

Статья поступила в редакцию 7.10.2019 г.

Мозес К.Б., Мозес В.Г., Захаров И.С., Елгина С.И., Рудаева Е.В.
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У БЕРЕМЕННЫХ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ ГЕПАТИТОМ E – СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

Цель исследования – провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы патогенеза острой печеночной недостаточности индуцированной вирусом гепатита E, лечения и профилактике осложнений.

Материалы и методы: Проведен анализ 61 отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме. Результаты: По результатам анализа научных данных обновлено представление об эпидемиологии гепатита E при беременности в мире. В обзоре описаны возможные осложнения беременности и родов, ассоциированные с гепатитом E, проведена оценка риска вертикальной передачи инфекции, освещены вопросы эффективности терапии и методы профилактики данного заболевания.

Заключение: Гепатит E при беременности часто осложняется острой печеночной недостаточностью, что делает его актуальной проблемой. Проведенный анализ свидетельствует, что современная противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия является перспективным методом лечения, а вакцина – методом профилактики гепатита E, однако препараты позволяющие лечить и профилактировать заболевание во время беременности находятся в стадии разработки и клинических исследований.

Ключевые слова: вирус гепатита E; гепатит E; беременность; роды; послеродовой период

Mozes K.B., Mozes V.G., Zaharov I.S., Elgina S.I., Rudaeva E.V.
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

ACUTE LIVER FAILURE IN PREGNANT WOMEN DUE TO HEPATITIS E – CURRENT UNDERSTANDING OF PATHOGENESIS, TREATMENT AND PREVENTION

The aim of the research – to carry out an analytical review of modern sources of scientific literature covering the pathogenesis of acute liver failure induced by hepatitis E virus, treatment and prevention of complications in pregnant women with hepatitis E.

Materials and methods. The analysis of 61 domestic and foreign sources of literature on this topic. Results. According to the scientific analysis, new data on the prevalence of hepatitis E in pregnancy in the world have been obtained. The review describes possible complications of pregnancy and childbirth associated with hepatitis E, highlighted the effectiveness of screening this disease and the tactics of managing pregnancy in infected women.

Conclusion. The hepatitis E during pregnancy is often complicated by acute liver failure, which makes it an urgent problem. The analysis shows that modern antiviral therapy with direct antiviral drugs is a promising method of treatment, and the vaccine is a method of preventing hepatitis E, however, drugs that allow treating and preventing the disease during pregnancy are under development and clinical studies.

Key words: hepatitis C virus; hepatitis C; pregnancy; childbirth; the postpartum period

Вирус гепатита E (ВГЕ) относится к группе энтеральных гепатитов и широко распространен во всем мире. Ежегодно ВГЕ инфицируются более 20 миллионов человек, из которых 70000 погибают [1].

История открытия ВГЕ связана со вспышками больших водных эпидемий гепатита в Нью-Дели в 1955-1956 году и в Кашмирской долине на севере Индии в 1978 году – в последней были инфицированы 52000 человек. Исследования того времени выявили, что течение этого острого заболевания

отличается от гепатита A и гепатита B, поэтому его обозначили как эпидемический и эндемический гепатит ни A ни B [2]. После частичного секвенирования генома вируса в 1990 году и полного секвенирования его РНК в 1991 году, он был переименован в ВГЕ [3].

Возбудителем гепатита E является РНК-содержащий вирус, таксономически принадлежащий к семейству *Hepeviridae*, рода *Hepevirus*. ВГЕ не имеет серологических вариантов, однако секвенирование РНК выявило 5 генотипов вируса. Генотипы 1 и 2 заражают только людей, циркулируют в эндемичных районах (Азия, Африка и Мексика) и ассоциируются с большими водными эпидемиями [4, 5]. Генотипы 3 и 4 являются зоонозными штаммами, так как инфицируют людей и животных и ассоциированы с автохтонными спора-

Корреспонденцию адресовать:

МОЗЕС Вадим Гельевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России
Тел: 8 (3842) 73-46-00
E-mail: vadimmoses@mail.ru

дическими вспышками инфекции в Европе и Азии [6]. Генотип 5 обнаружен у птиц и человеку не передается.

