

Диагностични проблеми при инфекция с хепатит Е - кой и кога трябва да бъде изследван за HEV?

Проф. дмн Радка Аргирова

Вирусолог, Аджъбадем Сити Клиник Болница

ТОКУДА

София, 22 май 2018 г.

Хепатит Е е възпалително чернодробно заболяване, причинено от вируса на хепатит Е (HEV): инфекцията бе описана като ендемична в много тропически страни през 80-те години на ХХ век с лоши санитарни условия. В следващите около 20 години инфекцията с HEV се асоциираше главно с пътувания в тези страни, считаше се за остро протичаща и самоограничаваща се. Фулминантен хепатит Е с остра и фатална чернодробна недостатъчност се считаше възможен само за специфични високорискови групи – напр. бременни (Pischke 2013). През последните 10-15 години спорадичните случаи на HEV инфекция се увеличиха и във високо развитите страни, където причинителят най-често е HEV genotype 3, за който е описана зоонозна трансмисия (Wedemeyer 2012, Pischke 2013).

Някои епидемиологични данни за Европа

По данни на Европейския Център за превенция и контрол на болестите (ECDC) инфекцията с хепатит Е в Европа през последните години е нарастнала повече от 10-кратно – от 514 случая през 2005, в 2015 г. те вече са 5617 (2017). Повод за безпокойство е, че тестирането, диагностицирането и надзора на HEV се извършва практически само в 20 Европейски страни.

Източник: Growing concerns of hepatitis E in Europe, Lancet, 2017, v.390, p.334

В имунокомпетентни лица HEV обикновено се проявява с клинично тиха сероконверсия (т.е. без клинични прояви) или с остро самоограничаващо се възпаление. У бременни жени и пациенти с предсъществуващо хронично чернодробно заболяване са описани случаи на фулминантно протичаща чернодробна недостатъчност (Wedemeyer 2012).

Нещо повече, описана е **хронична HEV инфекция**, асоциирана с прогресиращо чернодробно заболяване в няколко кохорти от имунокомпрометирани индивиди .

В контекста на тези клинични находки се подчертава, че при лица с имунен дефицит диагнозата HEV инфекция трябва да се поставя изключително след определяне на HEV RNA – чрез PCR, тъй като тестирането за HEV-специфични антитела не е достатъчно специфично (Pischke, 2010).

HEV е без обвивка, съдържа едноверижна РНК , класифицира се в сем. *Неревирidae* и е представител на род *Неревирus*.

Преди се различаваха 4 различни класически HEV генотипове (HEV GT1-4) и бяха идентифицирани 24 субтипове (1a–1e, 2a, 2b, 3a–3j, 4a–4g) (Meng 1999). Обаче, на базата на идентифицирани HEV-щамове от зайци, камили и диви глигани , вече съществува нова класификация, която различава 7 HEV генотипа и нови субтипове (Smith 2016).

Геномът на HEV включва два къси некодиращи региони около 3 отворени рамки за четене (ORF 1 – 3). Тези ORFs съдържат генетична информация за различни протеини, необходими за формирането на капсида, репликацията и инфекциозността на вируса.

През 2016 г. бе идентифицирана нова ORF 4 , специфична за HEV GT1 (Nair 2016).

HEV GT1 е отговорен за ендемичните и епидемичните инфекции с HEV в Азия и Африка , докато GT2 е ендемичен за Западна Африка и Мексико. Тези генотипове обикновено се предават по фекално-орален път чрез контаминирана вода за пиене в лоши санитарни условия. В литературата е описано само едно изследване, доказващо HEV GT1 в заразена свиня (Caron 2006). Нито едно друго изследване не показва възможност за зоонозна трансмисия на HEV GT1.

Обратно, HEV GT3 се открива у хора и животни в Европа , САЩ и Азия (Wedemeyer 2012). За този генотип , е описана зоонозно предаване на вируса чрез предаване с храна или контакт със заразени животни.

