Belarusian State Medical University

Вирусный гепатит Е– новый зооноз или зооантропоноз в Республике Беларусь

Жаворонок С.В., Михайлов М.И. [2]***,***
Арабей А.А. [1]***, Мохаммед А.М.Е.*** [2]***, Т. В. Зновец*** [1]***,***
Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К. [2]***, Будько Л.В.*** [1]

1 - Белорусский государственный медицинский университет

2 –Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова (Москва)

Использованы материалы предоставленные Ж. Дробенюком и А.Анджапаридзе - CDC

Belarusian State Medical University

Information before our investigation

В 1980 году в Индии учёные выявили новую форму вирусного гепатита (Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, Prasad SR, Pavri KM. 1980. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus etiology. Lancet ii: 876–879.

M.S.Khuroo published in Am.J.Med 1980 "*Possibility of another Hepatitis virus distinguish from post transfusion Non –A, Non –B hepatitis …*" **), который впоследствии был назван гепатитом Е (ГЕ)].**

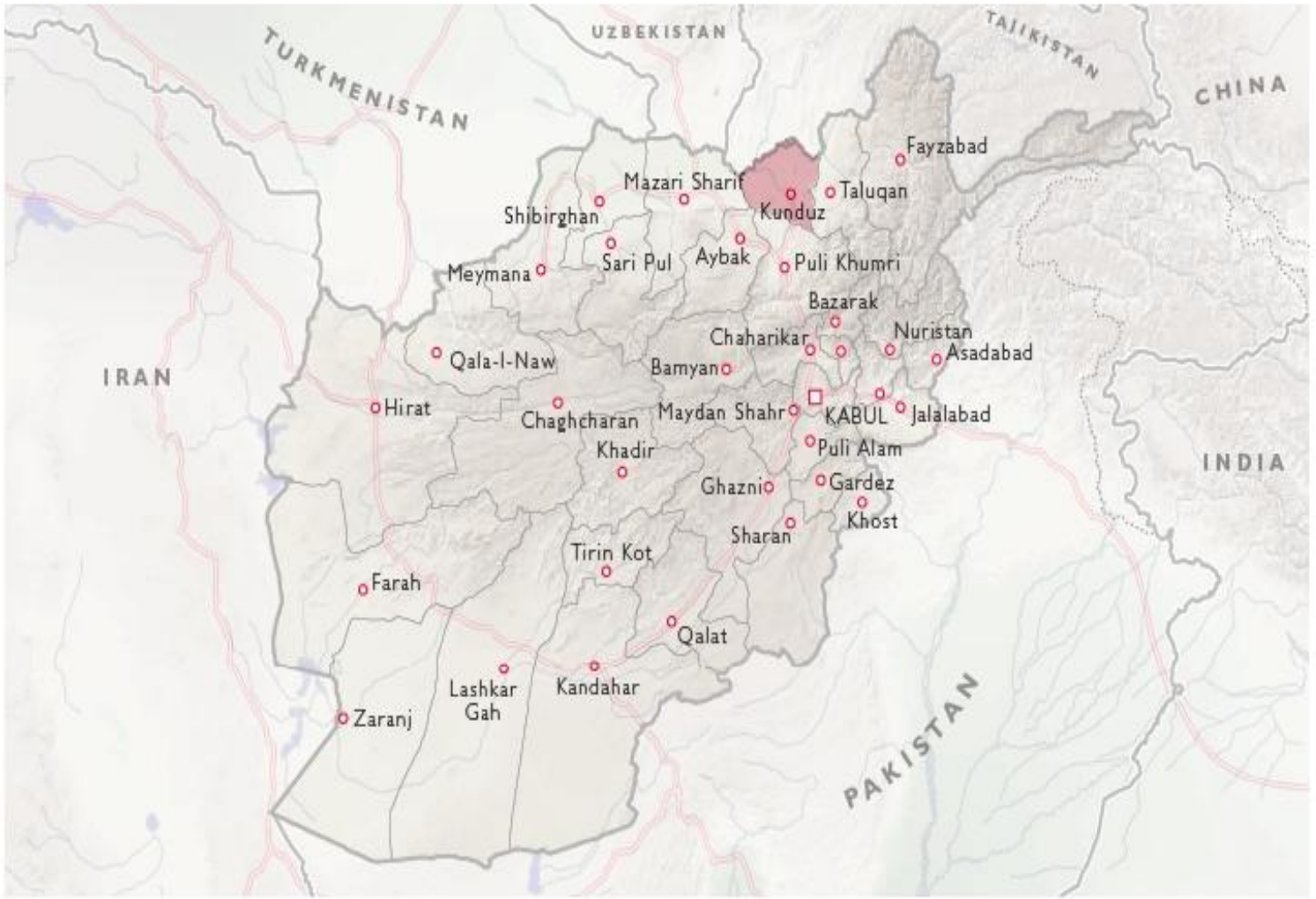
ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ ВИРУСА ГЕПАТИТА Е



Вирус гепатита Е (ВГЕ) - агент, вызывающий гепатит Е, идентифицирован М.С.Балаяном в 1983 году, когда он заразил себя материалом от больных гепатитом «ни А, ни В». Первоначально ВГЕ классифицировали как члена семейства Caliciviridae. Однако, дальнейшие исследования определили, что генетическая организация вируса уникальна и позволяет выделить его в новое семейство. Анализ РНК ВГЕ продемонстрировал существование четырёх генотипов вируса ГЕ человека. Кроме того, обнаружен вирус, подобный вирусу ГЕ человека у различных животных [свиней, грызунов, кур].

Belarusian State Medical University

Kunduz Hospital



Belarusian State Medical University

Infectious Disease Hospitals in Afghanistan

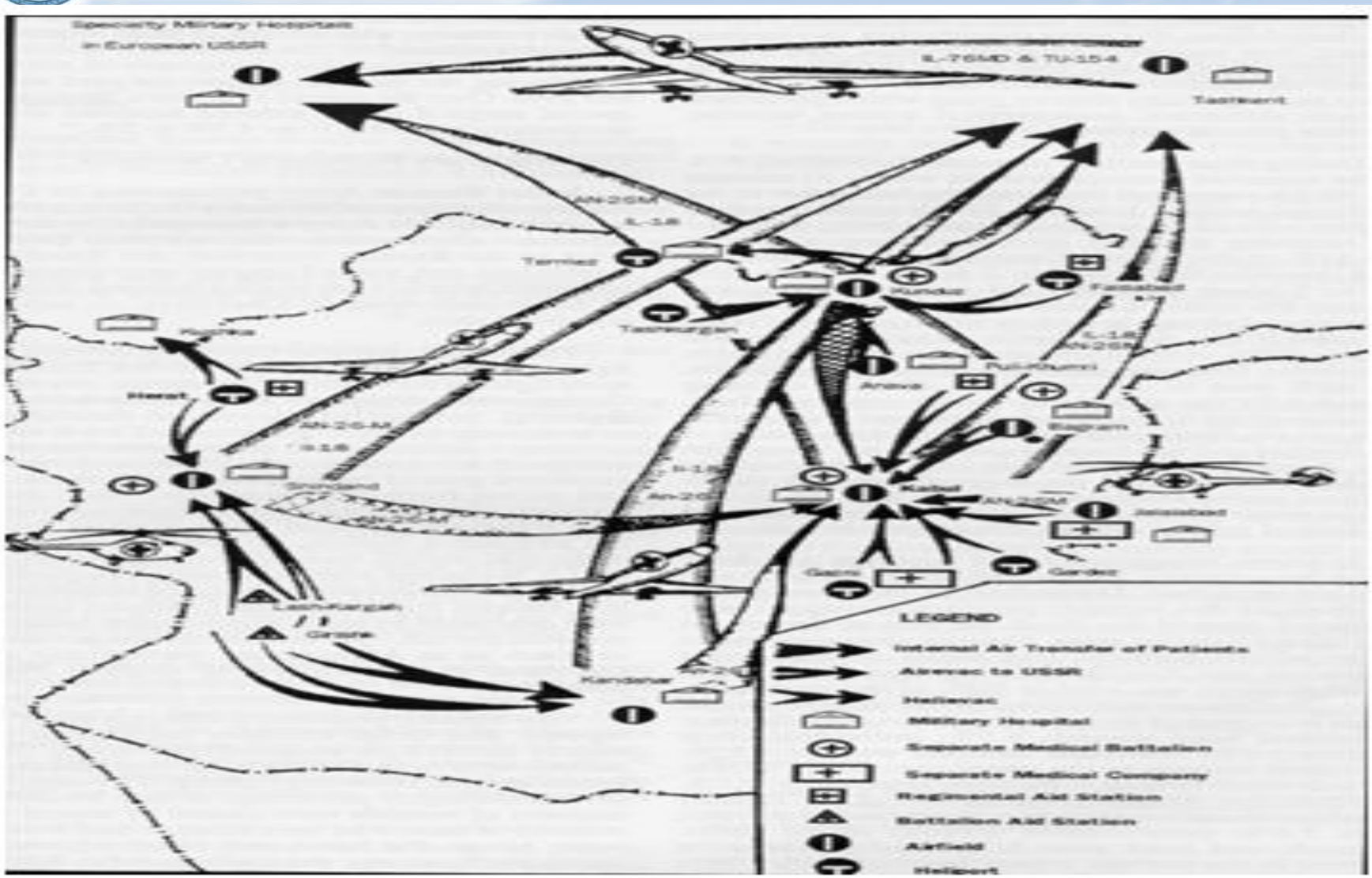


Figure 1: Soviet air evacuation of sick and wounded during the Afghanistan War. (25)