Тяжесть и исходы вирусного гепатита Е во многом обусловлены его генотипом — генотипы 3 и 4 обычно вызывают только острый гепатит, заканчивающийся полным выздоровлением пациента (самолimitирующееся заболевание), тогда как генотипы 1 и 2 в некоторых случаях могут приводить к острому гепатиту, осложненному острой печеночной недостаточностью и хронизацией в исходе заболевания [7].

Для гепатита Е характерен фекально-оральный механизм передачи инфекции, связанный с употреблением загрязненной воды, недостаточно обработанного мяса диких животных и загрязненных овощей. Тем не менее, сегодня доказана возможность вертикальной передачи вируса от матери плоду, которая чаще всего встречается в развивающихся странах [8]. Инфицирование ВГЕ возможно при переливании крови и ее компонентов, что подтверждено в крупном исследовании в Великобритании с участием 225000 доноров крови, у 79 из которых была выявлена вирусемия 3 генотипа ВГЕ [9]. Обследование 43 реципиентов, которым была перелита инфицированная кровь до выявления факта инфицирования ВГЕ, показало, что 18 из них (42 %) заболели гепатитом Е, причем вероятность инфицирования ассоциировалась с высокой вирусной нагрузкой донора и иммуносупрессией реципиента.

До последнего времени считалось, что проблема вирусного гепатита Е ограничивается развивающимися странами, в которых отсутствует качественное и безопасное водоснабжение. В Европе и США вирусный гепатит Е считался неэндемичным, а эпизодические неэпидемические случаи инфицирования в основном связывались с поездками пациентов в эндемичные районы других стран [6]. Тем не менее, в последнее десятилетие зарегистрирован рост случаев автохтонной инфекции ВГЕ в развитых странах, таких как Франция, Япония, Великобритания и США [10-12]. Предполагается, что этот феномен обусловлен сельскохозяйственной деятельностью, при которой имеется тесный контакт человека с животными [13]. Есть еще одно мнение, что этот кажущийся рост частоты автохтонной инфекции обусловлен отсутствием рутинного скрининга на ВГЕ, поэтому нередко за гепатит Е принимаются

случаи токсического или аутоиммунного гепатита [14].

Как правило, гепатит Е протекает в виде острого заболевания, имеющего различные степени тяжести — легкую, среднюю и тяжелую, которые определяются выраженностью синдромов интоксикации и желтухи. Клинические симптомы острого гепатита Е неспецифичны и представлены желтухой, анорексией, увеличенной в размерах и болезненной при пальпации печенью, абдоминальной болью, тошнотой и рвотой, гипертермией [15]. Внепеченочные проявления при остром гепатите Е чаще всего отсутствуют, однако в некоторых случаях заболевание может сопровождаться острым панкреатитом, тромбоцитопенией, апластической анемией, аутоиммунным тиреоидитом, миозитом, криоглобулинемией, гломерулонефритом [16, 17]. У 5 % больных встречаются неврологические проявления, такие как паралич Белла, энцефалит, периферическая невропатия и синдром Гийена-Барре [18]. Прогноз заболевания в общей популяции благоприятный, с последующим выздоровлением.

До недавнего времени считалось, что вирусный гепатит Е не переходит в хроническую форму, однако такие случаи зарегистрированы у лиц на фоне иммуносупрессивной терапии при трансплантации органов, у онкологических больных и у ВИЧ-инфицированных пациентов [19]. Поэтому сегодня считается, что отсутствие противовирусной терапии у такой категории пациентов значительно увеличивает у них вероятность исхода острого вирусного гепатита Е в хронический процесс, с последующим формированием фиброза, цирроза печени и печеночной недостаточности [20].

Особенностью гепатита Е является относительно высокая вероятность развития тяжелой формы заболевания, в том числе фульминантной (молниеносной), которая ассоциирована с острой печеночной недостаточностью и смертностью. К факторам риска развития тяжелого течения вирусного гепатита Е относят генотип ВГЕ 1 и 2, возраст пациента, сопутствующие заболевания (хронические диффузные заболевания печени, суперинфекция и коинфекция с вирусом гепатита С и вирусом гепатита В), хроническая алкогольная и/или наркотическая интоксикация и беременность в третьем триместре [21].

