

# МИР ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

№1 (2010)



ИНСТИТУТ ПОЛИОМИЕЛИТА  
И ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ  
ИМ. М.П.ЧУМАКОВА РАМН

## Содержание

### Заметки главного редактора

*М.И. Михайлов*

---

### Лекции и обзоры

**Проблемы гепатита Е у беременных**

*С.А. Солонин*

---

### Оригинальные исследования

**Качественные и количественные параметры эпидемического процесса ВГЕ-инфекции на территории Среднеевропейского региона России**

*Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина*

**Результаты изучения циркуляции вируса гепатита Е на территории Хабаровского края**

*Н.С. Мальцева, И.С. Старостина, О.Е. Троценко*

---

### Случаи из практики

**Случай фульминантного автохтонного гепатита Е в эндемичном регионе**

*Е.Ю. Малинникова, Е.В. Лисицина, К.К. Кюрегян, О.Е. Исаева, Д.В. Каштанов, И.А. Морозов, Л.Ю. Ильченко, М.И. Михайлов*

**Описание клинического случая острого гепатита с ретроспективным обнаружением маркеров вирусов гепатитов Е и С**

*Е.В. Цыганова, О.О. Знойко, С.А. Солонин, Н.В. Петракова, Т. Тало, Т. Петрова, И.Г. Мальков, О.В. Исаева, К.К. Кюрегян, Е.Ю. Малинникова, М.И. Михайлов, А. Виделль, М.Г. Исагуляни, Н.А. Малышев*

---

### Описание вспышек вирусных гепатитов А, Е и С (декабрь 2009 г.)

*С.А. Солонин*

---

### Рефераты статей

*К.К. Кюрегян, Т.А. Семененко*

---

### Информация о предстоящих конференциях

*И.В. Гордейчук*

---



## Заметки главного редактора

Глубокоуважаемые читатели!

Перед Вами очередной номер журнала «Мир вирусных гепатитов». Его основная тема – гепатит E (ГЕ).

Наука, в том числе и современная гепатология и вирусология, прекрасна. Познание нового открывает перед исследователем простор для размышления, появления новых оригинальных идей и их реализации. Получение данных, которые ранее были неизвестны, раскрывает новые горизонты, что, в конечном итоге, обеспечит эффективную терапию и профилактику этой инфекции.

ГЕ – инфекция, ассоциирована с именем Михаила Суреновича Балаяна. Его открытие вируса гепатита E (ВГЕ) – урок нравственного мужества и научного подвига. Начало 80-х годов XX века, Советская армия воюет в Афганистане. Большое количество солдат заболевает гепатитом, по всем своим клиническим проявлениям напоминающим гепатит A. Однако серологических подтверждений (обнаружение IgM анти-ВГА) нет. Что это? Михаил Суренович знал, что он в детстве перенес гепатит A. У него в крови циркулируют антитела к этому вирусу и, следовательно, он не может повторно переболеть гепатитом A. Исходя из этого, он проводит опыт самозаражения материалом, собранным от больных десантников; заболевает и обнаруживает у себя ранее неизвестный вирус, который в дальнейшем был охарактеризован как вирус гепатита E (ВГЕ).

Обладая удивительной скромностью, он никогда не разрешал на лекциях рассказывать об этом эксперименте и говорить, что этим добровольцам был Михаил Суренович Балаян. Вслед за открытием вируса им и его сотрудниками был проведен цикл исследований, результаты которых расширили наше представление не только о ГЕ но и вирусологии и эпидемиологии вирусных гепатитов. М.С. Балаяном было высказано предположение, о зоонозной природе ГЕ. Сегодня ни у кого не вызывает сомнения, что ВГЕ сохраняется в природе среди некоторых животных (например, поросят) и может вызывать инфекцию у человека.

Михаилом Суреновичем было так же опровергнуто мнение о том, что ГЕ распространен только в странах с жарим климатом. Сегодня интерес к закономерностям распространения ГЕ в регионах с умеренным климатом велик. Открываются новые грани эпидемиологии и вирусологии ГЕ, присущие сегодняшнему дню.

В этом номере журнала вы можете познакомиться с обзором литературы (С.А. Солонин с соавт.) «Проблемы гепатита E у беременных». Известна высокая летальность беременных женщин, заболевших ГЕ во время вспышек этой инфекции. До сих пор нет единого мнения о причинах и механизмах патологического воздействия вируса на организм матери и плода, приводящего к летальному исходу. Авторы обзора рассматривают данную проблему с различных точек зрения, обобщая современные научные данные.

На современном этапе изучения ГЕ значительный интерес уделяется конкретным случаям этой инфекции, возникающим на неэндемичных территориях. Клинико-эпидемиологическое описание заболевания у конкретного больного с автохтонным ГЕ позволяет оценить многообразие клинических проявлений. Вероятно, частота возникновения ГЕ на неэндемичных территориях выше, чем это представлялось ранее. Кроме того, нам представляется важным поиск возможных источников инфекции и путей передачи у каждого конкретного больного.

Исходя из этого, Вашему вниманию предлагается два таких описания. Первое (Е.Ю. Малиникова с соавт. «Случай фульминантного автохтонного гепатита E в неэндемичном регионе») является одним из первых описаний спорадического случая ГЕ, закончившегося смертью больного. Второе (Е.В. Цыганова и соавт. «Описание клинического случая острого гепатита с ретроспективным обнаружением маркеров вирусов гепатитов E и C») рассматривает заболевание, которое было расценено авторами как ГЕ на фоне ВГС-инфекции. Нельзя не согласиться с авторами работы, что клиническая манифестация ГЕ была связана с патологическим действием ВГС.

Наличие спорадической заболеваемости ГЕ, описанная нами групповая заболеваемость этой инфекции в г. Коврове, а так же серологические исследования населения различных регионов свидетельствует о циркуляции ВГЕ на территории Российской Федерации.

Работа наших нижегородских коллег (Т.Н. Быстровой и А.В. Поляниной «Качественные и количественные параметры эпидемического ВГЕ-инфекции на территории Среднеевропейского региона России») свидетельствует об интенсивной циркуляции вируса на территории Нижегородской области. Особый интерес

представляют данные о значительной доли лиц с наличием маркеров ГЕ среди заболевших острыми вирусными гепатитами. Кроме того, высокая частота обнаружения анти-ВГЕ среди населения в целом (4,2%) и отдельных группах населения (до 31,1% - среди сотрудников свиноводческих ферм) свидетельствуют об интенсивном эпидпроцессе ГЕ.

Работа Н.С. Мальцевой, И.С. Старостиной и О.Е. Троценко «Результаты изучения циркуляции вируса гепатита Е на территории Хабаровского края» так же свидетельствует о циркуляции ВГЕ в этом регионе России. Особое внимание, что вполне оправдано, авторы рабо-

ты уделяют обнаружению анти-ВГЕ классов IgG и IgM у трудовых мигрантов из Китая. Учитывая, что Хабаровский край граничит с КНР, т.е. страной эндемичной по ГЕ, вероятность завоза ВГЕ в Россию объяснима. Полученные данные свидетельствуют о необходимости создания научно-обоснованной системы эпиднадзора за ГЕ.

Таким образом, работы, опубликованные в этом номере журнала, расширяют наше представление о ГЕ. Мы полагаем, что информация, представленная в данных статьях, важна не только для научного сообщества, но и для практикующих врачей.

М.И. Михайлов



## Проблемы гепатита E у беременных

С.А. Солонин

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

### Введение

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 80-е годы.

Важным этапом в выделении ГЕ в качестве самостоятельной нозологической единицы явился пересмотр этиологии широко известной водной эпидемии вирусного гепатита в Нью-Дели (Индия) в 1955-56 гг. [1]. Данную эпидемию, охватившую более 29000 человек, в свое время, расценили как вспышку гепатита A (ГА). Позднее D.C. Wong и соавт., 1980 [2] доказали, что возникновение этой вспышки не было связано с ВГА. Однако уже тогда обратили внимание на несвойственную вирусу ГА (ВГА) клинико-эпидемиологическую характеристику вспышки: преимущественное вовлечение взрослого населения, имеющего антитела к ВГА IgG, незначительную очаговость в семьях больных, а также избирательную тяжесть течения инфекции у беременных женщин.

### Клиническая картина гепатита E

Клиническая картина тяжёлых форм ГЕ у беременных женщин проявляется симптомами печёночной недостаточности разной степени выраженности. Достаточно часто заболевание протекает по фульминантному типу с быстрым развитием массивного некроза печени и развитием гепатоцеребральной недостаточности. Особенностью фульминантного варианта ГЕ считают более частое развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), характеризующегося 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 женщин характерен усиленный гемолиз, сопровождающийся рано возникающей гемоглобинурией, приводящей к повреждению почечных канальцев с развитием прогрессирующей ост-

рой почечной недостаточности и энцефалопатии [3]. При фульминантной форме ВГЕ в ткани печени обнаруживаются РНК ВГЕ и антигена ВГЕ [4].

Общей особенностью всех вирусных гепатитов, протекающих на фоне беременности, является повышенная частота и выраженность холестатических проявлений: зуд кожи; более интенсивная желтуха; повышенный уровень активности ЩФ; гиперхолестеринемия; гиперлипопротеинемия. 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, характерных исключительно данной инфекции. При ГЕ, протекающем с печёночной недостаточностью, обнаруживаются сливные некрозы с полным нарушением структуры ткани печени [5].

### Течение гепатита E у беременных женщин

Избирательная тяжесть течения болезни с угрозой летального исхода у беременных женщин 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 женщин и составляла 10,5% [2]. Аналогичные данные были получены и при вспышках ГЕ в других регионах, летальность среди беременных женщин достигала 13-21% [6-8], составляя в некоторых случаях 80% [9]. Летальность среди других групп заболевших не превышала 3-4% [10-12]. Исследования, проведённые Н. Devarbhavi и соавт., 2008 [13] при изучении течения заболевания у 41 беременной с диагнозом ГЕ, напротив, установили низкую смертность среди беременных (7,5%).

Известно, что ГЕ представляет опасность в поздние сроки беременности. Отмечено, что с каждым триместром тяжесть течения болезни нарастает [14]. Опасность неблагоприятного исхода ВГЕ сохраняется и в раннем послеродовом периоде, особенно впервые 3 дня после родов [15].



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

S.P. Jaiswal и соавт., 2001 [16] и V. Bhatia и соавт., 2008 [17] при исследовании 127 и 249 беременных соответственно показали, что смертность среди беременных и групп сравнения была одинаковой и не зависела ни от триместра заболевания, ни от причины её 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 взаимоотягощающее влияние. У беременных женщин с тяжелым течением гепатита вероятность выживания плода и рождения полноценного ребенка в значительной мере снижена. Даже при доношенной беременности часть детей погибает в пре- и интранатальном периоде. Из детей, родившихся живыми, примерно половина умирает в течение первого месяца жизни [18].

Тяжесть течения вирусного гепатита обычно нарастает с увеличением срока беременности. Исходы заболеваний у этой категории больных практически не отличаются от исходов гепатитов, регистрируемых у небеременных женщин. При остром гепатите у беременных часто происходит спонтанное прерывание беременности. Причем, в большинстве случаев выкидыш или преждевременные роды наступают в разгар болезни и связаны с интоксикацией. Прерывание беременности приводит к резкому утяжелению болезни. Учитывая это, искусственное прерывание беременности в остром периоде 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 [5].

### **Летальность беременных женщин при гепатите Е и ее причины**

В настоящее время причины высокой летальности при инфицировании ВГЕ в третьем триместре у беременных женщин окончательно не выяснены. Существует ряд гипотез, позволяющих это объяснить.

Одна из гипотез построена на следующих рассуждениях. Вследствие инфицирования ВГЕ синусоидальные клетки, в частности клетки Купфера, не способны защищать гепатоциты от действия эндотоксинов, выделяемых грамотрицательной флорой кишечника. Процесс повреждения гепатоцитов, по-видимому, обусловлен иммунопатологическими реакциями [19].

Согласно второй гипотезе, причиной высокой смертности у беременных является развитие эклампсии, в результате повреждения почечной ткани при размножении ВГЕ. Исследования, проведенные L.V.S. Asher и соавт., 1997 [20], 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 [20].

Сегодня известно, что важнейшим фактором защиты плода является иммунологическая толерантность материнского организма к антигенам плода отцовского происхождения, обусловленная различными механизмами. Эта толерантность обусловлена рядом факторов. Большую роль играют гормоны и специфические белки плаценты. Выраженными иммунодепрессивными свойствами обладает хорионический гонадотропин и плацентарный лактоген. Наряду с этими гормонами известную роль в процессах иммуносупрессии выполняют также глюкокортикоиды, прогестерон и эстрогены, которые в возрастающем количестве вырабатываются плацентой на протяжении беременности. Прогестерон и кортизол обладают способностью подавлять клеточный иммунитет. Доказано, что эстрогены и прогестерон обладают свойствами физиологических иммуносупрессоров, причем прогестерон поддерживает локальную иммуносупрессию в плаценте, избирательно блокируя Т-лимфоциты [21]. Стероидные гормоны влияют на репликацию ВГЕ и усиливают её [22].

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 гликопротеин. Эти белки плаценты при взаимодействии с хорионическим гонадотропином и плацентарным лактогеном создают зону биологической защиты фетоплацентарного комплекса от действия клеточных и гуморальных компонентов иммунной системы матери.



**Заключение:** отсутствие реактивации ВГС-инфекции у ранее инфицированных пациентов с иммунодефицитными состояниями указывает на полную эрадикацию ВГС после его элиминации во время диализа.

### **Вирус гепатита В: происхождение и эволюция**

Hepatitis B virus: origin and evolution

Jazayeri SM, Alavian SM, Carman WF.

J Viral Hepat. [Epub ahead of print]

Патогенез ВГВ-инфекции является сложным процессом, и, по-видимому, генетические варианты вируса играют существенную роль. ВГВ проходит через множество циклов репликации, сопровождающихся накоплением ошибок в генетическом материале. В результате образующиеся квазивиды вируса гетерогенны и, в отсутствие археологических свидетельств прошлых инфекций, эволюция ВГВ может быть проанализирована на основании его эпидемиологии и генетического анализа.

**Заключение:** в данном обзоре рассматриваются противоречивые теории происхождения ВГВ и факторы, влияющие на образование квазивидов. Также представлены свидетельства корреляции распределения генотипов ВГВ с историей человечества и путями миграции.

### **ВГС/ВИЧ-коинфекция связана с повышенной смертностью у пациентов, госпитализированных с гепатитом С или ВИЧ-инфекцией**

Hepatitis C/HIV co-infection is associated with higher mortality in hospitalized patients with Hepatitis C or HIV

Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Fangman J, Saeian K.

J Viral Hepat. 2009 Nov 30. [Epub ahead of print]

До 10% больных с ВГС-инфекцией коинфицированы ВИЧ и у 25-30% лиц с ВИЧ обнаруживается ВГС. Авторы изучали влияние на исход заболевания коинфекции ВИЧ/ВГС в сравнении с моноинфекцией ВИЧ и ВГС. При анализе национальной базы данных за 2006 г. все пациенты были разделены на три группы: с наличием моноинфекции ВГС, моноинфекции ВИЧ и коинфекции ВГС/ВИЧ. Для выявления предикторов смертности больных в стационаре использовали многофакторный анализ, в который были включены 474843 случая моноинфекции ВГС, 206758 - моноинфекции ВИЧ и 56304 случая коинфекции ВГС/ВИЧ. Госпитализацию, связанную с заболеваниями печени,

чаще отмечали у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС (15,4%) по сравнению с моноинфекцией ВИЧ (3,3%,  $p < 0,001$ ). Первичная госпитализация в инфекционное отделение была более характерной для лиц с моноинфекцией ВИЧ (33,9%) по сравнению с коинфицированными пациентами (26%,  $p < 0,001$ ). Наличие ВГС/ВИЧ-коинфекции было связано с более высокими показателями смертности по сравнению с моноинфекцией ВГС (СР 1,41; 95% ДИ 1,20-1,65) но не с моноинфекцией ВИЧ. ВГС-ассоциированный цирроз печени или сопутствующие осложнения повышали в 4 раза риск смертности у лиц с наличием ВИЧ (СР 3,96; 95% ДИ 3,29-4,79). Частота госпитализации пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ (23,5%) была достоверно выше по сравнению с моноинфекцией ВГС (14,8%) или ВИЧ (19,9%) ( $p < 0,001$ ).

**Заключение:** коинфекция ВГС/ВИЧ связана со значительно более высокой частотой госпитализации больных и является фактором риска внутрибольничной смертности по сравнению с моноинфекцией ВГС.

### **Факторы риска развития внутрипеченочной холангиокарциномы: возможная роль вируса гепатита В**

Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus

Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H. et al.

J Viral Hepat. [Epub ahead of print]

Известны несколько факторов риска развития внутрипеченочной холангиокарциномы (ВХК) - первичный склерозирующий холангит, фиброполикистоз печени, паразитарная инфекция, желчнокаменная болезнь, воздействие химических карциногенов. Поскольку у многих пациентов с ВХК эти факторы риска не выявляются, представляется важным понимание других причин развития заболевания. В широкомасштабном ретроспективном когортном исследовании в Японии участвовали 154814 здоровых доноров крови в возрасте 40-64 лет на момент включения в исследование в 1991-1993 гг. Средний период наблюдения достигал 7,6 лет, что составило 1,25 млн человеко-лет. Случаи ВХК выявляли путем определения связей между базой данных доноров крови и регистром случаев рака в регионе. За период наблюдения были выявлены 11 случаев ВХК, заболеваемость составила 0,88 на 100000 человек в год. У лиц в возрасте 50-54 лет и 55-59 лет отмечали более высокий риск развития ВХК, чем у более молодых (соотношение рисков (OR) 11,07; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,98-61,79 и 5,90; 95% ДИ 1,08-32,31 соответственно). По сравне-



и немедленное начало лечения позволяют снизить смертность до 20% [39].

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 отмечается повышенная концентрация аммиака и активности аминокислот и щелочной фосфатазы, лактатацидоз, гипербилирубинемия без признаков гемолиза. Гематологические изменения связаны с тромбоцитопенией, снижением концентрации фибриногена и увеличением протромбинового и тромбопластинового времени. Заболевание часто осложняется тяжёлыми кровотечениями, хотя синдром ДВС встречается лишь в 10% случаев.

ВХБ развивается в 3 триместре беременности. Он проявляется лишь мучительным кожным зудом и умеренно выраженной желтухой. Интенсивная желтуха встречается редко. Общее состояние не страдает, жалоб на боли 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 [38].

Дифференциальный диагноз фульминантного ГЕ с синдромом Шихана и внутрипечёночным холестазом необходим в связи с разной акушерской тактикой. Если состояние беременной ухудшается при синдроме Шихана и ВХБ, показано прерывание беременности путём 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 [39].

### 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. М. Zhang и соавт., 2002 [40] и R.H. Purcell и соавт., 2003 [41] опубликовали результаты экспериментальных исследований на обезьянах, свидетельствующие о безопасности и эффективности разработанной ими вакцины.

До настоящего времени в мире 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.

### Литература

- [1] Viswanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): A critical study: *Epidemiology // Indian J. of Med. Res.* – 1957. – Vol. 45. – P. 1-30.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь - вирусные гепатиты. - М.: Ампипресс, 1999. – 137 с.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Aggarwal R. Hepatitis E and pregnancy // *Indian J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 26. – P. 3-5.
- [9] 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.
- [10] Favorov M., Iashina T., Gol'dberg E. et al. Hepatitis E // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 1996. – Vol. 4 – P. 90-95.
- [11] Mushahwar I. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention // *J. Med. Virol.* – 2008. – Vol. 80. - P. 646-658.



- [12] Turner J., Green J. Hepatitis E: a UK perspective // *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. – 2008. – Vol. 69. – P. 517-519.
- [13] Devarbhavi H., Kremers W., Dierkhising R. et al. Pregnancy-associated acute liver disease and acute viral hepatitis: differentiation, course and outcome // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49. – P. 930-935.
- [14] Hepatitis E // World Health Organization Department of Communicable Disease Surveillance and Response (WHO/CDS/CSR/EDC/2001.12)
- [15] Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л. Вирусные гепатиты у беременных. - М.: Медицина, 1990. - 208 с.
- [16] Jaiswal S.P., Jain A.K., Naik G. et al. Viral hepatitis during pregnancy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2001. - Vol. 72. – P. 103-108.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Purcell R., Ticehurst J.R. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: epidemiology and clinical characteristics. In *Viral Hepatitis and Liver Disease* (Zuckerman, A.J., ed.). Allan R. Liss. Press, New York, USA. – 1997. - P. 131-137.
- [20] Asher L., Longer C., Elliot J. et al. Acute tubular necrosis in kidneys of monkeys infected with hepatitis E virus. In: Rizzetto M., Purcell R., Gerin J., and Verme G. eds. *Viral hepatitis and liver disease*, Turin, Minerva Medica. – 1997. – P. 331-333.
- [21] Савельева Г.М., Кулаков В.И., Стрижаков А.Н. и др.: *Акушерство / Под ред. Г.М. Савельевой.* - М.: Медицина, 2000. - С. 98-114.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Rasheed 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.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Arankalle V., Paranjape S., Phylogenetic analysis of hepatitis E virus isolates from India (1976-1993) // *J. Gen. Virol.* – 1999. – Vol. 80. – P. 1691-1700.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Arankalle V.A., Chadha M.S., Banerjee K. et al. Hepatitis E virus infection in pregnant rhesus monkeys // *Indian J. Med. Res.* – 1993. - Vol. 97. – P. 4-8.
- [36] Kasorndorkbua 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.
- [37] Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевание печени и желчных путей: Практич. рук.: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина.* - М.: Гэотар Медицина, 1999. – 542 с.
- [38] Подымова С.Д. *Болезни печени: Руководство для врачей.* – М., 1998. - С. 627-629.
- [39] Шехтман М.М. Клинико-иммунологические варианты острых вирусных гепатитов и беременность // *Гинекол.* – 2004. – № 1. - С. 39-42.
- [40] 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.
- [41] Purcell R., Emerson S. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 494-503.



## Качественные и количественные параметры эпидемического процесса ВГЕ-инфекции на территории Среднеевропейского региона России

Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина

*ФГУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии  
им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора»*

Гепатит Е (ГЕ), ранее обозначавшийся как фекально-оральный гепатит «ни А ни В», в настоящее время является этиологически самостоятельной формой вирусного гепатита. Вирус гепатита Е (ВГЕ) впервые выделен М.С. Балаяном в 1983 г. при проведении эксперимента по самозаражению [1,2].

