



# Вирусный гепатит E у беременных женщин в Беларуси: клинические примеры и молекулярно-генетическая характеристика вируса

В. В. Давыдов<sup>1</sup>, Т. В. Зновец<sup>2</sup>, С. И. Марчук<sup>1</sup>, А. С. Бабенко<sup>1</sup>, Е. Л. Гасич<sup>3</sup>,  
С. В. Жаворонок<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

<sup>2</sup>3-я городская клиническая больница им. Клумова, г. Минск, Беларусь

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, г. Минск, Беларусь

## Резюме

**Цель исследования.** Провести клиническое и молекулярно-генетическое исследование двух случаев острого гепатита E, который был обнаружен у беременных женщин из Беларуси.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 227 беременных с клиническими симптомами поражения печени. Образцы сыворотки крови использовали для обнаружения антител к вирусу гепатита E при помощи иммуноферментного анализа, нуклеиновую кислоту вируса выявляли из образцов фекалий при помощи метода гнездовой полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Нуклеотидную последовательность определяли на автоматическом секвенаторе по методу Сенгера. Анализ нуклеотидных последовательностей, их генотипирование и расчет эволюционных расстояний выполняли с помощью программного обеспечения MEGA X.

**Результаты.** Из 227 исследованных сывороток в 15 обнаружены иммуноглобулины класса G к вирусу гепатита E, что составляет 6,61 %. В крови шести беременных женщин также были обнаружены иммуноглобулины M, что составляет 2,6 %. Было выявлено два клинически выраженных случая острого гепатита E. У одной из двух пациенток беременность завершилась антенатальной гибелью плода. Из организма другой женщины с установленным диагнозом «гепатит E», имевшей в эпиданамнезе эпизод алиментарного контакта с сырым свиным фаршем, выделена нуклеиновая кислота вируса. Последовательность РНК вируса, выделенная из организма этой пациентки, кластеризуется в общую филогенетическую ветвь с последовательностью, полученную из организма пациента из Беларуси, имеющего в анамнезе трансплантацию почки, и последовательностями, выделенными из организма домашней свиньи в Республике Беларусь.

**Заключение.** Вирус гепатита E представляет значительную опасность для беременных. Предложен комплекс профилактических мероприятий против гепатита E у беременных.

**Ключевые слова:** вирус гепатита E у беременных

**Вклад авторов.** Давыдов В.В.: концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных, обзор публикаций по теме статьи; Зновец Т.В.: сбор материала; Марчук С.И., Бабенко А.С., Гасич Е.Л.: получение экспериментальных данных; Жаворонок С.В.: концепция и дизайн исследования, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Источники финансирования.** Исследование выполнено в рамках Межгосударственной программы инновационного сотрудничества государств — участников Содружества Независимых Государств на период до 2020 года при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (уникальный идентификатор проекта RFMEFI61319X0091).

**Для цитирования:** Давыдов ВВ, Зновец ТВ, Марчук СИ, Бабенко АС, Гасич ЕЛ, Жаворонок СВ. Вирусный гепатит E у беременных женщин в Беларуси: клинические примеры и молекулярно-генетическая характеристика вируса. *Проблемы здоровья и экологии.* 2023;20(4):112–122. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-14>

# Viral hepatitis E in pregnant women in Belarus: clinical examples and molecular genetic characterization of the virus

Vladimir V. Davydov<sup>1</sup>, Tatyana V. Znovets<sup>2</sup>, Svetlana I. Marchuk<sup>1</sup>,  
Andrey S. Babenka<sup>1</sup>, Elena L. Gasich<sup>3</sup>, Sergey V. Zhavoronok<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>3rd City Clinical Hospital named after Klumov, Minsk, Belarus

<sup>3</sup>Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

## Abstract

**Objective.** To conduct a clinical and molecular genetic study of two cases of acute hepatitis E in pregnant women from Belarus.

**Materials and methods.** A total of 227 pregnant women with clinical symptoms of liver damage were included in the study. Blood serum samples were used for detection of antibodies to hepatitis E virus by enzyme-linked immunosorbent assay, virus nucleic acid was detected from fecal samples by reverse transcription nested polymerase chain reaction. The nucleotide sequence was determined on an automated sequencer using the Sanger method. Nucleotide sequences were analyzed, genotyped and evolutionary distances calculated using MEGA X software.

**Results.** Out of 227 sera tested, immunoglobulins of class G to hepatitis E virus were detected in 15, which is 6.61%. M immunoglobulins were also detected in the blood of six pregnant women, which is 2.6%. Two clinically evident cases of acute hepatitis E were identified. One of the two patients ended her pregnancy with antenatal fetal death. Virus nucleic acid was isolated from another woman diagnosed with hepatitis E, who had an episode of nutritional contact with raw minced pork. The virus RNA sequence isolated from this patient's body is clustered into a common phylogenetic branch with the sequence obtained from the body of a patient from Belarus with a history of kidney transplantation and sequences isolated from the body of a domestic pig in the Republic of Belarus.

**Conclusion.** Hepatitis E virus poses a significant threat to pregnant women. A set of preventive measures against hepatitis E in pregnant women has been proposed.

**Keywords:** *hepatitis E virus in pregnant women*

**Author contributions.** Davydov V.V.: research concept and design, statistical data processing, editing, discussing data, reviewing publications on the topic of the article; Znovets T.V.: obtaining experimental data; Marchuk S.I.: obtaining experimental data, Babenka A.S.: obtaining experimental data; Gasich E.L.: obtaining experimental data; Zhavoronok S.V.: checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The research was carried out within the framework of the Interstate Program of Innovative Cooperation of the Commonwealth of Independent States for the period up to 2020 with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (unique project identifier RFMEFI6131919X0091).

**For citation:** Davydov VV, Znovets TV, Marchuk SI, Babenka AS, Gasich EL, Zhavoronok SV. Viral hepatitis E in pregnant women in Belarus: clinical examples and molecular genetic characterization of the virus. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(4):112–122. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-4-14>

## Введение

Вирус гепатита E (ВГЕ) является гепатотропным инфекционным агентом, который обычно вызывает самокупирующийся острый гепатит у здоровых взрослых и хронический гепатит у лиц с ослабленным иммунитетом [1]. Ежегодно во всем мире регистрируется около 20 млн случаев инфицирования ВГЕ, 3,3 млн случаев симптоматического гепатита E (ГЕ) и 70 тыс. летальных исходов [2]. Помимо поражения печени с ВГЕ-инфекцией связаны внепеченочные проявления, в том числе панкреатит, неврологическая симптоматика, гематологические нарушения, гломерулонефрит и смешанная криоглобулинемия [3]. На основе филогенетического анализа ВГЕ подразделяется на 8 генотипов, при этом генотипы