В настоящее время беременность в третьем триместре признается наиболее отягощающим факто-

Сведения об авторах:

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ЗАХАРОВ Игорь Сергеевич, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: isza@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru

ром вирусного гепатита E, значительно увеличивающим летальный исход [22]. В качестве примера можно привести исследование в Северной Индии, изучавшее случаи энтерального гепатита у 97 беременных женщин [23]. У 47,4 % женщин был выявлен ВГЕ, у 52,6 % гепатит был обусловлен другими возбудителями (вирус гепатита А у 5,2 %, вирус гепатита В у 7,2 %, вирус гепатита С у 0 %, другие причины желтухи у 47,4 %). Вирусный гепатит E у 36,2 % беременных женщин протекал в виде острого гепатита, тогда как у 75 % пациенток – в виде фульминантной формы. Смертность составила 24,7 %, во всех случаях смерть была обусловлена фульминантным течением гепатита и у 87,5 % пациенток происходила до родоразрешения. Крупный метаанализ 47 исследований, включавший 3968 женщин Африки и Азии, показал, что риск летального исхода для матери и плода при остром вирусном гепатите E составляет 20,8 % (95% ДИ 16,6-25,3) и 34,2 % (95% ДИ 26,0-043,0), соответственно. При этом, наибольшая объединенная оценка риска летального исхода (61,2 %) выявлена у женщин с молниеносной формой гепатита [24].

Патогенез повреждения печени при фульминантном течении гепатита E у беременных женщин на сегодняшний день остается не ясным.

Первоначально ВГЕ индуцированная острая печеночная недостаточность у беременных женщин связывалась с недоением пациентов, однако в дальнейшем крупные РКИ опровергли эту гипотезу [25, 26]. Следующей попыткой понимания патогенеза ВГЕ индуцированной острой печеночной недостаточности была гипотеза, что вирус повреждает синусоидальные клетки печени (клетки Купфера – специализированные макрофаги печени, являющиеся частью ретикулоэндотелиальной системы), тем самым снижая их способность защищать гепатоциты от эндотоксинов грамотрицательных бактерий микрофлоры кишечника [27]. Однако последующие исследования показали, что ВГЕ не является цитопатическим вирусом, поэтому в настоящее время в патогенезе острого повреждения печени при гепатите E ведущее значение отводится формирующейся при беременности иммунологической супрессии, экологическим и генетическим факторам [28].

Иммунологическая толерантность во время беременности необходима для предотвращения отторжения плода и формируется в основном за счет подавления клеточно-опосредованного иммунитета,

делая беременных женщин более восприимчивыми к вирусным инфекциям [29-31]. Механизм формирования иммунологической толерантности сложен, и во многом обусловлен прогрессирующей продукцией во время беременности стероидных гормонов – эстрогенов, прогестерона и хорионического гонадотропина человека [32]. Эти гормоны оказывают прямое ингибирующее действие на клеточный иммунитет, Т-хелперы 1 (Th1), производство В-лимфоцитов, а также, благодаря уменьшенной экспрессии транскрипционного фактора NF-κB, способствуют апоптозу лимфоцитов [33]. Эти физиологические изменения иммунитета при определенных обстоятельствах могут способствовать репликации ВГЕ в гепатоцитах, усилению виремии с последующим CD8 опосредованным повреждением печени [34]. Данная гипотеза подтверждается результатами сравнения биопсии печени, проведенной во время холецистэктомии у условно здоровых людей и у больных с острым течением гепатита E, показавших, что у последних в инфильтрате преобладали активированные CD8-Т-лимфоциты, осуществляющие лизис поврежденных клеток собственного организма, что соответствовало модели Th1-опосредованного иммунного повреждения печени [35]. В нескольких исследованиях у ВГЕ инфицированных беременных женщин определялось снижение количества периферических CD4 с увеличением количества CD8 и измененным соотношением CD4/CD8 [34].

