

Е. П. Кишкурно<sup>1</sup>, Т. В. Амвросьева<sup>2</sup>, А. А. Долголикова<sup>3</sup>,  
Ю. Б. Колтунова<sup>2</sup>, С. В. Крапивина<sup>4</sup>

## ПРОБЛЕМА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА E. ОСТРОЕ ТЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ У РЕЦИПИЕНТА ПОЧКИ В ПОЗДНИЙ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»<sup>1</sup>,  
ГУ «Республиканский научно-практический центр  
эпидемиологии и микробиологии»<sup>2</sup>,  
ГУ «Минский научно-практический центр хирургии,  
трансплантологии и гематологии»<sup>3</sup>,  
УЗ «Городская инфекционная больница», Минск, Беларусь<sup>4</sup>

В статье представлена общая информация о вирусном гепатите E (ВГЕ), приведены данные о клинике, диагностике и лечении инфекции на фоне применения иммуносупрессивной терапии. Описан случай острого вирусного гепатита E, развившегося в поздний посттрансплантационный период у реципиентки почечного аллографта. На плановом визите был зафиксирован подъем АСТ до 131 Ед/л, АЛТ-308 Ед/л. Совокупность биохимических показателей, а также данные анамнеза позволили предположить, а затем и подтвердить ВГЕ – выявлена РНК вируса гепатита E в сыворотке крови в концентрации 243 МЕ/мл. Спустя 4 недели был произведен повторный забор биологического материала. Концентрация РНК вируса гепатита E в сыворотке крови составила – 210982 МЕ/мл, в фекалиях – 134721 МЕ/мл. Одновременно наблюдался подъем уровней АЛТ и АСТ до 693 и 587 Ед/л соответственно. Снижение иммуносупрессии (медрол 2 мг/сутки, адваграф 1 мг/сутки, мифортик 360 мг 2 раза в сутки, лазартана 100 мг /сутки, пантопразола 20 мг утром), дезинтоксикационная терапия, гептрал внутривенно, препараты урсодезоксихолевой кислоты привели к четкой положительной динамике клинических и лабораторных данных.

Полученные данные доказывают наличие циркуляции вируса гепатита E среди населения Республики Беларусь и показывают, что пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию, имеют повышенный риск развития тяжелых форм ВГЕ, что указывает на необходимость повышенного внимания к таким пациентам.

**Ключевые слова:** острый гепатит E, трансплантация почки, иммуносупрессия.

**E. P. Kishkurno, T. V. Amvrosieva, A. A. Dolgolikova,  
Y. B. Kaltunova, S. V. Krapivina**

## HEPATITIS E. ACUTE HEPATITIS E IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS IN THE LATE POST-TRANSPLANT PERIOD

The article provides general information about viral hepatitis E (VHE), about data on the clinic, diagnostics and treatment of the infection in patients who receive immunosuppressive therapy. It presents a case of acute viral hepatitis E, which developed in the late post-transplantation period in a kidney allograft recipient. At a planned visit, an increase of AST up to 131 IU/liter and ALT up to 308 IU/liter was detected. The biochemical parameters, as well as the anamnesis data, suggested VHE which was later verified by the hepatitis E virus RNA detection in serum at the concentration of 243 IU/ml. In 4 weeks, biological material was collected again, and the concentration of hepatitis E virus RNA in blood serum increased up to 210982 IU/ml, while in feces up to 134721 IU/ml. At the same time we observed an increase in ALT and AST levels up to 693 and 587 U/L, respectively. The reduction of immunosuppression level (medrol 2 mg/day, advagraf 1 mg/day, myfortic 360 mg 2/day, lazartan 100 mg/day, pantoprazole 20 mg in the morning) as well as the detoxification therapy by intravenous heptral and ursodeoxycholic acid led to marked positive dynamics in clinical and laboratory data.

