

Улюкин Игорь Михайлович,
кандидат медицинских наук, научный сотрудник,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

Ulyukin Igor' Mikhailovich, PhD (Med.),
Research Associate, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Буланьков Юрий Иванович,
доктор медицинских наук, доцент,
начальник лаборатории экспертной диагностики СПИД
и инфекционных заболеваний,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

Орлова Елена Станиславовна,
кандидат медицинских наук, преподаватель,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

Лялина Ольга Константиновна,
младший научный сотрудник,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург

**ТТ–ВГЕ–ИНФЕКЦИЯ (TRANSFUSION-TRANSMITTED
HEPATITIS E VIRUS INFECTION) И ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ
TRANSFUSION-TRANSMITTED HEPATITIS E VIRUS INFECTION
AND BLOOD TRANSFUSION**

Аннотация: В работе проведен анализ данных по вопросам распространения и диагностики ТТ–ВГЕ–инфекции (transfusion-transmitted hepatitis E virus infection) и сопровождения больных в процессе их терапии и реабилитации в плане поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

Abstract: The work analyzed the data on the distribution and diagnosis of transfusion-transmitted hepatitis E virus infection and accompanying patients in the process of their therapy and rehabilitation in terms of maintaining the sanitary and epidemiological well-being of society.

Ключевые слова: ТТ–ВГЕ–инфекция, transfusion-transmitted hepatitis E virus infection, переливание крови, клиническая лабораторная диагностика.

Keywords: TT–HEV infection, transfusion-transmitted hepatitis E virus infection, blood transfusion, clinical laboratory diagnostics.

Введение.

Вирус гепатита E (ВГЕ) был впервые обнаружен в ходе эпидемии гепатита ни А, ни В в 1980-х годах [1] и с тех пор стал одной из основных глобальных причин вирусного гепатита [2]. Считается, что ВГЕ–инфекция обычно проходит самостоятельно; однако оно представляет угрозу для некоторых уязвимых пациентов, что приводит к значительному бремени госпитализаций, хронической инфекции, органной недостаточности и смерти [3], и может также проявляться различными внекишечными проявлениями, включая неврологические, почечные, гематологические нарушения и нарушения поджелудочной железы [4]. Уровень



смертности может превышать 20% у пациентов с хроническими заболеваниями печени, циррозом печени или беременностью [5]. В связи с высокой серологической распространенностью ВГЕ среди населения мира безопасность продуктов крови стала проблемой общественного здравоохранения.

Цель исследования – анализ данных по вопросам распространения и диагностики ТТ–ВГЕ–инфекции (transfusion-transmitted hepatitis E virus infection) и проведения сопровождения больных в процессе их терапии и реабилитации в плане поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

Материалы и методы. При проведении исследования в соответствии с его целью использовались подобранные по методологии поиска научные статьи, содержащиеся в отечественных и зарубежных научных базах.

Результаты и обсуждение.

Известно, что ВГЕ представляет собой икосаэдрический вирус с одноцепочечной РНК, принадлежащий к роду Orthohepevirus семейства Hepeviridae [6]; ортогепевирин А имеет восемь различных генотипов, из которых ВГЕ-1, -2, -3 и -4 заражают человека [7], а генотип С1 ВГЕ, принадлежащий к виду Orthohepevirus С, циркулируя среди крыс, может вызывать межвидовую инфекцию и спорадическую зоонозную передачу человеку [8]. Важно отметить, что заразность и фенотип заболевания могут быть разными для человека, заражающегося вирусом перорально, и человека, заразившегося внутривенно, поскольку некоторая защита может обеспечиваться кислой средой желудка и слизистым барьером кишечника [9].

В большинстве стран мира распространенность вирусемии ВГЕ низкая: от 0,0013% до 0,086% [10–12], хотя полагают, что фактическая распространенность могла быть недооценена, поскольку в некоторых исследованиях РНК вируса выявлялась только у тех доноров, которые были положительными на анти-ВГЕ IgM [13]. Уровень распространенности антител к ВГЕ выше в развивающихся странах, чем в развитых странах [14], что, возможно, обусловлено и уровнем лабораторной диагностики. Самый высокий уровень серопозитивности к иммуноглобулину G (IgG) к ВГЕ зарегистрирован в Африке (в среднем 21,76%), далее следуют Азия (15,80%), Европа (9,31%), Северная Америка (8,05%), Южная Америка (7,28%), Океания (5,99%); кроме того, зарегистрированный уровень серологической распространенности анти-HEV-иммуноглобулина M (IgM) составил 3,09%, 1,86%, 0,79%, 0,22% и 2,43% в Африке, Азии, Европе, Северной Америке и Южной Америке соответственно [3].

Считается, что в основном путь передачи ВГЕ фекально–оральный, диагностированы передача от человека к человеку и вертикальная передача [15]; хотя механизмы проникновения вируса в организм изучены недостаточно [16], отмечено – как только геномная РНК освобождается от покрытия и доставляется в цитозоль, инициируется цикл репликации [17].

