



Министерство на здравеопазването

Национален център
по заразни и паразитни болести

София, БЪЛГАРИЯ

Основан 1881

Хепатит Е вируса: епидемиология, структура, трансмисия и животински резервоари

Елица Голкочева-Маркова, дб.,

Д-р Тенчо Тенев

Научно-практическа конференция „Актуални проблеми на инфекциите с вируса на хепатит Е при хора и животни“,

22.05.2018 г., София



[The American Journal of Medicine](#)
[Volume 68, Issue 6, June 1980, Pages 818-824](#)



Clinical study

Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type

[Mohammed Sultan Khuroo M.D., D.M.¹](#)

[https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90200-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90200-4) [Get rights and content](#)

Abstract

A common source **waterborne epidemic of viral hepatitis** was studied in Kashmir valley over the six month period from **November 1978 to April 1979**. Highly sensitive serological tests for hepatitis B and hepatitis A failed to reveal either one as an etiologic agent of hepatitis. Of 16,620 inhabitants of the area screened four times in these six months, viral hepatitis developed in 1.65 per cent. In addition, 27.3 per cent of 28 persons who had contacts with patients who had viral hepatitis had biochemical features of anicteric hepatitis. The mode of spread of the epidemic, length of incubation, clinical features and biochemical test results of the patients resembled that of hepatitis A. These findings were in contrast to that of non-A, non-B hepatitis following transfusion which closely resembles hepatitis B. The data strongly suggest the possibility of **another human hepatitis virus** and established the fecal oral route of its spread.

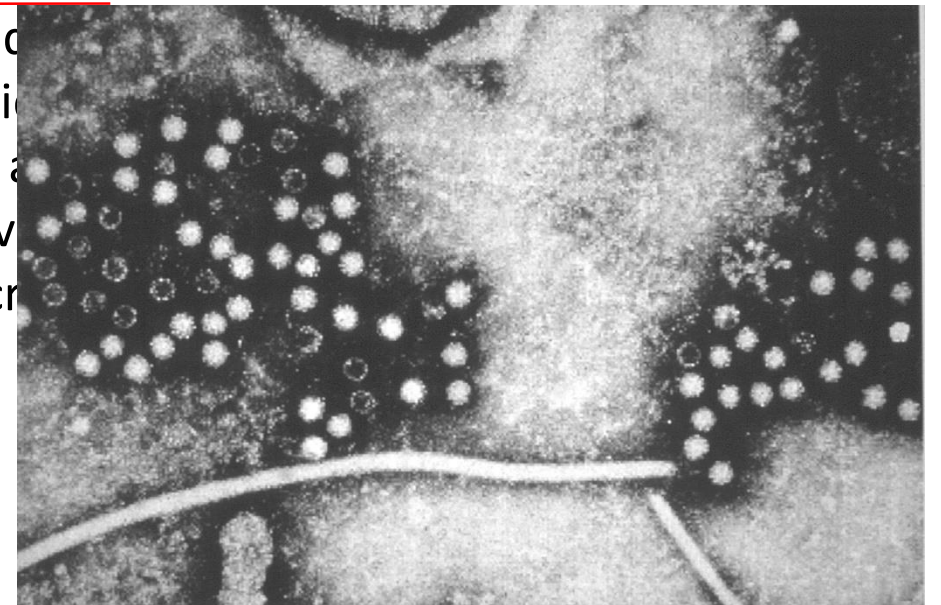
Висока смъртност при бременни жени

[Intervirolgy](#). 1983;20(1):23-31.

Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route.

[Balayan MS](#), [Andjaparidze AG](#), [Savinskaya SS](#), [Ketiladze ES](#), [Braginsky DM](#), [Savinov AP](#), [Poleschuk VF](#).

Typical acute hepatitis was reproduced in a human volunteer immune to hepatitis A virus (HAV) after oral administration of pooled stool extracts from presumed cases of epidemic non-A, non-B hepatitis. Markers of hepatitis B infection, anti-HAV IgM, and increase in total anti-HAV level were not detectable in the volunteer's sera during the course of infection. Spherical 27- to 30-nm virus-like particles were visualized by immune electron microscopy (IEM) in stool samples collected during preclinical and early postclinical phases. These particles banded at 1.43 g/cm^3 . They reacted in the IEM test with sera from individuals with acute hepatitis episodes but did not react with sera from routine acute hepatitis. Intravenous inoculation of cynomolgus monkeys with the virus resulted in acute, histopathologically and enzymatically confirmed hepatitis, except for a weak antibody response to them.



Science 16 Mar 1990: Vol. 247, Issue 4948, pp. 1335-1339

DOI: 10.1126/science.2107574

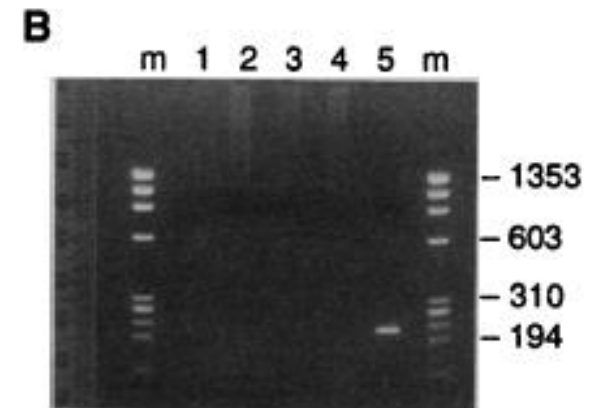
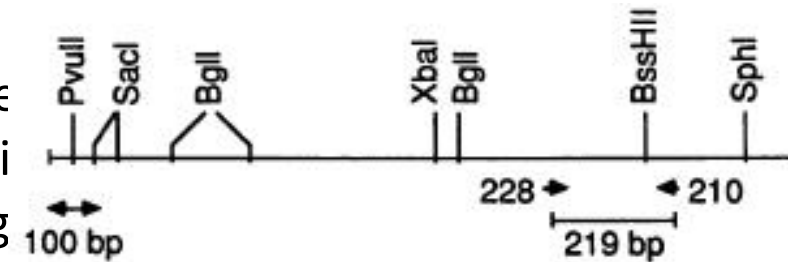
Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis

GR Reyes, MA Purdy, JP Kim, KC Luk, LM Young, KE Fry, DW Bradley



Abstract

Major epidemic outbreaks of viral hepatitis in underdeveloped countries result from a type of non-A, non-B hepatitis distinct from the parenterally transmitted form. The viral agent responsible for this form of epidemic, or enterically transmitted non-A, non-B hepatitis (ET-NANBH), cynomolgus macaques (cynos) and has resulted in typical elevation in live characteristic virus-like particles (VLPs) in both feces and bile. Infectious bioassays of recombinant complementary DNA libraries. One clone, ET1.1, was exogenous to cyno genomic liver DNA, as well as to genomic DNA from infected cyno liver. This clone was homologous to an approximately 7.6-kilobase RNA species present only in infected cyno liver. The amino acid sequence of a portion of ET1.1 had a consensus amino acid motif characteristic of RNA polymerase; this enzyme is present in all positive strand RNA viruses. Similar sequences in complementary DNA prepared from outbreaks collected from five geographically distinct ET-NANBH outbreaks. Therefore, the genome of the principal viral agent, to be named hepatitis E virus, was isolated from outbreaks of ET-NANBH.