Belarusian State Medical University

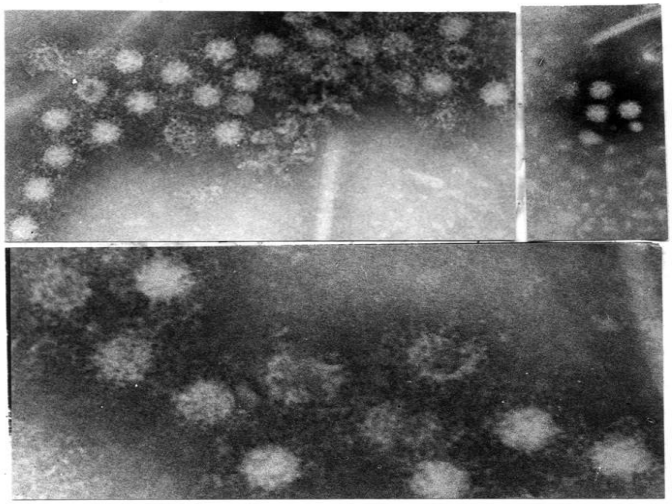
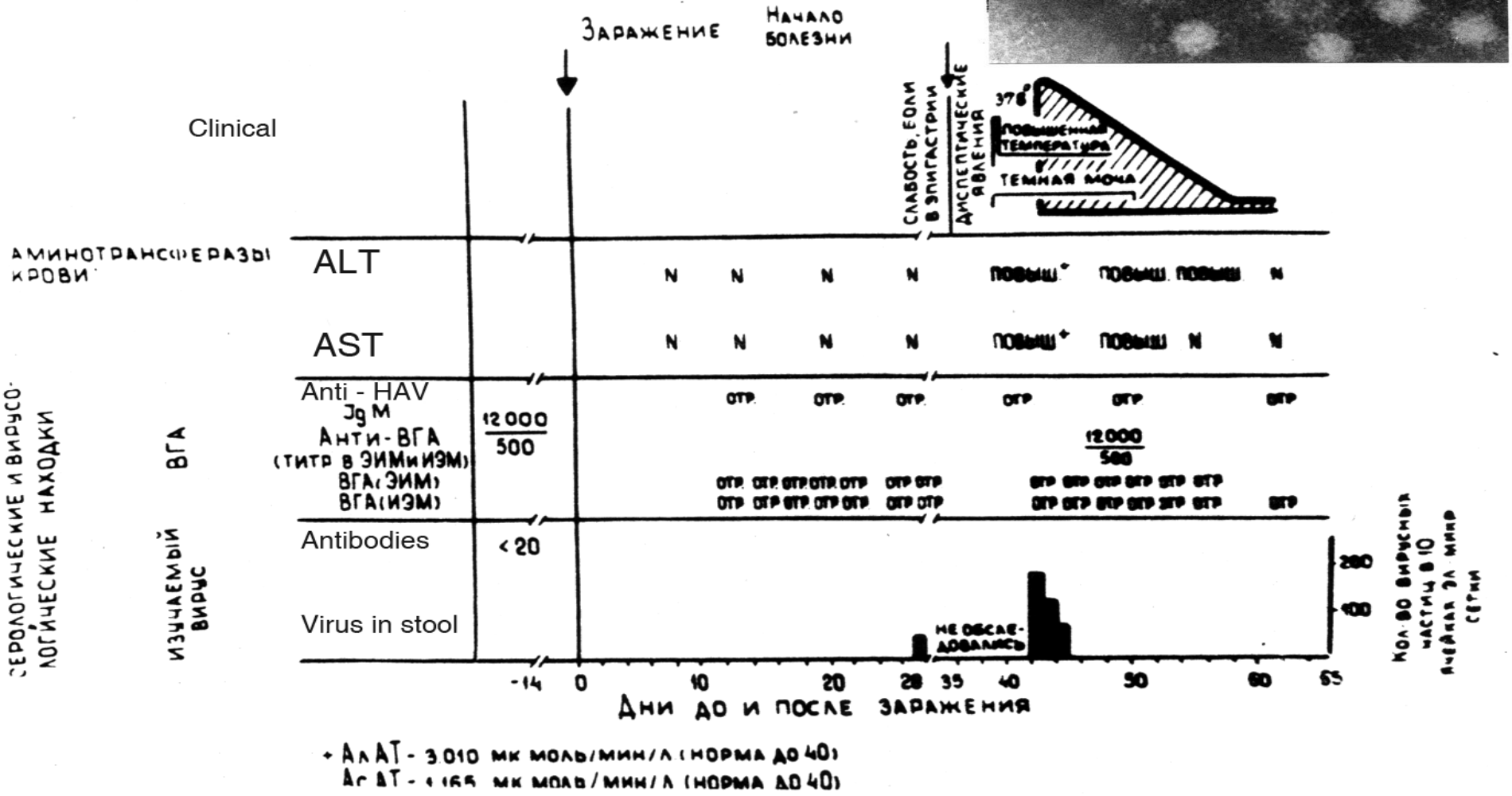


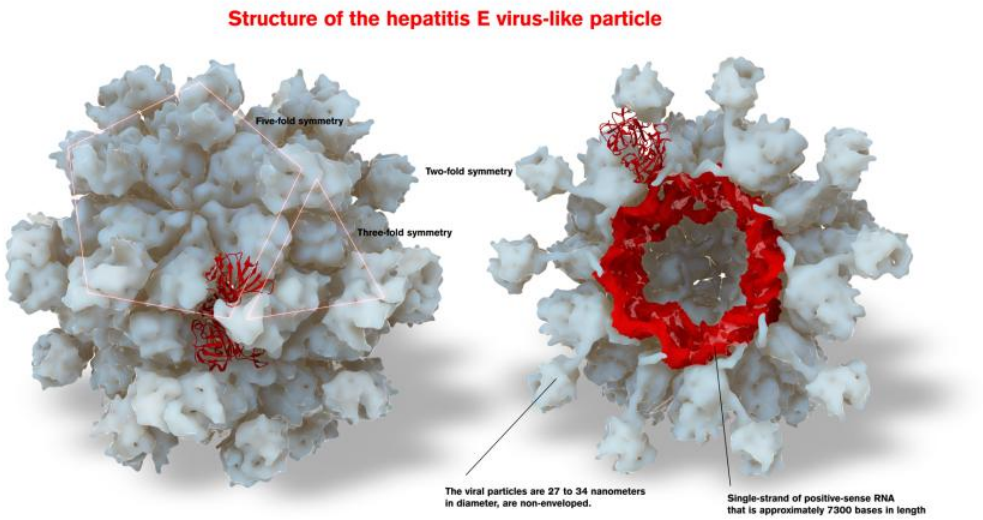
СХЕМА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ



* АлАТ - 3 010 мк моль/мин/л (норма до 40)
Ас АТ - 1 165 мк моль/мин/л (норма до 40)

Belarusian State Medical University

HEV Taxonomy and Molecular Virology



Genus- *Hepevirus*

Family- ***Hepeviridae***

Genome: Single-stranded linear RNA ~7.2 kb

Open Reading Frames: 3

Capsid gene (ORF2); 660 aa

Genotypes: 4

Single serotype

Spherical, non-enveloped, icosaedral **particle ~32-34 nm**

ВГЕ представляет собой небольшой вирус, не имеющий оболочки с геномом в виде одноцепочечной РНК позитивной полярности. Геном вируса включает 3 открытые рамки считывания (ОРС), каждая из которых кодирует синтез определенных вирусоспецифических белков. ОРС1 кодирует неструктурные пептиды, ОРС2 - вирусный капсид, а ОРС3 - цитоскелет-ассоциированные фосфопротеины, выполняющие широкий спектр различных функций. Все штаммы ВГЕ, выделенные из свиней относятся к 3 либо 4 генотипам являющимся зоонозными вирусами, способными инфицировать различные виды животных .

Belarusian State Medical University

Сегодня в мире :



- **Заболевает гепатитом Е 3,4 млн. человек**
- **Умирает от гепатита Е**
  70 тыс. человек
- **Происходит 3 тыс. мертворождений**

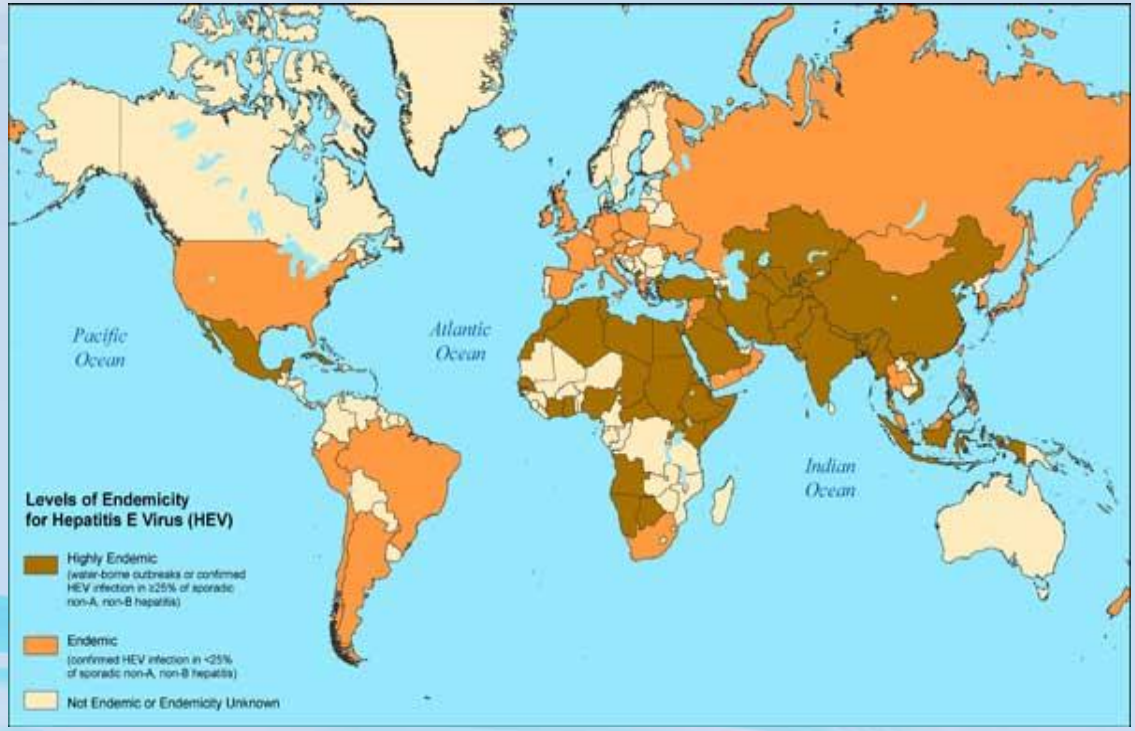
Rein DB, Stevens G, Theaker J, et al.
The global burden of hepatitis E virus. Hepatology. 2012

Belarusian State Medical University

Two Faces of Hepatitis E

Hyperendemic countries:

- Massive outbreaks associated with HEV genotype 1.
- Smaller outbreaks caused by GT 2 and 4 were also documented.
- Attack rate highest in young adults
- Morbidity & mortality rates highest in pregnant women
- Waterborne and human-to-human transmission
- No evidence of chronicity



Non-hyperendemic countries:

- Associated with HEV genotype 3.
- Attack rate highest in people >50 yrs
- No data on susceptibility of pregnant women to infection or FHF
- Most likely Food-borne, Zoonotic

Belarusian State Medical University

Вирус гепатита Е (ВГЕ) является этиологическим агентом острого гепатита. В развитых странах, находящихся в умеренном климатическом поясе, последние годы наблюдается спорадическая заболеваемость гепатитом Е (ГЕ), связанная не только с посещением гиперэндемичных территорий, но и с автохтонными случаями инфекции, вызванной 3 и 4 генотипами ВГЕ.

