Раздел: КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

А.В. Целиковский, С.П. Кокорева, Е.А. Середа

Вирусный гепатит Е в Воронежской области: результаты 11-летнего изучения новой инфекции региона

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Резюме. Вирусный гепатит Е (ВГЕ) – значимая проблема мирового и отечественного здравоохранения, является одной из причин заболеваемости и смертности от болезней печени. Цель. Выявить возможные региональные особенности клиники острого вирусного гепатита Е по данным историй болезни пациентов с гепатитом Е за последние 11 лет. Проанализировать особенности эпидемиологии ВГЕ, установить возможные пути и механизмы заражения этой новой для Воронежской области инфекции. Результаты. Подавляющее большинство пациентов (93,9%) не покидали место постоянного проживания минимум в течение полугода до начала заболевания и заразились ВГЕ на территории региона. Доля желтушных форм среди пациентов с ОВГЕ составила 71,4%. Гепатит Е в основном имел среднюю (71,4%) и легкую степень тяжести (20,4%), но встречалось и тяжелое течение (8,2%). У всех пациентов после появления желтухи улучшения самочувствия не наблюдалось. Лабораторные данные были неотличимы от таковых при других острых вирусных гепатитах.

Как показало проведенное нами исследование, вирусный гепатит Е для Воронежской области является типичным природно-очаговым заболеванием. Выявленные нами особенности сезонности гепатита Е в Воронежской области труднообъяснимы на сегодняшний день. По нашему мнению, причина кроется в недостаточном знании практическими врачами этой новой зоонозной инфекции нашего региона и, как следствие, в неполном сборе эпидемиологического анамнеза у пациентов с вирусным гепатитом Е. Поскольку клинико-биохимические данные при гепатите Е практически неотличимы от таковых при других острых вирусных гепатитах, а сбор врачами эпидемиологического анамнеза по этой новой инфекции региона до сих пор остается неудовлетворительным, единственным надежным методом диагностики ВГЕ в регионе на данный момент остается лабораторная серодиагностика.

Ключевые слова: вирусный гепатит Е, Воронежская область, эпидемиология, клинические проявления

Актуальность. Современная «вирусная» гепатология как наука появилась лишь 60 лет назад. Эпоха «молекулярной» гепатологии началась с обнаружения первого вируса гепатита человека Блюмбергом в 1964 году в Австралии. Первым открытым вирусом гепатита стал гепатит В. Хотя формально вирусный гепатит А был открыт Боткиным еще в конце 19 века, сам вирус был открыт много позже – даже позже открытия гепатита В – только в 1973 году. В 1977 году у больных с гепатитом В был открыт вирус гепатита D (дельта).

Однако вслед за этим пришло понимание, что вирусных гепатитов больше, чем три. Не только гепатит А, гепатит В и, не являющийся самостоятельным, гепатит дельта.

Десятилетие изучения гепатита ни А ни В также не поставило точку в буквенном ряду вирусных гепатитов. Стало ясно, что группа гепатитов ни А ни В неоднородна – и в 1983 году открыли гепатит Е, а в 1989 году - гепатит С.

Описанный ранее в Индии в 1970-1980 гг. во время огромных вспышек (по 30-80 тысяч человек) энтеральный гепатит Е протекал крайне тяжело у беременных

женщин и этим отличался от гепатита А. Однако сам вирус был открыт только в 1983 году отечественным ученым М.С. Балаяном в опыте самозаражения [1, 2]. Во время войны в Афганистане было замечено, что душманы прибегали к искусственному заражению воды колодцев и открытых водоемов неизвестной желтухой (позже оказавшейся гепатитом Е), заставляя больных этой разновидностью желтухи людей испражняться в воду. Многие советские солдаты заболели тогда этой новой желтухой. Иммунитет после перенесенного этими солдатами в детстве гепатита А не защищал их от этой новой неизвестной желтухи. Это натолкнуло молодого врача М.С. Балаяна на мысль о существовании новой нозоформы вирусного гепатита, и он принял отчаянное решение - произвести опыт самозаражения. Для этого он выпил фильтрат фекалий от 7 солдат, больных этой новой, как он считал, болезнью, взятых у них в разгар желтухи, размешав фильтрат фекаий в стакане кефира. После 37-дневного инкубационного периода молодой врач почувствовал себя плохо, а еще через 6 дней и сам пожелтел. Позже в 1983 году в институте полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР в Москве после тщательного изучения нового вируса, который Балаян обнаружил в своем кале, было официально объявлено об открытии нового вируса гепатита Е - последнего из 5 основных вирусов гепатитов человека.