The obtained data prove the presence of hepatitis E virus circulation among the population of the Republic of Belarus and show that the patients receiving immunosuppressive therapy have an increased risk of developing severe forms of HEV, which indicates the need for special attention to such patients.

**Key words:** acute hepatitis E, kidney transplantation, immunosuppression.

**В**ирусный гепатит E (ВГЕ) – нередко встречающееся заболевание, которое может протекать по-разному у иммунокомпрометированных и здоровых людей. До недавних пор в Республике Беларусь ВГЕ был малоизвестной и недиагностируемой инфекцией, которая не подлежала официальной регистрации. Какие-либо данные о ее распространенности в стране и вкладе в этиологическую структуру вирусных гепатитов до недавних пор отсутствовали. В последние годы исследования в этом направлении начали активно развиваться [1–3, 5].

Помимо основного фекально-орального механизма передачи ВГЕ и вертикального [24] существует парентеральный путь распространения этой инфекции. Об этом свидетельствуют высокая частота выявления антител к вирусу гепатита E (анти-ВГЕ) среди доноров крови в индустриально развитых странах [9], обнаружение вирусспецифической РНК у значительного числа лиц, подвергшихся множественным гемотрансфузиям [29], а также доказанные случаи трансфузионного заражения с подтверждением идентичности возбудителя инфекции у донора и реципиента [8]. Литературные данные о распространенности анти-ВГЕ IgG среди реципиентов трансплантата солидных органов неоднозначны [4]. Частота их выявления колеблется от 2,1 % [7, 10, 11, 15] до 6 и даже 16 % [10]. Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что среди реципиентов почечного трансплантата, наблюдавшихся в Минском научно-практическом центре хирургии, трансплантологии и гематологии, частота выявления маркера свежего инфицирования – IgM к вирусу гепатита E – составила 6,9 % [1].

Высокая серопревалентность в отношении ВГЕ отмечается среди работников сельского хозяйства (животноводство) [3]. Важным фактором риска развития острого ВГЕ у таких пациентов является употребление недостаточно термически обработанного мяса, дичи или свинины [2]. В литературе описаны отдельные вспышки ВГЕ, связанные с потреблением моллюсков на круизном лайнере [14]. Большой частью ВГЕ приводит к развитию острого гепатита у иммунокомпетентных людей.

Инкубационный период ВГЕ варьирует от 15 до 45 суток, но в среднем продолжается 1 месяц. Клинические проявления инфекции чаще наблюдаются у взрослых, чем у детей и подростков [3]. Общая продолжительность клинических

проявлений заболевания составляет 2–3 недели. Заболевание у иммунокомпетентных людей протекает, как правило, в легкой (до 60 %), средне-тяжелой форме [20]. Тяжелое течение ВГЕ характерно для беременных в 3 триместре. В условиях применения иммуносупрессивной терапии после трансплантации солидных органов у реципиентов возникает высокий риск фульминантного гепатита [5]. Особенности течения ВГЕ у иммунокомпрометированных пациентов не исключает 2 сценария развития и исхода заболевания: хронизация инфекции (продолженное течение) с быстрым прогрессированием до цирроза, с последующим развитием фиброза [15] и фульминантное течение, что чаще встречается в ранний посттрансплантационный период [6, 10, 12, 13, 19, 23, 26].

По данным зарубежных специалистов, выполнивших ретроспективное мультицентровое исследование, включающее 85 реципиентов солидных органов, уровень хронизации в случае острого ВГЕ составил 70 % [27]. При проведении проспективного когортного исследования 700 реципиентов солидных органов установлено, что у 34 из них (5 %) был выявлен острый ВГЕ, в последующем у 47 % – развилась хроническая инфекция [27]. Хроническая инфекция, по-видимому, связана с нарушением ВГЕ-специфического Т-клеточного ответа [17, 25]. Возможными предикторами хронизации инфекции у таких пациентов является низкое количество лимфоцитов и CD2, CD3 CD4, использование такролимуса, низкий уровень тромбоцитов в начале заболевания, детский возраст [28]. Описаны случаи реактивации возбудителя у реципиентов солидных органов с хроническим ВГЕ, хотя риск развития такого сценария представляется небольшим [21]. Хронический ВГЕ у пациентов на фоне иммуносупрессивной терапии связывают со снижением скорости клубочковой фильтрации, развитием гломерулонефрита и криоглобулинемии [22].