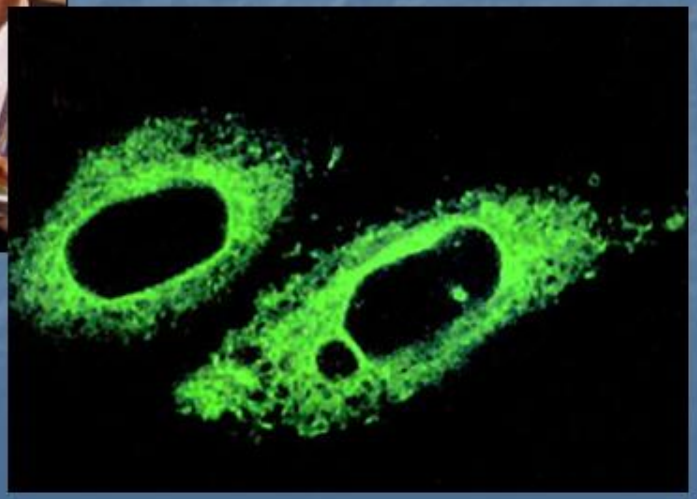
В настоящее время установлено, что ГЕ, ассоциированный с 3 и 4 генотипами вируса, является зоонозной инфекцией, что подтверждается существованием случаев заражения людей при употреблении в пищу недостаточно обработанного термически мяса инфицированных животных, преимущественно свиней.

СЛУЧАИ ГЕПАТИТА Е у ЖИТЕЛЕЙ ОСТРОВА ХОКАЙДО ПОСЛЕ ТОГО КАК ОНИ СЪЕЛИ СЫРУЮ ПЕЧЕНЬ ОЛЕНЯ

(S. Tei. Et al. The Lancet,2003; 362, 371-73)







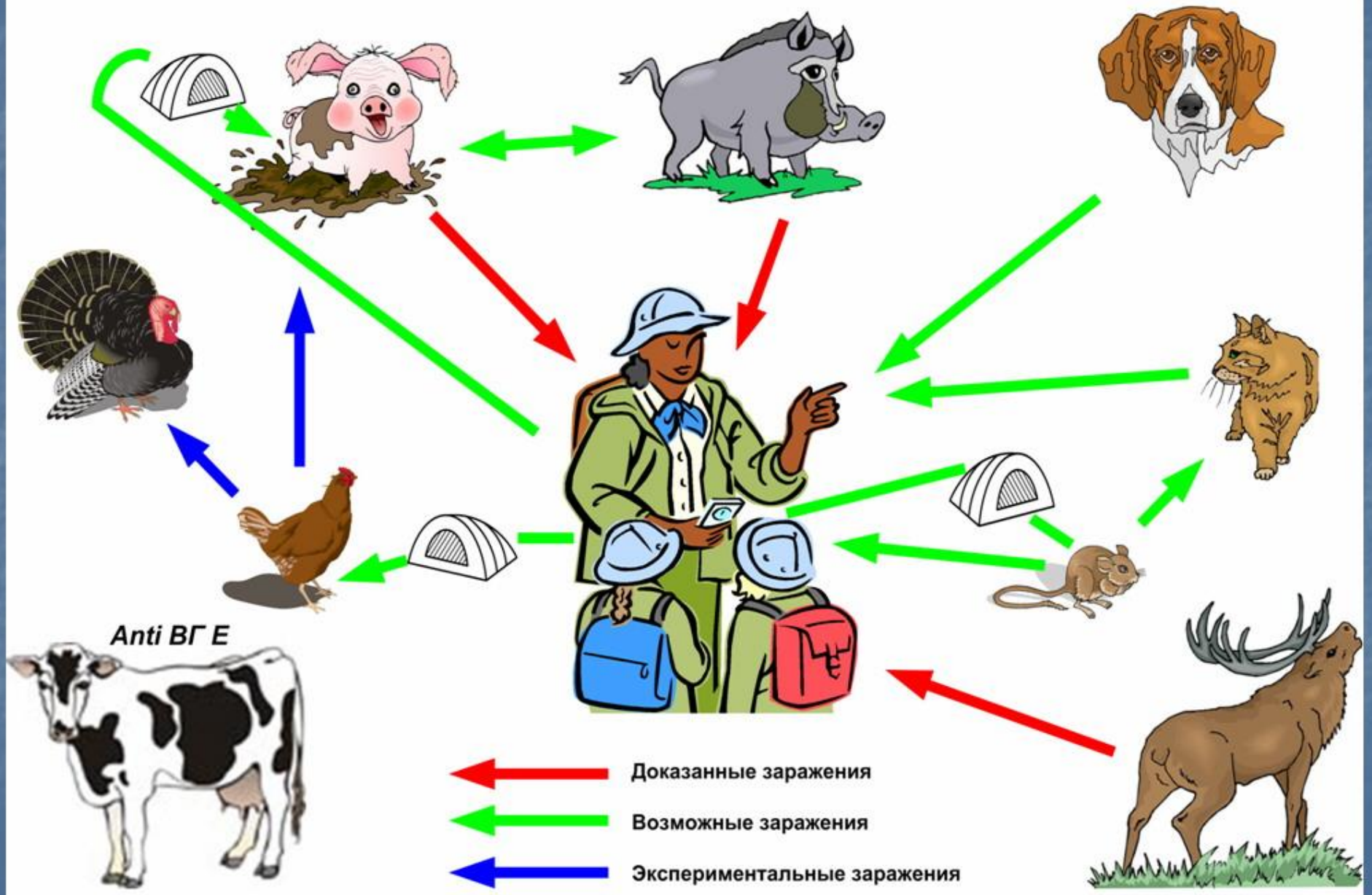




ЗАРАЖЕНИЕ ЛЮДЕЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА Е ОТ ЖИВОТНЫХ

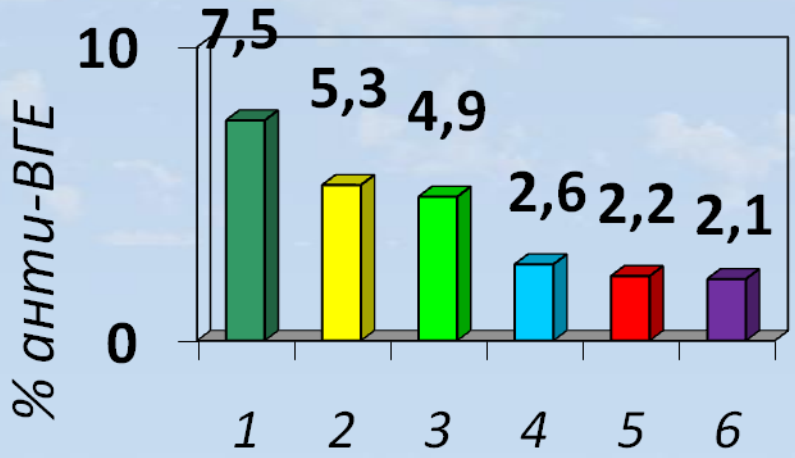
- ***Наблюдение Tei S. с соавт . (2003 г.)*** 4 человека, после того как они ели сырое мясо дикого оленя.
- ***Наблюдение Matsuda H. с соавт (2003 г.)*** Заболело гепатитом Е два пациента, 53 и 70 лет (умер от фульминантного гепатита Е). Источник ВГЕ свиная печень.
- ***Наблюдение Tamada Y. с соавт. (2004 г.)*** 4 пациента (возраст 69-75 лет) В качестве общего источника ВГЕ признано плохо прожаренное мясо кабана.
- ***Наблюдение Masuda J.I. с соавт. (2005 г.)*** 71 летний мужчина в качестве общего источника ВГЕ признано плохо прожаренное мясо кабана.