ВГЕ–инфекция встречается как в виде вспышек, так и в виде спорадических случаев острого гепатита, с преобладанием заболевания среди подростков и молодых людей [18]. На генотип ВГЕ-3 приходится большая часть автохтонной инфекции в развитых странах (серологическая распространенность ВГЕ-3 колебалась от 0,6% до 52,5% в Европе, 6% в США, от 3 до 16% в Великобритании и до 52% в некоторых регионах Франции [19]), тогда как ВГЕ-4 в основном встречается в Азии и спорадически в Европе [20, 21].

ВГЕ–инфекция обычно протекает клинически бессимптомно, её инкубационный период после заражения составляет 2 – 6 недель, при этом симптомы острого гепатита развиваются у 5–30% инфицированных людей [22] – появляется лихорадка, недомогание, анорексия, рвота с последующими желтухой, потемнением мочи, гепатомегалией [23]. Затем у иммунокомпетентных пациентов следует фаза выздоровления с постепенным выздоровлением в течение нескольких недель, острая печеночная недостаточность встречается редко, чаще возникает у пациентов среднего и пожилого возраста [24].



ВГЕ–инфекции генотипов 1 и 2 могут принимать молниеносное течение с летальным исходом во время беременности, приводя к печеночной недостаточности, разрыву мембраны, самопроизвольным абортam и мертворождению [25] (такой исход редко наблюдают, кроме беременных женщин, также у пациентов с ранее существовавшим заболеванием печени; развитие молниеносного гепатита связывают с факторами, специфичными для хозяина, а не с генотипом или другими специфическими свойствами ВГЕ [26]), тогда как инфекция генотипа 3 во время беременности оказывается менее вирулентной без значительных осложнений со стороны матери, плода или новорожденного [27].

Суперинфекция ВГЕ может вызвать декомпенсацию функции печени у больных с хроническим заболеванием / циррозом печени, что приводит к развитию острой печеночной недостаточности, что связано со значительной краткосрочной смертностью [28].

Генотипы ВГЕ-3 и ВГЕ-4 могут персистировать у пациентов с ослабленным иммунитетом, что приводит к хронической инфекции, определяемой как репликация вируса, продолжающаяся более 3–6 месяцев [29], это хорошо описано у больных после трансплантации внутренних органов / стволовых клеток, у гематологических пациентов, получающих химиотерапию, или у лиц, живущих с ВИЧ–инфекцией / СПИДом (ЛЖВС) [30–32]. У реципиентов трансплантатов паренхиматозных органов распространенность анти-HEV IgG составила около 11,6%, а выделение вирусной РНК – в 2% случаев [33]; при этом более чем у 60% больных развился хронический гепатит.

Естественная история динамики хронического гепатита E (ХГЕ) изучена недостаточно [34]. У ВГЕ–реципиентов трансплантата печени, гистологический анализ биопсии печени выявил атипичную морфологию, которая отличается от таковой у иммунокомпетентных пациентов на ранних стадиях инфекции [35]. ХГЕ приводит к фиброзу и циррозу печени, а также к гепатоцеллюлярной карциноме [36].

Хотя ВГЕ–инфекция преимущественно поражает гепатоциты, она может также повреждать другие органы / проявляться внепеченочными проявлениями [37]. Механизмы, с помощью которых ВГЕ может вызывать внепеченочные проявления, до конца не изучены, но гипотезы включают прямое повреждение цитопатических тканей путем внепеченочной репликации или иммунологические процессы, вызванные подавляющим иммунным ответом хозяина [38, 39]. Так, пролиферация и продукция цитокинов CD4+ и CD8+ Т-клетками были нарушены у пациентов с персистирующей вирусемией ВГЕ [40].

Поскольку 70% инфекций, вызванных генотипами ВГЕ-3 и -4 протекают бессимптомно, бывает сложно выявить инфицированных доноров крови, поскольку вирусемия возникает преимущественно в преджелтушной фазе [41, 42]; так, описана положительная реакция доноров на IgG ВГЕ в отсутствие выявленной РНК ВГЕ [43]. Кроме того, различие в эндемичности генотипов ВГЕ может влиять на склонность вызывать симптоматическое заболевание и персистенцию вируса, что, в свою очередь, влияет на вероятность вирусемии среди доноров крови. Другими факторами, влияющими на зарегистрированную распространенность вирусемии ВГЕ, являются чувствительность и размер пула плазмы различных используемых платформ скрининга тестов на нуклеиновые кислоты [44].

Отсутствие обнаруживаемых антител у доноров было связано с повышенным риском трансфузионной передачи ВГЕ [45], поэтому, помимо прямого выявления РНК ВГЕ, еще одной важной косвенной оценкой бремени ВГЕ является распространенность анти-ВГЕ IgM и IgG у доноров крови [46–51], при этом, как полагают, распространенность IgG ВГЕ увеличивается с возрастом, что, вероятно, представляет собой кумулятивный эффект воздействия вируса в течение жизни, особенно потому, что антитела IgG могут сохраняться в течение десятилетий. Однако наличие IgG к ВГЕ не всегда может быть защитным, поскольку может произойти множественное повторное заражение ВГЕ, несмотря на уже существующие



антитела [52]; кроме того, различные штаммы ВГЕ в сыворотке способны реплицироваться в культуре клеток и генерировать инфекционные частицы в супернатанте культуры, несмотря на сосуществование антител [53]. А анти-ВГЕ IgM иногда демонстрирует неожиданно длительную персистенцию до 3 лет после саморазрешающегося эпизода острого ВГЕ [54]. То есть, обнаружение только IgG или IgM к ВГЕ не может обеспечить эффективный скрининг ВГЕ у доноров крови; вместе с тем, географические и расовые различия, а также разнообразные методологии лабораторного исследования также способствуют выявлению неоднородности серологической распространенности ВГЕ.

