

## Вирусный гепатит Е у лиц со вторичными иммунодефицитами

В. С. Шилова<sup>1</sup>, Т. Н. Рыбалкина<sup>1</sup>, Т. А. Семенов<sup>1</sup>, Н. В. Каражас<sup>1</sup>, Р. Е. Бошнян<sup>1</sup>,  
С. О. Навольнев<sup>1</sup>, С. Н. Кузин<sup>2</sup>, А. М. Шибанов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

<sup>3</sup> Туберкулезная клиническая больница №3 им. Г.А. Захарьина, Москва, Россия

В представленной работе дан сравнительный анализ распространенности гепатитов А, В, С и Е, а также оппортунистических инфекций среди пациентов с иммуносупрессией и среди условно здорового населения. Показана роль гепатита Е как СПИД-ассоциированной инфекции. Установлена наибольшая частота сочетанного выявления антител к вирусу гепатита Е и

гепатита А во всех исследуемых группах. Среди лиц, входивших в группы риска, а также условно здорового населения показано значение вируса гепатита Е как ко-фактора активации или реактивации оппортунистических инфекций.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит Е, серологические маркеры, ВИЧ.

### Viral Hepatitis E in Patients with Secondary Immunodeficiency

V. S. Shilova<sup>1</sup>, T. N. Rybalkina<sup>1</sup>, T. A. Semenenko<sup>1</sup>, N. V. Karazhas<sup>1</sup>, R. E. Boshyan<sup>1</sup>,  
S. O. Navolnev<sup>1</sup>, S. N. Kuzin<sup>2</sup>, A. M. Shibanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Tuberculosis Clinical Hospital No 3, Moscow, Russia

This paper presents a comparative analysis of distribution of hepatitis A, B, C and E as well as opportunistic infections among immunosuppressed patients and healthy people. Results of this epidemiological study suggest hepatitis E as an AIDS-associated infection. Combination of anti-HEV and anti-HAV antibodies was

the most prevalent in all groups studied. Hepatitis E virus was shown to be a cofactor of activation and reactivation of opportunistic infections among at risk populations and healthy people.

**Key words:** viral hepatitis E, serological markers, HIV infection.

### Введение

В настоящее время проблема *гепатита Е* (ГЕ) привлекает пристальное внимание, как исследователей, так и специалистов практической медицины. На сегодняшний день ГЕ известен как зооантропоноз, так как источниками инфекции, помимо людей, являются все теплокровные животные и птицы [1].

До недавнего времени считалось, что ГЕ относится к энтеральным гепатитам с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, но в настоящее время уже установлено, что для РНК-содержащего *вируса гепатита Е* (ВГЕ) характерны практически все известные пути передачи. По некоторым данным, заболевание ежегодно поражает до 1 млн человек [2]. Из-за отсутствия вакцины против ГЕ на территории РФ специфическая профилактика не проводится, а заболевание, вызванное ВГЕ, можно отнести к неуправляемым инфекциям.

Контактный адрес:  
Наталья Владимировна Каражас  
Эл. почта: karazhas@inbox.ru

Диагностирование ГЕ затруднено и основывается только на определении *антител к ВГЕ* (анти-ВГЕ) класса IgM и IgG. Отечественных коммерческих тест-систем для детекции РНК-ВГЕ на настоящий момент не разработано. На территории РФ официальная регистрация ГЕ, в отличие от других вирусных гепатитов, отсутствует. Установлено, что этот вирусный агент способен вызвать высокую летальность (до 30%) среди беременных женщин, для которых характерна физиологическая иммуносупрессия [2]. В последнее время проведенные исследования выявили от 0,8 до 9,3% серопозитивных лиц среди пациентов с заболеваниями печени в эндемичных районах Европы [3] и от 1,8 до 14,3% в России [4]. В научной литературе появились также сведения о том, что у 4% больных с ВИЧ-инфекцией поражение печени обусловлено ВГЕ. Данные по выявлению анти-ВГЕ у ВИЧ инфицированных лиц колеблются от 5 до 21% [5]. Эта категория пациентов имеет высокий риск хронизации ГЕ, в результате иммуносупрессии на фоне основного заболевания ВГЕ способен надолго задерживаться в организме человека (по данным научной литературы, маркеры ГЕ могут выявляться на протяжении 14 лет) [6, 7].

