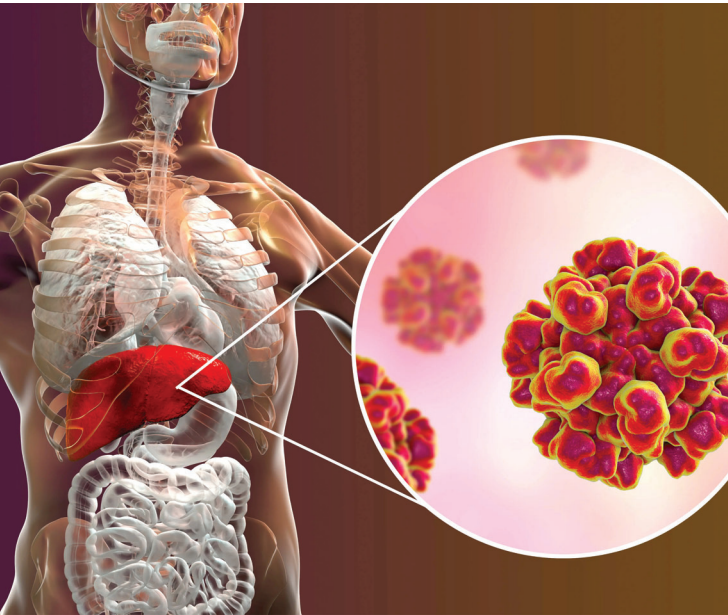


ХЕПАТИТ Е УЯЗВИМИТЕ



ВИРУСНИЯТ ХЕПАТИТ Е е инфекциозно заболяване с клинични прояви и морфологични белези на остър и/или хроничен хепатит. Причинява се от хепатитен Е вирус – RNA вирус, смятан за най-честата причина за ентерален non-A хепатит. Броят на новозаразените в световен мащаб ежегодно се увеличава. Характеристиките на HEV инфекцията не са изяснени напълно. Според проучвания от последните десетилетия има различни източници на инфекцията и механизми на предаване, както и разлики в клиничното протичане в ендемичните (развиващите се) и неендемични региони (развитите страни). Хепатит Е вирусната инфекция е недостатъчно проучена в България. Подлежи на отчет от 2019 г. и броят на съобщенията в последните години расте. Все още не са изяснени въпроси относно епидемиологията, разпространението и клиничните прояви на острата и хроничната HEV инфекция при уязвимите групи.



Въведение

г-р Станислав Коцев,
г-р Мария Пишмишева-Пелева

Инфекциозно отделение,
МБАЛ Пазарджик,
гр. Пазарджик

Хепатит Е е инфекциозно заболяване с клинични прояви и морфологични белези на остър и/или хроничен хепатит^[1,2]. Причинява се от вирус Hepatitis E Virus (HEV), който с вирусите на хепатити А, В, С, D, е признат за хепатотропен^[3,4]. Според някои автори HEV е най-честата причина за ентерален хепатит и това е свързано със значителна заболяемост и леталитет^[5]. По данни на СЗО броят на новозаразените с HEV ежегодно е 20 млн., от които 3.3 млн. (16.5%) са клинично изявени случаи^[2].

Хепатит Е вирусната инфекция е недостатъчно проучена в България, но броят на съобщенията в последните години расте. От 15.01.2019 г. вирусен хепатит Е е включен в Наредба 21 за реда за регистрация, съобщаване и отчет на заразните болести^[6]. Това ще допринесе за обо-

гатавяне на настоящите познания за разпространението на инфекцията в нашата страна, за клиничните прояви и усложнения^[1].

HEV е сферичен вирус, геномът му съдържа единична RNA с положителна полярност^[7]. Известни са няколко генотипа, от които значение за човека имат главно HEV 1-4.

Отделните генотипове имат различно географско разпространение, източници на инфекция и профил на заболяемите и по това HEV е уникален сред останалите вируси^[3]. Той единствен от хепатитните вируси има и животински резервоар^[1].

Механизъм на предаване

До момента са известни фекално-орален, кръвен и вертикален ме-

ханизъм. Все още е дискутабилно предаването от човек на човек^[8,9].

Фекално-орален механизъм

Той е основен механизъм на предаване. Заразяването с HEV 1 и 2 е главно по воден път – при консумация на фекално контаминирана вода. HEV 3 и 4 се предават по алиментарен път – главно при консумация на първично инфектирани храни: недобре термично обработено свинско месо, месни и субпродукти, морски гарове и вероятно продукти от други животни^[10].