Необходимо соблюдать осторожность при интерпретации результатов серологического исследования ВГЕ, поскольку коммерческие наборы для серологического обнаружения демонстрируют заметные различия в чувствительности и специфичности [55, 56].

Здесь важно отметить, что о передаче ВГЕ при переливании сообщалось с 2004 года [57], когда и родился термин «Transfusion-transmitted hepatitis E, ТТ-ВГЕ-инфекция»; в последние годы растет признание риска его передачи при переливании крови. Идентичные геномные последовательности были выявлены у большинства инфицированных пациентов и доноров крови [58–61], в то же время пациенты с легкими симптомами ВГЕ могли остаться недиагностированными.

Хотя считается, что компоненты крови, содержащие большие объемы плазмы (в основном, свежезамороженная плазма и компоненты тромбоцитов) проще переносят ВГЕ [62], описан и ряд случаев ТТ-ВГЕ-инфекции, связанных с переливанием эритроцитов [63–65]. Отмечено, что чем больше пациенты получали переливаний продуктов крови, не прошедших проверку на ВГЕ, тем выше была вероятность их серореактивности по IgG, что позволяет предположить заражение ВГЕ у этих пациентов через переливание [66].

Считается, что концентрация вируса в продуктах крови от 407 до 257039 МЕ/мл связана с ТТ-ВГЕ-инфекцией, а высокая вирусная нагрузка у доноров повышает вероятность заражения ($P < 0,0001$) [62], хотя низкая концентрация вируса (150 МЕ/мл) в компоненте крови уже может быть заразной [60].

Реципиенты переливания крови более уязвимы к хроническому повреждению печени, чем население в целом, в результате инфекций пищевого происхождения; у реципиентов трансплантата печени сообщалось о трансплантационном гепатите с быстрым гистологическим прогрессированием заболевания и необходимостью повторной трансплантации из-за цирроза печени [67, 68], как и быстрое прогрессирование ВГЕ-инфекции до выраженного фиброза и цирроза печени – у лиц, перенесших трансплантацию почки / сердца [33].

Считается, что стратегия ведения больных ВГЕ-инфекцией в целом должна определяться клинической картиной; в настоящее время в опубликованной литературе имеется ограниченное количество информации, касающейся клинических особенностей ТТ-HEV-инфекции или оптимального подхода к её лечению.

Так как острые случаи ТТ-HEV-инфекции обычно протекают субклинически или легко, без тяжелых или молниеносных случаев [60], то их большинство следует лечить консервативно, дожидаясь спонтанного выздоровления, с возможностью короткого курса рибавирина. У пациентов, принимающих иммунодепрессанты, вмешательством первой линии должно быть снижение дозы или прекращение приема иммунодепрессантов [69, 70]; у реципиентов трансплантатов твердых органов снижение дозы иммуносупрессивной терапии, направленной главным образом на Т-клетки, может привести к клиренсу ВГЕ почти в трети случаев [71]. Отмечено, что в ряде случаев иммунодепрессанты (циклоsporин, такролимус) увеличивают репликацию ВГЕ *in vitro*, тогда как микофенолата мофетил является единственным иммунодепрессантом, обладающим противовирусным эффектом [72].



Если модификация режима иммунодепрессантов невозможна или безуспешна, можно использовать фармакологические препараты, такие как рибавирин и/или пегилированный интерферон-альфа (пег-ИФН) [73], с дозой рибавирина от 29 до 1200 мг/сут, при продолжительности лечения от 1 до 18 мес., с выбором оптимальной схемы лечения [74], перед прекращением лечения следует определить РНК ВГЕ в сыворотке и кале [75]. Тем, кто невосприимчив к рибавирину или не переносит его, можно рассмотреть возможность назначения пег-ИФН [76]. Софосбувир также снижает репликацию генотипа ВГЕ-3 *in vitro* [77], хотя в клинических исследованиях наблюдалась лишь умеренная противовирусная активность и УВО не был достигнут [78, 79]. Рибавирин и пег-ИФН противопоказаны при беременности из-за опасений тератогенности [80]. Спасательная терапия для пациентов, которым по тем или иным причинам не подходит рибавирин и/или пег-ИФН, остается пока не разработанной.

В плане профилактики ВГЕ-инфекции крайне важны стратегии по уменьшению заражения *de novo* (такие как изменение привычек питания и устранение вируса от свиней и других животных, используемых для производства продуктов питания) [81], так как единственная доступная вакцина (HEV 239, Necolin, Сямынь, Китай) лицензирована только в Китае и еще не сыграла фундаментальной роли в глобальных вспышках или борьбе с пандемией [82].