ЛАБОРАТОРНА ДИАГНОСТИКА НА HEV

1. ИМУНОКОМПЕТЕНТНИ ПАЦИЕНТИ

- HEV- специфични антитела

IgG антителата са индикатор за остра и минала инфекция,

IgM антителата са индикатор само на неотдавна настъпила инфекция (Wedemeyer 2012).

Изследванията за серопревалентност към HEV в Европа показват големи различия между отделните страни (Hartl 2016). Според това изследване Франция има най-висока серопревалентност, а Великобритания – най-ниска.

HEV- специфични IgG антитела се определят у пациенти , които вече са се срещали с вируса – най-често безсимптомно.

Наличието на HEV- специфичните IgG антитела не диференцира между протичаща в момента инфекция и минал контакт с вируса.

Настояща инфекция се потвърждава чрез определяне на HEV RNA чрез PCR.

Ние работим с нов одобрен от СЗО RNA стандарт, с който количествено определяме HEV RNA .

ЛАБОРАТОРНА ДИАГНОСТИКА НА HEV

1. ИМУНОКОМПРОМЕТИРАНИ ПАЦИЕНТИ При тях диагнозата HEV инфекция се основава само на определяне на HEV RNA, тъй като серологичните тестове – особено в ранните фази на инфекцията – не са достатъчно чувствителни (Pischke 2010). HEV RNA може да се определи в серум и изпражнения (Wedemeyer 2012). Фекална HEV RNA може да се използва за определяне на инфекциозността на HEV.

Въпреки, че HEV RNA, както и HEV антиген може да се определят и в урина както през острата, така и през хроничната фаза на инфекцията, както и при експериментално заразени маймуни (Geng 2016), клиничното значение на това наблюдение все още е неясно. Има разработен и тест за **HEV antigen assay** (Gupta 2013). Двата теста - HEV antigen и HEV RNA показват забележителна корелация, но чувствителността на теста за HEV antigen е била по-ниска (Zhao 2015).

Анализът на малък взрив от HEV, засегнал 5/24 пътувачи в Индия е показал, че нито един от тях не е показал реактивен резултат в антигенния тест, докато всички са били HEV RNA positive (Pischke 2017). Това говори за лоша и недостатъчна чувствителност на теста за антиген.

Годишно, HEV причинява смърт на повече от 70,000 лица глобално. Повечето от тях са в тропиците, където хигиенните стандарти са силно занижени. Описани са обаче и взривове в **бежански лагери** - най-големият описан в Судан в 2013 г. (CDC 2013). Но напоследък инфекцията се наблюдава и в индустриално развитите страни (Wedemeyer 2012, Adlhoch 2016).

HEV RNA е открита в градската канализация в Испания, САЩ и Франция – признак, че **HEV** е вероятно по-разпространен в развитите страни, отколкото се предполагаше (Clemente-Casares 2003).

СЛЕДОВАТЕЛНО – СИЛНО НЕСЪОТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ВИСОКОТО РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА HEV В КАНАЛИЗАЦИЯТА И МАЛКИЯ БРОЙ ДИАГНОСТИЦИРАНИ СЛУЧАИ.

Подобно наблюдение се отнася и за **СИМПТОМАТИЧНИТЕ СЛУЧАИ.**

Изследване в Египет показва, че 3.7% (n=34/919) лица HEV серонегативни от селски райони на страната са сероконвертирали в продължение на 11 мес. проследяване (Stoszek 2006).

НО НИТО ЕДИН ОТ ОТ ТЕЗИ 34 ЛИЦА НЕ Е ПОКАЗАЛ СИМПТОМАТИКА .

Тези данни съответстват добре на данните от голямо ваксинално изследване от Китай, където само малък брой лица в плацебо групата са сероконвертирали по време на проследяването и са развили симптоматичен остър HEV (Zhu 2010).

ТЕЗИ ДАННИ ПОКАЗВАТ, ЧЕ ПО-МАЛКО ОТ 5% ОТ ВСИЧКИ КОНТАКТИ С HEV ВОДЯТ ДО СИМПТОМАТИЧНА HEV ИНФЕКЦИЯ (Wedemeyer 2011).