Ассоциация ВИЧ-инфекции с целым рядом других заболеваний, в первую очередь инфекционных, вызванных возбудителями *оппортунистических инфекций* (ОИ), давно аргументированно подтверждена [8]. Вместе с тем, место ГЕ в структуре ВИЧ-ассоциированных инфекций до конца не изучено. Учитывая то обстоятельство, что из ныне известных инфекционных агентов ВИЧ не имеет себе равных по воздействию на иммунную систему, представляется необходимым изучение как можно более широкого спектра возбудителей, способных вызывать у пациента заболевание на фоне развития ВИЧ-инфекции. Также совершенно отсутствуют данные о смешанных с ГЕ инфекциях, так называемых микст-инфекциях.

**Цель настоящего исследования** — определить распространенность ГЕ в группах риска и сопоставить эти данные с результатами, полученными при обследовании группы сравнения. В состав изучаемых инфекционных заболеваний вошли гепатиты: А, В, С и Е, а также туберкулез, ВИЧ-инфекция, *инфекции*, вызванные *вирусом простого герпеса 1 и 2 типа* (ВПГ1), *вирусом Эпштейна-Барр* (ВЭБИ), *цитомегаловирусом* (ЦМВИ), *вирусом герпеса человека шестого типа* (ВГЧИ-6), а также пневмоцистоз. В качестве группы сравнения были обследованы на наличие маркеров инфекционных заболеваний безвозмездные доноры крови, которые составили группу условно здорового населения без каких-либо заболеваний.

## Материал и методы

Основным материалом для исследований стала сыворотка крови, полученная от пациентов с вторичным иммунодефицитом. Были сформированы три исследуемые группы. В первую группу вошли ВИЧ-инфицированные лица ( $n=90$ ), прошедшие скрининговое обследование в МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. Вторую и третью группы сформировали пациенты, находившиеся на лечении в туберкулезной клинической больнице № 3 им. Г. А. Захарьина: в одну из них вошли больные с различными формами туберкулеза легких ( $n=70$ ), в другую — больные СПИД (в ИБ стадии), у которых ВИЧ-инфекция осложнена развитием активной формы туберкулеза ( $n=70$ ).

«Открытая популяция» доноров численностью 540 человек была выбрана как группа сравнения.

Всего исследовано 770 сывороток крови методом твердофазного иммуноферментного анализа на наличие маркеров гепатитов А, В, С, Е и ОИ: ВПГ-, ВЭБ-, ЦМВ-, ВГЧ-6 инфекций и пневмоцистоза (табл. 1).

Все сыворотки были исследованы с использованием наборов реагентов производства «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) за исключением маркеров пневмоцистоза, которые определяли с помощью набора реагентов «ПневмоцистоСтрип» производства ФГБУ «НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, филиал «Медгамал» (Москва). Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы, рассчитывающей достоверность различия долей признака в двух группах по критерию Стьюдента ( $t$ ) [9].

## Результаты и обсуждение

Первой задачей исследования было определение распространенности анти-ВГЕ среди пациентов с ослабленным иммунитетом, получавших иммуносупрессивную терапию, и сопоставление этих данных с результатами, полученными в группе сравнения (табл. 2).

Как видно из табл. 2, частота обнаружения анти-ВГЕ была наибольшей среди больных СПИД, у которых ВИЧ-инфекция осложнена активной формой туберкулеза (59,9%). В группе ВИЧ-инфицированных и в группе больных туберкулезом достоверных отличий не выявлено ( $t=0,06$  и  $p=0,05$ ). Частота обнаружения анти-ВГЕ была на высоком уровне и в среднем достигала 33%, в то время как в группе сравнения она составляла всего 5,7%. Маркеры острой ВГЕ-инфекции (анти-ВГЕ IgM и суммарные антитела IgM и IgG), наоборот, наиболее часто выявлялись у лиц с ВИЧ-