До недавнего времени считалось, что ГЕ распространен только на территориях тропического и субтропического климата. Эти территории в научной литературе принято относить к эндемичным по ГЕ. К ним относятся: Индия, Непал, Бирма, Индонезия, Алжир, Судан, Сомали, Мексика, Чад, Узбекистан, Туркмения, Кыргызстан, Уганда. В этих регионах в разные годы XX-XXI вв. регистрировались крупные вспышки водного характера и многочисленные спорадические случаи заболевания. Выявлен ряд особенностей эпидемического процесса ГЕ в эндемичных по этой инфекции регионах:

- фекально-оральный механизм с преимущественно водным путем передачи и чрезвычайно редкой реализацией контактно-бытового и пищевого путей заражения ВГЕ;
- ранее начало выраженных сезонных подъемов заболеваемости (уже в первые летние месяцы);
- редкое вовлечение в эпидемический процесс детей;
- низкая очаговость в семьях больных ГЕ;
- большая частота тяжелых форм у заболевших беременных женщин и необычно высокие показатели летальности среди них (до 13,3-25%) [3,4].

Территории, где не регистрируются случаи ГЕ, относятся к неэндемичным, это регионы с умеренным климатом [5-7].

Сведения о распространенности ГЕ на территориях умеренного климата крайне ограничены. В последние годы появились немногочисленные публикации отечественных и зарубежных авторов о распространенности ГЕ как на эндемичных, так и на неэндемичных территориях, о повышенной частоте обнаружения

маркеров инфицирования ВГЕ лиц, в профессиональную обязанность которых входит работа с животными; о возникновении групповой заболеваемости ГЕ людей после употребления в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса и печени инфицированных животных [8-11].

Предположение, что ГЕ может быть зоонозом, впервые было высказано М.С. Балаяном, а позже подкреплено данными по обнаружению ВГЕ и антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) у различных птиц и животных (куры, свиньи, кошки, кабаны и др.). Маркеры инфицирования ВГЕ были выявлены у животных в различных странах (США, Китай, Индия, Голландия, Германия и др.). На территории России сведения о наличии маркеров инфицирования ВГЕ у животных и лиц, осуществляющих уход за ними, крайне ограничены [12].

Цель работы: оценка распространенности ГЕ на территории умеренного климата.

### Материалы и методы

На территории Нижегородской области наблюдались взрослые лица, поступившие в инфекционный стационар с явлениями гепатита, доноры крови, работники животноводческих ферм и мясоперерабатывающей промышленности.

Лабораторное обследование включало определение в сыворотках крови методом ИФА анти-ВГЕ IgM и IgG, HBsAg, антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) с определением белкового спектра и индекса avidности в положительных пробах, антител к вирусу гепатита А (анти-ВГА) IgM; методом ПЦР РНК ВГА, ВГС, ВГГ; ДНК ВГВ и вируса гепатита ТТ.

Обследовано 1998 человек, проведено 6677 исследований. Полученные в работе результаты подверглись статистической обработке по общепринятой методике.

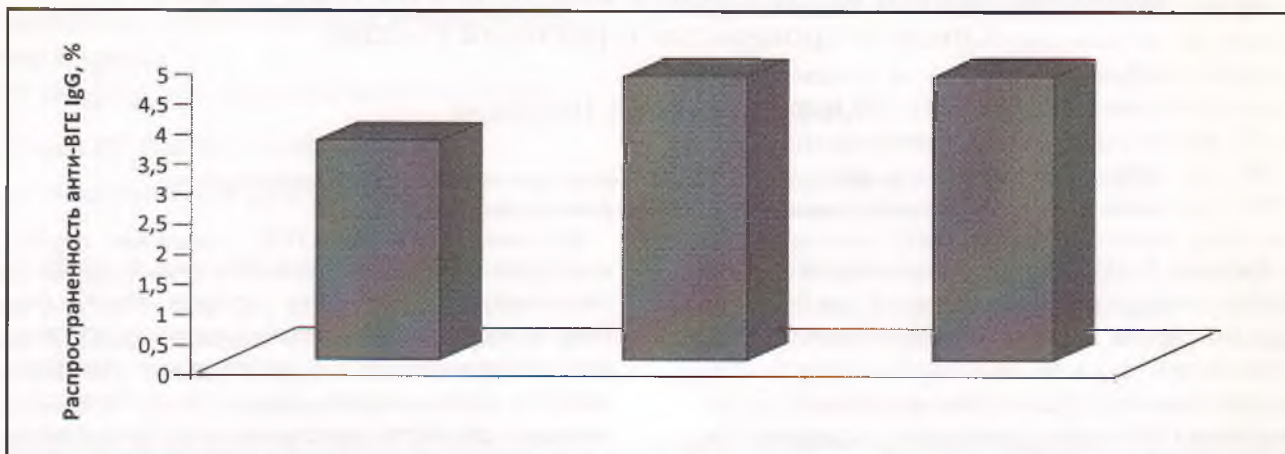
### Результаты и обсуждение

При изучении распространенности ГЕ среди условно «здорового» населения г.



Н.Новгорода установлено, что частота обнаружения анти-ВГЕ IgG колебалась от 1,03% в 2003 г. до 3,03% - в 2008 г. (рис. 1). Среди доноров двух промышленных городов Нижегород-

ской области, расположенных в непосредственной близости от областного центра, распространенность анти-ВГЕ оказалась выше и составила 4,8%.



**Рисунок 1.** Частота выявления анти-ВГЕ Ig G среди «здорового» населения Нижегородской обл.

В целом, среди «здорового» населения неэндемичной территории анти-ВГЕ IgG были обнаружены в 4,2%, причем они выявлялись только у лиц старше 15 лет с колебаниями в разных возрастных группах от 2,9% до 7,6%, что соответствует данным литературы о преимущественном поражении взрослого населения ГЕ.

Этиологическая структура вирусных гепатитов характеризовалась преобладанием ГА, его доля составила 40,8%, а с учетом микст-вариантов - 44,2%. Диагноз ГА был подтвержден обнаружением у всех больных анти-ВГА IgM и РНК ВГА в сыворотке крови и фекалиях. Парентеральные гепатиты В и С выявлены с

учетом сочетанных форм в 23,4% случаев, более 90% из них составили больные хроническим гепатитом В и С. Неожиданно высокой для неэндемичной территории оказалась частота обнаружения у больных желтушной формой маркеров ГЕ. С учетом микст-вариантов с ГА, ГВ и ГС она оказалась равной 11,3% и лишь в 1,6 раза ниже, чем на гиперэндемичной по ГЕ территории (Республика Таджикистан). Необходимо отметить, что исследование проводилось в год периодического подъема заболеваемости ГА, когда его уровень достигал 40,40/0000. Показатель заболеваемости парентеральными гепатитами В и С составил 1,10/0000 и 0,80/0000 соответственно.



**Рисунок 2.** Этиологическая структура вирусных гепатитов среди населения «эндемичной» и «неэндемичной» по ГЕ территорий

Свидетельством широкой распространенности ВГЕ на неэндемичной территории является достаточно высокий показатель заболе-

ваемости ГЕ, который составил 6,9 на 100 тысяч населения (рис. 2).

Существенную часть (27,7%) в структуре



госпитализированных с желтухой лиц составили больные гепатитом ни А ни Е. Применение ПЦР для этиологической расшифровки этих случаев позволило верифицировать диагноз дополнительно в 58,1% случаев и сократить число лиц с неуточненным гепатитом в 2,4 раза. У двух больных выявлена РНК ВГГ, у 17 - ДНК вируса ТТ, у 2 - ДНК ВГВ без наличия HBsAg.

Установлена высокая инфицированность ВГЕ работников животноводческих хозяйств. Так, частота обнаружения анти-ВГЕ среди ра-

ботников птицефабрик составила  $6,9 \pm 1,4\%$ , работников ферм, осуществляющих уход за крупным рогатым скотом -  $7,1 \pm 2,1\%$ . Наибольшая инфицированность ГЕ обнаружена у сотрудников свиноводческих хозяйств области, где она колебалась от  $18,9 \pm 6,9\%$  до  $31,1 \pm 4,1\%$ , и значительно превышала (в 6,5 раза) аналогичный показатель в контрольной группе ( $p < 0,005$ ). На предприятиях мясоперерабатывающей промышленности количество серопозитивных лиц по анти-ВГЕ IgG колебалось от  $9,1 \pm 3,8\%$  до  $19,1 \pm 2,9\%$  (рис. 3).

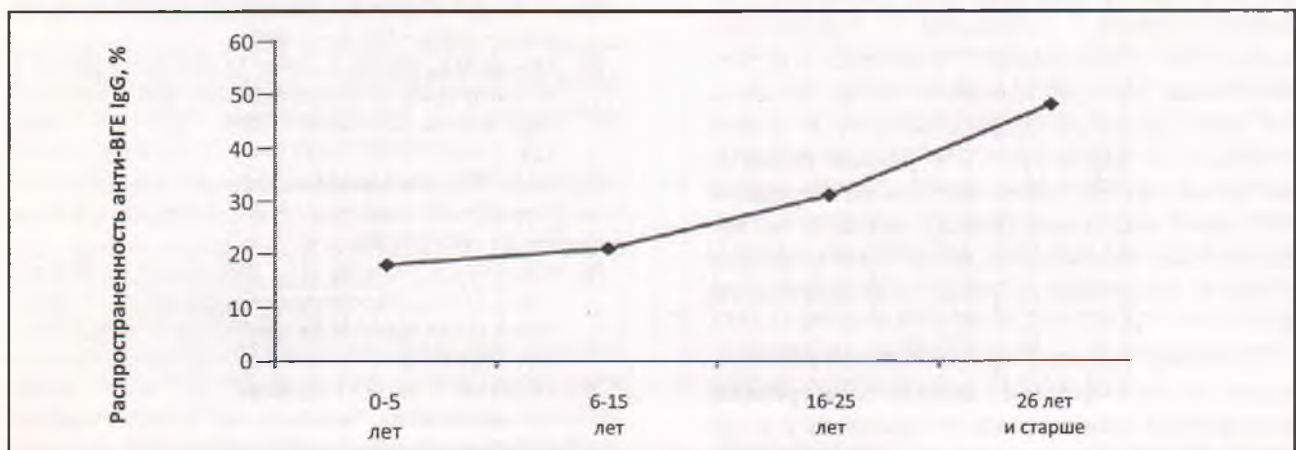


**Рисунок 3.** Частота обнаружения анти-ВГЕ IgG среди работников животноводческих хозяйств

Выявлена зависимость инфицированности ВГЕ от рода деятельности и стажа работы на данных предприятиях, которая была наибольшей у сотрудников убойных цехов и первичной обработки (рис. 4).

Установлены статистически достоверные различия ( $p < 0,005$ ) в частоте серопозитивных лиц по анти-ВГЕ IgG в зависимости от возраста животных, за которыми осуществлял уход. Так, наибольшее количество положительных проб

обнаружено среди лиц, занятых уходом за свиньями в возрасте 3-5 месяцев ( $54,5 \pm 3,3\%$ ) по сравнению с работниками, ухаживающими за животными 30-110 дней и 150-180 дней жизни ( $42,9 \pm 3,7\%$  и  $40,0 \pm 3,2\%$  соответственно). Полученные результаты соответствуют данным С.А. Солонина и К.К. Кюрегяна, 2009 [12], демонстрирующим наиболее частое выявление ВГЕ у свиней в возрастных группах 61-90 дней ( $69,5\%$ ) и 91-120 дней ( $50,0\%$ ).

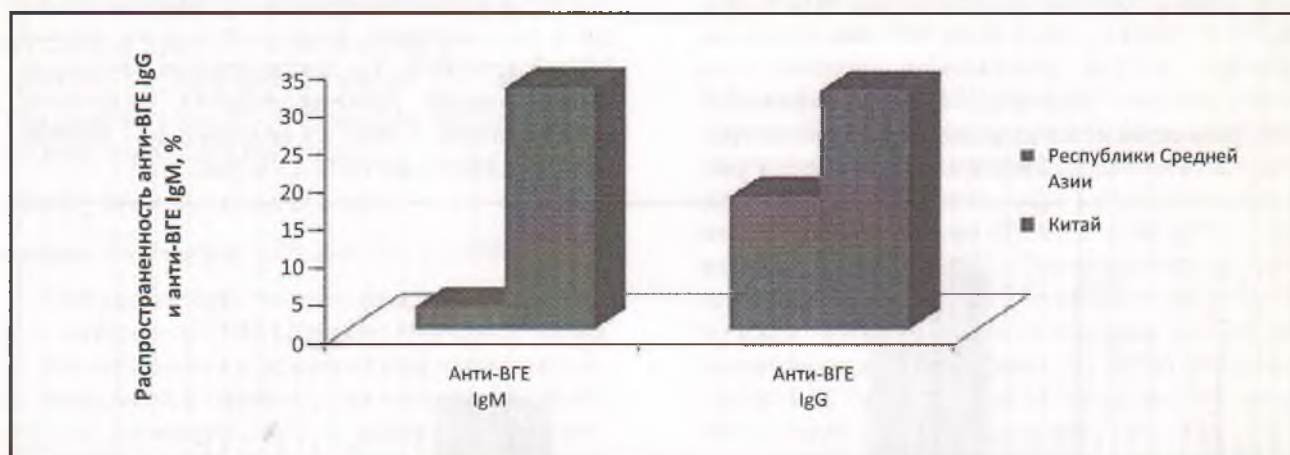


**Рисунок 4.** Частота обнаружения анти-ВГЕ IgG среди работников свиноводческих хозяйств в зависимости от стажа работы



Выявлена высокая частота обнаружения анти-ВГЕ у лиц, прибывших в Н.Новгород из республик Средней Азии и Китая, территории которых характеризуются высокой активностью эпидемического процесса ГЕ. Процент серопозитивных образцов среди данного кон-

тингента оказался высоким: анти-ВГЕ IgM обнаружены в 3,0% и 17,8% соответственно. Частота обнаружения анти-ВГЕ IgG оказалась примерно одинаковой и составила 31,6% - среди лиц, прибывших из Китая, и 32% - среди лиц, прибывших из республик Средней Азии.



**Рисунок 5.** Частота обнаружения антител к вирусу гепатита Е среди прибывших из республик Средней Азии и Китая

### Заключение

Современные методы диагностики вирусных гепатитов, включая ПЦР, расширили спектр этиологически расшифрованных случаев инфекции и показали, что наряду с традиционными возбудителями вирусов гепатитов А, В, С на территории Нижегородской области циркулируют вирусы гепатитов Е, G, TT, латентные формы ВГВ-инфекции.

Установлена интенсивная циркуляция ВГЕ среди населения Нижегородской области, что ставит под сомнение правомерность отнесения территорий умеренного климата к неэндемичным по ГЕ.

Значительная распространенность ГЕ в популяции людей неэндемичных регионов обусловлена завозом инфекции с эндемичных территорий и контактами с животными и/или возможным употреблением в пищу их мяса. Это обстоятельство свидетельствует о зооантропономном характере ГЕ в рамках реализации фекально-орального механизма передачи. Работники животноводческих хозяйств на неэндемичных территориях могут быть отнесены к группе повышенного риска инфицирования ВГЕ.

В систему эпиднадзора за вирусными гепатитами на территориях с низкой и умеренной активностью эпидемического процесса в качестве обязательного элемента необходимо включить определение анти-ВГЕ IgM у всех больных с первоначальным диагнозом ВГ и мероприятия по предупреждению распространения ГЕ, прежде всего, среди животно-

дов и работников мясоперерабатывающей промышленности.

### Литература

- [1] Purcell R.N., Alter H.J., Dienstag J.L. Non-A, non-B hepatitis Yale // J. Biol. Med. – 1976. – Vol. 49. – P. 243-250.
- [2] Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route // Intervirology. – 1983. – Vol. 20. – P. 23-31.
- [3] Ибрагим Ель-Морси Распространение гепатита Е среди населения эндемичных и неэндемичных регионов мира / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004. – 23 с.
- [4] Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты, Второе изд., С.Пб: Теза, 1998. – С. 263-271.
- [5] Levine D.F., Bendal R.P. Hepatitis E acquired in the UK // Gut – 2000. – Vol. 5. – P. 740.
- [6] Mateos M.L., Molina A., Patier J.L. Sporadic hepatitis E in Spain; study of 9 autochthonous and 3 imported cases // Med. Clin. (Barc). – 2005. – Vol. 18. – P. 118-119.
- [7] Cowie B.C., Adamopoulos J., Carter K. Hepatitis E infections, Victoria, Australia // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 11. – P. 482-484.
- [8] Хоронжевская-Муляр И.С., Шевченко Г.Н., Мартынюк Г.А. и др. Распространенность вирусного гепатита Е среди работников свиноферм на неэндемичной территории Ровенской области Северо-Западной части Украины / Мат. конф. «Эпидемиология, диагностика и профилактика вирусных гепатитов». – СПб, 2006. – С. 116.
- [9] Vulcano A., Angellucci M., Candellori E. et al. HEV prevalence in the general population and among workers at zoonotic risk in Lithium Region // Ann. Ig. – 2007. – Vol. 19. – P. 181-186.

- [10] Galina C., Fernandez-Barredo S., Garcia A. et al. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Vol. 78. – P. 1012-1015.
- [11] Borgen K., Herremans T., Duizer E. et al. Non – travel related hepatitis E virus genotype 3 in the Netherlands; a case series 2004 – 2006 // *BMC Infection Dis.* – 2008. – Vol. 8. – P. 61.
- [12] Солонин С.А., Кюрегян К.К. Циркуляция вируса гепатита Е в свиноводческом хозяйстве // *Мир вирусных гепатитов* – 2009. - № 1. – С. 26-30.



## Результаты изучения циркуляции вируса гепатита E на территории Хабаровского края

Н.С. Мальцева, И.С. Старостина, О.Е. Троценко

*ФГУН "Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии" Роспотребнадзора*

### Актуальность проблемы

Проблема гепатита E (ГЕ) в настоящее время приобретает особую остроту в связи с циркуляцией вируса на территориях, эндемичных по данному заболеванию.

Эпидемиологическими особенностями ГЕ являются неравномерность территориального распространения заболевания (в основном в странах тропического, субтропического пояса и азиатского региона с низким уровнем социально-экономического развития), «взрывообразный» характер вспышек (доминирующая роль водного пути передачи), частое поражение лиц в возрасте 15-40 лет (наиболее часто среди лиц третьего десятилетия жизни), фульминантное течение заболевания у беременных с высоким числом летальных исходов и осенне-зимняя сезонность [1,2,3].

Однако спорадические случаи ГЕ регистрировались и в экономически развитых, эндемичных странах (Англия, Нидерланды, США, Япония и др.). При этом отмечалось, что практически все заболевшие недавно посещали эндемичные районы, а клиническая симптоматика у них ничем не отличалась от типичных проявлений ГЕ. В большинстве случаев заболевание протекало в легкой форме (недомогание) или бессимптомной, у части больных - в фульминантной форме с тяжелым поражением печени и почек [4,5].

В настоящее время территория Российской Федерации (РФ) относится к региону, эндемичному по ГЕ. Гепатит E не входит в перечень болезней, подлежащих обязательной регистрации, учету и статистическому наблюдению в нашей стране.

Исследования, проводившиеся среди различных групп населения эндемичных по данной инфекции регионов, в том числе России, продемонстрировали наличие антител к вирусу ГЕ (анти-ВГЕ) у лиц, не выезжающих в эндемичные регионы [6,7,8]. Было показано, что 0,6-4% первичных доноров крови и беременных женщин, то есть условно здорового населения, проживающих на эндемичных по ГЕ территориях РФ, имеют анти-ВГЕ [9]. Выяв-

ление анти-ВГЕ (при отсутствии регистрируемой заболеваемости ГЕ в регионе) является свидетельством контакта части населения с вирусом, а также демонстрирует отсутствие взаимосвязи показателей заболеваемости с уровнем эндемичности ГЕ на конкретной территории.

В результате стремительного увеличения потока рабочей миграции в Россию из стран ближнего и дальнего зарубежья как легально, так и нелегально, возникает потенциальная возможность заноса самых различных инфекционных заболеваний, в том числе и ГЕ, на территорию нашей страны. Так, дополнительным источником инфицирования предположительно могут являться приезжающие на заработки иностранные рабочие, выходцы из бывших среднеазиатских республик и стран Юго-Восточной Азии, которые могут завозить ВГЕ-инфекцию из эндемичных регионов.

Хабаровский край, как и Дальневосточный федеральный округ в целом, относится к территориям, эндемичным по ГЕ. Однако, с учетом довольно протяженной границы с Китаем - регионом, эндемичным по данному заболеванию, а также с усилившимися миграционными процессами и, в частности, с большим числом прибывающих на территорию края иностранных рабочих, становится все более реальной опасность заноса ВГЕ-инфекции на территорию края из эндемичных регионов.

Так, по данным УФМС РФ по Хабаровскому краю за пять месяцев 2009 г. разрешение на работу получили 7246 иностранных граждан, что на 28% больше, чем в 2008 г. На сегодняшний день по действительным разрешениям на работу в крае трудятся 17648 работников из ближнего и дальнего зарубежья. По прогнозу, к 2020 г. численность иностранных работников в крае вырастет до 50 тыс. человек (6,5% от общей численности трудоустроенных) [10].

География привлекаемой в Хабаровский край иностранной рабочей силы обширна и включает почти 30 стран. Основными поставщиками иностранной рабочей силы являются страны Юго-Восточной Азии и страны СНГ.



Удельный вес граждан КНР в общем потоке зарегистрированной миграции в край – 45,5%, граждан Северной Кореи – 13%, Вьетнама – 5%, граждан стран СНГ – 44% [11,12].

Для большей части мигрантов основной причиной приезда является возможность заработка, что во многом определяет их поведение в отношении собственного здоровья, ожидаемых условий жизни и труда. В результате того, что пребывание в новой стране дает ощущение освобождения от прежних социальных норм и ограничений, забота о своем здоровье обычно не является главным приоритетом трудовых мигрантов. Нередко у рабочих мигрантов может формироваться поведение более рискованное в отношении заражения ВИЧ-инфекцией, инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), вирусными гепатитами. Поэтому система здравоохранения должна быть готова к адекватному реагированию на эти угрозы для минимизации распространения этих инфекций через национальные границы.