Однако потребовалось еще почти 12 лет, чтобы на смену революционному открытию советского ученого пришло не менее революционное открытие, сделанное почти случайно в Непале, где гепатит Е был впервые найден у домашних свиней и позже было доказано, что именно свиньи являются основным резервуаром этой инфекции [3, 4, 5].

Гепатит Е долгие годы считался строго антропонозным заболеванием практически исключительно стран с жарким климатом (тропические и субтропические регионы Азии, Африки и Латинской Америки, бывшие республики Средней Азии).

Однако случайное открытие вируса гепатита Е у свиней в Непале в 1995 году перевернуло наше представление об этой инфекции и привело к целой цепи удивительных открытий, показавших, во-первых, крайне широкое распространение гепатита Е среди многих видов животных, птиц и даже рыб (лососей), и, во-вторых, его повсеместное распространение, включая страны с умеренным и холодным климатом [4, 5, 6].

М.С. Балаяном были открыты 1 и 2 генотипы гепатита Е, вызывающие заболевание только у человека. В настоящее время известно уже 8 генотипов [4, 7]. Наиболее распространены из них 3-ий и 4-ый генотипы вируса гепатита Е, которые являются «зоонозными» генотипами вируса гепатита Е, которыми болеют в основном свиньи, кабаны и олени. Заражение человека 3 и 4 генотипами ВГЕ происходит либо при прямом контакте с зараженным животным, либо (гораздо чаще) при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса свиньи, кабана или оленя - например, недожаренных шашлыков, стейков слабой прожарки, а иногда и просто сыровяленой или даже сырокопченой колбасы. 4-ый генотип распространен в основном в Азии и Европе; а 3-ий генотип - по всему миру. Свиньи болеют гепатитом

Е во всем мире, причем к возрасту 1 года гепатитом Е переболевает практически все свиное стадо (механизм передачи у свиней такой же как у человека: фекально-оральный), а по заразности для свиней их гепатит не уступает заразности кори для человека [7, 8].

Чтобы понять широту географической распространенности 3 и 4 генотипов ВГЕ и представить себе потенциальную легкость заражения этой инфекцией человека, достаточно упомянуть крупное исследование 2013 года, показавшее, что в замороженных образцах свиной печени, купленной в супермаркетах по всему миру (в частности в Европе, США и Японии), очень часто (в 11-13% образцов) методом ПЦР обнаруживается РНК гепатита Е 3-его или 4-ого генотипов [7]. Человек заражается, употребляя в пищу не до конца прожаренную свиную печень или, реже, свиное мясо, в котором частота обнаружения вируса ниже, но тем не менее весьма высока. В настоящее время общепризнанно, что употребление в пищу сырой или недостаточно термически обработанной свиной печени, свинины и приготовленных из нее продуктов, например, сыровяленых колбас, является главными источниками заражения человека гепатитом Е [4, 5, 7, 8].

Таким образом, в наши дни гепатит Е перестал считаться болезнью только человека, а поскольку в России, Европе и остальных странах умеренного климата распространены исключительно 3 и 4 генотипы ВГЕ, то в странах умеренного климата гепатит Е теперь считается строго зоонозной инфекцией [4, 6, 7]. Более того, как показало масштабное исследование 2017 года, в настоящее время во многих европейских странах умеренного климата гепатит Е является наиболее распространенной причиной острого вирусного гепатита. Например, в 2015-2016 годах во Франции, Германии, Великобритании и других странах Европы было зарегистрировано больше случаев острого гепатита Е, чем острого гепатита А или В [4].

