

ISSN 2070–7916

Журнал «В мире вирусных гепатитов»
(регистрационный номер ФС77-42838 от 26 ноября 2010 г.)

Редакционная коллегия

М.И. Михайлов (Главный редактор)
Т.А. Семененко (Заместитель главного редактора)
Л.Ю. Ильченко (Москва)
А.Н. Каира (Московская область)
О.В. Корочкина (Нижний Новгород)
М.К. Мамедов (Баку)
В.И. Покровский (Москва)
В.В. Романенко (Екатеринбург)
И.В. Шахгильдян (Москва)

Ответственный секретарь
И.В. Гордейчук

Издательская группа
С.А. Кичатов
В.А. Епифановский
Н.Н. Приходько

Редакционный совет

А.К. Амброзайтис (Литва, Вильнюс)
Ф. Андре (Бельгия, Брюссель)
Н.П. Блохина (Россия, Москва)
Э.Ш. Боцвадзе (Грузия, Тбилиси)
С.О. Вязов (Россия, Германия, Эссен)
Б.А. Герасун (Украина, Львов)
Ж.А. Дробенюк (США, Атланта)
Е.В. Эсауленко (Россия, Санкт-Петербург)

С.В. Жаворонок (Белоруссия, Гомель)
А.А. Ключарева (Белоруссия, Минск)
Ю.Ю. Кусов (Германия, Любек)
Л. Магниус (Швеция, Стокгольм)
С.Л. Мукомолов (Россия, Санкт-Петербург)
Х. Нордер (Швеция, Стокгольм)
М. Рогендорф (Германия, Эссен)

Вниманию авторов!

При направлении статей в бюллетень «Мир вирусных гепатитов» авторам следует соблюдать следующие правила:

1. В редакцию направляется 1 печатный экземпляр статьи и электронная версия в формате документа MS WORD в версии 2003 г. и выше. Требования к оформлению текста: формат страниц А4; поля: сверху – 2 см, снизу – 2 см, слева – 2 см, справа – 1,5 см; гарнитура – Times New Roman Cyr; шрифт – 12 пт.; отступ абзаца – 1,25 см; выравнивание по ширине страницы. Объем оригинальных статей не должен превышать 10 страниц, лекций и обзоров – 14 страниц, кратких сообщений – 5 страниц.
2. Ко всем статьям должно прилагаться резюме на русском и английском языках.
3. В выходных данных указываются инициалы и фамилии авторов, название работы, учреждение, город. Статья должна быть подписана всеми авторами с указанием контактного телефона, почтового и электронного адресов.
4. Графики и схемы не должны быть перегружены; в подписях объясняются все кривые, буквы, цифры, а также единицы, отложенные на осях абсцисс и ординат. Таблицы должны быть компактными, не дублировать графики. Названия граф и столбцов должны описывать представленные в них данные.
5. Сокращения (за исключением общепринятых химических и математических) не допускаются. Используются только единицы СИ.
6. Литература (в оригинальных статьях – не более 30 источников, в проблемных обзорах – не более 40, в кратких сообщениях – не более 5) печатается в конце статьи по порядку ссылок в тексте. В списке литературы приводятся первые 3 автора работы, полное название статьи, название журнала или сборника, год и номер страницы. Фамилии иностранных авторов в тексте даются в иностранной транскрипции.
7. Редакционная коллегия оставляет за собой право редактировать статьи, сокращать или исправлять их, а также помещать в виде кратких сообщений.
8. Статьи, оформленные не по правилам, непрофильные и отклоненные по рецензии, авторам не возвращаются.

Статьи направляются по адресу:

142782, Московская область, Ленинский район, 27-й км. Киевского шоссе, Институт полиомиелита.

Контактный телефон: 8 (495) 439-90-07

Электронная почта: michmich2@yandex.ru

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного оригинал-макета
в ООО «Издательско-полиграфической компании Информкнига»
141231, Московская обл., Пушкинский район,
Поселок сельского типа Лесной, ул. Пушкина, д.8, корпус А

Заметки главного редактора

Очередной номер нашего журнала выходит в преддверие IX Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика» и международной выставки «Эпидемиология, современная диагностика, лечение и профилактика вирусных гепатитов». Конференция состоится 20–22 сентября 2011 г. в г. Московский Московской области. Сейчас, когда на протяжении 18 лет проведены восемь Российских научно-практических конференций по проблеме вирусных гепатитов, можно говорить о их успехе. В разные годы, в ней участвовали выдающиеся ученые внесшие значительный вклад не только в отечественную но и мировую науку: М.С. Балаян, З.Г. Апросина, С.Н. Соринсон. Можно утверждать, что современное поколение гепатологов (а также специалистов различного профиля, работающих в области вирусных гепатитов: вирусологов, эпидемиологов, клиницистов и других специальностей) выросло на этих конференциях. Наши конференции предоставили специалистам возможность ознакомиться с различными точками зрения, участвовать в дискуссиях и таким образом оказывать содействие поиску новых подходов и методологий в этой важной и быстро меняющейся области знаний.

Планируемая конференция связана с важным событием. В 2011 г. исполняется 30 лет с момента проведения опыта по самозаражению гепатитом E, который осуществил академик М.С. Балаян, в результате чего им и его сотрудниками был открыт вирус гепатита E. Современным проблемам изучения гепатита E будут посвящены специальные заседания конференции.

Планируется, что с этим номером (№ 2–3 за 2011 год) журнала первыми познакомятся участники конференции. Как всегда Вы сможете прочитать статьи и материалы в наших традиционных рубриках: лекции и обзоры; оригинальные исследования; случаи из практики; вспышки вирусного гепатита; рефераты статей; информация о предстоящих конференциях.

Открывает номер лекция наших белорусских коллег М.Г. Козаченко и И.А. Карпова «Лечение и профилактика HBV-инфекции у больных, находящихся на программном гемодиализе». Хорошо известно, что среди пациентов с почечной недостаточностью «HBV-инфекция распространена более широко вследствие нескольких причин, главной из ко-

торых является большая вероятность нозокомальной передачи при проведении экстракорпоральной детоксикации и множественных трансфузий». В эпоху до активного использования вакцины против гепатита В и внедрению индивидуальных аппаратов для проведения диализа проблема гепатита В в отделениях гемодиализа была одной из центральных. Привлекая обширную научную литературу посвященную данному вопросу, авторы лекции создают целостное представление о проблеме вирусных гепатитов, уделяя пристальное внимание вопросам терапия и профилактики HBV-инфекции у больных, находящихся на программном гемодиализе. К одному из достоинств данной лекции можно отнести привлечение наиболее важной информации полученной в последние годы, что делает возможным внимательному читателю сформулировать актуальные направления будущих исследований. В одном из будущих номеров журнала мы планируем опубликовать лекцию посвященную не менее важной проблеме – гепатит С у больных, находящихся на программном гемодиализе.

В этом же разделе публикуется статья наших азербайджанских коллег А.Э. Дадашевой и М.К. Мамедова – «Лица из групп риска, парентерально инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый контингент пациентов». В какой-то мере она перекликается с предыдущей лекцией, т.к. принимает во внимание способность вирусов гепатита В и гепатита С распространяться посредством как контактного, так и парентерального (гемоконтактного, трансфузионного) пути, формируя группы повышенного риска. Результаты целенаправленного изучения различных аспектов проблемы ГВ и ГС у парентерально инфицированных лиц из групп высокого риска расширяют теоретическую основу для дальнейшего совершенствования подходов к диагностике и лечению вирусных гепатитов.

Особенностью современной науки является огромный объем новой информации, полученный в короткий период, и, благодаря интернету, высокая скорость публикации новых данных. Во многом это определяет тот факт, что обзорные работы быстро, а порой еще до публикации в бумажных изданиях устаревают. Часто возникает желание внести дополнительную информацию в уже опубликованный обзор. Не стал исключением и обзор, опубликованный в предыдущем номере, посвященный Телапревиру (VX-950). Учитывая появив-

шуюся недавно новую информацию, а так же просьбы читателей, мы сочли возможным опубликовать новую дополненную версию обзора Л.Ю. Ильченко «Телапревир — новый противовирусный препарат для лечения гепатита С».

В разделе «Оригинальные исследования» представлена работа группы исследователей из Москвы и Республики Тыва «Клинико-биохимическая и вирусологическая характеристика хронической дельта-инфекции у пациентов, проживающих в Республике Тыва». Сегодня изучение гепатита дельта переживает всплеск интереса к этой инфекции. Несомненно это определяется тяжестью течения и исходов этой инфекции, а так же новыми методами лабораторных исследований вируса, что позволило получить новую информацию о дельта вирусе и патогенезе этой инфекции. В прошлом году EASL (Европейская Ассоциация по Изучению Печени) провела в г. Стамбул специальную конференцию посвященную гепатиту D. Во время одной из дискуссий один из докладчиков на замечание о незначительном количестве больных с дельта гепатитом, задал вопрос: «А где взять их большое количество?». К сожалению в Республике Тыва такой вопрос не стоит. Тыву можно рассматривать как гиперэндемичный регион мира, а проблеме дельта-гепатита — как национальную для Республики. Значительное количество больных дельта гепатитом, динамическое наблюдение, применение современных методов исследования позволило Л.Ю. Ильченко с соавт. получить приоритетные результаты.

Открытие вируса и разработка методов его детекции изменили представление о гепатите E. Распространение в неэндемичных странах позволяет рассматривать эту вирусную инфекцию как *emerging infectious disease*, т.е. возвращающуюся или вновь возникающую инфекцию. До сих пор не получен ответ на принципиально важный вопрос том, каким бременем является гепатит E для здравоохранения страны. Фактические данные, часть из которых опубликована в нашем издании (см. «Мир вирусных гепатитов» №1 2010), свидетельствуют о том, что гепатит E играет существенную роль в инфекционной патологии человека. Подтверждением этого служит статья Г.И. Сторожакова с соавт. «Случай описания гепатита E. Сложности дифференциального диагноза желтухи у пожилого пациента».

В текущем номере журнала представлено сообщение Л.Ю. Ильченко, подготовленное по материалам конференции APASL (17–20 февраля 2011 г., Бангкок, Таиланд) посвященное клиническим особенностям гепатита E.

В дополнение к обзорным работам и оригинальным исследованиям в журнале имеются традиционные рубрики: описание вспышек вирусных гепатитов; рефераты статей, посвященных различным аспектам изучения этиологии, патогенеза, диагностики, эпидемиологии, профилактики и лечения вирусных гепатитов; информация о предстоящих конференциях.

Редакционная коллегия журнала надеется на активность наших читателей. Мы с нетерпением ждем Ваши работы и предложения.

М.И. Михайлов

Содержание

Заметки главного редактора	2
<i>М.И. Михайлов</i>	
<hr/>	
Лекции и обзоры	
Лечение и профилактика HBV-инфекции у больных, находящихся на программном гемодиализе (лекция)	5
<i>М.Г. Козаченко, И.А. Карпов</i>	
Лица из групп высокого риска, парентерально инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый контингент пациентов	9
<i>А.Э. Дадашева, М.И. Михайлов, М.К. Мамедов</i>	
Телапривир — новый противовирусный препарат для лечения гепатита С	14
<i>Л.Ю. Ильченко, И.Н. Гордейчук</i>	
<hr/>	
Оригинальные исследования	
Клинико-биохимическая и вирусологическая характеристика хронической дельта-инфекции у пациентов, проживающих в Республике Тыва	19
<i>Л.Ю. Ильченко, М.И. Михайлов, Т.В. Кожанова, К.К. Кюреган, О.В. Исаева, Ю.П. Зубков, Н.А. Замятина, И.В. Гордейчук, В.В. Клушкина, И.Н. Гордейчук, А.А. Сарыглар, Я.Д. Сонам-Байыр, О.Н. Сарыг-Хаа, Н.Д. Ооржак, Р.М. Саян, М.И. Михайлов</i>	
<hr/>	
Случаи из практики	
Случай описания гепатита Е. Сложности дифференциального диагноза желтухи у пожилого пациента	25
<i>Г.И. Сторожаков, И.Г. Федоров, Л.Ю. Ильченко, Н.Н. Мерзликина, С.Д. Косюра, Р.С. Осканова, Г.А. Боглаева, Н.С. Шустова, И.Н. Тюрин, А.А. Зюзина, Е.А. Степанова, С.А. Солонин, К.К. Кюреган, Е.Ю. Малинникова, М.И. Михайлов</i>	
Клинические особенности гепатита Е (по материалам конференции APASL, 17–20 февраля 2011 г., Бангкок, Таиланд)	33
<i>Л.Ю. Ильченко</i>	
<hr/>	
Описание вспышек вирусных гепатитов В и С	35
<i>С.А. Солонин</i>	
<hr/>	
Рефераты статей	37
<i>К.К. Кюреган</i>	
<hr/>	
Информация о предстоящих конференциях	48
<i>И.В. Гордейчук</i>	

Лечение и профилактика HBV-инфекции у больных, находящихся на программном гемодиализе (Лекция)

М.Г. Козаченко¹, И.А. Карпов²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, Минск;

² ГУ Республиканский «Клинический медицинский центр Управления делами Президента Республики Беларусь»

В мире насчитывается примерно 400 млн. лиц, инфицированных вирусом гепатита В (HBV). Ежегодно эта инфекция уносит 520 000 жизней и является причиной 470 000 случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). В США распространение HBV затрагивает примерно 2% населения. Среди лиц, применяющих психоактивные вещества внутривенно, эта цифра приблизительно составляет 24%.

У пациентов с почечной недостаточностью HBV-инфекция распространена более широко вследствие нескольких причин, главной из которых является большая вероятность нозокомиальной передачи при проведении экстракорпоральной детоксикации и множественных трансфузий препаратов крови. Кроме того в результате существующей иммуносупрессии, у пациентов, находящихся на гемодиализе, резко возрастает вероятность хронизации процесса. Так, если в группе взрослых пациентов первичное инфицирование HBV переходит в хроническую форму примерно у 5%, то у лиц, получающих программный гемодиализ, этот показатель достигает 30–60%.

Течение HBV-инфекции у больных, перенесших пересадку почек, значительно агрессивнее, прежде всего из-за массивного и длительного применения иммуносупрессивных препаратов. В то же время новые случаи HBV-инфекции среди лиц, получающих программный гемодиализ, становятся все более редкими. Несмотря на целый ряд публикаций, окончательных данных, касающихся естественного течения HBV-инфекции у данной группы больных, до настоящего времени нет. Это объясняется, прежде всего, увеличением летальности в 3–4 раза у лиц, находящихся на гемодиализе, по сравнению со всей популяцией.

Цирроз печени (ЦП) нечасто встречается у пациентов с хронической почечной недостаточностью (3%), однако летальность от данного осложнения у таких больных выше на 35%. Все же частота развития ГЦК значительно выше среди больных, находящихся на программном гемодиализе, чем в популяции в целом и четко ассоциируется с инфицированностью HBV и HCV.

Еще одной особенностью течения HBV-инфекции у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, является резкое утяжеление процесса на фоне алкогольной зависимости и, в большей степени, на фоне проведения иммуносупрессивной терапии.

Причинами низкого уровня цитолиза в указанных группах пациентов могут являться значительные метаболические изменения, характерные для лиц, получающих программный гемодиализ, недостаток витаминов группы В, а также воздействие «уремических метаболитов». Большинство авторов отмечают низкую информативность показателей цитолитического синдрома и все же указывают на необходимость динамического определения активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) у этих больных, так как понятие нормы данного показателя в таких случаях весьма индивидуально.

В то же время работы по оценке диагностической значимости других ферментов представляются довольно перспективными, в особенности для пациентов с хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС). Так, в одном из исследований указывается на возрастание уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) у больных ХГВ и ХГС и подчеркивается возможная роль этого маркера.

В большом исследовании, обобщившем информацию о 8615 пациентов из 308 центров гемодиализа в Европе, HBV-инфекция отмечалась лишь в 0–7% случаев. Снижение как клеточного, так и гуморального звена иммунитета у больных, находящихся на гемодиализе, свидетельствует, казалось бы, о возможности бесконтрольного размножения вируса и резком нарастании вирусной нагрузки. Напротив, имеются сведения об отсутствии DNA HBV у 14–58% HBV-инфицированных пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Moutinho и соавт. показали, что высокая вирусная нагрузка — более 10^6 копий, имела место менее, чем у 6% пациентов. Показано также, что HBeAg определялся только у 15–30% HBsAg-положительных пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Пред-

ставляется возможной связь невысокой вирусной нагрузки с замедлением клиренса интерферона у больных с хронической почечной недостаточностью.

Вполне вероятно, что определенное значение имеет и активация выброса провоспалительных цитокинов, которая происходит при проведении процедуры гемодиализа и может влиять на количество возбудителей в крови пациента.

Терапия HBV-инфекции у больных, находящихся на программном гемодиализе

Чрезвычайно сложными представляются вопросы, связанные с терапией циррозов и гепатитов, вызванных HBV. Основной целью терапии вирусного гепатита В является исчезновение HBsAg. Однако следует отметить, что это происходит нечасто в иммунокомпromитированном организме. В этих случаях имеет смысл сосредоточиться на снижении вирусной нагрузки и предотвращении развития ЦП. Промежуточным положительным результатом может считаться снижение уровня вирусной нагрузки на 1 log через 3 месяца терапии и достижение, в конечном счете, уменьшения вирусной нагрузки ниже 10^5 копий.

Выделяется первичная и вторичная неэффективность терапии вирусного гепатита у больных, находящихся на программном гемодиализе. Первичная подразумевает отсутствие снижения вирусной нагрузки через 3 месяца терапии, а вторичная — ее возрастание после имевшего место снижения хотя бы на 1 log.

Ламивудин представляет собой один из препаратов, который используется с большим успехом. Несмотря на то, что ламивудин на 70% экскретируется почками, и доза препарата напрямую зависит от клубочковой фильтрации, описаны случаи успешного лечения HBV-циррозов именно у данного контингента пациентов. В случае мутации YMDD и неэффективности ламивудинотерапии, оправдано использование адефовира дипивоксила.

Fontaine и соавт. оценивали эффективность препарата адефовир дипивоксил у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Суточная доза препарата составила 10 мг. В результате 15-и месячной терапии наблюдалось существенное снижение вирусной нагрузки уже на ранних стадиях терапии — 2–8 log. Ни у одного из пациентов не наблюдалось существенных побочных эффектов. Но и ни у одного из них не отмечено исчезновение из крови HBsAg и сероконверсии HBeAg.

У этой группы пациентов практически нельзя рассчитывать на эффективность использования пегилированного интерферона,

прежде всего из-за частоты побочных эффектов, возникающих при лечении данными препаратами.

Профилактика HBV-инфекции у больных, находящихся на программном гемодиализе

У больных на программном гемодиализе рекомендуется определение HBsAg примерно каждые 4 месяца. Подходы к иммунизации базируются на определении уровня протективных антител к HBsAg в крови. При уровне выше 10 МЕ/мл иммунизация не проводится, при более низких показателях она целесообразна.

В настоящее время повышенное внимание уделяется проблеме вакцинации пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Это вызвано непредсказуемостью результата, который обусловлен особенностями иммунного ответа у пациентов с ХПН. Уремия оказывает влияние как на презентацию антигена, так и непосредственно на процесс антителообразования.

На эффективность вакцинации влияет целый ряд факторов: возраст, пол, вес, уровень сывороточного альбумина, трансфузионный анамнез и целый ряд других показателей. Известны различные схемы введения вакцин на протяжении 6–12 месяцев. Кроме того использовались адъюванты, направленные на стимуляцию иммунного ответа у данной категории больных. Предлагалось использование многократного внутрикожного введения вакцины с целью дополнительной активизации выработки антител.

Eardley и соавт. отмечают возможность снижения напряженности иммунитета в трудно прогнозируемые сроки. Так, если при первичной вакцинации стойкий иммунитет сформировался у 73% больных, находящихся на гемодиализе, то через 24 месяца протективный титр антител определялся только у 43% пациентов.

Обсуждается также эффективность трехкратной вакцинации в сроки 0-1-2 месяца, которая должна способствовать быстрому антителообразованию и защите пациента уже в ранние сроки после начала применения гемодиализа. Однако указывается, что реальная эффективность такой схемы вакцинации невысока и может защитить от HBV-инфицирования не более трети пациентов.

Среди факторов, влияющих на эффективное антителообразование у больных, находящихся на программном гемодиализе, выделяют: наличие диабета, мальнутриция и, как следствие, снижение сывороточного альбумина, а также выраженность уремии. Эти факторы изменяют также рецепторную экспрессию

T-лимфоцитов. Кроме того, имеют значение и некоторые генетические особенности, обуславливающие низкий иммунный ответ.

В настоящее время сформировался подход, свидетельствующий о необходимости проведения вакцинации в данной группе пациентов и целесообразности поиска оптимальных схем для повышения ее эффективности.

Так, в 1974 г. количество HBV-инфицированных, находящихся на гемодиализе в США, составило 6,2%. При этом среди персонала, работающего с данным контингентом пациентов, было инфицировано более 5%. Несмотря на раннюю доступность вакцинации, к началу нового века привито около половины от общего числа нуждающихся лиц. Несмотря на то, что, по данным Elwell и соавт., значительное количество пациентов не получает полной вакцинации из-за побочных эффектов, ситуация с профилактикой возникновения HBV-инфекции у вакцинированных значительно улучшается. На значительной группе пациентов было показано, что у 58% лиц, получивших запланированные 3 дозы вакцины, сформировался протективный иммунитет. У пациентов с неполным курсом вакцинации, подобный эффект наблюдался лишь в 37% случаев.

Огромной проблемой является снижение иммунного ответа (сероконверсии) у этой группы иммунокомпрометированных больных. Имеются свидетельства, что у 30–40% пациентов, находящихся на программном гемодиализе, сероконверсия вообще не происходит. Fabrizi и соавт. предлагают использовать высокие дозы тимопентина для повышения эффективности вакцинации у больных на программном гемодиализе. Однако авторы указывают, что подобный подход требует более убедительных данных, чем были получены ими. Все же целесообразно придерживаться принципа дополнительной вакцинации данных пациентов.