1–4 являются преобладающими штаммами, вызывающими заболевание у человека. Генотипы 1 (ВГЕ-1) и 2 (ВГЕ-2) инфицируют только человека и передаются фекально-оральным путем [4], тогда как генотипы 3 (ВГЕ-3) и 4 (ВГЕ-4) являются антропозоонозами и передаются при употреблении недостаточно термически обработанной свинины или мяса дикого кабана [5]. Свиньи являются наиболее распространенным источником ВГЕ-3 и ВГЕ-4, однако и другие животные, включая моллюсков, оленей и кроликов, могут служить его источником [6, 7, 8]. ВГЕ-1 и ВГЕ-2 вызывают эпидемии в развивающихся странах из-за недостаточно развитой инфраструктуры этих регионов. ВГЕ-3 и ВГЕ-4 преобладают в промышленно развитых странах и связаны со споради-

ческими и групповыми случаями гепатита Е (ГЕ). В последние годы в странах европейского континента все чаще сообщалось о передаче ВГЕ-3 и ВГЕ-4 при переливании крови [9], что побудило многие страны рассмотреть возможность скрининга продуктов крови на ВГЕ [10]. Таким образом, в настоящее время гепатит Е признан глобальной проблемой здравоохранения как в развивающихся, так и в промышленно развитых странах мира. Терапевтические средства, используемые для лечения ГЕ, включают рибавирин и интерферон-α (IFN-α). Терапия рибавирином может быть достаточно эффективной в большинстве случаев хронического ГЕ [11]. Однако до сих пор не существует специфических противовирусных препаратов прямого действия против ВГЕ, особенно для беременных женщин [12]. Специфическая иммунопрофилактика ГЕ разработана недостаточно. Было показано, что рекомбинантная вакцина против ГЕ «ВГЕ-239» (Hecolin®) хорошо переносится [13] и эффективна для профилактики ГЕ в Китае, однако в настоящее время она одобрена для использования только в Китае и пока недоступна в других странах.

ВГЕ-инфекция может вызывать фульминантный гепатит, особенно у беременных, со смертностью до 30 % [14]. Кроме того, ВГЕ может вертикально передаваться от инфицированных беременных со значительной перинатальной заболеваемостью и смертностью [15]. Однако рибавирин и IFN-α противопоказаны при беременности из-за риска тератогенного действия [16]. Поэтому беременным женщинам с ВГЕ-инфекцией оказывается только симптоматическая терапия разрешенными при беременности препаратами.

Вирус гепатита Е (*Paslahepevirus balayani*), названный в честь его первооткрывателя, советского вирусолога М. С. Балаяна [17], относится к семейству *Hepeviridae*, рода *Paslahepevirus*. Префикс «*Pasla*» является аббревиатурой и происходит от первых букв латинских названий таксонов известных хозяев вируса: *Primates*, *Artiodactyla*, *Scandentia*, *Lagomorpha* [18]. Корень «*hepe*» в родовом названии показывает тропность вируса, который в основном способен к репликации в клетках печени. ВГЕ имеет икосаэдрическую форму и может существовать как в безоболочечной, так и в оболочечной (об-ВГЕ) формах с диаметром примерно 30 и 40 нм соответственно. Эти две формы частиц ВГЕ обладают различными характеристиками в жизненном цикле вируса [19]. Общеизвестно, что геном ВГЕ представляет собой одноцепочечную смысловую РНК длиной примерно 7,2 тыс. п. н. РНК ВГЕ состоит из 5'-нетранслируемой области (UTR), трех открытых

рамок считывания (ОРС) и 3'-UTR. ОРС1 составляет примерно 70 % генома и кодирует неструктурные полипротеины. ОРС2 кодирует капсидный белок вируса и гликозилированный антиген ОРС2. ОРС3 кодирует небольшой многофункциональный фосфопротеин, который необходим для выхода вируса из клеток.

Согласно большинству клинических исследований и сообщений о случаях заболевания из развивающихся стран ВГЕ-инфекция связана с высокой заболеваемостью и смертностью у беременных в основном из-за фульминантного гепатита (ФГ) [20]. Исследование, проведенное Khuroo и др., продемонстрировало, что гепатит Е был выявлен у 36 (17,3 %) из 208 беременных женщин по сравнению с 71 (2,1 %) из 3350 небеременных и 107 (2,8 %) из 3822 мужчин. При этом ФГ развился у 8 (22,2 %) из 36 беременных с гепатитом Е и ни у одной из небеременных [21]. В другом исследовании инфицирование ВГЕ наблюдалось у 57,5 и 46 % беременных и небеременных женщин соответственно. При этом у 58 % инфицированных ВГЕ беременных развился ФГ. Смертность была самой высокой (56 %) среди инфицированных ВГЕ случаев ФГ в третьем триместре беременности [22]. Клиническая картина заболевания не отличается у беременных или небеременных женщин. Однако за короткий промежуток времени клинические проявления прогрессируют до острой печеночной недостаточности и, как следствие, у 70 % ВГЕ-инфицированных беременных развиваются диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, энцефалопатия и отек головного мозга. Коагулопатия приводит к высокой вероятности послеродового кровотечения. Смертность от печеночной комы происходит в 100 % случаев. Кроме того, инфицирование ВГЕ во время беременности также связано с высокими показателями преждевременных родов и вертикальной передачи [9]. Преждевременные роды, низкий вес при рождении, мертворождение или смерть новорожденного наблюдаются в 25–56 % случаев [23]. Передача ВГЕ от матери ребенку может достигать 50 %. В промышленно развитых странах зарегистрировано несколько случаев острого ГЕ у беременных женщин, которые были связаны с ВГЕ-3 и ВГЕ-4 [22, 24, 25]. В отличие от ВГЕ-1 и ВГЕ-2, ВГЕ-3 и ВГЕ-4, по-видимому, не вызывают фатальных инфекций с ФГ у беременных. Однако, учитывая, что ограничением этих исследований было небольшое количество случаев, необходимы другие исследования для уточнения этого результата.

Механизмы тяжелого поражения печени при инфицировании ВГЕ у беременных точно не известны. Развитие фульминантного гепатита может быть связано с измененным иммунитетом,

высоким уровнем гормонов и факторами, связанными с самим вирусом [26], которые включают варианты генотипа ВГЕ, вирусные белки, например, малый многофункциональный белок, кодируемый ОРС-3. Иммуные факторы организма хозяина, такие как CD8<sup>+</sup> Т-клетки, NK- и NKT-клетки, могут быть вовлечены в патогенез ГЕ во время беременности. Кроме того, в этот процесс могут быть вовлечены некоторые цитокины, такие как TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  и TGF- $\beta$ 1. Резко повышенные уровни гормональных факторов, включая прогестерон, эстроген и хорионический гонадотропин, во время беременности также могут способствовать повреждению печени [27]. Кроме того, частый неблагоприятный исход ВГЕ-инфекции у беременных, вероятно, связан с возможностью репликации ВГЕ в мезенхимальных стромальных клетках эндометрия [28].