Основным клиническим проявлением ВГЕ является желтуха, которая обычно сопровождается недомоганием, анорексией, тошнотой, рвотой, болью в животе, лихорадкой и гепатомегалией [14]. Другие менее распространенные признаки включают диарею, артралгию, зуд и крапивницу [13].

Диагностика ВГЕ строится на выявлении серологических (анти-ВГЕ IgM и IgG) и генетических маркеров (РНК) его возбудителя. Ig M появляются в начале заболевания и исчезают через 1 месяц, сменяясь IgG. Основным методом их детек-

ции является иммуноферментный анализ (ИФА). РНК вируса гепатита Е можно обнаружить в сыворотке крови через 2–6 недель после заражения. Она выявляется в течение 2–4 недель. Возможна также длительная виремия (более 6 месяцев), которая является предиктором развития хронического ВГЕ. При этом в фекалиях РНК вируса можно обнаружить гораздо раньше – за 1 неделю до начала инфекции и далее в течение 2–4 недель. Методом выбора для ее выявления в сыворотке крови и фекалиях является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Следует иметь в виду, что если по результатам ИФА антитела к возбудителю не определяются, и все еще существует обоснованное подозрение на ВГЕ-инфекцию, следует провести повторное тестирование, предпочтительно с помощью ПЦР. Использование ПЦР особенно важно при осуществлении генодиагностики для иммунокомпрометированных пациентов с подозрением на ВГЕ из-за высокой частоты ложноотрицательных тестов на антитела [16].

Для лечения острого гепатита, протекающего тяжело, рекомендована базис-терапия. В случае тяжелого течения заболевания, выраженного иммуносупрессивного состояния возможна этиотропная терапия рибавирином. На сегодняшний день не существует каких-то стандартных схем по редукции иммуносупрессивной терапии. По мнению некоторых специалистов снижение иммуносупрессивной терапии следует начинать с изменения дозы такролимуса [18]. В литературе имеются данные о том, что снижение или отмена иммуносупрессивной терапии могут предотвратить развитие хронической ВГЕ инфекции [28]. В работе Khuro M. S., 2016 [22] предлагается 12-недельный курс монотерапии рибавирином пациентов с хронической инфекцией ВГЕ (кроме беременных). У реципиентов после трансплантации солидных органов в ранний посттрансплантационный период рекомендуют рибавирин в сочетании с редукцией иммуносупрессивной терапии. Рекомендована также противовирусная терапия в тех случаях, когда иммуносупрессивная терапия не может быть снижена или если у пациента сохраняется в сыворотке крови РНК ВГЕ, несмотря на уменьшение доз в течение 12 недель [18]. Доза рибавирина составляет от 600 до 1000 мг в день (вводится в два приема). Нет никаких рандомизированных исследований где бы оценивалось применение рибавирина для лечения хронического ВГЕ. Существующие опубликованные исследова-

ния показывают преимущество его использования для лечения хронического ВГЕ [18].

