

УДК 618.3-06:(616.36-002.12:578.891)-07

Гепатит Е у беременных (Современное состояние проблемы)

С.А. Солонин, К.К. Кюрегян, Л.Ю. Ильченко, М.И. Михайлов

Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская область

Солонин Сергей Александрович – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии гепатитов ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН. Контактная информация для переписки: solonin@yahoo.com; 142782, Московская обл., Ленинский р-н, 27 км Киевского шоссе, Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, тел. (495) 439-9012

Цель обзора. Представить актуальность и значимость проблемы *вирусного гепатита Е* (ВГЕ) у беременных. В работе обобщены данные отечественной и иностранной литературы о тяжести протекания гепатита Е у беременных, состоянии их клеточного и гуморального иммунитета, освещены подходы к современной терапии и профилактике заболеваемости ВГЕ.

Последние данные литературы. Анализ результатов базы MEDLINE за 1980–2009 гг. показал, что патогенез заболевания недостаточно изучен, до конца не выяснены причины высокой летальности среди беременных на поздних сроках беременности. Однако в ряде исследований, проведенных по системе «случай–контроль», показано, что смертность от ВГЕ-инфекции может не зависеть ни от сроков беременности, ни от причины, ее вызвавшей.

Заключение. В настоящее время беременные относятся к группе риска по осложнениям ВГЕ-инфекции.

Ключевые слова: вирусный гепатит Е, беременность, фульминантный гепатит, иммунология.

Hepatitis E and Pregnancy (Current state of problem)

S.A. Solonin, K.K. Kyuregyan, L.Yu. Ilchenko, M.I. Mikhailov

The aim of the study was to present the importance of *hepatitis E virus* (HEV) in pregnant women for healthcare. The published data on HEV morbidity and cellular and humoral immunity in pregnant women are analyzed, and current approaches to therapy and prevention of hepatitis E are discussed.

Original positions. The analysis of results published in MEDLINE, during the period from 1980 to 2009 has shown the limited understanding of hepatitis E pathogenesis and factors associated with high mortality rates in pregnant women. In some investigations the rate of HEV associated mortality in pregnant women and comparison groups was identical and did not depend neither on a disease trimester, nor from its reason caused.

The conclusion. Pregnant women are at risk for higher morbidity of HEV infection.

Key words: hepatitis E virus (HEV), pregnancy, fulminant liver failure, immunology.

Гепатит E (ГЕ), по данным ВОЗ, является наиболее часто встречающимся острым вирусным гепатитом среди взрослого населения в гиперэндемичных регионах тропического и субтропического пояса. Вирус ГЕ (ВГЕ) выделен в этиологически самостоятельный тип возбудителя лишь в 1980-х годах. Важным этапом в выделении ГЕ в качестве самостоятельной нозологической единицы явился пересмотр этиологии широко известной водной эпидемии вирусного гепатита в Нью-Дели (Индия) в 1955–1956 гг. [38]. Данную эпидемию, охватившую более 29 000 человек, расценили как вспышку гепатита А (ГА). Позднее D.C. Wong и соавт. [40] доказали, что возникновение этой вспышки не было связано с ВГА. Однако уже тогда обратили внимание на несвойственную вирусу ГА (ВГА) клинико-эпидемиологическую характеристику заболевания – преимущественное вовлечение взрослого населения, имевшего антитела к ВГА IgG, незначительную очаговость в семьях больных, а также избирательную тяжесть течения инфекции у беременных.

Клиническая картина гепатита E

Клиническая картина тяжелых форм ГЕ у беременных проявляется симптомами печеночной недостаточности разной степени выраженности. Достаточно часто заболевание протекает по фульминантному типу с быстрым развитием массивного некроза печени и гепатоцеребральной недостаточности. Особенностью фульминантного варианта ГЕ считают более частое *диссеминированное внутрисосудистое свертывание* (ДВС), характеризующееся желудочно-кишечными, легочными, носовыми кровотечениями разной интенсивности. Гепатоцеребральная недостаточность манифестирует быстрым нарастанием интоксикации, появлением признаков прекомы, переходящей в кому. Реальна

угроза послеродового маточного кровотечения. Для тяжелого течения ГЕ у беременных характерен усиленный гемолиз, сопровождающийся рано возникающей гемоглобинурией, которая приводит к повреждению почечных канальцев с развитием прогрессирующей острой почечной недостаточности и энцефалопатии [23]. При фульминантной форме ВГЕ в ткани печени обнаруживаются РНК ВГЕ и антиген ВГЕ [24].