Целый ряд исследований в современной медицине посвящен вопросам усиления иммунного ответа у данного контингента больных. Для этих целей применялись: повышенные дозы вакцины, совместное введение вакцины с препаратами цинка и интерферона, левомизол, тимопентин, интерлейкин-2, а также внутривенное введение вакцины.

Достоверное подтверждение получила идея о необходимости ранней вакцинации больных, до развития терминальной стадии ХПН. Предлагается включение дополнительной вакцинации пациентов в срок через 2 месяца после первой инъекции для того, чтобы повысить иммунитет больных на ранних этапах экстракорпоральной детоксикации. Однако

полученный результат представляется в этих случаях недостаточно убедительным. N. Kong и соавт. указывают на необходимость последующей дополнительной бустерной ревакцинации пациентов, находящихся на программном гемодиализе, через 42 месяца после последней вакцинации. При этом авторы отмечают, что у таких больных практически отсутствуют побочные эффекты после введения этой вакцины.

Рекомендовано введение адъювантной добавки (система AS04) в вакцину. Продемонстрированы преимущества такого подхода. Во-первых, быстрый ответ, развившийся впервые 3 месяца после инициации курса у 74% больных в сравнении с 52% при стандартной вакцинации. Во-вторых, стойкий ответ от полного курса вакцинации развился у 91% лиц, находящихся на гемодиализе, по сравнению с 52%, получающими стандартную вакцину. И, наконец, при применении адъювантной схемы, в течение 3 лет сохранялись протективные титры у 73% пациентов, получивших адъювантную вакцину в сравнении с 52% при стандартной вакцинации. Эти данные указывают на перспективность применения адъювантов для усиления протективного эффекта иммунизации у иммуносупрессивных контингентов.

Однако, проведенные исследования свидетельствуют о необходимости получения более высокого протективного титра антител у взрослых пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Так, если у здоровых лиц протективный иммунитет обеспечивается титрами антител выше 10 МЕ/мл, то у пациентов на гемодиализе он должен быть не менее 100 МЕ/мл. В этом случае обеспечивается защита от инфицирования HBV, по крайней мере, на 1 год.

Было проведено сравнение побочных эффектов адъювантной вакцины в группах пациентов, находящихся на программном гемодиализе и не имеющих иммунодепрессии. Отмечено, что у больных, находящихся на гемодиализе, проявления генерализованных побочных реакций встречались не чаще, чем у остальных привитых. Нередко встречаются местные проявления — умеренные болевые ощущения и боли в месте инъекции.

В то же время авторы справедливо отмечают недостаточность сведений и опыта терапии в мировой практике данного контингента больных. Прежде сего это касается частоты определения HBsAg. Если в целом среди популяции эти случаи чрезвычайно редки, то у больных, находящихся на гемодиализе, их количество достигает 15%. Имеется несколько предположений относительно наличия у па-

циентов положительной ПЦР в отсутствие HBsAg. Наиболее вероятной является низкая репликация вируса в условиях нарастания специфического иммунитета у инфицированного. С другой стороны, не исключено значительное влияние коинфекции другими возбудителями, которое также может оказать влияние на состояние иммунитета и спектр выявляемых антигенов. Огромное внимание придается также возможности мутации вируса, способной обусловить изменение антигенного спектра возбудителя и, как следствие, снизить имеющиеся в настоящее время диагностические возможности. Не исключены любопытные взаимоотношения между скрытой HBV-инфекцией и HCV-инфекцией у пациентов, находящихся на гемодиализе. Так, по имеющимся данным, наличие HCV у больных способствуют так называемому скрытому течению HBV-инфекции, в значительной мере затрудняя ее раннюю диагностику. Естественно, что такая ситуация способствует ухудшению течения как самой HBV-инфекции, так и процессов, связанных с состоянием обмена веществ у больных, находящихся на программном гемодиализе. Проведенные исследования, хотя и не столь многочисленные, свидетельствуют о скрытом (HBsAg-отрицательном) течении хронического вирусного гепатита В у 13–16% от общего количества выявленной инфекции. Это значительно выше, чем в популяции в целом. Существенно, что суммарные антитела к коровскому антигену HBV могут также свидетельствовать о наличии неопределяемого небольшого количества австралийского антигена у пациентов. Присутствие суммарных антител требует, во всяком случае, дополнительной идентификации HBV-инфекции с использованием молекулярно-биологических методик (прежде всего ПЦР).

Следует отметить, что наиболее известные мутации HBV могут оказать значительное влияние на течение и выявление заболевания у иммунодепрессивных больных. Некоторые известные виды мутаций вируса приводят к снижению афинности антител против HBsAg, а также к замедлению репликации вируса, что безусловно сказывается на процессе диагностики инфекции. Резистентные к ламивудину штаммы HBV встречаются как у HBsAg-положительных, так и у HBsAg-отрицательных пациентов, находящихся на гемодиализе. Такие штаммы появляются в основном на фоне лечения ламивудином, но также возникают в популяции и спонтанно. Имеются сведения об их более высоком распространении среди пациентов, находящихся на программном гемодиализе, где ламивудин-резистентность может

достигать 50% среди HBV-инфицированных. Ламивудин-резистентность довольно тесно связана с перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам и может оказывать существенное влияние на процесс лечения каждого конкретного больного.

С учетом высокого распространения вирусов парентерального гепатита у больных, находящихся на программном гемодиализе, CDC рекомендует ряд превентивных мероприятий, направленных на снижение риска заражения пациентов, прежде всего друг от друга. К таким мерам относятся индивидуальное использование диализных систем, а также раннее выявление HBV-инфекции у указанной группы пациентов.

Таким образом, имеющиеся в современной научной литературе данные свидетельствуют об актуальности изучаемой проблемы. Программный гемодиализ является методом, широко используемым в современной клинической практике. Одной из задач программного гемодиализа является эффективная подготовка пациентов к трансплантации почки. Такая задача предусматривает устранение факторов, способных осложнить как предоперационную подготовку, так и послеоперационный период. Хронические парентеральные гепатиты имеют существенное влияние на состояние пациентов, находящихся на режиме хронического гемодиализа. Установлено, что факт наличия HBV-инфекции у пациента в терминальной стадии хронической недостаточности сокращает жизнь больного, способствует развитию серьезных нарушений обмена, а также резко ухудшает посттрансплантационный прогноз пациента.

В то же время целый ряд вопросов, остаются невыясненными. Во-первых, это особенности течения хронических парентеральных гепатитов у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, и клиническое значение различных лабораторных показателей. Остаются неясными особенности развития мальнутрицио-воспалительного синдрома у больных на гемодиализе. Мало изучены вопросы эффективной диагностики вирусов парентеральных гепатитов и их влияние на процесс идентификации других вирусов, в частности оппортунистов. Наконец, особый интерес представляет эффективная вакцинация пациентов против HBV-инфекции, которая, несмотря на обилие схем, не является достаточно эффективной. В целом, проблема эффективной диагностики и лечения HBV-инфекции у больных на программном гемодиализе не является хорошо изученной и требует дополнительных комплексных исследований.

Лица из групп высокого риска, парентерально инфицированные вирусами гепатитов В и С, как особый контингент пациентов

А.Э. Дадашева¹, М.И. Михайлов², М.К. Мамедов³

¹ НИИ гематологии и трансфузиологии им. Б. Эйвазова, Баку, Азербайджан;

² Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская обл., Россия;

³ Национальный центр онкологии, Баку, Азербайджан

Принимая во внимание способность вирусов гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) распространяться посредством как контактного, так и парентерального (гемоконтактного, трансфузионного) механизмов и взяв за основу преимущественно реализуемый механизм инфицирования, мы условно выделили 2 группы пациентов с высоким риском инфицирования [1]. При этом нами отмечено, что обособление групп с высоким риском парентерального инфицирования от групп с высоким риском контактного инфицирования этими вирусами целесообразно не только с дидактической целью и с позиции совершенствования системы эпидемиологического надзора за гепатитами В (ГВ) и С (ГС), но и с клинической точки зрения [2].

В настоящем сообщении мы приводим данные, демонстрирующие те патогенетические и клинические особенности ВГВ- и ВГС-инфекций у лиц, относящихся к группам с высоким риском парентерального инфицирования, которые позволяют рассматривать этих лиц в качестве особого контингента пациентов.

В первую очередь отметим, что на целесообразность такого деления указывает значительная численность пациентов с высоким риском парентерального инфицирования ВГВ и ВГС.

Представление об общем количестве лиц, относящихся лишь только к важнейшим группам этого типа, можно составить, если принять во внимание то, что таковыми являются живущие в мире более 100 млн больных туберкулезом (ТБК), около 60 млн больных злокачественными опухолями (ЗО) и лейкозами (ЛЗ), а также несколько миллионов больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящиеся на гемодиализе (ГД), уже не говоря о пациентах с гемофилиями и некоторыми гематологическими заболеваниями (ГЗ), в том числе, гемоглобинопатиями, нуждающихся в регулярных переливаниях цельной крови или ее компонентов [3,4]. Кроме того, нельзя не упомянуть о таких важных группах риска, как регулярные потреби-

тели инъекционных наркотиков (ПИН), число которых в мире составляет как минимум порядка 15 млн человек [5], а также о лицах, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), продолжительность жизни которых на фоне антиретровирусной терапии сегодня превышает 10 лет [6].

Очевидно, что перечисленные выше категории лиц, будучи, в силу рассмотренных выше причин, подвержены высокому риску парентерального инфицирования ВГВ и ВГС, чаще заболевают ГВ и ГС, составляя значительную, если не большую, часть всех больных с этими диагнозами, вообще.

Конкретизируя те особенности ВГВ- и ВГС-инфекции, которые проявляются у инфицированных лиц из упомянутых групп риска, следует, прежде всего, подчеркнуть, что при парентеральном инфицировании независимо от условий в которых оно происходит, во внутреннюю среду организма проникает, как правило, несравненно большая "доза" вирусов, нежели при контактном инфицировании. В силу этого у парентерально инфицированных пациентов инкубационный период ГВ и ГС сокращается на тот промежуток времени, который при контактном инфицировании затрачивается на преодоление вирусами тканевых и, в том числе, лимфоидных барьеров [7]. Соответственно, при парентеральном инфицировании эти барьеры "выключаются" из числа факторов, принимающих участие в обеспечении противовирусной резистентности организма. Кроме того одновременно сокращается временной отрезок, на протяжении которого во время пребывания в организме небольших количеств вируса происходит формирование адаптивных иммунологических процессов, ограничивающих первичную репродукцию вирусов в клеточных элементах внепеченочного гистогенеза и замедляющих проникновение вирусов в гепатоциты и соединительнотканые клетки печени [8]. И хотя клиническое значение этой особенности парентерального механизма инфицирования до конца не исследовано, можно предполагать, что ее изучение позволит

дополнить существующие представления о патогенезе ГВ и ГС у парентерально инфицированных лиц.

В то же время, главной особенностью, которая сближает лиц из разных групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГВ и ВГС и отличает их от представителей групп с высоким риском контактного инфицирования этими вирусами, является то, что уже к моменту инфицирования у большинства из них имеются перечисленные выше хронические заболевания.

Поскольку именно наличие последних зачастую становится показанием для проведения этим пациентам тех медицинских вмешательств, в процессе выполнения которых произошло их парентеральное инфицирование ВГВ и ВГС, группы таких пациентов ранее мы назвали "медицинскими" [9]. В дальнейшем эти заболевания мы будем условно именовать "фоновыми" заболеваниями (ФЗ).

Следует особо отметить, что наличие у этих лиц хронически протекающих ФЗ, в случае их инфицирования ВГВ и ВГС, формирует у них особый преморбидный фон (по отношению к ГВ и ГС) и, по меньшей мере, косвенно указывает на то, что в их организме имеются, как минимум, субклинические, а нередко и внешне выраженные сдвиги в метаболическом гомеостазе.

Так, у лиц с ГЗ эти сдвиги вызваны многокомпонентным действием на метаболизм вызванной анемией гемической гипоксии [10]. У больных ХПН, находящихся на ГД, метаболические сдвиги обусловлены не только последствиями ХПН, но и модифицирующим действием на метаболизм самой процедуры ГД [11]. У больных ТБК отмечается микобактериальная интоксикация, к которой при поражении легких присоединяются последствия вентиляционной гипоксии [12]. У больных ЗО и ЛЗ развитие комплекса метаболических сдвигов и дистрофических процессов во многих органах и системах обусловлено системным, а в ряде случаев и локальным действием опухоли [13]. У ВИЧ-инфицированных лиц развитие таких сдвигов является следствием каскадной реализации плеiotропного патогенного действия ВИЧ и развития wasting-синдрома [14]. Выявляемые у большинства ПИН метаболические сдвиги являются следствием не только нарушений функционирования нервной системы, но и токсического действия на многие органы и системы организма психотропных препаратов, чаще всего используемых в некондиционных для парентерального введения формах [15].

И хотя причины развития метаболических сдвигов, как и их проявления, у лиц из разных

групп высокого риска парентерального инфицирования ВГВ и ВГС, т.е. при разных ФЗ различны, существует два общих последствия этих сдвигов, приобретающих важное клиническое значение у всех перечисленных категорий лиц в случаях их инфицирования гепатотропными вирусами.

В основе первого из них лежит тот факт, что эти сдвиги практически во всех случаях так или иначе затрагивают печень — своеобразный метаболический "мозг" организма, координирующий и сопрягающий воедино различные типы обмена веществ [16]. Более того, у представителей некоторых из этих групп риска печень подвергается и воздействию ятрогенных факторов, связанных с лечением ФЗ: цитостатических препаратов у больных ЗО и ГЗ, антибактериальных препаратов у больных ТБК и антиретровирусных препаратов у ВИЧ-инфицированных лиц. Именно поэтому при инфицировании таких лиц ВГВ или ВГС, репродукция которых происходит, в основном, в гепатоцитах и других клетках печени, последняя, будучи уже повреждена, подвергается дополнительному травмирующему действию как самой репродукции вирусов, так и инициируемых ею цитодеструктивных аутоиммуноагрессивных реакций.

Вторым последствием устойчивых метаболических сдвигов является закономерное развитие на их фоне сдвигов в иммунологическом гомеостазе, т.к. все органы и клеточные элементы иммунной системы существуют и функционируют на метаболической основе [17]. Действительно, судя по имеющимся в литературе многочисленным данным, у абсолютного большинства лиц из упомянутых выше групп риска регулярно выявляются вторичные нарушения в функционировании иммунной системы, проявляющиеся в форме иммунологической недостаточности. Эти нарушения формируются в основном по типу метаболической иммунодепрессии. В то же время, в их формирование могут вносить определенный вклад и другие факторы.

Так, у ВИЧ-инфицированных лиц эти нарушения являются прямым следствием реализации иммунотропного действия ВИЧ [14], а у находящихся на ГД больных ХПН эти нарушения усиливаются от воздействия на иммунциты как "уремических токсинов", так и самой процедуры экстракорпоральной обработки крови [18]. У больных ЗО и ЛЗ дисфункция иммунной системы усиливается за счет, с одной стороны, продукции опухолевыми клетками иммуносупрессивных субстанций, а с другой стороны — негативного действия на иммунциты продуктов аутоим-

мунных реакций [13]. Последний фактор играет важную роль в формировании иммунологических нарушений и у пациентов с ГЗ [19]. Иммунологические нарушения, регулярно выявляемые у ПИН с многолетним "стажем" наркомании, рассматриваются как следствие продолжительной интоксикации, затрагивающей иммунную систему [20].

Иными словами, наличие иммунологических нарушений у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГВ и ВГС, является общей особенностью, присущей этим лицам и позволяющей считать их, в большей или меньшей степени, иммунокомпрометированными еще до инфицирования этими вирусами [21].

Иммунокомпрометация этих лиц имеет весьма важное патогенетическое, а в конечном итоге, и клиническое значение [22]. И, прежде всего, потому, что как ВГВ, так и ВГС обладают выраженной лимфоиммуноотропностью, а в патогенезе острых и хронических ГВ и ГС, определяющую роль играет развитие комплекса иммунопатологических процессов, что позволяет признать их иммунозависимыми заболеваниями вирусной этиологии [23].

Резюмируя изложенное выше, можно заключить, что большинство парентерально инфицированных ВГВ и ВГС лиц из групп с высоким риском отличается от лиц, не относящихся к группам высокого риска, с одной стороны, наличием преморбидно измененной печени и, с другой стороны — изначальной иммунокомпрометацией.

Исходя из наличия у этих лиц патологии печени, можно полагать, что вызванный ВГВ или ВГС инфекционный процесс у них приведет к "дополнительной" травматизации ее печени, что позволяет ожидать развития ее более выраженной дисфункции и, соответственно, более тяжелого течения ГВ или ГС, нежели у больных, относящихся к другим контингентам. В то же время, поскольку эти лица иммунокомпрометированы, следует допустить, что интенсивность вирусиндуцированных аутоиммунных цитолитических реакций у них будет ниже, чем у других больных, и, исходя из этого, у них будет выше вероятность течения ГВ или ГС в вялотекущих или, даже, субклинических формах.

Из этих рассуждений прямо следует, что если наличие преморбидной патологии печени у этих пациентов способно выступать в качестве фактора, усугубляющего ее повреждение, то их иммунокомпрометация, напротив, может играть роль фактора, ослабляющего иммунозависимое цитопатическое гепатотропное действие вирусов.

Ясно, что при подобной амбивалентности действия на печень этих двух групп разнонаправленных факторов с определенностью прогнозировать характер клинических проявлений, а также характер развития и тяжесть течения ГВ и ГС достаточно трудно, поскольку они скорее всего, будут во многом зависеть от индивидуальных особенностей организма больного и, главным образом, от баланса между этими факторами у каждого конкретного пациента.

Во всяком случае, отмеченные выше особенности лиц из указанных групп риска могут становиться причиной того, что течение как ВГВ- и ВГС-инфекций, так и гепатитов может приобретать клинические отличия от таковых у пациентов, не относящихся к группам высокого риска.

К этому следует добавить и то, что развитие ГВ и ГС само по себе может ускорить и усугубить течение ФЗ, как это происходит у больных некоторыми онкологическими заболеваниями [24] и у больных ТБК [25]. Изменение же характера течения и тяжести ФЗ может повлиять на характер течения ГВ и ГС и усилить степень их клинического полиморфизма и патоморфоза.

Очевидно, что в подобных ситуациях не только клиническая, но и лабораторная диагностика ВГВ- и ВГС-инфекций могут оказаться затрудненными и потребовать применения специальных приемов и подходов.

Так, диагностика ГВ и ГС у таких пациентов затруднена тем, что многие из отмечаемых у них клинико-лабораторных проявлений (увеличение печени, желтуха, различные признаки интоксикации, гиперферментемия и др.) в равной степени могут быть связаны как с вирусным поражением печени, так и с ФЗ и даже с побочными ятрогенными токсическими воздействиями на печень. У таких пациентов может иметь место и изменение обычной динамики серологических показателей, также затрудняющее распознавание этих инфекций. Так, к примеру, у больных ЗО и ГЗ, инфицированных ВГВ и особенно ВГС, появление специфических антител может "запаздывать" на недели или даже месяцы [19,24]. Другим примером может послужить и тот факт, что при ГВ и реже при ГС у большинства больных ХПН, находящихся на ГД, активность сывороточных аминотрансфераз остается нормальной, что, вероятно, обусловлено как ослаблением у иммунокомпрометированных пациентов интенсивности иммунозависимой деструкции гепатоцитов, так и "вымыванием" молекул этих ферментов из крови в процессе проведения ГД [11].

Приведенных выше фактов, на наш взгляд, было бы достаточно для признания парентерально инфицированных ВГВ и/или ВГС лиц из указанных выше групп риска особым клиническим контингентом больных ГВ и ГС, по меньшей мере в том отношении, что диагностика у них соответствующих инфекций и заболеваний представляет определенные трудности.

Однако существует еще одна заслуживающая упоминания особенность этих лиц, которая не оставляет сомнений в целесообразности выделения этих пациентов в особый клинический контингент. В основе этой особенности лежат те трудности, которые зачастую возникают при решении вопросов, связанных с выбором адекватной стратегии и тактики лечения таких пациентов. С одной стороны, эти пациенты, как правило, нуждаются в безотлагательном лечении имеющих у них ФЗ, без которого эти заболевания, прогрессируя, могут угрожать их жизни. При этом наличие ГВ или ГС может лимитировать возможность лечения ФЗ, как это имеет место при необходимости назначения гепатотоксичных цитостатических препаратов больным ЗО и противотуберкулезных препаратов - больным ТБК.

С другой стороны, наличие у них острых или хронических ГВ или ГС может потребовать проведения противовирусной терапии (ПВТ), а отсрочка ее начала сопряжена с риском развития печеночной недостаточности. В то же время, ФЗ также могут выступать в роли противопоказаний к ПВТ, существенно ограничивая, а порой и полностью препятствуя ее проведению.

К примеру, препараты интерферонов (ИФН), составляющие основу современных программ лечения ГВ и, прежде всего, ГС противопоказаны пациентам с лейко- и тромбоцитопениями, а также с признаками развития иммунодефицита и иммунопатологических процессов. Между тем, эти лабораторные признаки нередко выявляются у упомянутого контингента лиц, которые нуждаются в ПВТ. Эти же препараты, вследствие их сродства к рецепторам эндорфинов, не рекомендуется назначать ПИН. С другой стороны, больным ХПН и гемоглобинопатиями и другими типами анемий противопоказано назначение рибавирина.

Очевидно, что в подобных ситуациях приходится искать альтернативные средства для лечения таких больных или решать весьма непростой вопрос о применении традиционных средств лечения в условиях наличия у пациентов противопоказаний к их назначению.