ЖИВОТНЫЕ — возможные источники заражения человека гепатитом Е



Belarusian State Medical University

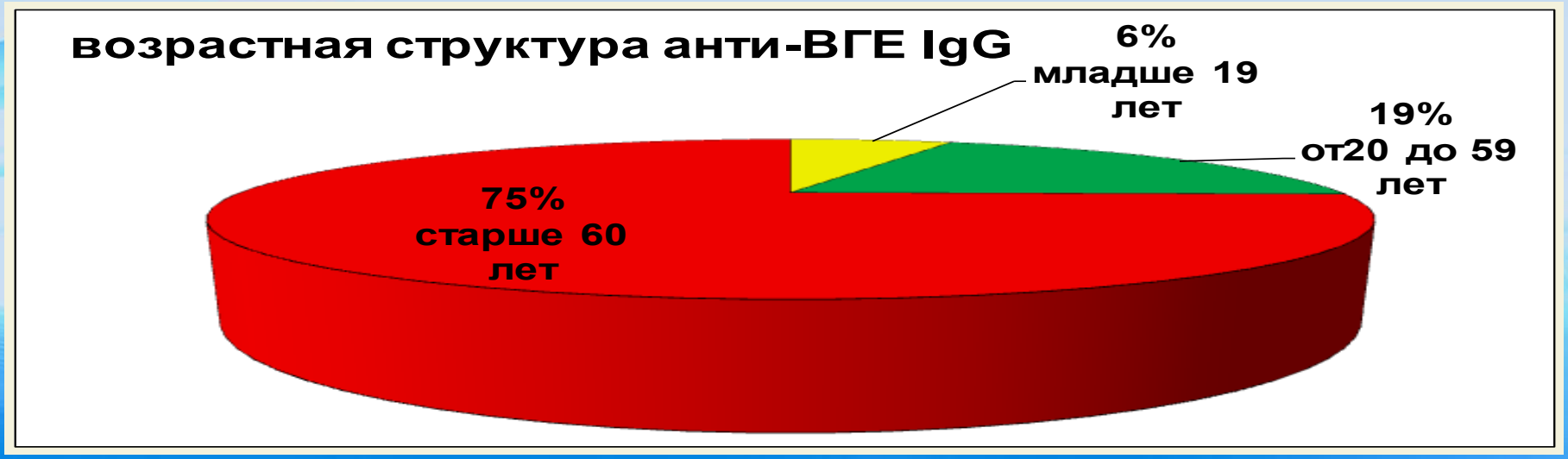
Частота выявления anti-HEV IgG в 6-ми регионах Российской Федерации



Количество обследованных

1 - Московская обл. - 1179
2 – Республика Тыва - 1011
3 – Ростовская обл. - 1001
4 -Свердловская обл. - 1027
5 - Хабаровский край - 995
6 –Якутия – 1025

Всего: 6238 человек



Belarusian State Medical University

В настоящее время отсутствует четкое понимание механизма реализации пищевого пути передачи ВГЕ от инфицированного животного к человеку. Наибольшее число случаев заражения связаны с употреблением в пищу печени животных. Очевидно, наибольший интерес представляет изучение свойств вируса и механизмов его передачи среди животных, с которыми возможен непосредственный контакт человека (например, разведение в условиях ферм, употребление в пищу).

Belarusian State Medical University

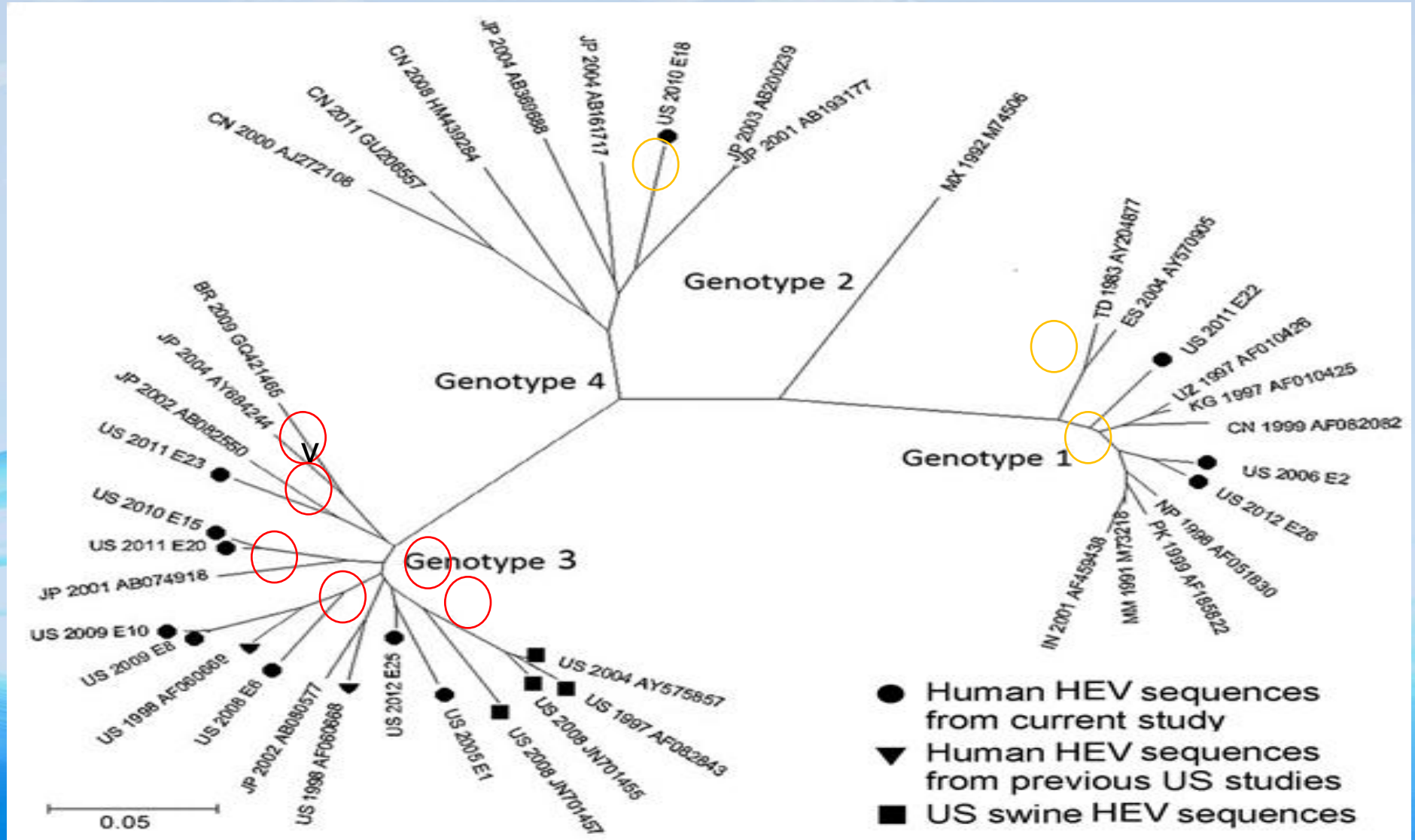


Belarusian State Medical University

- *Открытия последних лет показали разнообразие циркулирующих вариантов вируса ГЕ. Были определены последовательности изолятов ВГЕ, выделенных от различных видов животных, таких как олени, мангусты, кролики и крысы. На основании результатов анализа геномных последовательностей вирусов, выделенных от животных, сделано предположение о существовании новых видов. Помимо собственно ВГЕ, представленного четырьмя (или пятью) генотипами, описана еще целая группа сходных вирусов животных, которая, по-видимому, будет только увеличиваться по мере проведения исследований.*
- *Однако **с точки зрения патологии человека интерес представляют только четыре генотипа ВГЕ – генотипы 1 и 2, способные инфицировать только человека, и генотипы 3 и 4, способные инфицировать как человека, так и животных (преимущественно свиней и оленей).***

Belarusian State Medical University

Genetic relatedness among HEV Strains Identified in Hepatitis E Cases, United States



Belarusian State Medical University

Hitoshi Mizuo высказал предположение, что заболевание у лиц, зараженных HEV 4-го генотипа, протекает тяжелее и чаще заканчивается летальным исходом. Из 9 пациентов, погибших от ГЕ, у 7 был идентифицирован HEV 4-го генотипа.
(Suzuki, et al., 2002, Ohnishi et al. 2003, Takahashi et al. 2005 и др.)



ВЫЯВЛЕНИЕ РНК-ВИРУСА ГЕПАТИТА Е МЕТОДОМ RT-PCR в ОБРАЗЦАХ ФЕКАЛИЙ ДИКИХ КАБАНОВ

Регион	Количество образцов	Наличие позитивной реакции
Московская область	24	7 (29,2%)
Свердловская область	24	5 (20,8%)
Гомельская область	7	0



Belarusian State Medical University

В 2009 году C. Zhao с соавторами описали выделенный в Китае от домашнего кролика вариант ВГЕ, и предположили его принадлежность к новому генотипу вируса. При изучении распространенности ВГЕ среди кроликов, содержащихся на фермах различных регионов мира (США,Китай, Франция), а также в популяциях диких кроликов, было показано, что эти животные могут являться резервуаром вируса и, вероятно, вызывать инфекцию у человека. Анализ нуклеотидной последовательности полного генома вируса показал сходство с генотипами 1–4 ВГЕ на 72,2–78,2%, при этом наиболее близким оноказался к третьему генотипу ВГЕ. Показано, что ВГЕ кроликов эффективно реплицируется в человеческих клеточных линиях. Таким образом, возможность передачи ВГЕ кроликов человеку поднимаетважную проблему общественного здравоохранения по безопасности пищевых продуктов и зоонозных рисков.

