре проведен анализ актуальных ключевых публикаций и рекомендаций, посвященных диагностике и лечению гепатита E. В большей степени освещены вопросы диагностики, лечения и профилактики гепатита E, вызванного генотипами 3 и 4. Показано, что при симптомах острого гепатита на инфекцию вируса гепатита E (ВГЕ) целесообразно тестировать не только путешественников, возвращающихся из областей, эндемичных для 1 или 2 генотипа (Азия, Африка, Мексика) и беременных, но и всех пациентов, после исключения других причин изменения печеночных тестов. Тестирование на ВГЕ также рекомендуется пациентам с хроническим заболеванием печени с необъяснимым ухудшением течения, с иммуносупрессией и отклонением печеночных тестов, при системных проявлениях со стороны нервной системы. Для диагностики инфекции ВГЕ рекомендуется использовать комбинацию серологического тестирования и методов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот. Лечение инфекции ВГЕ включает в себя применение в тяжелых случаях противовирусной терапии; при возможности, для пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов - снижение доз иммуносупрессивных препаратов, для беременных - интенсивную терапию. Профилактика инфекции ВГЕ направлена на лиц с хроническими заболеваниями печени и получающих иммуносупрессивную терапию, которым следует исключить из употребления моллюсков и плохо прожаренное мясо свиньи, кабана и оленя. **Ключевые слова:** острый гепатит E, хронический гепатит E, иммунодефицит, хроническое заболевание печени, реципиенты трансплантата солидных органов.

**Бакирова В.Э. и соавт.** Обзор клинических рекомендаций по ведению пациентов с гепатитом E.**Рубрики MESH:** - [заполняется сотрудниками редакции](#)

**Для цитирования:** Бакирова В.Э., Богомолов П.О., Буюверов А.О., Люсина Е.О., Воронкова Н.В. Обзор клинических рекомендаций по ведению пациентов с гепатитом Е. Сеченовский вестник. 2019; 10 (3):

DOI - [заполняется сотрудниками редакции](#)

**КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:**

**Бакирова Вероника Эдуардовна**, канд.мед.наук, старший научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

**Адрес:** ул. Щепкина 61/2, корпус 1, г.Москва, 129110, РФ

**Тел.:** 8 (917) 541-96-76

**E-mail:** [drveronikabakirova@gmail.com](mailto:drveronikabakirova@gmail.com)

**Статья поступила в редакцию:**

**Статья принята к печати:**

## Overview of clinical guidelines on the management of hepatitis E

**Veronika E. Bakirova, Pavel O. Bogomolov, Alexey O. Bueverov, Ekaterina O. Liusina,**

**Natalia V. Voronkova**

*Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia*

### Abstract

Perceptions of hepatitis E have transformed over the past decade. This infection was common only in some developing countries. It is known now that hepatitis E occurs in most high-income countries and is largely a zoonotic infection. The review analyzes the relevant key publications and recommendations on the diagnosis and treatment of hepatitis E. The problems of diagnosis, treatment and prevention of hepatitis E caused by genotypes 3 and 4 are highlighted. It is shown that with symptoms of acute hepatitis for hepatitis E virus infection (HEV) it is advisable to test not only travelers returning from areas endemic for 1 or 2 genotypes (Asia, Africa, Mexico) and pregnant women, but also all patients, after excluding other reasons for changing liver tests. Testing for HEV is also recommended for patients with chronic liver disease with unexplained deterioration, for patients with immunosuppression and changes of liver tests, for patients with systemic manifestations of diseases of the nervous system. A combination of serological testing and nucleic acid amplification methods are recommended for the diagnosis of HEV infection. Treatment of HEV infection includes the use of antiviral therapy in severe cases; if possible, for patients who underwent transplantation of solid organs - a reduction in doses of immunosuppressive drugs for pregnant women - intensive therapy. Prevention of HEV infection is aimed at people with chronic liver diseases and receiving immunosuppressive therapy who should be excluded from the use of mollusks and poorly fried pig, boar and deer meat.

**Keywords:** acute hepatitis E, chronic hepatitis E, immunodeficiency, chronic liver disease, solid organ transplant recipients.

Bakirova V.E. Overview of Clinical Guidelines on the Management of Hepatitis E.

**MeSH terms:**

**For citation:** Bakirova V.E., Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Liusina E.O., Voronkova N.V. Overview of Clinical Guidelines on the Management of Hepatitis E. Sechenov Medical Journal. 2019; 10 (3):

CONTACT INFORMATION

**Veronika E. Bakirova**, PhD, Senior Researcher in Hepatology Department, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

**Address:** 61/2, Shepkina str., Moscow, 129110, Russian Federation

**Tel.:** 8 (917) 541-96-76

**E-mail:** drveronikabakirova@gmail.com

**The article received:**

**The article approved for publication:**

**Список сокращений**

EASL - European Association for the Study of the Liver (Европейская ассоциация по изучению печени)

IgG, IgM – иммуноглобулины классов G и M

NAT - nucleic acid amplification technologies (методы амплификации нуклеиновых кислот)

анти-ВГЕ – антитела к вирусу гепатита E

ВГЕ – вирус гепатита E

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ЛПП – лекарственно-индуцированное поражение печени

ОГЕ – острый гепатит E

ХГЕ – хронический гепатит E

Представление о гепатите E за последнее десятилетие существенно изменилось. Ранее считалось, что эта инфекция распространена лишь в некоторых развивающихся странах, а в странах с высоким уровнем дохода она встречается только у лиц, возвращающихся из эндемичных районов Азии или Африки. В настоящее время известно, что вирус гепатита E (ВГЕ) встречается в большинстве стран с высоким уровнем дохода и в значительной степени является зоонозной инфекцией, основным хозяином при которой являются свиньи (характерно для 3 и 4 генотипов вируса) [1-5].

Открытие ВГЕ относится к началу 1980-х годов, когда в советских войсках в Афганистане были зафиксированы крупные вспышки гепатита неясной этиологии. Подтверждение этиологической самостоятельности ВГЕ было получено в опыте с самозаражением, проведенным М.С. Балаяном [6]. У него развился острый гепатит, и с помощью электронной микроскопии в его стуле был обнаружен новый РНК-содержащий вирус [7].

ВГЕ входит в семейство *Неперіviridae*, заражающем млекопитающих, птиц и рыб. Штаммы, которые могут инфицировать людей, принадлежат к роду *Orthoheperivirus*, разделенному на четыре вида (A, B, C, D) [8]. Гепатит E у человека вызывают штаммы вида A, который включает восемь генотипов [9]. Два из них - генотипы 1 и 2 - вызывают антропонозную инфекцию. Генотипы 3 и 4 эндемичны для таких видов животных, как домашние свиньи и дикие кабаны. Эти штаммы

вызывают зоонозные инфекции у людей при употреблении зараженного мяса или при прямом контакте. Генотип 3 также встречается у кроликов, генотипы 5 и 6 обнаруживались у кабанов, генотип 7 был выявлен у пациента, который регулярно употреблял в пищу верблюжье молоко и мясо [10, 11].