В ретроспективном многоцентровом исследовании, в котором приняло участие 59 реципиентов солидных органов с хроническим ВГЕ на фоне длительной виремии, оценивалась эффективность применения рибавирина в качестве монотерапии. Возбудителем инфекции был вирус гепатита 3 типа. Все пациенты получали среднюю дозу рибавирина (600 мг в день, что эквивалентно 8,1 мг/кг). Терапия была начата через 9 месяцев после постановки диагноза ВГЕ и длилась в среднем 3 месяца. Рецидив репликации возбудителя произошел у 10 пациентов после прекращения приема препарата. Устойчивый вирусологический ответ, определяемый как невыявляемый уровень вирусспецифической РНК в сыворотке крови, наблюдался у 78 % пациентов через 6 месяцев после прекращения терапии. Устойчивый вирусологический ответ наблюдался также 6,8 % пациентов, у которых имел место рецидив инфекции и которые были повторно пролечены в течение более длительного периода. Анемия была основным побочным эффектом применения рибавирина и требовала снижения его дозы у 29 % пациентов, применения эритропоэтина у 54 % и переливания крови у 12 %.

Вышеописанное ретроспективное многоцентровое исследование показало, что рибавирин является эффективным при лечении хронического ВГЕ в качестве монотерапии, а 3-месячный его курс может быть рекомендован для большинства пациентов [27].

**Приводим случай острого ВГЕ у пациентки после трансплантации почки в поздний посттрансплантационный период.** Пациентка П., 64 лет с диагнозом поликистоз почек с поражением печени и поджелудочной железы. ХБП с5Т. Состояние после трансплантации почки от умершего донора. У пациентки наблюдалось стандартное течение раннего послеоперационного периода с немедленной функцией почечного аллографта. Принимала 3-х компонентную поддерживающую схему иммуносупрессивной терапии на основе такролимуса с С0 в пределах 8,7–6,4 нг/мл в течение первого года и С0 – 6,5–4,8 нг/мл после 12 месяцев. Препараты микофеноловой кислоты в дозе 1080 мг в сутки первые 12 мес после трансплантации, далее доза снижена до 720 мг в сутки, доза метилпреднизолона через год после трансплантации составила 2 мг в сутки.

Через 2 года и 8 месяцев после трансплантации у пациентки на плановом визите зафиксирован подъем АСТ до 131 Ед/л, АЛТ-308 Ед/л. Функция трансплантата удовлетворительная, креатинин – 78 ммоль/л, мочевины – 8,4 ммоль/л, СКФ ЕРІ – 68 мл/мин. Общее состояние удовлетворительное, кожные покровы нормальной окраски, отеков нет. Температура тела – 36,6 °С. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются ЧД – 16 в 1 мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС – 70 в 1 мин, АД – 160/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Перистальтика выслушивается. Диареи нет. Мочеиспускание свободное, диурез за предыдущие сутки составил 1,8 л. Иммуносупрессивная терапия: несмотря на снижение дозы такролимуса на предыдущем визите с 3.5 мг в сутки до 3 мг с СО составило 8.4 нг/мл (СО на предыдущем визите 6,2 нг/мл), доза микофеноловой кислоты 720 мг в сутки. Сопутствующая терапия: кандесартан 16 мг в сутки, аллопуринол 100 мг в сутки, розувастатин 10 мг в сутки. Пациентке отменен розувастатин, аллопуринол, назначен препарат урсодезоксихолиевой кислоты в дозе 1500 мг в сутки. На следующем визите через 4 недели у пациентки сохранялось 4-х кратное повышение АСТ до 102 Ед/л, АЛТ – до 234 Ед/л. Результаты исследований методом ПЦР на маркеры ЦМВ, вирусных гепатитов В и С были отрицательными. Результаты УЗИ ОБП: печень не увеличена, эхоструктура неоднородная, эхогенность несколько повышена, контуры ровные, в структуре кисты до 31 мм. Правая доля: КВР 141 мм, ПЗР 144 мм, толщина левой доли 83 мм. Общий желчный проток: 5 мм, внутривенные желчные протоки не расширены. Воротная вена – 10,6 мм, Vps 18 см/с, поток гепатопетальный. Сосудистый рисунок печени обычный. На дозе такролимуса 3 мг СО составило 10,8 нг/мл, что на 28 % выше, чем СО на предыдущем визите, что может быть следствием снижения функции печени, а также изменения моторики желудочно-кишечного тракта. Через месяц на следующем визите выявлено нарастание АлАт – 693 Е/л и АсАт до 587 Е/л, ГГТ – 92 мкмоль/л, общий билирубин – 38,67 мкмоль/л на фоне уменьшения иммуносупрессивной терапии. Биологический материал пациентки методом ПЦР исследован на генетические маркеры ВГЕ. Выявлена РНК вируса гепатита Е, концентрация которой в сыворотке крови составила 243 МЕ/мл. Спустя 4 недели был произведен повторный забор биологического