Ключевым фактором в патогенезе фульминантного течения гепатита может являться нарушение регуляции прогестероновых рецепторов [36]. Эффекты прогестерона во время беременности сегодня хорошо изучены и включают в себя стимуляцию активности специфических ферментных металлопротеиназ и молекул адгезии, ингибирование выработки антител, подавление активации Т-клеток и цитотоксичности, модификацию активности естественных киллеров (NK) [37, 38]. Биологические эффекты прогестерона во время беременности проявляются с помощью белка 34 kDa, называемого прогестерон-индуцированным блокирующим фактором (PIBF), который выделяется лимфоцитами беременных женщин после связывания прогестерона с его рецепторами [39]. Во время беременности концентрация PIBF постепенно увеличивается до 37-й недели беременности, после чего происходит ее медленное снижение до

Information about authors:

MOZES Kira Borisovna, Assistant, Department of Polyclinic Therapy and Nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru

MOZES Vadim Gelevich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ZAHAROV Igor Sergeevich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: isza@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, MD, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology named G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

срока родов. PIBF индуцирует Th2-доминантную продукцию цитокинов, ингибирует активность НК и, тем самым, предотвращает прерывание беременности. Bose P. et al. (2011) выявили, что фульминантное течение гепатита E во время беременности было ассоциировано с наличием у женщин мутации гена рецептора прогестерона [40]. У таких пациенток чаще наблюдалось молниеносное течение заболевания, был в 4 раза выше риск перинатальной и материнской смерти (OR 4,0; ДИ 0,363 – 44,113).

Факторы риска развития фульминантной формы гепатита E при беременности не известны, что делает невозможным его прогнозирование. Единственным надежным предиктором неблагоприятного течения заболевания можно считать срок беременности. В исследованиях последних лет было показано, что частота вирусного гепатита E и летальность при этом заболевании увеличиваются с гестационным сроком [7]. Vanait et al. была установлена корреляция между уровнем вирусной нагрузки и тяжестью инфекции во время беременности [41]. Эта взаимосвязь наглядно показана в 2013 году в исследовании из Северной Индии: вирусная нагрузка ВГЕ у беременных женщин с молниеносной формой гепатита E и острым вирусным гепатитом E составила $5,87 \times 10^4 \pm 1,5 \times 10^5$ uL/mL и $343,29 \pm 216,44$ uL/mL соответственно [42]. У небеременных женщин с молниеносной формой гепатита E и острым вирусным гепатитом E вирусная нагрузка составила, соответственно, $199,2 \pm 225,5$ uL/mL и $13,83 \pm 7,8$ uL/mL. Тем не менее, к интерпретации полученных данных следует относиться с осторожностью, так как вiremия при гепатите E кратковременная, а исследование вирусной нагрузки у пациентов проводилось в дни обращения за медицинской помощью, поэтому время при сборе анализов, прошедшее от начала заболевания, было у всех больных разным. Некоторыми исследователями в качестве предикторов развития острой печеночной недостаточности при остром вирусном гепатите E у беременных были предложены энцефалопатия и коагулопатия [43].

Влияние вирусного гепатита E на течение беременности мало изучено. В Индийском проспективном исследовании 55 беременных женщин, инфицированных ВГЕ, было установлено, что у 92 % больных заболевание развилось в третьем триместре беременности, у 77 % беременность осложнилась преждевременными родами, у 11 % произошел преждевременный разрыв плодных оболочек, вертикальная передача вируса от матери плоду диагностирована в 28 %, а материнская смертность составила 5 % [44]. Внутриутробное заражение плода ВГЕ в неонатальном периоде проявляется широким спектром симптомов и синдромов – гипотермией, желтухой, безжелтушным гепатитом, острой печеночной недостаточностью, диареей, лихорадкой [45]. Диагноз внутриутробного инфицирования ставится по наличию у новорожденного IgM антител к ВГЕ и/или выявлению РНК ВГЕ.

ВГЕ является преимущественно гепатотропным вирусом, однако может реплицироваться в почках, тонкой кишке, желудке, селезенке, нервной ткани и плаценте [46, 47]. По мнению некоторых исследователей, репликация ВГЕ в плаценте может быть одним из факторов, способствующих выкидышу, преждевременным родам и внутриутробной гибели плода у беременных женщин с вирусным гепатитом E. Это предположение подтверждают данные, что риск внутриутробной гибели плода у беременных женщин с гепатитом E ассоциирован с уровнем вирусной нагрузки ВГЕ, причем этот феномен наблюдается как при остром гепатите E, так и при фульминантном течении заболевания [40].