Несмотря на отсутствие регистрируемой заболеваемости гепатитом E, результаты исследований, проведенных в России, указывают на высокую частоту обнаружения антител к ВГЕ (анти-ВГЕ), что свидетельствует о контакте населения с вирусом [12, 13]. Наибольшие показатели серопревалентности отмечены в Бурятии (24,2%), наименьшие – в европейской части России (9,7%) и Западной Сибири (10,2%). Высокий уровень обнаружения анти-ВГЕ в здоровой популяции указывает на скрытую циркуляцию вируса на территории России, наличие субклинических и недиагностированных форм гепатита E [14]

Сегодня гепатиту E посвящено значительное число отечественных и зарубежных научных публикаций, включая монографии и обзоры литературы [1,11,15-18]. Появление новых данных диктует необходимость разработки рекомендаций для клинициста по инфекции, вызванной ВГЕ.

**Цель обзора:** провести анализ актуальных ключевых публикаций и рекомендаций, посвященных диагностике и лечению гепатита E.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ публикаций по инфекции, вызванной ВГЕ. Поиск производился в Google Scholar, базах данных PubMed, Scopus и Embase. Отобранные статьи включали оригинальные исследования и обзоры, опубликованные в период с января 2000 г. по декабрь 2018 г. Использовались следующие поисковые запросы на русском: «гепатит E» или «вирус гепатита E» и «рекомендации»; на английском: “HEV”, “hepatitis E” or “hepatitis E virus” and “guidelines”.

В результате поиска выделено четыре ключевые публикации: две на русском и две на английском языке (табл. 1).

**Таблица 1.** Ключевые публикации по гепатиту E.

**Table 1.** Key publications on hepatitis E.

Автор, год	Основные вопросы, отраженные в публикации
«Национальное научное общество инфекционистов» 2014 [18]	Острый гепатит E (1 и 2 генотипы) в РФ и ближайшем зарубежье: <ul style="list-style-type: none"> <li>– эпидемиологические данные</li> <li>– патофизиологические аспекты</li> </ul>
Михайлов М.И. и соавт 2019 [11].	Вирусы, составляющие семейство <i>Hepeviridae</i> : <ul style="list-style-type: none"> <li>– история</li> <li>– эволюция</li> <li>– зоонозные резервуары вируса гепатита E</li> </ul> Бремя гепатита E для здравоохранения в мире
Всемирная организация здравоохранения 2014 [2]	Острый гепатит E в различных странах и регионах: <ul style="list-style-type: none"> <li>– заболеваемость</li> <li>– распространенность</li> <li>– тяжелые исходы</li> </ul>
European Association for the Study of the Liver (EASL) 2019 [1]	Острый и хронический гепатит E: <ul style="list-style-type: none"> <li>– эпидемиология</li> <li>– группы риска</li> <li>– диагностика</li> </ul>

- |  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>– лечение</li><li>– профилактика</li></ul> |
|--|--|

Российские клинические рекомендации по энтеральным гепатитам (гепатит А и гепатит Е) у взрослых некоммерческого партнерства «Национальное научное общество инфекционистов» от 2014 года, действующие на сегодняшний день в Российской Федерации, разработаны для решения задач в медицинских учреждениях, в т. ч. проверка на соответствие требований при проведении процедуры лицензирования медицинской организации, установление единых требований к порядку ведения пациентов с энтеральными гепатитами А и Е, разработка стандартов медицинской помощи, в основном для ведения пациентов, инфицированных 1 и 2 генотипом ВГЕ [18].

В российском аналитическом обзоре «Гепатит Е – актуальные проблемы изучения (2016-2018)» приведено развернутое описание вирусов, составляющих семейство *Hepeviridae*, их эволюция, оценено бремя гепатита Е для здравоохранения в мире, описаны зоонозные резервуары ВГЕ [11]. Наиболее широко современные эпидемиологические данные о гепатите Е представлены в «Систематическом обзоре по вопросам гепатита Е в мире» Всемирной организации здравоохранения [2].

Важным событием 2018г. стала публикация «Клинических рекомендаций по ведению пациентов с гепатитом Е» Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) [1]. В них впервые отражены вопросы групп риска, диагностики, лечения и профилактики не только острого гепатита Е (ОГЕ), но и хронического гепатита Е (ХГЕ); данные приводятся экономически развитых стран, что дает возможность рассматривать их как актуальные для России.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Эпидемиология

Генотипы 1 и 2 ВГЕ выступают причиной антропонозной инфекции с фекально-оральным путем передачи (через загрязненную воду). Эндемичными регионами являются: Азия (генотип 1), Африка (генотипы 1 и 2) и Мексика (генотип 2).

Для генотипов 3 и 4 источником инфекции могут быть свиньи, кабаны, олени, моллюски; для генотипа 7 - кролики, верблюды. Истинным основным хозяином ВГЕ являются свиньи. Важнейшим путем заражения служит употребление зараженных продуктов из свинины, которые были недожарены или приготовлены без прогревания пищи, например, сушеные на воздухе колбасы, такие как *фигателлу*, которая является кулинарным деликатесом на юге Европы. Однако существуют и другие возможные пути инфицирования человека. Так, зараженные свиньи выделяют огромное количество ВГЕ с калом, что приводит к загрязнению окружающей среды, включая водоемы. Поэтому ВГЕ может быть обнаружен в моллюсках и салатах, приготовленных с зараженной водой. Не так давно в Европе выделили «горячие точки» инфекции ВГЕ: юго-запад Франции, Нидерланды, Шотландия, Западная Германия, Чехия, Аbruццо, центральная Италия, западная и центральная Польша [1].

Передача ВГЕ также возможна при гемотрансфузии, что следует учитывать в клинической практике. Такой путь передачи зарегистрирован для генотипа 3 во многих странах Европы и генотипов 3 и 4 в Японии. В большинстве случаев инфекция, передаваемая при гемотрансфузии, протекает бессимптомно.

Основываясь на частоте выявления анти-ВГЕ, в Европе ежегодно регистрируется около 2 миллионов случаев инфицирования местного населения гепатитом Е [19]. В странах с высоким

уровнем дохода, включая Европу, гепатит E является в основном местной зоонозной инфекцией [1, 2]. Во Франции в 2014 году насчитывалось около 2 000 лабораторно подтвержденных случаев гепатита E, из них 99% были вызваны генотипом 3 ВГЕ.