Кроме того, антитела к ВГЕ обнаруживают также у приматов, сельскохозяйственных животных, птиц, грызунов, что свидетельствует о распространении ВГЕ среди животных [13-15]. В настоящее время установлено, что ГЕ является зоонозным заболеванием, которое достаточно часто выявляется у свиней [14,15]. Изучение ГЕ в странах Европы, США, Японии (регионах, не эндемичных по ГЕ) позволило выделить от свиней изоляты ВГЕ, относящиеся к 3 генотипу, сходные с таковыми, выделенными от человека на этих же территориях [4,5]. Данные результаты могут рассматриваться как доказательства значимости ВГЕ свиней в распространении ГЕ среди людей на неэндемичных территориях. Наличие ВГЕ у животных, а также установление возможности передачи вируса от животных к человеку определяют актуальность изучения особенностей эпидемиологии, включающей разработку мер профилактики этой инфекции. Более того, в настоящее время остаются без ответа вопросы, которые требуют осмысления создавшейся ситуации и выработки эффективных способов их решения. Так, предстоит выяснить, можно ли заразиться ГЕ при непосредственном контакте с животным, или это происходит при употреблении в пищу зараженного мяса.

Целью данного исследования являлось определение интенсивности циркуляции вируса гепатита Е на территории Хабаровского края и

выявление потенциальных источников данной инфекции.

### Задачи исследования

- Определить частоту циркуляции вируса гепатита Е на территории Хабаровского края.
- Выявить возможные потенциальные источники данной инфекции.
- На основе проведенных исследований предложить меры профилактики гепатита Е на территории края.

### Материалы и методы

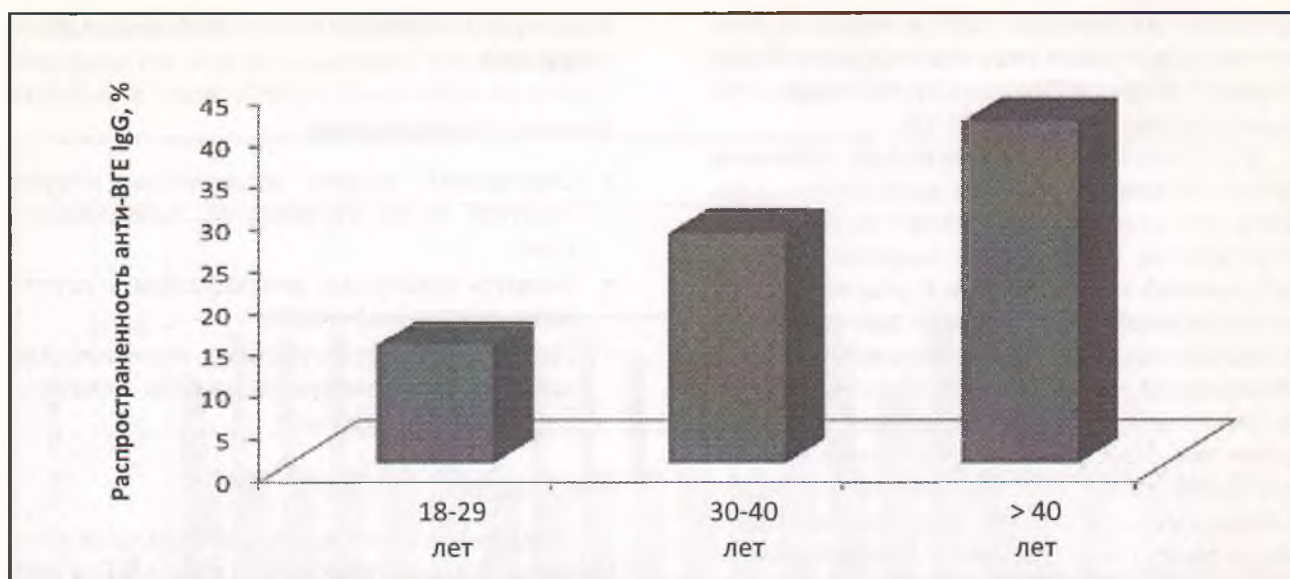
Лабораторные исследования включали в себя определение антител к ВГЕ класса IgG и IgM методом ИФА у 300 граждан КНР в возрасте от 18 до 60 лет, прибывших на территорию края по рабочей визе. В зависимости от географической принадлежности, эти пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили рабочие, постоянно проживающие на севере республики, во вторую вошли жители южных провинций. Дополнительно были исследованы образцы сывороток крови, полученные от 148 сотрудников свинофермы, у которых также определялись маркеры ВГЕ. Серологический скрининг проводился с использованием коммерческих тест-систем для иммуноферментного анализа (ИФА), производства ООО НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород. Результаты исследований были подвергнуты статистической обработке и тщательно проанализированы.

### Результаты исследования и их обсуждение

Общая частота выявления анти-ВГЕ IgG среди рабочих мигрантов составила  $28,67 \pm 2,6\%$  (86/300), анти-ВГЕ IgM –  $8,3 \pm 1,6\%$  (25/300). В  $7,33 \pm 1,5\%$  (22/300) случаев были одновременно обнаружены антитела классов IgM и IgG.

Анализ частоты выявления анти-ВГЕ среди трудовых мигрантов проводили с учетом возраста обследованных лиц. Было отмечено значительное возрастание частоты выявления анти-ВГЕ IgG с возрастом. Так, в возрастной группе 18-29 лет частота выявления анти-ВГЕ составила  $14,12 \pm 3,7\%$  (12/85), в группе 30-40 лет –  $27,45 \pm 4,4\%$  (28/102), а среди лиц старше 40 лет –  $40,71 \pm 4,6\%$  (46/113) (рис. 1).



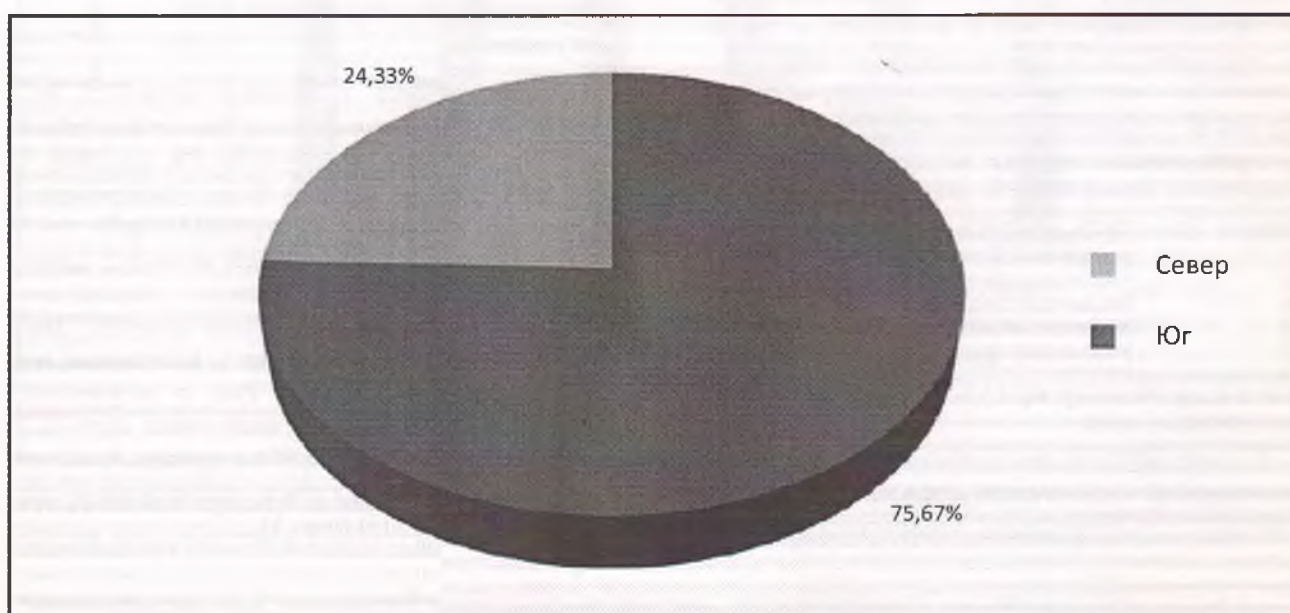


**Рисунок 1.** Распределение случаев выявления анти-ВГЕ IgG в возрастных группах

Поскольку анти-ВГЕ класса IgG являются маркером перенесенной ВГЕ-инфекции, полученные результаты свидетельствуют о повышении риска встречи с ВГЕ в старших возрастных группах. Ранее X. Meng с соавт., 2002 [16] отмечали нарастание частоты выявления анти-ВГЕ с возрастом на неэндемичных по ГЕ территориях как у лиц, контактирующих в своей профессиональной деятельности с сельскохозяйственными животными, так и среди лиц, прибывших с эндемичных территорий. В наших исследованиях также наблюдался резкий подъем частоты выявления анти-ВГЕ среди лиц старшего возраста, что требует дополнительных исследований циркуляции вируса в данной когорте.

Поскольку геоположение провинций может оказывать влияние на этиологическую структуру вирусных гепатитов, мы провели дополнительный анализ полученных данных обследования иностранных рабочих, прибывших с территорий северных и южных областей Китая с целью определения широты распространения маркеров с энтеральной передачей возбудителя.

Большой процент обследованных на территории Хабаровского края составляли рабочие, прибывшие из северных районов КНР (Харбин, Пекин, провинции Ляонин, Хэбэй) – 227 (75,67±2,5%), и лишь 73 (24,33±2,5%) человека проживали в южной части республики (Тайвань, провинции Гуандун, Гуанси) (рис. 2).



**Рисунок 2.** Удельный вес мигрантов, прибывших из различных областей Китая

В результате проведенных исследований были установлены некоторые различия в частоте выявления маркеров инфицирования ВГЕ

у лиц, прибывших из северных и южных районов Китая (рис. 3).

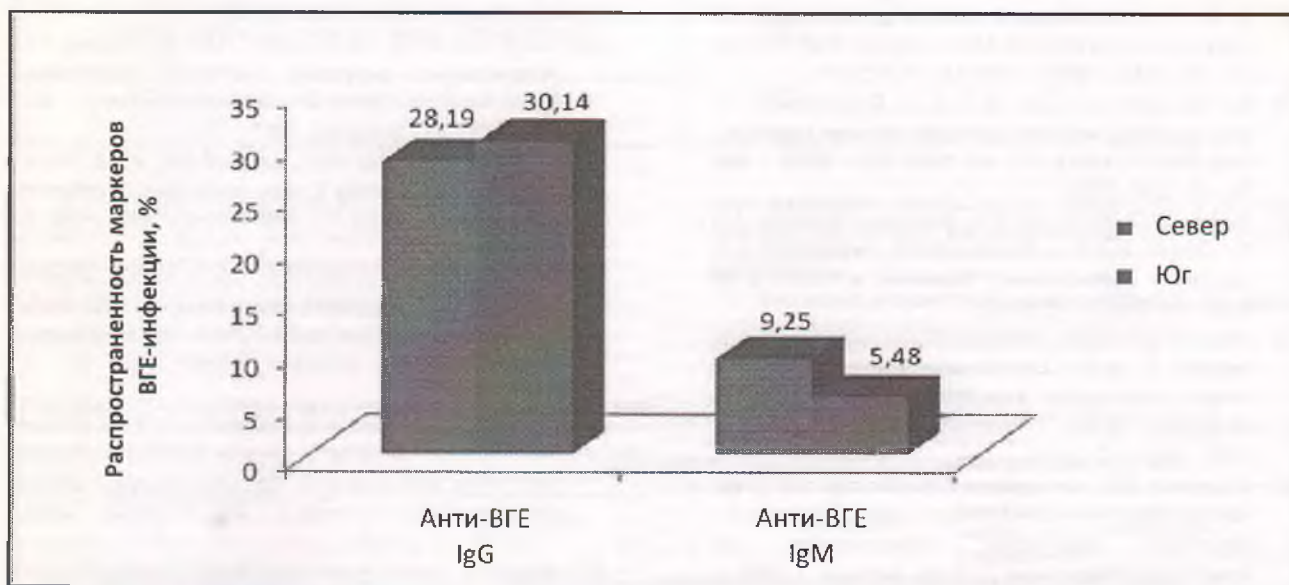


Рисунок 3. Частота выявления маркеров ВГЕ у трудовых мигрантов из КНР

Частота выявления анти-ВГЕ IgG среди лиц, прибывших с северных территорий республики, практически не отличалась от результатов, полученных при анализе сывороток иностранных рабочих, проживающих в южной части Китая, и составила  $28,19 \pm 2,9\%$  и  $30,14 \pm 5,3\%$  соответственно. Выработка антител класса IgM к ВГЕ – маркера активной репликации в 1,7 раза чаще определялась в группе «северян» ( $9,25 \pm 1,92\%$  против  $5,48 \pm 2,7\%$  - у «южан»). Однако разница между показателями в этих группах не являлась статистически достоверной.

Полученные результаты свидетельствуют о довольно высоком уровне инфицированности иностранных граждан ВГЕ, а выявление антител класса IgM к ВГЕ - о реальной опасности завоза вируса с территории Китая.

Дополнительно на наличие анти-ВГЕ были исследованы 148 образцов сывороток крови, полученные от сотрудников одной из свиноферм. Частота выявления анти-ВГЕ-IgG среди рабочих данной фермы составила  $16,89 \pm 3,1\%$  (25/148). О возможности существования «свежих» случаев инфекции свидетельствовало обнаружение анти-ВГЕ-IgM у пяти обследуемых ( $3,38 \pm 1,5\%$ ). В трех случаях ( $2,03 \pm 1,2\%$ ) были одновременно обнаружены антитела классов IgM и IgG.

Одним из возможных объяснений наличия анти-ВГЕ у лиц, проживающих в неэндемичных по ГЕ региону, может быть их инфицирование от животных. Результаты обнаружения ВГЕ у свиней, а также подтвержденные случаи

заражения человека ВГЕ от них позволяют рассматривать домашних свиней как резервуар ВГЕ-инфекции [17].

#### Выводы

1. Полученные данные дают основание считать, что наличие антител к ВГЕ у населения Хабаровского края свидетельствует о циркуляции этого вируса в данном регионе.

2. Обнаружение анти-ВГЕ среди постоянно проживающего населения и мигрантов на неэндемичных территориях могут рассматриваться как результаты завоза ГЕ с эндемичных территорий.

3. Частота выявления анти-ВГЕ IgG среди рабочих, прибывших из КНР, выше аналогичного показателя, регистрируемого среди сотрудников свинофермы Хабаровского края ( $28,67 \pm 2,6\%$  против  $16,89 \pm 3,1\%$ ,  $p < 0,05$ ).

4. Для более полного представления о широте распространения ВГЕ на территории края необходимо расширение контингентов лиц, подлежащих обследованию на наличие анти-ВГЕ, а также использование ПЦР для детекции фрагментов генома ВГЕ в случае выявления анти-ВГЕ у отдельных лиц.

#### Литература

- [1] Балаян М.С. Вирусный гепатит E // Российский журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1995. – № 2. – С. 32-37.
- [2] Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь – вирусные гепатиты. – М.: «Новая свобода», 1994. – 208 с.



- [3] Зубик Т.М., Иванов К.С., Казанцев А.П., Лесников А.А. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / Под ред. В.И. Покровского, 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 816 с.
- [4] Ijaz S., Vyse A.J., Morgan D. et al. Indigenous hepatitis E virus infection in England: More common than it seems // *J. Clin. Virol.* — 2009. — Vol. 44. — P. 272-276.
- [5] Kim S.E., Kim M.Y., Kim D.G. et al. Determination of fecal shedding rates and genotypes of swine hepatitis E virus (HEV) in Korea // *J. Vet. Med. Sci.* — 2008. — Vol. 70. — P. 1367-1371.
- [6] Балаян М.С., Замятина Н.А. Вирусные гепатиты А и Е // Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. — М., 2003. — С. 51-62.
- [7] Ибрагим Ел-Морси, Попова О.Е., Потапова А.А. и др. Гепатит Е среди беременных Египта и России: частота выявления анти-ВГЕ // Информ. бюлл. «Вирусные гепатиты — достижения и перспективы» — 2003. — № 3. — С. 15-16.
- [8] Федорова О.Е., Алаторцева Г.И., Павлов Н.Н. и др. Частота встречаемости антител к вирусу гепатита Е у населения различных климатических зон Российской Федерации // *Вопр. вирусол.* — 2004. — № 2. — С. 4-7.
- [9] Михайлов М.И., Замятина М.А., Полещук В.Ф. Вирусный гепатит Е. Проблемы изучения // *Вопр. вирусол.* — 2005. — № 3. — С. 20-22.
- [10] <http://www.regnum.ru> 20.07.2009
- [11] Ерохина Л.Д., Буряк М.Ю. Нелегальная миграция и организованная преступность: региональные аспекты: <http://www.crime.vl.ru> 20.07.2009
- [12] <http://www.chaskor.ru> 20.07.2009
- [13] Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). — М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2007. — 352 с.
- [14] Arankalle V.A., Joshi M.V., Kulkarni A.M. et al. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in different Indian animal species // *J. Viral. Hepat.* — 2001. — Vol. 8. — P. 223-227.
- [15] Choi I.S., Kwon H. J., Shin N.R., Yoo H. S. et al. Identification of swine hepatitis E virus (HEV) and prevalence of anti-HEV antibodies in swine and human populations in Korea // *J. Clin. Microbiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 3602-3608.
- [16] Meng X. J., Wiseman B. J., Elvinger F. et al. Prevalence antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries // *J. Clin. Microbiol.* — 2002. — Vol. 40. — P. 117-122.
- [17] Masuda J., Yano K. Acute hepatitis E of a man who consumed wild boar meat prior to the onset of illness in Nagasaki, Japan // *Hepatol. Res.* — 2005. — Vol. 31. — P. 178-183.

## Случай фульминантного автохтонного гепатита E в неэндемичном регионе

Е.Ю. Малинникова<sup>1</sup>, Е.В. Лисицина<sup>2</sup>, К.К. Кюрегян<sup>1</sup>, О.Е. Исаева<sup>1</sup>, Д.В. Каштанов<sup>2</sup>,  
И.А. Морозов<sup>1</sup>, Л.Ю. Ильченко<sup>1</sup>, М.И. Михайлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская обл.;

<sup>2</sup>МУЗ Городская больница № 6, Владимир

### Введение

В 1980 г. группа исследователей, возглавляемая R.H. Purcell [1] установила нозологическую самостоятельность энтерального «гепатита ни А, ни В», в последствие обозначенного «гепатитом E» (ГЕ). В 1981 г. М.С. Балаян, в опыте самозаражения, обнаружил и описал вирус, ответственный за развитие гепатита E (ВГЕ) [2]. Этот вирус классифицирован как член семейства *Herpesviridae* (род *Herpesvirus*). Геном ВГЕ представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности. Сравнительный анализ результатов секвенирования РНК ВГЕ установил гетерогенность популяции ВГЕ. В настоящее время выделяют четыре генотипа и 24 субтипа вируса [3], ВГЕ обнаруженный у птиц рассматривают как 5-й генотип [4]

Наиболее часто ГЕ регистрируется в Центральной Азии, странах Африки и Латинской Америки, т.е. в регионах с жарким климатом [5]. Для этих территорий характерно возникновение вспышек инфекции с вовлечением большого количества (до нескольких тысяч) заболевших. Подтверждением активного эпидемического процесса ГЕ является высокая частота обнаружения антител к ВГЕ (до 44 %) [6]. Кроме того, в этих регионах регистрируется спорадическая заболеваемость.

В отличие от регионов с жарким климатом (обозначенных как эндемичные по ГЕ) в странах с умеренным и холодным климатом вспышечная заболеваемость ГЕ не регистрируется, а частота обнаружения антител значительно ниже – 0,4% - 5,2% [6]. Однако, в последние годы среди населения, проживающего в Европе, увеличилось количество зарегистрированных случаев ГЕ, не связанных с выездом в эндемичные регионы. Такие случаи заболевания получили специальное обозначение – автохтонный (гр. *autochthon* – местный, коренной) ГЕ. Представлены клинические описания автохтонного ГЕ в Германии [7], Дании [8], Франции [9], Нидерландах [10], Японии [11]. В подавляющем большинстве работ дано описание ГЕ легкой и среднетяжелой формы, заканчивающейся выздоровлением пациентов. Однако в некоторых случаях ГЕ может иметь фульминантное течение

с летальным исходом [12,13]. Исходя из этого, клинико-эпидемиологическое описание таких случаев с анализом причин и факторов, влияющих на характер течения инфекции, вызывает значительный интерес.

В работе представлено первое клинико-эпидемиологическое описание случая фульминантного течения автохтонного ГЕ у мужчины пожилого возраста, проживавшего в Европейской части России, т.е. в неэндемичном регионе по этой инфекции.

### Клиническое наблюдение

Больной Л., 72 лет (история болезни № 697/2009 г.), госпитализирован 16.07.09. в инфекционное отделение больницы № 6 г. Владимира. При поступлении жалобы на выраженную слабость, желтуху, тошноту, боли в правом подреберье.

Заболел остро: 14.07.09. отметил появление слабости, тошноты и болей в верхней половине живота. Температуру тела не измерял. С 16.07.09. появилась темная моча, окружающими замечена желтушность кожи и склер, что послужило поводом для госпитализации в стационар с диагнозом «острый гепатит?».

До 32 лет пациент жил в Таджикистане. Работал сборщиком хлопка. В течение последующих 40 лет проживал во Владимирской области в частном доме без централизованного водопровода и канализации. При сборе анамнеза установлено, что в течение 6 месяцев, предшествующих заболеванию, пил некипяченую воду (из колонки). Самостоятельно выгребную яму не очищал. Ранее содержал домашний скот (свиней, овец). За последние 5 лет контакты с животными отсутствовали. В пищу употреблял мясные продукты (в том числе свинину). В рационе отсутствовало молоко вследствие плохой переносимости. За пределы города не выезжал; контакт с лихорадящими и/или желтушными больными отрицал.

Перенесенные заболевания: язвенная болезнь желудка, осложнившаяся перфорацией с последующей резекцией желудка (1999 г.); хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); хронический бронхит курильщика;



перелом шейки бедра слева (2006 г.); перелом шейки бедра справа (февраль 2009 г.). Хирургическое лечение костной патологии не проводилось. В течение 6 месяцев до госпитализации самостоятельно не передвигался (вынужденный постельный режим). Наличие гепатита (желтухи) в анамнезе отрицал.

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Выраженная желтушность кожных покровов и склер. В легких рассеянные сухие и крепитирующие хрипы (преимущественно в

нижних отделах). Тоны сердца глухие, ритмичные. АД 105 и 70 мм рт. ст., ЧСС – 80/мин. Живот нормальной конфигурации, нерезко вздут, мягкий, при пальпации болезненный в правом подреберье. Печень выступала из-под правого края реберной дуги на 3–4 см, уплотнена, поверхность гладкая. Селезенка пальпируется в глубине левого подреберья. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Асцит, отеки отсутствовали. Схема истории болезни приведена на рисунке 1.