материала. Концентрация РНК ВГЕ в сыворотке крови составила – 210982 МЕ/мл, в фекалиях – 134721 МЕ/мл.

Из анамнеза: получала гемодиализ до трансплантации, проживает в областном городе, на пенсии, есть хозяйство со свиньями, изготавливают домашние сыровяленые колбасы из свинины не достаточно термически обработанные употребляет в пищу. На основании положительных результатов лабораторных исследований на вирус гепатита Е с учетом анамнеза (получает иммуносупрессию после трансплантации почки с 2016 г.) и возможности тяжелого течения гепатита, пациентка была госпитализирована в Минскую городскую клиническую инфекционную больницу.

При поступлении – состояние средней тяжести, беспокоит слабость, при объективном осмотре отмечалась иктеричность склер и ладоней, следов расчёсов нет, сыпи нет. Температура 36,4 °С. Вес – 76 кг. Адекватна, ориентирована, правильно отвечает на вопросы, счёт не нарушен. Признаков печеночной хронизации не выявлено, менингеальные симптомы и очаговая симптоматика не определяются. Гемморагического синдрома нет. Отклонений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем при перкуссии и аускультации не выявлено. Живот мягкий, безболезненный, доступный глубокой пальпации. Перитонеальные симптомы не определяются, печень +1,5 см, плотная безболезненная, селезенка не увеличена, цвет мочи и кала не изменен. При обследовании на вирусные гепатиты ИФА anti-HAV IgM – отрицательный, HBsAg – отрицательный, ИФА, HbeAg – отрицательный, anti-Hbe – отрицательный, anti-Hbc – отрицательный, anti-HBs – 1000,1 mIU/ml (норма 0–10 mIU/ml, ПЦР ВГВ – отрицательный, anti-HCV IgM – отрицательный, ПЦР ВГС – отрицательный. Для исключения гепатоцеллюлярной карциномы исследована кровь методом ИФА с целью определения уровня альфа-фетопротеина. Результат менее 10 МЕ/мл. Криоглобулины – отрицательные. ПЦР сыворотки крови на ВЭБ, ЦМВ, ВПГ1,2 – отрицательные. Результаты исследование крови методом ИФА на ВИЧ – отрицательные. УЗИ органов брюшной полости (ACUSON S2000 Siemens.): гепатомегалия, диффузные изменения печени с признаками поликистоза. Диффузные изменения поджелудочной железы. Поликистозная трансформация обеих почек. УЗ-признаков дисфункции почечного трансплантата не выявлено.

Коагулограмма без признаков нарушения (АЧТВ – 32,3 секунд; ПТИ – 1,16; МНО – 0,86).

Таблица. Динамика биохимических показателей крови за время госпитализации

Показатель	1 день госпитализации 01.06.2019	5 день госпитализации 06.06.2019	11 день госпитализации 11.06.2019	21 день госпитализации 16.06.2019
О. билирубин (Мкмоль/л)	38,7	29,22	20,51	8,43
Прям. билирубин (Мкмоль/л)	29,22	13,57	10,89	2,47
АЛТ (Ед/л)	693	624,45	475,66	60,31
АСТ (Ед/л)	587	457,32	313,68	25,87
ГГТП (Ед/л)	92	135,5	95,93	95
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	107	155,1	129,3	-
Амилаза (Ед/л)	47			
Мочевина (ммоль/л)	7,4	5,98	7,91	7,7
Креатинин (Мкмоль/л)	104	95,28	99,75	95,28
Глюкоза(ммоль/л)	4,6	-	-	-
Альбумин (г/л)	35,2	38,9	-	-