Результаты исследования, проведенного в России, свидетельствуют о высокой частоте выявления анти-ВГЕ среди лиц с иммунодефицитными состояниями. Наибольшая серопревалентность маркеров инфекции ВГЕ зарегистрирована у пациентов с инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) - 33%, меньше у пациентов гематологических отделений – 15% и реципиентов почечного трансплантата – 12% [14].

У реципиентов крови и ее компонентов риск развития хронического гепатита выше при иммуносупрессии. Наличие анти-ВГЕ IgG у реципиента не защищает его от инфицирования при гемотрансфузии, поскольку низкие уровни антител, по-видимому, не предотвращают повторное инфицирование. В связи с этим, в Ирландии, Великобритании, Нидерландах, Франции и Японии введен всеобщий, целевой или частичный скрининг доноров на ВГЕ [1]. В настоящее время еще не разработаны рекомендации по скринингу на ВГЕ для доноров органов.

### **Острый гепатит E**

Генотипы 1 и 2 ВГЕ обычно вызывают непродолжительный, саморазрешающийся ОГЕ у молодых людей, который клинически неотличим от других острых вирусных гепатитов. Инкубационный период длится от 15 до 60 дней.

Летальность среди беременных женщин от ОГЕ, осложненного печеночной недостаточностью, составляет около 25%. Причина значительной летальности беременных до сих пор не установлена. Некоторые исследования демонстрируют также высокую смертность пациентов с хронической патологией печени, у которых развивается инфекция ВГЕ [1, 2].

Острая инфекция, вызванная 3 генотипом ВГЕ, протекает в подавляющем большинстве случаев бессимптомно. Менее чем у 5% развиваются симптомы острого гепатита с повышением сывороточных трансаминаз, желтухой и неспецифическими симптомами, такими как усталость, зуд и тошнота.

У иммунокомпетентных пациентов с ОГЕ элиминация вируса происходит спонтанно, однако было несколько сообщений о случаях с более длительной вирусемией. ОГЕ, вызванным 3 и 4 генотипами, как правило, страдают пожилые мужчины [20]. Одно из возможных объяснений этому заключается в том, что клинически выраженный гепатит чаще проявляется у пациентов с субклиническим стеатозом или фиброзом печени. ОГЕ опасен для пациентов с хроническими заболеваниями печени, так как может приводить к манифестации или усугублению печеночной недостаточности [21, 22]. Имеются единичные сообщения о случаях ОГЕ, вызванных 3 и 4 генотипами, во время беременности, при этом показатели летальности оказываются не выше, чем в общей популяции.

### **Хронический гепатит E**

Хроническая инфекция, вызванная 1 и 2 генотипами ВГЕ, не зарегистрирована. При инфицировании 3 или 4 генотипом пациентов с врожденной либо приобретенной иммуносупрессией элиминация ВГЕ может не произойти, и в ряде случаев развивается ХГЕ - персистенция репликации ВГЕ в течение 6 и более месяцев [23-25]. В наблюдательном исследовании, проведенном среди реципиентов трансплантата солидных органов, отмечено, что спонтанный клиренс ВГЕ происходил только в течение первых трех месяцев после заражения [26]. Исходя из этого, реципиенты трансплантата солидных органов с вирусемией в течение более 3 месяцев после инфицирования ВГЕ, могут рассцениваться как хронически инфицированные и рассматриваться в качестве кандидатов на лечение [27].

В большинстве случаев хроническая инфекция ВГЕ протекает бессимптомно. Клиническая картина ХГЕ в основном описана у лиц после трансплантации органов, но она аналогична и в других группах пациентов с иммуносупрессией, включая ВИЧ-инфицированных, пациентов с гематологическими и ревматологическими заболеваниями, получающих иммуносупрессивную терапию. При ВИЧ-инфекции ХГЕ в основном описан у пациентов с количеством CD4+ Т-клеток <200/мм<sup>3</sup>. Необходимо отметить, что при иммунодефиците далеко не всегда определяются анти-ВГЕ IgM и IgG, поэтому для диагностики инфекции рекомендуется использовать методы амплификации нуклеиновых кислот (NAT - nucleic acid amplification technologies). У некоторых реципиентов трансплантата солидных органов, инфицированных 3 генотипом ВГЕ, наблюдалось быстрое прогрессирование фиброза печени, приводящее к циррозу, и в некоторых случаях, к декомпенсации и смерти.

### Внепеченочные проявления

У пациентов с ОГЕ, вызванном 1 и 3 генотипом описаны также случаи тяжелой тромбоцитопении. Внепеченочные проявления, такие как неврологические изменения и повреждение почек наблюдаются при острой и при хронической инфекции ВГЕ. Неврологическая патология включает невралгическую амиотрофию, синдром Гийена-Барре, энцефалит/миелит, множественный мононеврит, паралич Белла, вестибулярный неврит, миозит и периферическую нейропатию [22,28,29]. ВГЕ может вызывать гломерулонефрит как у иммунокомпетентных пациентов, так и у пациентов с иммуносупрессией. После элиминации вируса (спонтанном или после терапии) функция почек улучшается и уровень протеинурии снижается [30]. У пациентов с ХГЕ также может наблюдаться криоглобулинемия, которая исчезает после элиминации вируса [31]. (таб.2).

**Таблица 2. Внепеченочные проявления острого и хронического гепатита E.**

Table 2. Extrahepatic manifestations of acute and chronic hepatitis E

Система	Клинический синдром
Нервная	Невралгическая амиотрофия* Синдром Гийена-Барре* Менингоэнцефалит* Множественный мононеврит Миозит Паралич Белла, вестибулярный неврит и периферическая нейропатия
Мочевыделительная*	Мембранопролиферативный и мембранозный гломерулонефрит IgA нефропатия
Кроветворная	Тромбоцитопения Моноклональная иммуноглобулинемия Криоглобулинемия Апластическая анемия Гемолитическая анемия
Другие	Острый панкреатит Артрит Миокардит Аутоиммунный тиреоидит

\* Существуют убедительные доказательства причинной роли ВГЕ.

Для других внепеченочных проявлений причинность предполагается.

\*There is good evidence to support a causal role for HEV and these associated conditions. For the other extrahepatic manifestations, causality remains to be established.

### Лабораторная диагностика

У иммунокомпетентных пациентов анти-ВГЕ IgM появляются через 3 недели после инфицирования и сохраняются в течение 2 - 6 месяцев после инфицирования и свидетельствуют об остром гепатите E, в то время как IgG сохраняются в крови более длительное время и увеличение их титра в парных сыворотках не менее чем в 4 раза, также может свидетельствовать об острой инфекции [18]. Примерно через три недели после инфицирования в крови и кале начинает обнаруживаться РНК ВГЕ.