Таким образом, изучение ГЕ у беременных женщин является актуальной задачей для глобального здравоохранения матери и ребенка.

### Цель исследования

Провести клиническое и молекулярно-генетическое исследование двух случаев острого гепатита Е, который был обнаружен у беременных женщин из Беларуси.

### Материалы и методы

В исследование были включены 227 беременных с клиническими симптомами поражения печени, госпитализированных и находившихся на стационарном лечении. Пациенткам было выполнено комплексное клиническое обследование с применением лабораторных и инструментальных методов исследования. У всех обследованных беременных было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. У них были взяты образцы сывороток крови. Полученные образцы биологического материала использовали для обнаружения иммуноглобулинов класса М и G при помощи иммуноферментного анализа, РНК ВГЕ выявляли при помощи ПЦР-анализа. Анти-ВГЕ IgG и анти-ВГЕ IgM определяли с использованием наборов реагентов НПО «Диагностические системы» (РФ) «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-G» и «ДС-ИФА-АНТИ-HEV-M» согласно инструкциям производителя. Также были использованы разработанные нами новые тест-системы для выявления IgG и IgM к ВГЕ в сыворотке крови, основанные на использовании непрямого варианта иммуноферментного анализа [29]. В качестве антигенов были использованы рекомбинантные белки ОРС2 и ОРС3 ВГЕ-3, предоставленные ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток

им. И. И. Мечникова» (РФ) [30]. Все положительные результаты, полученные при помощи тест-системы, являющейся нашей разработкой, были верифицированы повторным исследованием образцов с использованием референс тест-систем.

Набор для выделения нуклеиновых кислот (Jena Bioscience, Германия) использовали в соответствии с протоколом производителя для выделения тотальной РНК. Для выявления РНК ВГЕ применяли адаптированный нами метод с вырожденными праймерами, ориентированными на участок ОРС2 генома ВГЕ с 5905 нт по 6635 нт. Условия проведения ОТ-ПЦР соответствовали описанным ранее [31]. Подтверждение положительных результатов проводили коммерческим набором HEV RT-PCR Kit 2.0 (RealStar®, Altona, Германия).

Набор QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN, Hilden, Германия) использовали для экстрагирования из агарозы продуктов амплификации, содержащихся в геле. Нуклеотидную последовательность фрагмента генома ВГЕ определяли в ходе прямого секвенирования ампликонов на автоматическом секвенаторе 3500 GeneticAnalyzer (ABI, Foster City, США) с использованием набора BigDye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit.

Анализ нуклеотидных последовательностей ВГЕ, их генотипирование и расчет эволюционных расстояний выполняли с помощью программного обеспечения MEGA X [32]. В анализ были включены 59 нуклеотидных последовательностей, являющихся фрагментами ОРС2 ВГЕ величиной 273 нуклеотида (нуклеотидные позиции — 6193–6466 относительно штамма Burma, номер в GenBank — M73218). Одиннадцать последовательностей были выделены из биологического материала человека и животных в Республике Беларусь, 40 референсных последовательностей для 1–8 генотипов и субгенотипов ВГЕ, предложенных Smith D. В. и соавт. [33], а также 8 наиболее близких последовательностей к выделенным в Беларуси, установленные в результате BLAST-анализа. Последовательность птичьего ВГЕ была включена как внешняя группа для отрицательного контроля. Филогенетический анализ был проведен методом максимального правдоподобия и модели Хасегава – Кишино – Яно [34].

### Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что из 227 сывороток крови, полученных от беременных, в 15 обнаружены иммуноглобулины класса G к вирусу гепатита Е, что составляет 6,61 %. В крови шести беременных женщин также были обнаружены анти-ВГЕ IgM, что составляет 2,6 %. Было выявлено два случая острого гепатита Е у беременных.

**Клинический случай № 1**

Пациентка Д., 34 года, обратилась с жалобами на выраженный кожный зуд и ноющие боли внизу живота, госпитализирована в отделение патологии беременности с диагнозом «Беременность 246 дней. Угрожающие преждевременные роды. Внутривенный холестаз беременных. Гепатомегалия». Настоящая беременность планированная, прегравидарная подготовка проведена в полном объеме, в анамнезе — 2 срочных родов, 2 медицинских аборта. Среди осложнений настоящей беременности отмечала острую респираторную инфекцию в 30 недель, выраженный кожный зуд с 32 недели, усиливающийся ночью.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что пациентка Д. работает в строительной отрасли. Покупала свинину на местной ферме живым весом, готовила сырокопченые и кровяные колбасы в домашних условиях. В течение последнего года за пределы Республики Беларусь не выезжала. Донорство, парентеральные

манипуляции отрицает. Контакта с лихорадящими, желтушными больными не было. В семье муж и двое детей здоровы. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлена умеренная гепатоспленомегалия. Маркеры вирусных гепатитов В и С отрицательные. Сыворотки крови пациентки Д. в первый день госпитализации и в течение 2 месяцев наблюдения положительные в ИФА на анти-ВГЕ IgM и IgG, через год — положительный результат на анти-ВГЕ IgG, отрицательный — на анти-ВГЕ IgM.

Отмечены выраженные изменения функциональных проб печени: преимущественное увеличение активности ферментов цитолиза и содержания билирубина, а также повышение активности ферментов холестаза. В общем анализе мочи отмечены патологические изменения: билирубин — 50 МКмоль/л и уробилиноген — 34 МКмоль/л. Результаты лабораторных исследований крови представлены на рисунке 1.