Общий анализ крови: лейкоциты  $4,2 \cdot 10^9/\text{л}$ , эритроциты –  $4,98 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин – 148 г/л, тромбоциты –  $192 \cdot 10^9/\text{л}$ , MCV – 85,3 ф/л, MCH – 29,7 ф/л, MCHC – 343 г/л, RDW – 12,8 %, палочкоядерные лейкоциты – 5 %, сегментоядерные лейкоциты – 58 %, эозинофилы – 4 %, лимфоциты – 22 %, моноциты – 11 %, СОЭ – 5 мм/ч, общий анализ мочи: цвет – соломенно-желтый, мутная, реакция – 6,0, плотность – 1020, белок – отрицательный, глюкоза – отрицательная, билирубин – отрицательный, уробилин – 3+, лейкоциты – 20–25 в поле зрения, эритроциты – 0–1 в поле зрения, бактерии, соли – не выявлены. При проведении трехстаканной пробы мочи лейкоциты в скоплениях 20–25 в поле зрения выявлялись только в первой порции мочи. Посев мочи на стерильность: выделен *P. vulgaris*  $10^7$ , чувствительный к норфлоксацину, тазобактаму/пиперциллину, ципрофлоксацину.

Учитывая результаты прежних лабораторных анализов и данные анамнеза, проведены серо- и генодиагностические исследования по выявлению в биологическом материале генетических и серологических маркеров ВГЕ. Результаты ПЦР: в сыворотке крови обнаружена РНК вируса гепатита Е в концентрации 5717 МЕ/мл. Результаты ИФА: на 3 день после поступления в сыворотке крови выявлены Ig M к вирусу гепатита Е, их присутствие сохранялось в течение месяца. Антивирусные IgG обнаруживались в сыворотке крови с момента поступления. По результатам выполненных исследований выставлен диагноз: «Острый гепатит Е, желтушная форма, средней тяжести. Поликистоз почек, детский тип с поражением печени и поджелудочной железы. Хроническая болезнь почек, почечный трансплантат от 27.07.2016 года. Остеопороз сочетанного генеза. Дефицит витамина Д. Многоузловой нетоксиче-

ский зуб. Симптоматическая АГ». От назначения рибавирина воздержались. Терапия проводилась на фоне постоянной минимальной иммуносупрессии (медрол 2 мг/сутки, адваграф 1 мг/сутки, мифортик 360 мг 2 раза в сутки, лазартана 100 мг/сутки, пантопразола 20 мг утром), дезинтоксикационная терапия, гептрал внутривенно, препараты урсодезоксихолевой кислоты из расчёта 15 мг/кг в сутки в три приёма. На фоне вышеуказанного лечения наблюдалась чёткая положительная динамика клинических и лабораторных данных. На 22 день от момента поступления пациентка переведена на амбулаторное лечение (таблица).

Динамика уровня печеночных ферментов в зависимости от уровня вирусной нагрузки представлена на рисунке.

Серологическое исследование крови методом ИФА через месяц после выписки пациентки показало сохранение в сыворотке крови IgM и Ig G к вирусу гепатита Е. По данным ПЦР исследование РНК возбудителя ВГЕ в биологическом материале отсутствовала. В биохимическом анализе крови сохранился повышенный уровень ГГТ – 95 ед, АЛТ – 59 Ед/л (на фоне продолжающегося