У пациентов с иммуносупрессией анти-ВГЕ зачастую не обнаруживаются, поэтому определение РНК (NAT – тесты) является единственным надежным способом диагностики [32]. К сожалению, на сегодняшний день в России диагностика инфекции ВГЕ у иммуноскомпрометированных пациентов затруднена и основывается только на определении анти-ВГЕ класса IgM и IgG, в связи с отсутствием как, отечественных, так и коммерческих и зарегистрированных импортных тест-систем для выявления РНК ВГЕ [33].

Доноров крови на ВГЕ проверяют с помощью NAT-систем. Необходимость такой проверки основывается на местной оценке риска и экономической эффективности, которые могут значительно варьировать в зависимости от географического местоположения.

### Дифференциальная диагностика

При подозрении на инфекцию, вызванную ВГЕ, дифференциальную диагностику необходимо проводить с заболеваниями, протекающими с гепато-целлюлярным повреждением: другими вирусными гепатитами, аутоиммунным гепатитом, лекарственно-индуцированным поражением печени (ЛПП). Выявление цитолитического синдрома при беременности, требует сбор эпидемиологического анамнеза для решения вопроса о включении ОГЕ в круг дифференциально-диагностического поиска.

Дифференциальный диагноз с ОГЕ следует проводить при подозрении на ЛПП у пациентов, принимающих большое количество лекарственных препаратов (пожилые, пациенты, получающие иммуносупрессию) [34]. В когортном исследовании в Великобритании было установлено, что в 13% случаев диагноз ЛПП являлся ошибочным и у пациентов таким образом протекал острый гепатит E, обусловленный 3 генотипом [35]. Подобные ошибки весьма вероятны, так как и лекарственный гепатит, и ОГЕ (3 и 4 генотип) чаще наблюдаются у пожилых, имеющих коморбидные состояния. Поэтому важно отметить, что при установлении диагноза ЛПП, особенно у пациентов с преобладанием повышения сывороточных трансаминаз над щелочной фосфатазой, необходимо исключить ОГЕ.

### Лечение

ОГЕ обычно не требует проведения противовирусной терапии, её назначение рекомендуется при тяжелом ОГЕ или при развитии инфекции на фоне хронической печеночной недостаточности.

Беременные женщины с ОГЕ 1 или 2 генотипа должны получать интенсивную терапию, и, в случае развития печеночной недостаточности, переводиться в центры трансплантации печени.

Реципиенты трансплантата солидных органов с ХГЕ, у которых элиминация вируса произошла спонтанно, получали более низкую дозу такролимуса и стероидов [36]. Это привело к предположению о том, что снижение иммуносупрессивной нагрузки (если это возможно), особенно препаратов с Т-клеточной направленностью, может рассматриваться в качестве рационального терапевтического подхода. Продемонстрировано, что такая тактика обеспечивает элиминацию вируса почти у трети хронически инфицированных реципиентов трансплантата солидных органов [37, 38].



Для лечения небольшого числа реципиентов трансплантата печени был успешно использован пегилированный интерферон-альфа, при этом вирусологический ответ наступал после трехмесячного курса терапии [1]. Однако интерферон противопоказан реципиентам трансплантата почек, поджелудочной железы, сердца и легких в связи с риском острого отторжения.

Наиболее широко в лечении ХГЕ у реципиентов трансплантата солидных органов применяется монотерапия рибавирином [39-42]. В многоцентровом ретроспективном исследовании, включавшем 59 реципиентов, получавших рибавирин в средней дозе 600 мг/сут в течение 3 месяцев, устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 78%. Назначение рибавирина на 6 месяцев при рецидиве инфекции приводило к стойкому ответу [42]. Однако оптимальная продолжительность терапии рибавирином до сих пор не определена. Кроме того, у ряда пациентов необходима коррекция дозы в соответствии с уровнем гемоглобина и скоростью клубочковой фильтрации.

В лечении ХГЕ у других больных с иммуносупрессией, в частности, с гематологическими заболеваниями или ВИЧ-инфекцией, хорошую эффективность продемонстрировали пегилированный интерферон-альфа, рибавирин или их комбинация [1].

### **Профилактика**

ВГЕ инактивируется при температуре 70 °С в течение двух минут, в то время как при комнатной температуре он может сохраняться 28 дней.

В 2011 году в Китае была зарегистрирована вакцина против HEV. Она показала эффективность для профилактики острого гепатита, вызванного 1 и 4 генотипами вируса. Однако сведений об эффективности и безопасности вакцины у пациентов с иммуносупрессией и с хронической патологией печени на сегодняшний день пока не получено [1,2].

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

До выпуска новых Российских регламентирующих документов клиницисту в практической деятельности можно применять следующие основные рекомендации EASL по ведению пациентов с гепатитом E [1].

На инфекцию ВГЕ целесообразно тестировать пациентов, имеющих:

1. Симптомы острого гепатита:
  - путешественники, возвращающиеся из областей, эндемичных для 1 или 2 генотипа (Азия, Африка, Мексика)
  - после исключения других причин изменения печеночных тестов у
    - беременных
    - всех остальных групп пациентов
  - после трансфузии препаратов крови
1. Хроническое заболевание печени с необъяснимым ухудшением течения
2. Иммунодефицит и необъяснимое отклонение печеночных тестов
3. Системные проявления:
  - невралгическую амиотрофию
  - синдром Гийена-Барре
  - энцефалит / миелит.

Для диагностики инфекции ВГЕ рекомендуется использовать комбинацию:

- 1) серологического тестирования
- 2) NAT – тестирования

Учитывая отсутствие в России NAT – тестов для определения РНК ВГЕ, в случае отсутствия иммуносупрессии можно ориентироваться на появление анти-ВГЕ класса IgM или четырехкратное нарастание титра IgG. Для улучшения диагностики инфекции ВГЕ в России в особенности у пациентов перенесших трансплантацию солидных органов и ВИЧ – инфицированных, необходима разработка и регистрация тест-систем для выявления РНК ВГЕ. Лечение инфекции ВГЕ включает в себя:

- 1) противовирусную терапию рибавирином в случаях:
  - тяжелого ОГЕ
  - развития ОГЕ на фоне хронической печеночной недостаточности
  - сохраняющейся в течение 3 месяцев после ОГЕ репликации вируса
- 2) при ХГЕ у пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов, при возможности, снижение доз иммуносупрессивных препаратов
- 3) у беременных с ОГЕ, вызванных 1 или 2 генотипом - интенсивную терапию; в случае развития печеночной недостаточности – рассмотрение возможности трансплантации печени.

У пациентов после трансплантации печени с инфекцией ВГЕ, которые не ответили на терапию рибавирином, может быть рассмотрен вопрос о назначении пегилированного интерферона.