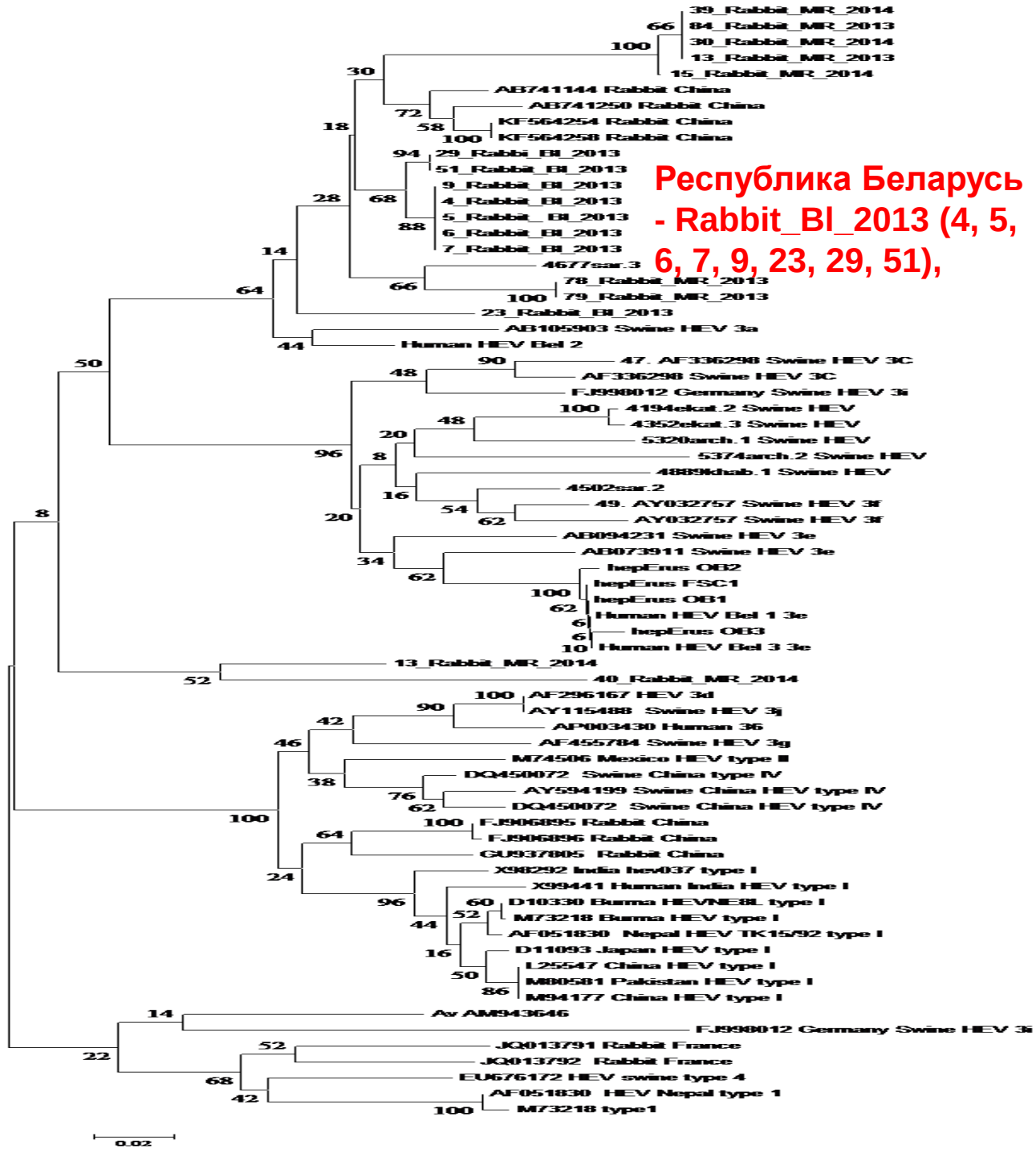
Belarusian State Medical University

- ***Нами проведено пилотное исследование популяции кроликов, на наличие РНК ВГЕ в фекалиях, а также анти-ВГЕ IgG в сыворотке крови. При исследовании 93 образцов фекальных экстрактов изучаемой популяции кроликов РНК ВГЕ была выявлена в 17 случаях, что составило 18,3% от общего количества. При этом иммуноферментный анализ сывороток крови кроликов показал наличие анти-ВГЕ IgG у 5 кроликов из 40, что составило 12,5% случаев.***

- ***Полученные данные свидетельствуют о том, что в популяции кроликов на территории Республики Беларусь имеет место эпидемический процесс ВГЕ.***

Belarusian State Medical University

- *С целью проведения филогенетического анализа выявленных фрагментов генома ВГЕ в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов из базы данных GenBank были отобраны референсные последовательности изолятов вируса ГЕ кроликов, полученные в Китае и Франции, а также некоторое количество последовательностей ВГЕ, выделенных от человека и свиней, относящихся к различным генотипам и субтипам, циркулирующих в различных регионах мира.*



Республика Беларусь - Rabbit_Bl_2013 (4, 5, 6, 7, 9, 23, 29, 51),

Филогенетические взаимоотношения изолятов ВГЕ, выделенных от кроликов, а также людей и свиней.

Belarusian State Medical University

- *Результаты филогенетического анализа показали, что изоляты вирусной РНК ГЕ исследуемой белорусской популяции кроликов, образуют единый кластер с изолятами, полученными от кроликов из Китая, а также с изолятами, выделенными от кроликов из и Московской области, г. Электрогорск . Степень сходства нуклеотидной последовательности данных изолятов составила 86%. Выделенный кластер является самостоятельным, близким, но не относящимся к 3-му генотипу ВГЕ. Степень сходства между изолятами составила 97%. При этом данный кластер не группируется с изолятами, полученными от людей и свиней из различных регионов РФ (Белгородской, Владимирской, Архангельской, Калининградской, Саратовской, Свердловской областей, Хабаровского края), а также с референсными последовательностями различных субтипов ВГЕ, представленными в GenBank.*
- ***Это свидетельствует о том, что ВГЕ кроликов наиболее близок третьему генотипу ВГЕ, но, по-видимому, является самостоятельным подтипом вируса.***

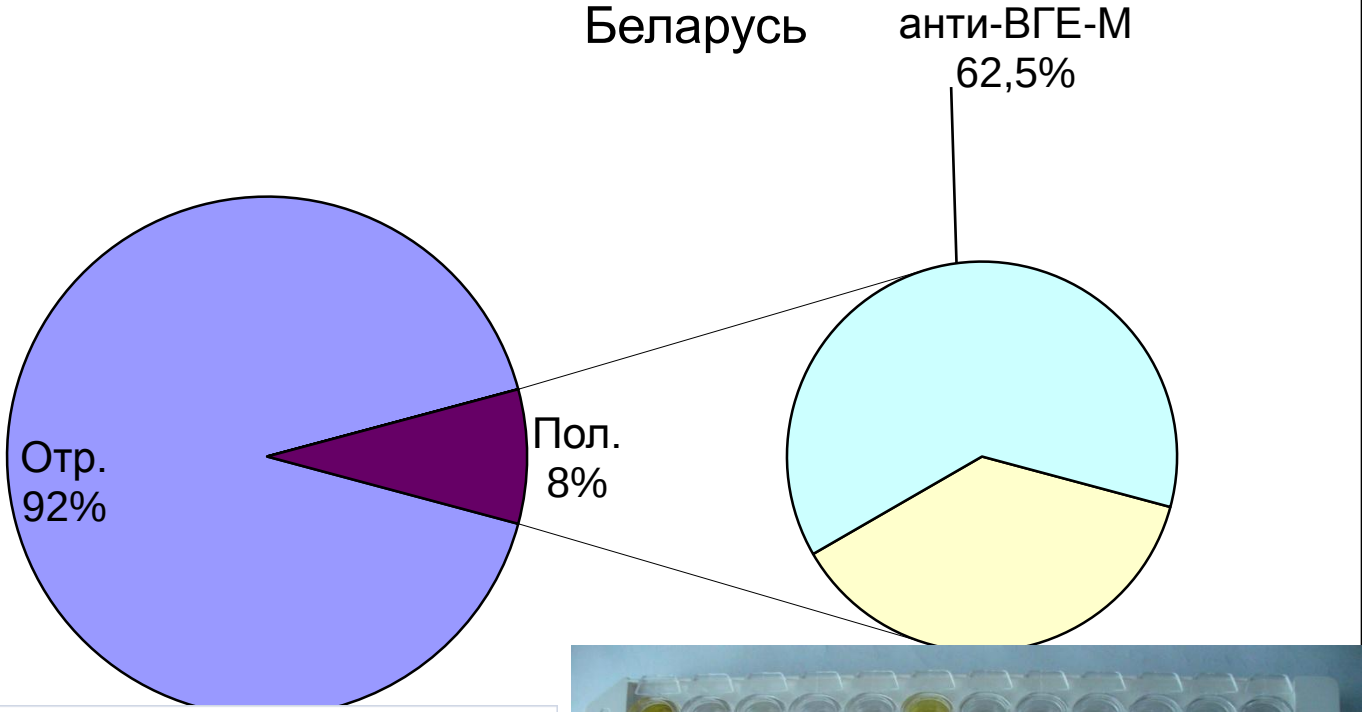
Belarusian State Medical University

Длительное время считали аксиомой клиники вирусных гепатитов не возможность развития хронического течения у гепатитов А и Е. Последние исследования описывают длительные и хронические инфекции HEV, которые могут развиваться у больных с иммунодефицитом, вызванным различными факторами, такими как наличие в анамнезе трансплантации органов, иммуносупрессивной терапии.

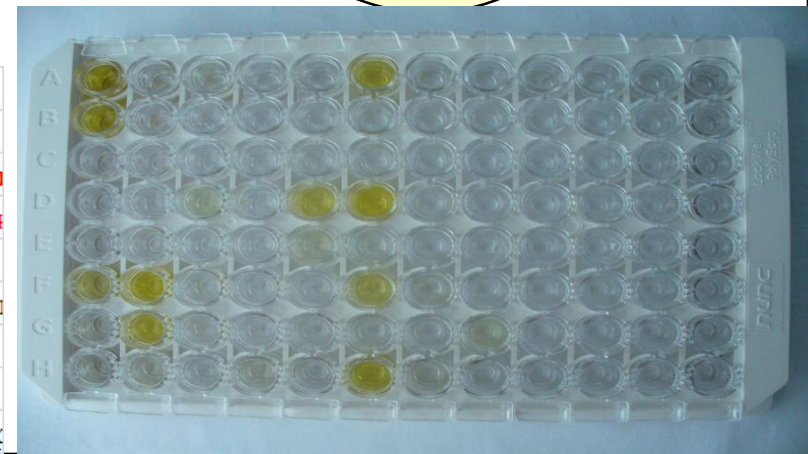
Belarusian State Medical University

Выявление анти- ВГЕ среди беременных в Республике Беларусь

исследуемые сыворотки	результат
отрицательные	88
положительные	
анти-ВГЕ-G	8
анти-ВГЕ-M	5