Общей особенностью всех вирусных гепатитов, протекающих на фоне беременности, является повышенная частота и выраженность холестатических проявлений: зуд кожи, более интенсивная желтуха, повышенный уровень активности *щелочной фосфатазы* (ЩФ), гиперхолестеринемия, гиперлипопроteinемия. Выраженность холестаза определяется сочетанием функциональных изменений желчевыводящей функции печени во время беременности с патологическим повреждением гепатоцитов в процессе инфекции.

Патоморфологическая картина ГЕ не имеет специфических черт. При ГЕ, протекающем с печеночной недостаточностью, обнаруживаются сливные некрозы с полным нарушением структуры ткани печени [1].

Течение гепатита E у беременных

Избирательная тяжесть течения болезни с угрозой летального исхода у беременных в третьем триместре беременности – одна из основных особенностей ГЕ, отличающая его от всех других вирусных гепатитов.

Во время эпидемии в Нью-Дели высокая летальность регистрировалась исключительно среди беременных и составляла 10,5% [40]. Аналогичные данные были получены и при вспышках ГЕ в других регионах. Летальность среди беременных достигала 13–21% [7, 13, 19], составляя в некоторых случаях 80% [26]. Летальность среди других

групп заболевших не превышала 3–4% [15, 27, 37]. Исследования, проведенные Н. Devarbhave и соавт. [14] при изучении течения заболевания у 41 беременной с диагнозом ГЕ, напротив, установили низкую смертность среди беременных (7,5%).

Известно, что ГЕ опасен в поздние сроки беременности. Отмечено, что с каждым триместром тяжесть течения болезни нарастает [6]. Опасность неблагоприятного исхода ВГЕ сохраняется и в раннем послеродовом периоде, особенно в первые три дня после родов [4].

При развитии ГЕ у беременных регистрируется повышенная, по сравнению с другими гепатитами, частота тяжелых и фульминантных форм заболевания.

S.P. Jaiswal и соавт., 2001 [17], а также V. Bhatia и соавт., 2008 [12], при исследовании 127 и 249 беременных показали, что смертность среди беременных и среди групп сравнения была одинаковой и не зависела ни от триместра заболевания, ни от причины, ее вызвавшей.

При тяжелом течении ГЕ часто происходит самопроизвольное прерывание беременности (выкидыш или преждевременные роды), как правило, сопровождающееся резким ухудшением состояния женщины. Установлена прямая корреляция частоты выкидышей и появления признаков фульминантного течения гепатита. ГЕ и беременность оказывают взаимотягущее влияние. У беременных с тяжелым течением гепатита вероятность выживания плода и рождения полноценного ребенка в значительной мере снижена. Даже при доношенной беременности часть детей погибают в пре- и интранатальный период. Из детей, родившихся живыми, примерно половина умирают в течение первого месяца жизни [21].

Тяжесть течения вирусного гепатита обычно нарастает с увеличением срока беременности. Исходы заболеваний у этой катего-

рии больных почти не отличаются от исходов гепатитов, регистрируемых у небеременных. При остром гепатите у беременных часто спонтанно прерывается беременность. Причем в большинстве случаев выкидыш или преждевременные роды наступают в разгар болезни и связаны с интоксикацией. Прерывание беременности приводит к резкому утяжелению болезни, поэтому искусственное прерывание беременности в острый период инфекции противопоказано. Младенческая смертность зависит от степени доношенности ребенка. Установлено, что недоношенные дети, родившиеся от матерей, больных острым гепатитом В, погибают в два раза чаще, чем доношенные. У детей, родившихся от матерей, больных вирусными гепатитами, чаще регистрируются сопутствующие гнойно-воспалительные заболевания [1].