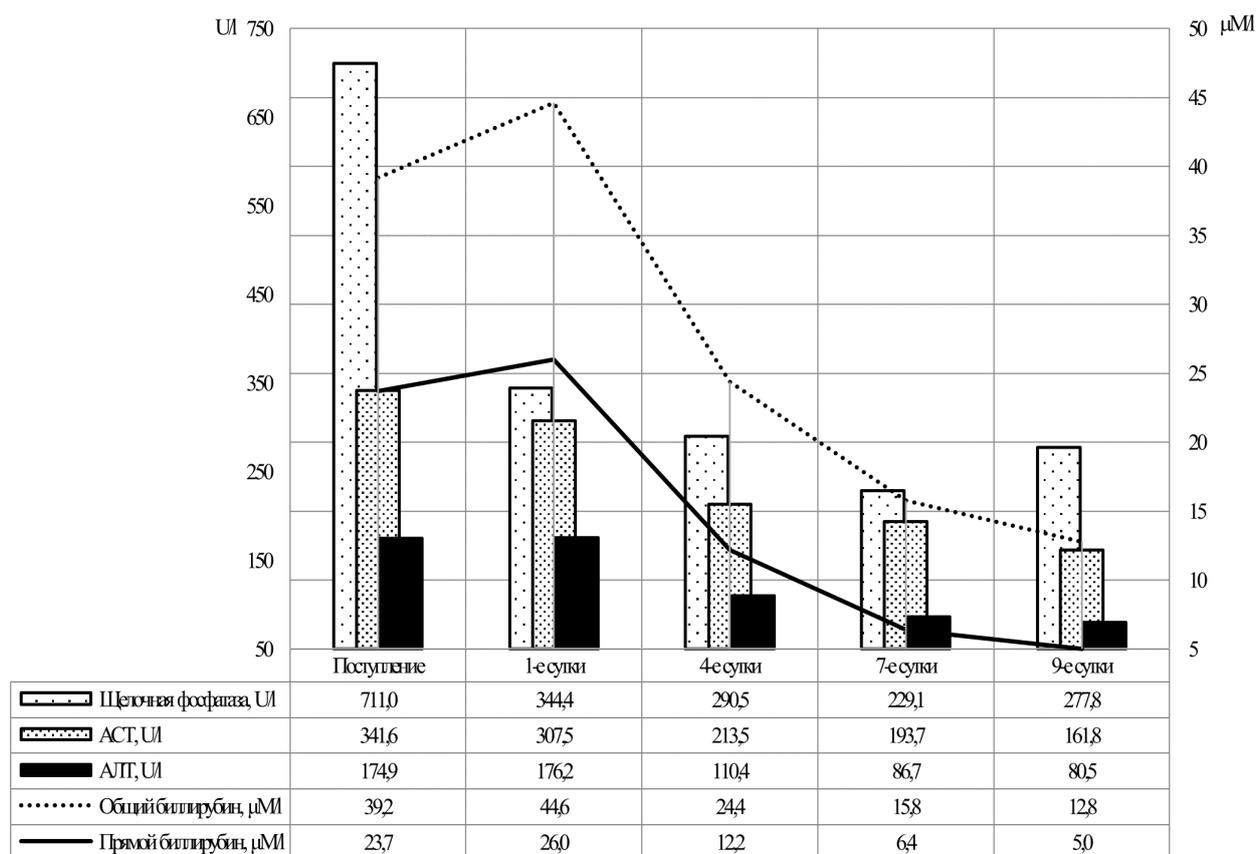


Рисунок 1. Динамика биохимических показателей крови пациентки Д.  
Figure 1. Dynamics of biochemical blood parameters of Patient D.

Через сутки после поступления пациентки в стационар произошла антенатальная гибель плода, родился мертвый плод мужского пола, массой 2990 г, длиной 51 см.

В результате исследования образцов биологического материала, полученных от беременной и плода, РНК ВГЕ выявить не удалось.

### Клинический случай № 2

Пациентка Ц., 33 года, (код на дендрограмме — «Patient\_Cx\_BY\_2021|g3»), поступила в отделение патологии беременности 22.02.2021 г. по направлению врача женской консультации после проведения КТГ. Диагноз при поступлении «Беременность 272 дня (38 недель, 6 дней). Хроническая гипоксия плода, компенсация. Краевое прикрепление пуповины. ОАГА». Настоящая беременность 10-я, незапланированная, прегравидарная подготовка не проведена, в анамнезе — 4 срочных родов и 5 медицинских абортов. Послеродовый период двух предыдущих беременностей осложнился эндометритом. Из вредных привычек отмечает курение.

Из эпидемиологического анамнеза известно, что пациентка не работает. Мясо кролика в пищу не употребляла, сырокопченые и кровяные колбасы в домашних условиях не готовила. Свинину приобретает в равной доле у родителей (выращивают свиней на собственном подворье) и в магазине. Воду употребляла из центрального водоснабжения. Проживает в г. Минске в квартире с мужем, четырьмя детьми и родителями мужа, все члены семьи здоровы. В течение последнего года за пределы республики не выезжала. Донорство, парентеральные манипуляции отрицает. Контакта с лихорадящими, желтушными больными не было. Гепатит, туберкулез, венерические заболевания отрицает.

Течение настоящей беременности осложнилось во II триместре лабиальным герпесом, кольпитом (санация свечами). Назначенные врачом женской консультации «Аспикард» и препараты магния не принимала. В сроке 33–34 недели гестации находилась на стационарном лечении в акушерском наблюдательном отделении с диагнозом «Хроническая гипоксия плода, компенсация. Краевое прикрепление пуповины. Анемия беременных I ст. Кольпит». Получала лечение, направленное на улучшение маточно-плацентарно-плодового кровотока (пентоксифиллин, пираретам, папаверин, дипиридамол), санацию влагалища (свечи «Метронидазол»), проведена профилактика синдрома дыхательных расстройств у плода (дексаметазон 24 мг).

Во время стационарного лечения пациентка из общей палаты посоветовала при приго-

товлении котлет пробовать сырой фарш. После выписки из стационара пациентка Ц. готовила котлеты из фарша домашней вьетнамской свинины и свиного фарша из магазина в соотношении 1:1. Во время приготовления котлет пробовала сырой фарш. Через три дня повторно приготовила котлеты и опять пробовала сырой фарш на вкус.

Отмечает отсутствие аппетита на протяжении всей беременности, иногда беспокоила изжога, однако лекарственные средства не принимала. После выписки из стационара и приготовления котлет отмечает появление кожного зуда стоп, ладоней и живота, усиливающегося к вечеру. За медицинской помощью не обращалась, так как считала, что зуд вызван некачественной водой. После усиления зуда повторно обратилась за медицинской помощью.

При повторной госпитализации в стационар беременная Ц. обследована на маркеры вирусных гепатитов: анти-HEV IgM — положительный (о. п. — 2,34), анти-HEV IgG — отрицательный, анти-HCV — отрицательный, HBsAg — отрицательный. При повторном обследовании на маркеры вирусного гепатита E отмечается рост анти-HEV IgM (о. п. — 16,56), анти-HEV IgG — отрицательный).

В общем анализе мочи: билирубин — 5 мкмоль/л, уробилиноген — 1,6 мкмоль/л. Повторное исследование мочи: билирубин — 10 мкмоль/л и уробилиноген — 1,6 мкмоль/л. УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия. Биохимические показатели крови представлены на рисунке 2.

В сроке гестации 280 дней произошли срочные быстрые роды, осложнившиеся преждевременным разрывом плодных оболочек, субкомпенсацией хронической гипоксии плода. Родился живой доношенный мальчик массой 3700 г, длиной 52 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Выписана домой с ребенком на 10-е сутки после родов.