Политика скрининга ВГЕ-инфекции в продуктах крови различается в разных странах [83–85], так как решение о серологическом скрининге должно учитывать распространенность этого заболевания в данном конкретном регионе. Считается, что донорство следует отложить у всех лиц с клиническим гепатитом в анамнезе; ни аланинаминотрансфераза (АЛТ), ни тестирование IgM на анти-ВГЕ не коррелируют с наличием РНК ВГЕ, что подтверждает использование NAT для скрининга донорской крови [86, 87]. Отмечено, что тестирование на РНК ВГЕ с помощью NAT с размером пула 96 и 95%-ным пределом обнаружения 20 МЕ/мл также приведет к снижению ожидаемой передачи ВГЕ на 80% [88]. При необходимости следует предусмотреть целенаправленный скрининг компонентов крови, которые будут поставляться реципиентам трансплантатов / пациентам с гематологическими злокачественными новообразованиями / хроническими заболеваниями печени, поскольку эти люди подвергаются высокому риску развития молниеносного гепатита, острого гепатита при хронической печеночной недостаточности или хронического гепатита [89].

При анализе безопасности лекарственных средств, полученных из плазмы была обнаружена очень низкую распространенность РНК ВГЕ (0,002%) у доноров плазмы [90]. Поскольку в процессах производства PDMP используются методы снижения вирусности, эти данные не подтверждают рутинный скрининг всех пулов плазмы, предназначенных для производства PDMP.

В настоящее время недостаточно данных, позволяющих предположить, что человеческий сывороточный альбумин или концентраты факторов свертывания крови являются основным источником ТТ-ВГЕ-инфекции [91, 92]. Скрининг донорской цельной крови позволит предотвратить 4,52 из 4,94 случаев этой инфекции и ТТ-HEV ежегодно при стоимости примерно 310 000 на каждый предотвращенный хронический случай (ориентировочная стоимость одного предотвращенного неизлечимого случая была в 10 раз выше); считается, что предотвращение ВГЕ-передачи путем скрининга донорской крови не было слишком дорогостоящим по сравнению с другими мерами по скринингу крови, но влияние на бремя заболевания может быть небольшим, поскольку лишь небольшая часть всех случаев ВГЕ-инфекции передается при переливании крови [93]. В другом исследовании выявлен очень низкий предполагаемый риск заражения ТТ-ВГЕ-инфекцией, приводящего к тяжелому заболеванию печени; по сравнению с отсутствием скрининга затраты составили 2,68 доллара США за компонент для выборочного скрининга и 6,68 доллара США за компонент



для универсального скрининга, а соответствующие затраты на год жизни с поправкой на её качество составили 225546 долларов США и 561810 долларов США соответственно, что превысило порог того, что считается «рентабельным» [94].

Помимо скрининга, для снижения риска ТТ-ВГЕ-инфекции были предложены различные методы снижения патогенности продуктах крови; так значительное снижение вируса было продемонстрировано в процессе производства продуктов плазмы с использованием иммуноаффинной хроматографии, нанофильтрации, фракционирования холодным этанолом и термической обработки [95], а ультрафиолетовый свет обеспечивал эффективную инактивацию ВГЕ в концентратах тромбоцитов [96]. Антитела к ВГЕ усиливали удаление ВГЕ с помощью нанофильтрации [97].

Заключение.

В настоящее время ТТ-ВГЕ-инфекция привлекает внимание во всем мире. Хотя общая распространенность донорства вирусемической крови, может быть, и невелика, но это заболевание может вызывать неблагоприятные последствия у больных с ослабленным иммунитетом. Поэтому необходимы развернутые исследования по определению частоты передачи инфекции через переливание крови, её клинических особенностей, медикаментозного лечения, исходов и прогноза. Решение о политике скрининга доноров крови должно основываться на местной оценке распространения ТТ-ВГЕ-инфекция и возможностей экономики здравоохранения.

Список литературы:

1. Sampliner R.E. Chronic liver disease after acute non-A non-B viral hepatitis. *Gastroenterology*. 1980; 78 (5 Pt 1): 1113.
2. Songtanin B., Molehin A.J., Brittan K., et al. Hepatitis E Virus Infections: Epidemiology, Genetic Diversity, and Clinical Considerations. *Viruses*. 2023; 15 (6): 1389. doi: 10.3390/v15061389.
3. Li P., Liu J., Li Y., et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020; 40 (7): 1516-1528. doi: 10.1111/liv.14468.
4. Iqbal H., Mehmood B.F., Sohal A., Roytman M. Hepatitis E infection: A review. *World J. Virol*. 2023; 12 (5): 262-271. doi: 10.5501/wjv.v12.i5.262.
5. Wallace S.J., Swann R., Donnelly M., et al. Mortality and morbidity of locally acquired hepatitis E in the national Scottish cohort: a multicentre retrospective study. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2020; 51 (10): 974-986. doi: 10.1111/apt.15704.
6. Berglov A., Hallager S., Weis N. Hepatitis E during pregnancy: Maternal and foetal case-fatality rates and adverse outcomes. A systematic review. *J. Viral Hepat*. 2019; 26 (11): 1240-1248. doi: 10.1111/jvh.13129.
7. Purdy M.A., Harrison T.J., Jameel S., et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae. *J. Gen. Virol*. 2017; 98 (11): 2645-2646. doi: 10.1099/jgv.0.000940.
8. Primadharsini P.P., Nagashima S., Okamoto H. Genetic Variability and Evolution of Hepatitis E Virus. *Viruses*. 2019; 11 (5): 456. doi: 10.3390/v11050456.
9. Denner J., Pischke S., Steinmann E., et al. Why all blood donations should be tested for hepatitis E virus (HEV). *BMC Infect. Dis*. 2019; 19 (1): 541. doi: 10.1186/s12879-019-4190-1.
10. Xu C., Wang R.Y., Schechterly C.A., et al. An assessment of hepatitis E virus (HEV) in US blood donors and recipients: no detectable HEV RNA in 1939 donors tested and no evidence for HEV transmission to 362 prospectively followed recipients. *Transfusion*. 2013; 53 (10, Pt.2): 2505-2511. doi: 10.1111/trf.12326.
11. Fischer C., Hofmann M., Danzer M., et al. Seroprevalence and Incidence of hepatitis E in blood donors in Upper Austria. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0119576. doi: 10.1371/journal.pone.0119576.