Кръвен механизъм

Кръвният механизъм на предаване е установен при HEV 1 и 3, но е възможен при всички генотипове^[11]. Този механизъм на предаване изглежда не е чест^[9]. Трансфузионната HEV инфекция протича безсимптомно или като лека инфекция, но може да хро-

нифицира при имунокомпрометиранни лица^[12]. В България понастоящем липсва скрининг на кръвните продукти за HEV.

Вертикално предаване

При проучване сред деца, родени от майки с HEV инфекция, се установяват anti-HEV IgM и/или HEV-RNA в пълна връв, което потвърждава вертикалната трансмисия^[11].

Механизми с неизяснено значение

Предаването на инфекцията от човек на човек при директен контакт е рядко. При HEV 1, 2 при продължителни епидемии и струпуване на големи групи от хора, напр. бежански лагери, е възможно такова предаване^[1]. Предаването от човек на човек за HEV 3 и 4 е дискутабилно^[13].

Коментира се също трансмисия на HEV от животно на човек при контакт със заразени телесни течности на инфектирани животни^[14]. Смята се, че предаването от животно на човек и от човек на човек са неефективни механизми за развитието на клинично изявена инфекция^[15].

Епидемиологични характеристики на HEV 1-4

HEV 1 и HEV 2 са облигатни човешки патогени. HEV 3 и HEV 4 имат и животински резервоар – главно свине, но се изолират и от елени, зайци и други видове животни^[1].

HEV 1 е ендемичен за развиващите се страни в Азия и Африка, а в Европа и Азия случаите са внесени^[14]. HEV 1 има фекално-орален механизъм на предаване и потенциал да предизвиква водни епидемии^[6]. При бремен-

ни причинява тежко заболяване с висок леталитет.

HEV 2 има фекално-орален механизъм на предаване и притежава епидемичен потенциал, но до момента са описани само две малки епидемии в Мексико и една в Африка. Не са документирани хронични форми и фулминантно протичане при бременни^[1,8].

Източник на инфекцията при HEV 1 и 2 е човекът^[1,16]. HEV 1 и 2 са разпространени в развиващите се страни с многобройно население и/или нисък социален статус.

HEV 3 се среща повсеместно, с най-широко разпространение в Европа и Северна Америка. HEV 3 е зооноза, с резервоар животни – дива и домашни свине (основен резервоар), елени, зайци, сърни, вероятно и други. Механизмът на предаване е фекално орален. Предизвиква спорадични случаи и малки епидемични взривове. Описани са хронични форми основно при имунокомпрометирани лица, наблюдават се и екстрахепатални прояви^[1,5,8].

HEV 4 е зооноза с резервоар свине, сърни и елени. Приема се за ендемичен за Азия, но в последните години се регистрират случаи сред хора и в Европа. Предава се по фекално-орален механизъм, заразяването става чрез храна. Допуска се хронифициране^[1,5].

В европейските държави HEV 3 е преобладаващият генотип.

Острата HEV инфекция най-често е самоограничаващо заболяване. Иктерична форма на остър хепатит развиват 5-30% от заразените. Инфекцията може да протече олиго- или асимптомно, но лицата от рисков групи са уязвими за тежко протичане на заболяването, развитие на сериозни усложнения и хронична HEV инфекция. Хроничната HEV инфекция (ХХЕ) се характеризизи-

ра с наличие на HEV-RNA в серума и/или фекалиите на болния за период ≥ 6 месеца след остра инфекция и с повишени стойности на цитолитичните ензими^[17].

Рискови групи

Рискови групи за заразяване с хепатитен вирус E^[18,19]:

- Населението на ендемичните региони и временно пребиваващите там.
- Лица, заети в грижи за животните – ветеринарни лекари, животновъди, работници в кланици и др. (професионална експозиция).
- Лица, които консумират свинско месо и субпродукти – сурови или недобре термично обработени.

Рискови групи за тежко протичане на заболяването:

- Бременни жени в ендемичните региони, в които циркулира HEV 1^[20,21].
- Лица с предшествващи чернодробни заболявания и в ендемичните, и в неендемичните региони^[21] лица, които злоупотребяват с алкохол^[21].
- Имунокомпрометирани лица (с органна трансплантация, медикаментозна имunosупресия, малигнен хемопатии и др.) са рискови и за развитие на хронична инфекция^[1].