В пробах крови, кала и мочи пациентки Ц. выявлена РНК ВГЕ (рисунок 3).

На основе филогенетического анализа последовательностей, кодирующих фрагмент белка капсида вируса, построено филогенетическое дерево, которое позволило оценить степень генетического родства последовательностей ВГЕ, выделенных из биологического материала, полученного из организмов изучаемого пациента, с последовательностями, выделенными из организма человека и животных в Беларуси в более ранний период, а также с референсными последовательностями ВГЕ, установленными для генотипов и субгенотипов, и гомологичными последовательностями из базы данных GenBank (рисунок 4).

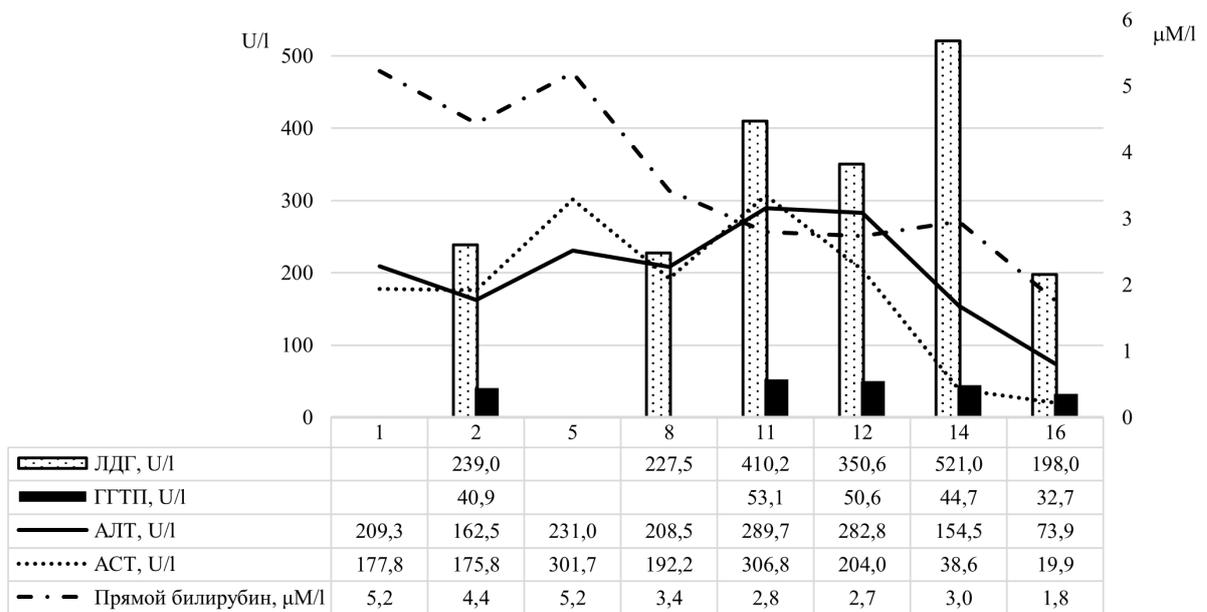


Рисунок 2. Динамика биохимических показателей крови пациента Ц.  
Figure 2. Dynamics of biochemical blood parameters of Patient C.

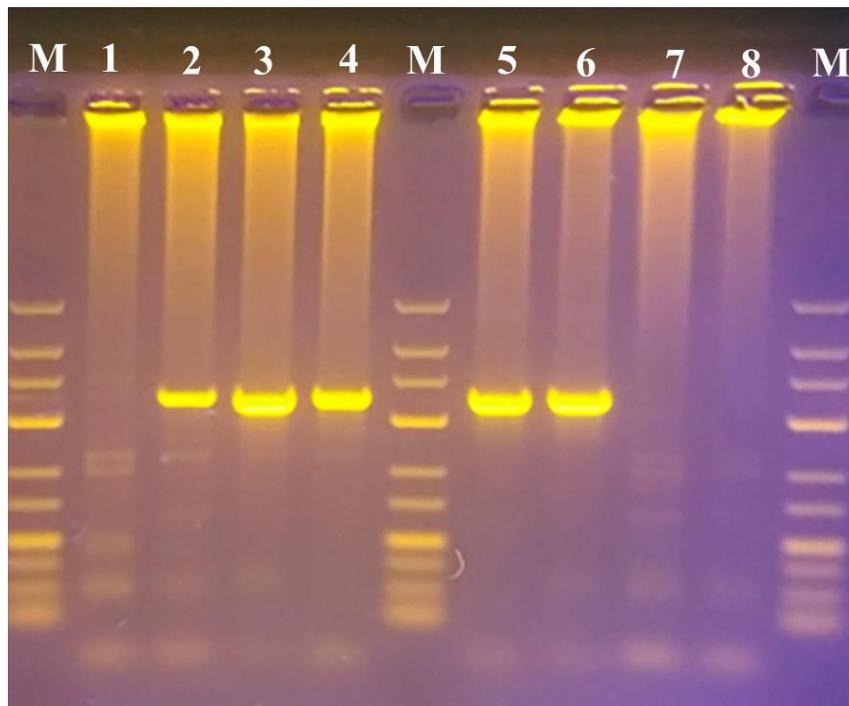


Рисунок 3. Фрагменты электрофореграмм результатов гнездовой ОТ-ПЦР пациентки Ц.:  
1–8 — номера образцов; M — дорожка маркера молекулярного веса; 4 — сыворотка крови; 5 — кал; 6 — моча  
Figure 3. Fragments of electropherograms of nested RT-PCR results Patient C.:  
1–8 sample numbers; M — molecular weight marker track; 4 — blood serum; 5 — feces; 6 — urine