Профилактика инфекции ВГЕ в первую очередь направлена на лиц с врожденной или приобретенной иммуносупрессией и хроническими заболеваниями печени, которым следует рекомендовать исключить из употребления плохо прожаренное мясо (свинины, кабана и оленины) и моллюсков.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol 2018 Jun; 68 (6): 1256-71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
2. A systematic review on hepatitis E virus globally 2014. URL: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/7\\_summary\\_HEV\\_systematic\\_review.pdf\\_free](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/7_summary_HEV_systematic_review.pdf_free) (accessed 10.05.2019)
3. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. Lancet Infect Dis 2008; 8: 698-709. DOI:10.1016/S1473-3099(08)70255-X
4. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F. et al. Hepatitis E. Lancet 2012; 379: 2477-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61849-7
5. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 116-38. DOI: 10.1128/CMR.00057-13
6. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology 1983; 20: 23-31. DOI: 10.1159/000149370
7. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP. et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Science 1990; 247: 1335-9. DOI: 10.1126/science.2107574
8. Smith DB, Simmonds P et al. International Committee on Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. J Gen Virol 2014; 95: 2223-32. DOI: 10.1099/vir.0.068429-0

9. Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S. et al. ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. *J Gen Virol* 2017; 98: 2645-6. DOI: 10.1099/jgv.0.000940
10. Lee GH, Tan BH, Teo EC. et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology* 2016; 150: 355–7, e353. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.048
11. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Поляков А.Д. Гепатит Е - актуальные проблемы изучения (2016-2018). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение* 2019; 8(1): 74-83. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-11010. / Mikhailov M.I., Malinnikova E.Iu., Kiuregian K.K., Poliakov A.D. Gepatit E - aktual'nye problemy izucheniia (2016-2018). *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniia, obuchenie* / Hepatitis E - topical issues of study (2016-2018). *Infectious diseases: news, opinions, education* 2019; 8(1): 74-83. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-11010 [in Russian]
12. Полянина А.В., Быстрова Т.Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатит А- и гепатит Е-инфекции на территории умеренного климата. *Медицинский альманах*. 2011; 4 (17): 29-31. / Polianina A.V., Bystrova T.N. Sravnitel'naia epidemiologicheskaiia kharakteristika gepatit A- i gepatit E-infektsii na territorii umerennogo klimata. *Meditinskii al'manakh*. / Comparative epidemiological characteristics of hepatitis A and hepatitis E infections in a temperate climate. *Medical Almanac*. 2011; 4 (17): 29-31 [in Russian]
13. Семененко Т.А., Борисова В.Н., Зубкин М.Л. и др. Оценка интенсивности циркуляции вируса гепатита Е на территории России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013; 1: 15-22. / Semenenko T.A., Borisova V.N., Zubkin M.L. i dr. Otsenka intensivnosti tsirkuliatsii virusa gepatita E na territorii Rossii. *Epidemiologiia i vaktinoprofilaktika*. / Seroprevalence of hepatitis E virus in Russia. *Epidemiology and vaccinal prevention*. 2013; 1: 15-22. [in Russian]
14. Семененко Т.А., Зубкин М.Л., Борисова В.Н. и др. Распространенность маркеров гепатита Е среди больных с соматической и инфекционной патологией. *Инфекционные болезни*, 2014; 12 (1): 27–33. / Semenenko T.A., Zubkin M.L. Borisova V.N. i dr. Rasprostranennost' markerov gepatita E sredi bol'nykh s somaticheskoi i infektsionnoi patologiei / *Infektsionnye bolezni*, / The prevalence of hepatitis E markers among patients with somatic and infectious diseases. *Infectious diseases*. 2014; 12 (1): 27–33. [in Russian]
15. Capai L., Charrel R., Falchi A. Hepatitis E in high-income countries: what do we know? And what are the knowledge gaps? *Viruses*. 2018; 10 (6). pii: E285. DOI: 10.3390/v10060285
16. Syed S.F., Zhao Q., Umer M. et al. Past, present and future of hepatitis E virus infection: Zoonotic perspectives. *Microb Pathog*. 2018; 119: 103–8. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.03.051
17. Dalton H.R., Izopet J. Transmission and epidemiology of hepatitis E virus genotype 3 and 4 Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8 (11): pii: a032144. DOI: 10.1101/cshperspect.a032144
18. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов». Клинические рекомендации энтеральные гепатиты (гепатит А и гепатит Е) у взрослых. 2014. С.99. URL: [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Hep\\_A-E.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Hep_A-E.pdf). / Nekommercheskoe partnerstvo "Natsional'noe nauchnoe obshchestvo infektsionistov" Klinicheskie rekomendatsii enteral'nye gepatity (gepatit a i gepatit E) u vzroslykh. / Nonprofit partnership National Scientific Society of Infectious Disease. Clinical recommendations for enteric hepatitis (hepatitis A and hepatitis E) in adults. 2014. p.99. URL: [http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Hep\\_A-E.pdf](http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Hep_A-E.pdf) [in Russian]

19. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol.* 2016; 82: 9–16. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.06.010
20. Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20: 784-790. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f5195a
21. Haim-Boukobza S, Coilly A, Sebah M, Roche B et al. Hepatitis E infection in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Liver Int.* 2015; 35: 870–875. DOI:10.1111/liv.12610
22. Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Поляков А.Д. и др. Вирусный гепатит Е. Современный взгляд на проблему. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2018; 20 (3): 293-9. / Malinnikova E.Yu., Kiuregian K.K., Poliakov A.D. et al. Virusnyi gepatit E. Sovremennyi vzgliad na problemu. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii.* / Viral hepatitis E. Modern view of the problem. *Medicine of extreme situations.* 2018; 20(3): 293-9. [in Russian]
23. Kamar N, Selves J, Mansuy JM et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008; 358: 811-7. DOI: 10.1056/NEJMoa0706992
24. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008; 8: 1744-8. DOI:10.1111/j.1600-6143.2008.02286.x
25. Gerolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med.* 2008; 358: 859-60. DOI:10.1056/NEJMc0708687
26. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant.* 2013; 13: 1935-6. DOI:10.1111/ajt.12253
27. Meisner S, Polywka S, Memmler M et al. Definition of chronic hepatitis E after liver transplant conforms to convention. *Am J Transplant.* 2015; 15: 3011–2. DOI:10.1111/ajt.13428
28. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12: 77–85. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.234
29. Stevens O, Claeys KG, Poesen K et al. Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome. *JAMA Neurol.* 2017; 74: 26–33. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.3541
30. Stevens O, Claeys KG, Poesen K et al. Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome. *JAMA Neurol.* 2017; 74: 26–33. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.3541
31. Bazerbachi F, Leise MD, Watt KD et al. Systematic review of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis E virus infection: association or causation? *Gastroenterol Rep.* 2017; 5: 178–84. DOI: 10.1093/gastro/gox021
32. Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM et al. Hepatitis E virus lifecycle and identification of 3 forms of the ORF2 capsid protein. *Gastroenterology.* 2018; 154: 211–23, e218. DOI:10.1053/j.gastro.2017.09.020
33. Шилова В.С., Рыбалкина Т.Н., Семененко Т.А. и др. Вирусный гепатит Е у лиц со вторичными иммунодефицитами. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2014; 16 (3): 195-201. / Shilova V.S., Rybalkina T.N., Semenenko T.A. i dr. Virusnyi gepatit E u lits so vtovichnymi immunodefitsitami. *Klinicheskaiia mikrobiologiia i antimikrobnaiia khimioterapiia* / Viral Hepatitis E in patients with secondary immunodeficiency. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.* 2014; 16 (3): 195-201. [in Russian]

34. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1665-72, e1-9. DOI:10.1053/j.gastro.2011.07.051
35. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 26: 1429-35. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03504.x
36. Kamar N, Abravanel F, Selves J et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation*. 2010; 89: 353-60. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c4096c
37. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1481–9. DOI:10.1053/j.gastro.2011.02.050
38. Kamar N, Abravanel F, Selves J et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. *Transplantation*. 2010; 89: 353–60. DOI:10.1097/TP.0b013e3181c4096c
39. Mallet V, Nicand E, Sultanik P et al. Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. *Ann Intern Med*. 2010; 153: 85-89. DOI:10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00257
40. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology*. 2010; 139: 1612-8. DOI:10.1053/j.gastro.2010.08.002
41. Pischke S, Hardkte S, Bode U et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int*. 2013; 33: 722-6. DOI:10.1111/liv.12114
42. Kamar N, Mallet V, Izopet J. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. *N Engl J Med*. 2014; 370 (25): 2447-8. DOI: 10.1056/NEJMc1405191

№	Литература	№	References
1	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. <i>J Hepatol</i> 2018 Jun; 68 (6): 1256-71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005	1	EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. <i>J Hepatol</i> 2018 Jun; 68 (6): 1256-71. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
2	A systematic review on hepatitis E virus globally 2014. URL: <a href="https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/7_summary_HEV_systematic_review.pdf_free">https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/7_summary_HEV_systematic_review.pdf_free</a> (accessed 10.05.2019)	2	A systematic review on hepatitis E virus globally 2014. URL: <a href="https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/7_summary_HEV_systematic_review.pdf_free">https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/7_summary_HEV_systematic_review.pdf_free</a> (accessed 10.05.2019)
3	<i>Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M.</i> Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. <i>Lancet Infect Dis</i> 2008; 8: 698-709. DOI:10.1016/S1473-3099(08)70255-X	3	<i>Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M.</i> Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. <i>Lancet Infect Dis</i> 2008; 8: 698-709. DOI:10.1016/S1473-3099(08)70255-X

4	<i>Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F. et al.</i> Hepatitis E. <i>Lancet</i> 2012; 379: 2477-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61849-7	4	<i>Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F. et al.</i> Hepatitis E. <i>Lancet</i> 2012; 379: 2477-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61849-7
5	<i>Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J.</i> Hepatitis E virus infection. <i>Clin Microbiol Rev</i> 2014; 27: 116-38. DOI: 10.1128/CMR.00057-13	5	<i>Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J.</i> Hepatitis E virus infection. <i>Clin Microbiol Rev</i> 2014; 27: 116-38. DOI: 10.1128/CMR.00057-13
6	<i>Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS. et al.</i> Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. <i>Intervirology</i> 1983; 20: 23-31. DOI: 10.1159/000149370	6	<i>Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS. et al.</i> Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. <i>Intervirology</i> 1983; 20: 23-31. DOI: 10.1159/000149370
7	<i>Reyes GR, Purdy MA, Kim JP. et al.</i> Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. <i>Science</i> 1990; 247: 1335-9. DOI: 10.1126/science.2107574	7	<i>Reyes GR, Purdy MA, Kim JP. et al.</i> Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. <i>Science</i> 1990; 247: 1335-9. DOI: 10.1126/science.2107574
8	<i>Smith DB, Simmonds P et al.</i> International Committee on Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. <i>J Gen Virol</i> 2014; 95: 2223-32. DOI: 10.1099/vir.0.068429-0	8	<i>Smith DB, Simmonds P. et al.</i> International Committee on Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. <i>J Gen Virol</i> 2014; 95: 2223-32. DOI: 10.1099/vir.0.068429-0
9	<i>Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S. et al.</i> ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. <i>J Gen Virol</i> 2017; 98: 2645-6. DOI: 10.1099/jgv.0.000940	9	<i>Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S. et al.</i> ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. <i>J Gen Virol</i> 2017; 98: 2645-6. DOI: 10.1099/jgv.0.000940
10	<i>Lee GH, Tan BH, Teo EC. et al.</i> Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. <i>Gastroenterology</i> 2016; 150: 355–7, e353. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.048	10	<i>Lee GH, Tan BH, Teo EC. et al.</i> Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. <i>Gastroenterology</i> 2016; 150: 355–7, e353. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.10.048
11	<i>Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Поляков А.Д.</i> Гепатит Е	11	<i>Mikhailov M.I., Malinnikova E.Iu., Kiuregian K.K., Poliakov A.D.</i> Gepatit E -