GASTROENTEROLOGY IN INDIA

Hepatitis E: The Enterically Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis

MOHAMMAD SULTAN KHUROO

Department of Gastroenterology, Institute of Medical Sciences, Srinagar (Kashmir) 190 011

Table 2 : Epidemics of hepatitis E in Indian subcontinent

Site	Year	Population exposed	No of icteric cases	Mortality (%)	
				Overall	Pregnancy
New Delhi*	1955-56	1,280,000	29,300	—	10.1
Kathmandu, Nepal*	1973-74	—	10,000	—	—
Ahmedabad*	1975-76	—	2,572	—	—
Mandalay, Burma*	1976-77	—	20,000	—	18.0
Gulmarg, Kashmir	1978-79	600,000	20,000	3.0	22.2
Sopore, Kashmir	1979-80	200,000	6,000	3.0	—
Azamgarh, UP**	1979-80	70,000	152	12.0	39.0
Hardwara, Kashmir	1981-82	400,000	11,000	3.0	—
Ambala/Karnal, Haryana	1980	—	865	0.8	20.0
Kathmandu, Nepal**	1981-82	—	4,337	7.0	21.0
Jammu	1981	845	206	—	—
Kupwara, Kashmir	1981-82	500,000	15,000	3.0	—
Kolhapur, Pune	1981-82	—	1,169	0.8	10.0
Jammu	1988	176,833	518	0.4	6.6

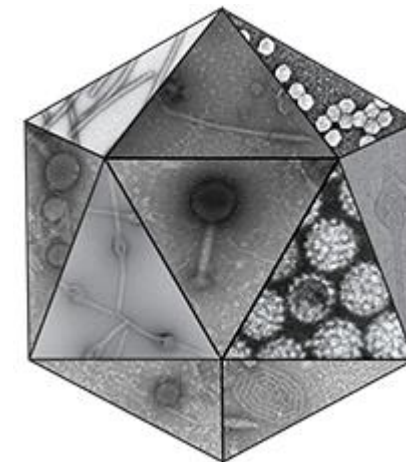
- Развитие на епидемии от вирусен хепатит
- Има ентерална трансмисия
- Ендемичен за развиващите се страни
- Хепатит Е е описан след хепатит D

Изследвани проби по отношение на HEV в НРЛ „Хепатитни вируси (2014г. - 2018г.)



Съвременна класификация на HEV вируса

- базира се на генетичните характеристики (структура на генома)
- тясно отразяват екологията и зооепидемиологията на вирусните варианти
- 2015 година – Международния Комитет по Таксономия на Вирусите



семейство *Hepeviridae*

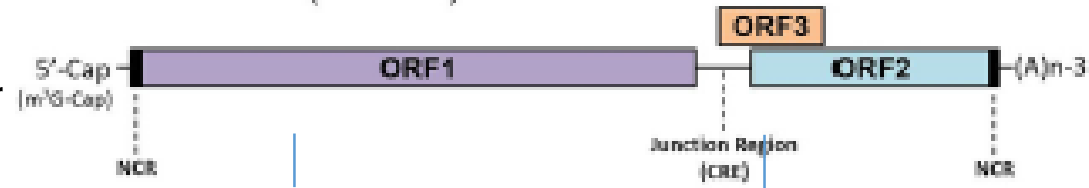
род *Orthohepevirus*

род *Piscihepevirus*

ВИД
Orthohepevirus A

ВИД
Orthohepevir

Mammalian HEV (~ 7.2 Kb):



ВИД
Piscihepevirus A
зеща се само при пъстърви

Включва:

пилета

Avian HEV (~ 6.9 Kb):
длъхове,
земеровки

прилепи



Fish HEV (Cutthroat trout virus) (~ 7.2 Kb):