12. Vercouter A.S., Van Houtte F., Verhoye L., et al. Hepatitis E virus prevalence in Flemish blood donors. *J. Viral Hepat.* 2019; 26 (10): 1218-1223. doi: 10.1111/jvh.13161.
13. Maponga T.G., Lopes T., Cable R., et al. Prevalence and risks of hepatitis E virus infection in blood donors from the Western Cape, South Africa. *Vox Sang.* 2020; 115 (8): 695-702. doi: 10.1111/vox.12966.
14. Kenney S.P., Meng X.J. Hepatitis E Virus Genome Structure and Replication Strategy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2019; 9 (1): a031724. doi: 10.1101/cshperspect.a031724.
15. Kmush B., Wierzbica T., Krain L., et al. Epidemiology of hepatitis E in low- and middle-income countries of Asia and Africa. *Semin. Liver Dis.* 2013; 33 (1): 15-29. DOI: 10.1055/s-0033-1338111.
16. Sridhar S., Yip C.C., Wu S., et al. Transmission of Rat Hepatitis E Virus Infection to Humans in Hong Kong: A Clinical and Epidemiological Analysis. *Hepatology.* 2021; 73 (1): 10-22. doi: 10.1002/hep.31138.
17. Yin X., Ambardekar C., Lu Y., Feng Z. Distinct Entry Mechanisms for Nonenveloped and Quasi-Enveloped Hepatitis E Viruses. *J. Virol.* 2016; 90 (8): 4232-4242. doi: 10.1128/JVI.02804-15.
18. Khuroo M.S., Khuroo M.S., Khuroo N.S. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (31): 7030-7045. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.7030.
19. Garbuglia A.R., Scognamiglio P., Petrosillo N., et al. Hepatitis E virus genotype 4 outbreak, Italy, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19 (1): 110-114. doi: 10.3201/eid1901.120983.
20. Hakze-van der Honing R.W., van Coillie E., Antonis A.F., van der Poel W.H. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS One.* 2011; 6 (8): e22673. doi: 10.1371/journal.pone.0022673.
21. Rein D.B., Stevens G.A., Theaker J., et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology.* 2012; 55 (4): 988-997. doi: 10.1002/hep.25505.
22. Goel A, Aggarwal R. Hepatitis E: Epidemiology, Clinical Course, Prevention, and Treatment. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2020; 49 (2): 315-330. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.011.
23. Kamar N., Izopet J., Pavio N., et al. Hepatitis E virus infection. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17086. doi: 10.1038/nrdp.2017.86.
24. Lhomme S., Marion O., Abravanel F., et al. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *J. Clin. Med.* 2020; 9 (2): 331. doi: 10.3390/jcm9020331.
25. Navaneethan U., Al Mohajer M., Shata M.T. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008; 28: 1190-1199. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01840.x.
26. Haffar S., Shalimar, Kaur R.J., et al. Acute liver failure caused by hepatitis E virus genotype 3 and 4: A systematic review and pooled analysis. *Liver Int.* 2018; 38 (11): 1965-1973. doi: 10.1111/liv.13861.
27. Bouthry E., Benachi A., Vivanti A.J., et al. Autochthonous Hepatitis E during Pregnancy, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24 (8): 1586-1587. doi: 10.3201/eid2408.180105.
28. Frias M., Lopez-Lopez P., Rivero A., Rivero-Juarez A. Role of Hepatitis E Virus Infection in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 9098535. doi: 10.1155/2018/9098535.
29. Radha Krishna Y., Saraswat V.A., Das K., et al. Clinical features and predictors of outcome in acute hepatitis A and hepatitis E virus hepatitis on cirrhosis. *Liver Int.* 2009; 29 (3): 392-398. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01887.x.
30. Dalton H.R., Bendall R.P., Keane F.E., et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (10): 1025-1027. doi: 10.1056/NEJMc0903778.
31. Sridhar S., Chan J.F.W., Yap D.Y.H., et al. Genotype 4 hepatitis E virus is a cause of chronic hepatitis in renal transplant recipients in Hong Kong. *J. Viral. Hepat.* 2018; 25 (2): 209-213. doi: 10.1111/jvh.12799.