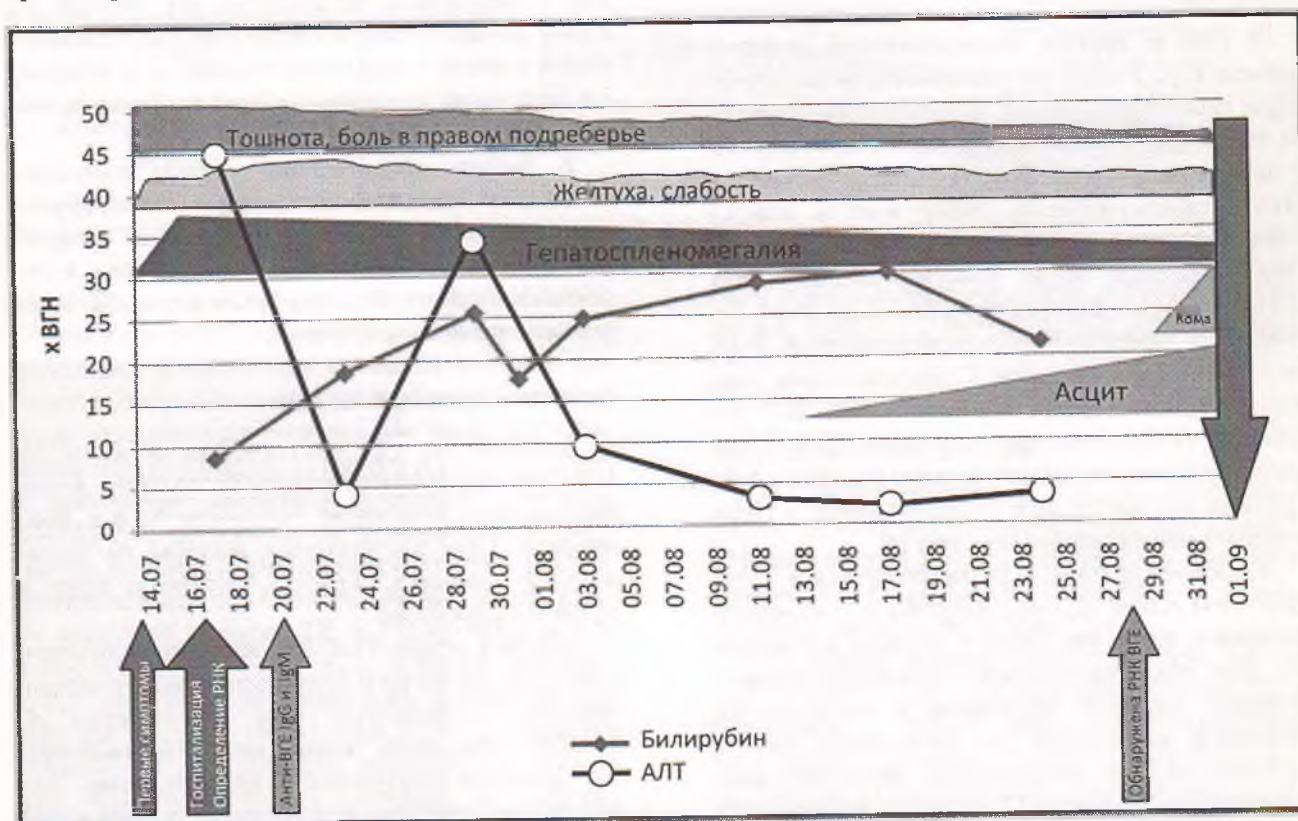


Рисунок 1. Схема истории болезни пациента Л., 72 лет

## Результаты и обсуждение

В клиническом анализе крови наблюдался умеренный лейкоцитоз (до  $15,4 \times 10^9/\text{л}$ ) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, выраженная тромбоцитопения (до  $55 \times 10^9/\text{л}$ ). В анализе мочи выявлена небольшая протеинурия (до 0,5 г/л), гипостенурия.

Отмечены выраженные изменения функциональных проб печени: преимущественное увеличение активности ферментов цитолиза (в 46 раз выше нормативных значений) и содержания билирубина (в 30 раз выше нормативных значений), а также двукратное повышение активности ферментов холестаза (щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамил-транспептидазы).

Для исключения механической природы желтухи выполнено УЗИ органов брюшной полости. Выявлена незначительная гепатомегалия. Селезенка не увеличена. Портальной и

билиарной гипертензии не обнаружено. Поджелудочная железа нормальных размеров, эхогенность повышена, эхоструктура неоднородная, вирсунгов проток не расширен. Почки не изменены.

ЭГДС: хронический поверхностный гастрит культуры желудка. Эзофагит.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС – 70/мин., диффузные изменения миокарда, гипертрофия левого желудочка, блокада левой ножки пучка Гиса.

Рентгенологическое исследование легких: диффузный пневмосклероз, эмфизема легких.

Острое начало заболевания, интенсивная желтуха, изменение цвета мочи, выраженная гиперферментемия, гипербилирубинемия определили необходимость определения серологических маркеров острых вирусных гепатитов. С этой целью был использован следующей алгоритм исследования (табл. 1).



Таблица 1. Лабораторное подтверждение диагноза «Гепатит E»

Этапы	Цель исследования	Маркеры вирусных гепатитов
1 этап	Этиологическая расшифровка гепатита с энтеральной передачей возбудителя	
	Гепатит А	анти-ВГА (суммарные), анти-ВГА IgM
	Гепатит E	анти-ВГЕ (суммарные), анти-ВГЕ IgM, РНК ВГЕ
2 этап	Этиологическая расшифровка гепатита с парентеральной передачей возбудителя	
	Гепатит В	HBsAg, анти-HBs, анти-HBc, анти-HBc IgM, HBeAg, анти-HBe; ДНК ВГВ
	Гепатит D	анти-ВГD
	Гепатит С	анти-ВГС, РНК ВГС
3 этап	Определение маркеров инфицирования цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр	
	Цитомегаловирус	анти-ЦМВ IgM
	Вирус Эпштейна-Барр	анти-ВЭБ IgM

Определение серологических маркеров (антигенов и антител) инфицирования вирусами гепатитов А (ВГА), В (ВГВ), С (ВГС), D (ВГD) и E (ВГЕ), а так же вирусом Эпштейна-Барр и цитомегаловирусом проводили при помощи иммуноферментного анализа с тест-системами производства ООО НПО "Диагностические системы" по протоколам производителя.

ДНК ВГВ обнаруживали в полимеразной цепной реакции (ПЦР) с праймерами к консервативному участку *precore/core* генома ВГВ, а РНК ВГС - методом обратной транскрипции - ПЦР (ОТ-ПЦР) с праймерами к консервативному участку 5'-нетранслируемой области (5'-НТО) по протоколам, описанным ранее [14].

Выявление РНК ВГЕ проводили в ОТ-ПЦР с вырожденными праймерами к консервативному участку открытой рамки считывания 2 (ОРС 2) ВГЕ. Для подтверждения специфичности детекции РНК ВГЕ и последующего филогенетического анализа выявленных вариантов вируса осуществляли прямое секвенирование амплифицированных фрагментов генома ВГЕ. Продукт ПЦР величиной 350 нт вырезали из геля и выделяли из агарозы с помощью набора QIAquick Gel Extraction kit (QIAGEN). Секвенирование с использованием набора GenomeLab Methods Development kit (Beckman Coulter) в анализаторе SEC8800 (Beckman Coulter). Для определения специфичности амплификации

проводили поиск BLAST в базе данных NCBI (National Center for Biotechnology Information). Выравнивание последовательностей ВГЕ осуществляли с помощью программы BioEdit, филогенетическое древо было построено по алгоритму neighbor-joining (NJ) при помощи программы Clustal X.

При исследовании сыворотки крови (второй день госпитализации) на наличие IgM и IgG антител к ВГЕ получен положительный результат. Отсутствие анти-ВГА IgM, HBsAg, HBeAg, анти-ВГС, а также ДНК ВГВ, РНК ВГС и РНК ВГD позволило исключить острые гепатиты А, В, С и D. Обнаружение антител класса IgG анти-ВГА, анти-HBc, анти-HBs и анти-HBe свидетельствует о том, что пациент ранее имел встречу с вирусами гепатитов А и В.

Отсутствие антител к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна-Барр свидетельствует о непричастности этих вирусов к развитию данного гепатита и косвенно подтверждает специфичность обнаружения антител к ВГЕ [15].

Доказательством этиологической роли ВГЕ в возникновении острого гепатита у пациента Л. служит обнаружение РНК ВГЕ в сыворотке крови при поступлении в стационар и за 4 дня до летального исхода. Филогенетический анализ последовательности изолята ВГЕ (на рисунке 2 обозначен как «patient L») показал его принадлежность к субтипу 3e ВГЕ генотипа 3.



### Течение и исход заболевания

Несмотря на проводимую дезинтоксикационную, противовоспалительную, симптоматическую терапию, отмечено прогрессирующее ухудшение состояния больного: нарастание слабости, снижение массы тела, усиление вздутия и болей в животе, накопление свободной жидкости в брюшной полости, появление пятнисто-геморрагической сыпи на коже лица, конечностей и туловища. Сохранялась значительная гипербилирубинемия (599-430 мкмоль/л), снижение общего белка (48 г/л).

Тяжесть состояния пациента усугублялась вследствие формирования портальной гипертензии (асцит), усиления выраженности энцефалопатии и печеночно-клеточной недостаточности, а также присоединения сердечно-сосудистой недостаточности (гипотония).

Не исключено наличие внутрисосудистого гемолиза (неконъюгированный билирубин - 357,0 мкмоль/л, снижение гемоглобина - с 161 г/л до 131 г/л) и, как следствие, поражение почечных канальцев и углубление печеночной энцефалопатии с последующим формированием гепаторенального синдрома (олигоурия - 300 мл). При нарастающих явлениях полиорганной недостаточности 31.08.09. отмечено развитие сопорозного состояния (кома I по Глазго), 01.09.09. - летальный исход.

Посмертный диагноз: гепатит E (РНК ВГЕ +), fulminantное течение. Причина смерти - печеночно-почечная недостаточность.

### Патоморфологическое исследование печени и почек

При патогистологическом исследовании аутопсийного материала печени больного Л., 72

лет, выявлены обширные зоны некроза печеночной паренхимы с тенденцией к слиянию - центрально-центральные и центрально-портальные некрозы. В зонах некроза обнаружены очаги кровоизлияний. В ткани печени выраженный холестаз с отложением желчных пигментов в строме. Лимфоцитарная инфильтрация средней выраженности отмечена не только в области портальных трактов, но и внутри долек. Как-либо признаков фиброза и цирроза не обнаружено.

Столь же выраженные изменения выявлены в почках больного, а именно: обширный некроз эпителия извитых канальцев, а также пирамид мозгового слоя; в просвете канальцев обнаружены множественные отложения желчных пигментов.

При электронно-микроскопическом исследовании аутопсийного материала печени выявлены признаки выраженного аутолитического распада цитоплазмы гепатоцитов, свидетельствующие о большом сроке, прошедшем после смерти больного до вскрытия и момента фиксации тканей для гистологического исследования.

Гиалоплазма гепатоцитов резко просветлена вследствие обводнения, большинство внутриклеточных органелл в состоянии разрушения. Отложения небольших пучков коллагеновых волокон обнаружены только в пространстве Диссе, что соответствует возрастной норме. Отложений коллагена в перипеллюлярных пространствах не отмечено. В большинстве гепатоцитов выявлены вирионы округлой формы с глыбчатой поверхностью, 30-40 нм в диаметре (фото 1), что соответствует гепатотропному вирусу E.

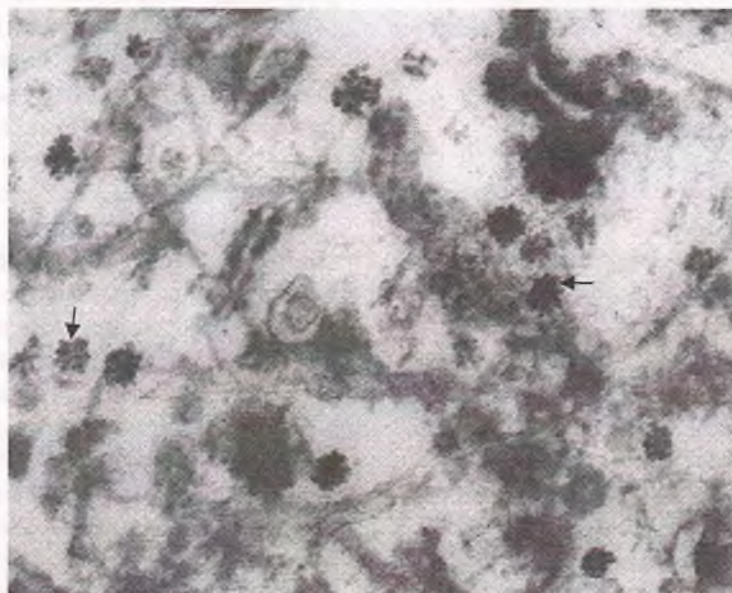


Фото 1. Вирионы в цитоплазме гепатоцита (стрелка). Увеличение 30.000



На основании результатов патогистологического и электронно-микроскопического исследования можно сделать заключение о наличии в печени признаков ГЕ с развитием множественных некрозов, выраженного холестаза и последующей декомпенсацией функции органа. Какие-либо признаки, свидетельствующие о хронической патологии печени, не обнаружены. Смерть больного наступила в результате развития печеночно-почечной недостаточности.

### **Возможные источники и пути заражения вирусом гепатита E**

В настоящее время в Российской Федерации отсутствует официальная регистрация заболеваемости ГЕ [16]. Представленный случай фульминантного ГЕ расценивается нами как автохтонный, что подтверждается следующими фактами:

- пациент Л на протяжении последних 40 лет не выезжал за пределы Владимирской области;
- обнаруженный ВГЕ относится к 3 генотипу, обычно выявляемому на неэндемичных по ГЕ территориях.

До недавнего времени одной из аксиом в понимании патогенеза ГЕ служило утверждение об отсутствии случаев хронического ГЕ и длительной персистенции ВГЕ. Однако, данные, полученные при изучении больных с иммунодефицитными состояниями, в том числе и трансплантацией печени, опровергают эти представления [17-19].

По данным Kamar N. с соавт. [17] у 8 из 14 пациентов, перенесших трансплантацию печени, выявляли признаки хронического гепатита, о чем свидетельствовало стойкое повышение уровня активности сывороточных аминотрансфераз и длительная (более 30 месяцев) персистенция РНК ВГЕ в сыворотке крови.

Несомненный интерес также представляет наблюдение P. Le Coutre с соавт. [20], демонстрирующее реактивацию хронического ГЕ у больного острым лимфобластным лейкозом после аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Учитывая, что больной Л. ранее проживал в Таджикистане, т.е. регионе эндемичном по ГЕ, мы считали необходимым рассмотреть теоретическую возможность реактивации у него ГЕ, хотя в данном случае она представляется маловероятной.

Это мнение основано на следующих фактах: аутопсийное исследование ткани печени не выявило данных в пользу хронического ге-

патита; в Таджикистане, как и во всей Центральной Азии, циркулирует 1 генотип ВГЕ [21-23], тогда как у пациента Л. был обнаружен генотип 3, субтип 3e, выделяемый у пациентов на неэндемичных территориях.

Ранее выявленные на территории Владимирской области два изолята ВГЕ обнаружены у больных спорадическим ГЕ (на рис. 2 обозначены как «patient 1» и «patient 2») и также относятся к субтипу 3e ВГЕ, хотя и не образуют с изолятом, полученным от больного Л. (patient L), единого кластера. Степень гомологии между этими изолятами и вариантом ВГЕ, выделенным от пациента Л., составляет 91%.

Следует отметить, что информация о возможных источниках и путях передачи ВГЕ в индустриальных странах ограничена. Исследования затрудняются тем, что многие случаи этой инфекции имеют малосимптомное течение и продолжительный вариабельный инкубационный период. В работе H.C. Lewis с соавт. [24] проведен анализ более 106 исследований европейских ученых, изучавших пути и факторы риска передачи ВГЕ у больных автохтонным ГЕ.

Исходя из выводов данного обзора, мы считаем целесообразным сопоставить результаты описания случая заболевания у пациента Л. с наиболее характерными путями передачи и факторами риска развития ГЕ, регистрируемого в европейских странах.

### **Возможность зоонозной трансмиссии через прямой контакт с животными и передачей ВГЕ с пищей**

В начале 90-х годов XX в. результаты исследований, проведенных в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, позволили предположить, что ГЕ - зооноз. Вирусные частицы, подобные ВГЕ человека и/или антитела к нему обнаружены у домашних и диких (кабанов) свиней, оленей, мелких грызунов, собак, кошек, коров [6]. В качестве основного, предполагаемого резервуара инфекции рассматривают домашних свиней [25]. Общепризнан факт более высокой частоты выявления анти-ВГЕ у сотрудников свиноводческих ферм, имеющих тесный контакт с поросятами. Так, на территории Нижегородской области, граничащей с Владимирской областью, где проживал больной Л., при исследовании сывороток крови, собранных от работников, профессиональная деятельность которых связана с животными, анти-ВГЕ IgG выявлялись 6,2 раза чаще, чем среди остального населения Нижегородской области [26].



Возможность преодоления межвидового барьера доказана при изучении случаев ГЕ у людей, употребляющих в пищу сырую печень и плохо прожаренное мясо поросят и оленей. Исследования, проведенные в Италии [27] и Испании [28-30], обнаружили РНК ВГЕ в различных биологических субстратах свиней (фекалии, сыворотка крови и печень) в возрасте забоя. До 6,5% образцов свиной печени, поступивших в продажу в один из магазинов Голландии, содержали ВГЕ. Анализ нуклеотидных последовательностей РНК ВГЕ установил его принадлежность к 3 генотипу и высокий уровень гомологии между последовательностями РНК ВГЕ, изолированными от свиней и людей (93%) [31].

Результаты, близкого по поставленной цели исследования, проведенные на о. Тайвань, установили высокую степень гомологии (97,3%) между РНК ВГЕ человека и свиньи [32].

Анализируя возможность инфицирования больного Л. ВГЕ от животных (поросят), мы пришли к выводу о низкой вероятности такого пути заражения. Пациент Л. отрицал контакт с животными.

Для установления предполагаемой связи между описываемым случаем инфекции ВГЕ и циркуляцией вируса среди поголовья свиней в регионе проживания пациента, нами были проанализированы последовательности ВГЕ, выделенные от свиней во Владимирской области. Варианты ВГЕ, полученные во Владимирской области от свиней (на рис. 2 эти изоляты обозначены как «vlad swine»), несколько отличаются от известных вариантов ВГЕ 3е и не группируются с изолятами, выделенными от пациентов с ГЕ из этого региона. Степень гомологии между ними составляет около 80%, а гомология последовательностей между РНК отдельных животных 95-100%. Однако, необходимо отметить, что все охарактеризованные в настоящее время изоляты свиного ВГЕ из Владимирской области получены из одной свинофермы и не могут отражать полный спектр циркулирующих в области вариантов ВГЕ.

### **Возможность водного пути передачи ВГЕ**

Аналогично с ГА передача ВГЕ контаминированной водой традиционно рассматривается как важный путь при возникновении крупных вспышек. Обнаружение РНК ВГЕ в воде (сточные воды, речная и колодезная вода) в регионах, эндемичных по этой инфекции, определяет потенциальную опасность контаминированной воды [10,24]. Установлено, что упот-

ребление необработанной воды являлось фактором риска (OR - 5,6;  $p=0,01$ ) серопозитивности по анти-ВГЕ IgG [33]. Значимость водного фактора в распространении ГЕ на эндемичных территориях в каждом конкретном эпидемиологическом расследовании требует доказательства на молекулярно-биологическом уровне - анализ РНК ВГЕ. И даже в случае обнаружения высокой степени гомологии между последовательностями РНК ВГЕ, выделенными от больного и из контаминированной ВГЕ воды, необходимо ответить на вопрос - произошло ли заражение этой водой или же вирус попал в воду от этого больного?

При изучении возможности реализации водного пути инфицирования у пациента Л. установлен факт постоянного употребления некипяченой воды из открытого источника (колодка), находящегося в саду. На наличие РНК ВГЕ вода из источника не исследовалась.

Поиск других путей передачи ВГЕ (парентеральный, заражение при приеме наркотиков, при контакте с больным человеком) так же не позволил нам определить источник инфекции и путь передачи ВГЕ.

### **Факторы риска возникновения автохтонного гепатита Е**

Традиционно к таким факторам относят: пожилой возраст, мужской пол и наличие выраженного иммунодефицита. Высказано предположение, что преобладание мужчин среди заболевших ГЕ, наиболее вероятно, связано с наличием выраженных клинических проявлений у них, нежели с более высоким риском инфицирования [24]. Кроме этого, более частая регистрация ГЕ у пожилых людей, возможно, определяется особенностями течения инфекции в этой возрастной группе. Нельзя также исключить влияние сопутствующих заболеваний, а именно: ожирения, сахарного диабета, атериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, артрита, хронических заболеваний печени (ХЗП), а также злоупотребление алкоголем.

Все выше перечисленные факторы риска развития ГЕ были отмечены и у больного Л. Необходимо подчеркнуть, что наряду с язвенной болезнью желудка, ХОБЛ, костной патологией, у пациента Л. были выявлены маркеры перенесенной ВГА-, ВГВ- и ВГD-инфекций. Роль алкоголя в качестве дополнительного этиологического фактора ХЗП не уточнена, поскольку больной отрицал злоупотребление спиртными напитками.

## Заключение

Традиционно территорию Российской Федерации причисляют к районам мира неэндемичным по ГЕ. Клинически-выраженные случаи ГЕ, чаще всего, регистрируются у лиц, прибывших из южных регионов мира [34]. Это было связано, прежде всего, с тем фактом, что, располагая информацией об эндемичности по ГЕ этих регионов, сыворотки таких пациентов исследовались на антитела к ВГЕ. Изучение частоты обнаружения анти-ВГЕ среди населения России установило относительно высокий процент серопозитивных лиц, что свидетельствует об интенсивной циркуляции ВГЕ. Обобщенный анализ регистрируемых случаев ГЕ в европейских странах продемонстрировал значимость этой инфекции для неэндемичных регионов мира.