В нашей стране также проводился ряд исследований по распространенности гепатита Е (3-го и 4-го генотипов), показавших его повсеместную присутствие [1, 2, 3, 6]. Однако научная информация по распространенности гепатита Е в Воронежской области отсутствовала вплоть до 2013 года, когда нами впервые были описаны первые больные ВГЕ в регионе и убедительно показано, что гепатит Е устойчиво регистрируется в Воронежской области, занимая в структуре острых вирусных гепатитов в разные годы от 3,2% до 13% (в среднем 5,8% от общего числа ОВГ) [9].

По данным ВОЗ, ежегодно в мире вирусным гепатитом Е заражаются 3 млн. человек, умирают 50 тыс. человек, плюс к этому регистрируется 3 тыс. мертворождений, связанных с гепатитом Е [4].

Таким образом, можно сделать вывод, что вирусный гепатит Е представляет собой значимую проблему мирового и отечественного здравоохранения, являясь одной из причин заболеваемости и смертности от болезней печени. При этом для Воронежской области эта инфекция все еще остается новой и малоизученной.

Цель исследования – Выявить возможные региональные особенности клиники острого вирусного гепатита Е по данным историй болезни пациентов с гепатитом Е за последние 11 лет. Проанализировать особенности эпидемиологии ВГЕ, установить возможные пути и механизмы заражения этой новой для Воронежской области инфекции.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 49 пациентов с острым вирусным гепатитом Е с октября 2013 по октябрь 2023 года, т.е. за весь период регистрации ОВГЕ в Воронежской области. Женщин было 22 человека (44,9%), мужчин – 27 (55,1%). Средний возраст пациентов составил 44,6±7,6 года с колебаниями от 18 до 73 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая инфекционная больница». Критериями включения больных в исследование служили: наличие подтвержденного серологически диагноза ОВГЕ (наличие в крови анти-HEV-IgM методом ИФА) и/или нарастание анти-HEV-IgG в 4 и более раз за время пребывания больного в стационаре. Критериями исключения больных служили: выявление в крови методом ИФА иммуноглобулинов класса М (IgM) к гепатитам А, В, С, D, TTV, а также наличие положительных острофазовых маркеров (IgM) к вирусам инфекционного мононуклеоза, цитомегаловирусу, иерсиниозу, псевдотуберкулезу и лептоспирозу; в также положительные результаты исследования крови методом ПЦР на РНК (ДНК) этих возбудителей. Таким образом, случаи микст инфекции гепатита Е в данное исследование не включались.

Для статистического анализа количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента с уровнем значимости α, равным 0,05, обеспечивающим вероятность ошибки $p<0,05$, допустимой для проведения медицинских научных исследований. Средние значения были представлены вместе со стандартным отклонением. Для исследования статистической значимости различий результатов использовали стандартные статистические программы.

Полученные результаты и их обсуждение. Средний срок от момента начала болезни до госпитализации в инфекционный стационар составил 8,6±5,4 дней. Поскольку клиническая картина острого гепатита Е в целом не отличается от клиники других острых вирусных гепатитов, при поступлении в стационар правильный диагноз гепатита Е был корректно поставлен только 4,1% пациентов, поскольку доктора в первую очередь думали о более частых в нашем регионе вирусных гепатитах А, В или С. Постановка диагноза гепатита Е сразу в приемном отделении стала возможной только потому, что еще на догоспитальном этапе у этих двух пациентов были выявлены антитела к гепатиту Е (anti-HEV-IgM пол.). Большинству больных (75,5%) в приемном отделении был поставлен диагноз острого вирусного гепатита без уточнения его этиологии; у 14,3% поступивших в стационар заболевание было расценено как острый вирусный гепатит А; 2,0% был поставлен диагноз инфекционного мононуклеоза, еще у 2,0% пациентов в приемном отделении диагноз был сформулирован как острая кишечная инфекция с явлениями гастроэнтерита; и

2,0% пациентов был поставлен диагноз острого бронхита. Причем ошибочный диагноз при желтушных формах гепатита Е ставили почти столь же часто, как и при безжелтушных формах ОВГЕ.