	- актуальные проблемы изучения (2016-2018). Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение 2019; 8(1): 74-83. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-11010		aktual'nye problemy izucheniia (2016-2018). Infektsionnye bolezni: novosti, mneniia, obuchenie / Hepatitis E - topical issues of study (2016-2018). Infectious diseases: news, opinions, education 2019; 8(1): 74-83. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-11010 [in Russian]
12	<i>Полянина А.В., Быстрова Т.Н.</i> Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатит А- и гепатит Е-инфекции на территории умеренного климата. Медицинский альманах. 2011; 4 (17): 29-31.	12	<i>Polianina A.V., Bystrova T.N.</i> Sravnitel'naia epidemiologicheskaia kharakteristika gepatit A- i gepatit E-infektsii na territorii umerennogo klimata. Meditsinskii al'manakh. / Comparative epidemiological characteristics of hepatitis A and hepatitis E infections in a temperate climate. Medical Almanac. 2011; 4 (17): 29-31 [in Russian]
13	<i>Семенов Т.А., Борисова В.Н., Зубкин М.Л. и др.</i> Оценка интенсивности циркуляции вируса гепатита Е на территории России. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 1: 15-22.	13	<i>Semenenko T.A., Borisova V.N., Zubkin M.L. i dr.</i> Otsenka intensivnosti tsirkuliatsii virusa gepatita E na territorii Rossii. Epidemiologiia i vaktsinoprofilaktika. / Seroprevalence of hepatitis E virus in Russia. Epidemiology and vaccinal prevention. 2013; 1: 15-22. [in Russian]
14	<i>Семенов Т.А., Зубкин М.Л., Борисова В.Н. и др.</i> Распространенность маркеров гепатита Е среди больных с соматической и инфекционной патологией. Инфекционные болезни, 2014; 12 (1): 27–33.	14	<i>Semenenko T.A., Zubkin M.L. Borisova V.N. i dr.</i> Rasprostranennost' markerov gepatita E sredi bol'nykh s somaticheskoi i infektsionnoi patologiei / Infektsionnye bolezni, / The prevalence of hepatitis E markers among patients with somatic and infectious diseases. Infectious diseases. 2014; 12 (1): 27–33. [in Russian]
15	<i>Capai L., Charrel R., Falchi A.</i> Hepatitis E in high-income countries: what do we know? And what are the knowledge gaps? Viruses. 2018; 10 (6). pii: E285. DOI: 10.3390/v10060285	15	<i>Capai L., Charrel R., Falchi A.</i> Hepatitis E in high-income countries: what do we know? And what are the knowledge gaps? Viruses. 2018; 10 (6). pii: E285. DOI: 10.3390/v10060285
16	<i>Syed S.F., Zhao Q., Umer M. et al.</i> Past, present and future of hepatitis E virus infection: Zoonotic perspectives. Microb Pathog. 2018; 119: 103–8. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.03.051	16	<i>Syed S.F., Zhao Q., Umer M. et al.</i> Past, present and future of hepatitis E virus infection: Zoonotic perspectives. Microb Pathog. 2018; 119: 103–8. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.03.051

17	<i>Dalton H.R., Izopet J.</i> Transmission and epidemiology of hepatitis E virus genotype 3 and 4 Infections. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018; 8 (11): pii: a032144. DOI: 10.1101/cshperspect.a032144	17	<i>Dalton H.R., Izopet J.</i> Transmission and epidemiology of hepatitis E virus genotype 3 and 4 Infections. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018; 8 (11): pii: a032144. DOI: 10.1101/cshperspect.a032144
18	Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов». Клинические рекомендации энтеральные гепатиты (гепатит А и гепатит Е) у взрослых. 2014. С.99. URL: <a href="http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Hep_A-E.pdf">http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Hep_A-E.pdf</a>	18	Nekommercheskoe partnerstvo "Natsional'noe nauchnoe obshchestvo infeksionistov" Klinicheskie rekomendatsii enteral'nye gepatity (gepatit a i gepatit E) u vzroslykh. / Nonprofit partnership National Scientific Society of Infectious Disease. Clinical recommendations for enteric hepatitis (hepatitis A and hepatitis E) in adults. 2014. p.99. URL: <a href="http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Hep_A-E.pdf">http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Hep_A-E.pdf</a> [in Russian]
19	<i>Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA et al.</i> Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. J Clin Virol. 2016; 82: 9–16. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.06.010	19	<i>Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA et al.</i> Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. J Clin Virol. 2016; 82: 9–16. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.06.010
20	<i>Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P et al.</i> Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008; 20: 784-790. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f5195a	20	<i>Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P et al.</i> Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008; 20: 784-790. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f5195a
21	<i>Haim-Boukobza S, Coilly A, Sebagh M, Roche B et al.</i> Hepatitis E infection in patients with severe acute alcoholic hepatitis. Liver Int. 2015; 35: 870–875. DOI:10.1111/liv.12610	21	<i>Haim-Boukobza S, Coilly A, Sebagh M, Roche B et al.</i> Hepatitis E infection in patients with severe acute alcoholic hepatitis. Liver Int. 2015; 35: 870–875. DOI:10.1111/liv.12610
22	<i>Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Поляков А.Д. и др.</i> Вирусный гепатит Е. Современный взгляд на проблему.	22	<i>Malinnikova E.Iu., Kiuregian K.K., Poliakov A.D. et al.</i> Virusnyi gepatit E. Sovremennyi vzgliad na problemu. Meditsina ekstremal'nykh situatsii. / Viral



	Медицина экстремальных ситуаций. 2018; 20 (3): 293-9.		hepatitis E. Modern view of the problem. Medicine of extreme situations. 2018; 20(3): 293-9. [in Russian]
23	<i>Kamar N, Selves J, Mansuy JM et al.</i> Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 2008; 358: 811-7. DOI: 10.1056/NEJMoa0706992	23	<i>Kamar N, Selves J, Mansuy JM et al.</i> Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med. 2008; 358: 811-7. DOI: 10.1056/NEJMoa0706992
24	<i>Kamar N, Mansuy JM, Cointault O et al.</i> Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney- pancreas-transplant recipients. Am J Transplant. 2008; 8: 1744-8. DOI:10.1111/j.1600-6143.2008.02286.x	24	<i>Kamar N, Mansuy JM, Cointault O et al.</i> Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney- pancreas-transplant recipients. Am J Transplant. 2008; 8: 1744-8. DOI:10.1111/j.1600-6143.2008.02286.x
25	<i>Gerolami R, Moal V, Colson P.</i> Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. N Engl J Med. 2008; 358: 859-60. DOI:10.1056/NEJMc0708687	25	<i>Gerolami R, Moal V, Colson P.</i> Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. N Engl J Med. 2008; 358: 859-60. DOI:10.1056/NEJMc0708687
26	<i>Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J.</i> How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? Am J Transplant. 2013; 13: 1935-6. DOI:10.1111/ajt.12253	26	<i>Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J.</i> How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? Am J Transplant. 2013; 13: 1935-6. DOI:10.1111/ajt.12253
27	<i>Meisner S, Polywka S, Memmler M et al.</i> Definition of chronic hepatitis E after liver transplant conforms to convention. Am J Transplant. 2015; 15: 3011-2. DOI:10.1111/ajt.13428	27	<i>Meisner S, Polywka S, Memmler M et al.</i> Definition of chronic hepatitis E after liver transplant conforms to convention. Am J Transplant. 2015; 15: 3011-2. DOI:10.1111/ajt.13428
28	<i>Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ et al.</i> Hepatitis E virus and neurological injury. Nat Rev Neurol. 2016; 12: 77-85. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.234	28	<i>Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ et al.</i> Hepatitis E virus and neurological injury. Nat Rev Neurol. 2016; 12: 77-85. DOI: 10.1038/nrneurol.2015.234
29	<i>Stevens O, Claeys KG, Poesen K et al.</i> Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome. JAMA Neurol. 2017; 74: 26-33. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.3541	29	<i>Stevens O, Claeys KG, Poesen K et al.</i> Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome. JAMA Neurol. 2017; 74: 26-33. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.3541