Высокий уровень заболеваемости хроническими гепатитами В и С в России должен определять и новый взгляд на ГЕ. Очевидно, что сопутствующая патология печени ассоциируется с риском развития выраженных клинических проявлений заболевания, в том числе и фульминантных форм ГЕ [24]. ГЕ у таких пациентов протекает более тяжело, имеет длительное течение [35]. Все это позволило сделать вывод, что суперинфекция ВГЕ у пациентов с

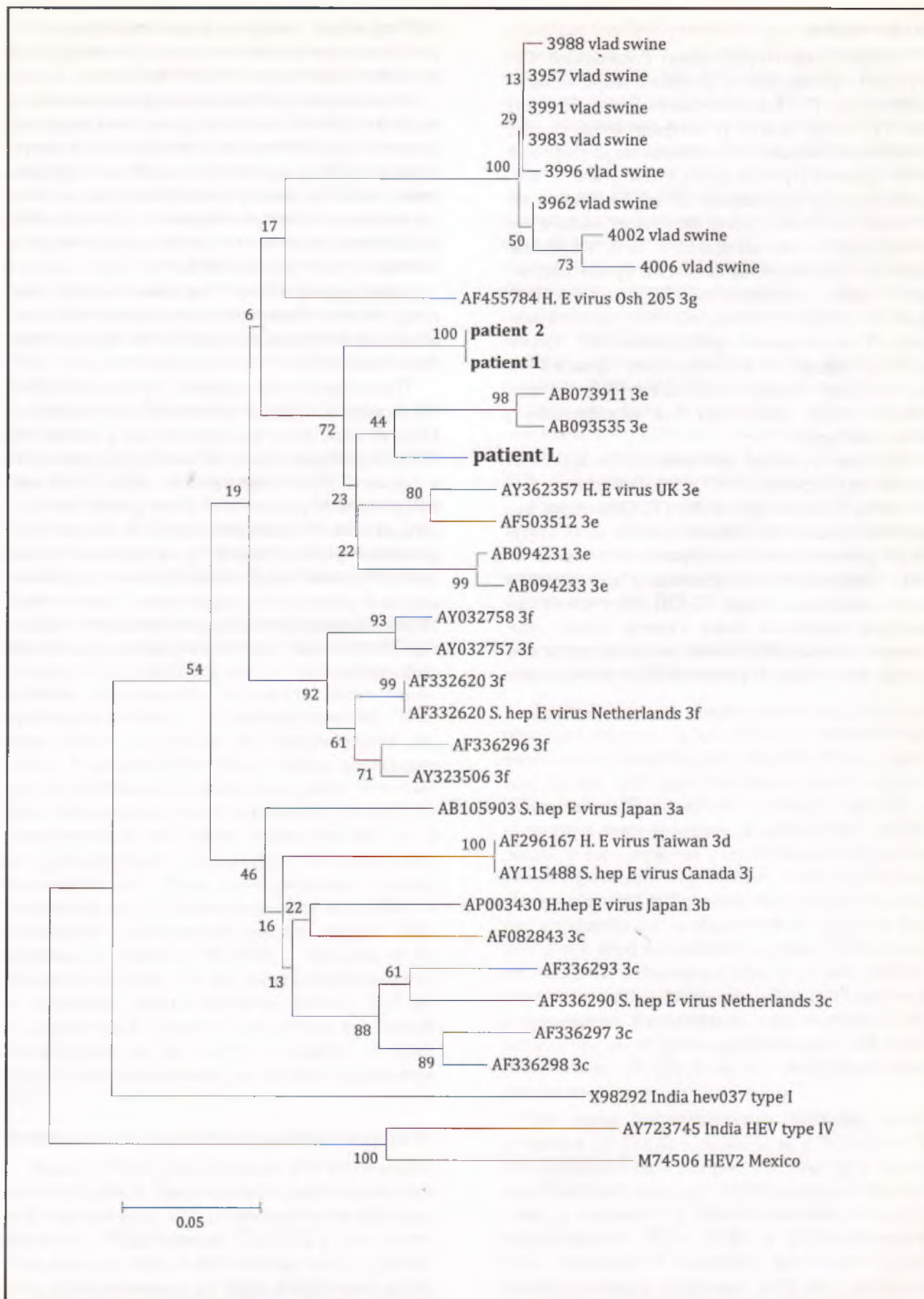
ХЗП вызывает тяжелую декомпенсацию, которая часто осложняется печеночной энцефалопатией и почечной недостаточностью.

Характерная особенность фульминантного варианта ГЕ - более частое развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), характеризующегося нарушением синтеза факторов свертывания и, как следствие, возникновение желудочно-кишечных, легочных, носовых кровотечений, иногда достаточно массивных.

Гепатоцеребральная недостаточность манифестирует быстрым нарастанием интоксикации, появлением признаков прекомы, развитием комы [35].

Представленный случай фульминантного ГЕ является первым описанием автохтонного ГЕ в России, т.е. в неэндемичном регионе по этой инфекции. Вероятно, распространение ГЕ в нашей стране значительно выше, чем мы представляли ранее. Этот факт делает необходимым обязательное включение методов лабораторной диагностики ГЕ в алгоритм обследования больных вирусными гепатитами. Понимание особенностей клинических проявлений ГЕ необходимо для выбора правильной стратегии оказания медицинской помощи подобным пациентам.





**Рисунок 2.** Филогенетические взаимоотношения изученных изолятов ВГЕ в области ОРС2. Номера GenBank указаны для вариантов ВГЕ, взятых из базы данных GeneBank.

## Литература

- [1] Pursell R.H., Alter H.J., Dienstag J.L. Non-A, non-B hepatitis Yale // *J. Biol. Med.* – 1976. – Vol. 49. – P. 243-250.
- [2] Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S. et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route // *Intervirology*. – 1983. – Vol. 20. – P. 23-31.
- [3] Михайлов М.И. Вирусы гепатита // *Клин. гепатол.* – 2009. – № 5. – С. 15-24.
- [4] Huang F.F., Sun Z.F., Emerson S.U. et al. Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV // *J. Gen. Virol.* – 2004. – Vol. 85. – P. 1609-1618.
- [5] Labrique A.B., Thomas D.L., Stoszek S.K., Nelson K.E. Hepatitis E: an emerging infectious disease // *Epidemiol. Rev.* – 1999. – Vol. 21. – P. 162-179.
- [6] Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрав, 2007. – 349 с.
- [7] Brost S., Wenzel J.J., Ganten T.M. et al. Sporadic cases of acute autochthonous hepatitis E virus infection in Southwest Germany // *J. Clin. Virol.* – 2010. – Vol. 47. – P. 89-92.
- [8] Lindberg J., Böttiger B., Norder H., Christensen P.B. Hepatitis E transmission in Denmark // *Ugeskr. Laeger.* // 2009. – Vol. 171. – P. 2199-2200.
- [9] Péron J.M., Bureau C., Poirson H. et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy // *Viral. Hepat.* – 2007. – Vol. 14. P. 298-303.
- [10] Borgen K., Herremans T., Duizer E. et al. Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004 – 2006 // *BMC Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 8. – P. 61.
- [11] Okamoto H., Takahashi M., Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan // *Intern. Med.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1065-1071.
- [12] Péron J.M., Bureau C., Poirson H. et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy // *J. Viral. Hepat.* – 2007. – Vol. 14. – P. 298-303.
- [13] Fujiyama Y., Yamagishi Y., Kikuchi M. et al. A case of fulminant hepatitis E treated with artificial liver support // *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* – 2007. – Vol. 104. – P. 219-225.
- [14] Зотова А.В., Попова О.Е., Кюрегян К.К. и др. Распространенность вирусных гепатитов В и С среди оленеводов-кочевников в республике Саха (Якутия) / Сб. тр. ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН «Мед. вирусол.», М. – 2007. – Т. 24. – С. 181-186.
- [15] Fogeda M., de Ory F., Avellón A., Echevarría J.M. Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E // *J. Clin. Virol.* – 2009. – Vol. 45. – P. 259-261.
- [16] Михайлов М.И., Замятина Н.А., Полещук В.Ф. Вирусный гепатит E. Проблемы изучения // *Вопр. вирусол.* – 2005. – № 3. – С. 20-22.
- [17] Kamar N., Selves J., Mansuy J.M. et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 811-817.
- [18] Kamar N., Mansuy J.M., Cointault O et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients // *Am. J. Transplant.* – 2008. – Vol. 8. – P. 1744-1748.
- [19] Tamura A., Shimizu Y.K., Tanaka T. et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma // *Hepatol. Res.* – 2007. – Vol. 37. – P. 113-120.
- [20] Le Coutre P., Meisel H., Hofmann J. et al. Reactivation of hepatitis E infection in a patient with acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic stem cell transplantation // *Gut* – 2009. – Vol. 58. – P. 699-702.
- [21] Lu L., Drobeniuc J., Kobylnikov N. et al. Complete sequence of a Kyrgyzstan swine hepatitis E virus (HEV) isolated from a piglet thought to be experimentally infected with human HEV // *J. Med. Virol.* – 2004. – Vol. 74. – P. 556-562.
- [22] Rafiev Kh.K. Viral hepatitis E: its epidemiological characteristics in the Republic of Tajikistan // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* – 1999. – Vol. 4. – P. 26-29.
- [23] Albetkova A., Drobeniuc J., Yashina T. et al. Characterization of hepatitis E virus from outbreak and sporadic cases in Turkmenistan // *J. Med. Virol.* – 2007. – Vol. 79. – P. 1696-1702.
- [24] Lewis H.C., Wichmann O., Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review // *Epidemiol. Infect.* – 2010. – Vol. 138. – P. 145-166.
- [25] Purcell R., Emerson S. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease // *J. Hepatol.* – Vol. 48. – P. 494-503.
- [26] Быстрова Т.Н., Шлыкова А.В., Чиковитова Н.М. Изучение распространенности ВГЕ - инфекции среди населения Нижегородской области // *Мат. тез. VIII конф. «Вирусные гепатиты» в журн. «Мир вирусных гепатитов»* - 2008. - № 1. - С. 16.
- [27] Di Bartolo I., Martelli F., Inglese N. et al. Widespread diffusion of genotype 3 hepatitis E virus among farming swine in Northern Italy // *Vet. Microbiol.* – 2008. – Vol. 132. – P. 47-55.
- [28] De Deus N., Casas M., Peralta B. et al. Hepatitis E virus infection dynamics and organic distribution in naturally infected pigs in a farrow-to-finish farm // *Vet. Microbiol.* – 2008. – Vol. 132. – P. 19-28.
- [29] Fernandez-Barredo S., Galiana C., García A. et al. Detection of hepatitis E virus shedding in feces of pigs at different stages of production using reverse transcription-polymerase chain reaction // *J. Vet. Diag. Invest.* – 2006. – Vol. 18. – P. 462-465.
- [30] Fernández-Barredo S., Galiana C., García A. et al. Prevalence and genetic characterization of hepatitis E virus in paired samples of feces and serum from naturally infected pigs // *Can. J. Vet. Res.* – 2007. – Vol. 71. – P. 236-240.
- [31] Bouwknegt M., Lodder-Verschoor F., Van der Poel W.H. et al. Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands // *J. Food Prot.* – 2007. – Vol. 70. – P. 2889-2895.
- [32] Hsieh S.Y., Meng X.J., Wu Y.H. et al. Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 3828-



- virus // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 3828-3834.
- [33] Galiana C., Fernández-Barredo S., García A. et al. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Vol. 78. – P. 1012-1015.
- [34] Ел-Морси Ибрагим И., Попова О.Е., Бурков А.Н. и др. Случаи гепатита Е, зарегистрированные в г. Москве в 2002-2003 году / Тр. конф. «Современные средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуальных инфекций», СПб. – 2004. – С. 39-40.
- [35] Kumar A., Aggarwal R., Naik S.R. et al. Hepatitis E virus is responsible for decompensation of chronic liver disease in an endemic region // *Ind. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 23. – P. 59-62.

## Описание клинического случая острого гепатита с ретроспективным обнаружением маркеров вирусов гепатитов E и C

Е.В. Цыганова<sup>1,2</sup>, О.О. Знойко<sup>1</sup>, С.А. Солонин<sup>3</sup>, Н.В. Петракова<sup>2</sup>, Т. Талло<sup>4</sup>, Т. Петрова<sup>5</sup>,  
И.Г. Мальков<sup>5</sup>, О.В. Исаева<sup>3</sup>, К.К. Кюрегян<sup>3</sup>, Е.Ю. Малинникова<sup>3</sup>, М.И. Михайлов<sup>3</sup>,  
А. Виделль<sup>6</sup>, М.Г. Исагулянц<sup>2,4</sup>, Малышев Н.А.<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии; <sup>2</sup>Институт вирусологии им. Д.И. Иванковского РАМН, Москва; <sup>3</sup>Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская обл.; <sup>4</sup>Шведский институт по контролю за инфекционными болезнями, Стокгольм, Швеция; <sup>5</sup>НИИ Институт иммунологии и ЗАО НПФ «ДНК-Технология», Москва; <sup>6</sup>Академический госпиталь Мальмо, Лундский Университет, Мальмо, Швеция; <sup>7</sup>Инфекционная клиническая больница № 1г. Москва

### Введение

По имеющимся данным, удельный вес острых вирусных гепатитов неустановленной этиологии последовательно увеличивается – с 1-2,2% в 1993-1997 гг. до 4,1-4,2% – в 2004-2005 гг. и 5,7-6,7% – в 2006-2008 гг. Увеличивается риск завоза «новых» гепатотропных вирусов в связи с интенсивной миграцией населения. Доля нерасшифрованных гепатитов возрастает также в связи с неполным лабораторным обследованием больных вирусными гепатитами, а также с использованием при обследовании некачественных диагностических тест-систем. Отмечается, что в последние годы доля острых гепатитов неуточненной этиологии (ОГНЭ) увеличилась в связи с сокращением регистрации гепатита А (ГА), острого гепатита В (ОГВ) и острого гепатита С (ОГС) и уменьшением общего количества регистрируемых вирусных гепатитов с острым течением [1]. В статье приводится клинический пример по данной проблеме.

### Клиническое наблюдение

Больная З., 63 лет (истории болезни № 9832/2006) была направлена в гепатологическое отделение инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы 02.05.06. с диагнозом «вирусный гепатит». Больная поступила в состоянии средней тяжести с жалобами на головную боль и умеренную слабость. Из анамнеза известно, что с 22.04. беспокоила умеренная слабость, температура тела в течение дня повышалась до 37,5° С, за медицинской помощью не обращалась; с 24.04. отмечала тошноту, слабость нарастала, 29.04. потемнела моча. Пациентка самостоятельно принимала олететрин в течение 1-го дня. 30.04. самочувствие оставалось без изменений: была умеренная слабость, тошнота. 01.05. пациентка отметила желтушность склер, 02.05. бригадой скорой медицинской помощи доставлена в стационар.

Из анамнеза известно, что пациентка перенесла ветряную оспу, ангину, пневмонию, холецистит, сотрясение головного мозга. В 1991 г. диагностирована миома матки. Наличие хронических заболеваний и желтухи в анамнезе отрицала. Парентеральный анамнез: удаление миомы левого плеча в 2004 г., лечение у стоматолога (протезирование) февраль – апрель 2006 г., осмотр гинекологом – начало апреля 2006 г. Семейный анамнез – без особенностей. Указаний о наличии вредных привычек не было (рис. 1).

### Методы исследований

В стационаре выполнено стандартное общеклиническое обследование, включающее оценку жалоб пациентки и данных физикального осмотра, а также общие клинические анализы крови и мочи; биохимический анализ крови; иммунологическое и вирусологическое исследования с помощью стандартных и экспериментальных лабораторных методов. С целью исключения механической желтухи проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Клиническое исследование периферической крови с подсчетом форменных элементов в единице объема осуществлялось на автоматической гематологической системе ADIVA 60-СТ.

Биохимические исследования, включавшие фракционное количественное определение уровня билирубина, активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутамилтранспептидазы (γ-ГТП), общего белка, протромбина методом IFCC на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Mira Plus (Hoffman-La-Roche, Швейцария); определение тимоловой пробы модифицированным методом Mac-Lagan.






II - IV 2006	22.04.06	29.04.06	01.05.06	02.05.06	05.05.06
удаление миомы в области левого плеча, лечение у стоматолога (протезирование), осмотр гинеколога	T-37,5° C	потемнела моча прием олететрина		госпита- лизация	
слабость					
тошнота					
желтушность склер и кожи					

Рисунок 1. Схема истории болезни пациентки З., 63 лет

С использованием тест-системы «IMMCO Diagnostics» методом непрямой иммунофлюоресценции в сыворотке крови определяли антитимохондриальные и антинуклеарные антитела; исследовали содержание иммуноглобулинов класса М (IgM), G (IgG) и А (IgA).

Методами иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем провели определение антител к гепатотропным вирусам. Специфическая диагностика маркеров вирусов ГВ и ГС проводилась в лаборатории КИБ № 1 г. Москвы методом ИФА при помощи различных коммерческих диагностических тест-систем (HBsAg, Organon Teknika 4.0 (Голландия); анти-HBcore IgM и IgG, «Диагностические системы» и «Препарат», Нижний Новгород; анти-HCV - Organon Teknika, Anti-HCV EIA II (Cobas Core, Roche Diagnostics Corp) и Рекомби-Бест ВГС (Вектор Бест, Кольцово). Детекция нуклеиновых кислот

гепатотропных вирусов - HGV, TTV, EBV, CMV, HHV-6, 8, HSV-1, 2 методом ПЦР проводилась в лаборатории ЗАО НПФ «ДНК-Технология» (Москва).

#### Результаты исследований

При осмотре: кожа и склеры желтушны, живот мягкий, безболезненный во всех отделах при пальпации, печень выступала из-под края реберной дуги на 1,0 см; по другим органам и системам патологии не выявлено.

Результаты клинического анализа крови: гемоглобин - 128 г/л (норма - 120-160 г/л), лейкоциты -  $9,8 \times 10^9$ /мкл ( $4 \times 10^9$ - $9 \times 10^9$ /мкл) без сдвига формулы влево, тромбоциты -  $217 \times 10^9$ /мкл ( $180 \times 10^9$ /мкл -  $320 \times 10^9$ /мкл), СОЭ 4 мм/ч (2-15 мм/ч). Общий анализ мочи - без патологических изменений. Данные биохимического исследования крови приведены в таблице 1.

Таблица 1. Значения биохимических показателей крови

Показатели	02.05.06.	10.05.06.	16.05.06.
АЛТ (до 30 - 40 Ед/л)	2976	923	295
АСТ (до 30 - 40 Ед/л)	2752	358	110
Общий билирубин (до 17-20 ммоль/л)	150	62	33
Прямой (0-5 ммоль/л)	77	24	12
Непрямой (до 15 ммоль/л)	73	38	21
ЩФ (до 100 Ед/л)	389	-	127
γ-ГТП (до 40 Ед/л)	362	-	82

Общий белок (65-85 г/л)	74	-	73
Тимоловая проба (до 14-16 ед)	34	39	26
Протромбиновый индекс (95-105%)	100%	-	-
С-реактивный белок (<5 мг/мл)	1,2	-	1,3

При иммунологическом исследовании в сыворотке крови антимиохондриальные и антинуклеарные антитела не обнаружены. Отмечено повышение общего уровня IgM - 6,09 г/л (16.05.06.) г. и 3,82 г/л (8.12.06.) при норме

для женщин - 0,6-3,2 г/л. Содержание сывороточных IgG и IgA не превышало нормативных значений.

Вирусологический анализ образцов сывороток крови представлен в таблице 2.

**Таблица 2.** Результаты вирусологического анализа образцов сывороток крови больной 3.

Показатели	Результаты анализа образцов сыворотки крови		
	02.05.06.	10.05.06.	28.05.06.
HAV РНК (П)	Отр	-	Отр
анти-HAV Ig M (П)	Отр	Отр	-
анти--HAV Ig G (П)	Отр	Отр	-
HBV ДНК (П)	Отр	-	Отр
HBsAg (П)	Отр	Отр	Отр
анти-HBcAg IgM (П)	Отр	Отр	-
анти- HBcAg IgG (П)	Отр	Отр	-
HCV РНК (П)	Отр		Отр
анти-HCV (П)	Отр	Отр	Отр
анти-HCV Вестерн блот (Р)	Поз	-	-
HEV РНК (Р)	-	Поз	-
анти-HEV IgM (Р)	-	Поз	-
анти-HEV IgG (Р)	-	Поз	-
HGV РНК (П)	Отр	-	Отр
TTV ДНК (П)	Отр	-	Отр
HHV6, HHV8 ДНК (П)	Отр	-	Отр
HSV-1, 2 ДНК (П)	Отр	-	Отр
EBV ДНК (П)	Поз	-	Отр



анти-EBV IgM (П)	Отр	-	Отр
анти-EBV IgG (П)	Отр	-	Отр
CMV ДНК (П)	Отр	-	-
PV B19 ДНК (П)	Отр	-	-
анти-B19 IgM (Р)	Отр	-	Отр
анти-B19 IgG (Р)	Отр	-	Отр

*Комментарии.* Результаты исследований, проведенных в период нахождения больной в стационаре, приведены как первичные (П). Результаты исследований архивированных образцов сыворотки крови приведены как ретроспективные (Р).

Первичный анализ образцов сывороток крови показал отсутствие маркеров вирусов гепатитов - нуклеиновых кислот (РНК и ДНК), антигенов и антител к HAV, HBV, HCV, а также нуклеиновых кислот вирусов гепатитов G, TT и других гепатотропных вирусов - HHV6, HHV8, HSV-1, -2, CMV (табл. 2). Антитела к ВИЧ-1 не обнаружены.