Нами обнаружены интересные закономерности в сезонности острого вирусного гепатита Е в Воронежской области. В нашем регионе большинство случаев заболевания гепатитом Е регистрировалось зимой и летом (по 17 случаев, соответственно), в то время как число заболеваний ВГЕ весной и осенью было вдвое меньше (по 7 и 8 случаев, соответственно). Пока этот факт трудно исчерпывающе объяснить. Возможно, по аналогии с другим энтеральным гепатитом (с гепатитом А) подъем заболеваемости в летние месяцы связан с более частым купанием в открытых водоемах и в целом с более частым пребыванием людей на природе, что может говорить о водном пути передачи инфекции из загрязненных фекалиями водоемов. Объяснение зимнего подъема заболеваемости, возможно, кроется в специфике местного гепатита Е как зоонозной инфекции, где свинья стоит на первом месте среди всех животных как основной потенциальный источник инфекции для человека. В холодное время года (зимой) в России традиционно люди чаще употребляют в пищу термически не обработанное свиное сало, которое является не только хорошим источником энергии, но, вместе с тем, как уж давно задокументировано в литературе, является основным источником заражения человека гепатитом Е. Знание этих особенностей эпидемического процесса при ВГЕ практическим врачом требует с его стороны более тщательного сбора анамнеза у пациентов с вирусными гепатитами, особенно с ВГЕ. А это, как мы выяснили в ходе анализа историй болезни пациентов с ОВГЕ, делается далеко не всегда – лишь в 2ух историях болезни врач спрашивал об этом пациентов и задокументировал факт употребления в пищу сырого свиного мяса (тартар, карпаччо, строганина и т.д.) или фарша (иногда люди пробуют сырой фарш на вкус для определения его солености).

Не менее интересными и интригующими, чем данные по сезонности ВГЕ в Воронежской области, стали результаты данных эпидемиологического анамнеза, касающиеся выезда пациентов в эндемичные по гепатиту Е регионы мира. Так, из 49 воронежских пациентов с ОВГЕ только 3 больных (6,1%) выезжали в эндемичные по ВГЕ страны (соответственно, в Индию, Таджикистан и Таиланд) в течение максимального инкубационного периода ВГЕ, равного 60 дням. Т.е. только у этих 6,1% больных мы можем предполагать, что их заражение произошло за пределами Воронежской области. У подавляющего же числа больных (46 человек, 93,9%) заражение произошло на территории нашего региона из так называемых аутохтонных очагов местной, циркулирующей на территории региона инфекции. Это убедительно свидетельствует в пользу того, что на территории Воронежской области имеется природный очаг вирусного гепатита Е, который поддерживают, исходя из литературных данных, зараженные гепатитом Е свиньи, дикие кабаны и, в меньшей

мере, кролики и, редко, ряд других животных. Из 46 пациентов, заразившихся, вероятно, на территории Воронежской области, у большинства пациентов (37 больных, 75,6%) предполагаемый источник инфекции установить не удалось; у 8 больных (16,3%) установлен факт систематического употребления для питья некипяченой воды и еще у 1 пациента (2,0%) выявлена привычка регулярно пробовать сырой свиной фарш на вкус для определения степени его солености. Такое расхождение с литературными данными в плане редкости упоминания в историях болезни факта употребления больными ВГЕ термически недостаточно обработанных продуктов из свинины, свидетельствует, по нашему мнению, только о недостаточно качественном сборе врачами практического звена эпидемиологического анамнеза или об их незнании эпидемиологии гепатита Е как новой для региона инфекции.

Клиническая картина острого гепатита Е в целом была неотличима от картины любого другого вирусного гепатита.

Желтушная форма болезни регистрировалась у 35 из 49 больных (71,4%), у 14 (28,6%) гепатит протекал в безжелтушной форме. Преджелтушный период при остром ВГЕ длился от 2 до 8 дней, желтушный - от 9 до 42 дней (в среднем 4,8±1,7 дней и 16,5±6,8 дней, соответственно). Койко-день в среднем составил 14,5±6,3 дней.