Таблица 1. Инфекционные заболевания и их серологические маркеры, представленные в работе

Инфекционное заболевание	Маркеры инфекционного заболевания
Гепатит Е	Иммуноглобулины IgM и IgG
Гепатит А	Иммуноглобулины IgG
Гепатит В	HBsAg
Гепатит С	Иммуноглобулины IgM и IgG
Инфекция вируса простого герпеса 1-го типа	Иммуноглобулины IgM и IgG
Инфекция вируса простого герпеса 2-го типа	Иммуноглобулины IgM и IgG
Эпштейна-Барр вирусная инфекция	1) иммуноглобулины класса М к капсидному антигену VCA 2) иммуноглобулины класса G к раннему антигену EA 3) иммуноглобулины класса G к ядерному антигену NA
Цитомегаловирусная инфекция	Иммуноглобулины IgM и IgG
Инфекция вируса герпеса человека 6-го типа	Иммуноглобулины IgG
Пневмоцистоз	Иммуноглобулины IgM и IgG

Таблица 2. Частота обнаружения анти-ВГЕ среди обследуемых групп риска и в группе сравнения

Контингент	Число обследованных	Маркеры гепатита Е									
		анти-ВГЕ-IgG		маркеры острой инфекции				итого с анти-ВГЕ-IgM		итого с антителами	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВИЧ-инфицированные	90	12	13,3	6	6,6	12	13,3	18	19,9	30	33,2
Больные туберкулезом	70	18	25,7	4	5,7	1	1,4	5	7,1	23	32,8
Больные ВИЧ+туберкулез	70	30	42,8	7	10,0	5	7,1	12	17,1	42	59,9
Доноры	540	20	3,7	7	1,3	4	0,7	11	2,0	31	5,7

инфекцией (19,9%) и несколько реже у больных ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом (17,1%). Сравнительный анализ полученных результатов всех исследуемых групп показал, что у больных с ВИЧ-инфекцией чаще (в 13,3% случаев) выявляли анти-ВГЕ IgM в сочетании с анти-ВГЕ IgG, а у пациентов, ВИЧ-инфекция у которых отягощена туберкулезом, наиболее часто определялись только анти-ВГЕ IgM (у 10,0%). Значительно реже, почти в три раза (у 7,1%) были обнаружены маркеры острой ВГЕ-инфекции у больных туберкулезом. В этой группе в 5,7% случаев обнаружены только анти-ВГЕ IgM и в 1,4% случаев анти-ВГЕ IgM определялись одновременно с анти-ВГЕ IgG. В группе сравнения среди доноров этот показатель не превышал 2%. Из них 1,3% обследованных имели анти-ВГЕ IgM, а у 0,7% доноров анти-ВГЕ IgM сочетались с антителами IgG.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что у больных с выраженным иммунодефицитом значительно чаще выявляются все маркеры вирусного гепатита Е, включая и мар-

керы, свидетельствующие об острой форме заболевания. Учитывая недавно установленную возможность передачи ВГЕ парентеральным путем [10], следует обследовать донорскую кровь на наличие в ней маркеров ГЕ.

Известно, что ОИ, гепатиты В и С являются СПИД-ассоциированными инфекциями, что полностью нашло подтверждение в нашей работе. Обнаружение маркеров острого ГЕ у пациентов с иммунодефицитными состояниями (ВИЧ-инфицированных лиц, больных с ВИЧ-инфекцией, осложненной туберкулезом) позволило ГЕ также отнести к СПИД-ассоциированной инфекции (табл. 2 и 3). В то же время остается открытым вопрос: можно ли ГЕ как герпесвирусные инфекции и пневмоцистоз отнести к ОИ [11, 12].