В образцах сыворотки крови пациентки (желтушный период) была выявлена ДНК EBV, в то время как анти-EBV IgM, IgG и IgA обнаружены не были (табл. 2). Несмотря на выявление ДНК EBV в сыворотке крови пациентки, сложно связать возникновение гепатита с EBV-инфекцией, так как повторно ДНК EBV обнаружена не была. Подтверждение острого вирусного гепатита, вызываемого EBV, требует также выявления ДНК EBV в пунктате печени, а клиническая ситуация (среднетяжелое течение болезни, быстрая положительная динамика) проведения биопсии печени не оправдывала. Клиническая картина не была сходна с клинической картиной инфекционного мононуклеоза. Это, в совокупности с отсутствием иммунологических маркеров острой EBV-инфекции или ее обострения, указывает, что EBV не мог вызвать острый гепатит у данной пациентки. Появление ДНК EBV могло свидетельствовать о реактивации EBV-инфекции вследствие временной иммуносупрессии (пришедшейся на инкубационный период и/или острый период болезни), по аналогии со случаем, описанным для реактивации CMV на фоне острой HEV-инфекции. [9]

#### Экспериментальное исследование и его результаты

В период пребывания пациентки в стационаре и при повторном амбулаторном обследовании проведено экспериментальное исследование гуморального и клеточного иммунного ответа на широкий спектр антигенов вируса

ГС. Список антигенов включал: белки нуклеокапсида/кора С, оболочки E1 и E2, неструктурный белок NS5b, экспрессированные в клетках E. coli [2-4] коммерческие препараты белков NS3, NS4, NS5a («Диагностические системы», Нижний Новгород) и синтетические пептиды (ThermoHybaid, Германия). Пептиды представляли участки полипротеина HCV (в аминокислотных остатках): 774-796 и 802-821 HCV 1a и 1b; 1-20, 13-33, 34-56, 63-80, 67-81, 76-90, 106-126, 129-145, 140-160, 155-177 белка нуклеокапсида/core; 1030-10581, 1073-10972, 1098-11323, 1157-11784, 1184-12185, 1227-12526, 1241-12807, 1287-13138, 1304-13309, 1349-137910, 1382-141511, 1438-147112, 1473-149713, 1482-151014, 1515-15465, 1544-157916, 1584-161917, 1632-165718 белка NS3 HCV генотипа 1b [5] и консенсусные пептиды HVR-N и HVR-C, представляющие гипервариабельную петлю 1 белка оболочки E2 [6].

Были использованы контрольные антигены: тяжелая и легкая цепи альфа миозина сердца человека и убикитин (производства Sigma), гамма-интерферон мыши (R&D) (IFN- $\gamma$ , Ubi, My light, My heavy, соответственно) и пептиды из состава бета-3 адреналового рецептора мыши, тяжелой цепи альфа-миозина сердца человека, трансмембранного белка gp41 вируса иммунодефицита человека типа 1 и столбнячного токсина (B3ar, My1553, LG-control pept, TT соответственно). Для проведения ИФА антигены сорбировали на планшеты в концентрации 10 мг/мл (пептиды) и 0,3 мг/мл (белки) в карбонат-бикарбонатном буфере pH 9,3 в течение 4 суток при температуре 6-8о С. ИФА проводили, как описано ранее [6].

Для исследования клеточного иммунитета из гепаринизированной крови больной центрифугированием в градиенте Фиколла выделяли периферические клетки крови и проводили бласт-трансформацию в присутствии антигенов HCV и контрольных антигенов. В



качестве положительного контроля использовали митоген Конконвалин А (производства Sigma). Для стимуляции лимфоцитов использовали смеси пептидов (пулы): кор пул № 1, представляющий пептиды, перекрывающие участок aa 1-56; пул № 2 - aa 63-126, пул № 3 - aa 129-177; NS3 пул № 1, представляющий пептиды, перекрывающие участок aa 1030-1132, пул № 2 - 1157-1218, пул № 3 - 1227-1313, пул № 4 - 1304-1415, пул № 5 - 1438-1510, пул № 6 - 1515-1579 и пул № 7 - 1584-1657, а также индивидуальные белковые антигены: кор, NS3, NS4, NS5a и NS5b. Бласт-трансформацию проводили как описано [7]. На 3-й день отбирали культуральную жидкость и анализировали на содержание цитокинов IFN- $\alpha$ , IL-2, IL-4 и IL-10 методом ИФА (тест-система «Mabtech AB», Швеция) по методике производителя.

**Терапия.** Больной проводилась базисная, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия. К 13-му дню от начала заболевания сохранялась небольшая слабость, снижение аппетита. К 17-го дню от начала заболевания состояние пациентки нормализовалось.

**Диагноз при выписке.** На основании жалоб пациентки при поступлении, наличии парентерального анамнеза и отсутствия желтухи в анамнезе, клинической картины: астеновегетативного, диспепсического и желтушного синдромов, гепатомегалии, результатов проведенных исследований крови: гиперферментемии, гипербилирубинемии, отсутствия маркеров вирусных гепатитов А, В и С, пациентке был поставлен диагноз «острый гепатит неуточненной этиологии».

После выписки из стационара пациентка в течение 6 месяцев наблюдалась амбулаторно в консультативном гепатологическом центре при КИБ № 1. За период амбулаторного наблюдения пациентка жалоб не предъявляла, печень и селезенка не пальпировались.

### Ретроспективный диагностический поиск

С целью уточнения диагноза был проведен развернутый вирусологический анализ архивных образцов сывороток крови (ретроспективно). Был проведен качественный анализ образцов на наличие нуклеиновых кислот гепатотропных вирусов: HAV, HCV, HGV, HBV и TTV; а также вирусов: CMV, EBV, HSV-1, -2, HHV-6 и -8, PV B-19.

Образцы анализировали методом ПЦР с использованием коммерческих тест-систем (ЗАО НПФ «ДНК-Технология», Москва). Определение РНК HEV проводили методом ПЦР с использованием праймеров к открытой рамке

считывания 2 (ORF2) как описано ранее. [8] Наличие антител к гепатотропным вирусам устанавливалось методом ИФА. Для определения IgM и IgG к HEV использовали коммерческую тест-систему производства «Вектор-БЕСТ»; IgM и IgG к PV B19 - тест-систему производства «Biotrin»; IgA, IgM, IgG к EBV - тест-систему «Euroimmun AG». Определяли также антитела к флавивирусам: IgM и IgG вирусу Денге при помощи коммерческой диагностической тест-системы «Euroimmun AG»; IgM и IgG к вирусу клещевого энцефалита и IgG к вирусу лихорадки Западного Нила при помощи диагностических тест-систем фирмы «Вектор-БЕСТ».

### Анализ результатов ретроспективного диагностического поиска

Ретроспективный анализ архивных образцов пациентки выявил наличие РНК HEV и анти-HEV IgM и IgG (табл. 2). РНК HEV была выявлена в одном образце, положительном по анти-HEV IgM и IgG. Для подтверждения специфичности детекции РНК HEV и последующего филогенетического анализа выявленного варианта вируса провели прямое секвенирование амплифицированного фрагмента генома вируса. Нуклеотидная последовательность HEV была проанализирована при помощи программы BioEdit, было построено филогенетическое древо (алгоритм neighbor-joining/NJ; программа Clustal X). Филогенетический анализ показал принадлежность выявленного изолята HEV генотипу 1, циркулирующему в эндемичных по гепатиту Е регионах. Учитывая полученные результаты диагноз «острый гепатит неуточненной этиологии» был изменен на «вирусный гепатит Е».

Ретроспективный анализ сывороток больной выявил появление в остром периоде антител к вирусу гепатита С: core, E1, E2, NS3, NS4, NS5a и NS5b белкам и пептидам из состава core (ак 13-33, 63-80, 155-172), гипервариабельной петли 1 белка оболочки E2 HVR-N, белка NS2 ак 802-821 и белка NS3 ак 1184-1218ns5, 1287-1313ns 8, 1304-1330ns9, 1515-1546ns15 (сероконверсия; рис. 2). При динамическом наблюдении было отмечено снижение титра антител к указанным антигенам вплоть до их полного исчезновения (серореверсии; рис. 2).

Интересно, что феномен серореверсии был многократно описан при спонтанной элиминации HCV [10-12]. При этом не были выявлены антитела к каким-либо другим флавивирусам, что исключало псевдоположительность на анти-HCV в результате перекрестной иммунной реакции. Анализ культуральных жидко-



стей, собранных в тесте бласт-трансформации лимфоцитов выявил секрецию высоких уровней IL-2, а также IFN-γ и IL-4 в ответ на стиму-

ляцию антигенами HCV. Данные указывают на наличие специфического клеточного иммунного ответа на антигены HCV (рис. 3).

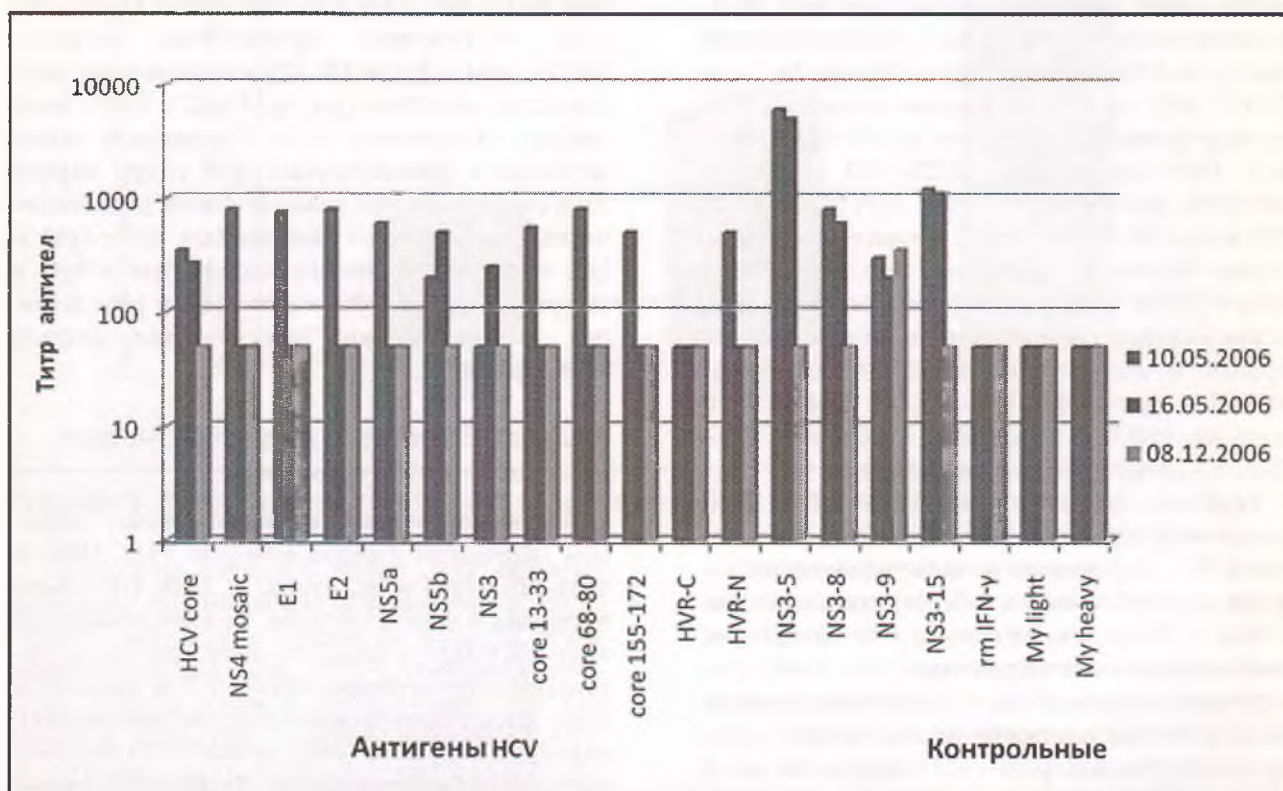


Рисунок 2. Динамика титров антител к HCV

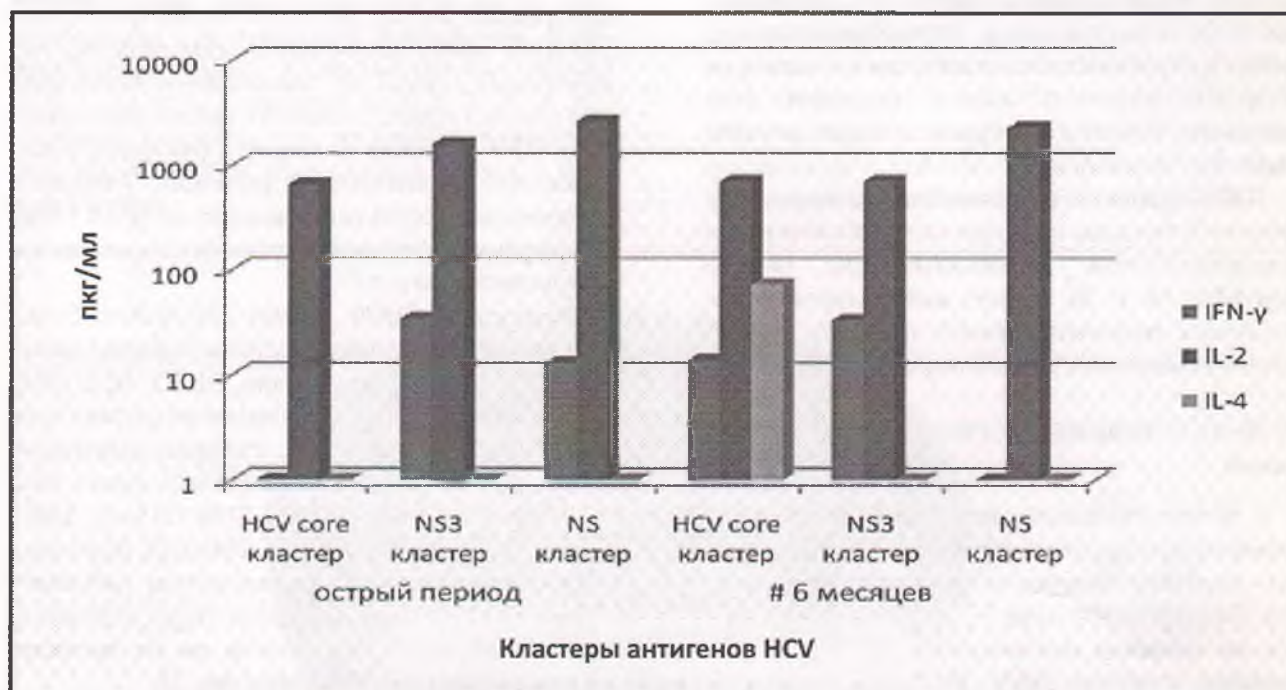


Рисунок 3. Результаты анализа культуральных жидкостей, полученных при бласт-трансформации лимфоцитов в присутствии антигенов HCV, на специфическую секрецию цитокинов

**Комментарии.** HCV core кластер представлен пептидами, перекрывающими участки (ак) 1-56, 63-126 и 129-177; NS3 кластер – пептидами, перекрывающими участки (ак) 1030-1132, 1157-1218, 1227-1313, 1304-1415, 1438-1510, 1515-1579 и 1584-1657; NS кластер представлен рекомбинантными белками NS3, NS4, NS5a и NS5b. Цитокины, секретируемые в ответ на антигены, составяющие кластер, суммированы.



Интересен мощный клеточный иммунный ответ Th1-типа (IFN- $\gamma$ , IL-2) на неструктурные белки и пептиды из состава белка NS3 (рис. 2), что характерно для HCV-инфекции со спонтанной элиминацией [10, 12].

На основании данных лабораторных исследований был сделан вывод о необходимости дополнительного подтверждающего анализа сывороток больной З. на наличие антител HCV методом Вестерн-блота (Bio-Rad); получены антитела к антигенам С1 (полоса 1), С2 (2), NS3 (3) HCV.

### Обсуждение результатов

При исследовании архивных образцов крови пациентки с гепатитом неустановленной этиологии были выявлены маркёры активной репликации вируса гепатита Е (РНК HEV генотипа 1), что в совокупности с динамикой серологических маркёров (сероконверсией) доказывает случай острого гепатита Е. Мощный клеточный иммунный ответ на антигены HCV и сероконверсия с последующей серореверсией указывали, что больная перенесла также ОГС. Отсутствие РНК HCV во всех заархивированных образцах сывороток, плазмы и периферических клеток крови указывали на спонтанную элиминацию вируса. Таким образом, установлена ко-инфекция двумя гепатотропными вирусами - HEV и HCV, закончившаяся выздоровлением.

Последние исследования спорадических случаев HEV-инфекции с выявлением РНК и антител класса IgM продемонстрировали, что существенную долю среди них составляют ко-инфекции. Так, по данным К.Т. Wu и соавт., 2009 [13], частота выявления HBV, HCV и HGV среди «носителей» анти-HEV IgM составила 29,2% (21), 12,5% (9) и 30,6% (22 из 72) соответственно. В настоящей работе описан сходный спорадический случай HEV-инфекции с выявлением иммунологических маркеров острой HCV-инфекции.

Спорадические случаи HEV-инфекции в неэндемичных регионах чаще всего протекают субклинически [14]. Течение HEV-инфекции в острой форме, возможно, связано с ко-инфекцией HCV, которая так и осталась не выявленной, если бы не развернутый диагностический поиск. В связи с этим серьезные беспокойства вызывают отрицательные результаты анализа сывороток крови больной З. на антитела к HCV, проведенного с применением коммерческих иммуноферментных тест-систем. Разбор данного клинического случая указывает на необходимость совершенствования серологической диагностики HCV, а также

на важность исчерпывающего анализа каждого случая ОГ на полный спектр гепатотропных вирусов (не прекращаемого после обнаружения одного вирусного агента).

Гепатит Е широко распространен в странах тропического и субтропического пояса. Заболевание гепатитом Е, не связанные с путешествиями в эндемичные регионы, чаще всего вызваны генотипом 3 HEV, основным резервуаром которого являются свиньи [15]. Здесь же был выявлен HEV генотипа 1, циркулирующий в эндемичных по гепатиту Е регионах. Однако данная инфекция не была завозной, так как ни пациентка, ни ее родные не покидали пределов Московского региона. Быстрое исчезновение вирусной РНК и выздоровление указывают на инфекцию низкой дозой вируса, возможно, через контаминированные вирусом продукты питания, экспортированные из эндемичных регионов, или парентерально. Заражение от других лиц - «носителей» вируса представляется маловероятным («person-to-person transmission too inefficient to cause clinical disease») [16]. Выявление маркёров HEV в сыворотке крови пациентки, проживающей в неэндемичном регионе и не относящейся к известным группам риска [14-16], указывает на необходимость введения контроля за циркуляцией HEV среди населения Российской Федерации.

### Литература

- [1] Онищенко Г.Г., Жебрун А.Б. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Справочник. -СПб.: ФГУН НИИЭИ им. Пастера, 2009. - С. 6.
- [2] Petrakova N.V., Kalinina T.I., Khudiakov Iu.E. et al. Preparation and purification of a polypeptide containing antigenic determinants of hepatitis C core protein // *Voпр. Virusol.* - 1997. - Vol. 42. P. 208-212.
- [3] Sominskaya I., Alekseeva E., Skrastina D. et al. Signal sequences modulate the immunogenic performance of human hepatitis C virus E2 gene // *Mol. Immunol.* - 2006. - Vol. 43. - P. 1941-1952.
- [4] Ivanov A.V., Korovina A.N., Tunitskaya V.L. et al. Development of the system ensuring a high-level expression of hepatitis C virus nonstructural NS5B and NS5A proteins // *Protein Expr. Purif.* - 2006. - Vol.48(1). - P.14-23.
- [5] Isagulians M.G., Petrakova N.V., Mokhonov V.V. et al. DNA immunization efficiently targets conserved functional domains of protease and ATPase/helicase of nonstructural 3 protein (NS3) of human hepatitis C virus // *Immunol. Lett.* - 2003. - Vol. 88. - P. 1-13.
- [6] Isagulians M.G., Widell A., Zhang S.M. et al. Antibody responses against B-cell epitopes of the hypervariable region 1 of hepatitis C virus in self-limiting and chronic human hepatitis C followed-up using consensus peptides // *J. Med. Virol.* - 2002. - Vol. 66. - P. 204-217.



- [7] Sandström E., Nilsson C., Hejdeman B. et al. HIV Immunogenicity Study 01/02 Team. Broad immunogenicity of a multigene, multiclade HIV-1 DNA vaccine boosted with heterologous HIV-1 recombinant modified vaccinia virus Ankara // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 198. – P. 1482-1490.
- [8] Солонин С.А., Кюрегян К.К., Исаева О.В. и др. Циркуляция вируса гепатита Е в свиноводческом хозяйстве // *Мир вирусных гепатитов* – 2009. – № 1. – С. 27-31.
- [9] Takikawa Y., Yasumi Y., Sato A. et al. A case of acute hepatitis E associated with multidrug hypersensitivity and cytomegalovirus reactivation // *Hepatol. Res.* – 2007. – Vol. 37. – P. 158-165.
- [10] Kamal S.M., Amin A., Madwar M. et al. Cellular immune responses in seronegative sexual contacts of acute hepatitis C patients // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78. – P. 12252-12258.
- [11] Bronowiski J.P., Vetter D., Uhl G. et al. Lymphocyte reactivity to hepatitis C virus (HCV) antigens shows evidence for exposure to HCV in HCV-seronegative spouses of HCV-infected patients // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 176. – P. 518-522.
- [12] Koziel M.J., Wong D.K., Dudley D. et al. Hepatitis C virus-specific cytolytic T lymphocyte and T helper cell responses in seronegative persons // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 176. – P. 859-866.
- [13] Wu K.T., Chung K.M., Feng I.C. et al. Acute Hepatitis E virus infection in Taiwan 2002–2006 revisited: PCR shows frequent co-infection with multiple hepatitis viruses // *J. Med. Virol.* – 2009. – Vol. 81. – P. 1734–1742.
- [14] Shata M.T., Navaneethan U. The mystery of hepatitis E seroprevalence in developed countries: is there subclinical infection due to hepatitis E virus? // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47. – P. 1032-1034.
- [15] Михайлов М.И., Шахильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2007. – С. 232-255.
- [16] Lewis H.C., Wichmann O., Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review // *Epidemiol. Infect.* – 2010. – Vol. 138. – P. 145-166.

## Описание вспышек гепатитов А, Е и С (декабрь 2009 г.)

Солонин С. А.

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

### Вспышка гепатита Е в Уганде

По состоянию на 8 декабря 2009 г. в провинции Каабонг на северо-востоке Уганды в результате вспышки гепатита Е (ГЕ) в местные клиники было доставлено свыше 210 человек. Зарегистрировано 12 случаев летального исхода от ГЕ [1]. Первый случай выявления ВГЕ был зарегистрирован в городе Кагатожа провинции Каабонг в августе 2009 г. В дальнейшем произошло распространение инфекции на близлежащие провинции в результате неудовлетворительного санитарного состояния территории.

Основной причиной распространения инфекции послужили национальные правила и особенности местного населения, которому запрещается использовать уборные.

Местное население – этническая группа Кагимоjong, состоящая преимущественно из земледельцев и пастухов, проживающих на северо-востоке Уганды, использующих в качестве туалета речное русло реки Окок, откуда они добывают воду для питья и других нужд. Официальный представитель здравоохранения Уганды Michael Lochiyu отметил, что в настоящее время обеспеченность провинции в уборных мизерная и составляет 2%. Он не исключил дальнейшего роста заболеваемости и увеличения количества пострадавших. Были даны рекомендации и разъяснения для местного населения о необходимости строительства уборных и их использования, обязательное мытье рук с мылом после туалета, а также уборка из домов испражнений от детей. Кроме того, были даны настоятельные рекомендации употребления для питья только кипяченой воды.