32. Wang Y., Chen G., Pan Q., Zhao J. Chronic Hepatitis E in a Renal Transplant Recipient: The First Report of Genotype 4 Hepatitis E Virus Caused Chronic Infection in Organ Recipient. *Gastroenterology*. 2018; 154 (4): 1199-1201. doi: 10.1053/j.gastro.2017.12.028.
33. Owada Y., Oshiro Y., Inagaki Y., et al. A Nationwide Survey of Hepatitis E Virus Infection and Chronic Hepatitis in Heart and Kidney Transplant Recipients in Japan. *Transplantation*. 2020; 104 (2): 437-444. doi: 10.1097/TP.0000000000002801.
34. Zhou X., de Man R.A., de Knecht R.J., et al. Epidemiology and management of chronic hepatitis E infection in solid organ transplantation: a comprehensive literature review. *Rev. Med. Virol.* 2013; 23 (5): 295-304. doi: 10.1002/rmv.1751.
35. Mirazo S., Arbiza J. Hepatitis E and chronic liver damage in apparently immunocompetent individuals: Now what? *Ann. Hepatol.* 2019; 18 (4): 539-540. doi: 10.1016/j.aohep.2019.05.002.
36. Borentain P., Colson P., Bolon E., et al. Hepatocellular carcinoma complicating hepatitis E virus-related cirrhosis. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 446-448. doi: 10.1002/hep.29508.
37. Ripellino P., Pasi E., Melli G., et al. Neurologic complications of acute hepatitis E virus infection. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020; 7 (1): e643. doi: 10.1212/NXI.0000000000000643.
38. Kamar N., Marion O., Abravanel F., et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. *Liver Int.* 2016; 36 (4): 467-472. doi: 10.1111/liv.13037.
39. Fousekis F.S., Mitselos I.V., Christodoulou D.K. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. *Clin. Mol. Hepatol.* 2020; 26 (1): 16-23. doi: 10.3350/cmh.2019.0082.
40. Protzer U., Böhm F., Longerich T., et al. Molecular detection of hepatitis E virus (HEV) in liver biopsies after liver transplantation. *Mod. Pathol.* 2015; 28 (4): 523-532. doi: 10.1038/modpathol.2014.147.
41. Kamar N., Bendall R., Legrand-Abravanel F., et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012; 379 (9835): 2477-2488. doi: 10.1016/S0140-6736 (11)61849-7.
42. Perez-Gracia M.T., Suay B., Mateos-Lindemann M.L. Hepatitis E: an emerging disease. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 22: 40-59. doi: 10.1016/j.meegid.2014.01.002.
43. Katiyar H., Goel A., Sonker A., et al. Prevalence of hepatitis E virus viremia and antibodies among healthy blood donors in India. *Indian J. Gastroenterol.* 2018; 37: 342-346. doi: 10.1007/s12664-018-0880-7.
44. Gallian P., Couchouron A., Dupont I., et al. Comparison of hepatitis E virus nucleic acid test screening platforms and RNA prevalence in French blood donors. *Transfusion*. 2017; 57 (1): 223-224. doi: 10.1111/trf.13889.
45. Thom K., Gilhooly P., McGowan K., et al. Hepatitis E virus (HEV) in Scotland: evidence of recent increase in viral circulation in humans. *Euro Surveill.* 2018; 23 (12): 17-00174. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.12.17-00174.
46. Ibrahim E.H., Abdelwahab S.F., Nady S., et al. Prevalence of anti-HEV IgM among blood donors in Egypt. *Egypt J. Immunol.* 2011; 18 (2): 47-58.
47. Lucarelli C., Spada E., Taliani G., et al. High prevalence of antihepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014. *Euro Surveill.* 2016; 21 (30). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.30.30299.
48. Wen G.P., Chen C.R., Song X.Y., et al. Long-term HEV carriers without antibody seroconversion among eligible immunocompetent blood donors. *Emerg. Microbes Infect.* 2018; 7 (1): 125. doi: 10.1038/s41426-018-0125-y.
49. Spreafico M., Raffaele L., Guarnori I., et al. Prevalence and 9-year incidence of hepatitis E virus infection among North Italian blood donors: Estimated transfusion risk. *J. Viral. Hepat.* 2020; 27 (8): 858-861. doi: 10.1111/jvh.13296.