Считается, что гепатит E во время беременности отличается более тяжелым клиническим течением. В ретроспективном исследовании, проведенном с 2008 по 2010 год в Центральной Индии, дана подробная клиническая оценка течения острого гепатита E у 52 беременных и у 44 небеременных женщин [48]. У пациенток обеих групп преобладающими симптомами была тошнота/рвота и желтуха. Лихорадка, зуд, миалгия/артралгия и умеренная желтуха у беременных женщин наблюдались реже, тогда как энцефалопатия, тяжелая желтуха и ее длительность наблюдались чаще. Беременность являлась фактором риска материнской смертности – у беременных пациенток смертность составила 32 %, тогда как у небеременных женщин – 9 %.

Фульминантное течение острого гепатита при беременности проявляется быстрым, в течение часов-суток, развитием острой печеночной недостаточности, которая часто сочетается с массивным геморрагическим синдромом и острой почечной недостаточностью [7]. Клиника заболевания обычно разворачивается непосредственно перед родами или сразу после них: у пациентов стремительно нарастает желтуха, печеночная энцефалопатия, нарушение сознания; наблюдается интоксикация, рвота, тремор, тахикардия. Описаны случаи значительного уменьшения размеров печени (симптом «пустого подреберья»), нередко возникает гемолиз эритроцитов с гемоглобинурией, что приводит к прогрессирующей острой почечной недостаточности.

При развертывании клиники молниеносного гепатита часто происходит внутриутробная гибель плода. Метаанализ 2016 года показал, что риск внутриутробной гибели плода при молниеносной форме вирусного гепатита E значительно превышает неонатальную смертность – 27 % против 3,9 %. По данным N. Kumar (2017), вероятность неблагоприятного исхода для плода при фульминантной форме гепатита E связана с повышением уровня билирубина в сыворотке крови более 11 мг/дл, глутаминовой оксалоуксусной трансминазы и глутаминовой пировиноградной трансминазы в сыворотке крови более 1000 МЕ/л, тромбцитопенией менее 85000 клеток/мм³ [43].

Учитывая распространенность и высокий риск острой печеночной недостаточности при гепатите E, большинство клинических рекомендаций советуют

выявлять ВГЕ у всех больных с острым гепатитом, включая беременных женщин. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL, 2018) дополнительно рекомендует обследовать на ВГЕ пациентов с острыми и хроническими заболеваниями печени неясной этиологии, при подозрении на токсический гепатит и лиц с острым гепатитом, посещавших и вернувшихся из эндемичных районов [49].

Верификация ВГЕ осложняется коротким временем виремии и поэтому основывается на выявлении в крови антител к ВГЕ класса IgM или по увеличению титра IgG в парных сыворотках не менее чем в 4 раза [7]. Отношение к тестам, основанным на амплификации нуклеиновых кислот (NAT), для амплификации РНК ВГЕ неоднозначное — некоторыми рекомендуется использовать этот метод у пациентов с ослабленным иммунитетом, у которых антитела могут не обнаруживаться. Российскими рекомендациями национального научного общества инфекционистов (2014) этот метод не поддерживается, тогда как EASL (2018) рекомендует сочетать его с серологическим исследованием [7, 49, 50].

При неосложненном течении вирусного гепатита Е, в том числе и у беременных женщин, достаточно симптоматического лечения, противовирусная терапия не рекомендуется [7, 50].

Терапия ВГЕ индуцированной острой печеночной недостаточности во время беременности ничем не отличается от терапии небеременных пациентов. Ведение таких пациенток осуществляется в отделении интенсивной терапии. Учитывая наличие у таких пациентов высокой частоты коагулопатических кровотечений, предпочтительным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути [51]. Развитие у беременных женщин с ВГЕ 1 или 2 генотипа острой печеночной недостаточности является показанием для трансплантации печени [51]. В нескольких исследованиях при ВГЕ индуцированной острой печеночной недостаточности обнадеживающие результаты показали глюкокортикоиды, приводя к улучшению функции печени, однако для полной оценки их эффективности необходимо больше качественных РКИ [52].