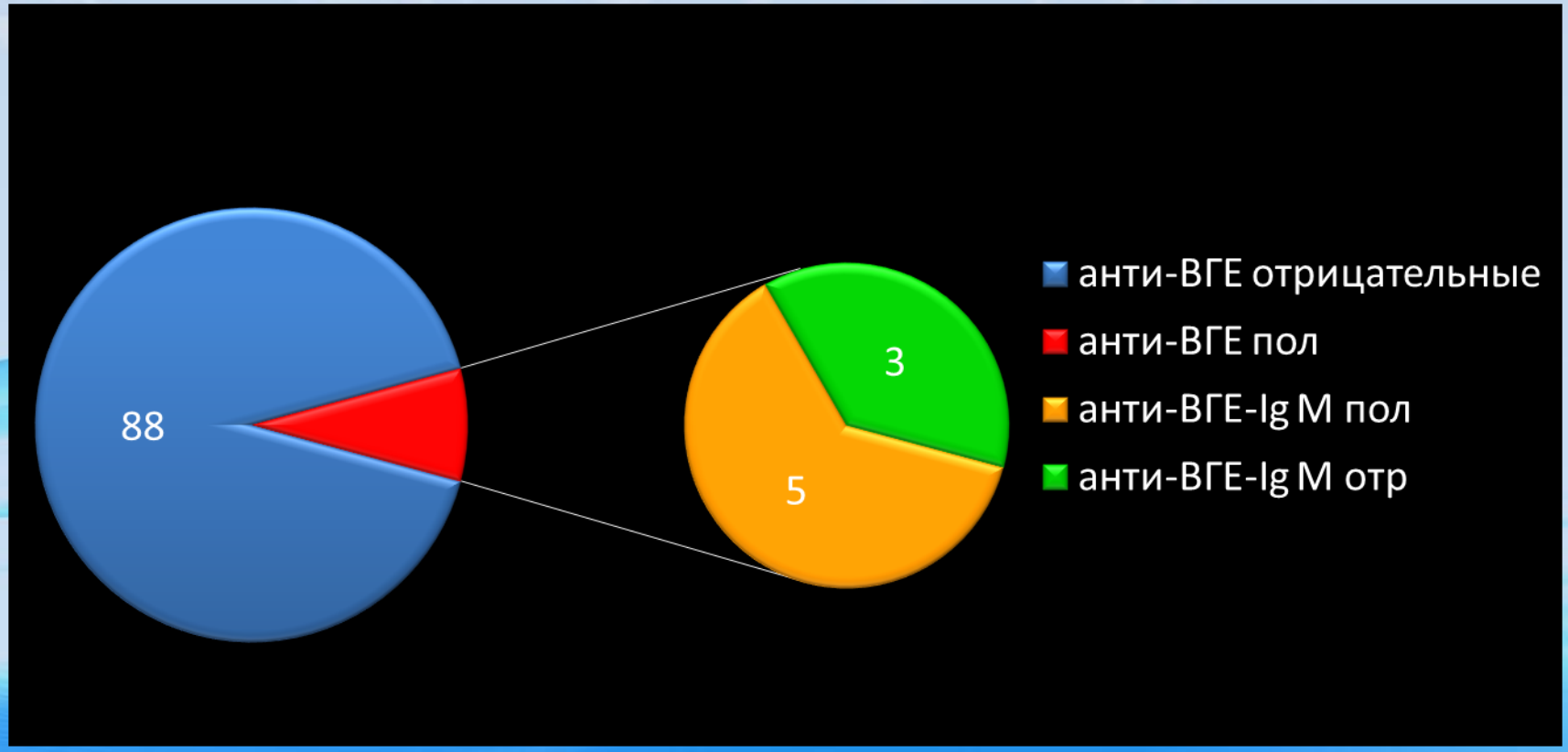
диагноз
холестатический гепатоз
Холестатический гепатоз. Угрожающие преждевременные роды. ИЦН травматичес
Холестатический гепатоз беременных. Антенатальная гибель плода. Кольпит. Нос
Водянка беременных. Носитель токсоплазмоза. ХГС.
ВИЧ-инфекция, I стадия. ХГС мин степени активности. Контактный аллергический дер
ХГС
ХГС+В.Водянка беременных. Кольпит. Носитель токсоплазмоза.
Носитель HCV. Нечастая желудочковая экстрасистолия, синусовая транзиторная тахикар



Belarusian State Medical University

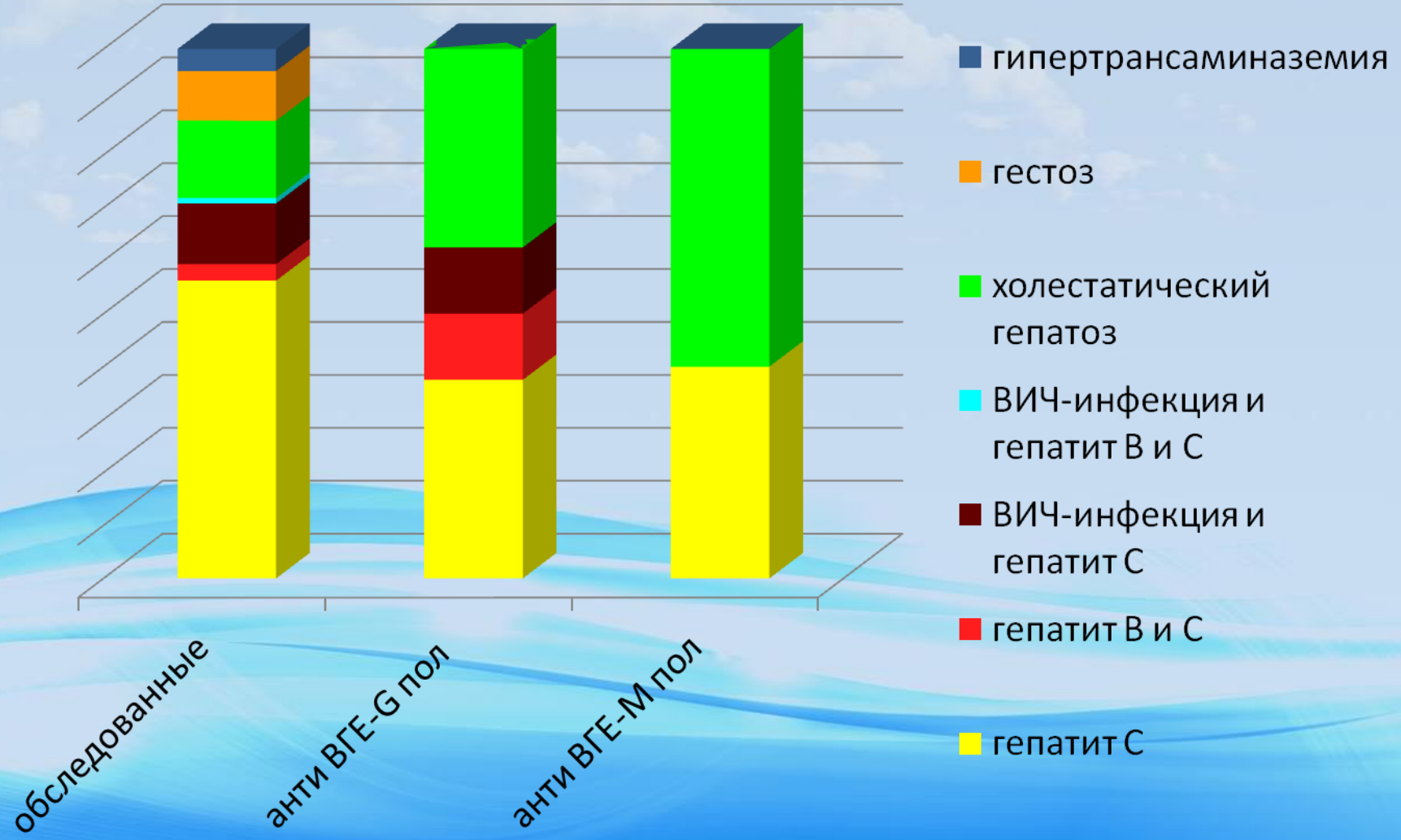
Выявление анти-ВГЕ среди беременных в Республике Беларусь

- *Обследовано 96 беременных с клиническими симптомами поражения печени*



Belarusian State Medical University

Структура беременных



Belarusian State Medical University

Клинический пример

- ***Пациентка Д., 34 года, замужем, имеет средне-специальное образование. Беременность VI, в анамнезе – 2 срочных родов, 1 мед. аборт, 1 неразвивающаяся беременность в сроке 10 нед. Настоящая беременность – планированная, прегравидарная подготовка проведена в полном объеме.***

Belarusian State Medical University

- *Среди осложнений настоящей беременности зарегистрированы:*
  - *лабиальный герпес в 17 недель,*
  - *ОРВИ в 30 недель.*
- *С 32 недель пациентку беспокоил выраженный кожный зуд (принимала гепатопротекторы). В сроке 35-36 недель поступила в отделение патологии беременности с диагнозом: Угрожающие преждевременные роды. Холестатический гепатоз беременных. Гепатомегалия.*
- *Через сутки произошла антенатальная гибель плода.*

Belarusian State Medical University

Данные клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования:

- ***Биохимический анализ крови (общий билирубин 44,6 ммоль/л, прямой билирубин 25,97 ммоль/л, АЛТ 307,5 ЕД/л, АСТ 176,2 ЕД/л, щелочная фосфатаза 344,77 ЕД/л, сывороточное железо 38,99 мкмоль/л).***
- ***Маркеры вирусных гепатитов: HBsAg отр, анти-HCV отр, анти HEV-G пол, анти HEV-M пол***
- ***УЗИ органов брюшной полости: Умеренная гепатоспленомегалия.***

Belarusian State Medical University

Внепеченочные проявления гепатита Е

Острый панкреатит

Гематологические проявления в виде тромбоцитопении

Гломерулонефрит

Геморрагический васкулит

Неврологические синдромы

Belarusian State Medical University

Особенности течения ГЕ на неэндемичных территориях:

Более тяжело протекает заболевание у мужчин пожилого возраста.