Таким образом, изложенное выше демонстрирует тот факт, что лица, относящиеся к одной из групп с высоким риском парентерального инфицирования ВГВ и ВГС, имеют ряд определенных патогенетических, клинических и терапевтических отличий от лиц, инфицированных посредством контактного механизма. Именно эти отличия позволяют объединить лиц из разных групп этого типа в особый и достаточно многочисленный контингент пациентов, у которых диагностика вызванных ВГВ- и ВГС-инфекций и этиотропное лечение соответствующих заболеваний, как правило, требуют особых подходов.

В то же время следует подчеркнуть, что фактические данные, реально отражающие особенности течения и клинических проявлений ВГВ- и ВГС-инфекций у данного контингента пациентов не могут считаться исчерпывающими. В частности целый ряд патогенетических, клинико-диагностических и терапевтических особенностей развития ВГВ- и ВГС-инфекций у этого контингента больных требует дальнейшего изучения, а наличие у них ФЗ в качестве факторов, способных лимитировать возможности терапии ГВ и ГС у таких лиц, еще предстоит оценить. Более того, пока не разработаны индивидуализированные подходы к выбору тактики и средств для этиотропной терапии данной категории больных ГВ и ГС. Это указывает на необходимость специального исследования вопросов, касающихся особенностей патогенеза и клинического течения этих инфекций у парентерально инфицированных лиц из таких групп риска, а также характера влияния как "фоновой" патологии на течение и клинические проявления этих инфекций у таких лиц, так и процесса развития инфекций на течение ФЗ.

Вероятно, результаты целенаправленного изучения указанных аспектов проблемы ГВ и ГС у парентерально инфицированных лиц из групп высокого риска помогут расширить теоретическую основу для дальнейшего совершенствования подходов к диагностике и лечению вирусных гепатитов у упомянутого контингента лиц. Это позволяет считать, что исследования в этом направлении сегодня имеют важное самостоятельное научно-практическое значение.

Литература

- [1] Дадашева А.Э., Мамедов М.К., Михайлов М.И. О двух типах групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С: эпидемиологическое и клиническое значение. // В мире вирусных гепатитов — 2011. — № 1. — С. 12–14.

- [2] Дадашева А.Э. Эпидемиологическое и клиническое значение групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатита В и С // *Здоровье (Баку)* — 2010. — № 1. — С. 198–201.
- [3] Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003. — 383 с.
- [4] Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Особенности распространения трансфузионных вирусных гепатитов в контингенте больных, отличающихся высоким риском инфицирования // *Биомедицина* — 2005. — № 4. — С. 43–45.
- [5] Дадашева А.Э., Кадырова А.А., Мамедов М.К. Роль инъекционной наркомании в распространении трансфузионных вирусных инъекций // *Биомедицина* — 2008. — № 2. — С. 9–13.
- [6] Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э., Мамедли Ф.М. ВИЧ-инфекция и трансфузионные вирусные гепатиты: аспекты эпидемиологии, клиники и лечения // *Биомедицина* — 2007. — № 2. — С. 8–12.
- [7] Инфекционные болезни. Национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука и Ю.А. Венгерова, М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. — С. 616–664.
- [8] Голосова Т.В., Никитин И.К. Гемотрансмиссивные инфекции, М.: МИА, 2003. — 191 с.
- [9] Дадашева А.Э., Мамедов М.К. О значении "медицинских" групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С в поддержании циркуляции этих вирусов в общей популяции / *Мат. III Национального конгресса Азербайджана по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации*, Баку. — 2008. — С. 63–65.
- [10] Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Патофизиологические основы гематологии и онкологии. СПб.: ЭлбисПб, 2002. — 507 с.
- [11] Основы гемодиализа / Под ред. Е.Б. Мазо, М.: Гэотар-Мед, 2001. — 320 с.
- [12] Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина, СПб.: Элби, 2006. — 515 с.
- [13] Мамедов М.К. Современные представления о патогенезе онкологических заболеваний // *Азербайджанский журн. онкологии* — 2005. — № 2. — С. 163–173.
- [14] Мамедов М.К., Кадырова А.А., Дадашева А.Э. О клинической патофизиологии ВИЧ-инфекции // *Биомедицина*. — 2007. — № 4. — С. 9–16.
- [15] Наркология. Национальное руководство / Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой, М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. — 730 с.
- [16] Иваников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология, М.: Медпрактика М, 2003 — 159 с.
- [17] *Janeway's immunobiology / 7-th ed. eds. K. Murphy et al. NY-London: Garland Science, 2008. — 887 P.*
- [18] Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Пациенты, находящиеся на программном гемодиализе как группа иммунокомпрометированных лиц с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С // *Здоровье (Баку)* — 2010. — № 2. — С. 187–190.
- [19] Рагимов А.А., Дашкова Н.Г. Трансфузионная иммунология, М.: ГОУ ВУНМЦ, 2004. — 269 с.
- [20] Дадашева А.Э., Михайлов М.И. Потребители инъекционных наркотиков как группа иммунокомпрометированных лиц с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С // *Биомедицина* — 2010. — № 2. — С. 31–33.
- [21] Дадашева А.Э. Иммунокомпрометация как особенность представителей групп высокого риска инфицирования вирусами гепатита В и С парентеральным путем / *Мат. Республиканской научно-практ. конференции, посвященной 70-ти летию Азербайджанской государственной медицинской библиотеки*, Баку. — 2010. — С. 68–69.
- [22] Дадашева А.Э., Михайлов М.И., Мамедов М.К. Аспекты клинического значения иммунокомпрометации лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С // *Биомедицина* — 2010. — № 1. — С. 16–19.
- [23] *Viral hepatitis / Eds. H. Thomas, S. Lemon, A. Zuckerman, 3-th ed. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publ., 2005. — 876 P.*
- [24] Мамедов М.К., Михайлов М.И. Трансфузионные вирусные гепатиты и онкологические заболевания, М.: Кристалл, 2008. — 276 с.
- [25] Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Трансфузионные вирусные гепатиты у больных туберкулезом: клинико-эпидемиологическое значение и особенности распространения // *Биомедицина* — 2005. — № 1. — С. 3–8.

Современная стратегия лечения гепатита С. Телапревир — новый препарат с прямым противовирусным действием

Л.Ю. Ильченко¹, И.Н. Гордейчук²

¹Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская обл.

²ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития РФ

Введение

Вирусный гепатит С является существенной проблемой здравоохранения мира. Среди населения земного шара инфицированность вирусом гепатита С (HCV) достигает 3% и у 170 млн человек выявляются маркеры этой инфекции [1]. У большей части пациентов с хронической HCV-инфекцией прогрессирование поражения печени приводит к возникновению цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и смерти; у ряда больных наблюдается развитие различных системных внепеченочных поражений (криоглобулинемический васкулит, гломерулонефрит, В-клеточная лимфома) [2].

Начиная с идентификации в 1989 г. генома HCV, на сегодня достаточно полно изучены его биология, генетическая неоднородность, естественное течение инфекции, которую он вызывает. Кроме этого, разработана противовирусная терапия (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС).

При прогнозе эффективности персонализированной терапии хронической HCV-инфекции учитывается вирусная кинетика (быстрый вирусологический ответ (БВО) и ранний вирусологический ответ (РВО) — неопределяемый уровень RNA HCV на 4 и 12 неделях ПВТ соответственно), динамика уровня виремии в процессе ПВТ, генотип HCV, квазивиды, возраст, раса, масса тела, генетический полиморфизм гена IL-28B, выраженность фиброза печени, приверженность пациента к лечению и др.

Оптимизация длительности лечения и доз препаратов в зависимости от вышеуказанных факторов, повышение приверженности пациента к лечению (профилактика и коррекция нежелательных явлений) способствуют повышению эффективности терапии ХГС. Однако почти в 40% случаев ПВТ оказывается неэффективной.

К категориям пациентов, нуждающихся в новых, более эффективных противовирусных препаратах, относятся больные с непереноси-

мостью интерферона- $\alpha(\beta)$ (40–60%), с генотипом 1 и высокой вирусной нагрузкой, с ожирением и наличием синдрома инсулинорезистентности, африканской расы, с генетическим полиморфизмом TT/TC IL-28B, с декомпенсированным циррозом печени (ЦП), с рецидивом инфекции после трансплантации, с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В (HBV).

Современные стандарты лечения ХГС (комбинация пегилированных интерферонов (ПЭГ-ИФН) и рибавирина — РБВ) обеспечивает стойкий вирусологический ответ (СВО — неопределяемый уровень RNA HCV через 24 недели после завершения ПВТ) в среднем в 50–60% случаев (40–50% — при 1 генотипе HCV, 60–80% — при остальных генотипах). Однако эта терапия сопровождается развитием существенного спектра нежелательных явлений — НЯ, а именно: гриппоподобного синдрома, слабости, цитопений (лейкопения, тромбоцитопения и анемия) и психических нарушений (чаще депрессия), которые развиваются, как правило, в первые 12 недель ПВТ.

Недостаточная эффективность, побочные эффекты, а также необходимость уменьшения продолжительности лечения (до 24–48 нед.) являются основанием для разработки препаратов новых классов.

В течение ближайших 3–5 лет ожидается внедрение новых схем комбинированной терапии, когда вместе с ПЭГ-ИФН и РБВ будут использоваться один (тройная терапия) или 2 (квадротерапия) препарата прямого противовирусного действия (ПППД). Также обсуждается возможность применения комбинированных схем без участия ПЭГ-ИФН, что особенно актуально для пациентов с непереносимостью или имеющих противопоказания для применения ИФН.

Одним из представителей нового класса ингибиторов протеаз HCV является телапревир (VX-950), уже дана оценка его эффективности в завершившейся III фазе клинических исследований. К настоящему времени телапревир уже зарегистрирован в США под торговым

названием INCIVEKTM [3], одобрение выхода препарата на рынки Европы ожидается в сентябре 2011 г.

Структура вируса гепатита С и таргетная терапия

HCV относится к семейству *Flaviviridae* к роду *Hepacivirus* [4,5]. Геном вируса представлен одноцепочечной РНК, имеющей положительную полярность. Она содержит одну открытую рамку считывания, ограниченную с 5'- и 3'-концов нетранслируемыми областями, кодирующую белок-предшественник. При участии клеточных и вирусных ферментов из него образуются все полипептиды HCV: сердцевинный (core), оболочечные (E1 и E2), виропорин (p7), NS2-протеаза, сериновая протеаза-хеликаза (NS3), кофактор сериновой протеазы (NS4a), компоненты репликативного комплекса (NS4b и NS5a), РНК-зависимая РНК-полимераза (NS5b).

Один из терапевтических подходов, позволяющих повысить эффективность лечения — это разработка препаратов, специфично влияющих на цикл репликации вируса, т.е. препаратов с ПППД. Теоретически мишенью для этих лекарственных средств может быть любой этап жизненного цикла HCV.

В клинических исследованиях, проводимых в настоящее время, получены доказательства эффективности специфической целенаправленной противовирусной терапии гепатита С — Specifically Targeted Antiviral Therapy for hepatitis C (STAT-C) или таргетной терапии (target (англ.) — мишень, цель, объект).

Выделяют ПППД, которые оказывают прямое ингибирующее воздействие на сериновую протеазу NS3/4A (обеспечивающую процессинг полипротеина HCV с получением зрелых вирусных белков), NS5B полимеразу (воспроизводящую РНК вирусного генома) и NS5A (функционирующую в составе комплекса репликазы).

Механизм действия ингибиторов протеазы связан с блокадой расщепления вирусного полипротеина на структурные и неструктурные компоненты, которые необходимы для функционирования вируса; противовирусная эффективность ингибиторов полимеразы определяется блокированием репликации вирусной РНК. В настоящее время наиболее хорошо изучены ингибиторы сериновой протеазы NS3/4A HCV.

Телапревир (VX-950) в лечении хронического гепатита С

Телапревир (VX-750), который представляет собой производное α -кетоамида, является

мощным и высокоизбирательным ингибитором протеазы NS3/4A HCV, соединяясь ковалентной обратимой связью с NS3/NS4A протеазой вируса в инфицированных гепатоцитах [6,7].

Результаты мультицентровых рандомизированных исследований теллапревира II фазы (PROVE-1 [8], PROVE-2 [9], PROVE-3 [10]), проведенных в США и Европе, свидетельствуют о том, что применение теллапревира в комбинации с Пег-ИФН- α 2a и РБВ позволяет достичь СВО в 61–69% случаев среди больных с генотипом 1 HCV, не получавших до этого терапии (против 41–46% пациентов, на стандартной терапии) и в 51% случаев — у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии Пег-ИФН- α 2a и РБВ (среди них у 69–76% у больных с предшествующим рецидивом и у 38–39% больных, ранее не ответивших на лечение), значительно превосходя по эффективности повторный курс лечения ПЭГ-ИФН и РБВ (14%).

Исследования II фазы теллапревира продемонстрировали статистически достоверное преимущество тройной терапии (теллапревир+Пег-ИФН- α 2a +РБВ) по сравнению со стандартным режимом (Пег-ИФН- α 2a +РБВ).

Кроме того, добавление теллапревира позволяет сократить общую продолжительность ПВТ у больных с 1 генотипом HCV с 48 до 24 недель, что представляет очевидный прогресс в терапии ХГС.

В исследовании PROVE-3 было показано, что результаты лечения зависели от исхода предыдущей терапии: наибольшая эффективность была отмечена в группе пациентов с рецидивом виремии (обнаружение RNA HCV в течение 24 недель после получения СВО) в сравнении с пациентами, не ответившими на лечение, а также у пациентов с ХГС в отсутствие мостовидных некрозов и без формирования ЦП.

В другом исследовании II фазы C208 изучались различные схемы тройной терапии с применением теллапревира, РБВ и ПЭГ-ИФН- α 2a или ПЕГ-ИФН- α 2b у пациентов с ХГС, ранее не получавших лечения. Терапия продолжалась в течение 24 или 48 недель, при этом теллапревир применялся на протяжении первых 12 недель по схеме 1125 мг 2 раза в сутки или 750 мг 3 раза в сутки. СВО наблюдался с одинаковой частотой независимо от режима дозирования теллапревира (750 мг 3 раза или 1125 мг 2 раза в сутки) и типа ПЕГ-ИФН (доля пациентов с СВО в группах, получавших ПЭГ-ИФН- α 2a составила 83% и 85% при дозах теллапревира 1125 и 750 мг в сутки соответственно, а в группах, принимавших ПЭГ-ИФН- α 2b — 82% и 81% соответственно) [11,12].

Опубликованы данные экспериментальных и клинических исследований, посвященных риску развития резистентных штаммов HCV на фоне применения ингибиторов вирусной протеазы.

Популяционное секвенирование протеазы NS3/4A у пациентов с хронической HCV-инфекцией, ранее не получавших ПВТ, показало, что варианты, в разной степени устойчивые к ингибиторам протеазы вируса, встречаются с очень низкой частотой (1%) [9]. Однако, для развития резистентности достаточно формирования одной мутации, что указывает на низкий генетический барьер к устойчивости не только у теллапревира, но и у других представителей этой группы лекарственных средств. Кроме того, при появлении множества общих мутаций наблюдается развитие перекрестной резистентности между препаратами [13].

Высококчувствительный метод секвенирования выявил несколько мутаций, связанных с резистентностью к теллапревиру. Мутации, обуславливающие резистентность к препарату, возникают в каталитическом домене NS3 белка либо в виде одиночных мутаций (V36A/M, T54A, R155K/T, A156S/T/V), либо в виде двойных мутаций (в положениях 36 + 155 или 36 + 156). Наблюдается как низкий (V36A/M, T54A, R155K/T и A156S), так и высокий (A156V/T, 36 + 155, 36 + 156) уровни развития мутаций.

В клинических исследованиях было показано, что частота развития вирусологического прорыва в несколько раз выше у пациентов, получавших двойную комбинированную терапию теллапревиром и ПЕГ-ИФН- α 2b по сравнению с тройной комбинацией (теллапревир, ПЕГ-ИФН- α 2a, РБВ) [9], что позволяет предположить, что РБВ играет важную роль в супрессии репликации HCV и предотвращает быстрое развитие резистентности, тем самым приводит к снижению частоты развития прорыва.

Уменьшение развития лекарственной резистентности ПППД к HCV во многом определяется увеличением частоты достижения СВО. В оптимизации частоты достижения СВО при применении ПППД важную роль играют множество факторов, а именно: мощность и внутриклеточная концентрация ингибитора, генетические барьер для развития лекарственной резистентности, жизнеспособность устойчивых вариантов HCV, факторы организма хозяина, продолжительность и схемы комбинированного лечения, дозы ПППД, интервал дозирования препарата, соблюдение режима лечения.

Результаты исследований II фазы были подтверждены в ходе рандомизированных

двойных слепых плацебо-контролируемых исследований фазы III ADVANCE, ILLUMINATE и REALIZE, проведенных с участием более 2 тысяч пациентов.

В исследование ADVANCE были включены пациенты с ХГС, генотипом 1, ранее не получавшие ПВТ [14]. Целью исследования являлась оптимизация частоты достижения СВО при использовании комбинации стандартной терапии ПЕГ-ИФН- α 2a и РБВ с включением теллапревира в дозе 750 мг 3 раза в сутки.

Пациенты (n=1095) были разделены на три группы в зависимости от длительности применения теллапревира (8 недель, 12 недель и прием плацебо в течение 12 недель). Общая продолжительность ПВТ составила 48 недель для всех групп. В зависимости от включения в схему ПВТ теллапревира и длительности его приема СВО составил 69%, 75% и 44% соответственно.

Исследование ILLUMINATE (ILLUstrating the Effects of CoMbinAtion Therapy with Telaprevir) было нацелено на подтверждение возможности сокращения общего срока терапии до 24 недель в случае достижения БВО у пациентов, ранее не получавших ПВТ [15]. Проводили сравнительный анализ достижения СВО у ранее нелеченных пациентов с ХГС и наличием 1 генотипа HCV (n=540) в зависимости от развития БВО и продолжительности комбинированной ПВТ (ПЕГ-ИФН- α 2a и РБВ), включавшей теллапревир (в дозе 750 мг 3 раза в сутки в течение 12 недель). СВО через 24 недели и 48 недель при неопределяемом уровне RNA HCV (< 25 МЕ/мл) на 4 неделе лечения наблюдался у 92% и 88% пациентов соответственно. Отмечено снижение частоты рецидивов среди пациентов с ХГС, ПВТ которых составила 48 недель в сравнении с больными, получавшими курс лечения в 24 недели (1,9% и 5,7% соответственно).

Таким образом, результаты исследования ILLUMINATE свидетельствуют о возможности сокращения срока лечения до 24 недель в случае достижения БВО.

Полученные данные о высокой эффективности и достаточной безопасности теллапревира в протоколах ILLUMINATE и ADVANCE получили подтверждение и в группе из 662 пациентов с ХГС, имевших генотип 1 HCV, ранее не отвечавших на лечение, вошедших в исследование III фазы REALIZE (Re-treatment of Patients with Telaprevir-based Regimen to Optimize Outcomes) [16-19].

Критериями включения явились: отсутствие РВО в ходе предшествующей ПВТ; недефектируемый уровень RNA HCV к 24 недели при наличии частичного РВО или рецидив вiremии после развития СВО. В исследовании

изучалось применение 2 режимов терапии теллапревира: в комплексной терапии (в дозе 750 мг трижды в сутки) в течение первых 12 недель и после 4 недель стандартной терапии (ПЕГ-ИФН- α 2а и РБВ + плацебо) в течение последующих 12 недель (5-16 недели). Общая продолжительность лечения для всех пациентов исследования REALIZE составила 48 недель. Контрольная группа больных ХГС получала стандартную терапию (ПЕГ-ИФН- α 2а и РБВ) в сочетании с плацебо.

Было показано, что назначение ПЕГ-ИФН- α 2а, РБВ и плацебо в течение 1 месяца пациентам с HCV 1 генотипа и неэффективностью предшествующего лечения (вводный период), не оказывает влияния на эффективность последующей терапии с включением теллапревира.

Кроме того, совместное назначение теллапревира с ПЕГ-ИФН- α 2а и РБВ существенно увеличивает эффективность стандартной терапии во всех исследуемых группах, включая пациентов, ранее не ответивших на лечение, частично ответивших и больных с рецидивом. Независимо от предшествующей терапии, включавшей ПЕГ-ИФН- α 2а, РБВ и плацебо, доля пациентов, достигших СВО в группах, получавших теллапревир, достоверно превосходила группу контроля, получавшую стандартную терапию совместно с плацебо (среди пациентов, не ответивших на лечение, СВО составил 33% с вводным периодом и 29% — без вводного периода против 5% в группе контроля, у частичных ответчиков — 54%, 59% и 15% соответственно, у пациентов с рецидивом — 88%, 83% и 24% соответственно).

На настоящий момент получены промежуточные результаты международного трехлетнего исследования EXTEND, целью которого явилась оценка длительности сохранения вирусологического ответа пациентов и динамики изменения вариантов HCV, у пациентов не достигших СВО. Наблюдение за больными в течение 22 месяцев выявило, что у 99% пациентов, достигших СВО на фоне терапии с включением теллапревира, СВО сохранялся. У пациентов, же не достигших СВО, резистентные варианты HCV замещались диким типом (WT): за период наблюдения более 2 лет после окончания предыдущего исследования у 89% пациентов не обнаруживалось резистентных форм. Наличие феномена преходящего развития мутаций, связанных с использованием теллапревира, свидетельствует о принципиальной возможности обсуждения повторных курсов комбинированного лечения ХГС с использованием теллапревира [20].

Наиболее распространенными НЯ теллапревира, выявленными в ходе клинических иссле-

дований II/III фазы являлись кожный зуд (51% против 26% в контроле) и сыпь (55% против 33% соответственно). Необходимо отметить, что в более чем 90% случаев сыпь была легкой или умеренной степени тяжести, редко прогрессировала (менее чем у 10% пациентов), хорошо поддавалась лечению. Отмена теллапревира вследствие беспокоящих пациента кожных реакций наблюдалась в 6% случаев, после отмены препарата сыпь и зуд исчезали. Кроме этого, на фоне терапии теллапревиром несколько чаще, чем при стандартной схеме лечения, выявляли анемию, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, диарея, аноректальный дискомфорт), которые, однако, практически не вызывали беспокойства у пациента и вели к отмене препарата менее чем в 0,5–0,8% случаев. Во всех проведенных исследованиях теллапревира профиль безопасности сохранялся неизменным.