Противно на казаното дотук, малки или по-големи взривове възникват рядко. Това показва, че някои щамове на HEV водят до клинична манифестация при определени условия.

КЛИНИЧНА КАРТИНА НА ОСТРАТА HEV ИНФЕКЦИЯ

Началните симптоми са неспецифични и включват грипоподобна миалгия, артралгия, слабост, повръщане. У някои пациенти се появява жълтеница, сърбеж, безцветни или светли изпражнения, тъмна урина. Тези оплаквания са придружени от повишени чернодробни ензими, билирубин, алкална фосфатаза и ГГТ.

HEV може да протече по-тежко у бременни или пациенти с подлежащо хронично чернодробно заболяване, което може да прогресира до фулминантна чернодробна недостатъчност (Wedemeyer 2012). Възможно обяснение са хормонални и имунологични промени по време на бременността (Navaneethan 2008).

Напоследък е докладвана връзка между намалената експресия на прогестероновия рецептор и фаталния изход от HEV инфекцията при бременни.

КЛИНИЧНО ПРОТИЧАНЕ НА HEV ИНФЕКЦИЯТА

Описани са единични случаи на пролонгирано протичане на HEV инфекцията в имунокомпетентни пациенти - до 2 години виремия във Франция (Mallet 2010), Испания (Gonzalez Tallon 2011) и Китай (Liu 2011).

НО НЕ Е ОПИСАН НИТО ЕДИН СЛУЧАЙ НА HEV-АСОЦИИРАНА ЦИРОЗА ИЛИ ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ В ИМУНОКОМПЕТЕНТЕН ИНДИВИД.

Пролонгираната HEV виремия може да показва недиагностицирано по-рано нарушение във функциите на имунната система на иначе здрав индивид.

КОЙ ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗСЛЕДВАН ЗА HEV ИНФЕКЦИЯ

1. Пациенти с жълтеница, отрицателни за маркерите на другите хепатитни вируси (A, B, C, D).

ПРЕДЛОЖЕНИЕ КЪМ МЗ – HEV инфекцията да бъде включена в епиднадзора на страната наравно с останалите хепатитни вируси.

2. Реципиенти на органични транспланти - могат да развият остра и хронична HEV инфекция – бъбрек, черен дроб, сърце, бял дроб

На всички пациенти с трансплантирани солидни органи и с повишени чернодробни ензими се препоръчва тестиране за HEV RNA при липса на други причини за хепатита. Обратно, единични случаи на хронична HEV ИНФЕКЦИЯ са наблюдавани в реципиенти на стволови клетки .

3. HEV у пациенти, живеещи с HIV – при развитие на хепатити

КОЙ ТРЯБВА ДА БЪДЕ ИЗСЛЕДВАН ЗА HEV ИНФЕКЦИЯ

4. HEV у пациенти с други имунни дефицити - lupus erythematoses, granulomatosis, ретроперитонеална фиброза или нисък брой CD4 (Grewal 2013, Höner zu Siederdisen 2014).

5. Екстахепатални манифестации на HEV- HEV се свързва с **невралгична амиотрофия** (van Eijk 2014), **синдром на Guillain-Barré** (Van den Berg 2014), **периферна невропатия**.

Напоследък **HEV се асоциира с pancreatitis, thyreoiditis и хематологични нарушения** (Kamar 2015) – но са необходими още изследвания за изясняване на механизмите. Възможно обяснение се търси в евентуална HEV репликация в органи извън черния дроб (Wedemeyer 2016).

У пациенти с **автоимунен хепатит** е описана силно повишена anti-HEV серопревалентност , показваща възможна роля на предшестваща HEV инфекция в по-късно развилия се автоимунен хепатит (Pischke 2014).

Все още не е ясно дали екстрахепаталните прояви са причинени от директното действие на вируса или са индиректни - напр. имунологични механизми.

Предполага се и връзка между **HEV и криоглобулинемията** .