Назначение рибавирина в качестве противовирусной терапии при гепатите Е является предметом оживленных дискуссий. В практическом руководстве EASL 2018 года [49] опубликован ряд вопросов, на которые сегодня нет однозначного ответа: уменьшает ли терапия рибавирином заболеваемость при остром гепатите Е? Доказана ли эффективность рибавирина у пациентов с тяжелым острым гепатитом Е и с ВГЕ ассоциированной острой печеночной недостаточностью? Какая доза и продолжительность терапии рибавирином при острой печеночной недостаточности является эффективной?

Исследования последних лет показывают, что терапия рибавирином у пациентов с тяжелым гепатитом Е вызывает быструю нормализацию уровня ферментов и функции печени [52, 54]. В опубликованных клинических случаях применения рибави-

рина у небеременных пациентов с ВГЕ индуцированной острой печеночной недостаточностью не было зарегистрировано тяжелых побочных эффектов применения препарата и все больные выжили [55, 56]. Тем не менее, для оценки эффективности и безопасности рибавирина при ВГЕ индуцированной острой печеночной недостаточности необходимо большее количество РКИ, поэтому уровень рекомендаций для его применения в современных руководствах соответствует категории С [49].

В отношении применения рибавирина у беременных женщин с ВГЕ индуцированной острой печеночной недостаточностью ситуация осложняется тератогенным эффектом препарата [57]. По мнению некоторых исследователей, ВГЕ индуцированная острая печеночная недостаточность чаще манифестирует в третьем триместре беременности, что снижает возможный тератогенный эффект рибавирина. Еще одним аргументом в пользу противовирусной терапии при тяжелом течении вирусного гепатита Е при беременности являются клинические случаи применения рибавирина у беременных с гепатитом С, которые не показали тератогенного эффекта препарата [57]. Тем не менее, сегодня в литературе не приведено ни одного случая применения рибавирина у беременных женщин с ВГЕ индуцированной острой печеночной недостаточностью и отсутствует информация о клинических испытаниях этого препарата во время беременности.

В отношении грудного вскармливания при вирусном гепатите Е считается, что оно безопасно при легком течении заболевания. Однако при развитии у матери тяжелого течения гепатита Е и ВГЕ индуцированной острой печеночной недостаточности рекомендуется переводить новорожденных на искусственное вскармливание, так как повышается риск его инфицирования через грудное молоко или поврежденный сосок [58].

Для профилактики инфицирования ВГЕ при беременности применяются общепринятые подходы: улучшение санитарных условий, кипячение воды, термическая обработка пищи [7].