Таким образом, многоцентровые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования оценки эффективности и безопасности лекарственного режима, включающего теллапревир, свидетельствуют об его достаточном уровне безопасности и выраженном противовирусном эффекте, позволяющем существенно увеличить частоту достижения СВО у пациентов с ХГС генотипа 1, наиболее трудно отвечающих на стандартную ПВТ.

Теллапревир является одним из первых представителей таргетной терапии, благодаря внедрению которой в клиническую практику возможность успешного подавления репликации HCV становится реальной. Дальнейшее развитие таргетной терапии, начало которой уже положено, позволит решить проблемы, обусловленные наличием генетической (первичной) резистентности HCV к препаратам, уменьшить селекцию резистентных штаммов в ходе терапии и снизить частоту развития побочных эффектов.

Литература

- [1] World Health Organization 2008. Available at: <http://www.who.int/ith/es/index.html>.
- [2] Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 2461–2466.
- [3] INCIVEK™ (telaprevir) film coated tablets initial U.S. Approval: 2011. Prescribing information. <http://www.incivek.com>
- [4] Михайлов М.И. Вирусы гепатитов / Сб. тр. ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН: Мед. вирусол., М., 2007. — Т. XXIV. — С. 205–223.
- [5] Chevaliez S., Pawlotsky J.M. Hepatitis C virus: virology, diagnosis and management of antiviral therapy //

- World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 2461–2466.
- [6] Jennings T.A., Chen Y., Sikora D. et al. RNA unwinding activity of the hepatitis C virus NS3 helicase is modulated by the NS5B polymerase. *Biochemistry* // 2008. — Vol. 47. — P. 1126–1135.
- [7] Li X.D., Sun L., Seth R.B. et al. Hepatitis C virus protease NS3/4A cleaves mitochondrial antiviral signaling protein off the mitochondria to evade innate immunity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 2005. — Vol. 102. — P. 17717–17722.
- [8] McHutchison J.G., Everson G.T., Gordon S.C. et al. PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1827–1838.
- [9] Hézode C., Forestier N., Dusheiko G. et al. PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1839–1850.
- [10] McHutchison J.G., Manns M.P., Muir A.J. et al. PROVE3 Study Team. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1292–1303.
- [11] Serfaty L., Forns X., Goeser T. et al. No Impact of Insulin Resistance on Antiviral Efficacy of Telaprevir-based Regimen in HCV Genotype 1 Treatment-naïve Patients: Subanalysis of C208 Study / Program and abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 29 – November 2, 2010; Boston, Massachusetts. Abstract 805.
- [12] Marcellin P., Forns X., Goeser T. et al. Virological analysis of patients receiving telaprevir administered q8h or q12h with peginterferon-alfa-2a or -alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C: Study C208 // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50. — P. 395 A.
- [13] Sarrazin C., Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection // *Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 138. — P. 447–462.
- [14] Jacobson I.M., McHutchison J.G., Dusheiko G.M. et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: final results of phase 3 ADVANCE study / Program and abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; October 29 – November 2, 2010; Boston, Massachusetts. Abstract 211.
- [15] Sherman K.E., Flamm S.L., Afdhal N.H. et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: final results of phase 3 ILLUMINATE study // Program and abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2010); October 29 – November 2, 2010; Boston, Massachusetts. Abstract LB-2.
- [16] Nelson D.R. Hepatitis C drug development at a crossroads // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50. — P. 997–999.
- [17] Ghany M.G., Strader D.B., Thomas D.L., Seef L.B. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 49. — P. 1–40.
- [18] Chronic hepatitis C virus infection: developing direct-acting antiviral agents for treatment. United States FDA www.federalregister.gov/articles/2010/09/14/2010-22806/draft-guidance-for-industry-on-chronic-hepatitis-c-virus-infection-developing-direct-acting-antiviral.
- [19] Zeuzem S., Andreone P., Pol S. et al. REALIZE Trial Final Results: Telaprevir-based regimen for genotype 1 hepatitis C virus infection in patients with prior null response, partial response or relapse to peginterferon/ribavirin / Program and abstracts of the European Association for the Study of the Liver (EASL) 46th Annual Meeting; March 30–April, 2011; Berlin, Germany.
- [20] Zeuzem S., Sulkowski M.S., Zoulim F. et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with telaprevir in combination with peginterferon Alfa-2a and ribavirin: interim Analysis of the Extend study / Program and abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, 29 October – 2 November 2010, Boston, MA. Abstract 227.

Клинико-биохимическая и вирусологическая характеристика хронической дельта-инфекции у пациентов, проживающих в Республике Тыва

Л.Ю. Ильченко¹, Т.В. Кожанова¹, К.К. Кюрегян¹, О.В. Исаева¹,
Н.А. Замятина¹, И.В. Гордейчук¹, В.В. Клушкина¹, И.Н. Гордейчук², А.А. Сарыглар³,
Я.Д. Сонам-Байыр³, О.Н. Сарыг-Хаа³, Н.Д. Ооржак⁴, Р.М. Саян⁵, М.И. Михайлов¹

¹Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская обл.

²ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития РФ

³Инфекционная больница, Кызыл

⁴Управление Роспотребнадзора по Республике Тыва

⁵Инфекционная больница, Эрзин, Республика Тыва

В мире у 30 млн больных с HBsAg-положительным гепатитом В (ГВ) диагностируется хроническая дельта-инфекция [1-4]. Частота случаев коинфекции вирусом гепатита В (ВГВ) в сочетании с вирусом гепатита D (ВГД) колеблется в различных странах от спорадической регистрации до 25-30% среди лиц с острым ГВ [5].

В Российской Федерации (РФ) отмечают зоны средней эндемичности (Республика Саха (Якутия), Республика Тыва) и низкой эндемичности (Европейская часть РФ). До настоящего времени в России отсутствует официальная регистрация заболеваемости ГД.

В литературе представлены результаты исследований, касающиеся определения частоты анти-ВГД среди здоровых лиц и больных хроническим ГВ (ХГВ) в регионах с различной эндемичностью по ГВ.

Так, при исследовании образцов сывороток крови лиц, относящихся к «условно» здоровому населению г. Москвы, ни в одном из 1040 случаев не были выявлены анти-ВГД [6]. Частота анти-ВГД у больных ХГВ, госпитализированных в клинику нефрологии, терапии и профзаболеваний им. Е.М. Тареева ММА им. И.М. Сеченова (1994-2007 гг.), составила 19,5% [7]. А при исследовании сывороток 2074 HBsAg-положительных пациентов, проживающих в условиях Крайнего Севера, анти-ВГД выявлены у 384 (14,2%) [8].

Сравнительный анализ результатов секвенирования РНК ВГД в различных регионах позволил выделить 8 генотипов вируса и несколько его субтипов. В мире преобладающим является распространение ВГД генотипа I-IV [9,10], а на территории РФ – ВГД генотипа I [11].

Существование двух форм – одновременное инфицирование ВГВ и ВГД (коинфекция,

«первичная дельта-инфекция») и инфицирование ВГД на фоне имеющегося ГВ (суперинфекция) характерно для естественного течения этой инфекции.

Основной особенностью хронического ГД (ХГД) является быстрое прогрессирование заболевания до цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). При чем ЦП развивается в более ранние сроки, чем при ВГВ-инфекции и хроническом гепатите С (ХГС) [1,12-14].

Течение ХГД отличается многообразием вариантов и зависит от взаимоотношения вируса и иммунной системы организма, включает широкий спектр клинических проявлений: от бессимптомного присутствия ВГД до развития фульминантного гепатита, ЦП и ГЦК.

На развитие и прогноз ХГД оказывают влияние: генетическая вариабельность вируса, величина вирусной нагрузки, стадия фиброза и степень его прогрессирования. Обсуждается значение длительности заболевания, наличие и выраженность системных проявлений, злоупотребление алкоголем, курение, сопутствующие заболевания, возраст, наследственность.

Проблема терапии ХГД не решена. Частота стойкого вирусологического ответа при применении пегилированных интерферонов-альфа не превышает в среднем 25%.

Прогноз для больных, страдающих ХГД, в настоящее время остается неблагоприятным и при отсутствии лечения с высокой вероятностью развивается печеночная недостаточность, декомпенсированный ЦП, ГЦК.

На современном этапе ограничены представления об эпидемиологической и клинико-вирусологической характеристике этого заболевания среди населения РФ, проживающего в регионах с различной интенсивностью циркуляции вирусов гепатитов.

Цель исследования. Изучение эпидемиологических характеристик, клинического течения и исходов ХГД и вирусологическая характеристика изолятов ВГД, выделенных от пациентов, проживающих в Республике Тыва

Клиническая характеристика пациентов и методы исследования

Совместно с коллегами из Гепатологического центра ГУЗ «Инфекционная больница №1» и врачами кожуунов Республики Тыва было проведено клиническое обследование и собран материал (сыворотки крови) от 95 пациентов с первичным диагнозом ХГД, наблюдавшихся в амбулаторно-поликлинической сети и стационарных учреждениях г. Кызыла, Эрзинского, Тес-Хемского и Пий-Хемского кожуунов (районов) и их семейного окружения.

В группу обследованных вошло 6 детей до 18 лет и 89 взрослых. Средний возраст пациентов составил $38,5 \pm 12,2$ лет (4-77 лет). Из них: мужчин было 39, женщин – 56. Среди обследованных 66/95 (69,5%) больных являются городскими и 29/95 (30,5%) – сельскими жителями. Все они принадлежат коренному населению Республики Тыва.

При проведении клинического обследования на каждого пациента была заполнена разработанная нами анкета, включающая социодемографическую характеристику; анамнез заболевания; факторы риска инфицирования вирусами гепатитов; сведения о вакцинации против гепатита В, а также об инфицированности семейного окружения; жалобы; данные физикального обследования; показатели клинического анализа крови и функционального состояния печени (активность аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание билирубина, холестерина, глюкозы, общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, С-реактивного белка, протромбиновый индекс и др.).

Степень выраженности печеночной энцефалопатии (ПЭ) оценивалось по клиническим проявлениям, длительности выполнения психометрического теста связи чисел (ТСЧ) и уровню восприятия частоты мерцания – вызванных зрительных потенциалов (ВЗП) с помощью аппарата «Гепатонорм», Германия.

При оценке портальной гипертензии (ПГ) учитывались жалобы, анамнестические данные о перенесенном кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и желудка (ВРВЖ); геморрагические проявления, наличие спленомегалии, асцита, результаты ЭГДС и УЗИ органов брюшной полости.

Также на маркеры инфицирования вирусами гепатитов В и D нами были исследованы образцы сывороток крови (N=1086), полученные от «условно» здорового населения Республики Тыва. В исследование были включены лица 0–9 лет, 10–14 лет, 15–19 лет, 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет и старше 60 лет. Среди обследуемых соотношение мужчин и женщины составило 1:1,8 (35,6%, 387/1087 и 64,4%, 700/1087 соответственно). При сборе образцов сывороток крови от «условно» здорового населения на каждого обследуемого была заполнена анкета, которая включала данные о вакцинации против ГВ, о наличии острого ГВ в анамнезе и парентеральный анамнез (хирургические вмешательства, переливание крови и ее компонентов, нанесение татуировок, пирсинг и стоматологическая помощь).

Серологические маркеры инфицирования ВГВ и ВГД (HBsAg, анти-HBc, HBeAg, анти-HBe и анти-ВГД) у всех обследуемых (пациенты с ХГД, их окружение, «условно» здоровое население) были определены с использованием следующих иммуноферментных тест-систем в соответствии с инструкцией производителя: «ДС-ИФА-HBsAg-0,01» (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород), «ДС-ИФА-HBsAg-0,01-подтверждающая», для подтверждения в реакции нейтрализации позитивных результатов выявления HBsAg (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород), «ДС-анти-HBc» (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород), ДС-ИФА-HBeAg» (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород), ДС-ИФА-анти-HBe» (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород), ДС-ИФА-анти-HDV» (НПО «Диагностические системы», г. Нижний Новгород).

Во всех образцах сывороток крови, полученных от пациентов с дельта-инфекцией и лиц из группы «условно» здорового населения, положительных по HBsAg, анти-HBc и анти-ВГД, определяли ДНК ВГВ и РНК ВГД в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выделение нуклеиновых кислот из образцов сывороток крови проводили методом экстракции фенол-хлороформом с помощью набора для выделения ДНК/РНК из сыворотки или плазмы крови (ООО НПФ «ЛИТЕХ»). Определение ДНК ВГВ проводили в ПЦР с праймерами к S гену. Определение РНК ВГД проводили с праймерами к R0 региону покрывающий 3'-конец HD гена (400 п.н.).

Для образцов, положительных по ДНК ВГВ и РНК ВГД в ПЦР, исследовали последовательность S-гена ДНК ВГВ и участка гена РНК ВГД с целью определения генотипа.

Результаты и обсуждение

Республика Тыва является регионом РФ, в котором заболеваемость вирусным ГВ остается на высоком уровне. Заболеваемость ОГВ в Республике Тыва также, как и в целом в РФ имеет тенденцию к снижению, что обусловлено проведением массовой вакцинации против ГВ. Если в 2006 г. этот показатель составил 17,69 случаев на 100 тыс населения, то в 2009 г. наблюдалось его снижение до 4,16 случаев на 100 тыс населения.

Значительное снижение заболеваемости ОГВ среди населения Республики, в первую очередь, обусловлено успешной реализацией Национального приоритетного проекта «Здоровье» по организации дополнительной иммунизации детей, подростков (с 1 года до 17 лет) и взрослых лиц 18–55 лет. Охват прививками против ГВ составил не менее 99,8% населения.

Противоположная ситуация наблюдается в отношении хронической формы ВГВ-инфекции. Увеличивается количество зарегистрированных хронических форм ГВ в Республике Тыва (если в 2006 г. заболеваемость ХГВ составляла 23,37 случаев на 100 тыс. населения, то в 2009 г. – 32,61 случаев на 100 тыс. населения).

Кроме этого, у HBsAg-положительных больных нередко устанавливается диагноз супер- или коинфекции ВГД. К сожалению, официальная регистрация дельта-инфекции в Республике, эндемичной по ГВ отсутствует.

По данным Гепатологического центра ГУЗ «Инфекционная больница» МЗ РТ, г. Кызыл (табл. 1), в котором наблюдаются жители Республики Тыва, обращающиеся за медицинской помощью, частота, инфицированных ВГД среди HBsAg-положительных больных составляет 22,6% (619/2743).

Таблица 1. Характеристика больных, инфицированных ВГД, состоящих на учете в Гепатологическом центре г. Кызыла (1-е полугодие 2010 г.)

Место проживания	ОГ В+D	ХГ В+D
Городское население (г. Кызыл)	1	320
Сельское население (кожууны)	-	298
Всего	1	618

На первом этапе нами было проанализированы данные клинического обследования пациентов с дельта-инфекцией. Характеристика 95 обследованных пациентов, инфицированных ВГД, представлена в таблице 2.

На основании жалоб, клинико-anamnestических данных, а также результатов лабораторных и инструментальных методов исследо-

ваний у 72,6% (69/95) пациентов с хронической дельта-инфекцией установлен диагноз ХГ, у 27,4% (26/95) – ЦП.

В результате проведенного анализа нами отмечено, что в группе обследованных лиц, как с диагнозом ХГ В+D, так и с ЦП В+D преобладали женщины, представляющие городское население.

Таблица 2. Характеристика обследованных больных, инфицированных ВГД (N=95)

Показатели	ХГ В+D (n= 69)	ЦП В+D (n=26)
Пол		
мужчины	39 (56,5%)	17 (65,4%)
женщины	30 (43,4%)	9 (34,6%)
Возраст		
дети (до 18 лет)	6 (8,7%)	-
взрослые (18–77 лет)	63 (91,3%)	26 (100%)
Городское население	50 (72,5%)	16 (61,5%)
Сельское население	19 (27,5%)	10 (38,5%)
ОГВ в анамнезе	26 (37,7%)	8 (30,8%)
Впервые установленный диагноз ХГ или ЦП	40 (57,9%)	12 (46,2%)
АЛТ ≤ ВГН*	22 (31,9%)	11 (42,3%)
АЛТ >ВГН – 3 ВГН	37 (53,6%)	13 (50%)
АЛТ >3 ВГН – 5 ВГН	10 (14,5%)	2 (7,7%)
Семейные очаги	10 (14,5%)	1 (3,8%)

Комментарии. ВГН — верхняя граница нормы

Жалобы больных, как правило, имели неспецифический характер. Установили преобладание проявлений астенического синдрома (общая слабость, повышенная утомляемость, снижение памяти, частые головные боли) и реже — диспепсического синдрома (тошнота, сухость во рту, неустойчивый стул) и болевого синдрома (боль и тяжесть в правом подреберье). Носовые и десневые кровотечения, геморрагическую сыпь отмечали 7/26 (26,9%) пациентов с ЦП В+D. Увеличение в объеме живота, отеки ног беспокоили небольшую часть обследованных нами больных — 5/26 (19,2%) на стадии ЦП тяжелого течения.

При анализе анамнестических данных обследованных больных установлено наличие перенесенного острого ВГВ в 35,8% (34/95) случаев, парентерального анамнеза (гемотрансфузии, донорство, хирургические вмешательства, стоматологическая помощь, реже — внутривенное введение психоактивных веществ) — 91,6% (87/95). Данный фактор указывает на возможную неблагоприятную ситуацию по вирусным гепатитам в медицинских учреждениях (передача через инструментарий или от инфицированных медицинских работников). Лишь в одном случае не отрицался факт внутривенного введения психоактивных веществ.

Оценка характера течения хронической дельта-инфекции показала, что 96,8% (92/95) пациентов инфицированы ВГD на фоне имеющегося ХГВ (суперинфицирование). Длительность хронической дельта-инфекции у обследованных пациентов варьировала от 2 до 20 лет. Такой интервал этого показателя зависит от многих факторов, а именно: обращаемости, даты установления факта предполагаемого инфицирования ВГВ и ВГD с учетом факторов риска, инфицированности семейного окружения, а также случайного выявления маркеров вирусов гепатитов при обследовании по поводу другой патологии или при оформлении на работу.

Впервые установленный диагноз ХГ и ЦП имели 40 (57,9%) и 12 (46,2%) пациентов соответственно. При этом у 10/26 (38,5%) диагноз ЦП В+D установлен лишь на стадии осложнений (кровотечение из ВРВП и/или ВРВЖ). Выраженность печеночно-клеточной недостаточности у пациентов с ЦП, инфицированных ВГD, соответствовала классу А по Child-Pugh в 18 случаях, классу В-С по Child-Pugh — в 8.

У больных, инфицированных ВГD с ХГ (31,9%) и ЦП (42,3%) активность АЛТ не превышала ВГН, у преобладающего большинства соответствовала 3–5 ВГН (53,6% и 50%), у 14,5 и 7,7% больных уровень АЛТ превышал 5 ВГН.

Таким образом, большинство обследованных нами пациентов с хронической дельта-инфекцией имели средней степени активность печеночного процесса. В единичных случаях обнаружено увеличение билирубина, преимущественно за счет непрямой фракции. Однако данных за гемолитическую анемию у этих больных не получено. Следует отметить, что у 31,5% (30/95) пациентов выявлена сопутствующая билиарная патология: желчнокаменная болезнь, билиарный сладж, холестероз.

В связи с наличием высоких показателей заболеваемости ГВ, в Республике Тыва наблюдается также и высокий уровень семейной очаговости. Нами обследовано 11/95 (11,6%) семейных очагов (родственники больных также были инфицированы ВГВ или ВГD). Так, распространение ВГD среди членов одной семьи происходит при тесном бытовом контакте через микротравмы, при половых контактах. Интенсивность передачи возбудителя в семейных очагах зависит от концентрации вируса у источника инфекции, иммунного статуса членов семьи, а также внутрисемейного социально-экономического и культурного уровня.

На втором этапе нашего исследования во всех образцах сыворотки крови от пациентов с хронической дельта-инфекцией были определены маркеры инфицирования ВГВ и ВГD (табл. 3).

Таблица 3. Вирусологическая характеристика пациентов с дельта-инфекцией (N=95)

HBsAg	HBeAg	ДНК ВГВ	анти-ВГD	РНК ВГD	анти-ВГС	РНК ВГС
93 (97,9%)	4 (4,2%)	30 (31,6%)	95 (100%)	31 (32,6%)	8 (8,4%)	-

У всех обследованных пациентов выявляли анти-ВГD, при этом РНК ВГD была определена только в 32,6% (31/95) случаях. HBsAg обнаружен у 97,9% (93/95) больных. У 2-х пациентов этой группы отсутствие HBsAg сочеталось с отсутствием в сыворотке крови как ДНК ВГВ, так и РНК ВГD, что можно объяснить низкой активностью репликации обоих вирусов («разрешившийся» ГВ+ГD). С другой стороны,

у 4 обследованных нами пациентов обнаружен маркер репликации ВГВ (HBeAg). ДНК ВГВ была определена у 30/95 (31,6%) пациентов с дельта-инфекцией. При этом только в 32,3% (10/31) случаях положительный результат выявления РНК ВГD сочетался с наличием в сыворотке крови ДНК ВГВ. Данный факт можно объяснить тем, что ВГD вызывает подавление репликации ВГВ.

Генотипирование и последующий филогенетический анализ изолятов ВГD, выделенных из образцов сывороток крови инфицированных лиц, проживающих в Республике Тыва показал принадлежность ВГD к генотипу I с

различиями между изолятами 3-16% (рис. 1). На следующем этапе был проведен сравнительный анализ уровня биохимических показателей у пациентов с наличием репликации ВГВ и/или ВГD (табл. 4).