Летальность среди беременных при гепатите Е и ее причины

В настоящее время причины высокой летальности при инфицировании ВГЕ в третьем триместре беременности окончательно не выяснены. Существует ряд гипотез, позволяющих это объяснить. Одна из них построена на следующих рассуждениях. Вследствие инфицирования ВГЕ синусоидальные клетки, в частности клетки Купфера, не способны защищать гепатоциты от действия эндотоксинов, выделяемых грамотрицательной флорой кишечника. Повреждение гепатоцитов, по-видимому, обусловлено иммунопатологическими реакциями [31].

Согласно второй гипотезе причиной высокой смертности у беременных является развитие эклампсии в результате повреждения почечной ткани при размножении ВГЕ. L.V.S. Asher и соавт. [10], проводя исследования, описали острый тубулярный некроз с фокальными геморрагиями в почечной ткани *Macaca fascicularis* (cynos).

Так как макаки рода *cynos* являются адекватной экспериментальной моделью для изучения ГЕ, авторы предположили, что аналогичные изменения происходят и в почечной ткани у беременных [10].

Сегодня известно, что важнейшим фактором защиты плода является иммунологическая толерантность материнского организма к антигенам плода отцовского происхождения, обусловленная различными механизмами. Эта толерантность вызвана рядом факторов. Большую роль играют гормоны и специфические белки плаценты. Выраженными иммунодепрессивными свойствами обладают хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген. Наряду с этими гормонами известную роль иммуносупрессии выполняют также глюкокортикоиды, прогестерон и эстрогены, которые в возрастающем количестве вырабатываются плацентой на протяжении беременности. Прогестерон и кортизол способны подавлять клеточный иммунитет. Доказано, что эстрогены и прогестерон обладают свойствами физиологических иммуносупрессоров, причем прогестерон поддерживает локальную иммуносупрессию в плаценте, избирательно блокируя Т-лимфоциты [3]. Стероидные гормоны влияют на репликацию ВГЕ и усиливают ее [35].

Кроме гормонов, подавлению реакций иммунитета материнского организма способствуют альфа-фетопротеин (белок, продуцируемый эмбриональными клетками печени), а также некоторые белки плаценты – альфа-2-гликопротеин и трофобластический гликопротеид. Эти белки при взаимодействии с хорионическим гонадотропином и плацентарным лактогеном создают зону биологической защиты фетоплацентарного комплекса от действия клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы матери.

При физиологическом развитии беременности гуморальное звено иммунитета, оцениваемое на

основании уровня в крови иммуноглобулинов классов А, М и G (IgA, IgM, IgG), существенно не изменяется, за исключением концентрации IgG, которая в конце беременности несколько снижается в результате перехода IgG через плаценту к плоду.

Не претерпевает значительных изменений во время беременности и система комплемента. Во время беременности соотношение Т-, В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров существенно не меняется, хотя абсолютное количество этих клеток подвержено определенным колебаниям [18].

Исследования, проведенные N. Jilani и соавт. [18], а также R. Pal и соавт. [28] при оценке интерферонового статуса больных, выявили достоверное нарушение субпопуляционного соотношения Т-лимфоцитов – Th1- и Th2-типа – в пользу преобладания Th2, что отражает наличие персистирующего воспалительного ответа и является патогенетическим признаком неадекватности функционирования иммунной системы. Большинство ученых сходятся во мнении, что именно иммунологические изменения в организме беременной женщины и действие ВГЕ являются причиной развития печеночной недостаточности.

Изучение роли транскрипционных факторов NF-κB p65 и NF-κB p50, определяемых в биоптатах печени беременных, умерших от fulminантного ГЕ, которые были проведены В.К. Prusty и соавт., 2007 [29], выявили высокий уровень экспрессии NF-κB p50, а также минимальную экспрессию или полное отсутствие фактора NF-κB p65. Предполагают тем самым, что нарушениями в регуляции NF-κB вызываются изменения в функционировании иммунной системы, тяжелые повреждения в печени, приводящие к гибели больной.