Протичане на хепатит Е в рисков групи

Населението в ендемичните региони е рисково за заразяване с HEV1. От хепатит Е боледуват млади хора, но не деца, бременните жени боледуват тежко. Заболяването се

характеризира с висока целогодишна заболяемост, с често възникване на епидемии. Природни катаклизми (като наводненията) създават условия за възникване на епидемии с ангажиране на голям брой лица. Характерно е, че почти няма вторични случаи. Счита се, че заразяването е основно при консумация на контаминирана вода, а не при предаване от човек на човек^[14,22-24].

Рискови професии и занимания

Лица, заети в грижи за животни (ветеринарни лекари, работници в кланици, животновъди и др.) се заразяват по-често с HEV. Има съобщения за по-високо серопревалациране сред ветеринарни лекари в САЩ в сравнение с кръводарители или обща популация (26 към 18%). При проучване в Германия сред населението в области с висока плътност на популацията на домашни и диви свине се установява, че пряко заетите с грижи за животните лица са с по-високо серопревалациране, което най-добре се проявява при хора под 40 години^[18,25-27].

Бременните жени се заразяват по-често и боледуват по-тежко от хепатит Е. Протичането на хепатита при тях се отличава от останалите единствено по тежестта. Освен чернодробна недостатъчност (ЧН) и бързо развитие на мозъчен оток се наблюдава и дисеминирана вътресъдова коагулопатия^[24,28]. Най-много съобщения за тежко протичане на хепатит Е при бременни има от Азия (HEV1a). Ситуацията със субклиничните форми на HEV инфекцията при бременните жени е неясна^[28]. Не е изяснена патогенезата на хепатита при бременни жени, заразени с HEV 1. Значение за тежкото протичане имат хормоналните и иму-

нологичните промени, които осигуряват физиологична имunosупресия с цел толериране имплантирането и развитието на антигенно различния зародиш. Повишени са нивата на IL-4 и IL-10, което е предпоставка за по-тежко протичане на инфекции. При бременни жени с чернодробна недостатъчност (ЧН) е установено ниско ниво на CD4+ и високо на CD8+ клетки. Бременни, заразени с друг генотип, не боледуват по-тежко от останалите^[28].

Хепатит Е у новородени

Предаването на вируса и развитието на хепатит у новороденото е най-често при заболяване в третия триместър на бременността, като в 33% настъпва преждевременно раждане. Ежегодно инфекцията с HEV 1 при бременни е причина за над 3000 мъртви раждания или смърт на новороденото. Може да се развие иктерен хепатит, безсимптомно повишаване на цитолитичните ензими. При тежки форми смъртта настъпва в първите 48 часа след раждането^[28].

Хепатит Е у лица с предшестващи чернодробни заболявания (ПЧЗ) може да протече тежко и изходът от заболяването е несигурен. В тази група се включват и лицата със системна употреба на алкохол – при тях по-често се наблюдават тежки форми. Развива се остра върху хронична ЧН – acute on chronic liver failure^[29,30]. Възможно е тежко протичане на хепатит Е при предшестваща инфекция с друг хепатотропен вирус. Автори от Индия в свои проучвания подчертават високия процент декомпенсация на основното чернодробно заболяване при остра хепатит Е инфекция, с леталитет до 70%^[30,31]. Тези резултати не кор-

лират с данни от проучвания в развитите страни, където не се отчита по-висок леталитет при болни с хепатит Е и ПЧЗ в сравнение с тези без хепатит Е^[31,32].

Хепатит Е при имунокомпрометирани лица – лица с органна трансплантация, малигнени хемопатии и имunosупресия са рискови групи най-вече за развитие на хроничен хепатит^[33,34]. При ретроспективно проучване е установено, че около 60% от трансплантираните пациенти, изложени на контакт с HEV, развиват хронична инфекция.

Употребата на Tacrolimus и тромбocитопенията са рискови фактори за хронифициране на инфекцията^[35]. У HIV позитивни лица може да се развие остра инфекция, но по-често инфекцията е хронична. Клинични прояви се установяват рядко – главно при пациенти със CD4 <200/ml^[33]. ХХЕ клинично се проявява с неспецифични симптоми (отпадналост, артралгии, диария), по-рядко – с жълтеница и коремна болка^[36,37].

Установено е бързо развитие на чернодробна фиброза и цироза, последвани от ЧН^[38,39]. Няма корелация между концентрацията на HEV-RNA и прогресията на чернодробните изменения. Само част от пациентите с ХХЕ спонтанно елиминират вируса. При останалите се прилагат антивирусни препарати – Ribavirin, а при някои – чернодробна трансплантация^[39,40]. Съобщенията за хронична HEV инфекция са по-често от страните в Европа в сравнение със САЩ и Канада^[41].