Таблица 4. Биохимические показатели у больных с хронической дельта-инфекцией

Показатели	ДНК ВГВ+/РНК ВГD-	ДНК ВГВ+/РНК ВГD+	ДНК ВГВ-/РНК ВГD+
Билирубин, 5,0-20,0 мкмоль/л	20,4±16,1	19,9±13,8	27,9±10,1
АЛТ, 0,35-0,7 ммоль/л·ч	1,5±1,1	1,7±1,4	3,4±2,8

Из таблицы следует, что хроническая дельта-инфекция с наличием РНК ВГD в отсутствие ДНК ВГВ характеризуется более активным течением печеночного воспаления, что подтверждается более высоким содержанием билирубина и активности АЛТ.

В качестве группы сравнения нами были исследованы образцы сывороток крови, полученные от «условно» здорового населения Республики Тыва. Анализ полученных данных

показал, что частота выявления HBsAg среди данной категории лиц составила 5,3% (58/1086). При этом наибольшая частота выявления HBsAg была отмечена среди лиц возрастной группы 15-19 и 20-29 лет (18,5%; 20/1086 и 13,4%; 17/1086 соответственно).

Все образцы, положительные по HBsAg, были исследованы на маркеры инфицирования ВГD. Результаты обследования представлены в таблице 5.

Таблица 5. Частота выявления маркеров инфицирования ВГD среди «условно» здорового населения Республики Тыва

Возраст, годы	n	HBsAg		анти-ВГD		РНК ВГD	
		n	%	n	%	n	%
0-4	104	-	-	-	-	-	-
5-9	127	11	8,7	-	-	-	-
10-14	103	7	6,8	2	28,6	-	-
15-19	108	20	18,5	4	20	3	75
20-29	127	17	13,4	4	23,5	4	100
30-39	130	11	8,5	5	45,5	3	60
40-49	136	7	5,1	6	85,7	1	16,7
50-59	128	9	7,1	2	22,2	1	50
>60	123	14	11,4	4	28,6	2	50
Всего	1086	58	5,3	27	46,6	14	51,9

Распространенность анти-ВГD среди HBsAg положительных лиц из группы «условно» здорового населения Республики Тыва составила 46,6% (27/58).

При проведении анализа частоты выявления маркеров инфицирования ВГD в каждой возрастной группе были получены следующие результаты.

Среди детей в возрасте от 0-9 лет не было определено ни одного случая выявления анти-ВГD. Данное наблюдение можно объяснить включением с 1998 г. в национальный календарь профилактических прививок и проведе-

нием массовой вакцинации против ГВ. В группе обследованных лиц в возрасте 10-14 лет частота выявления анти-ВГD составила 28,6% (2/7) случаев, 15-19 лет – 20% (4/20), 20-29 лет – 23,5% (4/17), 30-39 лет – 45,5% (5/11), 50-59 лет – 22,2% (2/9) и среди лиц старше 60 лет - в 28,6% (4/14). Наибольшая частота выявления анти-ВГD была установлена среди лиц в возрасте 40-49 лет (85,7%; 6/7). РНК ВГD была выявлена в 51,9% (14/27) случаях.

В 2 образцах сывороток крови, положительных по РНК ВГD, HBsAg (0,01 нг/мл) обнаружен не был. Данный факт можно объяснить 2

причинами: во-первых, супрессией репликации ВГВ под влиянием ВГД, что приводит к уменьшению концентрации HBsAg и ДНК ВГВ настолько, что не они не могут быть определены даже высокочувствительными методами их детекции; во-вторых, наличием «escape» варианта HBsAg, ускользающего от детекции.

Заключение

Широкое распространение хронического гепатита D в Республике Тыва представляет серьезную угрозу здоровью населения. Дельта-инфекция характеризуется умеренной степенью активности течения печеночного процесса с неуклонным прогрессирующим в ЦП. Проведенные исследования установили высокую частоту распространения дельта-инфекции в Республике Тыва среди «условно» населения, с наибольшей частотой - среди трудоспособного возраста (15–29, 30–49 лет). Для снижения заболеваемости ГВ и ГД в Республике Тыва необходимо создание программы по оптимизации диагностики, профилактики и лечения ХГВ и ХГД. Профилактика ВГД основана на учете тесной взаимосвязи ВГВ и ВГД в развитии инфекционного процесса. Весь комплекс мероприятий, направленный на снижение заболеваемости ГВ, одновременно ограничивает и распространение ГД (вакцинопрофилактика против ГВ). В связи с тем, что в настоящее время особое внимание уделяется вакцинации против ГВ, важным направлением в исследовании является изучение на этом фоне эпидемического процесса, обусловленного дельта-инфекцией. Всем больным ХГВ, особенно при активном течении заболевания, показано обследование на ВГД (анти-ВГД и РНК ВГД).

Исследование проведено при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, грант № 10-06-00-715а.

Литература

- [1] Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. Review // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 50. — P. 1043–1050.
- [2] Davaalkham D., Ojima T., Uehara R. et al. Hepatitis Delta virus infection in Mongolia: analyses of geographic distribution, risk factors, and disease severity // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2006. — Vol. 75. — P. 365–369.
- [3] Hadziyanis S.I. Decreasing prevalence of hepatitis D virus infection // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1997. — Vol. 12. — P. 745–746.
- [4] Cross T.J.S., Rizzi P., Horner M. et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in south London // J. Med. Virol. — 2008. — Vol. 80. — P. 277–282.
- [5] Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). - М.: ФГОУ ВУНМЦ Росздрава, 2003. - 384 с.
- [6] Flodgren E., Bengtsson S., Knutsson M. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains // J. Clin. Microbiol. — 2000. - Vol. 38. — P. 3311–3316.
- [7] Абдурахманов Д.Т. Хронический гепатит В и D. — М.: «ГЭОТАРМедиа», 2010. — 288 с.
- [8] Алексеева М.Н., Семенов С.И., Иванюшина В.А. и др. Особенности течения гепатита D в эндемичном регионе (в условиях Крайнего Севера). Тез. док. III Российской научно-практической конференции с международным участием. — М.: 1999. — с. 6–7.
- [9] Radjef N., Gordien E., Ivaniushina V. et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a deltavirus genus of at least seven major clades // Virol. — 2004. — Vol. 78. — P. 2537–2544.
- [10] Taylor J.M. Structure and replication of hepatitis delta virus RNA // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2006. — Vol. 307. — P. 1–23.
- [11] Ivaniushina V., Radjef N., Alexeeva M. et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II cocirculate in an endemic area of Yakutia, Russia // J. Gen. Virol. — 2001. — Vol. 82. — P. 2709–2718.
- [12] Heidrich B., Deterding K., Tillmann H. L. et al. Virological and clinical characteristics of delta hepatitis in Central Europe // J. Viral. Hepat. — 2009. — Vol. 16. — P. 883–894.
- [13] Ильченко Л.Ю., Кожанова Т.В., Сарыглар А.А. и др. Клиническая характеристика больных, инфицированных вирусом гепатита дельта, проживающих в Республике Тыва / Мат. научно-практ. конф. - М., 2009. - Т. XXVI. — С. 217–226.
- [14] Wedemeyer H., Manns M. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead // Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 7. — P. 31–39.

Случай описания гепатита Е. Сложности дифференциального диагноза желтухи у пожилого пациента

Г.И. Сторожаков¹, И.Г. Федоров^{1,2}, Л.Ю. Ильченко^{1,3}, Н.Н. Мерзликина^{1,2}, С.Д. Косюра^{1,2}, Р.С. Осканова¹, Г.А. Боглаева^{1,2}, Н.С. Шустова², И.Н. Тюрин², А.А. Зюзина², Е.А. Степанова², С.А. Солонин³, К.К. Кюрегян³, Е.Ю. Малинникова³, М.И. Михайлов³

¹ Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Городская клиническая больница № 12 Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Московская обл.

Введение

Наиболее частыми причинами желтухи в пожилом возрасте является обструкция желчевыводящих путей, в частности, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и опухоли панкреатодуоденальной зоны [1,2].

Однако даже в старческом возрасте существует категория пациентов, у которых дифференциально-диагностический поиск не должен ограничиваться указанными заболеваниями, даже при их выявлении. Так, в нашей клинике наблюдался пациент Р., 86 лет, у которого течение желтухи носило злокачественный характер, а наряду с наличием ЖКБ был диагностирован гепатит Е.

В статье приводится описание клинического случая, а также данные о встречаемости, возможных путях инфицирования вирусом HEV, клиническом течении этой инфекции и дифференциальной диагностике.

Клиническое наблюдение

Пациент Р., 86 лет (история болезни №29692/2009 г.), художник по профессии, был госпитализирован в ГКБ № 12 ДЗ г. Москвы (гл. врач — д.м.н., проф. А.И. Хришун) с жалобами на желтушность кожных покровов и слизистых, общую слабость, потемнение мочи, обесцвеченный кал, периодическое повышение температуры до 37,6 °С в течение последних трех недель.

Из анамнеза заболевания установлено, что около двух месяцев назад отметил появление кожного зуда и высыпаний на ногах, по поводу чего лечился в КВД по месту жительства с диагнозом «экзема», получал местную терапию мазями.

Во время ВОВ болел малярией. Длительное время наблюдался по поводу ЖКБ. Операций, травм, переливаний крови не было; стоматологической помощи и инъекций в течение полугодия до заболевания не получал. Контакт с животными не отмечал.

Пациент — городской житель и последние годы за пределы г. Москвы не выезжал. Употреблял только кипяченую воду, периодически — термически обработанную свинину. Из лекарственных препаратов систематически принимал церукал, винпоцетин, циннаризин, биологически активные добавки — БАД (капиллар, сплат).

За 2 месяца до госпитализации отдыхал в доме отдыха в районе г. Звенигорода Московской обл. Около 3 недель до госпитализации отмечал незначительное повышение температуры, слабость, недомогание, что расценил как «простуду» и самостоятельно принимал парацетамол и аскорбиновую кислоту с сомнительным эффектом. Через неделю (за 2 недели до госпитализации) появилась желтушность склер и кожных покровов, светлый кал, темная моча.

Болей в животе не отмечал. За медицинской помощью не обращался. В связи с сохраняющейся желтухой, усилением слабости, субфебрилитетом 26.10.09. был госпитализирован в хирургическое отделение ГКБ № 12 г. Москвы с предварительным диагнозом «механическая желтуха».

Состояние при поступлении средней степени тяжести. Кожные покровы и склеры желтушны. Периферических отеков нет. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД — 18/мин. Сердечные тоны ясные, ритм правильный, шумов нет, ЧСС — 78/мин., АД — 130 и 80 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот правильной формы, симметричен, незначительно увеличен в объеме за счёт подкожной жировой клетчатки, не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Приглушения перкуторного звука в отлогах местах не отмечено, симптомов раздражения брюшины нет. Печень увеличена в размерах за счет левой доли, которая выступала из-под края реберной дуги на 3–4 см, край её острый, эластичной консистенции. Желчный пузырь, селезенка не пальпировались. Перистальтика сохранена.

При ректальном исследовании — следы кала обычного цвета. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, мочеиспускание не нарушено, моча интенсивно окрашена. Проводился дифференциальный диагноз меж-

ду ЖКБ, холедохолитиазом, стриктурой терминального отдела холедоха, опухолью панкреатодуоденальной зоны. В таблицах 1 и 2 представлены изменения лабораторных показателей.

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови пациента Р. в процессе наблюдения

Показатели	26.10	02.11	05.11	10.11	13.11
Гемоглобин (120–170 г/л)	166	91	88	83	63
Эритроциты (3,7–5,5·10 ⁶ /мкл)	4,86	2,84	2,72	2,45	2,01
Тромбоциты (150–450·10 ³ /мкл)	115	81	92	74	198
Лейкоциты (4–9·10 ³ /мкл)	6,1	6	13,9	8,2	17
Лимфоциты (20,5–51,1%)	12,7	22,9	12	9	11
Палочкоядерные (1–6%)	–	4	4	6	7
Сегментоядерные (47–72%)	–	64	78	78	81
СОЭ (2–15 мм/ч)	–	15	16	23	48

Из таблицы 1 видно, что наряду со снижением уровня гемоглобина и эритроцитов наблюдается умеренный рост числа лейкоцитов при отсутствии существенного сдвига влево. В сочетании с относительным лимфоцитозом и повышенной СОЭ данные изменения не исключали предположения о наличии вирусной инфекции.

Следует отметить, что с первого дня пребывания в стационаре пациент получал дезинтоксикационную и гепатопротекторную терапию. Однако, несмотря на это, отмечалась отрицательная динамика в виде нарастания интенсивности цитолитического синдрома с преобладанием в первые дни пребывания в стационаре аспарагиновой (АСТ), а затем — аланиновой (АЛТ) аминотрансфераз (табл. 2). Динамика цитолиза у пациента Р. была расценена, как типичная для вирусного поражения печени, развившегося на фоне имеющегося стеатоза печени (длительный прием лекарственных препаратов, дислипидемия, латентно протекающий сахарный диабет 2 типа, установленный при госпитализации). Коагулопатия (наряду с гипопропротеинемией и гипоальбуминемией), так же расценивалась, как проявление поражения печени, и усугубляла тяжесть течения болезни.

Пациент Р. 28.10. 09. был осмотрен инфекционистом, по мнению которого, «диагноз острого вирусного гепатита малоубедителен».

Однако, учитывая острое начало, клиническую симптоматику, выраженную желтуху и цитолитический синдром, образцы сыворотки крови отправлены в лабораторию для определения anti-HAV IgM, anti-HAV IgG, HBsAg, anti-HCV. Кроме того, образцы сыворотки крови и фекалии пациента переданы в лабораторию

эпидемиологии вирусных гепатитов ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН для проведения ИФА и ПЦР с целью детекции вируса гепатита Е (HEV), а также цитомегаловируса (anti-CMV IgM, anti-CMV IgG) и вируса Эпштейна-Барр (anti-EBV IgM, anti-EBV IgG).

В связи с длительным употреблением пациентом БАД, проводили дифференциальную диагностику не только с вирусным поражением печени и обструкцией желчевыводящих путей, но и с токсическим поражением — лекарственным гепатитом с холестазом.

Гипотеза о лекарственной гепатотоксичности сомнительна, поскольку указанные БАД пациент принимал давно, не испытывая какого-либо дискомфорта, а остальные препараты постоянного приема не способны вызывать столь значимый цитолиз. Кроме того, более типичным проявлением гепатотоксичности при приеме лекарственных средств является синдром холестаза, который у данного пациента был менее выражен.

Обсуждавшаяся гипотеза о лекарственном поражении печени была в большей степени связана с предшествующим госпитализации приемом парацетамола, для отравления которым острое начало заболевания и преобладание цитолитического синдрома является характерным и имеет сходство с вирусным гепатитом.

По результатам УЗИ органов брюшной полости было выявлено умеренное расширение общего желчного протока (11 мм). По данным МРТ от 29.10.09., обнаружены множественные конкременты желчного пузыря до 1,0 см, жидкость паравезикально, в терминальном отделе холедоха — камень 0,7 x 0,4 см на расстоянии 1,1 см от фатерова соска.

Таблица 2. Биохимические показатели пациента Р. в процессе наблюдения

Показатели	26.10	27.10	30.10	01.11	03.11	05.11	07.11	10.11	13.11
АЛТ (0–42 Е/л)	604	3190	1360	2313	1003	305	235	132	172
АСТ (5–34 Е/л)	282	2806	2159	2317	158	421	316	145	172
ЩФ (64–306 Е/л)	348	461	209	323	163	183	–	–	–
ЛДГ (225–450 Е/л)	–	–	–	1125	1048	845	733	–	–
О. билирубин (0–20,5 мкмоль/л)	196	219	235	244	255	209	196	223	226
Прямой билирубин (0–5 мкмоль/л)	163,9 5	131	148	116	142	129	56,4	63	63
Амилаза (29–90 Е/л)	472	315	185	97	–	–	–	–	150
Глюкоза (4,2–6,1 ммоль/л)	6,6	7,6	–	6,6	8,3	8,4	7,6	9,3	13,8
Общий белок (65–86 г/л)	69	63	43	48	–	54	51	55	–
Альбумин (34,6–58,1 г/л)	–	–	–	–	–	28	–	23,8	–
Калий (3,4–5,3 ммоль/л)	3,88	4,2	–	3,5	3,7	2,9	–	3	1,9
Мочевина (2,5–8,3 мкмоль/л)	5,1	7	9,9	11,2	14	24,9	25	16	–
Креатинин (71–115 мкмоль/л)	89	59	85	94	178	186	105	74	–
ПИ (80–130 %)	–	43	17,8	36,6	28,6	38	51,4	56,4	48,8
Фибриноген (2–4 г/л)	–	–	0,96	–	0,9	–	–	–	–
МНО (0,8–1,15)	–	1,71	3,22	1,91	2,3	1,12	1,5	1,4	1,56
АЧТВ (30–40 с)	–	40	150	42,7	52,4	101,6	56	37,4	47,2
ТВ (17–21 с)	–	20	–	–	22,4	63	–	–	18,2

Комментарии: ЩФ — щелочная фосфатаза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ПИ — протромбиновый индекс, МНО — международное нормализованное отношение, АЧТВ — активированное частичное тромбиновое время, ТВ — тромбиновое время

По данным ЭГДС обнаружены признаки неспецифического воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), рефлюкс-эзофагит, следы желчи в ДПК; область фатерова соска не изменена.

С целью исключения обструкции желчевыводящих путей и литоэкстракции 29.10.09. проведена ЭРХПГ с папиллосфинктеротомией (ПСТ), осложнившаяся желудочно-кишечным кровотечением, синдромом Мэлори-Вэйса.

Развившаяся железодефицитная анемия (снижение гемоглобина со 166 г/л до 63 г/л) сочеталась с внутрисосудистым гемолизом (неконъюгированный билирубин составил 30–153 мкмоль/л) и, как следствие, с поражением почечных канальцев, усугублением печеночной энцефалопатии (ПЭ) с последующим формированием гепаторенального синдрома (олигоурия – 250 мл).

Следует подчеркнуть, что нарастание уровня непрямого билирубина, сопровождающееся нарушением функции почек, быстрое прогрессирование ПЭ в случаях подозрения на острый вирусный гепатит, характерно для тяжелого течения гепатита E.

В тяжелом состоянии пациент был переведен в реанимационное отделение, а 03.11.09. в связи с нестабильной гемодинамикой при усугублении печеночно-почечной недостаточности – на ИВЛ.

Сохранялась интенсивная желтуха, что, наряду с высоким уровнем активности аминотрансфераз и сопутствующей коагулопатией, по-прежнему, являлось существенным основанием для предположения об остром вирусном гепатите у данного пациента.

В сыворотке крови были выявлены антитела к HAV IgG, что свидетельствовало (при отрицательных anti-HAV IgM) о наличии постинфекционного иммунитета после перенесенного ранее гепатита A. Маркеры вирусов гепатитов B и C не обнаружены. 13.11.09. получены результаты обследования на маркеры гепатита E: anti-HEV IgM (+); RNA HEV в сыворотке крови и фекалиях не выявлены (исследование проводилось спустя 4 недели от начала желтушного периода). Антитела к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна-Барр также обнаружены не были, что исключало причастность этих вирусов к развитию данного гепатита и косвенно подтверждало специфичность обнаружения антител к HEV [3].

Состояние пациента прогрессивно ухудшалось и вечером 13.11.09. констатирована смерть вследствие развития полиорганной недостаточности. Аутопсия по просьбе родственников не проводилась. У пациента P. имело место сочетание фульминантного варианта гепатита E, развившегося на фоне осложненного тече-

ния ЖКБ, холедохолитиаза, панкреатита. Имел место синдром желтухи сложного генеза (паренхиматозной и механической).

Клиническую ситуацию также утяжелила анемия, развившаяся вследствие кровотечения после ЭРХПГ и ПСТ. Ретроспективная оценка функционального состояния печени свидетельствовала о выраженном снижении белково-синтетической функции, прежде всего коагулопатии.

Эпидемиология и пути инфицирования HEV

Основным путем передачи HEV, как и HAV, является энтеральный – заражение чаще происходит через питьевую воду и контактированные продукты питания [4,5]. В качестве основного предполагаемого резервуара инфекции рассматривают домашних свиней [6].

По мнению большинства исследователей, HEV не способен передаваться при тесном бытовом контакте; также не характерен и половой путь передачи [7,8].

В странах Азии и Африки HEV является серьезной медико-социальной проблемой. Гепатит E регистрируется в виде эндемических очагов и эпидемических вспышек [9,10]. Вспышки инфекции, вызванной HEV, зафиксированы в Индии, Китае, Бирме (Мьянма), Непале, Борнео, Пакистане, Алжире, Кот-д-Ивуаре (Берег слоновой кости), азиатских государствах – бывших республиках Советского Союза, Мексике, в лагерях беженцев в Судане и Сомали [8,11].

Спорадические случаи регистрируются в индустриально развитых странах, в частности – во Франции, Германии [12]. В США все диагностированные случаи гепатита E были связаны с предшествующим посещением эндемичных регионов.

Однако в последние годы среди населения, проживающего в Европе, увеличилось количество зарегистрированных случаев гепатита E, не связанных с выездом в эндемичные регионы. Такие случаи заболевания получили специальное обозначение – автохтонный (гр. *autochthōn* – местный, коренной) гепатит E. Представлены клинические описания автохтонного заболевания в Германии [13], Дании [14], Франции [15], Нидерландах [16], Японии [17].

Выявление антел к HEV класса IgG у 21% доноров крови, наряду с выявлением HEV более чем у 80% диких крыс в сточных водах крупных мегаполисов является подтверждением циркуляции этого вируса и в США [18].

В работе H.C. Lewis с соавт. [19] проведен анализ более 106 исследований европейских

ученых, изучавших пути и факторы риска передачи HEV у больных автохтонным гепатитом E. К таким факторам относят: пожилой возраст, мужской пол и наличие иммунодефицитных состояний.