Чаще всего острый гепатит Е протекал в среднетяжелой форме (у 71,4% больных) или имел легкое течение (у 20,4%). Лишь у 8,2% было отмечено тяжелой течение болезни. По нашим данным, тяжелое течение чаще регистрировалось у пожилых больных (2 больных), у пациентов, злоупотреблявших алкоголем (2 больных), у пациентов с наличием декомпенсированного цирроза печени невирусной этиологии (у 3 больных).

У подавляющего числа больных (95,9%) заболевание начиналось остро. У 89,8% пациентов наблюдалась гепато- и у 16,3% спленомегалия, у 87,8% отмечалась выраженная слабость, в 51,0% случаев регистрировалось снижение аппетита, у 20,4% больных отмечалась субфебрильная лихорадка, 20,4% больных жаловались на тошноту и/или рвоту и 8,2% пациентов беспокоил несильный кожный зуд (расчесов не было выявлено ни у одного больного). Лихорадка не сопровождалась катаральными явлениями, была непродолжительной и исчезала к моменту появления желтухи.

После появления желтухи улучшения самочувствия у больных не наблюдалось и большинство вышеперечисленных симптомов сохранялись еще в течение нескольких дней. У 3 из 8 больных (37,5%) в желтушном периоде тошнота сохранялась и продолжалась в среднем 1,7±0,6 дней, у 25 из 31 пациентов (80,6%) после появления желтухи сохранялась выраженная слабость, которая продолжалась в среднем 7,4±4,3 дней, у 9 из 21 пациентов (42,9%) в желтушном периоде сохранялось снижение аппетита, длившееся в среднем 2,7±0,7 дней.

Длительность отдельных симптомов в различные периоды болезни приведена в таблице 1.

Таблица 1 – Длительность отдельных симптомов в преджелтушном и желтушном периодах ВГЕ

Симптомы	Периоды заболевания (дни)		
	Преджелтушный	Желтушный	Все периоды болезни
Выраженная слабость	3,2±1,3	7,4±4,3	9,2±4,6
Снижение аппетита	3,2±1,2	2,7±0,7	4,4±1,8
Тошнота	3,6±1,1	1,7±0,6	4,3±1,8

Лабораторные данные были типичными для острого вирусного гепатита. Уровень общего билирубина крови у больных с желтушными формами болезни достигал 35-570 мкмоль/л. Активность АлАТ у 98,0% больных была повышена до 6-24 норм; активность ГГТП у 65,3% превышала норму в 2-15 раз и активность ЩФ у 73,5% больных была повышена до 2-7 норм. У 53,1% больных были отмечены высокие показатели тимоловой пробы. В общем анализе крови показатели также были типичными для ОВГ: у 65,3% больных отмечался относительный лимфоцитоз, у 20,4% больных – лейкопения, у остальных больных эти показатели не отклонялись от нормальных значений. СОЭ было нормальной у 48 пациентов из 49 (98%).

Все больные были выписаны домой в состоянии клинической компенсации под наблюдение инфекциониста по месту жительства.

Выводы. Вирусный гепатит Е для Воронежской области является типичным природно-очаговым заболеванием. Особенности сезонности гепатита Е в Воронежской области труднообъяснимы на сегодняшний день.

По нашему мнению, причина кроется в недостаточном знании практическими врачами этой новой зоонозной инфекции нашего региона и, как следствие, в неполном сборе эпидемиологического анамнеза у пациентов с вирусным гепатитом Е.

Знание особенностей эпидемического процесса при ВГЕ позволит более тщательно и целенаправленно производить сбор эпидемиологического анамнеза у пациентов с вирусными гепатитами и не пропускать эту ставшую почти обыденной инфекцию региона.

Поскольку клиника гепатита Е практически неотличима от клиники других острых вирусных гепатитов, а сбор врачами эпидемиологического анамнеза по этой новой инфекции региона до сих пор остается неудовлетворительным, единственным надежным методом диагностики ВГЕ в регионе до сих пор остается лабораторная серодиагностика.