В научной литературе [13] появились данные о том, что ВГЕ, так же как и другие оппортунисты, может вызвать манифестную инфекцию у больных с подтвержденным гепатитом В. Эта точка зрения в нашем исследовании не нашла подтверждения (см. табл. 3). Маркеры ГВ (HBsAg) были обнару-

Таблица 3. Обнаружение маркеров вирусных гепатитов и оппортунистических инфекций в исследуемых группах

Маркеры инфекционного заболевания	Доноры (n=540)		ВИЧ-инфицированные (n=90)		ВИЧ-инфицированные + туберкулез (n=70)		Больные туберкулезом (n=70)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анти-ВГЕ-IgM и IgG	31	5,7	30	33,2	42	59,9	23	32,8
Анти-ВГА-IgG	132	24,4	43	47,7	61	87,1	59	85,5
ВГВ (HBsAg)	2	0,4	7	7,7	2	2,8	0	0
Анти-ВГС-IgM и IgG	0	0	38	42,2	24	34,2	0	0
Анти-ВПГ-IgM и IgG	429	79,4	88	97,7	52	74,2	60	86,9
Анти-ВЭБ, IgM, IgG <sub>EA</sub> и IgG <sub>NA</sub>	451	83,5	89	98,8	51	72,8	50	72,4
Анти-ЦМВ-IgM и IgG	381	70,6	86	95,5	53	75,7	55	79,7
Анти-ВГЧ-6-IgG	342	63,3	68	75,5	61	87,1	14	20,3
Анти- <i>P. jiroveci</i> -IgM и IgG	128	23,8	44	48,9	43	61,4	31	44,9

жены у небольшого количества обследованных: в группе ВИЧ-инфицированных – в 7,7% случаев, в три раза реже (в 2,8%) HBsAg определяли у больных ВИЧ-инфекцией, которая осложнена туберкулезом. У больных туберкулезом маркеры ВГВ-инфекции не выявлены. В группе сравнения HBsAg был обнаружен в 0,4% случаев. Это может быть обусловлено тем, что в последние десятилетия в нашей стране активно проводится вакцинопрофилактика вирусного гепатита В, что приводит к снижению интенсивности циркуляции ВГВ. А также нельзя не принимать во внимание тот факт, что в данном исследовании маркером определения гепатита В являлся HBsAg, а не антитела к ВГВ. Таким образом, мы не смогли получить полноценных данных, отражающих истинную картину распространенности маркеров ВГВ, как среди лиц с иммунодефицитными состояниями, так и у условно здорового населения. В то же время в отношении *гепатита С* (ГС), где маркерами поиска были антитела IgM и IgG, полученные результаты были иного характера. Антитела к вирусу ГС часто выявляли в группе ВИЧ-инфицированных лиц (42,2%) и в группе больных, ВИЧ-инфекция у которых осложнена туберкулезом (34,2%), при этом маркеры ГС полностью отсутствовали у больных туберкулезом, а также у доноров.

Во всех исследуемых группах, по сравнению с частотой выявления анти-ВГЕ и анти-ВГС, наиболее часто определяли антитела к вирусу *гепатита А* (ВГА). Известно, что большое число людей старше 18 лет уже имеют антитела класса IgG к ВГА. Прежде всего, это обусловлено фекально-оральным путем передачи ВГА, который легко реализуется уже в дошкольной и школьной среде,

а также тем, что после перенесенного ГА вырабатывается стойкий пожизненный иммунитет, что и является объяснением высокого уровня антител (24,4%) даже среди условно здорового населения группы сравнения. В группах риска этот показатель был значительно выше (в 2–4 раза), в группе ВИЧ-инфицированных лиц 42,2% имели анти-ВГА IgG, а в группе больных, ВИЧ-инфекция у которых сочетается с туберкулезом, и больных туберкулезом анти-ВГА IgG были обнаружены более чем в 85% случаев. Похожая картина наблюдалась при выявлении маркеров пневмоцистной инфекции. Антитела к *P. jiroveci* в группе сравнения составили 23,8%, в группах риска этот показатель был превышен в 2–3 раза. У ВИЧ-инфицированных лиц, больных ВИЧ-инфекцией, отягощенной туберкулезом, и у больных туберкулезом он составил 48,9, 61,4 и 44,9% соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что большое число лиц во всех группах, включая и условно здоровое население, серопозитивны в отношении герпесвирусов (от 74,2 до 97,7% к ВПГ; от 72,4 до 98,8% к ВЭБ; от 70,6 до 95,5% к ЦМВ и от 20,3 до 87,1% к ВГЧ-6). Это вполне согласуется с данными научной литературы, в которых показано, что 60–90% взрослого населения имеет антитела к этим возбудителям, в то время как анализ данных по выявлению маркеров острых инфекций показал иную картину, типичную для ОИ (табл. 4).