Однако являются ли снижение клеточно-опосредованного иммунитета и влияние транскрипционных факторов NF-κB причиной повышенной смертности среди

беременных с ГЕ, до сих пор остается неизвестным. По мнению ряда авторов, немаловажное значение на тяжесть течения заболевания влияет генотип, а также субтип ВГЕ. В настоящее время по предложению Y. Wang и соавт. [39] выделяют четыре генотипа ВГЕ (1, 2, 3, 4) и 24 субтипа вируса (1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 2a, 2b, 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f и 4g) [25].

Установлено, что на эндемичных по заболеваемости ГЕ территориях течение заболевания, его исход зависят от генотипа и субтипа ВГЕ. Так, исследования, проведенные в Южной Индии [32] и Египте [34], выявили низкую смертность среди беременных от ГЕ I генотипа субтипа 1A (3,4%). Аналогичные исследования в Северной Индии [11, 33] установили уровень смертности от генотипа I ВГЕ в 63,6% и 39,1% соответственно. Это еще раз подчеркивает важность изучения генотипов и субтипов ВГЕ для определения прогноза тяжести и исхода заболевания [9].

В дополнение к вышеперечисленным факторам M.S. Khuroo и соавт. [22] высказали предположение, согласно которому плод влияет на тяжесть течения ВГЕ-инфекции.

Но, несмотря на достижения последних лет в области изучения различных аспектов этой инфекции, патогенез ВГЕ до конца не изучен. Существующие гипотезы, которые объясняют высокую летальность у женщин в третьем триместре беременности, нуждаются в уточнении. При экспериментальном моделировании ГЕ на лабораторных животных для получения более точной информации о патогенезе ГЕ были отмечены некоторые различия в клиническом течении заболевания. Так, инфицирование беременных самок обезьян и домашних свиней не приводило к тяжелому гепатиту и гибели плода. При экспериментальной ВГЕ-инфекции наблюдались отсутствие желтухи и умеренное повышение активности сывороточных трансаминаз. Морфологическая картина пато-

логических изменений в печени соответствовала минимальному воспалению и характеризовалась скоплениями лимфоидно-клеточных элементов и единичными некрозами гепатоцитов [8, 20, 36].

Дифференциальный диагноз

ГЕ у беременных следует дифференцировать с другими заболеваниями невирусной природы, вызывающими острую печеночную недостаточность в третьем триместре беременности, а именно с *острой жировой печенью беременных* (ОЖПБ) и *внутрипеченочным холестазом беременных* (ВХБ). Острая жировая печень (синдром Шихана) у беременных характеризуется крайне тяжелым течением [5]. Смертность при данном заболевании составляет от 70 до 90%. Часто за 3–4 дня до летального исхода наступают спонтанные роды мертвым ребенком [2]. Однако ранняя диагностика заболевания и немедленное начало лечения позволяют снизить смертность до 20% [6].

ОЖПБ относится к группе митохондриальных цитопатий. Патогенез заболевания обусловлен относительным белковым голоданием у беременных, вызванным преимущественным поступлением энергетических субстратов к развивающемуся плоду. Для данного заболевания характерно острое начало: появляются тошнота, повторная рвота и боли в животе с последующей желтухой. При биохимическом исследовании отмечаются повышенная концентрация аммиака и активности аминокислот и щелочной фосфатазы, лактацидоз, гипербилирубинемия без признаков гемолиза. Гематологические изменения связаны с тромбоцитопенией, снижением концентрации фибриногена и увеличением протромбинового и тромбoplastинного времени. Заболевание часто осложняется тяжелыми кровотечениями, хотя синдром ДВС встречается лишь в

10% случаев. ВХБ развивается в третьем триместре беременности. Он проявляется лишь мучительным кожным зудом и умеренно выраженной желтухой. Интенсивная желтуха встречается редко. Общее состояние больных удовлетворительное, жалоб на боль нет. Заболевание связывают с повышением секреции прогестерона и других плацентарных гормонов, что тормозит выработку гонадотропных гормонов гипофиза и приводит к повышенному синтезу холестерина в печени. В основе патогенеза ВХБ лежат нарушения желчеобразования и желчевыделения. Лечение связано с назначением антигистаминных препаратов, клофибрата, холестирамина [2].