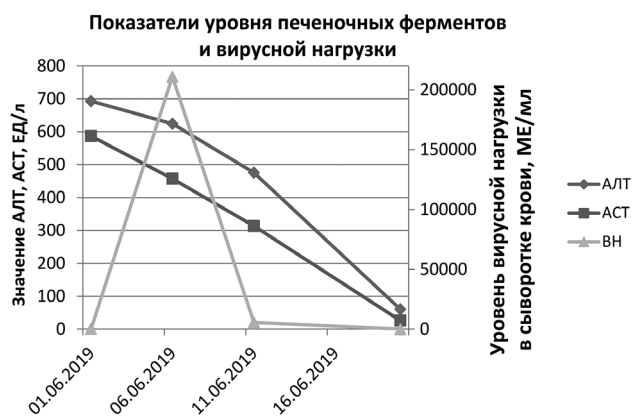


Рисунок. Показатели печеночных ферментов в зависимости от уровня вирусной нагрузки

приема иммуносупрессивных препаратов), уровень билирубина нормализовался.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о реальной циркуляции ВГЕ среди населения Республики Беларусь. Они показывают, что пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию после трансплантации почки, находятся в группе повышенного риска по развитию тяжелых форм ВГЕ. Варианты течения данной инфекции у реципиентов могут быть непредсказуемыми (от фульминантной формы до хронической с циррозом печени), что обосновывает необходимость особо внимательного их ведения, включающего, в том числе, конкретные рекомендации по питанию, гигиене и образу жизни с целью минимизации риска тяжелых исходов.

Наблюдение этой группы пациентов должно быть не менее 6 месяцев после перенесенного гепатита (учитывая возможность реактивации возбудителя) на фоне изменения иммуносупрессии с контролем его маркеров. При сохраняющемся обнаружении в сыворотке крови РНК вируса гепатита Е и антивирусных IgM в течении 6 и более месяцев рекомендована антивирусная терапия с использованием рибавирина.

Алгоритм обследования реципиентов с клинически подозреваемым гепатитом на фоне повышенных уровней билирубина и печеночных ферментов должен включать, кроме тщательного сбора эпиданамнеза, исследования по выявлению генетических и серологических маркеров вируса гепатита Е.

### Литература

1. Амвросьева, Т. В., Колтунова Ю. Б., Кишкурно Е. П., Долголикова А. А., Рубаник Л. В., Богуш З. Ф. Серостатус пациентов из групп риска в отношении вирусного гепатита Е в Республике Беларусь // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. – Минск: ГУ РНМБ, 2018. – № 11. – С. 53–56.
2. Жаворонок, С. В. Острый автохтонный гепатит Е в Республике Беларусь // Медицинский журнал. – Минск, 2017. – № 2. – С. 132–134.
3. Жаворонок, С. В., Доценко М. Л., Ракович С. В., Сарапина Е. П., Анисько Л. А. Вирусный гепатит Е: современное состояние проблемы // Гепатология и гастроэнтерология. – 2018. – Т. 2, № 1. – С. 14–20.
4. Зубкин, М. Л., Семенов Т. А., Селькова Е. П., Кочеева Ф. К., Червинко В. И., Балакирев Э. М., Алешкин В. А. Гепатит Е: новая проблема в трансплантологии? // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Т. 14, № 4. – С. 103–111.
5. Кишкурно, Е. П., Амвросьева Т. В., Долголикова А. А., Поклонская Н. В., Колтунова Ю. Б., Калачик О. В. Актуальность проблемы вирусного гепатита Е для реципиентов

почки // Медицинские новости. – 2018. – Т. 12, № 291. – С. 64–67.

6. *Abravanel, F., Lhomme S., Chapuy-Regaud S. et al. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections // The Journal of Infectious Diseases.* – 2014. – Vol. 209(12). – P. 1900–1906.

7. *Buti, M., Cabrera C., Jardi R. et al. Are recipients of solid organ transplantation a high-risk population for hepatitis E virus infection? // Liver Transplantation.* – 2010. – Vol. 16(1). – P. 106–107.

8. *Colson, P., Coze C., Gallian P. et al. Transfusion-associated hepatitis E, France // Emerging Infectious Diseases.* – 2007. – Vol. 13(4). – P. 648–649.