При вспышке ГЕ более частая регистрация болевого и диспепсического синдрома, а также, сохраняющееся гипербилирубинемия после нормализации уровня активности

Возможны внепеченочные проявления ГЕ, в частности неврологического характера

Встречаются случаи хронического течения ГЕ, в частности у лиц с иммунодефицитом (трансплантантация органов, иммуносупрессивная терапия)

Belarusian State Medical University

Course of HEV Infection

- Mean incubation period: 6 w (2–9 w)
- Hepatitis-like signs and symptoms:
  - jaundice, fever, loss of appetite, abdominal pain, lethargy
  - High ALT
- Viremia is usual, lasting for 2 weeks
- Viruses are excreted into the bile and shed in the feces for 4 weeks

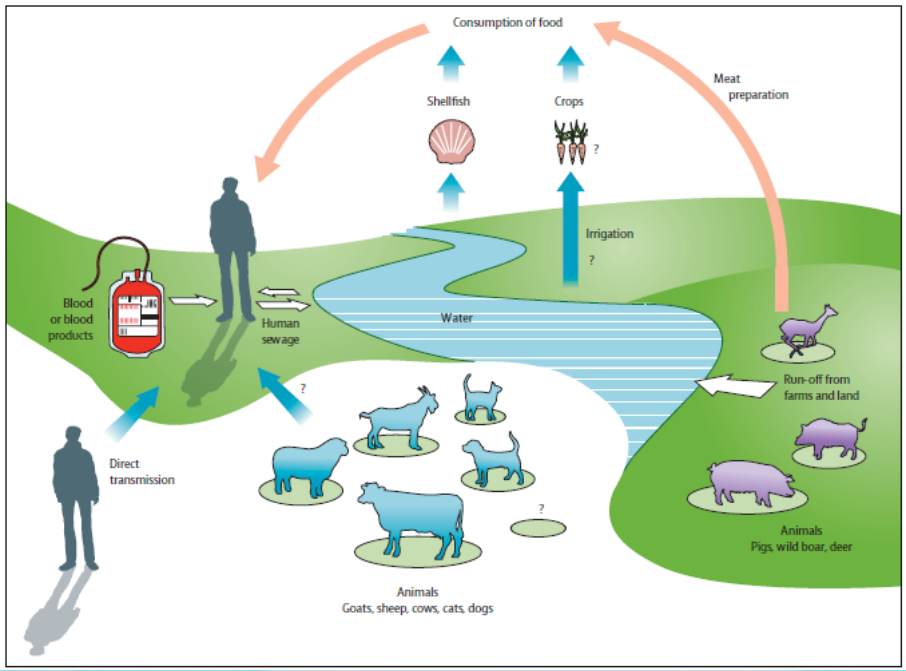
Belarusian State Medical University

Progression of Disease

- Acute hepatitis E is frequently self-limited
- For GT1 attack rate is highest in young adults 15-40 years
- Mortality: overall 0.5% - 4.0%
  - **in pregnant women: ~20%**
- Chronic hepatitis E is recognized in organ transplant recipients, and documented to be caused only by GT3 so far

Belarusian State Medical University

Source and Route of HEV Infection



- **Source: Human or zoonotic**
- **Factors: Contaminated water or under-cooked pork or game meat; rarely- blood transfusion; potentially- crops irrigated with contaminated water**
- **Route of transmission: Fecal-oral**
- **Liver- main target organ**

- Mechanism of delivery and basis of tropism remains unclear
  - Extra-hepatic tropism unlikely, but not excluded

N.Kamar, et al., www.thelancet.com Published online April 30, 2012
DOI:10.1016/S0140-6736(11)61849-7

Belarusian State Medical University

Hepatitis E in Organ Transplant Recipients

- Solid OTR are at risk for acute and chronic HEV infection.
- Overall prevalence: 1.8% - 11.3%
- Persistent viremia: 0-6.5% (median 0.8%)
- Only genotype 3 implicated so far

Belarusian State Medical University

Natural History of Hepatitis E in Organ Transplant Recipients

- Modest ALT elevation- median ~150 U/L
- Spontaneous clearance occurs in ~40% cases
  - More frequently among those infected later after the transplantation
- Reactivation in persons previously exposed does not occur- no need for special monitoring
- Cirrhosis can occur within 2-3 years in some cases

Belarusian State Medical University

Hepatitis E Virus Infection in HIV-Infected Persons

Evidence of acute HEV infection was detected in 4% of 194 people with HIV infection.

Prior HEV infection was detected in 3%.

HEV might be a cause of acute hepatitis among HIV-infected persons.

Crum-Cianflone N et. al. Emerging Infectious Diseases 2012;18: 502-506

Belarusian State Medical University

Hepatitis E as a Zoonosis

Various HEV strains were genetically characterized from pig, chicken**, rabbit**, deer mongoose, fish.

At least 4 recognized and 2 putative new genotypes have been identified

Serological evidence of occupational HEV transmission from swine

Molecular confirmation of HEV infection associated with consumption of uncooked boar and deer liver in Japan (GT3), and liver sausages in S. France (GT4)

Belarusian State Medical University

Two Faces an Enigma

Hyperendemic countries:

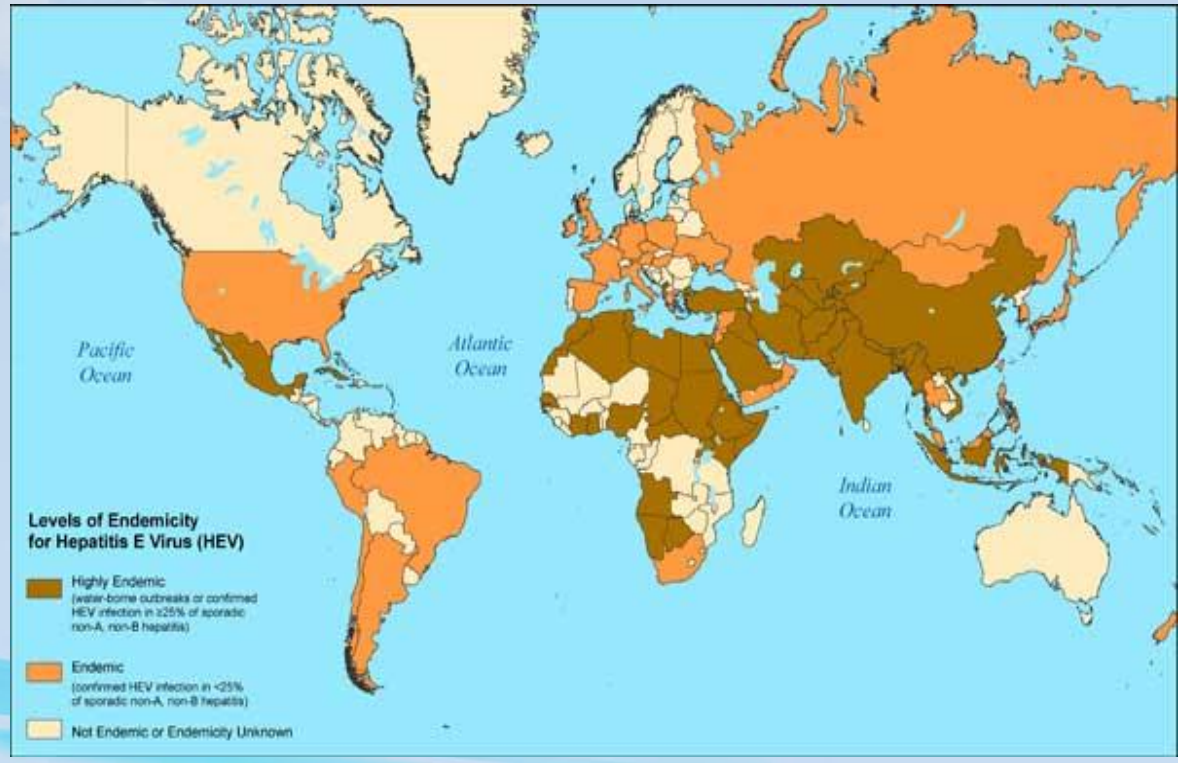
Massive outbreaks associated with HEV genotype 1. Smaller outbreaks caused by GT 2 and 4 were also documented.

Attack rate highest in young adults.

Morbidity & mortality rates highest in pregnant women.

Waterborne and human-to-human transmission.

No evidence of chronicity.



Non-hyperendemic countries:

Associated with HEV genotype 3.

Attack rate highest in people >50 yrs.

Chronic infection documented in immuno-compromosed individuals.

No data on susceptibility of pregnant women to infection or FHF.

Most likely Food-borne, Zoonotic.

Belarusian State Medical University

- *На сегодняшний день ВГЕ является основной причиной возникновения острого гепатита во всём мире и по предварительным данным одна треть населения земли перенесла это заболевание.*
- *Ранее считали, что эта инфекция характерна только для стран с жарким климатом. Однако, сегодня установлено, что спорадические случаи возникновения острого ГЕ имеют место в различных развитых странах, включая США, Францию, Германию и др.*
- *Кроме того, описаны случаи возникновения хронического течения заболевания, сопровождающиеся циррозом печени*
- *(Hoofnagle, J.H., Nelson, K.E., Purcell, R.H. Hepatitis E // N. Engl. J. Med. 2012. Vol.367. P.1237–1244).*

Belarusian State Medical University

- *Данные о значении ВГЕ кроликов для инфекционной патологии человека пока ограничены, поскольку исследования в этом направлении только начинаются.*
- *Однако вероятность инфицирования человека ВГЕ от кроликов, аналогично описанной и доказанной передаче вируса от свиньи человеку, до сих пор не исключена.*



Belarusian State Medical University

Спасибо за внимание !