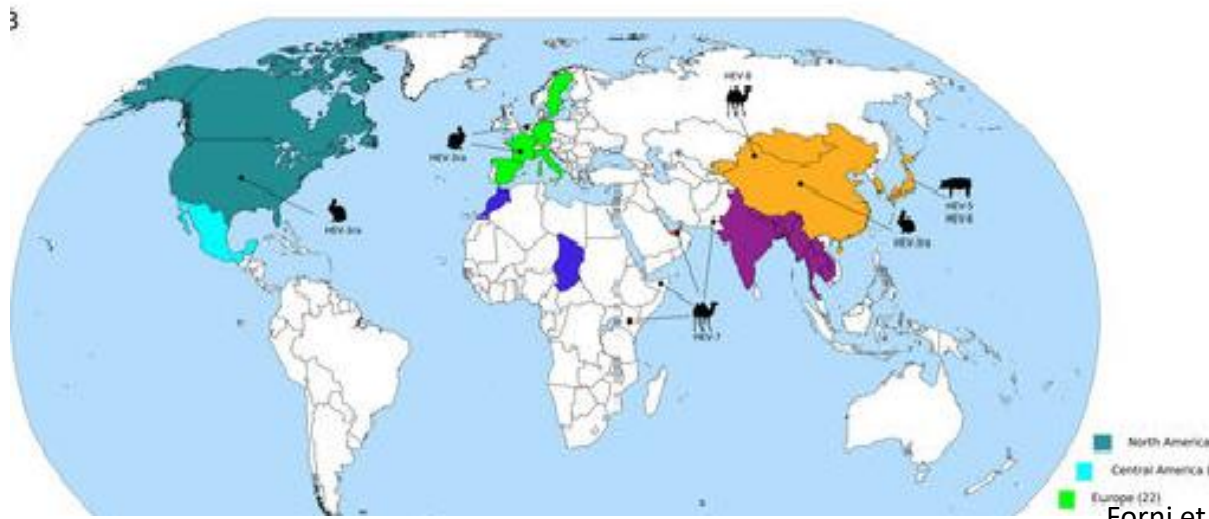
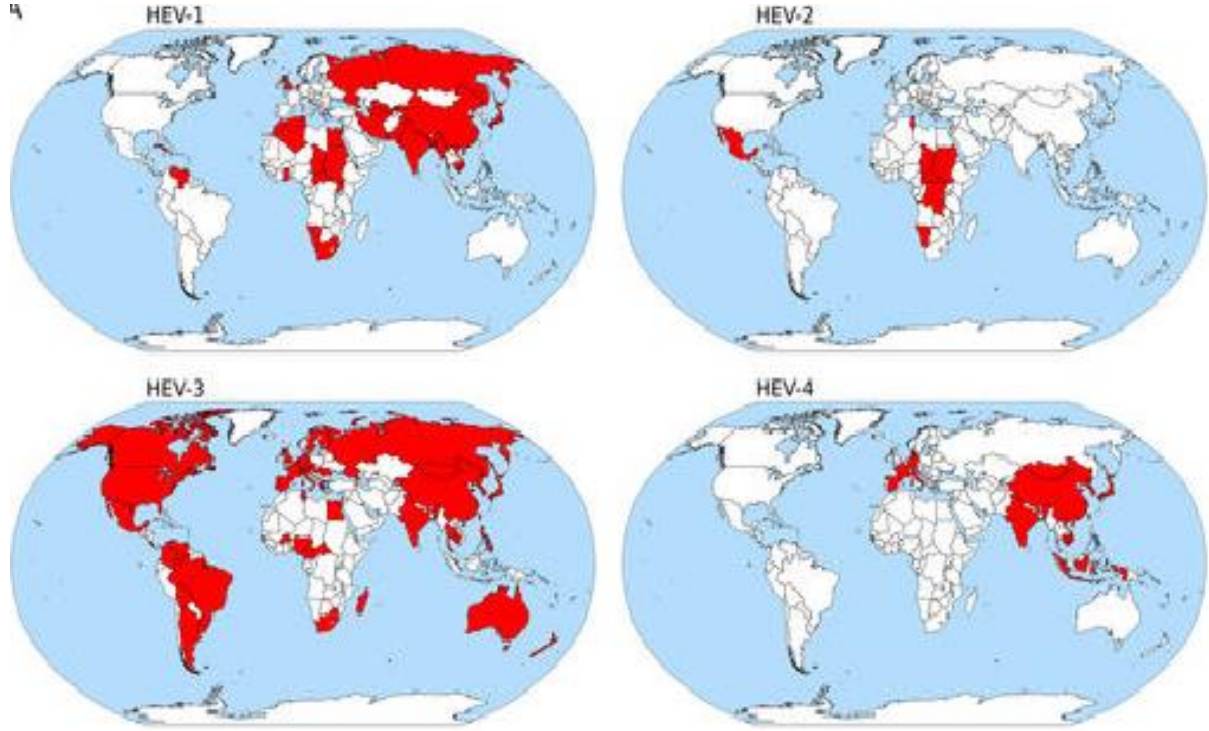