В группе сравнения показатель обнаружения антител IgM был очень низким и колебался от 1,3% к ВЭБ до 2,9% к ЦМВ, тогда как в группе ВИЧ-инфицированных лиц этот показатель был значительно выше и составил 32,2% к ВЭБ и 8,8% к ЦМВ. Несколько реже выявляли маркеры острых

Таблица 4. Выявление маркеров острых оппортунистических инфекций (антитела IgM и сочетание антител IgM и IgG) в исследуемых группах

Инфекционное заболевание	Доноры (n=540)		ВИЧ-инфицированные (n=90)		t	ВИЧ-инфицированные + туберкулез (n=70)		t	Больные туберкулезом (n=70)		t
	абс.	%	абс.	%		абс.	%		абс.	%	
ВПГИ	9	1,7	17	18,8	7,6	1	1,4	0,1	0	0	0
ВЭБИ	7	1,3	29	32,2	11,7	5	7,1	3,3	3	4,2	1,9
ЦМВИ	16	2,9	8	8,8	2,7	4	5,7	1,2	4	5,7	1,2
Пневмоцистоз	15	2,7	19	21,1	7,1	16	22,8	7,2	19	27,1	8,4

герпесвирусных инфекций в группе лиц, у которых ВИЧ-инфекция осложнена туберкулезом, и у больных туберкулезом. Это можно объяснить тем, что у этих пациентов чаще отмечалась реактивация инфекции, а не первичное инфицирование, которое часто сопровождается многократным нарастанием антител IgG при отсутствии антител IgM [14]. Маркеры острой пневмоцистной инфекции определяли в 9 раз чаще у лиц из групп риска (от 21,1 до 27,1%), чем у доноров (2,7%).

Следующей задачей нашего исследования была попытка определить частоту сочетанного выявления GE с другими инфекционными заболеваниями на основании обнаружения антител IgM и IgG, для GB маркером поиска был HBsAg. Эти исследования проводили во всех группах, включая и условно здоровое население, поделив их всех, в свою очередь, на две подгруппы. В первую подгруппу вошли лица, у которых были обнаружены маркеры BGE (анти-BGE IgM и анти-BGE IgG), во вторую – те, у кого маркеры этой инфекции выявлены не были.

Анализ данных по сочетанному выявлению анти-BGE IgM и IgG с маркерами других вирусных гепатитов показал, что во всех исследуемых группах наиболее часто анти-BGE определяли одновременно с анти-BGA IgG (рисунок). Эти показатели колебались от 25,8% у доноров до 78,5% у больных ВИЧ-инфекцией, осложненной туберкулезом.

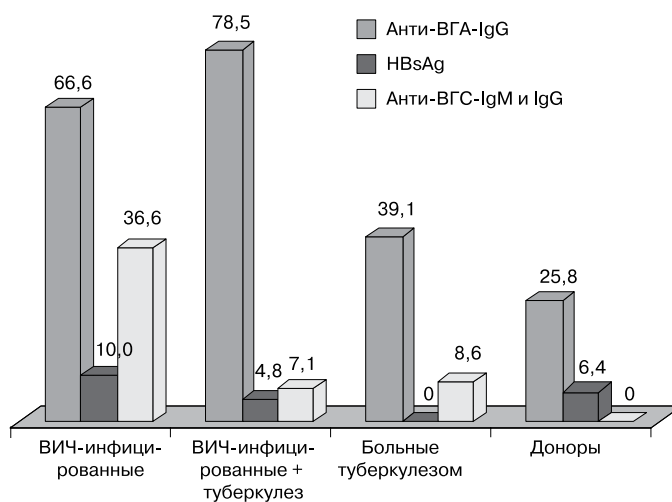
Сочетанное обнаружение маркеров GE и GC наблюдали только в группах риска. Максимальный показатель выявлен у ВИЧ-инфицированных лиц и составил 36,6%. Также в этой группе пациентов отмечено, что наиболее часто (в 10,0% случаев) одновременно с анти-BGE определяли HBsAg. Среди больных с ВИЧ-инфекцией, отягощенной туберкулезом, этот показатель был почти в 2 раза меньше и составил 4,8%. В группе риска – больных туберкулезом маркеры гепатита E и B одновременно не выявляли, тогда как в группе сравнения сочетанное обнаружение