Хотелось бы отметить, что в 2007 г. аналогичная вспышка ГЕ произошла на севере Уганды, вследствие которой погибли 169 человек, а количество инфицированных вирусом ГЕ достигло свыше 10000 человек.

Для предотвращения дальнейшего распространения инфекции в настоящее время проводится кампания по гигиеническому воспитанию населения, обеспечению населения доброкачественной питьевой водой и улучшению санитарных условий: строительство туалетов и специально оборудованных выгребных ям.

### Вспышка гепатита А в Таджикистане

По состоянию на 1 декабря 2009 г. в Худжанде (административный центр Соджинской области) произошла вспышка гепатита А (ГА). Ежедневно в местную городскую инфекционную больницу поступает до 10 больных. В основном, это дети школьного возраста.

Главная причина заражения – несоблюдение правил личной гигиены [2]. Чаще всего заболевания ГЕ регистрируются в детских учреждениях.

В настоящее время для ликвидации возможных путей передачи вируса ГЕ в очагах инфекции проводится текущая и заключительная дезинфекция, создаются специальные «Уголки здоровья», проводятся беседы с родителями и детьми о правилах соблюдения личной гигиены.

Мероприятия, проводимые местными органами здравоохранения, направлены на осуществление экстренной вакцинопрофилактики ГА в очаге инфекции, что позволит снизить интенсивность распространения этой патологии в регионе.

### Вспышка гепатита С в Казахстане

По состоянию на 9 декабря 2009 г. в городе Алматы при переливании крови в Республиканском центре крови зарегистрировано массовое инфицирование вирусом гепатита С (ГС) детей, больных лейкемией [3]. По вине Республиканского центра крови в Алматинской области ГС были заражены не менее 150 детей.

В Республиканском центре крови отрицают факт заражения и называют все обвинения неуместными. Однако сотрудники Республиканского центра крови уже начали внутреннее расследование инцидента. В настоящее время сложно однозначно судить о причине заражения детей ГС, опираясь только на информацию, представленную в данной публикации [3], а также на сообщения об этой вспышке в других источниках.

### Литература

- [1] <http://www.newvision.co.ug/PA/8/12/7036>
- [2] <http://www.stan.tv/news/13466>
- [3] <http://www.ktk.kz/art/?id=6667>



## Рефераты статей

### Частота спонтанного развития мутации YMDD у пациентов с хроническим гепатитом В

The spontaneous YMDD mutation rate in chronic hepatitis B patients

Min XC, Miao XH, Zhao SM, et al.

Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2009 Dec;17(12):887-890.

Авторы изучали частоту спонтанного развития мутации YMDD. Образцы сывороток крови от 196 пациентов с хроническим гепатитом В, не получавших терапию, тестировали в праймер-специфичной ПЦР в реальном времени. Среди обследованных лиц спонтанные варианты YMDD были выявлены в 21 случае (20 YVDD и 1 YIDD). YMDD варианты составляли более 50%, 25-50%, 9-25% от общей вирусной нагрузки у 1, 5 и 15 пациентов соответственно. Пол, возраст, HBeAg, вирусная нагрузка в сыворотке крови, стадия заболевания и длительность инфекции не были связаны с наличием вариантов YMDD. Высокая частота мутаций YMDD была отмечена чаще при генотипе В по сравнению с генотипом С (20,0% против 7,38%,  $\chi^2=6,28$ ;  $p<0,05$ ).

**Заключение:** у пациентов с хроническим гепатитом В встречаются спонтанные варианты YMDD. Генотип В связан с более высокой частотой выявления мутаций YMDD.

### Экстренная пересадка печени от живого донора при острой печеночной недостаточности в эндемичном по ВГВ регионе

Emergency adult-to-adult living-donor liver transplantation for acute liver failure in a hepatitis B virus endemic area

Park SJ, Lim YS, Hwang S et al.

Hepatology. 2009 Oct 13. [Epub ahead of print]

Исход острой печеночной недостаточности (ОПН) значительно варьирует в зависимости от этиологии. Экстренная пересадка печени от живого донора (LDLT) сокращает срок ожидания трансплантата у пациентов с ОПН, особенно в эндемичных по ВГВ регионах. Авторы анализировали проспективно базу данных 110 взрослых пациентов с ОПН, которую определяли как быстрое развитие тяжелой коагулопатии и энцефалопатии в течение 26 недель после

появления симптомов. У 90% пациентов ОПН была этиологически связана с неблагоприятным исходом заболевания печени, включая ВГВ-инфекцию (37%). Три (3%) случая были обусловлены передозировкой ацетоминофена. Из 99 больных, которым была назначена срочная пересадка печени, 4 (4%) получили орган от погибшего донора (DDLT), и 40 (40%) - от живого донора (LDLT). Выживаемость в один год у пациентов с LDLT составила 85%. Из 55 человек, которым была назначена, но не выполнена пересадка печени, 45 (82%) умерли в среднем в течение 7 дней (от 1 до 90 дней). Многофакторный анализ показал, что LDLT (соотношение рисков [OR] 0,10;  $p<0,01$ ) и DDLT (OR 0,12;  $p=0,04$ ) связаны со снижением показателя смертности, тогда как старший возраст (OR 1,03;  $p=0,01$ ) и более высокий индекс по модели конечной стадии заболевания печени (MELD) (OR 1,03;  $p=0,04$ ) - с увеличением числа смертельных исходов. Среди живых доноров не было отмечено смертельных случаев; 8 (17,8%) и 3 (6,7%) из них перенесли осложнения 1 и 2 степени соответственно.

**Заключение:** экстренная LDLT показана пациентам с ОПН, и значительно повышает их выживаемость. Период, при котором пересадка печени возможна, ограничен, поэтому LDLT следует рассматривать как одну из первоочередных мер для лечения пациентов с ОПН, особенно в регионах, где поступление донорских органов ограничено.

### Серологические и молекулярное тестирование ВГС в высушенной капле крови

Dried blood spot for hepatitis C virus serology and molecular testing

Tuaille E, Mondain AM, Meroueh F. et al.

Hepatology. 2009 Oct 23. [Epub ahead of print]

Авторы анализировали эффективность диагностики гепатита С (ГС) в высушенной капле крови (ВКК) с использованием модифицированных коммерческих тестов. Парные образцы ВКК и сывороток были получены от 200 пациентов: 100 - позитивных по анти-ВГС, включая 62 с наличием РНК ВГС в сыворотке крови, и 100 - с отсутствием анти-ВГС. Образец ВКК представлял собой три капли цельной крови объемом примерно 50 мкл, нанесенных на бу-



мажную карточку, и хранился при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 48 часов после сбора материала. При использовании иммунологического теста Ortho HCV3.0 для тестирования ВКК, чувствительность и специфичность выявления анти-ВГС составили 99%. Частота выявления РНК ВГС в образцах ВКК составила 60/62 (97%) среди пациентов с наличием РНК ВГС в сыворотке крови, количественный анализ был выполнен успешно для 55 (89%) образцов в тесте Cobas TaqMan HCV test. Была отмечена четкая корреляция между концентрациями РНК ВГС в ВКК и сыворотке крови ( $r(2) = 0.95$ ;  $p < 0.001$ ). При проведении генотипирования ВГС в образцах ВКК отмечали полное совпадение результатов для 14 парных образцов ВКК и сывороток крови (генотипы 1-4).

**Заключение:** полученные результаты свидетельствуют о том, что образцы ВКК могут быть альтернативой образцам сывороток крови для выявления анти-ВГС, количественного анализа РНК ВГС и генотипирования ВГС. Использование ВКК может повысить возможности тестирования и мониторинга терапии ГС у пациентов.

### **Клиническая значимость генотипирования ВГВ и выявления мутаций в пресоре/основном промотере core у пациентов с хроническим заболеванием печени в Северной Индии**

Clinical Significance of Genotypes and Precore/Basal Core Promoter Mutations in HBV Related Chronic Liver Disease Patients in North India

Sharma S, Sharma B, Singla B. et al.

Dig Dis Sci. 2009 Dec 31. [Epub ahead of print]

Поскольку данные о клинической значимости генотипа ВГВ и мутаций в основном промотере core (ВСП) и пресоре ограничены и противоречивы, авторы анализировали распространенность этих мутаций и их связь с генотипом ВГВ у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Всего обследовали 273 человека с разными стадиями заболевания, ассоциированного с ВГВ, с помощью RFLP и прямым секвенированием. Генотип ВГВ определяли в мультиплексной ПЦР. Генотип D преобладал во всех подгруппах пациентов с разными стадиями заболевания печени. Мутации в ВСП значительно чаще выявляли у неактивных «носителей» ВГВ и лиц с компенсированным циррозом печени по сравнению с остальными пациентами. Частота выявления мутаций в ВСП составляла 29,1% при генотипе D и 17,1% - при генотипе A ( $p=0,001$ ). Мутации в пресоре также чаще встречались при генотипе D по

сравнению с генотипом A (36,9% против 4,8%,  $p=0,0007$ ).

**Заключение:** генотип D преобладает среди больных с ВГВ-ассоциированным заболеванием печени на Севере Индии. Мутации в ВСП и пресоре встречаются у одной трети ВГВ-положительных пациентов с генотипом D. Не выявлено корреляции между тяжестью заболевания печени и генотипом ВГВ и мутациями.

### **Анализ информированности пациентов, перенесших в детском возрасте рак, о тестировании на ВГС: данные специального исследования**

Knowledge of hepatitis C virus screening in long-term pediatric cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study

Lansdale M, Castellino S, Marina N. et al.

Cancer. 2009 Dec 29. [Epub ahead of print]

Лица, которые перенесли в детстве онкологическое заболевание и получали лечение до начала рутинного тестирования доноров крови на ВГС в 1992г., характеризуются повышенным риском посттрансфузионного инфицирования ВГС. Проведено анкетирование 9242 человек, имевших в анамнезе рак в 1970–1986 гг. Более 70% участников отметили отсутствие тестирования на наличие ВГС (41%) или сомневались в его проведении (31%), только 29% опрошенных лиц ответили положительно. Половина участников исследования сообщила о проводившихся в ходе лечения гемотрансфузиях; они чаще отмечали факт тестирования на ВГС (39%) по сравнению с теми, кто не помнил о гемотрансфузиях (18%) или не был в этом уверен (20%). Многофакторный анализ показал, что участники, не отмечавшие тестирования на наличие ВГС, были старше (соотношение рисков [OR] на 5-летнее увеличение возраста, 1,1; 95%-доверительный интервал [CI], 1,0-1,1), не наблюдались в онкоцентре в течение последних 2 лет (OR 1,2; 95% CI, 1,0-1,4), не были в курсе проводимой терапии рака (OR 1,3; 95% CI, 1,2-1,5), не имели трансфузий (OR 2,6; 95% CI, 2,3-3,0) или не были уверены в том, что перенесли трансфузии (OR 2,2; 95% CI, 1,9-2,6), с меньшей вероятностью относились к расовым/этническим меньшинствам (OR 0,9; 95% CI, 0,8-1,0) или перенесли острую миелоидную лейкемию (OR 0,7; 95% CI, 0,5-1,0).

**Заключение:** у значительной части больных, перенесших в детстве онкологическое заболевание и имевших риск развития посттрансфузионной ВГС-инфекции, отсутствует информация о собственном трансфузионном



анамнезе, и им будут полезны скрининговые программы по выявлению ВГС.

### Новые препараты для лечения ВГС-инфекции, направленных на эрадикацию вируса

HCV drug discovery aimed at viral eradication

Schinazi RF, Bassit L, Gavegnano C.

J Viral Hepat. 2009 Dec 18. [Epub ahead of print]

Вирус гепатита С (ВГС) является причиной заболеваемости и смертности около 3% населения Земного шара. Вирус не встраивается в геном человека и может быть элиминирован из организма с помощью эффективной терапии. В настоящее время стандартом лечения ВГС-инфекции является комбинация пегилированного интерферона-альфа (Peg-IFN-альфа) и рибавирина. Однако данные препараты вызывают нежелательные эффекты и не приводят к эрадикации вируса у многих пациентов с хронической ВГС-инфекцией. Ограниченные возможности терапии и наличие таких тяжелых последствий хронической инфекции, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, обуславливают необходимость разработки новых препаратов и схем лечения. Понимание сложных связей между иммунным ответом, элиминацией вируса и ингибированием вирусной репликации с фармакологическими разработками позволит обеспечить полную эрадикацию ВГС.

**Заключение:** в данном обзоре описываются новые препараты для антивирусной терапии, проходящие доклинические и клинические испытания, описывается механизм их действия, обсуждается влияние на вирусную нагрузку и элиминацию ВГС.

### Скрытая ВГВ-инфекция у пациентов, инфицированных ВИЧ: сообщение о двух случаях реактивации гепатита В и распространенность среди госпитализированных больных

Occult hepatitis B infection in patients infected with HIV: Report of two cases of hepatitis B reactivation and prevalence in a hospital cohort

Bloquel B, Jeulin H, Burty C. et al.

J Med Virol. 2010 Feb;82(2):206-212.

Для пациентов с коинфекцией ВИЧ и ВГВ характерен повышенный риск реактивации гепатита В. Авторы приводят описание двух случаев реактивации ВГВ: у пациентов с ВИЧ и изолированными анти-НВс. В обоих случаях реактивация ВГВ происходила после прекра-

щения применения антиретровирусных препаратов, обладающих анти-ВГВ активностью, вследствие развития лекарственной устойчивости ВИЧ. Далее авторы тестировали образцы плазмы от 383 ВИЧ-инфицированных пациентов для оценки распространенности скрытой ВГВ-инфекции в отделении инфекционных заболеваний. 45% (172/383) обследованных лиц ранее контактировали с ВГВ. Изолированные анти-НВс отмечали у 48 пациентов (48/383, 12%) из них 2 были положительными по ДНК ВГВ. Поскольку 75% (288/383) больных получали ВААРТ, включая, как минимум, один препарат активный против ВГВ, истинная частота скрытой ВГВ-инфекции была, по-видимому, недооценена.

**Заключение:** при ВИЧ-инфекции все пациенты должны проходить скрининг на наличие ВГВ-инфекции и мониторинг вирусной нагрузки, что крайне важно для предотвращения реактивации инфекционного процесса. Препараты, обладающие противовирусной активностью в отношении ВГВ, следует назначать постоянно пациентам с коинфекцией ВИЧ, получающим ВААРТ, поскольку прекращение терапии связано с риском реактивации ВГВ.

### Популяционный анализ распространенности ВГЕ-инфекции среди населения Японии

A nationwide survey of hepatitis E virus infection in the general population of Japan

Takahashi M, Tamura K, Hoshino Y. et al.

J Med Virol. 2010 Feb;82(2):271-281.

Для определения распространенности ВГЕ-инфекции среди населения Японии, были собраны образцы сывороток крови от 22,027 человек (9,686 мужчин и 12,341 женщин; средний возраст 56.8 +/- 16.7 лет, от 20 до 108 лет) проживающих в 30 префектурах Хоккайдо, Хонсю, Шикоку, Киушю, проходивших медицинский осмотр в 2002-2007 гг. Образцы тестировали на наличие анти-ВГЕ классов IgG, IgM и IgA в in-house ИФА, РНК ВГЕ определяли в ОТ-ПЦР. Всего 1,167 (5.3%) человек были положительны по анти-ВГЕ IgG, в том числе 753 мужчин (7.8%) и 414 женщин (3.4%), различия были статистически достоверными ( $P < 0.0001$ ). Частота выявления анти-ВГЕ IgG увеличивалась с возрастом и была достоверно выше среди лиц  $\geq 50$  лет по сравнению с лицами более молодого возраста (6.6% против 2.7%,  $P < 0.0001$ ). Несмотря на то, что 13 человек, наряду с анти-ВГЕ IgG, имели анти-ВГЕ IgM и/или анти-ВГЕ IgA, ни у одного из обследованных лиц не была выявлена РНК ВГЕ. Наличие РНК ВГЕ также определяли



в минипулах из 50 или 49 образцов сывороток крови от остальных 22,014 лиц, и в трех случаях она была выявлена при отсутствии анти-ВГЕ. Выявленные изоляты вируса относились к генотипу 3 и были близки ранее описанным японским изолятам ВГЕ.

**Заключение:** анализ географического распределения положительных находок показал, что частота выявления анти-ВГЕ IgG, а также РНК ВГЕ и анти-ВГЕ IgM и/или IgA достоверно выше в северной части Японии по сравнению с южными районами (6.7% против 3.2%,  $P < 0.0001$ ; 0.11% против 0.01%,  $P = 0.0056$ ; соответственно).

### Клинические и базисные аспекты развития анемии при антивирусной терапии гепатита С

Clinical and basal aspects of anemia during antiviral therapy for hepatitis C

Van Soest H, Renooij W, Van Erpecum KJ.

Ann Hepatol. 2009 Oct-Dec;8(4):316-324.

Анемия является основным побочным эффектом комбинированной терапии хронического гепатита С (ХГС). Авторы исследовали тяжесть, потенциальные факторы риска и механизмы развития анемии. Обследовали 44 пациента с ХГС, получавших комбинированное лечение интерфероном и рибавирином. До начала и во время проведения терапии анализировали изменения в составе мембранных фосфолипидов эритроцитов и повышение их восприимчивости к осмотическому или вызываемому солями желчи стрессу. Анемия с признаками гемолиза наблюдалась практически у всех пациентов. Снижение гемоглобина через 6 месяцев терапии составляло  $2,0 \pm 0,1$  ммоль/л (от -0,6 до 4,1). Высокие уровни гемоглобина, большая доза рибавирина (15-17,5 мг/кг) и низкое содержание тромбоцитов до начала лечения являлись независимыми факторами риска снижения гемоглобина. Сывороточные уровни эритропоэтина повышались во время терапии, отрицательно коррелируя с уровнями гемоглобина на 12 неделе ( $r = -0,70$ ;  $p = 0,002$ ) и 24 ( $r = -0,72$ ;  $p = 0,002$ ). Фосфолипидный состав мембраны эритроцитов не различался у пациентов с анемией и в группе сравнения. Устойчивость к осмотическому или вызванному солями желчи стрессу была в норме у больных с анемией. Воздействие фосфатидилсерина на внешнюю поверхность мембраны не менялось после 24 часов инкубации *ex vivo* с рибавирином в фармакологической концентрации.

**Заключение:** степень анемии, наблюдаемой при антивирусной терапии ХГС, коррелирует с

уровнями тромбоцитов и гемоглобина до начала лечения и с большими дозами рибавирина. Хотя гемолиз вносит вклад в развитие анемии, полученные данные не позволяют считать изменение состава фосфолипидов мембраны важным фактором патогенеза анемии.

### Гепатит С и индуцируемый интерфероном тиреоидит

Hepatitis C and interferon induced thyroiditis

Tomer Y.

J Autoimmun. 2009 Dec 16. [Epub ahead of print]

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИЗЩ) являются результатом сложных процессов, развивающихся в результате взаимодействия генетических, эпигенетических и внешних факторов. В настоящее время достигнут значительный прогресс в понимании триггерных механизмов АИЗЩ. Основными внешними триггерными факторами развития АИЗЩ являются йод, курение, лекарственные препараты, беременность и, возможно, стресс. В данном обзоре автор уделяет внимание двум доказанным внешним триггерным факторам АИЗЩ - ВГС и терапии интерфероном альфа (IFNa). Показано, что хроническая ВГС-инфекция связана с повышенной заболеваемостью клиническими и субклиническими формами АИЗЩ (т.е. присутствием тиреоидных антител у эутиреоидных лиц). Кроме того, установлено, что при IFNa-терапии хронической ВГС-инфекции в 40% случаев развивается аутоиммунный или не-аутоиммунный тиреоидит. В некоторых случаях интерферон-ассоциированный тиреоидит у пациентов с хронической ВГС-инфекцией может приводить к возникновению тяжелых симптомов, требующих прекращения антивирусной терапии.

**Заключение:** несмотря на то, что эпидемиологические и клинические проявления ВГС- и интерферон - ассоциированного тиреоидита хорошо изучены, механизмы развития такого состояния неизвестны.

### Выявление рекомбинации между субгенотипами IA и IB вируса гепатита А

Identification of recombination between subgenotypes IA and IB of hepatitis A virus

Liu W, Zhai J, Liu J, Xie Y.

Virus Genes [Epub ahead of print]

Имеются данные о наличии совместной циркуляции субгенотипов IA и IB ВГА в Южной Африке, Южной Америке, Европе и США. В настоящей работе впервые проведен филогене-



нетический и рекомбинационный анализ 31 полноразмерных геномных последовательностей ВГА, выделенных от человека и обезьян. Выявлены три потенциальных события межсубтипической рекомбинации (I-III). Рекомбинационные события I и II произошли между двумя штаммами, представленными японским АН2 (AV020565, субтип IA) и североамериканским изолятом MBV (M20273, субтип IB), что дало начало рекомбинантному изоляту из Уругвая HAV5 (EU131373). Рекомбинационное событие III произошло между африканским MBV (M20273, субтип IB) и германским изолятом GBM (X75215, субтип IA), что привело к образованию итальянского изолята FG (X83302).

**Заключение:** полученные результаты свидетельствуют о возможности одновременного инфицирования человека разными субтипами ВГА и представляют собой новое направление в изучении генетического разнообразия ВГА.

### Перспективное сравнение двух алгоритмов неинвазивного определения стадии фиброза печени при хроническом гепатите С

Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C

Castéra L, Sebastiani G, Le Bail B. et al.

J Hepatol. [Epub ahead of print]

Неинвазивный способ оценки фиброза печени является неоднозначным диагностическим подходом. Предлагается несколько методов для использования у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), но их значимость возрастает при сочетанном применении по предложенным алгоритмам: эластометрия (ТЕ) и фибротест (FT) (Castera) или показатель соотношения уровней АСТ и тромбоцитов (APRI) и FT (SAFE биопсия). Целью данного проспективного исследования являлось сравнение эффективности этих двух алгоритмов для диагностики выраженного фиброза и цирроза печени при обследовании 302 человек с ХГС. Все пациенты подвергались ТЕ, FT и APRI в день биопсии печени, рассматриваемой в качестве референсного стандарта. Выраженный фиброз (F2 по шкале Metavir) установлен у 76%, цирроз (F4) - у 25% больных. Нарушение ТЕ отмечали в 8 (2,6%) случаях. При выраженном фиброзе, алгоритм Castera позволил предотвратить на 23% биопсии печени больше по сравнению с SAFE биопсией (71,9% против 48,3% соответственно;  $p < 0,0001$ ), но его надежность была значительно ниже (8,7% против 9,0%, соответственно  $p < 0,0001$ ). При выявлении цирроза достовер-

ность критерия Castera была выше по сравнению с SAFE биопсией (95,7% против 88,7%, соответственно;  $p < 0,0001$ ). Количество предотвращенных биопсий печени не отличалось достоверно для двух алгоритмов (7,8% против 74,8%;  $p > 0,05$ ).