- Генотипове от 1 до 4

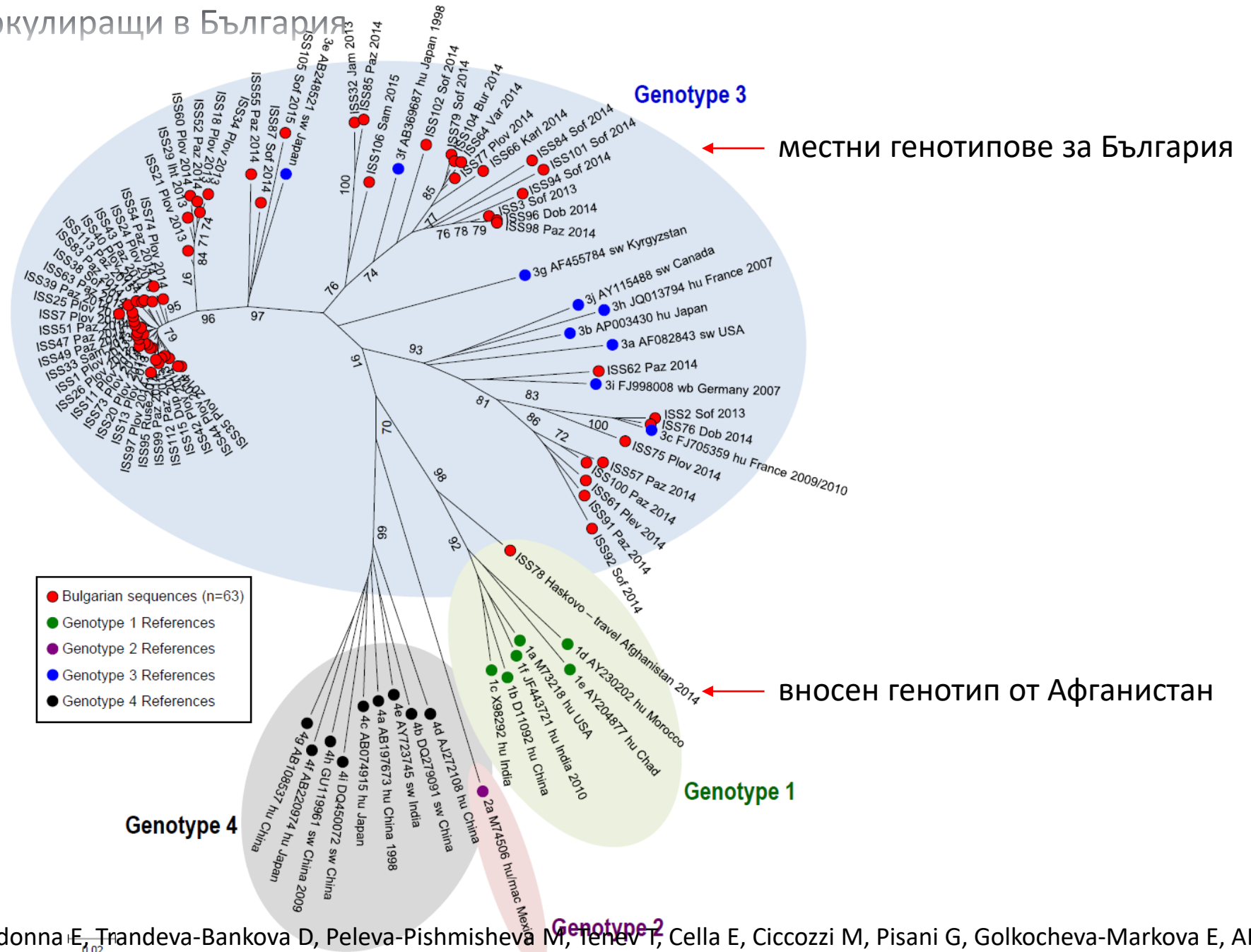
- Нови генотипове 5 и 6, изол

- Нови генотипове 7 и 8, изол

Географско разпространение на HEV вирусните генотипова



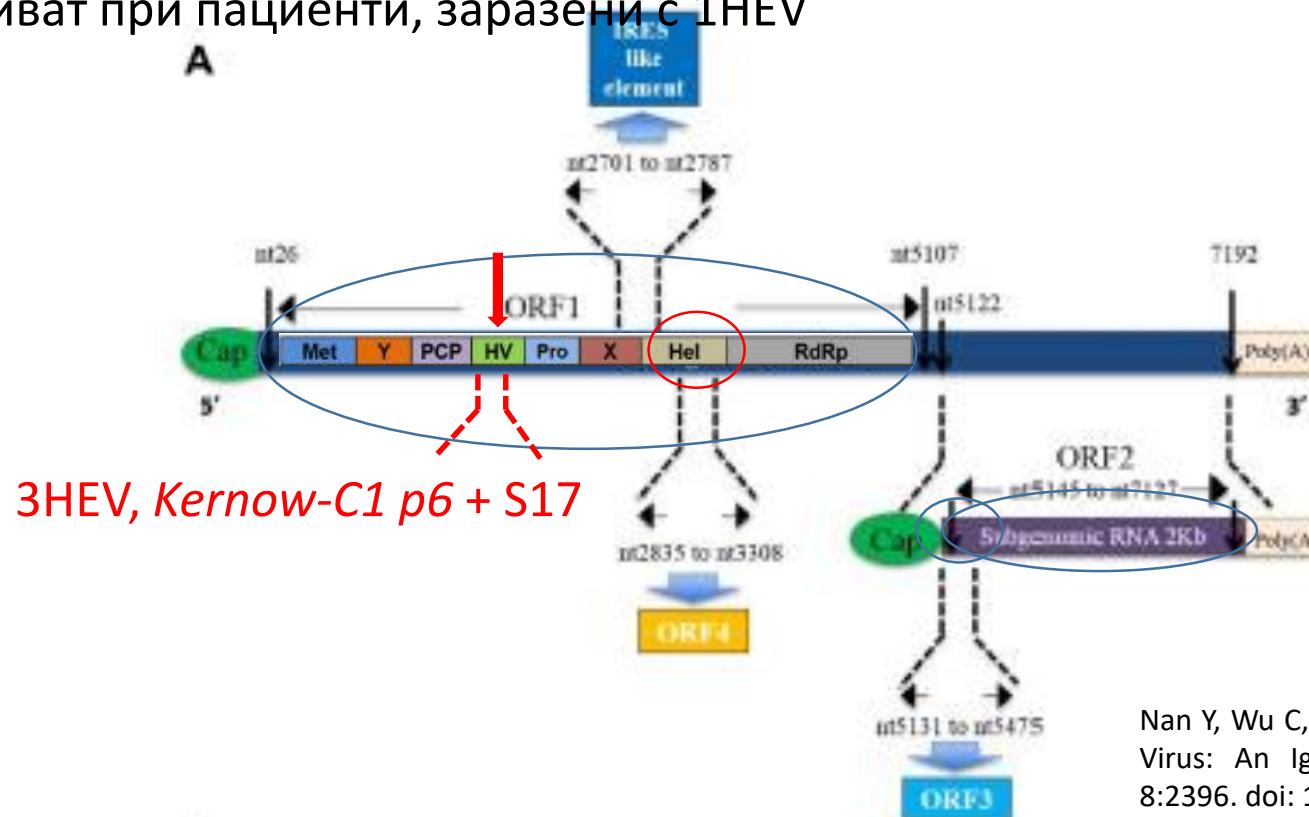
Генотипове на HEV вируса, циркулиращи в България



Структура на HEV вирусния геном

Геномът на HEV е изграден от едноверижна положително заредена РНК с дължина от 7.5 кб. Съдържа три основни отворени рамки на четене:

- ORF 1 – кодира неструктурни белтъци, участващи във вирусната репликация
- ORF 2 – кодира капсидния белтък, който е силно консервативен и има имуногенни свойства
- ORF 3 – кодира малек фосфо-протеин, който участва в освобождаването на вируса от инфектирана клетка
- ORF 4 – нова, характерна само за 1HEV – участва във вирусната репликация, антитела срещу нейните продукти се откриват при пациенти, заразени с 1HEV



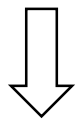
Структура на HEV вирусните частици

HEV от момента на откриването му се определя като РНКов вирус без обвивка (non-enveloped RNA virus)

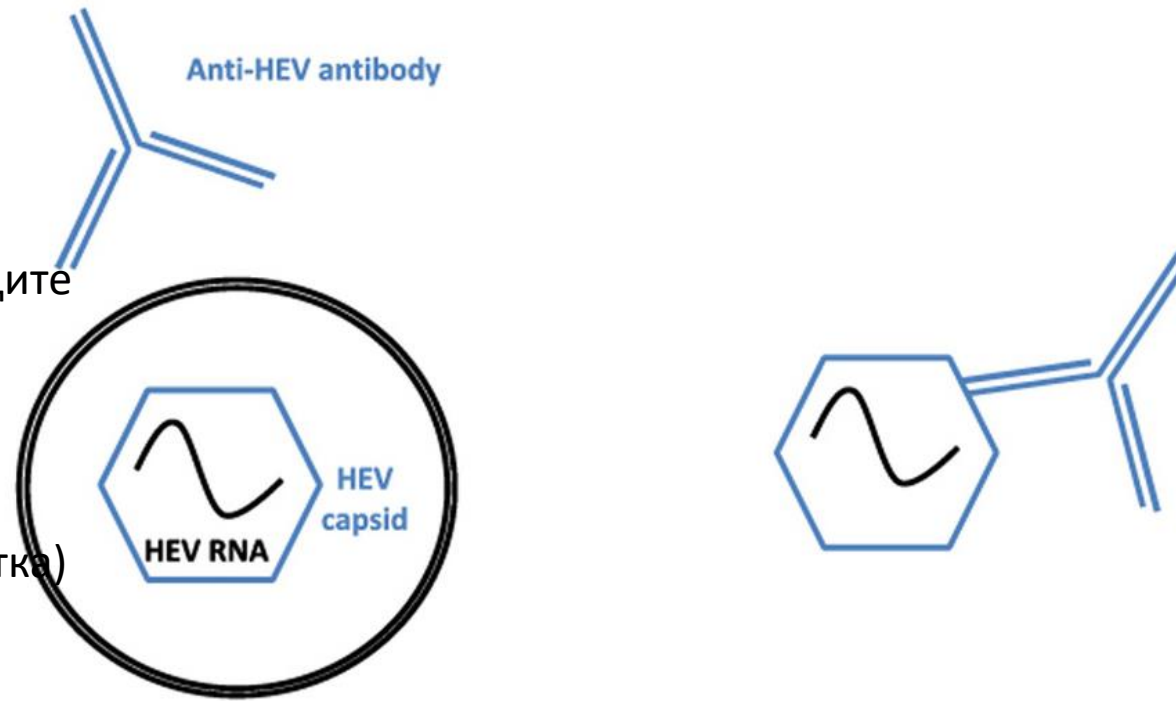
Установяват се две форми на HEV вирусни частици:

- голи HEV вирусни частици без обвивка – откриват се във фекалиите и жлъчката на заразените хора/животни
- с обвивка – quasi-enveloped (eHEV) – доказват се в кръвта и в хранителната среда при клетъчно култивиране

- предпазват вириона от действието на неутрализиращите антитела



- развитие на инфекция (преминаване от клетка в клетка)

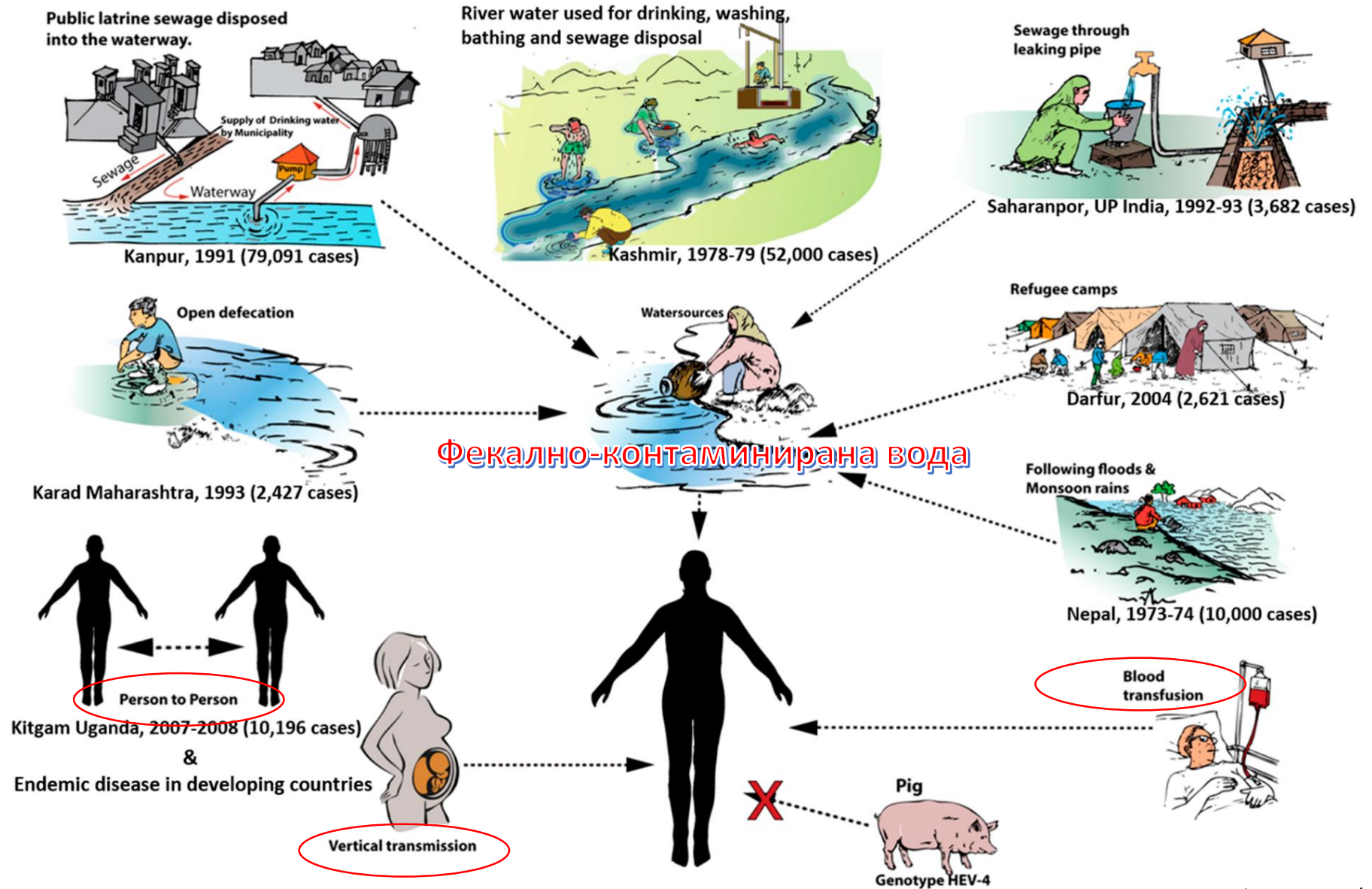


Пътища на трансмисия на HEV вируса

В страните с лоши/отсъстващи хигиенно санитарни условия и разпространение на HEV1 и HEV2 основен път на трансмисия е **фекално-оралния**

Зависят от:

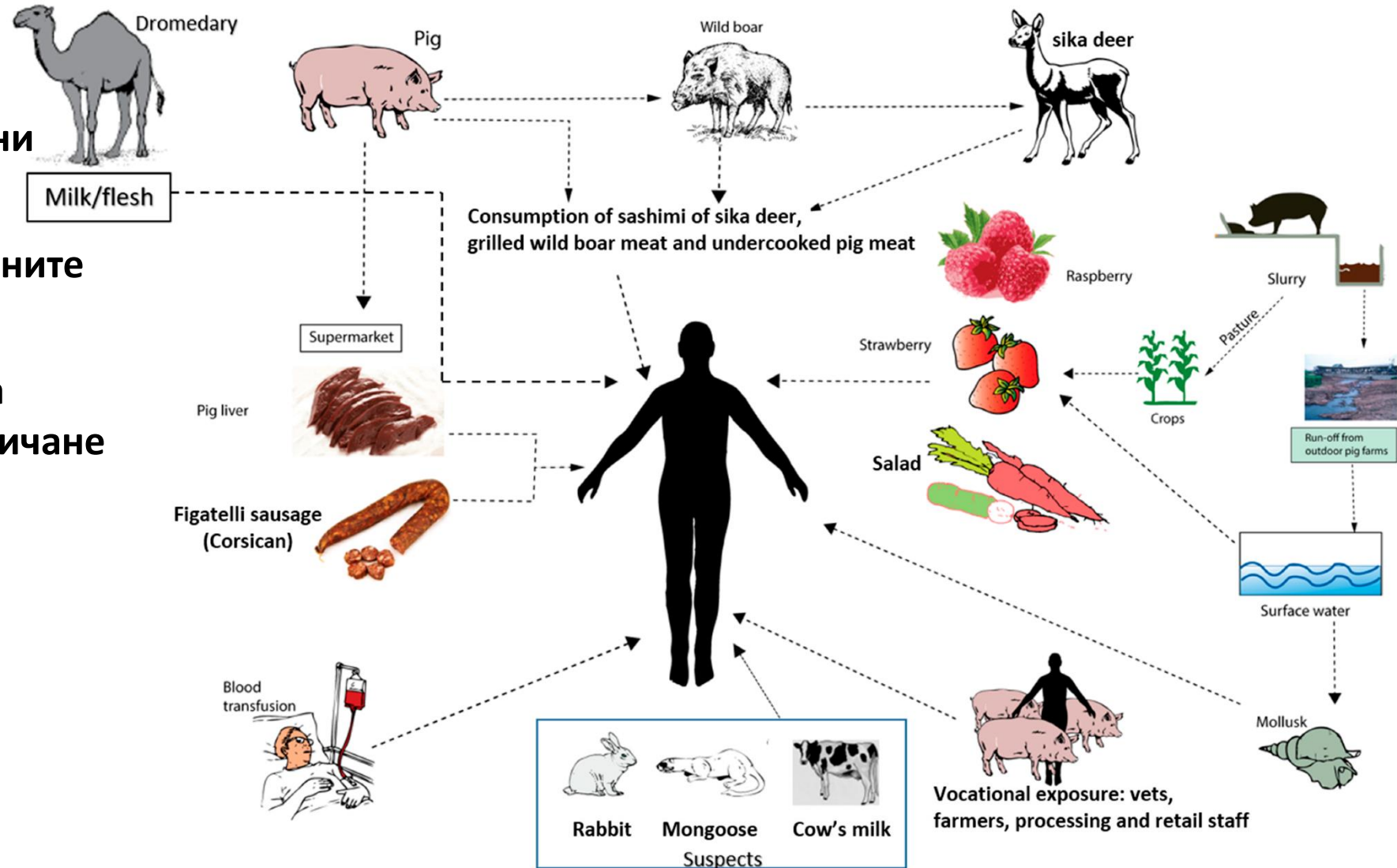
- икономическото развитие на съответната страна
- генотипа на HEV вируса