маркеров GE и GB достигало 6,4%. При этом среди доноров, у которых маркеры гепатита E отсутствовали, ни в одном случае HBsAg обнаружен не был.

Таким образом, в наших исследованиях показано, что наиболее часто анти-BGE сочетались с анти-BGA во всех исследуемых группах, включая и группу условно здорового населения, что в значительной мере обусловлено общими путями и механизмами передачи возбудителей этих инфекций.

В данной работе при исследовании крови, полученных как в группах риска, так и в группе сравнения, была определена частота выявления маркеров острых оппортунистических инфекций (изолированные антитела IgM или сочетание антител IgM и IgG). При исследовании этих сывороток на маркеры ВЭБИ также определяли антитела IgG к раннему антигену (EA).

Известно, что первичное инфицирование возбудителями ОИ происходит уже в раннем возрасте, и у большинства людей заболевание протекает бессимптомно. Затем, вследствие эмоционального стресса, переохлаждения, на фоне других заболеваний, что характерно для ОИ, могут повторяться



Сочетанное выявление антител IgM и IgG к BGE с маркерами других вирусных гепатитов, %.

Таблица 5. Выявление маркеров острых оппортунистических инфекций в исследуемых группах у лиц с маркерами и без маркеров ГЕ

Маркеры ГЕ (IgM и IgG)	Острые ОИ	Доноры			ВИЧ-инфицированные			ВИЧ+туберкулез			Туберкулез		
		всего	абс.	%	всего	абс.	%	всего	абс.	%	всего	абс.	%
Обнаружены	ВПГИ		3	9,7		8	26,6		0	0		0	0
	ВЭБИ	31	1	3,2	30	15	48,8	42	1	2,3	23	3	13,1
	ЦМВИ		7	22,5		6	20,0		4	9,5		1	4,3
	Пневмоцистоз		10	32,2		5	16,6		16	38,1		5	21,7
Не обнаружены	ВПГИ			6		1,2			9	15,0			0
Не обнаружены	ВЭБИ	509	6	1,2	60	14	23,3	28	4	14,3	47	0	0
	ЦМВИ		9	1,8		2	3,3		0	0		2	7,1
	Пневмоцистоз		5	1,0		14	23,3		0	0		14	50,0

эпизоды заболеваний, проявляющиеся уже клиническими симптомами. У лиц с иммунодефицитом она протекает манифестно с тяжелым течением заболевания. Вместе с тем, инфекция, вызванная респираторными вирусами или другими вирусными агентами, может быть кофактором активации ОИ [15, 16]. Это полностью нашло подтверждение при сравнительном анализе данных, полученных во всех исследуемых группах, разделенных на подгруппы: лица, у которых были обнаружены анти-ВГЕ IgM и анти-ВГЕ IgG, и лица, у которых маркеры этой инфекции отсутствовали (табл. 5).

Среди условно здорового населения, у которого были обнаружены маркеры ГЕ, значительно чаще диагностировали острые ОИ, чем у тех, у кого маркеры ГЕ выявлены не были: ВПГИ – в 8 раз ( $t=3,6$ ), ЦМВИ – в 13 раз ( $t=6,6$ ) и пневмоцистоз – в 32 раза ( $t=10,37$ ). Наименьшее различие в показателях установлено в отношении острой ВЭБИ (различие статистически не достоверно,  $t=0,97$ ). Это связано с тем, что ВЭБ-инфекция, как правило, реализуется уже в раннем возрасте, и у взрослого населения случаи первичного

инфицирования встречаются реже. Выявленная особенность позволяет считать ВГЕ ко-фактором активации оппортунистических инфекций. Эта тенденция прослеживается и в группе ВИЧ-инфицированных. Однако в группе у больных с ВИЧ-инфекцией, отягощенной туберкулезом, а также у больных туберкулезом можно считать ВГЕ ко-фактором реактивации ОИ, так как маркеры острых инфекций (IgM и IgM+IgG) выявляли реже, значительно чаще диагностировали антитела IgG и, как правило, в высоких титрах.