Други вероятно
рискови групи

При различни проучвания е установено, че серопревалирането сред лица на диализно лечение е по-високо в сравнение със здрави. Важно е да се оцени рискът от възникване на вътреболнични инфекции в такива лечебни структури^[42], което изисква повече изследвания.

Напоследък се коментира ролята на захарния диабет за възникването на клинично изявена HEV инфекция^[43]. Според резултатите от проучване от Китай в периода 2009-2014 г., захарният диабет е независим рисков фактор за неблагоприятен изход^[44,45].

Познаването на рисковите групи за заразяване с HEV и тежко протичане на заболяването ще допринесе за насоченото търсене, навременното диагностициране и лечение на HEV инфекцията сред уязвимите лица. ■

Книгопис:

1. Пшмишева-Пелева М. Xenatum E – екзотика или тихо присъствие. 1st ed. Пазарджик: "Барич и СИЕ" ООД; 2022. 11–48 p.
2. World Health Organization. Hepatitis E Fact Sheet [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 25]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
3. Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ. Hepatitis E – a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jul;46(2):126–41.
4. Pérez-Gracia MT, García M, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Current Knowledge on Hepatitis E. *J Clin Transl Hepatol*. 2015 Jun 28;3(2):117–26.
5. Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, Moradpour D, Wedemeyer H, Negro F. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018 Jun 1;68(6):1256–71.
6. Министерство на здравеопазването на Република България. НАРЕДБА № 21 ОТ 18 ЮЛИ 2005 Г. ЗА РЕДА ЗА РЕГИСТРАЦИЯ, СЪОБЩАВАНЕ И ОТЧЕТ НА ЗАРАЗНИТЕ БОЛЕСТИ, изм. и пог. ДВ. бр.5 от 15 Януари 2019г. 2019.
7. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR. Hepatitis E virus (HEV): Molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*. 1991 Nov;185(1):120–31.
8. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. Vol. 27, *Clinical Microbiology Reviews*. 2014. p. 116–38.
9. Khuroo MS, Kamili S, Yatoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. 2004;19(7).
10. Woo PCY, Lau SKP, Teng JLL, Tsang AKL, Joseph M, Wong EYM, Tang Y, Sivakumar S, Xie J, Bai R, Wernery R, Wernery U, Yuen KY. New hepatitis E virus genotype in camels, the Middle East. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(6).
11. Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, de Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. Vol. 13, *Emerging Infectious Diseases*. 2007.
12. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, Kennedy ITR, Kitchen A, Patel P, Poh J, Russell K, Tetmar KI, Tossell J, Ushiro-Lumb I, Tedder RS. Hepatitis E virus in blood components: A prevalence and transmission study in southeast England. *The Lancet*. 2014;384(9956).
13. Aggarwal R, Naik SR. Hepatitis E: does person-to-person spread occur? Vol. 11, *Indian Journal of Gastroenterology*. 1992.
14. Aggarwal R, Sanjay G. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility: A Systematic Review [Internet]. Geneva, Switzerland; 2010 Dec. Available from: www.who.int/vaccines-documents/
15. Lewis HC, Wichmann O, Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: A systematic review. Vol. 138, *Epidemiology and Infection*. 2010.
16. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *New England Journal of Medicine*. 2012 Sep 27;367(13):1237–44.
17. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezanni L, Péron JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjou M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(8).
18. Krumbholz A, Joel S, Dremsek P, Neubert A, John R, Dürrwald R, Walther M, Müller TH, Kühnel D, Lange J, Wutzler P, Sauerbrei A, Ulrich RG, Zell R. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) in humans living in high pig density areas of Germany. *Med Microbiol Immunol*. 2014;203(4).
19. Vaidya SR, Tilekar BN, Walimbe AM, Arankalle VA. Increased Risk of Hepatitis E in Sewage Workers from India. *J Occup Environ Med*. 2003;45(11).
20. Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2004 Jun;85(3):240–4.
21. Dalton H, Hazeldine S, Banks M, Ijaz S, Bendall R. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. Vol. 369, *Lancet*. 2007.
22. Aggarwal R. Hepatitis E: Epidemiology and Natural History. Vol. 3, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2013. p. 125–33.
23. Пшмишева-Пелева М. Xenatum E – екзотика или тихо присъствие. 1st ed. Пазарджик: Барич и СИЕ; 2022.
24. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res*. 2011 Oct;161(1):15–22.
25. Kuniholm MH, Purell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: Results from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *Journal of Infectious Diseases*. 2009;200(1).
26. Meng XJ. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. *Semin Liver Dis*. 2013;33(1).
27. Drobeniuc J, Favorov MO, Shapiro CN, Bell BP, Mast EE, Dadu A, Culver D, Iarovaia P, Robertson BH, Margolis HS. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *Journal of Infectious Diseases*. 2001;184(12).
28. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat*. 2003;10(1).
29. Dalton HR, Bendall RP, Pritchard C, Henley W, Melzer D. National mortality rates from chronic liver disease and consumption of alcohol and pig meat. *Epidemiol Infect*. 2010;138(2).
30. Kumar A, Aggarwal R, Naik SR, Saraswat V, Ghoshal UC, Naik S. Hepatitis E virus is responsible for decompensation of chronic liver disease in an endemic region. *Indian Journal of Gastroenterology*. 2004;23(2).
31. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, Crossan C, Hunter JG, Vine L, Lane K, Devooght-Johnson N, McLaughlin C, Petrik J, Stableforth B, Hussaini H, Phillips M, Mansuy JM, Forrest E, Izopet J, Blatchford O, Scobie L, Peron JM, Dalton HR. Hepatitis E virus in patients with decompensated chronic liver disease: A prospective UK/French study. Vol. 42, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2015.
32. Hamid SS, Atiq M, Shehzad F, Yasmeen A, Nissa T, Salam A, Siddiqui A, Jafri W. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 2002;36(2).
33. Höner zu Siederdisen C, Pischke S, Schlue J, Detering K, Hellms T, Schuler-Lüttmann S, Schwarz A, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Chronic hepatitis E virus infection beyond transplantation or human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2014 Sep;60(3):1112–3.
34. Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C, Legrand-Abravanel F, Cointault O, Ribes D, Esposito L, Cardeau-Desangles I, Guitard J, Sallusto F, Muscarelli F, Peron JM, Alric L, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation*. 2012;93(6).
35. Te HS, Drobeniuc J, Kamili S, Dong C, Hart J, Sharapov UM. Hepatitis E virus infection in a liver transplant recipient in the United States: A case report. *Transplant Proc*. 2013;45(2).
36. Jagjit Singh GK, Ijaz S, Rockwood N, Farnworth SP, Devitt E, Atkins M, Tedder R, Nelson M. Chronic Hepatitis E as a cause for cryptogenic cirrhosis in HIV. *Journal of Infection*. 2013;66(1).
37. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjou M, Otaï P, Esposito L, Durand D, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney-and kidney-pancreas- transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2008;8(8).
38. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, Dumortier J, Cannesson A, Cassutoviguer E, Theret E, Conti F, Lebray P, Dalton HR, Santella R, Kanaan N, Essig M, Mousson C, Radenne S, Roqueafonso AM, Izopet J, Rostaing L. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011;140(5).
39. Gérolami R, Moal V, Picard C, Colson P. Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ transplant recipients. Vol. 50, *Journal of Hepatology*. 2009.
40. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, Basse G, Cointault O, Ribes D, Nogier MB, Alric L, Peron JM, Izopet J. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology*. 2010;139(5).
41. Mechnik L, Bergman N, Attali M, Beergabel M, Mosenkis B, Sokolowski N, Maimick S. Acute hepatitis E virus infection presenting as a prolonged cholestatic jaundice. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(5).
42. Mariya P, Peter S, Eliza GM, Stanislav K, Emilia N, Nikola V, Radka A. Spread of Hepatitis E Viral Infection among Hemodialysis Patients in Pazardzhik District, Bulgaria. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2020 Jan 20;9(1):1086–92.
43. Tulen AD, Vennema H, van Pelt W, Franz E, Hofhuis A. A case-control study into risk factors for acute hepatitis E in the Netherlands, 2015–2017. *Journal of Infection*. 2019;78(5).
44. Zhang S, Chen C, Peng J, Li X, Zhang D, Yan J, Zhang Y, Lu C, Xun J, Li W, Ling Y, Huang Y, Chen L. Investigation of underlying comorbidities as risk factors for symptomatic human hepatitis E virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(5).
45. Faber M, Askar M, Stark K. Case-control study on risk factors for acute hepatitis E in Germany, 2012 to 2014. *Eurosurveillance*. 2018;23(19).