Высказано предположение, что преобладание мужчин среди заболевших, наиболее вероятно, связано с наличием выраженных клинических проявлений у них, нежели с более высоким риском инфицирования [19]. Кроме этого, более частая регистрация гепатита E у пожилых людей может определяться особенностями течения инфекции в этой возрастной группе. Нельзя исключать влияние сопутствующих заболеваний (ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, артрит, хронические заболевания печени), а также злоупотребление алкоголем. A. Corwin с сотр. [20] сообщили о значительном увеличении распространенности anti-HEV с возрастом: от 38% в возрасте 5-9 лет до 70% среди людей старше 60 лет. В Германии среди иммигрантов из бывшего Советского Союза у людей старше 65 лет anti-HEV встречаются чаще, чем у молодых людей. Это может быть обусловлено увеличением вероятности заражения с возрастом [21].

Вирус гепатита E и клиническое течение HEV-инфекции

HEV — это одноцепочечный РНК-содержащий вирус, который классифицирован как представитель семейства *Hepeviridae* (род *Hepevirus*). Геном HEV представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности. Сравнительный анализ результатов секвенирования РНК ВГЕ установил гетерогенность популяции HEV. В настоящее время выделяют четыре генотипа и 24 субтипа вируса HEV [4], обнаруженный у птиц, рассматривают как 5-й генотип [22].

Клиническая картина

Инкубационный период обычно составляет от 15 до 60 суток, течение болезни принято делить на 2 фазы — продромальную и желтушную.

Продромальная фаза характеризуется наличием миалгий, артралгий, лихорадки с умеренным повышением температуры тела (25-97%), отсутствием аппетита (66-100%), тошнотой/рвотой (30-100%), потерей массы тела (2-4 кг), обезвоживанием, болевыми ощущениями в правом подреберье, снижением физической активности.

Желтушная фаза чаще проявляется развитием желтухи различной степени интенсивности, потемнением мочи, обесцвечиванием кала; возможно появление уртикарной сыпи,

диареи. Типичное повышение уровня активности трансаминаз достигает своего максимума к 4-6 неделе заболевания, обычно нормализуясь к концу 1-2 месяца инфекционного процесса. Выделение HEV с фекалиями продолжается в среднем 14 дней. При осмотре помимо желтухи и сыпи может выявляться гепатомегалия (10-85%), значительно реже — спленомегалия. Существенным признаком гепатита E считается сохранение симптомов интоксикации после наступления желтушного периода (в отличие от гепатита A).

В доступной литературе преобладает описание гепатита E легкой и среднетяжелой формы, заканчивающейся выздоровлением пациентов. Однако в некоторых случаях он может иметь фульминантное течение с летальным исходом [15,23,24].

К другим вирусам, способным вызвать острую печеночную недостаточность относятся вирус простого герпеса, герпес Зостер, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, парвовирус B19. Эти вирусы чаще вызывают острое повреждение печени у иммунокомпрометированных людей или беременных, редко являясь причиной острого гепатита у здоровых. Однако уточнение этиологии острого гепатита требует определения маркеров значительного количества вирусов гепатитов.

При развитии тяжелой формы гепатита E характерными считаются гемолиз с развитием гемоглинурии и почечной недостаточности, геморрагический синдром. Гемоглинурия наблюдается в 80% случаев тяжелого течения инфекции и у всех пациентов с острой печеночной энцефалопатией. Значительное снижение белков свертывающей системы и ингибиторов протеаз предшествует выраженной отрицательной динамике на 1-2 суток [25]. Развитие острой печеночной недостаточности лишь в 5% случаев связано с вирусными гепатитами, наиболее часто это гепатит E [25].

Следует отметить, что дети переносят инфекцию, вызванную HEV, в легкой, часто субклинической форме. Это не относится к лицам старшей возрастной группы, особенно, к беременным [7]. Смертность среди взрослого населения от гепатита E достигает 1-2% (0,4% — от гепатита A), для беременных женщин данный показатель составляет 15-25%. Принято считать, что HEV-инфекция не приобретает хронического течения, однако, описаны случаи хронической персистенции у иммунокомпрометированных больных [7].

В настоящее время установлено, что на эндемичных по гепатиту E территориях, течение заболевания и его исход зависят от генотипа и субтипа HEV. Так, исследования, проведенные в Южной Индии [26] и Египте [27],

выявили низкую смертность среди беременных от гепатита E, вызванного HEV 1 генотипа, субтипа 1A (3,4%). В аналогичных исследованиях в популяции Северной Индии [28,29] уровень смертности от гепатита E, обусловленного вирусом генотипа 1, составил 39,1% против 63,6% у беременных женщин.

Диагностика GE

Основными методами обнаружения HEV в организме человека являются иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция. Первый позволяет выявлять антитела к HEV класса IgM и IgG; второй – RNA HEV. Anti-HEV IgM появляются в крови на 10–12 день болезни и продолжают циркулировать 1–2 месяца, затем появляются anti-HEV IgG. Существенное дополнительное значение имеет идентификация антигенов вируса в фекалиях и биоптатах печени методом иммунофлюоресценции [30,31]. Обнаружение RNA HEV в крови и/или фекалиях больных гепатитом E, возможно начиная с инкубационного периода и в первые недели желтушного периода.

Основные критерии диагностики гепатита E (цит. по [32] с изменениями и дополнениями):

- пребывание в период инкубации (до 2-х мес.) в неблагополучных по гепатиту E регионах;
- сведения о потенциально возможной контаминации источников водоснабжения;
- несоблюдение правил личной гигиены;
- указания о подобных заболеваниях в окружении больного;
- в отличие от гепатита A, преимущественно болеют взрослые 15–29 лет (до 40 лет);
- преобладание в клинической картине безжелтушных форм;
- в преджелтушном периоде, в отличие от гепатита A, жалобы на боли в суставах;
- отсутствие улучшения самочувствия больного при появлении желтухи;
- увеличение печени без сочетанного увеличения селезенки;
- течение болезни, как правило, легкое, с быстрым выздоровлением без угрозы хронизации (при отсутствии иммунодефицитных состояний);
- особая тяжесть течения у беременных женщин (прежде всего в 3 триместре беременности) с развитием фульминантного гепатита с печеночно-почечной недостаточностью, ДВС-синдрома и высокой летальностью;
- наличие в анамнезе хронического вирусного гепатита;
- повышение активности аминотрансфераз, чаще нерезко выраженное.;
- обнаружение в крови anti-HEV IgM (до 2 месяцев), а в начальном периоде болезни – и RNA HEV;
- обнаружение антигена HEV в фекалиях и биоптатах печени (методом иммунофлюоресценции);
- исключение вирусных гепатитов иной этиологии по данным индикации специфических маркеров вирусов гепатитов A, B, C, D, а также вирусов герпесгруппы и парвовируса 19.

Дифференциальная диагностика

Поиск причин желтухи у пожилых людей бывает особенно трудным. Так, спектр заболеваний, способных вызывать желтуху может включать в себя следующие нозологические формы: ЖКБ, опухоли панкреатодуоденальной зоны и/или желчных протоков, сдавление желчных протоков увеличенными лимфатическими узлами (например, при лимфомах), разнообразные формы алкогольной болезни печени, вирусные поражения печени, гепатоцеллюлярная и холангиоцеллюлярная карцинома, лептоспироз (болезнь Васильева Вейля), инфекционный мононуклеоз, бруцеллез, токсоплазмоз, сальмонеллез, различные виды гельминтозов и др.

Дифференциальная диагностика гепатита E сложна в тех случаях, когда заболевание носит спорадический или автохтонный характер, а также развивается у пациентов, имеющих в анамнезе хронические заболевания печени и/или желчевыводящих путей.

У пациента P. имелась вероятность наличия хронического заболевания печени – старческий возраст, наличие в анамнезе ИБС, употребление БАД. Нельзя было полностью исключить и употребление алкоголя в гепатотоксических дозах. С другой стороны, установлен факт пребывания за пределами мегаполиса (г. Звенигород), где он отдыхал «на природе», что всегда требует детального осмысления и кропотливого обследования пациентов для выявления возможного инфекционного генеза болезни печени. Учитывая возраст пациента, необходимо было прежде всего исключить наличие опухолевого поражения поджелудочной железы, желчных протоков, печени и др.

Заключение

Представленный случай фульминантного гепатита E является редким описанием автохтонного GE в России. Следует подчеркнуть, что, по-видимому, распространенность гепатита E в нашей стране значительно выше, чем представлялось ранее.

Данное наблюдение подтверждает имеющиеся данные [24,33], указывающие на то, что к гепатиту E предрасположены мужчины старших возрастных групп, у которых отмечается существенная заболеваемость и смертность. Заболевание имеет плохой прогноз в случае хронической патологии печени, нередко диагностируемой как поражение печени лекарственного генеза, либо болезнью билиарной системы и поджелудочной железы.

Анализ представленного клинического наблюдения свидетельствует о необходимости комплексного дифференциально-диагностического подхода в ведении пациентов пожилого и старческого возраста с наличием желтухи, а также об обязательности включения методов лабораторной диагностики маркеров HEV в алгоритм обследования.

Понимание особенностей клинических проявлений этой инфекции необходимо для выбора правильной стратегии оказания медицинской помощи с учетом рисков и пользы при проведении хирургического пособия в случаях сочетания вирусного гепатита с механической желтухой. Так, ЭРХПГ, особенно при проведении ПСТ, может вызвать панкреатит (3-5%), кровотечение (2%), холангит (1%). Летальность при этом пособии составляет 0,4% [34,35]. Риск неблагоприятного прогноза при эндоскопических операциях может увеличиваться при наличии паренхиматозной желтухи, обусловленной гепатотропными вирусами, вызвавшими острый вирусный гепатит.

С учетом возможного развития автохтонного ГЕ на территории России, пациенты с острым гепатитом неустановленной этиологии должны обязательно тестироваться на маркеры этой инфекции независимо от их возраста и эпидемиологического анамнеза.

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, грант №10-06-00694а.

Литература

- [1] Болезни печени и желчевыводящих путей. Рук. для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина — 2-е изд. — М.: «М-Вести», 2005. — С. 55–58.
- [2] Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практ. рук.: пер. с англ. / Под ред. З.Т. Апросиной, Н.А. Мухина. — М: Гэотар Медицина, 1999. — С. 339–341.
- [3] 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.
- [4] Михайлов М.И. Вирусы гепатита // Клинический гепатол. — 2009. — № 5. — С. 15–24.
- [5] Онищенко Г.Г., Жебрун А.Б. Вирусные гепатиты в Российской Федерации, СПб.: ФГУН НИИЭИ им. Пастера, 2009. — С. 6–8.
- [6] Purcell R., Emerson S. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease // J. Hepatol. — Vol. 48. — P. 494–503.
- [7] Meng X.J. Recent advances in Hepatitis E virus // J. Viral Hepat. — 2010 — Vol. 17. — P. 153–161.
- [8] Михайлов М.И., Замятина Н.А., Полещук В.Ф. Вирусный гепатит E. Проблемы изучения // Вопросы вирусологии. — 2005. — № 3. — С. 20–22.
- [9] Подымова С.Д., Азов А.Г. Вирусные гепатиты у пожилых пациентов. Особенности эпидемиологии, клинической картины, профилактики и лечения // Информ. бюлл. Вирусные гепатиты: достижения и перспективы — 2001. — № 1. — С. 22–28.
- [10] Meng X.J. Hepatitis E virus (hepevirus) / In: Mahy BWJ, van Regenmortel MHV, eds. Encyclopedia of Virology, 5 Vols, 3rd edn. Oxford: Elsevier. — 2008. — P 377–383.
- [11] Favorov M., Iashina T., Gol'dberg E. et al. Hepatitis E // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. — 1996. — Vol. 4 — P. 90–95.
- [12] Atiq M., Shire N.J., Barrett A. et al. Hepatitis E Virus antibodies in patients with chronic liver disease // Emerg. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 15. — P. 479–481.
- [13] 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.
- [14] Lindberg J., Böttiger B., Norder H., Christensen P.B. Hepatitis E transmission in Denmark // Ugeskr. Laeger. — 2009. — Vol. 171. — P. 2199–2200.
- [15] 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.
- [16] 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. 61–65.
- [17] Okamoto H., Takahashi M., Nishizawa T. Features of hepatitis E virus infection in Japan // Intern. Med. — 2003. — Vol. 42. — P. 1065–1071.
- [18] Clemente-Casares P., Pina S., Buti M. et al. Hepatitis E Virus Epidemiology in Industrialized Countries // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 9. — P. 67–72.
- [19] 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.
- [20] Corwin A., Jarot K., Lubis I. et al: Two years' investigation of epidemic hepatitis E virus transmission in West Kalimantan (Borneo), Indonesia // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. — 1995. — Vol. 89. — P. 262–265.

- [21] Балаян М.С. Вирусный гепатит E // РЖГГК — 1995. — № 20. — С. 32–37.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Малинникова Е.Ю., Лисицына Е.В., Кюрегян К.К. и др. Случай фульминантного автохтонного гепатита E в эндемичном регионе // Мир вирусных гепатитов — 2010. — № 1. — С. 19–28.
- [25] Larson A.M. Diagnosis and Management of Acute Liver Failure // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 26. — P. 214–221.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Bouwknecht 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.
- [30] Lin Z.Y., Tsai J.F., Jeng J.E. et al. Antibodies to hepatitis E virus among Chinese patients with acute hepatitis in Taiwan // J. Med. Virol. — 1994 — Vol. 43. — P. 341–344.
- [31] Lau S.H., Zhang J.Z., Im S.W. et al. Occurrence of hepatitis E virus IgM, low avidity IgG serum antibodies, and viremia in sporadic cases of non-A, -B, and -C acute hepatitis // J. Med. Virol. — 2002 — Vol. 66. — P. 40–48.
- [32] <http://therapiya.com>
- [33] Bernal W., Auzinger G., Dhawan A., Wendon J. Acute liver failure // Lancet — 2010. — Vol. 376. — P. 190–201.
- [34] Freeman M.L., Nelson D.B., Sherman S. et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 909–918.
- [35] Ермолаева Т.В., Романенко С.Н., Лысак С.И., Логинов Е.В. Прогноз и лечение механической желтухи у лиц пожилого и старческого возраста // Мат. 13 РГН в прилож. № 30. — РЖГГК — 2007. — №5. — С. 104.

Клинические особенности гепатита E

(по материалам конференции APASL, 17-20 февраля 2011 г., Бангкок, Таиланд)

Л.Ю. Ильченко

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

С 17–20 февраля 2011 г. в Бангкоке, Таиланд, проходила 21 конференция Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver – APASL).

На конференции традиционно рассматривались вопросы, касающиеся эпидемиологии, этиологии, диагностики и лечения вирусных заболеваний печени.

В последние годы получены новые данные о биологии, генетической неоднородности, естественном течении инфекции, которую вызывает вирус гепатита E (ВГЕ), открытый в 1980 г. М.С. Балаяном.

ВГЕ является единственным членом рода *Hepivirus*, семейства *Hepviridae* и вызывает инфекционное заболевание человека с фекально-оральным механизмом передачи, в основном реализуемый водным и пищевым путем.

ВГЕ является этиологическим агентом острого и хронического гепатита. Молекулярно-эпидемиологические исследования установили 4 генотипа ВГЕ и географические различия в их циркуляции. Так предполагают, что генотипы 1 и 2 имеют антропонозное происхождение и циркулируют лишь в человеческой популяции, а генотипы 3 и 4 – зоонозное и могут вызывать ГЕ как у людей, так и животных. Как правило, ГЕ завершается выздоровлением. Однако при заражении женщин в третьем триместре беременности, заболевание может привести к летальному исходу матери и плода.

Взросший интерес к ВГЕ и ассоциированному с ним ГЕ связан с высокой частотой инфицирования населения этим вирусом. По данным ВОЗ, до одной трети населения в мире инфицировано ВГЕ. Однако истинное распространение ГЕ неизвестно.

В последние годы получены новые сведения об особенностях в эпидемиологии, течении и клиники ГЕ в индустриальных и развивающихся странах, что нашло отражение в материалах конференции APASL.

Н.К. Garg и соавт. (Индия) отметили высокую частоту развития острой печеночной недостаточности (ОПН) среди пациентов, инфицированных ВГЕ (25%), что свидетельствует о

необходимости включения в диагностический поиск определения ВГЕ в случаях развития криптогенной ОПН.

ОПН, вызванная ВГЕ, возникает у лиц, не имевших в анамнезе заболеваний печени, и характеризуется тяжелой и внезапной дисфункцией гепатоцитов, что приводит к развитию печеночной энцефалопатии и выраженной прогрессирующей коагулопатии (**S.K.C.D. Sharma и совт.**, Непал). Особенно тяжело ОПН, вызванная ВГЕ, протекает у беременных женщин в третьем триместре беременности. Показано, что частота летальности у беременных женщин значительно уменьшается при применении препаратов растительного происхождения (*Neominophagen*).

Среди редких осложнений описаны случаи развития апластической анемии, которая была связана в 22,7% случаев с различными вирусами гепатитов, а в 2,3% – с ВГЕ (**M.-Idrees, S.A. Sha**, Пакистан).

Исследование гуморального иммунитета, проведенное **Z. Xiaohong и соавт.** (Китай), выявило статистически достоверное повышение иммуноглобулинов классов G и A в сыворотке крови пациентов с хроническим гепатитом B при суперинфекции ВГЕ в сравнении с пациентами, моноинфицированными вирусом гепатита B, что также подтверждает повреждающее влияние ВГЕ на гепатоциты.

B. Aggarwal (Индия) представил сравнительную характеристику проявлений ГЕ в высоко эндемичных районах (Азия и Африка) и в странах с низким уровнем его распространенности (Европа, Северная Америка, Австралия, Япония). Так развитие эпидемий и спорадических форм, вызванных, главным образом, ВГЕ генотипа 1 или 2, связаны, как правило, с загрязнением воды. Отмечены наиболее высокие показатели распространенности ГЕ у молодых людей. В ряде случаев инфекция протекает с развитием ОПН. Заболевание характеризуется особенно тяжелым течением и высокой смертностью среди беременных женщин. У лиц с наличием цирроза печени (ЦП), суперинфекция, вызванная ВГЕ, может протекать в виде острого либо хронического заболевания печени. Инфицирование человека от пациента с ГЕ

является крайне редким явлением. Данные о вертикальной передаче ВГЕ отсутствуют. Резервуарами вирусной инфекции в гиперэндемичных районах могут быть лица с субклинической формой инфекции при фекально-оральном механизме передачи ВГЕ. В странах с низким уровнем распространенности ГЕ возникновение инфекции в основном обусловлено ВГЕ генотипа 3 или 4 при зоонозной передаче от свиней, диких кабанов и оленей. В этих районах хроническая ВГЕ-инфекция с генотипом 3 может перейти в цирроз печени, который регистрируется среди лиц с иммунодефицитными состояниями.

Сегодня появилась серьезная доказательная база существования хронического ГЕ (ХГЕ), который характеризуется длительным воспалительным поражением печени и циркуляцией ВГЕ более 6 месяцев.

Возможность развития хронической ВГЕ-инфекции была продемонстрирована **М.Р. Manns** (Германия) на примере клинического наблюдения у пациента, перенесшего трансплантацию печени. Механизм развития ХГЕ не определен. Установлено, что основным фактором, ассоциированным с развитием хронического ГЕ (ХГЕ) у пациентов с трансплантацией печени служит применение иммуносупрессорного препарата Tacrolimus. Клиническая картина ХГЕ у пациента, перенесшего трансплантацию печени, характеризовалась астеническим синдромом, потерей веса, болями в животе, кожным зудом. Продemonстрирована эффективность применения рибавирина и интерферонотерапии, приведших к нормализации уровня аланиновой аминотрансферазы и элиминации ВГЕ.

Существенный интерес представляла характеристика спорадических случаев ГЕ, которые, как правило, наблюдались у лиц старшего (или пожилого) возраста, характеризовались более тяжелым и длительным течением, нередко в виде ВГЕ-суперинфекции или ВГЕ-коинфекции с другими вирусам гепатитов В/С, с продолжительным периодом восстановления и высокой летальностью. Нередко у этих

пациентов отмечалось повышение альфа-фетопротеина (**М. Van** и соавт., Китай).

До недавнего времени считалось, что инфицирование ВГЕ происходит только в странах, эндемичных по ГЕ. Однако, исследования, проведенные среди различных групп населения в неэндемичных регионах мира, продемонстрировали высокую частоту обнаружения антител к ВГЕ (анти-ВГЕ IgG) у лиц, не выезжавших в эндемичные регионы и не имевших контакта с лицами, прибывшими из этих мест. Такие случаи инфицирования регистрируются практически во всех странах Европы, США, Японии и трактуются, как автохтонные (от греч. *autochthon* — местный, возникший в данной стране; зародившийся в данной стране).

Y.M. Kirn и соавт. описали первый случай автохтонного ГЕ в Южной Корее) у мужчины 54 лет, развившийся после употребления в пищу желчи дикого кабана. Клинические проявления инфекции соответствовали лабораторным данным острого вирусного гепатита тяжелого течения. В сыворотке крови пациента и в фекалиях была выявлена ВГЕ РНК, зарегистрированная как 2010-BSNU-AYC (HM769726). По результатам анализа нуклеотидных последовательностей ВГЕ установлена принадлежность ВГЕ к генотипу 4.

Генотип 4 ВГЕ является доминирующим среди животных. **J. Geng** и соавт. (Китай) изучили распространенность анти-ВГЕ IgG в сыворотках крови свиней, кроликов, крупного рогатого скота, в молоке коровы, в сыворотках крови лошади, овцы, осла, собаки, утки, курицы, работников свинофермы и скотобоев, а также населения в целом. Частота выявления антител в этих образцах соответствовала 81,17% (802/988), 54,62% (65/119), 25,29% (66/261), 14,87% (40/269), 14,29% (40/280), 9,3% (53/514), 0 (0/25), 0 (0/20), 2,53% (8/316), 3,03% (7/231), 67,31% (35/52), 35,9% (70/195) и 20,29% (522/2572) и была наиболее высокой у свиней в возрасте 3–6 месяцев. Авторы исследования сделали вывод, что свиньи являются возможным резервуаром ВГЕ, опасным для человека.