Дифференциальный диагноз fulminантного ГЕ с синдромом Шихана и внутрипеченочным холестазом необходим в связи с разной акушерской тактикой. Если состояние беременной ухудшается при синдроме Шихана и ВХБ, показано прерывание беременности путем кесарева сечения или стимуляции родов. При ГЕ основной акушерской задачей является сохранение беременности и предупреждение самопроизвольного выкидыша, а также преждевременных родов. Главный принцип тактики ведения беременности и родов в острой стадии вирусного гепатита любой этиологии – предупреждение прерывания беременности [6].

Профилактика гепатита E

В настоящее время отсутствует специфическая профилактика против ГЕ. Использование специфического иммуноглобулина (γ-глобулин), полученного из сыворотки крови переболевших ГЕ людей, не нашло широкого применения. Вакцина против ГЕ проходит широкомасштабное испытание на здоровых людях. M. Zhang и соавт. [41], а также R.H. Purcell и соавт. [30] опубликовали результаты экспериментальных исследований на обезьянах, свидетельствующие о

безопасности и эффективности разработанной ими вакцины.

До настоящего времени отсутствуют коммерческие вакцинные препараты против ГЕ для практического применения. Многочисленные варианты вакцины находятся на

различных этапах изготовления и испытания.

Профилактика ГЕ в настоящее время сводится к мероприятиям общегигиенического и санитарного характера, а именно к защите источников водоснабжения от

загрязнений, постоянному обезвреживанию питьевой воды, санитарному контролю в учреждениях общественного питания, санитарному просвещению населения и т. п.