В 2011 году в Китае была создана вакцина (HEV 239, Hecolin), показавшая долгосрочную 97 % эффективность в профилактике инфицирования ВГЕ [59]. Вакцина успешно прошла 3 фазу клинических исследований с участием более 100000 участников в Китае и считается, что она безопасна для беременных. Это предположение основывается на данных, полученных при клиническом испытании вакцины — беременность являлась критерием исключения, однако из-за ошибок 37 беременных женщин были случайно вакцинированы. Впоследствии ни у матерей, ни у их новорожденных не были зарегистрированы нежелательные эффекты и осложнения [60]. В настоящее время эффективность и безопасность вакцины изучается в крупном исследовании в Бангладеш на более чем 20000 женщин (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759991>).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. WHO. Hepatitis E vaccine: WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec.* 2015; 18: 185-200.
2. Wong D, Purcell R, Mandyam Ammanjee S, Rama Prasad S, Pavri K. Epidemic and endemic hepatitis in India. Evidence for non A, non B hepatitis virus aetiology. *Lancet.* 1980; 316: 876-879.
3. 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; 185: 120-131.
4. Smith DB, Simmonds P, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, Meng XJ, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol.* 2014; 95: 2223-2232.
5. Holla RP, Ahmad I, Ahmad Z, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Semin Liver Dis.* 2013; 33: 3-14.
6. Sayed IM, Vercauteren K, Abdelwahab SF, Meuleman P. The emergence of HEV in Europe. *Fut Virol.* 2015; 10: 763-778.
7. «Enteral hepatitis (hepatitis A and hepatitis E) in adults». Clinical recommendations. Moscow 2014: 1-99. Russian («Энтеральные гепатиты (гепатит А и гепатит Е) у взрослых». Клинические рекомендации. 2014: 1-99.)
8. Krain LJ, Atwell JE, Nelson KE, Labrique AB. Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2014; 90(2): 365-370.
9. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet.* 2014; 384: 1766-1773.
10. Kwo PY, Schlauder GG, Carpenter HA. Acute hepatitis E by a new isolate acquired in the United States. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72: 1133-1136.
11. Dalton HR, Stableforth W, Thurairajah P. 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.
12. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis.* 2003; 188: 944.
13. Meng XJ. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. *Semin Liver Dis.* 2013; 33: 41-49.
14. Haim-Boukobza S, Ferey MP, Vetillard AL, Jebblaoui A, Pelissier E, Pelletier G. Transfusion-transmitted hepatitis E in a misleading context of autoimmunity and drug-induced toxicity. *J Hepatol.* 2012; 57: 1374-1378.
15. Van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, Madden RG, Jones C, Fritz M, et al. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neurologic amyotrophy. *Neurology.* 2017; 89: 909-917.
16. Haffar S, Bazerbachi F, Lake JR. HEV-associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15: 268.
17. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res.* 2011; 161: 15-22.
18. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, Mclean BN, Cintas P, Bendall RP, Jacobs BC. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12: 77-85.
19. Renou C, Lafeuillade A, Cadranet JF, Pavo N, Pariente A, Allègre T, et al. Hepatitis E virus in HIV-infected patients. *AIDS.* 2010; 24: 1493-1499.
20. Grewal P, Kamili S, Motamed D. Chronic hepatitis E in an immunocompetent patient: a case report. *Hepatology.* 2014; 59: 347-348.
21. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1237-1244.
22. Shalimar and Acharya SK. Hepatitis e and acute liver failure in pregnancy. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3(3): 213-224.
23. Beniwal M, Kumar A, Kar P, Jilani N, Sharma JB. Prevalence and severity of acute viral hepatitis and fulminant hepatitis during pregnancy: A prospective study from North India. *Indian J Med Microbiol.* 2003; 21: 184-185.
24. Jin H, Zhao Y, Zhang X, Wang B, Liu P. Case-fatality risk of pregnant women with acute viral hepatitis type E: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2016; 144: 2098-2106.
25. Jaiswal SP, Jain AK, Naik G, Soni N, Chitnis DS. Viral hepatitis during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001; 72: 103-108.
26. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med.* 1981; 70: 252-255.
27. Kumar A, Begum N. Hepatitis E in pregnancy: an insight into etiopathogenesis. *JIMSA.* 2010; 23: 281-283.
28. Fiore S, Savasi V. Treatment of viral hepatitis in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 10(17): 2801-2809.
29. Kosih SL, Mozes VG. Experience of using a combined local antibiotic for nonspecific bacterial vulvoaginitis in girls. Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2013; 1: 42-45. Russian (Косых С.Л., Мозес В.Г. Опыт использования комбинированного антибиотика местного действия при неспецифическом бактериальном вульвовагините у девочек. Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т. 13, № 1. С. 42-45.)
30. Kosykh SL, Mozes VG. Diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls. *Mother and Baby in Kuzbass.* 2012; 4(51): 3-6. Russian (Косых С.Л., Мозес В.Г. Диагностика и лечение вульвовагинитов у девочек //Мать и Дитя в Кузбассе. 2012. № 4(51). С. 3-6.)
31. Weinberg ED. Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis.* 1984; 6: 814-831.

32. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27: 116-138.
33. Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure, regulation and function of NF-kappa B. *Annu Rev Cell Biol.* 1994; 10: 405-455.
34. Jilani N, Das BC, Husain SA. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22: 676-682.
35. Prabhu SB, Gupta P, Durgapal H. Study of cellular immune response against Hepatitis E virus (HEV). *J Viral Hepat.* 2011; 18: 587-594.
36. Reza Taherkhani, Fatemeh Farshadpour. Epidemiology of Hepatitis E in Pregnant Women and Children in Iran: A General Overview. *J Clin Transl Hepatol.* 2016; 4(3): 269-276.
37. Mozes V. Hormonal contraception in women at risk for the development of arterial and venous thrombosis. *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2009; 2: 83-87. Russian (Мозес В.Г. Гормональная контрацепция у женщин группы риска по развитию артериальных и венозных тромбозов //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009. Т. 8, № 2. С. 83-87.)
38. Salam GD, Kumar A, Kar P, Aggarwal S, Husain A, Sharma S. Serum tumor necrosis factor-alpha level in hepatitis E virus-related acute viral hepatitis and fulminant hepatic failure in pregnant women. *Hepatology Research.* 2013; 43(8): 826-835.
39. Kumar A, Devi SG, Kar P, Agarwal S, Husain SA, Gupta RK, Sharma S. Association of cytokines in hepatitis E with pregnancy outcome. *Cytokine.* 2014; 65(1): 95-104.
40. Bose PD, Das BC, Kumar A. et al. High viral load and deregulation of the progesterone receptor signaling pathway: association with hepatitis E-related poor pregnancy outcome. *J Hepatol.* 2011; 54: 1107-1113.
41. Banait VS, Sandur V, Parikh F, Muruges M, Ranka P, Ramesh VS, et al. Outcome of acute liver failure due to acute hepatitis E in pregnant women. *Indian J Gastroenterol.* 2007; 26: 6-10.
42. Borkakoti J, Hazam RK, Mohammad A, Kumar A, Kar P. Does high viral load of hepatitis E virus influence the severity and prognosis of acute liver failure during pregnancy? *J Med Virol.* 2013; 85: 620-626.
43. Kumar N, Das V, Agarwal F, Pandey A, Agrawal S. Fetomaternal outcomes in pregnant women with hepatitis E infection; still an important fetomaternal killer with an unresolved mystery of increased virulence in pregnancy *Obstet Gynecol.* 2017; 14(2): 106-113.
44. Prasad GS, Prasad S, Bhupali A, Patil AN, Parashar K. A study of hepatitis E in pregnancy: Maternal and fetal outcome. *J Obstet Gynaecol India.* 2016; 66: 18-23.
45. Khuroo MS, Kamli S, Khuroo MS. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. *J Viral Hepat.* 2009; 16(7): 519-523.
46. Bose PD, Das BC, Hazam RK, Kumar A, Medhi S, Kar P. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol.* 2014; 95: 1266-1271.
47. Woolson KL, Forbes A, Vine L, Beynon L, McElhinney L, Panayi V, et al. Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40: 1282-1291.
48. Shinde NR, Patil TB, Deshpande AS, Gulhane RV, Patil MB, Bansod YV. Clinical Profile, Maternal and Fetal Outcomes of Acute Hepatitis E in Pregnancy. *Ann Med Health Sci Res.* 2014; 4(Suppl 2): 133-139.
49. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology.* 2018; 68: 1256-1271.
50. Zhao C, Wang Y. Laboratory diagnosis of HEV infection. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2016; 948: 191-209.
51. Kar P, Sengupta A. A guide to the management of hepatitis e infection during pregnancy. *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2019; 13: 205-211.
52. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD et al. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 1836-1842.
53. Melgaço JG, Gardinali NR, de Mello VDM et al. Hepatitis E: Update on Prevention and Control. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 5769201.
54. Lhomme S, DeRoy S, Kamar N, Abravanel F, Metsu D, Marion O, et al. Plasma Hepatitis E Virus Kinetics in Solid Organ Transplant Patients Receiving Ribavirin. *Viruses.* 2019; 11(7): 630.
55. Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyriakou C, Kauffmann W, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis e: A single-centre experience. *Liver Int.* 2013; 33: 722-726.
56. Goyal R, Kumar A, Panda SK, Paul SB, Acharya SK. Ribavirin therapy for hepatitis e virus-induced acute on chronic liver failure: A preliminary report. *Antivir. Ther.* 2012; 17: 1091-1096.
57. Sinclair SM, Jones JK, Miller RK, Greene MF, Kwo PY, Maddrey WC. The Ribavirin Pregnancy Registry: An Interim Analysis of Potential Teratogenicity at the Mid-Point of Enrollment. *Drug Saf.* 2017; 40(12): 1205-1218.
58. Chaudhry SA, Verma N, Koren G. Hepatitis E infection during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2015; 61(7): 607-608.
59. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a largescale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010; 376: 895-902.
60. Wu T, Zhu FC, Huang SJ, Zhang XF, Wang ZZ, Zhang J, Xia NS. Safety of the hepatitis e vaccine for pregnant women: A preliminary analysis. *Hepatology.* 2012; 55: 2038.

* * *