Описание вспышек вирусных гепатитов В и С

С.А. Солонин

ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН, Московская обл.

Вспышка гепатита В в Уганде

По состоянию на 4 марта 2011 г., в округе Мою на севере Уганды в результате вспышки гепатита В (ГВ) умерло 4 человека, еще 74 инфицированы вирусом ГВ (ВГВ) [1].

Официальный окружной представитель здравоохранения в округе Мою Simon Amudra отметил, что множество случаев инфицирования населения ВГВ не регистрируется из-за врачебной халатности. С января 2011 г. госпитализировано уже 24 человека.

Источники инфицирования ВГВ в настоящее время выясняются.

Вспышка гепатитов В и С в США

По крайней мере у 9 пациентов, получивших стоматологическую помощь в клинике для ветеранов (Dayton VA Medical Center), обнаружены маркеры инфицирования ВГВ и вирусом гепатита С (ВГС). С февраля 2011 г. стоматологом было осмотрено 527 из 535 ветеранов. В процессе осмотра врач не производил смену медицинских перчаток и не стерилизовал должным образом медицинский инструментарий.

Из 375 обследованных лиц, у 7 выявлены маркеры инфицирования ВГС, у 2 — ВГВ. «Ни у кого из пациентов ранее не выявлялись маркеры данных инфекций, однако дальнейшее исследование помогут подтвердить заболевания», — отметил доктор Andrea Buck, директор по медицинским вопросам в Dayton VA.

Дальнейшее эпидемиологическое расследование позволит установить и подтвердить источник инфицирования. Доктор Buck сказал: «Мы никогда не узнаем ответ на этот вопрос». Административные меры были приняты к 3 сотрудникам, включая врача-стоматолога, который, вероятно, мог инфицировать пациентов с 1992 г. по 2010 г. Однако привлечь врача-стоматолога к административной ответственности не удалось, поскольку с 11 февраля он вышел на пенсию в возрасте 81 года.

Руководитель клиники ветеранов доктор Richardson сказал, что будет бесплатно проведен скрининг лиц, которые, возможно, подверглись инфицированию гемоконтактными инфекциями после посещения стоматолога.

В настоящее время в клинике принимаются меры по предупреждению распространения гемоконтактных вирусных инфекций.

Случаи смертельного исхода от острой ВГВ-инфекции в США

С 2004 г. в домах по уходу за престарелыми людьми в США произошло, по меньшей мере, 16 вспышек острой ВГВ-инфекции в результате использования глюкометров. 12 октября 2010 г. в региональном учреждении здравоохранения в штате Северная Каролина было выявлено 4 случая острой ВГВ-инфекцией [3].

Проверка лиц, находившихся в доме престарелых в период с 1 января по 13 октября 2010 г., выявила наличие вспышечной заболеваемости ГВ. Доказательством этому послужило выявление HBsAg и anti-HBc IgM в сыворотках крови; кроме этого наблюдались клинические проявления острого гепатита — желтуха и повышение уровня печеночных ферментов в 2 раза. Клинические проявления ВГВ-инфекции возникли спустя 6 недель после поступления в дом престарелых.

Анализ полученных данных показал, что существовал риск заражения ГВ пожилых людей от медицинских работников. Проведенное расследование выявило несоблюдение санитарно-эпидемиологических правил. Установлено совместное использование тест-полосок для глюкометров несколькими пациентами без дезинфекции.

Из 87 пожилых людей за указанный период 47 были исключены, 20 были привиты против ГВ, у 1 пациента была выявлена хроническая ВГВ-инфекция, у 26 человек данные по маркерам инфицирования ГВ отсутствовали. Из оставшихся 40 человек у 8 были выявлены клинические и лабораторные маркеры ВГВ-инфекции. Все они (8 пациентов) были госпитализированы, 6 человек умерло. У всех умерших для измерения глюкозы крови использовались одни и те же тест-полоски. У 25 человек, не использовавших тест-полоски, маркеры ВГВ-инфекции не были выявлены.

В настоящее время во всех домах престарелых в США используются одноразовые тест-полоски; всем желающим предложено пройти вакцинацию от ГВ.

Литература

- [1] Hepatitis B continues to kill people in Moyo.
<http://www.monitor.co.ug/News>
- [2] At least 9 Dayton VA dental patients test positive for hepatitis www.daytondailynews.com/news/
- [3] Moore Z. Deaths from Acute Hepatitis B Virus Infection Associated with Assisted Blood Glucose Monitoring in an Assisted-living Facility // MMWR. — 2011. — Vol. 60. — P. 182.

Рефераты статей

подготовил К.К. Кюрегян

Полиморфизм интерлейкина-28В связан с гистологическим рецидивом и ответом на терапию после пересадки печени у пациентов с ВГС-инфекцией

Interleukin-28B polymorphisms are associated with histological recurrence and treatment response following liver transplantation in patients with hepatitis C virus infection

Charlton MR, Thompson A, Veldt BJ. et al.

Hepatology. 2011 Jan;53(1):317-324. doi: 10.1002/hep.24074.

Полиморфизм в участке гена интерлейкина-28В (IL28B), кодирующего интерферон (IFN)-λ3, является четким прогностическим фактором ответа на противовирусную терапию. Авторы анализировали влияние генотипов IL28B доноров и реципиентов среди 189 инфицированных ВГС пациентов, перенесших трансплантацию печени. Полиморфизм в позиции rs12979860 определяли во всех образцах ДНК ткани печени доноров и реципиентов. Интерферонотерапию получали 65 пациентов. Вариант CC IL28B встречался реже среди пациентов с хронической ВГС-инфекцией по сравнению с неинфицированными ВГС донорами (33% против 47%, $p=0,03$). Генотип IL28B реципиента был достоверным прогностическим фактором, связанным со стадией фиброза, при этом генотип TT был связан с более быстрым развитием фиброза (Хи-квадрат Пирсона $p=0,024$ при сравнении G против A). Генотипы IL28B донора и реципиента были независимо связаны с развитием устойчивого вирусологического ответа – УВО ($p<0,005$). Наличие варианта IL28B CC у реципиента (R) или у донора (D) было связано с увеличением частоты УВО (D-не-CC/R-не-CC=3/19 [16%] против D-CC/R-не-CC=11/22 [50%], против D-не-CC/R-CC=5/12 [42%], против R-CC/D-CC=6/7 [86%]; $p=0,0095$). Генотип IL28B не был связан с выживаемостью пациентов (общей/связанной с заболеванием печени).

Заключение: генотип IL28B TT у реципиента связан с более тяжелым гистологическим рецидивом ВГС-инфекции. Генотипы IL28B донора и реципиента являются достоверными и независимыми факторами, связанными с ответом на интерферонотерапию у пациентов, перенесших ортотопическую пересадку печени. Полученные данные свидетельствуют о

предпочтительности донорской печени с генотипом CC для реципиентов с ВГС-инфекцией.

Инсулиновая устойчивость и гепатит С — развитие истории

Insulin resistance and hepatitis C: an evolving story

Eslam M, Khattab MA, Harrison SA.

Gut. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]

Инсулиновую устойчивость и диабет связывают с хроническим гепатитом С. Понимание этой связи в настоящее время увеличивается.

Заключение: данный обзор посвящен молекулярным механизмам связи инсулиновой устойчивости с гепатитом С, последствиям ВГС-ассоциированной инсулиновой устойчивости и диабета, а также подходам к ведению таких пациентов.

Вирус гепатита В и профилактика рака

Hepatitis B virus and cancer prevention

Chang MH.

Recent Results Cancer Res. 2011; 188:75-84.

Профилактика хронической ВГВ-инфекции позволяет значительно снизить заболеваемость раком печени. Вакцина против ГВ является первым примером противораковой вакцины, доказавшей, что профилактика инфекции позволяет предотвращать ассоциированный с нею рак. Хроническая ВГВ-инфекция может приводить к развитию хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). ГЦК является одним из пяти наиболее распространенных видов рака в мире. ВГВ является одним из наиболее важных этиологических агентов, вызывающих рак, особенно в регионах мира с высокой заболеваемостью раком печени. Первая в мире программа массовой вакцинации против ГВ была запущена на Тайване в июле 1984 г. В результате распространенность ВГВ-инфекции снизилась в десять раз. Кроме того, среди вакцинированных при рождении детей в возрасте 6-14 лет заболеваемость ГЦК значительно снизилась. Далее было показано, что защита от ГЦК благодаря вакцине против ГВ продолжается и во взрослом возрасте. Риск развития ГЦК в когортах вакцинированных лиц был ассоцииро-

ван с неполным курсом вакцинации против ГВ; рождением от HBsAg-положительной матери; рождением от HBeAg-положительной матери. К развитию ГЦК в основном приводит неспособность предотвратить инфицирование ребенка от инфицированной матери.

Заключение: для усиления роли вакцинации против ГВ, как меры борьбы с раком печени, необходимы дополнительные стратегии для увеличения охвата иммунизацией и предотвращения передачи ВГВ от инфицированной матери новорожденному.

Влияние иммунного давления на эволюцию ВГС — результаты, полученные при анализе вспышки с общим источником инфицирования
Effect of immune pressure on hepatitis C virus evolution: Insights from a single-source outbreak

Merani S, Petrovic D, James I. et al.

Hepatology. 2010 Nov 12. doi: 10.1002/hep.24076.
[Epub ahead of print]

Иммунный ответ организма на ВГС может приводить к отбору специфичных мутаций (адаптаций), позволяющих вирусу избегать иммунного ответа. Способность вируса мутировать в этих сайтах зависит от попавшего в организм вируса, влияния данных мутаций на приспособленность вируса к условиям окружающей его среды и от преимуществ, которые дает вирусу избегание иммунного ответа. Исследования вирусной адаптации при хронической ВГС-инфекции показали, что такие мутации избегания иммунного ответа наблюдаются на популяционном уровне в виде вирусного полиморфизма, специфичного для лейкоцитарного антигена человека (HLA). Авторы обследовали 63 пациента с хронической ВГС-инфекцией, инфицированных от одного источника ВГС генотипа 1b. Целью исследования являлось определение величины влияния иммунного ответа организма на разнообразие ВГС и анализ влияния последовательности инфицирующего вируса, включая изначально существующие мутации избегания иммунного ответа, на мутации, возникающие в последствии у ВГС в организме реципиента, и их влияние на исход инфекции.

Заключение: анализ последовательностей ВГС позволил выявить 29 значимых связей между специфичными типами HLA в организме реципиента инфекции и вариантами вируса, по-видимому, отражающих адаптацию вируса к новому организму-хозяину. Выявленные связи отличались от ранее опубликованных для генотипов 1a и 3a адаптивных мута-

ций, что, вероятно, является следствием ограничений, обусловленных исходной последовательностью вируса и генетическими различиями между вариантами. Однако выявленные сайты, связанные с HLA, не были единственными изменчивыми сайтами в вирусном геноме, выявленными у реципиентов инфекции. Также было показано, что изначально существующие адаптивные мутации в вирусном геноме инфицирующего варианта могут влиять на исход инфекции у организма-реципиента.

Количественное определение HBsAg: вирусологические основы для клинической практики

Quantification of HBsAg: Basic virology for clinical practice

Lee JM, Ahn SH.

World J Gastroenterol. 2011 Jan 21;17(3):283-289.

Механизм продуцирования и выделения из клетки HBsAg является сложным и не до конца изученным. В клинической практике HBsAg длительное время применялся как качественный диагностический маркер ВГВ-инфекции. В настоящее время появились тесты для количественного определения HBsAg, что позволяет проводить мониторинг вирусной репликации и оценить роль количественного определения HBsAg с клинической точки зрения. Понимание HBsAg не только с клинической, но и с вирусологической точки зрения позволит нам расширить область применения его количественного определения. Важное значение имеют варианты HBsAg, поскольку могут приводить к иммунологическому бегству, проблемам детекции вариантов HBsAg, а также из-за влияния мутаций в перекрывающемся Р-гене.

Заключение: в данном обзоре авторы анализируют современные концепции и подходы к количественному определению HBsAg относительно их связи с биологией вируса, методологии и клинической значимости.

Молекулярная диагностика ВГВ у доноров крови

Nucleic acid testing to detect HBV infection in blood donors

Stramer SL, Wend U, Candotti D. et al.

N Engl J Med. 2011 Jan 20;364(3):236-247.

Выявление ВГВ среди доноров крови проводится на основании определения HBsAg и антител-НВс. Однако доноры, позитивные по ДНК

ВГВ, находящиеся в периоде «серологического окна» перед развитием сероконверсии, при данной стратегии детекции не выявляются. Дополнительной мерой безопасности в службе крови может являться применение тестирования нуклеиновых кислот для выявления РНК ВИЧ, РНК ВГС и ДНК ВГВ в одном триплексном тесте. Всего были протестированы 3,7 млн донаций крови и был проведен серологический, биохимический и молекулярный анализ образцов, положительных по ДНК ВГВ, но отрицательных HBsAg и анти-HBc. Аналогичный анализ был выполнен для последующих образцов от таких доноров и для образцов от их половых партнеров. Были выявлены 9 доноров, положительных по ДНК ВГВ (1 на 410540 донаций), в том числе 6 образцов от доноров, вакцинированных против ВГВ, у которых развилась и прекратилась клинически не выраженная инфекция. Из 9 положительных по ДНК ВГВ доноров 4 предположительно инфицировались ВГВ от половых партнеров с хронической ВГВ-инфекцией. Клинически значимое поражение печени развилось у 2 невакцинированных доноров. У 5 из 6 вакцинированных доноров был выявлен доминантный штамм, не принадлежащий генотипу А, тогда как штаммы, принадлежащие субгенотипу А2 (представленному в вакцине против ВГВ), преобладали у невакцинированных доноров. Из 75 серонегативных образцов, реактивных по вирусным нуклеиновым кислотам вирусов, в подтверждающих теста положительными оказались 26 (9 — с ВГВ, 15 — с ВГС и 2 — с ВИЧ).

Заключение: триплексный НАТ-тест позволяет выявлять потенциально инфекционные донации, содержащие ВГВ, ВГС или ВИЧ в период «серологического окна». Вакцинация против ВГВ является, по-видимому, протективной, однако может происходить прорыв иммунной защиты при инфицировании ВГВ генотипов, отличных от субгенотипа А2, приводящий к развитию кратковременной клинически не значимой инфекции.

Элиминация ВГС из гепатоцитов в результате избирательной активации терапевтических молекул

Elimination of hepatitis C virus from hepatocytes by a selective activation of therapeutic molecules

Wen X, Abe T, Kukihara H. et al.

PLoS One. 2011 Jan 6;6(1):e15967.

Для элиминации ВГС из инфицированных гепатоцитов авторы разработали два терапевтических препарата, специфически активируемых в клетках, инфицированных ВГС. Доминантный активный мутант регуляторного фактора 7 (IRF7) интерферона (IFN) и отрицательный регулятор репликации ВГС (VAP-C) были присоединены к С-терминальному участку IPS-1 (стимулятор-1 промотера IFN β), который содержит сайт расщепления протеазой ВГС, модифицированный таким образом, чтобы локализовался на мембране ЭПР, и были названы cIRF7 и cVAP-C соответственно. В клетках, экспрессирующих протеазу ВГС, cIRF7 отсоединялся и мигрировал в ядро, где активировал разные промотеры IFN, включая промотеры IFN α 6, IFN β и IFN-стимулируемый элемент. При экспрессии cIRF7 активацию промотеров IFN и подавление репликации ВГС наблюдали в клетках с репликацией ВГС и клетках, инфицированных штаммом JFH1 ВГС (HCVcc). Подавление репликации ВГС наблюдали даже в клетках с IFN-устойчивым репликацией ВГС, экспрессирующих cIRF7. Экспрессия cVAP-C также приводила к подавлению репликации ВГС как в клетках с репликацией ВГС, так и в инфицированных HCVcc.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о том, что доставка терапевтических молекул в клетки печени инфицированных ВГС пациентов с последующей их избирательной активацией в инфицированных гепатоцитах является перспективным методом элиминации ВГС.

Распространенность контаминации вирусом гепатита Е сточных вод в Пакистане

Frequency of HEV contamination in sewerage waters in Pakistan

Ahmad T, Waheed Y, Tahir S. et al.

J Infect Dev Ctries. 2010 Dec 23;4(12):842-845.

Энтеральные вирусы, в том числе ВГЕ, способны сохраняться в условиях внешней среды и контаминировать естественные водоемы и источники питьевой воды. Рутинные методы мониторинга вирусного загрязнения воды отсутствуют в панели микробиологического контроля воды. Авторы собрали 86 образцов сточных вод в разных районах двух городов Пакистана — Исламабада и Равалпинди. Образцы концентрировали с помощью полиэтилен гликоля, затем проводили выделение вирусной РНК и тестирование на ВГЕ в ПЦР. Из 86 образцов 35 оказались положительными по ВГЕ: 19 (44,7%) из 47 образцов — в Равалпинди и 16 (41,02%) из 39 образцов — в Исламабаде. Все положительные образцы были получены из густонаселенных районов.

Заключение: высокая частота выявления ВГЕ в сточных водах свидетельствует о значи-

тельной интенсивности циркуляции ВГЕ в сточных водах в Пакистане. ВГЕ может служить индикатором вирусного загрязнения объектов внешней среды.

Выявление ВГС и анти-ВГС в трупной крови и следах крови

Detection of hepatitis C virus and antibodies in postmortem blood and bloodstains

Takasaka T, Ito Y, Kaneko H, Ikegaya H.

J Clin Microbiol. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]

Для оценки риска инфицирования ВГС при несчастных случаях авторы анализировали возможность выявления анти-ВГС и РНК ВГС в образцах крови от инфицированных ВГС живых людей, трупов и в пятнах крови.

Заключение: установлено, что даже через несколько дней после смерти анти-ВГС и РНК ВГС сохраняются в крови.

Сравнительный анализ механизмов развития лекарственной устойчивости при ВИЧ-инфекции, гепатите В и гепатите С

Comparison of the Mechanisms of Drug Resistance among HIV, Hepatitis B, and Hepatitis C

Margeridon-Thermet S, Shafer RW.

Viruses. 2010 Dec 1;2(12):2696-2739.

ВИЧ, ВГВ и ВГС являются наиболее распространенными хроническими летальными вирусными инфекциями. Терапия ВИЧ проводится с помощью небольших ингибирующих молекул, терапия ВГВ - с использованием иммуномодуляторов и небольших ингибирующих молекул. Терапия ВГС основана на иммуномодуляторах, а малые терапевтические молекулы проходят клинические испытания. Несмотря на принадлежность разным группам вирусов, ВИЧ является ретровирусом, геном ВГВ представлен двухцепочечной ДНК, а геном ВГС - одноцепочечной РНК, лекарственная устойчивость этих вирусов является препятствием для разработки препаратов и успешной терапии для всех трех вирусов. Несмотря на то, что циклы репликации, мишени для терапии и эволюционные механизмы у этих вирусов разные, фундаментальные подходы к выявлению и определению лекарственной устойчивости ВИЧ, ВГВ и ВГС схожи.

Заключение: в данном обзоре приводится описание эволюции ВИЧ, ВГВ и ВГС на уровне организма и популяции и обсуждаются генетические механизмы развития лекарственной

устойчивости для каждого класса противовирусных препаратов.

Интерферон в терапии хронического гепатита С — между прошлым и будущим

Interferon in the treatment of chronic hepatitis C: a drug caught between past and future

Vezieli E, Aghemo A, Colombo M.

Expert Opin Biol Ther. 2011 Jan 21. [Epub ahead of print]

Хроническим гепатитом С поражены 2,2%-3% мировой популяции (130-170 млн. человек). Пегилированный IFN- α в сочетании с рибавирином является в настоящее время стандартной терапией, приводящей к вирусной эрадикации примерно у 50% пациентов, однако эта терапия связана с побочными эффектами. Прилагается много усилий для повышения эффективности терапии с помощью других терапевтических агентов. В настоящее время применяется IFN- α , тогда как альбумин-интерферон, IFN- λ и IFN- ω проходят испытания. Проводятся испытания антивирусных препаратов прямого действия, таких как телпревир и боцепревир, которые, как ожидается, поступят на рынок в ближайшие несколько лет. В данном обзоре приводится классификация интерферонов, механизм их действия, описываются молекулы пегилированного IFN- α и их отличия, принятые в настоящее время схемы лечения хронического гепатита С и новые препараты для лечения ВГС-инфекции.

Заключение: по мнению экспертов, пегилированный IFN- α останется основой противовирусной терапии в ближайшие десять лет, постольку не доказано преимущество новых препаратов, либо они находятся на ранних стадиях разработки. Кроме того, препараты прямого действия обладают ограниченным противовирусным эффектом при использовании в качестве монотерапии.

Вспышка гепатита В, вызванная генотипом А ВГВ, и передача устойчивого к терапии варианта вируса у коинфицированных ВИЧ-1 пациентов в Японии

Outbreak of hepatitis B virus genotype A and transmission of genetic drug resistance in cases coinfecting with HIV-1 in Japan

Fujisaki S, Yokomaku Y, Shiino T. et al.

J Clin Microbiol. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]

Основными путями передачи ВГВ в Японии является передача вируса от матери ребенку и

инфицирование при гемотрансфузиях. Однако растет доля полового пути передачи ВГВ, особенно среди серопозитивных по ВИЧ-1 пациентов. Для понимания молекулярной эпидемиологии ВГВ при коинфекции ВИЧ/ВГВ авторы определяли генотип ВГВ и субтипы ВИЧ-1 у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГВ в 2003–2007 гг. Среди 394 инфицированных ВИЧ-1 гомосексуалистов (MSM) 31 (7,9%) были положительными по HBsAg. Определить последовательности ВГВ удалось в 26 случаях, при этом в 21 (80,7%) и 5 (19,3%) случаях были установлены генотипы А и С соответственно. Невысокая степень генетического разнообразия среди изолятов генотипа А предполагает недавнее внедрение генотипа А в популяцию MSM, при этом половой путь передачи реализуется в этой группе лиц активнее, чем это предполагалось на основании анализа последовательностей ВИЧ-1. Кроме того, была выявлена мутация, ассоциированная с устойчивостью к ламивудину у одного пациента, не получавшего ранее терапию, что свидетельствует о половой передаче лекарственно резистентного варианта ВГВ.