Пътища на трансмисия на HEV вируса

В страните с добри хигиенни условия и разпространение на зоонозните HEV генотипове трансмисията става по три начина:

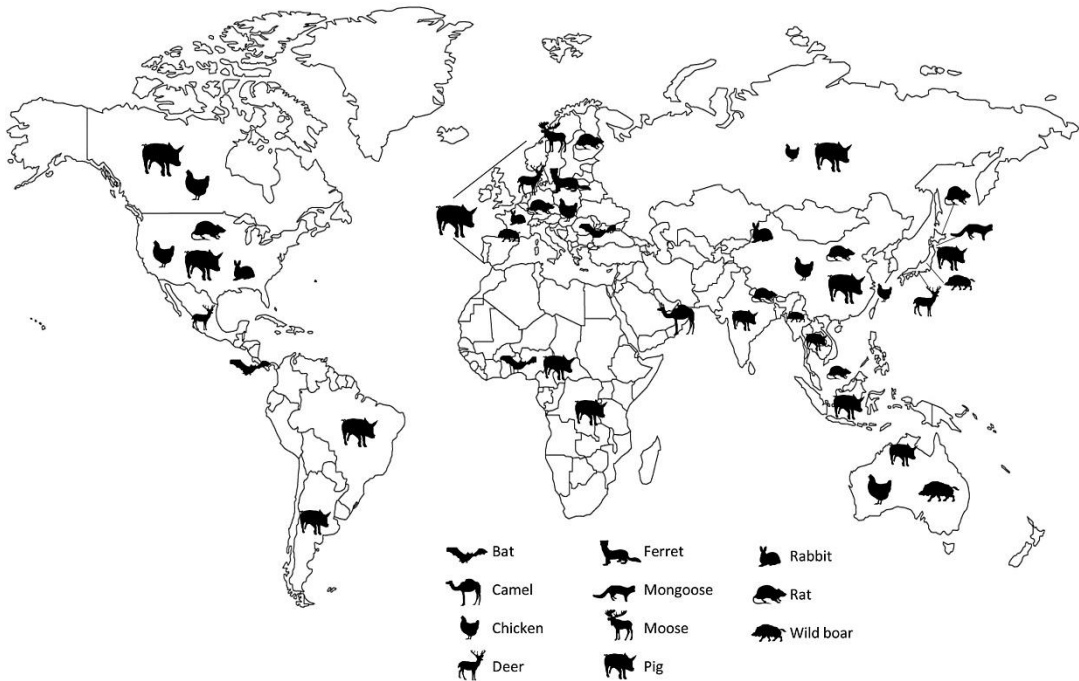
- консумацията на зоонотични храни
- директния контакт с заразените животни
- замърсяването на околната среда с използване или изтичане на животинска тор
- вертикална трансмисия
- кръвна трансфузия



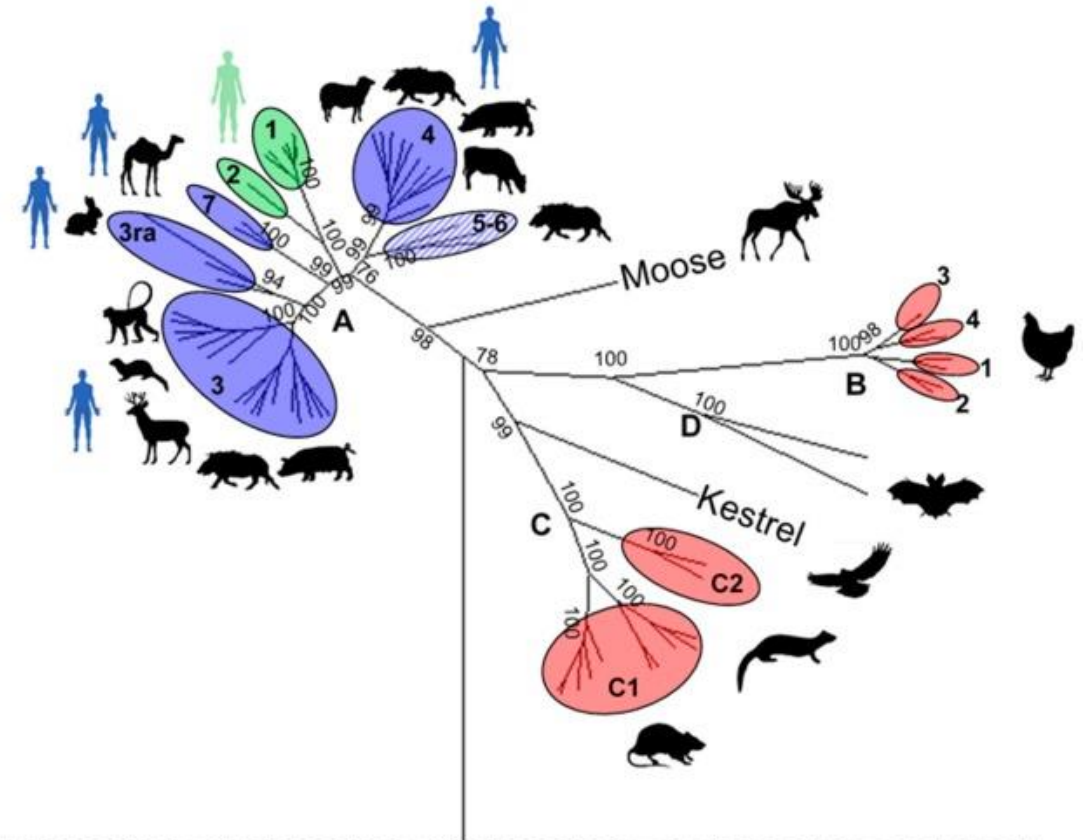
Животински резервоари за HEV вируса

HEV е уникален сред хепатитните вируси:

- доказва се в не-примати
- е хранителна зооноза



Orthohepevirus



Piscihepevirus

Cutthroat Trout

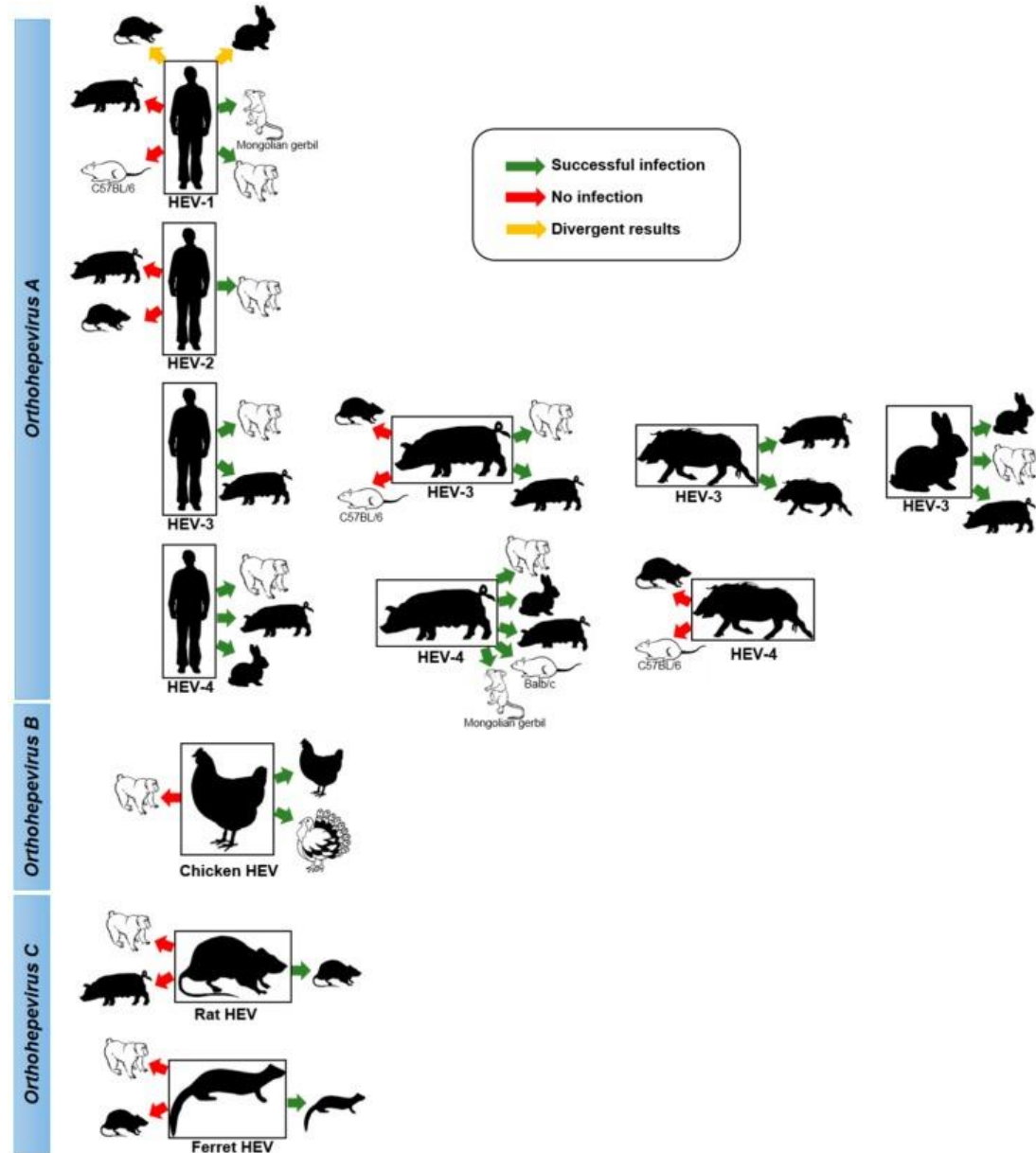


Възприемчивост по отношение на инфекция с HEV

HEV1 и HEV2 се ограничават само до човек

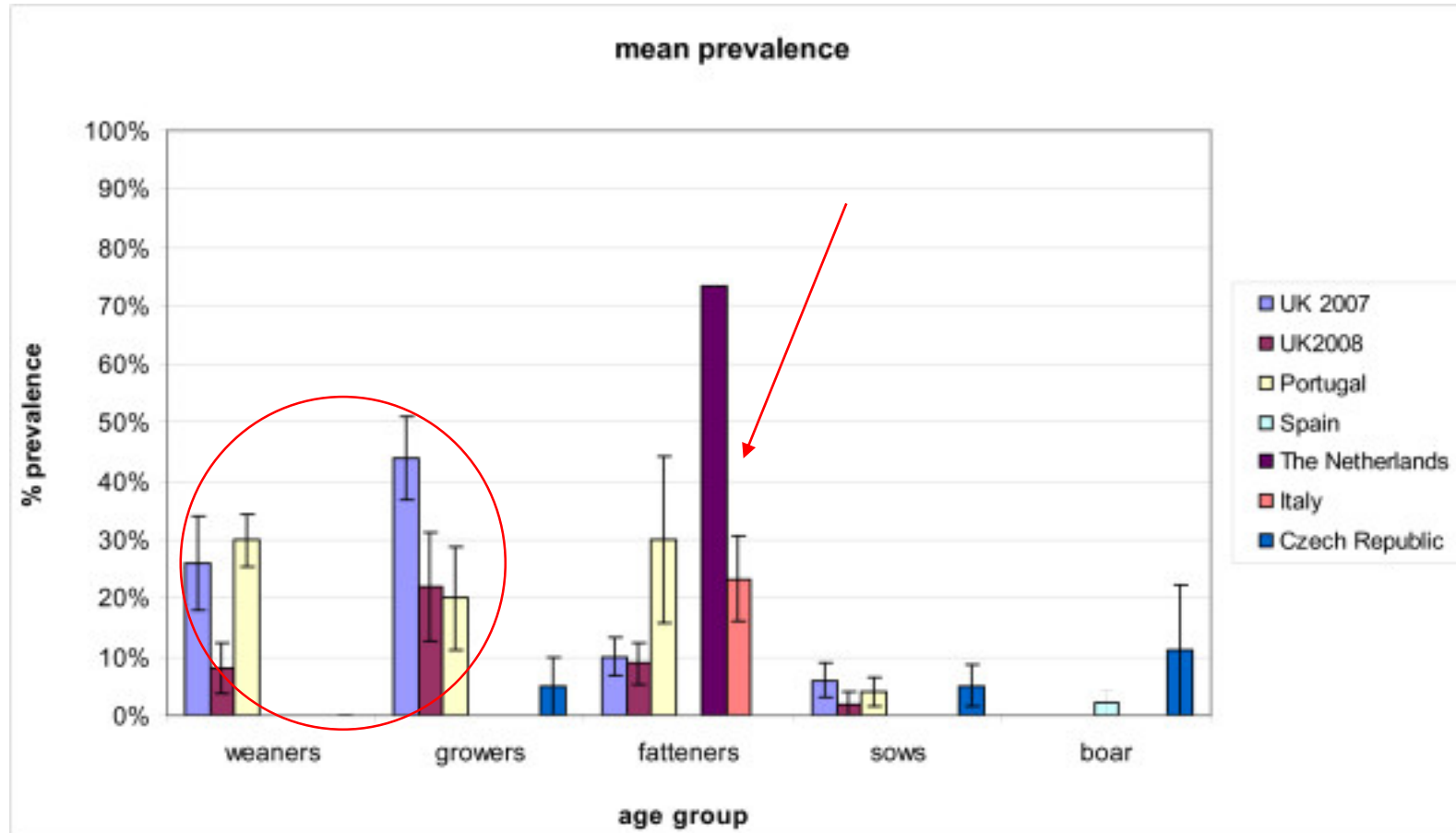
HEV3 и HEV4 са представени при различни животински видове – прескачат междувидовата бариера

предпочитание към точно определен гостоприемник



Генотип 3 на HEV

- Основен резервоар - **прасета**
- Проучване разпространението на HEV



Проучвания върху носителство на anti-HEV при прасета в България

- **Наличие на anti-HEV се установи при 40% от всички изследвани животни**
- **Не е установена зависимост за разпространение на anti-HEV в различните стопанства**
- **anti-HEV се доказват при малки прасенца и при прасета за угояване**

HEV циркулира сред кланичните прасета както в България така и в Европа

Anti-HEV prevalence by age in Bulgarian pigs

Age	All pigs in farm, (n)	Investigated pigs, (n)	HEV positive pigs, (%)	Mean±SD	Range	95% CI
Peshtera						
Piglets	1300	4	0	2.5±0.58	2-3	1.36-3.63
Fattening pigs	1200	6	0	5.0±0.89	4-6	3.24-6.75
All pigs	2500	10	0	4.0±1.49	2-6	1.07-6.92
Velichkovo						
Piglets	100	8	75	1.5±0.53	1-2	0.45-2.54
Fattening pigs	80	20	30	4.8±0.76	4-6	3.29-6.30
All pigs	180	28	42.8	3.8±1.67	1-6	0.58-7.13
Apriltsi						
Piglets	4500	15	26.6	2.0±0.84	1-3	0.34-3.65
Fattening pigs	3840	5	0	4.0±0.0	4	NA
All pigs	8340	20	20	2.5±1.14	1-4	0.25-4.74
Pishtigovo						
Piglets	500	5	0	2.0±0.0	2	NA
Fattening pigs	600	10	60	4.5±0.52	4-5	3.46-5.53
All pigs	1100	15	40	3.6±1.29	2-5	1.13-6.19
Nova Zagora						
Piglets	2800	12	100	3.0±0.0	3	NA
Fattening pigs	2258	0	0	NA	NA	NA
All pigs	5058	12	100	3.0±0.0	3	NA

SD – standard deviation; CI – confidence interval; NA – not applicable;

Експозиция на HEV в резултат на контакт с прасета

страна	Проучвана популация	Разпространение на anti-HEV IgG в % (N проби)
Китай	работници в свинеферми	75,9 (340)
	обща популация	50,1 (425)