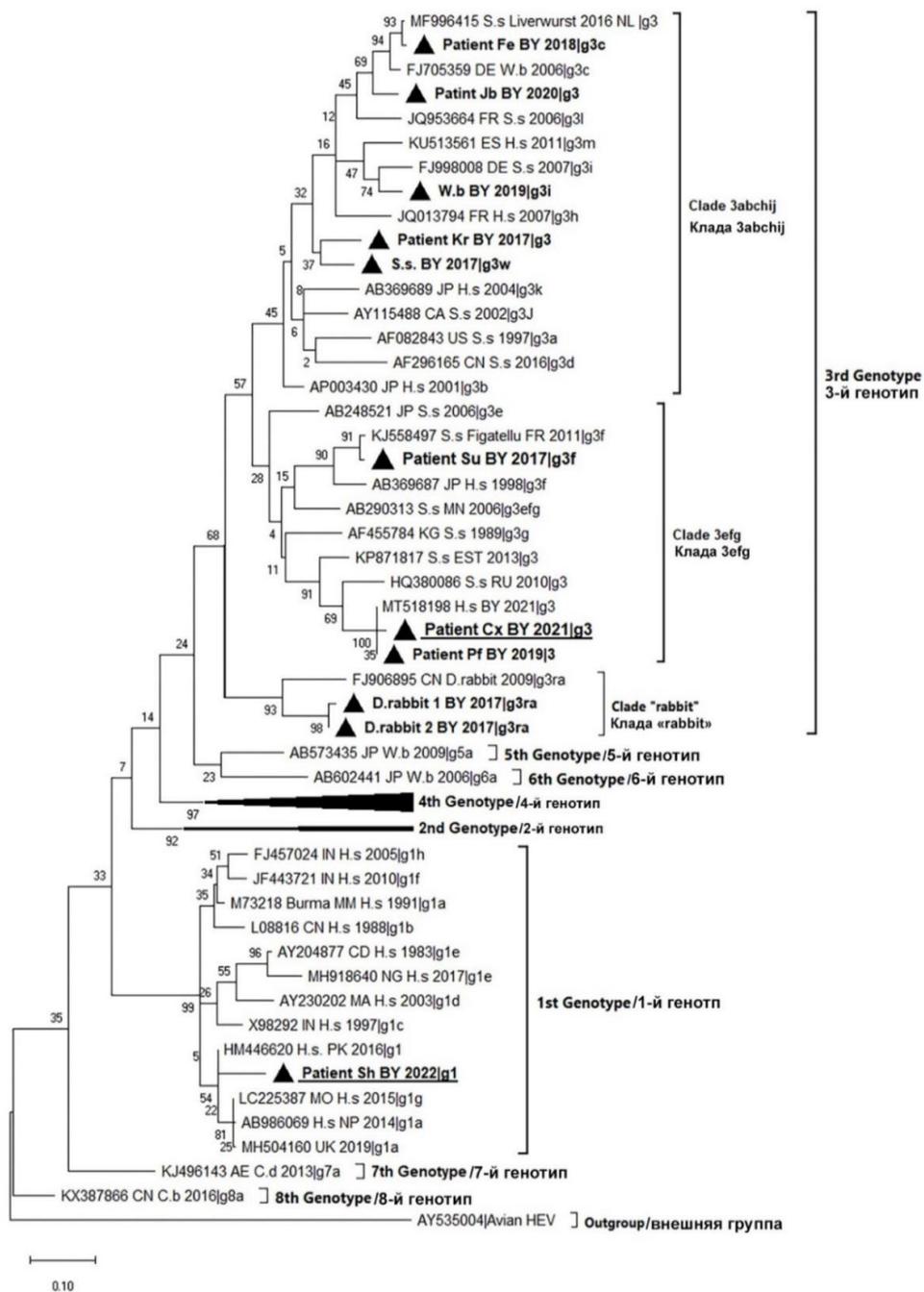


Рисунок 4. Филогенетическое дерево для частичной последовательности ОРФ2.

Условные обозначения: ▲ — последовательности, выделенные в Беларуси. Расшифровка кода последовательности: AAAAAAAA\_BB\_C.c\_DDDD|EEF: A — код доступа в базе GenCode NCBI, B — код страны происхождения последовательности, C — сокращенное название вида хозяина, D — год выделения последовательности, E — генотип вируса, F — субгенотип

Figure 4. Phylogenetic tree for the partial sequence of ORF2

Legend: ▲ – sequences isolated in Belarus. Decoding of the sequence code: AAAAAAAA\_BB\_C.c\_DDDD|EEF: A – access code in the NCBI GenCode database, B – code of the country of origin of the sequence, C – abbreviated name of the host species, D – year of isolation of the sequence, E – genotype of the virus, F – subgenotype

Последовательность, выделенная из организма беременной (код на дендрограмме — «Patient\_Cx\_BY\_2021|g3»), относится к 3-му генотипу ВГЕ и кластеризуется в пределах клады

«3efg». Эта последовательность в 100 % репликаций образует общую филогенетическую ветвь с двумя другими, выделенными из организма человека в Беларуси: «MT518198\_H.s\_BY\_2021|g3» и

«Patient\_Pf\_BY\_2019|3». Величина р-эволюционной дистанции между последовательностью, выделенной из организма беременной, и последовательностью «Patient\_Pf\_BY\_2019|3», выделенной из организма пациента, являющегося реципиентом почечного трансплантата в Беларуси в 2019 г. (код в базе — GenBak NCBI MT325974), составляет  $0,015 \pm 0,008$ , что свидетельствует об их высокой степени генетического сходства. Данный факт позволяет утверждать о наличии общего источника заражения ВГЕ обоих пациентов и наличии эпидемической связи между этими случаями заболевания ГЕ. Наличие в эпиданамнезе пациентки эпизода алиментарного контакта с сырым свиным фаршем и высокой степени генетической однородности последовательностей ВГЕ, выделенных из ее организма, с последовательностями, выделенными из организма домашней свиньи в России и в Эстонии (рисунок 4), что подтверждается незначительными эволюционными дистанциями между ними, позволяет констатировать зоонозный характер источника заражения ГЕ. Ввиду отсутствия выезда пациента за пределы Беларуси в рамках инкубационного периода заболевания данный случай следует отнести к автохтонным.

Распространенность анamnестических антител к вирусу гепатита Е в общей популяции Республики Беларусь составляет около 7,3 % [35]. Это говорит о том, что в стране может быть около 10 тыс. случаев инфицирования ВГЕ ежегодно при условии длительного сохранения анти-ВГЕ IgG в организме в течение 14,5 года [36], но не пожизненно, как при гепатите А. Установленная серопревалентность не соответствует показателям официально регистрируемой заболеваемости гепатитом Е в республике, которые находятся на крайне низком уровне и составляют всего 0,02–0,04 случая на 100 тыс. населения. Это означает, что практически 99 % первичных инфекций ВГЕ остаются незарегистрированными.

Распространенность анamnестических маркеров гепатита Е среди беременных женщин с поражением печени составляет 6,61 %, что сопоставимо с показателями практически здорового населения в Беларуси. Однако отсутствие информированности о рисках, связанных с употреблением недостаточно термически обработанного мяса диких и домашних свиней, может привести к тяжелым последствиям для беременных женщин при инфицировании ВГЕ, особенно в третьем триместре беременности. Исследования также выявили наличие анти-ВГЕ IgM в сыворотке крови АЛТ-положительных доноров [37], что подчеркивает риск инфицирования реципиентов донорской крови, включая беременных женщин.