9. *Emerson, S. U., Purcell R. H. Running like water – the omnipresence of hepatitis E // The New England Journal of Medicine.* – 2004. – Vol. 351(23). – P. 2367–2368.

10. *Gérolami, R., Moal V., Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient // The New England Journal of Medicine.* – 2008. – Vol. 358(8). – P. 859–860.

11. *Haagsma, E. B., Niesters H. G., van den Berg A. P. et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients // Liver Transplantation.* – 2009. – Vol. 15(10). – P. 1225–1228.

12. *Haagsma, E. B., van den Berg A. P., Porte R. J. et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients // Liver Transplantation.* – 2008. – Vol. 14(4). – P. 547–553.

13. *Said, B., Ijaz S., Kafatos G., Booth L., Thomas H. L. et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship // Emerging Infectious Diseases.* – 2009. – Vol. 15(11). – P. 1738–1744.

14. *Ibarra, H., Riedemann S., Reinhardt G. et al. Anti-HEV in dialysis and renal transplant patients in an endemic region in Chile // Clinical Nephrology.* – 1998. – Vol. 50(4). – P. 267–268.

15. *Kamar, N., Dalton H. R., Abravanel F., Izopet J. Hepatitis E virus infection // Clinical Microbiology Reviews.* – 2014. – Vol. 27(1). – P. 116–138.

16. *Kamar, N., Garrouste C., Haagsma E. B. et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants // Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140(5). – P. 1481–1489.

17. *Kamar, N., Izopet J., Tripon S., Bismuth M., Hillaire S., Dumortier J. et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients // The New England Journal of Medicine.* – 2014. – Vol. 370(12). – P. 1111–1120.

18. *Kamar, N., Mansuy J. M., Cointault O. et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients // American Journal of Transplantation.* – 2008. – Vol. 8(8). – P. 1744–1748.

19. *Kamar, N., Selves J., Mansuy J. M. et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients // The New England Journal of Medicine.* – 2008. – Vol. 358(8). – P. 811–817.

20. *Kenneth, E. Sherman et al. Hepatitis E Virus infection. Literature review. – June 2019. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-e-virus-infection/print>. [Accessed 26 July 2019].*

21. *Khuroo, M. S. Hepatitis E: an emerging global disease – from discovery towards control and cure // Journal of Viral Hepatitis.* – 2016. – Vol. 23(2). – P. 68–69.

22. *Khuroo, M. S., Khuroo M. S. Hepatitis E virus // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2008. – Vol. 21. – P. 539–543.*

23. *Kumar, R. M., Uduman S., Rana S. et al. Sero-prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus in the United Arab Emirates // European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. – 2001. – Vol. 100. – P. 9–15.*

24. *le Coutre, P., Meisel H., Hofmann J. et al. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation // Gut. – 2009. – Vol. 58(5). – P. 699–702.*

25. *Legrand-Abravanel, F., Kamar N., Sandres-Saune K. et al. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France // Emerging Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 17(1). – P. 30–37.*

26. *Suneetha, P. V., Pischke S., Schlaphoff V. et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection // Hepatology. – 2012. – Vol. 55(3). – P. 695–708.*

27. *Wedemeyer, H., Pischke S., Manns M. P. Pathogenesis and treatment of HEV infection // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142(6). – P. 1388–1397.*

28. *Xia, N. S., Zhang J., Zheng Y. J. et al. Transfusion of plasma from a blood donor induced hepatitis E in Rhesus monkey // Vox Sanguinis. – 2004. – Vol. 86(1). – P. 45–47.*

29. *Zhu, F. C., Zhang J., Zhang X. F., Zhou C., Wang Z. Z. et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial // The Lancet. – 2010. – Vol. 376 (9744). – P. 890–902.*

Поступила 03.09.2019 г.