50. Di Lello F.A., Blejer J., Alter A., et al. Hepatitis B surface antibodies seroprevalence among people born before and after implementation of universal HBV vaccination. *Vaccine*. 2020; 38 (12): 2678-2682. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.02.014.
51. Bangueses F., Abin-Carriquiry J.A., Cancela F., et al. Serological and molecular prevalence of hepatitis E virus among blood donors from Uruguay. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (6): 4010-4014. doi: 10.1002/jmv.26231.
52. Schemmerer M., Rauh C., Jilg W., Wenzel J.J. Time course of hepatitis E-specific antibodies in adults. *J. Viral. Hepat.* 2017; 24 (1): 75-79. doi: 10.1111/jvh.12621.
53. Takahashi M., Tanaka T., Takahashi H., et al. Hepatitis E Virus (HEV) strains in serum samples can replicate efficiently in cultured cells despite the coexistence of HEV antibodies: characterization of HEV virions in blood circulation. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48 (4): 1112-1125. doi: 10.1128/JCM.02002-09.
54. Riveiro-Barciela M., Rando-Segura A., Barreira-Díaz A., et al. Unexpected long-lasting anti-HEV IgM positivity: Is HEV antigen a better serological marker for hepatitis E infection diagnosis? *J. Viral Hepat.* 2020; 27 (7): 747-753. doi: 10.1111/jvh.13285.
55. Galli C., Fomiatti L., Tagliacarne C., et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in northern Italy (Sondrio, Lombardy) determined by three different assays. *Blood Transfus.* 2017; 15 (6): 502-505. doi: 10.2450/2017.0089-17.
56. Kar P, Karna R. A Review of the Diagnosis and Management of Hepatitis E. *Curr. Treat. Options Infect. Dis.* 2020; 12 (3): 310–320. doi: 10.1007/s40506-020-00235-4.
57. Matsubayashi K., Nagaoka. Y, Sakata. H, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion*. 2004; 44 (6): 934-940. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.03300.x.
58. Boxall E., Herborn A., Kochethu G., et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med.* 2006; 16 (2): 79-83. doi: 10.1111/j.1365-3148.2006.00652.x.
59. Matsui T., Kang J.H., Matsubayashi K., et al. Rare case of transfusion-transmitted hepatitis E from the blood of a donor infected with the hepatitis E virus genotype 3 indigenous to Japan: Viral dynamics from onset to recovery. *Hepatol. Res.* 2015; 45: 698-704. doi: 10.1111/hepr.12390.
60. Satake M., Matsubayashi K., Hoshi Y., et al. Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. *Transfusion*. 2017; 57 (2): 280-288. doi: 10.1111/trf.13994.
61. Gallian P., Pouchol E., Djoudi R., et al. Transfusion-Transmitted Hepatitis E Virus Infection in France. *Transfus. Med. Rev.* 2019; 33 (3): 146-153. doi: 10.1016/j.tmr.2019.06.001.
62. Hewitt P.E., Ijaz S., Brailsford S.R., et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*. 2014; 384 (9956): 1766-1773. doi: 10.1016/S0140-6736 (14)61034-5.
63. Belliere J., Abravanel F., Nogier M.B., et al. Transfusion-acquired hepatitis E infection misdiagnosed as severe critical illness polyneuromyopathy in a heart transplant patient. *Transpl. Infect. Dis.* 2017; 19 (6). doi: 10.1111/tid.12784.
64. Ledesma J., Williams D., Stanford F.A., et al. Resolution by deep sequencing of a dual hepatitis E virus infection transmitted via blood components. *J. Gen. Virol.* 2019; 100 (11): 1491-1500. doi: 10.1099/jgv.0.001302.
65. Okano H., Nakano T., Ito R., et al. The spontaneous clearance of hepatitis E virus (HEV) and emergence of HEV antibodies in a transfusion-transmitted chronic hepatitis E case after completion of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Clin. J. Gastroenterol.* 2020; 13 (2): 252-259. doi: 10.1007/s12328-019-01024-3.
66. Ankcorn M.J., Fox T.A., Ijaz S., et al. Characterising the risk of Hepatitis E virus infection in haematological malignancies: a UK prospective prevalence study. *Br. J. Haematol.* 2019; 186 (1): 191-195. doi: 10.1111/bjh.15796.