## Заключение

Проведенные нами исследования показали, что на территории Республики Беларусь циркулируют возбудители ГЕ, относящиеся к разным субгенотипам 3-го генотипа вируса. В этом исследовании нами выявлены случаи острого гепатита у беременных, сопровождающиеся выраженной клинической манифестацией, в том числе с антенатальной гибелью плода в одном из описанных случаев. Из организма беременной женщины впервые в Беларуси выявлена и генотипирована РНК ВГЕ. Данный клинический случай сопровождался признаками интенсивного поражения печени беременной, вызванного интенсивной репликацией вируса в ее организме. РНК ВГЕ из ее организма была выделена не только из стула и плазмы крови, но и из мочи. Филогенетический анализ последовательности РНК ВГЕ, выделенной из организма беременной, в сочетании с эпидемиологическим анамнезом позволил с высокой степенью вероятности доказать энзоотическую природу происхождения данной последовательности и констатировать аутохтонность данного случая инфекции.

Анализ результатов исследований, опубликованных в литературных источниках [20–28], позволяет утверждать, что ВГЕ-инфекция у беременных женщин может прогрессировать до фульминантного гепатита с летальным исходом в более чем 25 % случаев. Учитывая высокую актуальность и значимость проблемы ВГЕ-инфекции у беременных женщин, необходимо предусмотреть следующие профилактические мероприятия:

1. Необходимо информировать беременных женщин о потенциальном воздействии ВГЕ на их организм и плод, о существовании вероятных неблагоприятных исходов для беременной и плода.
2. Беременным следует разъяснять опасность употребления пищевых продуктов, содержащих сырую и недостаточно термически обработанную свинину (свиную печень), являющуюся возможным источником ВГЕ.
3. Беременным женщинам, имеющим профессиональный контакт с живыми свиньями и продуктами их жизнедеятельности, необходимо неукоснительно соблюдать исчерпывающие профилактические меры, предупреждающие фекально-оральный механизм передачи ВГЕ.
4. Скрининг беременных с патологией печени на наличие в их крови маркеров ГЕ, включающих выявление анти-ВГЕ IgG, анти-ВГЕ IgM и РНК ВГЕ, должен стать нормой оказания акушерско-гинекологической помощи.
5. В случае осложненного течения беременности при оказании медицинской помощи необходимо использовать только ВГЕ-отрицательную донорскую кровь и ее компоненты.

## Список литературы / References

1. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(2):96-110. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.150>
2. Hepatitis E: Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения, 2023. [Электронный ресурс]. Глобальный веб-сайт Всемирной организации здравоохранения. [дата обращения 2023 май 05]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>
3. Bazerbachi F, Haffar S, Garg SK, Lake JR. Extra-hepatic manifestations associated with hepatitis E virus infection: a comprehensive review of the literature. *Gastroenterology Report*. 2016;4(1):1-15. DOI: <https://doi.org/10.1093/gastro/gov042>
4. Khuroo NS, Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(31):7030-7045. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i31.7030>
5. Wang B, Meng XJ. Hepatitis E virus: host tropism and zoonotic infection. *Curr Opin Microbiol*. 2021;59:8-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.07.004>
6. Rivadulla E, Varela MF, Mesquita JR, Nascimento MSJ, Romalde JL. Detection of Hepatitis E Virus in Shellfish Harvesting Areas from Galicia (Northwestern Spain). *Viruses*. 2019;11(7):618. DOI: <https://doi.org/10.3390/v11070618>
7. Geng Y, Zhao C, Geng K, et al. High seroprevalence of hepatitis E virus in rabbit slaughterhouse workers. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2019;66(2):1085-1089. DOI: <https://doi.org/10.1111/tbed.13130>
8. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishihiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *The Lancet*. 2003;362(9381):371-373. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14025-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14025-1)
9. Capai L, Charrel R, Falchi A. Hepatitis E in High-Income Countries: What Do We Know? And What Are the Knowledge Gaps? *Viruses*. 2018;10(6):285. DOI: <https://doi.org/10.3390/v10060285>
10. Domanović D, Tedder R, Blümel J, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Eurosurveillance*. 2017;22(16):30514. DOI: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30514>
11. Kamar N, Abravanel F, Behrendt P. Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(5):1204-1211. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz953>
12. Shao Z, Tibi MA, Wakim-Fleming J. Update on viral hepatitis in pregnancy. *CCJM*. 2017;84(3):202-206. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.84a.15139>
13. ГЭВ 239 при Гепатит Е и Иммунизация [Электронный ресурс] Веб сайт Реестра клинических исследований - ICH GCP. [Дата обращения: 2023 апрель 03]. Режим доступа: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT03827395>
14. GEV 239 for Hepatitis E and Immunization [Electronic resource] – Website of the Clinical Trials Registry - ICH GCP. [Accessed: 2023 April 03]. Access mode: <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT03827395> (In Russ.).
15. Pérez-Gracia MT, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Reviews in Medical Virology*. 2017;27(3):e1929. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1929>
16. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Transmission of Hepatitis E Virus in Developing Countries. *Viruses*. 2016;8(9):253. DOI: <https://doi.org/10.3390/v8090253>
17. 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. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0566-6>
18. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS. Evidence for a Virus in Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted via the Fecal-Oral Route. *INT*. 1983;20(1):23-31. DOI: <https://doi.org/10.1159/000149370>
19. Purdy MA, Drexler JF, Meng XJ, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae 2022. *Journal of General Virology*. 2022;103(9):001778. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001778>
20. Himmelsbach K, Bender D, Hildt E. Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. *Emerging Microbes & Infections*. 2018;7(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0198-7>
21. Kar P, Sengupta A. A guide to the management of hepatitis E infection during pregnancy. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2019;13(3):205-211. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1568869>
22. Jaiswal SPB, Jain AK, Naik G, Soni N, Chitnis DS. Viral hepatitis during pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2001;72(2):103-108. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(00\)00264-2](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(00)00264-2)
23. Lachish T, Erez O, Daudi N, Shouval D, Schwartz E. Acute hepatitis E virus in pregnant women in Israel and in other industrialized countries. *Journal of Clinical Virology*. 2015;73:20-24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.10.011>
24. Chaudhry SA, Verma N, Koren G. Hepatitis E infection during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2015;61(7):607-608.
25. Anty R, Ollier L, Péron JM, et al. First case report of an acute genotype 3 hepatitis E infected pregnant woman living in South-Eastern France. *Journal of Clinical Virology*. 2012;54(1):76-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.01.016>
26. Tabatabai J, Wenzel JJ, Soboletski M, Flux C, Navid MH, Schnitzler P. First case report of an acute hepatitis E subgenotype 3c infection during pregnancy in Germany. *Journal of Clinical Virology*. 2014;61(1):170-172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2014.06.008>
27. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver International*. 2008;28(9):1190-1199. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01840.x>
28. Wu C, Wu X, Xia J. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virology Journal*. 2020;17(1):73. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01343-9>
29. El-Mokhtar MA, Othman ER, Khashbah MY. Evidence of the Extrahepatic Replication of Hepatitis E Virus in Human Endometrial Stromal Cells. *Pathogens*. 2020;9(4):295. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9040295>
30. Красочко П.А., Жаворонок С.В., Борисовец Д.С., Красочко П.П., Алаторцева Г.И., Прокопенкова Т.М. Разработка тест-систем для полуколичественного выявления антител у свиней к вирусу гепатита Е в Республике Беларусь. *Известия Национальной академии наук Беларуси Серия аграрных наук*. 2020;58(3):339-351. DOI: <https://doi.org/10.29235/1817-7204-2020-58-3-339-351>
31. Красочко PA, Zhavoronok SV, Borisovets DS, Krasochko PP, Alatorseva GI, Prokopenkova TM. Development of test systems for semi-quantitative detection of antibodies to the hepatitis E virus in pigs in the Republic of Belarus. *News of the National Academy of Sciences of Belarus Series of Agrarian Sciences*. 2020;58(3):339-351. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.29235/1817-7204-2020-58-3-339-351>
32. Алаторцева Г.И., Сидоров А.В., Нестеренко Л.Н., Лухверчик Л.Н., Амиантова И.И., Доценко В.В. и др. Рекомбинантный белок, содержащий антигенно-значимые фрагменты белков вируса гепатита Е, используемый в тест-системах для серодиагностики гепатита Е (варианты). Патент RU 2711907 С2, 2020 23 января.
33. Alatorseva GI, Sidorov AV, Nesterenko LN, Lukhverchik LN, Amiantova II, Dotsenko VV, et al. Recombinant protein con-