**Заключение:** оба алгоритма эффективны для неинвазивной оценки степени фиброза печени при ХГС. При диагностике цирроза количество биопсий, которых удается избежать, сходно при применении обоих алгоритмов, при диагностике фиброза печени этот показатель выше при использовании критерия Castera по сравнению с алгоритмом SAFE биопсия.

### Отсутствие скрытой ВГС-инфекции в сыворотке крови у анти-ВГС-позитивных РНК ВГС - негативных пациентов, перенесших трансплантацию почек

No evidence of occult hepatitis C virus (HCV) infection in serum of HCV antibody-positive HCV RNA-negative kidney-transplant patients

Nicot F, Kamar N, Mariamé B. et al.

Transpl Int. [Epub ahead of print]

Персистенция ВГС после элиминации вируса остается предметом споров. Скрытая ВГС-инфекция описывается как присутствие РНК ВГС в печени или мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК) у лиц с отсутствием РНК ВГС в плазме по результатам стандартных ПЦР-тестов. Авторы выявляли персистенцию ВГС у 26 пациентов, перенесших трансплантацию почек, наблюдавшихся на протяжении 10,5 лет (от 2 до 16), после элиминации ВГС во время лечения программным гемодиализом. При наличии персистенции ВГС снижение иммунного контроля в результате иммуносупрессии после пересадки почки должно приводить к реактивации вируса. В качестве иммунодепрессантов применяли ингибиторы кальцинеурина (100%), и/или стероиды (62%), и/или антиметаболиты (94%). Индукционная терапия, назначавшаяся 22 пациентам, была основана на кроличьем антигемоглобиновом глобулине (59%) или блокаторах анти-IL2-рецептора (32%). Все пациенты были отрицательными по РНК ВГС в нескольких стандартных тестах. В процессе наблюдения РНК ВГС не была выявлена в 5 биоптатах печени, 26 образцах плазмы, 37 образцах нестимулированных и 24 образцах стимулированных МКПК при использовании ультрачувствительного ОТ-ПЦР теста (предел чувствительности 2 МЕ/мл). В течение периода наблюдения не отмечался биохимический или вирусологический рецидив.



**Заключение:** отсутствие реактивации ВГС-инфекции у ранее инфицированных пациентов с иммунодефицитными состояниями указывает на полную эрадикацию ВГС после его элиминации во время диализа.

### **Вирус гепатита В: происхождение и эволюция**

Hepatitis B virus: origin and evolution

Jazayeri SM, Alavian SM, Carman WF.

J Viral Hepat. [Epub ahead of print]

Патогенез ВГВ-инфекции является сложным процессом, и, по-видимому, генетические варианты вируса играют существенную роль. ВГВ проходит через множество циклов репликации, сопровождающихся накоплением ошибок в генетическом материале. В результате образующиеся квазивиды вируса гетерогенны и, в отсутствие археологических свидетельств прошлых инфекций, эволюция ВГВ может быть проанализирована на основании его эпидемиологии и генетического анализа.

**Заключение:** в данном обзоре рассматриваются противоречивые теории происхождения ВГВ и факторы, влияющие на образование квазивидов. Также представлены свидетельства корреляции распределения генотипов ВГВ с историей человечества и путями миграции.

### **ВГС/ВИЧ-коинфекция связана с повышенной смертностью у пациентов, госпитализированных с гепатитом С или ВИЧ-инфекцией**

Hepatitis C/HIV co-infection is associated with higher mortality in hospitalized patients with Hepatitis C or HIV

Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Fangman J, Saeian K.

J Viral Hepat. 2009 Nov 30. [Epub ahead of print]

До 10% больных с ВГС-инфекцией коинфицированы ВИЧ и у 25-30% лиц с ВИЧ обнаруживается ВГС. Авторы изучали влияние на исход заболевания коинфекции ВИЧ/ВГС в сравнении с моноинфекцией ВИЧ и ВГС. При анализе национальной базы данных за 2006 г. все пациенты были разделены на три группы: с наличием моноинфекции ВГС, моноинфекции ВИЧ и коинфекции ВГС/ВИЧ. Для выявления предикторов смертности больных в стационаре использовали многофакторный анализ, в который были включены 474843 случая моноинфекции ВГС, 206758 - моноинфекции ВИЧ и 56304 случая коинфекции ВГС/ВИЧ. Госпитализацию, связанную с заболеваниями печени,

чаще отмечали у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС (15,4%) по сравнению с моноинфекцией ВИЧ (3,3%,  $p < 0,001$ ). Первичная госпитализация в инфекционное отделение была более характерной для лиц с моноинфекцией ВИЧ (33,9%) по сравнению с коинфицированными пациентами (26%,  $p < 0,001$ ). Наличие ВГС/ВИЧ-коинфекции было связано с более высокими показателями смертности по сравнению с моноинфекцией ВГС (СР 1,41; 95% ДИ 1,20-1,65) но не с моноинфекцией ВИЧ. ВГС-ассоциированный цирроз печени или сопутствующие осложнения повышали в 4 раза риск смертности у лиц с наличием ВИЧ (СР 3,96; 95% ДИ 3,29-4,79). Частота госпитализации пациентов с коинфекцией ВГС/ВИЧ (23,5%) была достоверно выше по сравнению с моноинфекцией ВГС (14,8%) или ВИЧ (19,9%) ( $p < 0,001$ ).

**Заключение:** коинфекция ВГС/ВИЧ связана со значительно более высокой частотой госпитализации больных и является фактором риска внутрибольничной смертности по сравнению с моноинфекцией ВГС.

### **Факторы риска развития внутрипеченочной холангиокарциномы: возможная роль вируса гепатита В**

Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a possible role of hepatitis B virus

Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H. et al.

J Viral Hepat. [Epub ahead of print]

Известны несколько факторов риска развития внутрипеченочной холангиокарциномы (ВХК) – первичный склерозирующий холангит, фиброполикистоз печени, паразитарная инфекция, желчнокаменная болезнь, воздействие химических карциногенов. Поскольку у многих пациентов с ВХК эти факторы риска не выявляются, представляется важным понимание других причин развития заболевания. В широкомасштабном ретроспективном когортном исследовании в Японии участвовали 154814 здоровых доноров крови в возрасте 40-64 лет на момент включения в исследование в 1991-1993 гг. Средний период наблюдения достигал 7,6 лет, что составило 1,25 млн человеко-лет. Случаи ВХК выявляли путем определения связей между базой данных доноров крови и регистром случаев рака в регионе. За период наблюдения были выявлены 11 случаев ВХК, заболеваемость составила 0,88 на 100000 человек в год. У лиц в возрасте 50-54 лет и 55-59 лет отмечали более высокий риск развития ВХК, чем у более молодых (соотношение рисков (OR) 11,07; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,98-61,79 и 5,90; 95% ДИ 1,08-32,31 соответственно). По сравне-



лированных митохондрий, выделенных из двух клеточных линий – митохондрии из полногеномной репликонной системы обладали большей чувствительностью к  $\text{Ca}(2+)$ -индуцированному выходу цитохрома C. In vitro инкубация митохондрий из субгеномной репликонной системы с капсидным белком приводила к повышению окислительной восприимчивости до уровней, наблюдаемых у митохондрий из клеток, несущих полноразмерный репликон. Полученные результаты свидетельствуют о том, что повышенное митохондриальное продуцирование ROS и сниженный порог  $\text{Ca}(2+)$ - и ROS-индуцируемого переноса характерны для ВГС-инфекции.

**Заключение:** данное явление является прямым следствием взаимодействия капсидного белка с митохондриями и наблюдается всегда при его экспрессии - при инфекции, в клетках, несущих полноразмерных репликон, или в системах, экспрессирующих белок в избытке.

### **Скрытая ВГВ-инфекция: скрытое действие**

Occult hepatitis B virus infection: a covert operation

Hollinger FB, Sood G.

J Viral Hepat. [Epub ahead of print]

Для выявления скрытой ВГВ-инфекции требуются тест-системы с высокими показателями чувствительности и специфичности: менее 10 МЕ/мл для ДНК ВГВ и  $<0,1$  нг/мл для HBsAg. Скрытая ВГВ-инфекция довольно часто встречается у больных с хронической ВГС-инфекцией, которая, по-видимому, оказывает влияние на репликативную способность ВГВ. Выявление вирусной ДНК не всегда означает инфекционность, и амплификация в ПЦР ДНК ВГВ с фрагмента вирусной ДНК у иммунокомпетентных лиц с высокими уровнями анти-HBs не имеет биологического значения. Выраженный подъем АЛТ, наблюдаемый на ранних этапах лечения ВГС-инфекции, или сохранение повышенных уровней АЛТ по окончании терапии, свидетельствуют о необходимости проведения анализа на наличие скрытой ВГВ-инфекции. Сходным образом, образцы плазмы от пациентов с хроническим гепатитом С, позитивных по анти-HBc ( $\pm$ анти-HBs с концентрацией  $<100$  мМЕ/мл) нужно тестировать на наличие ДНК ВГВ с помощью высоко чувствительных тестов. При проведении биопсии печени рекомендуется иммуногистохимическое определение HBsAg и HBcAg, и фрагмент биоптата необходимо тестировать в отношении ДНК ВГВ. Это является еще одним поводом для

оптимального отбора образца (два прохода иглой 16 номера под контролем УЗИ).

**Заключение:** возможность заражения реципиентов при пересадке печени от доноров со скрытой ВГВ-инфекцией продолжает быть предметом интереса трансплантологов-гепатологов. Поскольку у больных со скрытой ВГВ-инфекцией ДНК ВГВ может выявляться в сыворотке, мононуклеарах периферической крови и/или печени, и существует вероятность реактивации инфекции при иммуносупрессивной или цитотоксической химиотерапии, мониторинг и терапия пациентов должны проводиться в зависимости от результатов тестов, таких как выявление изолированных анти-HBc и ДНК ВГВ.

### **Краткое сообщение: инфицирование вирусами гепатита В, устойчивыми к ламивудину, лиц с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией**

Short communication: transmission of hepatitis B viruses with lamivudine resistance mutations in newly diagnosed HIV individuals

Treviño A, Soriano V, Madejon A. et al.

AIDS Res Hum Retroviruses. 2009 Dec;25(12):1273-1276.

Из 1519 впервые выявленных ВИЧ-инфицированных лиц в Мадриде с 2000 г. по 2008 г., 65 (4,3%) человек были HBsAg-позитивными. У 2 пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ в геноме ВГВ была выявлена мутация устойчивости к ламивудину M204V, тогда как лекарственная резистентность ВИЧ отсутствовала. Ни один из больных ранее не получал антиретровирусную терапию.

**Заключение:** для пациентов с коинфекцией ВГВ/ВИЧ может быть полезным первичное тестирование на лекарственную устойчивость ВГВ и ВИЧ для выбора оптимальной анти-ВГВ терапии.

### **Значение для клиники и здравоохранения генетических вариантов вируса гепатита В**

Clinical relevance and public health significance of hepatitis B virus genomic variations

Caо GW.

World J Gastroenterol. 2009 Dec 14;15(46):5761-5769.

В настоящее время выделяют 10 генотипов (А-Ј) и 34 субтипа ВГВ, которые имеют разное географическое распространение и вызываемые ими заболевания отличаются по клиническому течению, прогнозу и ответу на интерферонотерапию. Инфекция, вызванная субтипом



A2, часто связана с высокой вирусной нагрузкой, приводящей к развитию острого гепатита В, преимущественно с горизонтальным механизмом передачи возбудителя. Генотипы А и В более восприимчивы к терапии интерфероном по сравнению с генотипами D и С. Генотип В чаще выявляют при остром гепатите по сравнению с генотипом С, тогда как генотип С (С2) связан с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), в основном на фоне цирроза, по сравнению с генотипом В (В2). Инфекция, вызванная несколькими генотипами, сопровождается высокой вирусной нагрузкой и неблагоприятным исходом. Мутации в гене S ВГВ, особенно аминокислотные замены в позиции 145 (G145R), связаны с ускользанием от иммунного контроля, тогда как мутации в генах preS или S, приводящие к снижению продукции HBsAg, имеют значение с точки зрения безопасности службы крови. Варианты ВГВ, несущие мутации в гене полимеразы, связанные с лекарственной устойчивостью к нуклеозидным аналогам, могут быть отобраны во время антивирусной терапии. Для разных генотипов ВГВ характерен специфичный профиль мутаций в участках preS и EnhII/BCP/precore. Делеции в preS, C1653T, T1753V и A1762T/G1764A, связаны с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). По-видимому, ГЦК-ассоциированные варианты ВГВ не передаются от матери ребенку, а возникают в ходе патогенеза инфекции.

**Заключение:** анализ генетических вариантов ВГВ в сочетании с определением генетической предрасположенности человека позволит выявлять больных, инфицированных ВГВ с риском развития ГЦК, нуждающихся в активной антивирусной терапии.

### Лечение хронического гепатита С у пациента с системной склеродермией Treatment of chronic hepatitis C in a patient affected by systemic sclerosis

Poggi G, Villani L, Sottotetti F. et al.

Gastroenterol Res Pract. 2009 [Epub 2009 Nov 17]

В настоящее время для лечения ВГС-инфекции рекомендуется применение пегилированного интерферона альфа (IFN- $\alpha$ ) в сочетании с рибавирином. Несмотря на ряд преимуществ такой терапии, возрастает озабоченность специалистов в связи с ее переносимостью. Помимо обычных побочных эффектов, интерферон может индуцировать развитие или вызывать обострение аутоиммунных заболеваний, что ставит вопрос о целесообразности его

применения. Авторы наблюдали 55-летнюю пациентку с системной склеродермией (ССк) во время и после лечения хронической ВГС-инфекции пегилированным IFN- $\alpha$  и рибавирином. Учитывая риск потенциального ухудшения течения аутоиммунного заболевания во время терапии, ей был назначен укороченный курс применения препаратов. Во время лечения IFN- $\alpha$  отмечали незначительное ухудшение ССк легких без угрожающих жизни симптомов. Через 24 месяца наблюдения отмечали устойчивый вирусологический ответ и контроль над ревматологическим заболеванием.

**Заключение:** при риске прогрессирования заболевания печени и сопутствующей ССк, применение антивирусной терапии IFN- $\alpha$  является возможным и оправданным.

### Продолжительность поствакцинального иммунитета против гепатита В и ответ на ревакцинацию у вертикально инфицированных ВИЧ подростков, получающих ВААРТ

Persistence of vaccine immunity against hepatitis B virus and response to revaccination in vertically HIV-infected adolescents on HAART

Pessoa SD, Miyamoto M, Ono E. et al.

Vaccine [Epub ahead of print]

Известно, что гуморальный иммунный ответ на введение вакцинных антигенов снижен у детей, перинатально инфицированных ВИЧ. Авторы анализировали фенотип лимфоцитов, гуморальный ответ на первичную вакцинацию против гепатита В и на ревакцинацию у 40 ВИЧ-инфицированных подростков, получающих ВААРТ, в сравнении с 23 здоровыми лицами того же возраста. Уровни анти-HBs  $\geq 10$  мМЕ/мл определяли у 18/40 (40,5%) ВИЧ-инфицированных подростков и у 18/23 (78,3%) здоровых лиц. У подростков с наличием ВИЧ и концентрациями анти-HBs  $\geq 10$  мМЕ/мл отмечали более высокий уровень CD4+ Т-лимфоцитов, наивных клеток и CD8+ Т-лимфоцитов памяти, а также меньшее содержание маркеров иммунной активации. На ревакцинацию усилением выработки антител ответили 12/18 (66,7%) ВИЧ-инфицированных лиц. У подростков, не ответивших на ревакцинацию, отмечали снижение числа CD4+ Т-клеток, более высокое содержание маркеров иммунной активации и чаще выявляемую вирусную нагрузку ВИЧ.

**Заключение:** уменьшение иммунной активации, более высокое содержание CD4+ - Т-клеток и контроль за репликацией ВИЧ способствуют успешному ответу на вакцинацию против гепатита В.



### Использование анализа avidности анти-ВГЕ IgG для диагностики ВГЕ-инфекции

Use of hepatitis E IgG avidity for diagnosis of hepatitis E infection

Bigaillon C, Tessé S, Lagathu G, Nicand E.

J Virol Methods. [Epub ahead of print]

Диагностика острой ВГЕ-инфекции основана на выявлении РНК ВГЕ и специфичных антител класса IgM у иммунокомпетентных пациентов. Виремия и выделение РНК ВГЕ с фекалиями отмечается не у всех заболевших лиц, а способность разных коммерческих тестов выявлять анти-ВГЕ IgM различается, в связи с чем необходимы дополнительные диагностические подходы. Авторы изучали возможность применения показателя avidности анти-ВГЕ IgG для дифференциации острой инфекции и предыдущего контакта с вирусом в регионах с низким уровнем эндемичности. Проведено тестирование 132 образцов сывороток крови, в том числе 39 - от пациентов с подтвержденной ВГЕ-инфекцией. Показатель avidности IgG был высоким (>60%) у лиц с перенесенной инфекцией (n=16) или после поликлональной активации (n=3), и был низким (<40%) у больных с острой инфекцией (n=20). При тестировании 93 образцов сывороток крови от пациентов, обследуемых на острый гепатит (выявление анти-ВГЕ IgM, но не РНК ВГЕ), показатель avidности IgG составил <40% у 77 из обследуемых лиц, что характерно для острой инфекции. У 15 пациентов показатель avidности IgG превышал 60%, свидетельствуя о контакте с ВГЕ не менее чем за 6 месяцев, у 1 человека отмечали не интерпретируемый профиль. При ВГЕ-инфекции «созревание» IgG происходит медленно, в течение 6 месяцев, поэтому показатель avidности IgG может использоваться для выявления первичной инфекции.

**Заключение:** данный метод позволит улучшить диагностику острого гепатита E.

### Роль микроРНК при заболеваниях печени

Emerging role of microRNAs in liver diseases

Bala S, Marcos M, Szabo G.

World J Gastroenterol. 2009 Dec 7;15(45):5633-5640.

МикроРНК представляют собой класс небольших некодирующих РНК, встречающихся у растений, животных и некоторых вирусов. Они регулируют функционирование генов на пост-транскрипционном уровне и действуют

как система тонкой настройки разнообразных процессов, в том числе развития, пролиферации, передачи сигналов клеткам и апоптоза. Они связаны с разными типами и стадиями рака. Последние исследования показали участие микроРНК в патогенезе заболеваний печени различной этиологии, включая ВГС, ВГВ, нарушения метаболизма, токсическое и лекарственное воздействие.

**Заключение:** данный обзор посвящен роли микроРНК при заболеваниях печени и их потенциальным возможностям в качестве терапевтических молекул.

### Способность к сборке капсидного белка вируса гепатита В как белка-носителя для вакцинных препаратов

Folding properties of the hepatitis B core as a carrier protein for vaccination research

Janssens ME, Geysen D, Broos K. et al.

Amino Acids. 2009 Dec 3. [Epub ahead of print]

Капсидный белок ВГВ (НВс) успешно использовался в многочисленных экспериментах в качестве носителя для других пептидов, однако не всегда удавалось достичь укладки и сборки капсида. Ранее проводился компьютерный анализ для понимания возможностей встраивания чужеродных пептидов без потери капсидным белком способности к сборке частиц. В данной работе авторы показали, что обычный компьютерный анализ не гарантирует сборку химерных белков в частицы. Не только первичная последовательность и длина вставки играют роль, но и ее жесткость, расстояние между N и C-концами и присутствие цистеинов, образующих дисульфидные связи, способные влиять на образование капсида. Были созданы новые конформационные подходы за счет использования линкеров, обеспечивающих повышенную флексибельность химерных частиц. Для объяснения полученных результатов предложено несколько гипотез. Добавление глицин-богатых линкеров позволяет снизить жесткость вставки или облегчает взаимодействие вставки и НВс. Также наблюдали изменения в способности формировать капсид при использовании более длинных линкеров. Эти наблюдения не отмечались ранее при работе с данными или другими вирусоподобными частицами.

**Заключение:** авторы предлагают новый эффективный протокол очистки химерных белков, предназначенных для экспериментов по иммунизации, с использованием химерных вирусоподобных частиц.

## **Информация о предстоящих конференциях**

### **APASL 2010**

Пекин, Китай

25 – 28 марта 2009

Срок подачи тезисов: до 18 декабря 2009

[www.apasl2010beijing.org](http://www.apasl2010beijing.org)

### **The 45th Annual Meeting of EASL**

Вена, Австрия

14 – 18 апреля 2010

Срок подачи тезисов: до 30 ноября 2009

[www.easl.eu/liver-congress](http://www.easl.eu/liver-congress)

### **7th Australasian Viral Hepatitis Conference**

Мельбурн, Австралия

6 – 8 сентября 2010

Срок подачи тезисов: до 23 апреля 2010

[www.hepatitis.org.au](http://www.hepatitis.org.au)

### **15-я Российская конференция «Гепатология сегодня-2010»**

Москва, Россия

15 – 17 марта 2010

Срок подачи тезисов: до 15 января 2010

[www.liver.ru](http://www.liver.ru)

### **XVII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»**

Москва, Россия

12 – 16 апреля 2010

Срок подачи тезисов: до 15 декабря 2009

[www.medlife.ru](http://www.medlife.ru)

### **12-й Международный Славяно-Балтийский научный медицинский форум**

Санкт-Петербург

19 – 21 мая 2010

Срок подачи тезисов: до 15 января 2010

[www.gastroenterology.ru](http://www.gastroenterology.ru)

### **1st International Viral Hepatitis Conference**

Оксфорд, Великобритания

15 – 16 сентября 2010

Срок подачи тезисов: до 15 июня 2010

[www.libpubmedia.co.uk/Conferences/Hepatitis2010](http://www.libpubmedia.co.uk/Conferences/Hepatitis2010)

### **X International Symposium on Viral Hepatitis**

Барселона, Испания

21 – 22 мая 2010

[www.bcvh2010.com](http://www.bcvh2010.com)