67. Kamar N., Selves J., Mansuy J.M., et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358 (8): 811-817. doi: 10.1056/NEJMoa0706992.
68. Pas S.D., de Man R.A., Mulders C., et al. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18 (5): 869-872. doi: 10.3201/eid1805.111712.
69. Peron J.M., Abravanel F., Guillaume M., et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int.* 2016; 36 (3): 328-33. doi: 10.1111/liv.12911.
70. McPherson S., Elsharkawy A.M., Ankcorn M., et al. Summary of the British Transplantation Society UK Guidelines for Hepatitis E and Solid Organ Transplantation. *Transplantation.* 2018; 102 (1): 15-20. doi: 10.1097/TP.0000000000001908.
71. Peters van Ton A.M., Gevers T.J., Drenth J.P. Antiviral therapy in chronic hepatitis E: a systematic review. *J. Viral. Hepat.* 2015; 22 (12): 965-73. doi: 10.1111/jvh.12403.
72. Wang Y., Zhou X., Debing Y., et al. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology.* 2014; 146 (7): 1775-1783. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.036.
73. Kamar N., Lhomme S., Abravanel F, et al. Treatment of HEV Infection in Patients with a Solid-Organ Transplant and Chronic Hepatitis. *Viruses.* 2016; 8 (8): 222. doi: 10.3390/v8080222.
74. Gorris M., van der Lecq B.M., van Erpecum K.J., de Bruijne J. Treatment for chronic hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J. Viral Hepat.* 2021; 28: 454-463. doi: 10.1111/jvh.13456.
75. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu.; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J. Hepatol.* 2018; 68 (6): 1256-1271. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.013.
76. Todt D., Meister T.L., Steinmann E. Hepatitis E virus treatment and ribavirin therapy: viral mechanisms of nonresponse. *Curr.Opin. Virol.* 2018; 32: 80-87. doi: 10.1016/j.coviro.2018.10.001.
77. Ollivier-Hourmand I., Lebedel L., Lecouf A., et al. Pegylated interferon may be considered in chronic viral hepatitis E resistant to ribavirin in kidney transplant recipients. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20 (1): 522. doi: 10.1186/s12879-020-05212-2.
78. van Wezel E.M., de Bruijne J., Damman K., et al. Sofosbuvir Add-on to Ribavirin Treatment for Chronic Hepatitis E Virus Infection in Solid Organ Transplant Recipients Does Not Result in Sustained Virological Response. *Open Forum Infect. Dis.* 2019; 6 (8): ofz346. doi: 10.1093/ofid/ofz346.
79. Cornberg M., Pischke S., Müller T., et al. Sofosbuvir monotherapy fails to achieve HEV RNA elimination in patients with chronic hepatitis E – The HepNet SofE pilot study. *J. Hepatol.* 2020; 73 (3): 696-699. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.020.
80. Kar P., Sengupta A. A guide to the management of hepatitis E infection during pregnancy. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 13 (3): 205-211. doi: 10.1080/17474124.2019.1568869.
81. Denner J. Hepatitis E virus (HEV)-The Future. *Viruses.* 2019; 11 (3): 251. doi: 10.3390/v11030251.
82. Wu X., Chen P., Lin H., et al. Hepatitis E virus: Current epidemiology and vaccine. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12: 2603-2610. doi: 10.1080/21645515.2016.1184806.
83. Matsubayashi K., Sakata H., Ikeda H. Hepatitis E virus infection and blood transfusion in Japan. *ISBT Sci. Ser.* 2011; 6: 344-349. doi: 10.1111/j.1751-2824.2011.01512.x.
84. Domanovic D., Tedder R., Blumel J., et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill.* 2017; 22 (16): 30514. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30514.



85. Boland F., Martinez A., Pomeroy L., O'Flaherty N. Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union. *Transfus. Med. Hemother.* 2019; 46 (2): 95-103. doi: 10.1159/000499121.
86. Zafrullah M., Zhang X., Tran C., et al. Disparities in detection of antibodies against hepatitis E virus in US blood donor samples using commercial assays. *Transfusion.* 2018; 58 (5): 1254-1263. doi: 10.1111/trf.14553.
87. Rivero-Juarez A., Jarilla-Fernandez M., Frias M., et al. Hepatitis E virus in Spanish donors and the necessity for screening. *J. Viral Hepat.* 2019; 26 (5): 603-608. doi: 10.1111/jvh.13064.
88. Kamp C., Blumel J., Baylis S.A., et al. Impact of hepatitis E virus testing on the safety of blood components in Germany – results of a simulation study. *Vox Sang.* 2018; 113 (8): 811-813. doi: 10.1111/vox.12719.
89. Bi H., Yang R., Wu C., Xia J. Hepatitis E virus and blood transfusion safety. *Epidemiol. Infect.* 2020; 148: e158. DOI: 10.1017/S0950268820001429.
90. Roth N.J., Schafer W., Alexander R., et al. Low hepatitis E virus RNA prevalence in a large-scale survey of United States source plasma donors. *Transfusion.* 2017; 57 (12): 2958-2964. doi: 10.1111/trf.14285.
91. Horvatits T., Westholter D., Peine S., et al. Lack of evidence for human serum albumin as major source of HEV infections. *Transfus. Med.* 2018; 28 (6): 470-471. doi: 10.1111/tme.12536.
92. Juhl D., Nowak-Gottl U., Blumel J., et al. Lack of evidence for the transmission of hepatitis E virus by coagulation factor concentrates based on seroprevalence data. *Transfus. Med.* 2018; 28 (6): 427-432. doi: 10.1111/tme.12498.
93. de Vos A.S., Janssen M.P., Zaaijer H.L., Hogema B.M. Cost-effectiveness of the screening of blood donations for hepatitis E virus in the Netherlands. *Transfusion.* 2017; 57 (2): 258-266. DOI: 10.1111/trf.13978.
94. Delage G., Fearon M., Gregoire Y., et al. Hepatitis E Virus Infection in Blood Donors and Risk to Patients in the United States and Canada. *Transfus Med Rev.* 2019; 33 (3): 139-145. doi: 10.1016/j.tmr.2019.05.017.
95. Farcet M.R., Lackner C., Antoine G., et al. Hepatitis E virus and the safety of plasma products: investigations into the reduction capacity of manufacturing processes. *Transfusion.* 2016; 56 (2): 383-391. DOI: 10.1111/trf.13343.
96. Praditya D., Friesland M., Gravemann U., et al. Hepatitis E virus is effectively inactivated in platelet concentrates by ultraviolet C light. *Vox Sang.* 2020; 115 (7): 555-561. doi: 10.1111/vox.12936.
97. Kapsch A.M., Farcet M.R., Wieser A., et al. Antibody-enhanced hepatitis E virus nanofiltration during the manufacture of human immunoglobulin. *Transfusion.* 2020; 60 (1): 2500-2507. doi: 10.1111/trf.16014.