### Выводы

1. Определена высокая распространенность маркеров ГЕ у пациентов со сниженным иммунитетом, включая и маркеры острой инфекции.
2. Показана ассоциированность ГЕ с синдромом приобретенного иммунодефицита.
3. Выявлен высокий процент сочетания анти-ВГЕ с анти-ВГА, причиной которого в значительной мере является наличие общих путей и механизмов передачи возбудителей этих инфекций.

### Литература

1. Ruggeri F., Di Bartolo I., Ponterio E., Angeloni G., et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus in industrialized countries. *New Microbiol* 2013; 36:331-44.
2. Yasmeen T., Hashmi H., Taj A. Fetomaternal outcome with hepatitis E in pregnancy. *J Coll Physicians surg Pak* 2013; 23:711-4.
3. Bouamra Y., Gerolami R., Arzouni J.P., Grimaund J.C., et al. Emergence of autochthonous infection with hepatitis E virus of genotype 4 in Europe. *Intervirology* 2014; 57(1):43-8.
4. Семенов Т. А., Борисова В. Н., Зубкин М. Л., Шилова В. С. Оценка интенсивности циркуляции гепатита Е на территории России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2013; (13):15-22.
5. Riveiro-Barciela M., Rodriguez-Frias F., Buti M. Hepatitis E virus: new face of old infection. *Ann hepatol* 2013; 12:861-70.
6. Hajji H., Gerolami R., Solaris C., Moreau J., Colson P. Chronic hepatitis E resolution in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patient treated with ribavirin. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 41:595-7.

7. Mateos-Lindemann M.L., Diez-Aguilar M., Galdamaz A.L., et al. Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. *J Med Virol* 2013; 86:71-4.
8. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Токмалев А.К., Ермак Т.Н., Самитова Э.Р. Пневмоцистная пневмония у больных ВИЧ-инфекцией: клинические и диагностические аспекты. *Вестн Росс ун-та дружбы народов* 2007; (2):58-61.
9. Кремер Н.Ш. Теория вероятностей и математическая статистика. Проверка гипотез о равенстве долей признака в двух и более совокупностях. 2004, 2-е изд. 360 с.
10. Kimura Y., Gotoh A., Katagiri S., et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in patient with myelodysplastic syndromes. *Blood transfuse* 2014; 12:103-6.
11. Балабанова Р.М., Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., и соавт. Герпетические инфекции у больных с иммунодефицитным состоянием. *ЖМЭИ* 2009; (1):78-80.
12. Каражас Н.В. Пневмоцистная пневмония, туберкулез легких и их сочетание у больных ВИЧ-инфекцией. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 2008; (3):34-8.
13. Cheng S.H., Mai L., Zhu F.Q., Pan X.F., et al. Influence of chronic HBV infection on superimposed acute hepatitis E. *World J Gastroenterol* 2013; 19:5904-9.
14. Каражас Н.В., Малышев Н.А., Рыбалкина Т.Н., Калугина М.Ю. и др. Современные аспекты герпесвирусной инфекции. Методические рекомендации. Правительство Москвы. Департамент здравоохранения 2012; (23):127 с.
15. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., и др. Роль возбудителей оппортунистических инфекций в этиологии обструктивного бронхита и длительного субфебрилитета у детей. *ЖМЭИ* 2012; (4):121-5.
16. Рыбалкина Т.Н., Каражас Н.В., Калугина М.Ю., и др. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций при длительных субфебрилитетах и обструктивных бронхитах у детей при микст-инфекциях. *Детские инфекции* 2013; 12(3):40-3.