Китай	работници в свинеферми	67 (52)
	обща популация	20 (2572)
Дания	фермери	50 (283)
	обща популация	33 (167)
Италия	работници в свинеферми	3,3 (92)
	обща популация	2,9 (3511)
Молдова	работници в свинеферми	51 (264)
	обща популация	25 (255)
Холандия	ветеринари	11 (49)
	обща популация	2 (648)
Испания	работници в свинеферми, ветеринари	19 (97)
	обща популация	4 (101)
Швеция	работници в свинеферми	13 (115)
	обща популация	9,3 (108)
Тайланд	работници в свинеферми	27 (30)
	обща популация	8 (50)
САЩ	работници в свинеферми	10,9 (165)
	обща популация	2,4 (127)
САЩ	ветеринари в свинеферми	23 (295)
	обща популация	16 (400)

Адаптирано по A. De Schryver, K. De Schrijver, G. François, R. Hambach, M. van Sprundel, R. Tabibi, C. Colosio; Hepatitis E virus infection: an emerging occupational risk?, *Occupational Medicine*, Volume 65, Issue 8, 1 November 2015, Pages 667–672

Разпространение на anti-HEV в България

Разпространение на HEV в съседните за България страни

- от 3% до 34% в Турция [Olcaу D, et.al. 2003]
- 14.4% в Сърбия [Deli D, 2003]
- 2% в Гърция [Mamasi P, et.al. 2007]
- 12.5% в Румъния [Voiculescu M, et.al. 2010]
- **9.04%** (95%CI 6.98% -11.1%) в България [Теохаров П., и съавт. 2014]
 - проучването е ограничено само върху обща популация в Пловдивска област

Заклучения свързани с проучвания на HEV инфекция

- Все още съществуват редица въпроси свързани със зоонозната природа на вируса
- Не са достатъчно добре проучени таргетните по отношение на HEV инфекция популации
 - Проучвания на участието на HEV в патогенезата на синдром на Гилен-Баре – проект финансиран от Фонд Наука на МУ-София, Грант №104/2018 г.
 - Проучвания върху разпространението на anti-HEV IgG при жени с репродуктивни проблеми
 - Проучвания върху разпространението на anti-HEV IgG при ветеринарни лекари и работници
 - Проучвания върху тропизма на HEV вируса и неговото значение за развитието на различна клинична симптоматика



Сготвената външна повърхност не означава, че по-дълбоката част е добре обработена