30	<i>Stevens O, Claeys KG, Poesen K et al.</i> Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome. <i>JAMA Neurol.</i> 2017; 74: 26–33. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.3541	30	<i>Stevens O, Claeys KG, Poesen K et al.</i> Diagnostic challenges and clinical characteristics of hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome. <i>JAMA Neurol.</i> 2017; 74: 26–33. DOI:10.1001/jamaneurol.2016.3541
31	<i>Bazerbachi F, Leise MD, Watt KD et al.</i> Systematic review of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis E virus infection: association or causation? <i>Gastroenterol Rep.</i> 2017; 5: 178–84. DOI: 10.1093/gastro/gox021	31	<i>Bazerbachi F, Leise MD, Watt KD et al.</i> Systematic review of mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis E virus infection: association or causation? <i>Gastroenterol Rep.</i> 2017; 5: 178–84. DOI: 10.1093/gastro/gox021
32	<i>Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM et al.</i> Hepatitis E virus lifecycle and identification of 3 forms of the ORF2 capsid protein. <i>Gastroenterology.</i> 2018; 154: 211–23, e218. DOI:10.1053/j.gastro.2017.09.020	32	<i>Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM et al.</i> Hepatitis E virus lifecycle and identification of 3 forms of the ORF2 capsid protein. <i>Gastroenterology.</i> 2018; 154: 211–23, e218. DOI:10.1053/j.gastro.2017.09.020
33	<i>Шилова В.С., Рыбалкина Т.Н., Семененко Т.А. и др.</i> Вирусный гепатит Е у лиц со вторичными иммунодефицитами. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2014; 16 (3): 195-201.	33	<i>Shilova V.S., Rybalkina T.N., Semenenko T.A. i dr.</i> Virusnyi gepatit E u lits so vtorichnymi immunodefitsitami. <i>Klinicheskaiia mikrobiologiia i antimikrobnaia khimioterapiia / Viral Hepatitis E in patients with secondary immunodeficiency. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy.</i> 2014; 16 (3): 195-201. [in Russian]
34	<i>Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ et al.</i> Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. <i>Gastroenterology.</i> 2011; 141: 1665-72, e1-9. DOI:10.1053/j.gastro.2011.07.051	34	<i>Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ et al.</i> Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. <i>Gastroenterology.</i> 2011; 141: 1665-72, e1-9. DOI:10.1053/j.gastro.2011.07.051
35	<i>Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W et al.</i> The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2007; 26: 1429-35. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03504.x	35	<i>Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W et al.</i> The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2007; 26: 1429-35. DOI:10.1111/j.1365-2036.2007.03504.x

36	<i>Kamar N, Abravanel F, Selves J et al.</i> Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. <i>Transplantation.</i> 2010; 89: 353-60. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c4096c	36	<i>Kamar N, Abravanel F, Selves J et al.</i> Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. <i>Transplantation.</i> 2010; 89: 353-60. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181c4096c
37	<i>Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB et al.</i> Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. <i>Gastroenterology.</i> 2011; 140: 1481-9. DOI:10.1053/j.gastro.2011.02.050	37	<i>Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB et al.</i> Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. <i>Gastroenterology.</i> 2011; 140: 1481-9. DOI:10.1053/j.gastro.2011.02.050
38	<i>Kamar N, Abravanel F, Selves J et al.</i> Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. <i>Transplantation.</i> 2010; 89: 353-60. DOI:10.1097/TP.0b013e3181c4096c	38	<i>Kamar N, Abravanel F, Selves J et al.</i> Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-E virus infection after organ transplantation. <i>Transplantation.</i> 2010; 89: 353-60. DOI:10.1097/TP.0b013e3181c4096c
39	<i>Mallet V, Nicand E, Sultanik P et al.</i> Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. <i>Ann Intern Med.</i> 2010; 153: 85-89. DOI:10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00257	39	<i>Mallet V, Nicand E, Sultanik P et al.</i> Brief communication: case reports of ribavirin treatment for chronic hepatitis E. <i>Ann Intern Med.</i> 2010; 153: 85-89. DOI:10.7326/0003-4819-153-2-201007200-00257
40	<i>Kamar N, Rostaing L, Abravanel F et al.</i> Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. <i>Gastroenterology.</i> 2010; 139: 1612-8. DOI:10.1053/j.gastro.2010.08.002	40	<i>Kamar N, Rostaing L, Abravanel F et al.</i> Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. <i>Gastroenterology.</i> 2010; 139: 1612-8. DOI:10.1053/j.gastro.2010.08.002
41	<i>Pischke S, Hardkte S, Bode U et al.</i> Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a singlecentre experience. <i>Liver Int.</i> 2013; 33: 722-6. DOI:10.1111/liv.12114	41	<i>Pischke S, Hardkte S, Bode U et al.</i> Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a singlecentre experience. <i>Liver Int.</i> 2013; 33: 722-6. DOI:10.1111/liv.12114
42	<i>Kamar N, Mallet V, Izopet J.</i> Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. <i>N</i>	42	<i>Kamar N, Mallet V, Izopet J.</i> Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. <i>N Engl J</i>

Engl J Med. 2014; 370 (25): 2447-8. DOI: 10.1056/NEJMc1405191	Med. 2014; 370 (25): 2447-8. DOI: 10.1056/NEJMc1405191
--	---

### Информация об авторах / Information about the authors

Бакирова Вероника Эдуардовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». <i>ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-4360-2613">https://orcid.org/0000-0002-4360-2613</a></i>	Veronika E. Bakirova, PhD., Senior Researcher in Hepatology Department, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. <i>ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-4360-2613">https://orcid.org/0000-0002-4360-2613</a></i>
Богомолов Павел Олегович, канд. мед. наук, руководитель отделения гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» <i>ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-2346-1216">https://orcid.org/0000-0003-2346-1216</a></i>	Pavel O. Bogomolov, PhD, the Head of Hepatology Department, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. <i>ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0003-2346-1216">https://orcid.org/0000-0003-2346-1216</a></i>
Буеверов Алексей Олегович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». <i>ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-5041-3466">https://orcid.org/0000-0002-5041-3466</a></i>	Alexey O. Bueverov, DMSc, Leading Researcher in Hepatology Department, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. <i>ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-5041-3466">https://orcid.org/0000-0002-5041-3466</a></i>
Люсина Екатерина Олеговна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» <i>ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0001-7640-638X">https://orcid.org/0000-0001-7640-638X</a></i>	Ekaterina O. Liusina, PhD, Senior Researcher in Hepatology Department, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. <i>ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0001-7640-638X">https://orcid.org/0000-0001-7640-638X</a></i>
Воронкова Наталья Васильевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» <i>ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-8173-3542">https://orcid.org/0000-0002-8173-3542</a></i>	Natalia V. Voronkova, PhD, Senior Researcher in Hepatology Department, Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute <i>ORCID: <a href="https://orcid.org/0000-0002-8173-3542">https://orcid.org/0000-0002-8173-3542</a></i>