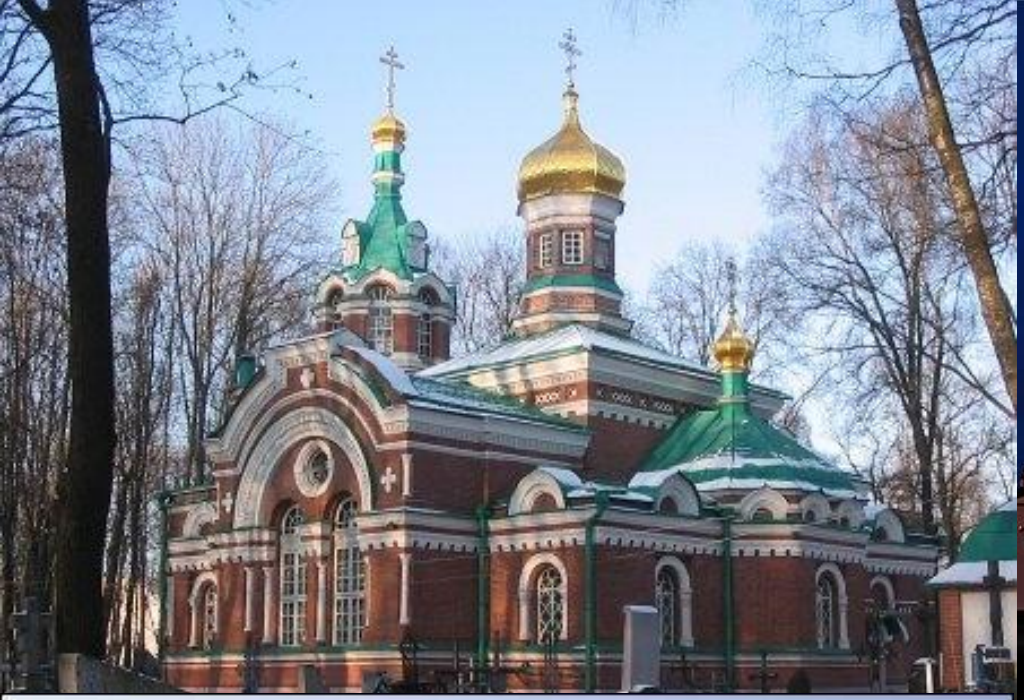


Исследования запланированы и будут продолжаться.


City Hall









Orthodox Cathedral



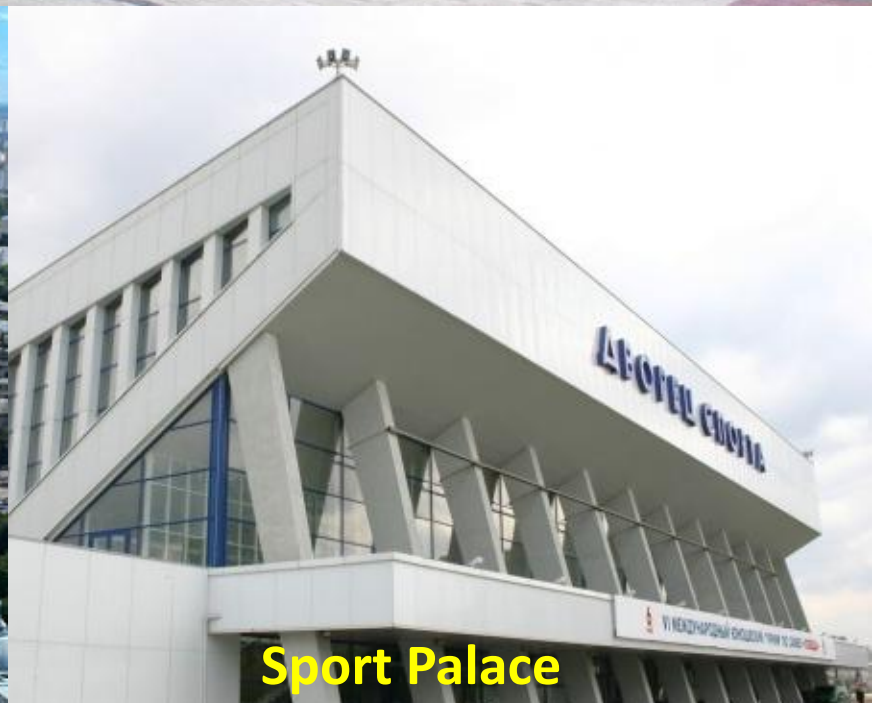


Catholic Cathedral of St. Simeon and Elena


Minsk Arena


Football Arena


Stadium Dinamo


Sport Palace



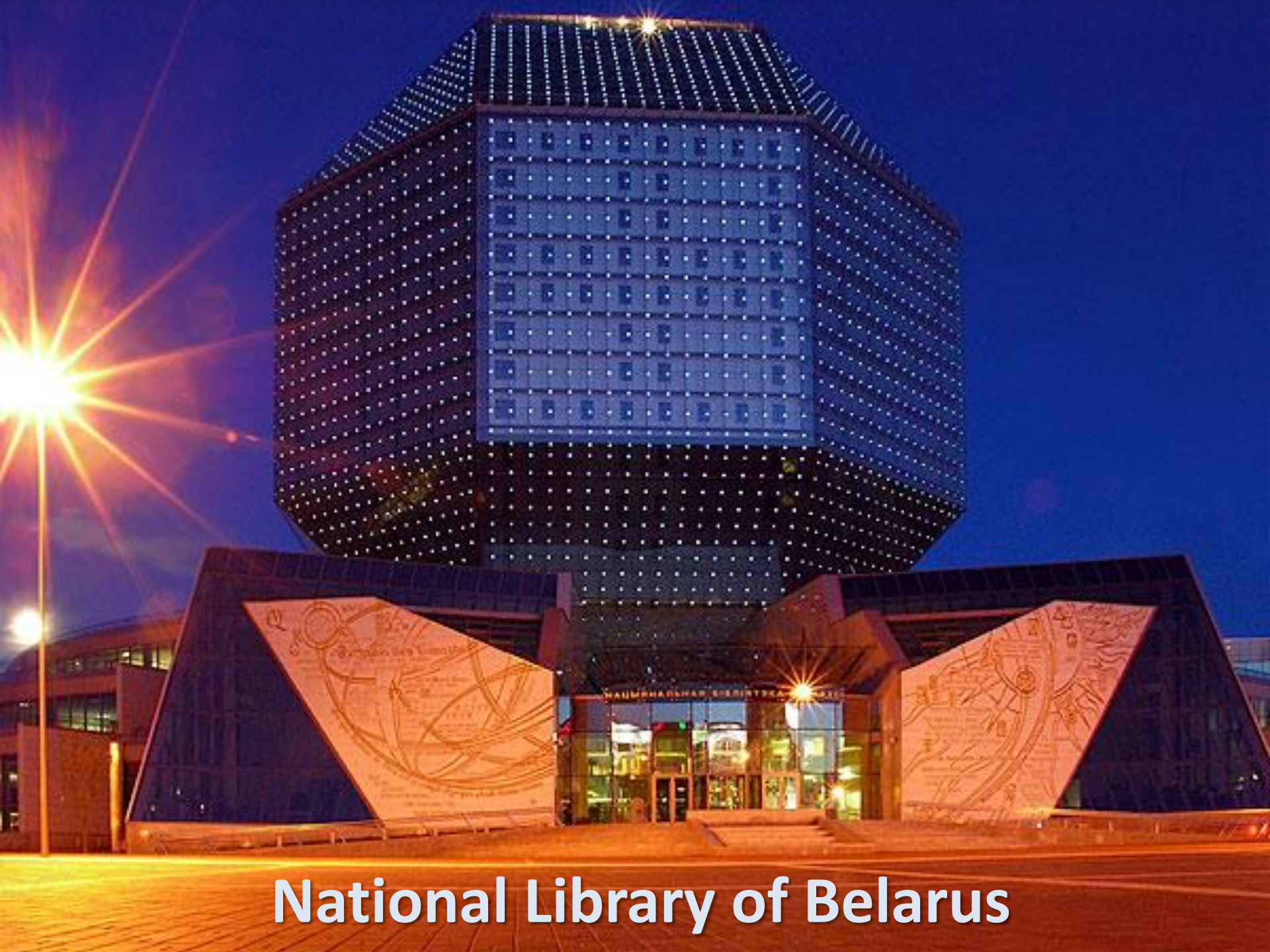
Opera and Ballet Theatre







Concert Hall



National Library of Belarus





City View






Victory Square





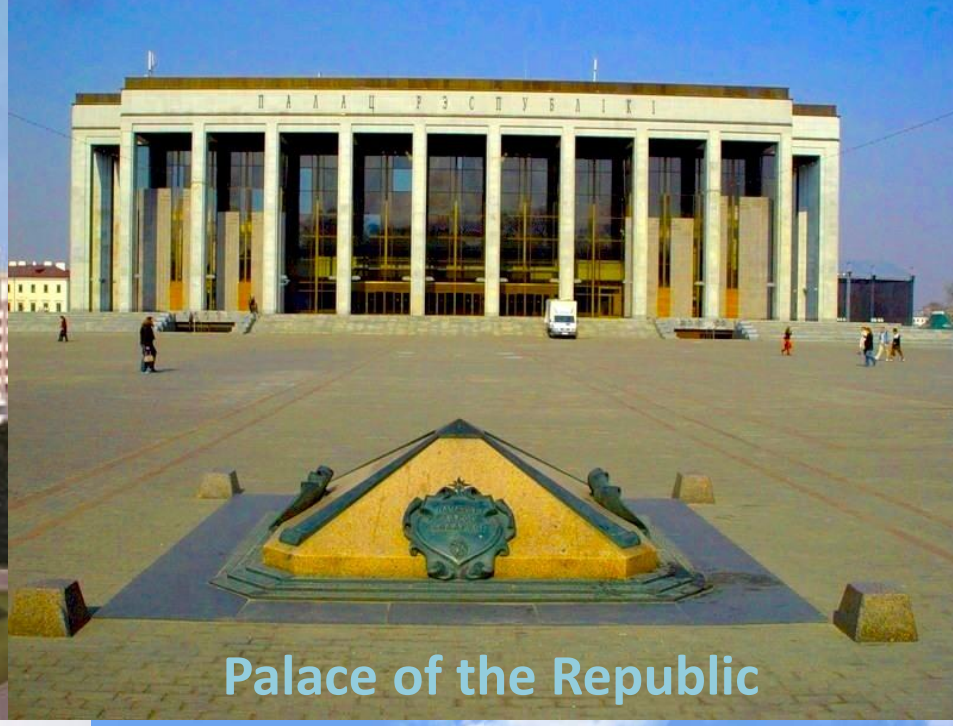
Trade Centres







Administration of the President



Palace of the Republic



Minsk City Council of Deputies



The House of Government



Modern educational buildings