taining antigenically significant fragments of hepatitis E virus proteins, used in test systems for the serodiagnosis of hepatitis E (variants). Patent RU 2711907 C2, 2020 January 23. (In Russ.).

31. Арабей А.А., Марчук С.И., Жаворонок С.В., Давыдов В.В. Кюрегян К. К., Михайлов М.И. Адаптированный метод полимеразной цепной реакции для выявления вируса гепатита Е у человека и животных. *Военная медицина*. 2018;(3):86-92.

Arabey AA, Marchuk SI, Zhavoronok SV, Davydov VV, Kyuregyan KK, Mikhailov MI. Adapted polymerase chain reaction method for detecting hepatitis E virus in humans and animals. *Military medicine*. 2018;(3):86-92. (In Russ.).

32. Kumar S, Stecher G, Li M, Knyaz C, Tamura K. MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Mol Biol Evol*. 2018;35(6):1547-1549. DOI: <https://doi.org/10.1093/molbev/msy096>

33. Smith DB, Izopet J, Nicot F, et al. Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species Orthohepevirus A). *Journal of General Virology*. 2020;101(7):692-698. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001435>

34. Hasegawa M, Kishino H, Yano T. Dating of the human-ape splitting by a molecular clock of mitochondrial DNA. *J Mol Evol*. 1985;22(2):160-174.

DOI:1 <https://doi.org/10.1007/BF02101694>

35. Давыдов ВВ, Жаворонок СВ, Рогачева ТА. Распространённость антител к вирусу гепатита Е у населения регионов Республики Беларусь. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(2):160-171. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-236>

Davydov VV, Zhavoronok SV, Rogacheva TA. Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in the population of regions of the Republic of Belarus. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(2):160-171. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-236>

36. Su YY, Huang SJ, Guo M, et al. Persistence of antibodies acquired by natural hepatitis E virus infection and effects of vaccination. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(5):336.e1-336.e4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.029>

37. Давыдов В.В., Жаворонок С.В., Задора И.С., Новак Л.В., Карпенко Ф.Н., Левандовская О.В., Кудрявцева А.М. Распространённость антител к вирусу гепатита Е в крови белорусских доноров. *Медицинский журнал*. 2022;(4):53-59.

Davydov VV, Zhavoronok SV, Zadora IS, Novak LV, Karpenko FN, Levandovskaya OV, Kudryavtseva AM. Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in the blood of Belarusian donors. *Medical journal*. 2022;(4):53-59. (In Russ.).

## Информация об авторах / Information about the authors

**Давыдов Владимир Витольдович**, к.б.н., доцент, заведующий кафедрой биологии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5672-9509>

е-mail: [davidovvv@bsmu.by](mailto:davidovvv@bsmu.by)

**Зновец Татьяна Владимировна**, к.м.н., заместитель главного врача по родовспоможению, УЗ «3-я городская клиническая больница имени Е.В. Клумова», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5603-490X>

е-mail: [znota@mail.ru](mailto:znota@mail.ru)

**Марчук Светлана Ивановна**, научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования научной части, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2291-4538>

е-mail: [marchuk\\_s@mail.ru](mailto:marchuk_s@mail.ru)

**Бабенко Андрей Сергеевич**, к.х.н., доцент, доцент кафедры биоорганической химии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>

е-mail: [labmdbt@gmail.com](mailto:labmdbt@gmail.com)

**Гасич Елена Леонидовна**, д.б.н., доцент, заведующий лабораторией диагностики ВИЧ и сопутствующих инфекций, ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3662-3045>

е-mail: [elena.gasich@gmail.com](mailto:elena.gasich@gmail.com)

**Жаворонок Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9727-1103>

е-mail: [zhavoronok.s@mail.ru](mailto:zhavoronok.s@mail.ru)

**Vladimir V. Davydov**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Biology, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5672-9509>

е-mail: [davidovvv@bsmu.by](mailto:davidovvv@bsmu.by)

**Tatyana V. Znovets**, Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Obstetrics, 3rd City Clinical Hospital named after E.V. Klumova, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5603-490X>

е-mail: [znota@mail.ru](mailto:znota@mail.ru)

**Svetlana I. Marchuk**, Researcher of the Laboratory of Biochemical Research Methods of the Scientific Part, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2291-4538>

е-mail: [marchuk\\_s@mail.ru](mailto:marchuk_s@mail.ru)

**Andrey S. Babenka**, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Bioorganic Chemistry, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5513-970X>

е-mail: [labmdbt@gmail.com](mailto:labmdbt@gmail.com)

**Elena L. Gasich**, Doctor of Biology, Associate Professor, Head of the Laboratory for Diagnosis of HIV and Concomitant Infections, Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3662-3045>

е-mail: [elena.gasich@gmail.com](mailto:elena.gasich@gmail.com)

**Sergey V. Zhavoronok**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9727-1103>

е-mail: [zhavoronok.s@mail.ru](mailto:zhavoronok.s@mail.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Давыдов Владимир Витольдович**

е-mail: [davidovvv@bsmu.by](mailto:davidovvv@bsmu.by)

**Vladimir V. Davydov**

е-mail: [davidovvv@bsmu.by](mailto:davidovvv@bsmu.by)

Поступила в редакцию / Received 02.10.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 27.10.2023

Принята к публикации / Revised 01.12.2023