Литература / References.

1. Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Поляков А.Д., Амон Е.П., Михайлов М.И. Вирусный гепатит Е. Современный взгляд на проблему // Медицина экстремальных ситуаций. - 2018. - Т. 20, № 3. - С. 293-298.

2. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., Поляков А.Д. Гепатит Е, к 40-летию открытия вируса академиком РАМН М.С. Балаяном // Журнал инфектологии. - 2021. - Т. 13, № 3. - С. 153-158.

3. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., Поляков А.Д. Гепатит Е - актуальные проблемы изучения (2016-2018) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т.8, № 1. - С. 74-83.

4. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection // J Hepatology. - 2018. - Vol. 68. - P. 1256-1271.

5. Dalton H.R., Izopet J. Transmission and epidemiology of hepatitis E virus genotype 3 and 4 infections // Cold Spring Harb Perspect Med. - 2018. - Vol. 8 : a032144. doi: 10.1101/cshperspect. a032144

6. Жаворонок С.В., Давыдов В.В., Арабей А.А., Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю. [и др.] Механизмы передачи и пути заражения человека гепатитом Е в неэндемичном регионе // Клиническая инфектология и паразитология. - 2019. - Т.8, № 3. - С. 322-336.

7. Willauer A.N., Sherman K.E. Hepatitis E Virus: Has Anything Changed? // Curr. Opin. Gastroenterol. - 2023. - Vol. 39. - P. 169-174.

8. Iqbal H, Mehmood BF, Sohal A, Roytman M Hepatitis E infection: A review // World J Virol. - 2023. - Vol. 12, N.5. - P. 262-271.

9. Лебединская Е.В. Динамика четырехлетней заболеваемости вирусным гепатитом Е в Воронеже / Е.В. Лебединская, Д.С. Смольянинова, А.В. Целиковский // Молодежный инновационный вестник. - 2017. - Т. 6, № 2. - С. 150-151.

Abstract.

A.V. Tselikovskiy, S.P. Kokoreva, E.A. Sereda

Viral hepatitis E in the voronezh region – results of an 11-year study of a new infection in the region

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Department of Infectious Diseases

Viral hepatitis E (HEV) is a significant problem of world and domestic public health, is one of the main causes of morbidity and mortality from liver diseases. Goal. To identify possible regional features of the clinic of acute viral hepatitis E based on medical records of patients with hepatitis E over the past 11 years. To analyze the features of the epidemiology of HEV, to establish possible routes and mechanisms of infection of this new infection for the Voronezh region. Results. The overwhelming majority of patients (93.9%) did not leave their place of residence for at least six months before the onset of the disease. The proportion of icteric forms among patients with acute hepatitis E who were hospitalized in the Voronezh Regional Infectious Diseases Hospital was 71.4%. Hepatitis E was mostly of moderate and mild severity (71.4% and 20.4%, respectively), but there was also a severe course. No patients felt any improvement after the onset of jaundice. Laboratory findings were typical of acute viral hepatitis. Conclusion. As our research has shown, viral hepatitis E is a typical natural focal disease for the Voronezh region. The seasonality features of hepatitis E in the Voronezh region that we have identified are difficult to explain today. In our opinion, the reason lies in the lack of knowledge among practitioners of this new zoonotic infection of our region and, as a consequence, in the incomplete collection of epidemiological anamnesis in patients with viral hepatitis E. Since the clinical and biochemical data for hepatitis E are practically indistinguishable from those for other acute viral infections hepatitis, and the collection of epidemiological history by doctors regarding this new infection in the region still remains unsatisfactory, the only reliable method for diagnosing HEV in the region at the moment remains laboratory serological diagnosis.

Keywords: viral hepatitis E, Voronezh region, epidemiology, clinical features

Сведения об авторах: Целиковский Александр Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, e-mail: alts2005@mail.ru; Кокорева Светлана Петровна – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, e-mail: kokorevasp@mail.ru; Середа Елена Анатольевна – ординатор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, e-mail: lena_sereda_96@mail.ru