Список литературы

1. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь «вирусные гепатиты». – М.: Ампиресс, 1999. – 137 с.
2. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей. – М., 1998. – С. 627–629.
3. Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. и др. Акушерство / Под ред. Г.М. Савельевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 98–114.
4. Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л. Вирусные гепатиты у беременных. – М.: Медицина, 1990. – 208 с.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевание печени и желчных путей: Практич. рук-во.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар Медицина, 1999. – 542 с.
6. Шехтман М.М. Клинико-иммунологические варианты острых вирусных гепатитов и беременность // Гинекол. – 2004. – № 1. – С. 39–42.
7. Aggarwal R. Hepatitis E and pregnancy // Indian J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 26. – P. 3–5.
8. Arankalle V., Chadha M., Banerjee K. et al. Hepatitis E virus infection in pregnant rhesus monkeys // Indian J. Med. Res. – 1993. – Vol. 97. – P. 4–8.
9. Arankalle V., Paranjape S. Phylogenetic analysis of hepatitis E virus isolates from India (1976–1993) // J. Gen. Virol. – 1999. – Vol. 80. – P. 1691–1700.
10. Asher L., Longer C., Elliot J. et al. Acute tubular necrosis in kidneys of monkeys infected with hepatitis E virus // Viral hepatitis and liver disease, Turin, Minerva Medica. – 1997. – P. 331–333.
11. Beniwal M., Kumar A., Kar P. Prevalence and severity of acute viral hepatitis and fulminant hepatitis during pregnancy: A prospective study from north India // Indian J. Med. Microbiol. – 2003. – Vol. 21. – P. 184–185.
12. Bhatia V., Singhal A., Panda S. et al. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? // Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 1577–1585.
13. De Cock K., Bradley D., Sandford N. et al. Epidemic non-A, non-B hepatitis in patients from Pakistan // Ann. Intern. Med. – 1987. – Vol. 106. – P. 227–230.
14. Devarbhavi H., Kremers W., Dierkising R. et al. Pregnancy-associated acute liver disease and acute viral hepatitis: differentiation, course and outcome // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 49. – P. 930–935.
15. Favorov M., Iashina T., Gol'dberg E. et al. Hepatitis E // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. – 1996. – Vol. 4. – P. 90–95.
16. Hepatitis E // World Health Organization Department of Communicable Disease Surveillance and Response (WHO/CDS/CSR/EDC/2001.12)
17. Jaiswal S.P., Jain A.K., Naik G. et al. Viral hepatitis during pregnancy // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2001. – Vol. 72. – P. 103–108.
18. Jilani N., Das B., Husain S. et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 22. – P. 676–682.
19. Kane M., Bradley D., Shrestha S. et al. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal. Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets // JAMA – 1984. – Vol. 252. – P. 3140–3145.
20. Kasornrondkua C., Thacker B.J., Halbur P.G. et al. Experimental infection of pregnant gilts with swine hepatitis E virus // Can. J. Vet. Res. – 2003. – Vol. 67. – P. 303–306.
21. Khuroo M., Kamili S., Khuroo M. et al. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers // J. Viral. Hepat. – 2009. – Vol. 16. – P. 519–523.
22. Khuroo M., Kamili S., Yattoo G. Severe fetal hepatitis E virus infection is the possible of increased severity of hepatitis E virus infection in the mother: another example of mirror syndrome // Indian J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 23, suppl. 1. – P. A1.
23. Khuroo M., Rustgi V., Dawson G. et al. Spectrum of hepatitis E virus infection in India // J. Med. Virol. – 1994. – Vol. 43. – P. 281–286.
24. Lau J., Sallie R., Fang J. et al. Detection of hepatitis E virus genome and gene products in two patients with fulminant hepatitis E // J. Hepatol. – 1995. – Vol. 22. – P. 605–610.
25. Lu L., Hagedorn C. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis // Rev. Med. Virol. – 2006. – Vol. 16. – P. 5–36.
26. Mamun-Al-Mahtab, Rahman S., Khan M. et al. HEV infection as an aetiological factor for acute hepatitis: experience from a tertiary hospital in Bangladesh // J. Health Popul. Nutr. – 2009. – Vol. 27. – P. 14–19.
27. Mushahwar I. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention // J. Med. Virol. – 2008. – Vol. 80. – P. 646–658.
28. Pal R., Aggarwal R., Naik S. et al. Immunological alterations in pregnant women with acute hepatitis E // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20. – P. 1094–1101.
29. Prusty B., Hedau S., Singh A. et al. Selective suppression of NF-kBp65 in hepatitis virus-infected pregnant women manifesting severe liver damage and high mortality // Mol. Med. – 2007. – Vol. 13. – P. 518–526.
30. Purcell R., Emerson S. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease // J. Hepatol. – 2008. – Vol. 48. – P. 494–503.
31. Purcell R., Ticehurst J.R. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: epidemiology and clinical characteristics // In Viral Hepatitis and Liver Disease. New York, USA. – 1997. – P. 131–137.
32. Rasheeda C., Navaneethan U. Liver disease in pregnancy and its influence on maternal and fetal mortality - a prospective study from Chennai, Southern India // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 20. – P. 362–364.
33. Singh S., Mohanty A., Joshi Y. et al. Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection // Indian. J. Pediatr. – 2003. – Vol. 70. – P. 37–39.
34. Stoszek S., Abdel-Hamid M., Saleh D. et al. High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2006. – Vol. 100. – P. 95–101.
35. Tibbets T., de Mayo F., Rich S. et al. Progesterone receptors in the thymus are required for thymic involution during pregnancy and for normal fertility // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1999. – Vol. 96. – P. 12021–12026.
36. Tsarev S.A., Tsareva T.S., Emerson S.U. et al. Experimental hepatitis E in pregnant rhesus monkeys: failure to transmit hepatitis E virus (HEV) to offspring and evidence of naturally acquired antibodies to HEV // J. Infect. Dis. – 1995. – Vol. 172. – P. 31–37.
37. Turner J., Green J. Hepatitis E: a UK perspective // Br. J. Hosp. Med. (Lond). – 2008. – Vol. 69. – P. 517–519.
38. Viswanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955–1956): A critical study: Epidemiology // Indian J. of Med. Res. – 1957. – Vol. 45. – P. 1–30.
39. Wang Y., Ling R., Erker J. et al. A different genotype of hepatitis E in Chinese patients with acute hepatitis // J. Gen. Virol. – 1999. – Vol. 80. – P. 169–177.
40. Wong D., Purcell R., Sreenivasan M. et al. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology // Lancet. – 1980. Vol. 2. – P. 876–879.
41. Zhang M., Emerson S., Nguyen H. et al. Recombinant vaccine against hepatitis E: duration of protective immunity in rhesus macaques // Vaccine. – 2002. – Vol. 20. – P. 3285–3291.