Заключение: для генотипа А показана более высокая частота развития ГВ по сравнению с другими генотипами вируса. В обследованной популяции необходимо внедрять программы профилактики ГВ.

Проспективное исследование реактивации ВГВ у пациентов с ревматоидным артритом, получавших иммуносупрессивную терапию — обследование когорт HBsAg-положительных и HBsAg-отрицательных пациентов

Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts

Tamori A, Koike T, Goto H. et al.

J Gastroenterol. 2011 Jan 19. [Epub ahead of print]

Скрининг и профилактическая терапия реактивации ВГВ-инфекции рекомендованы для пациентов, получающих иммуносупрессивную или цитотоксическую терапию. Авторы в ходе проспективного нерандомизированного, неконтролируемого исследования изучали частоту реактивации ВГВ-инфекции у пациентов с ревматоидным артритом (РА), получающих иммуносупрессивную терапию более 1 года, и анализировали рекомендации по выявлению реактивации ВГВ у пациентов с РА. В

исследовании участвовали 50 пациентов с РА, позитивных по анти-НВс, получающих терапию анти-ревматоидными препаратами, в том числе получающих дополнительно anti-TNF α . Уровни ДНК ВГВ определяли каждые 2-3 месяца. Пациентам с ДНК ВГВ >2,1 log/мл назначали энтекавир. Средний период наблюдения составил 23 месяца (от 12 до 32 месяцев). Реактивация ВГВ произошла у 2 из 5 пациентов, положительных по HBsAg, и у 1 из 45 пациентов без HBsAg. Среди получавших anti-TNF α пациентов наблюдали значительное снижение уровней anti-НВс. Терапия энтекавиром ингибировала репликацию ВГВ и позволила предотвратить развитие ВГВ-ассоциированного гепатита.

Заключение: частота развития реактивации ВГВ-инфекции у пациентов с РА, ранее перенесших ВГВ-инфекцию, является невысокой. Скрининг реактивации ВГВ и профилактическая терапия энтекавиром являются эффективными мерами для предотвращения ВГВ-ассоциированного поражения печени у пациентов, позитивных по HBsAg или только по анти-НВс, получающих иммуносупрессивную терапию РА.

Риск передачи ВГВ при переливании крови доноров со скрытой ВГВ-инфекцией

Transmissibility of Hepatitis B Virus (HBV) Infection through Blood Transfusion from Blood Donors with Occult HBV Infection

Yuen MF, Ka-Ho Wong D. et al.

Clin Infect Dis. 2011 Jan 18. [Epub ahead of print]

Сведения об инфекционности ВГВ при переливании крови от доноров со скрытой ВГВ-инфекцией ограничены. Авторы анализировали риск передачи ВГВ от доноров со скрытой ВГВ-инфекции среди реципиентов и в опытах по переливанию крови животным. Среди 217 595 доноров крови были выявлены 67 доноров крови со скрытой ВГВ-инфекцией. Четырём химерным мышам, содержащим в печени гепатоциты человека, вводили сыворотку крови от 2 таких доноров и определяли у них ДНК ВГВ в сыворотке крови и в печени. ДНК ВГВ в сыворотке крови удалось выявить (10^4 копий/мл) у 1 мыши на 5 и 7 неделях после заражения. Тотальная ДНК ВГВ и репликативная форма вирусной ДНК (ковалентно замкнутая кольцевая ДНК), а также капсидный антиген ВГВ были выявлены в печени мыши. Тестирование на ВГВ проводили для 49 реципиентов крови от 10 доноров со скрытой ВГВ-инфекцией (9 из которых были позитивны по anti-НВс). После трансфузии 45 реципиентов

(91,8%) не имели ВГВ-инфекции (т.е. были отрицательными по HBsAg и ДНК ВГВ). Четыре реципиента были позитивными по ДНК ВГВ. У 3 реципиентов степень сходства с ВГВ донора составляла всего 83%-86%, что позволило исключить вероятность инфицирования в результате трансфузии. У одного пациента степень сходства с ВГВ донора составила 95%, что указывало на вероятность инфицирования в результате трансфузии. Высокие уровни anti-HBs у остальных 7 реципиентов свидетельствовали об иммунном ответе после трансфузии от донора со скрытой ВГВ-инфекцией.

Заключение: инфекционность донаций от доноров со скрытой ВГВ-инфекцией была подтверждена в опытах на животных и при обследовании реципиентов. Однако риск передачи ВГВ не высок, особенно от доноров со скрытой ВГВ-инфекцией, позитивных по анти-HBs.

Влияние ВИЧ на вирусный гепатит

The impact of human immunodeficiency virus on viral hepatitis

Mallet V, Vallet-Pichard A, Pol S.

Liver Int. 2011 Jan;31 Suppl 1:135-9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02394.x.

Внедрение антиретровирусной терапии (АРТ) изменило кардинальным образом протекание ВИЧ-инфекции. Заболевания печени являются одной из основных причин не ассоциированной с ВИЧ гибели ВИЧ-инфицированных пациентов по трем причинам: высокая частота коинфекции гепатотропными вирусами, гепатотоксичность препаратов АРТ и новые (эмергентные) заболевания печени, в том числе нодулярная регенеративная гиперплазия и ВГЕ-инфекция. Влияние ВИЧ-инфекции на протекание ВГС и ВГВ инфекций значительно изменилось за последние десятилетия в связи с прогрессом АРТ и улучшением подходов к терапии инфекций ВГВ и ВГС. Ранее ВИЧ-инфекция отрицательно влияла на протекание гепатотропных инфекций. В настоящее время ВИЧ не оказывает значимого влияния на протекание инфекций ВГВ или ВГС. Это связано с восстановлением иммунной системы, подавлением вирусной репликации при использовании аналогов, активных как в отношении ВИЧ, так и в отношении ВГВ, и увеличением эффективности препаратов, применяемых для лечения ВГС.

Заключение: ожидается значительное снижение смертности и морбидности, ассоциированных с хроническими гепатотропными инфекциями у коинфицированных пациентов. Однако, в настоящее время существуют три основных проблемы: (1) улучшение профилактических мер, в том числе вакцинации, и

снижение риска инфицирования; (2) скрининг пациентов, инфицированных ВГВ или ВГС, и оценка влияния хронической инфекции на функцию печени и (3) ранний скрининг ГЦК, которая встречается чаще и прогрессирует быстрее у пациентов с коинфекцией ВИЧ по сравнению с моноинфицированными пациентами.

Значение генетических маркеров при терапии гепатита С – большой шаг к индивидуальной терапии

The role of genetic markers in hepatitis C virus therapy: a major step for individualized care

McHutchison JG.

Liver Int. 2011 Jan;31 Suppl 1:29-35. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02389.x.

Установлено, что результат терапии хронической ВГС-инфекции определяется генетическими факторами организма. Три независимых исследования генома человека показали, что генетические варианты в гене IL28B (интерферон-λ3 - IFN-λ3) определяют результат терапии IFN-α у пациентов с хронической ВГС инфекцией 1 генотипа. Данный генетический полиморфизм также четко связан с высокой вероятностью спонтанного исчезновения вируса при острой ВГС-инфекции.

Заключение: полученные результаты подтверждают важность определения специфических генетических маркеров организма для прогноза исхода инфекции и результата терапии. Также эти данные могут быть использованы при разработке персонализированной терапии ВГС-инфекции.

Вехи и перспективы в изучении гепатита В

Milestones and perspectives in viral hepatitis B

Hadziyannis SJ.

Liver Int. 2011 Jan;31 Suppl 1:129-134. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02406.x.

С момента открытия ВГВ в 1960-х было много ключевых моментов в изучении ВГВ – достижения в понимании серологии и эпидемиологии ВГВ-инфекции, выявление широкого спектра клинических проявлений острой и хронической инфекции, внепеченочные проявления инфекции, понимание молекулярной биологии вируса и выявление его вариантов и мутантных форм, молекулярная диагностика и мониторинг ВГВ, изучение патогенеза и иммунопатогенеза ВГВ-инфекции, течения заболевания и его исходов. Эти открытия служат основой для дальнейшего развития терапии

ВГВ-инфекции. В лечении хронического гепатита В было три этапа: внедрение в терапию рекомбинантного интерферона-альфа (IFN- α) в 1980-х, оральных противовирусных препаратов с 1998 г. и внедрение в 2005 г. пегилированного IFN- α (PEG-IFN). PEG-IFN- α в настоящее время применяется как для терапии HBeAg-положительного, так и HBeAg-отрицательного хронического гепатита В; она сопровождается мониторингом уровней ДНК ВГВ и HBsAg. Ее целью теперь является исчезновение HBsAg, т.е. полное излечение гепатита В.

Заключение: успех, достигнутый во всех аспектах изучения ВГВ, позволяет надеяться, что в обозримом будущем излечение гепатита В возможно для всех пациентов на всех фазах ВГВ-инфекции. Однако в настоящее время необходима широкодоступная и переносимая терапия, что позволит снизить смертность и морбидность, связанные с ВГВ.

Наблюдение пациентов с хроническим гепатитом В — важность тестирования ДНК ВГВ Assessment of Chronic Hepatitis B — the importance of HBV DNA testing

Croagh CM, Bell SJ, Locarnini S, Desmond PV.

Intern Med J. 2011 Jan 17. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02435 [Epub ahead of print]

Авторы проводили кросс-секционное наблюдение 348 HBeAg-положительных пациентов в Австралии. В данной когорте 175/348 (50%) были выделены в отдельную подгруппу HBeAg-негативные пациенты с хроническим гепатитом, которых наблюдали продолжительное время. HBeAg-негативные пациенты были старше, среди них преобладали мужчины по сравнению с группой HBeAg-положительных пациентов. Уровни активности АЛТ и ДНК ВГВ не коррелировали у HBeAg-положительных пациентов и имели слабо выраженную корреляцию среди HBeAg-отрицательных пациентов. 35% HBeAg-отрицательных, но положительных по ДНК ВГВ пациентов с хроническим гепатитом имели нормальные уровни АЛТ и, наоборот, 38% HBeAg-отрицательных, и отрицательных по ДНК ВГВ пациентов имели повышенные уровни АЛТ. Постоянно нормальные уровни АЛТ на протяжении 24 месяцев наблюдали у 5 из 9 HBeAg-отрицательных пациентов с исходным нормальными уровнями АЛТ и положительных по ДНК ВГВ.

Заключение: При наблюдении HBeAg-отрицательных пациентов с хроническим гепатитом необходимо проводить тестирование ДНК ВГВ, поскольку уровни АЛТ не отражают активности вирусной репликации.

Математическая модель для оценки риска суперинфекции, основанная на динамике ВГВ при хронической инфекции

Numerical Diagnoses of Superinfection in Chronic Hepatitis B Viral Dynamics

Wang K, Tan W, Tang Y, Deng G.

Intervirology. 2011 Jan 14. [Epub ahead of print]

У пациентов, не получающих терапию или прекративших ее, наблюдаются флуктуации уровней вирусной нагрузки. Авторы предложили математическую модель для выявления случаев суперинфекции гепатоцитов, предположительно являющейся причиной спонтанных изменений уровней вирусной нагрузки у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией.

Заключение: разработанная математическая модель, основанная на допущении возможности суперинфекции гепатоцитов ВГВ и адаптированная с учетом клинических данных, позволяет прогнозировать тенденцию флуктуаций вирусной нагрузки ВГВ. Испытания данной модели показали, что вирусная динамика коррелирует с клиническими характеристиками пациентов, такими как уровни α -фетопротеина, билирубина и АЛТ, сероконверсия по anti-HBe.

Количественное определение HBsAg – новая концепция ведения пациентов с хроническим гепатитом В

Quantification of hepatitis B surface antigen: a new concept for the management of chronic hepatitis B

Moucari R, Marcellin P.

Liver Int. 2011 Jan;31 Suppl 1:122-8. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02390.x.

HBsAg является крайне важным диагностическим маркером, указывающим не только на активную ВГВ-инфекцию. Он также позволяет прогнозировать результат терапии и клинический исход. Исчезновение HBsAg у пациентов с хронической ВГВ-инфекцией связано со значительно лучшим клиническим исходом, хотя для таких пациентов также рекомендуется регулярное обследование с целью ранней диагностики ГЦК. Количественное определение ДНК ВГВ используется в настоящее время для отбора пациентов — кандидатов для терапии, для мониторинга ответа на терапию и выявления случаев лекарственной устойчивости. Количественный анализ HBsAg является менее дорогим анализом по сравнению с определением ДНК ВГВ, данный тест может быть полностью автоматизированным и обладает высо-

кой производительностью. Количественное определение HBsAg может являться полезным инструментом при ведении пациентов с хронической ВГВ-инфекцией, позволяя выявлять пациентов, для которых терапия может принести пользу, и, что еще важнее, для пациентов, которым терапия пользу не принесет. Количественное определение HBsAg до начала терапии и в течение терапии позволит оптимизировать алгоритмы лечения как при применении интерферона, так и нуклеоз(т)идных аналогов.

Заключение: вирусная ДНК и HBsAg дают взаимодополняющую информацию о статусе ВГВ-инфекции. Однако значимость уровней HBsAg в сыворотке крови и возможность замены этим маркером определения ДНК ВГВ и ковалентно замкнутой ДНК ВГВ еще предстоит изучить.

Лекарственная устойчивость ВГВ – куда нам деваться?

Hepatitis B virus resistance to antiviral drugs: where are we going?

Zoulim F.

Liver Int. 2011 Jan;31 Suppl 1:111-6. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02399.x.

Крупный успех в терапии хронической ВГВ-инфекции был достигнут за последние 10 лет благодаря внедрению антивирусных препаратов, ингибирующих активность вирусной полимеразы. Устойчивость к противовирусным препаратам является важным фактором, ограничивающим успешность продолжительной терапии хронического гепатита В. С развитием лекарственной устойчивости к нуклеоз(т)идным аналогам (НА) связано развитие обострений заболевания печени. Последующая терапия повышает риск развития устойчивости к нескольким препаратам. Выбор противовирусного препарата с высоким барьером устойчивости дает шанс на успешный результат продолжительной терапии. Применение таких препаратов с высоким барьером устойчивости привело к снижению частоты развития лекарственной устойчивости в странах, где применяется такая стратегия. Однако величина барьера устойчивости каждого препарата определяется многими факторами - генетическим барьером, потенциалом препарата, приверженностью пациента к терапии, фармакологическим барьером, приспособленностью вируса, механизмом действия препарата и возможностью перекрестной устойчивости. Кроме того, по причине специфичной вирусной кинетики, пролонгированная терапия НА не

приводит к исчезновению вирусного генома из инфицированных гепатоцитов.

Заключение: важно продолжать поиск новых вирусных и иммунологических мишеней, разрабатывать новые схемы лечения, позволяющие контролировать вирусную репликацию и предотвращать развитие лекарственной устойчивости и ее последствий.

Сложности при ведении пациентов с тяжелой реактивацией ВГВ-инфекции

The difficulties of managing severe hepatitis B virus reactivation

Roche B, Samuel D.

Liver Int. 2011 Jan;31 Suppl 1:104-110. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02396.x.

Реактивация гепатита В (ГВ) характеризуется резким повышением репликации ВГВ у пациента с перенесенной или неактивной ВГВ-инфекцией. Хотя реактивация ГВ может происходить спонтанно, обычно она случается после химиотерапии, иммуносупрессивной терапии (при пересадке органов) или при изменении работы иммунной системы (терапия аутоиммунного заболевания или ВИЧ-инфекции). Клинические проявления могут варьировать от субклинического бессимптомного течения до тяжелого острого гепатита и даже гибели пациента. Хотя реактивация ГВ чаще происходит у HBsAg-положительных пациентов, она также может наблюдаться у HBsAg-негативных, anti-HBc-положительных пациентов. При иммуносупрессии обычно сывороточные уровни ДНК ВГВ возрастают, что сопровождается обострением заболевания с последующим снижением/исчезновением вирусной ДНК после прекращения иммуносупрессии. У реципиентов трансплантации органов, у которых нет восстановления иммунного статуса, высокие уровни ДНК ВГВ могут приводить к фиброзирующему холестатическому гепатиту, связанному с прямым цитопатическим действием ВГВ. В нескольких рандомизированных, контролируемых исследованиях и мета-анализах было показано, что реактивация может быть предотвращена с помощью ламивудина. Скрининг HBsAg и anti-HBc должен проводиться перед началом иммуносупрессорной терапии, для HBsAg-положительных пациентов рекомендуется проведение профилактики. Оптимальная продолжительность профилактики не установлена. У положительных по anti-HBc пациентов, независимо от их HBsAg-статуса, необходимо проводить мониторинг уровней АЛТ и ДНК ВГВ, при под-

тверждении реактивации ВГВ необходимо начинать противовирусную терапию.

Заключение: применение новых более устойчивых к развитию лекарственной устойчивости препаратов представляется логичным; однако данные об эффективности этих препаратов для профилактики и лечения тяжелых обострений ГВ ограничены.

Связь генетических вариантов IL-10 с титрами анти-НВs – вакцинация против гепатита В через 20 лет после начала иммунизации новорожденных на Тайване

Serological surveillance IL-10 genetic variants on anti-HBs titers: Hepatitis B vaccination 20 years after neonatal immunization in Taiwan

Lin YJ, Lan YC, Wan L. et al.

Clin Chim Acta. 2011 Jan 13. [Epub ahead of print]

Национальная программа по вакцинации против гепатита В (ГВ) началась на Тайване в 1984 г. и привела к значительному снижению инфекции среди детей. Однако значительная доля лиц, иммунизированных при рождении, ответили выработкой низких уровней анти-НВs, которые в дальнейшем снизились ниже протективного уровня или исчезли совсем. Были обследованы 1677 тайваньских студентов, разделенных в соответствии с их возрастом на три группы, соответствующие трем этапам программы вакцинации, их обследовали на НВsAg и на анти-НВs. Также проводили моно- и многофакторный анализ клинических характеристик и генетических вариантов интерлейкина-10 (IL-10) среди участников исследования. Была отмечена тенденция к снижению «носительства» НВsAg, начиная с момента запуска программы вакцинации (11,7%, 1,6% и 1,7% - для возрастных групп 1, 2 и 3 соответственно). Также было получено увеличение доли лиц с непротективными титрами anti-НВs (15%, 26% и 50,3% - в когортах 1-3 соответственно). Доля студентов, не имеющих протективные уровни анти-НВs, возросла от 23,1% среди рожденных в 1984 г. до 25,2% - среди рожденных в 1985 г., до 39,4% - среди рожденных в 1986 г., до 45,7% - среди рожденных в 1987 г., до 56,5% - среди рожденных в 1988 г. Риск наличия низких уровней anti-НВs возрос при повышенном систолическом давлении, гаплотипе IL-10 АТА/АСС и гаплотипе IL-10 АТА. Риск наличия низких уровней anti-НВs снижался при более низком уровне глюкозы в крови (натошак) и при гаплотипе IL-10 АСС/АСС.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о влиянии генетических детер-

минант на варьирование титров anti-НВs при гуморальном ответе на вакцинацию против ГВ.

Терапевтические вакцины и иммунологическая терапия хронического гепатита В — перспективы и возможности

Therapeutic vaccines and immune-based therapies for the treatment of chronic hepatitis B: perspectives and challenges

Miche ML, Deng Q, Mancini-Bourguine M.

J Hepatol. 2011 Jan 13. [Epub ahead of print]

Терапия хронической ВГВ-инфекции достигла успехов за последние 10 лет, однако по-прежнему необходимы альтернативные стратегии лечения. Терапевтическая вакцинация является многообещающим подходом к лечению хронических инфекций. Однако в случае хронического гепатита В данный подход оказался не таким эффективным, как предполагалось. Основной причиной слабого ответа на терапевтическую вакцину при хроническом гепатите В, по-видимому, является общее ослабление иммунного ответа при персистирующей ВГВ-инфекции, в результате которой происходит истощение популяции Т-клеток, и как следствие, отсутствие адекватного иммунного ответа на вакцину. В настоящее время исследования направлены на повышение эффективности терапевтической вакцинации, предотвращающей развитие заболевания печени.

Заключение: приводится описание новых подходов к проведению терапевтической вакцинации, позволяющих преодолеть ингибирующие механизмы, ослабляющие иммунный ответ. Также описываются инновационные стратегии, направленные на вызывание функционального иммунного ответа и устойчивого контроля персистирующей инфекции.

Терапия НВеAg-положительных пациентов с хроническим гепатитом В аналогами нуклеоз(т)идов

Treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues

Leung N.

Liver Int. 2011 Jan;31 Suppl 1:85-89. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02387.x.

Присутствие в сыворотке крови НВеAg является маркером активной репликации ВГВ. В процессе хронической ВГВ-инфекции НВеAg указывает на две первые из четырех фаз инфекции - фазу иммунной толерантности и

фазу иммунного клиренса, связан с высокой репликативной активностью ВГВ. В большинстве руководств рекомендуется проводить антивирусную терапию при продолжительной фазе иммунного клиренса, если есть признаки значительно некровоспалительного процесса и фиброза. Для лечения пациентов с фазой иммунного клиренса инфекции рекомендуется применять два типа препаратов: интерферон и нуклеоз(т)идные аналоги. Конечной точкой терапии является сероконверсия HBeAg, отсутствие в сыворотке крови ДНК ВГВ, нормализация сывороточных АЛТ и улучшение гистологических показателей. Конечной целью терапии является снижение риска развития осложнений инфекции, в том числе ГЦК. Выбор между интерферонотерапией и аналогами, направленными против вирусной полимеразы, осуществляется для каждого пациента индивидуально. Врачи и пациенты часто предпочитают терапию аналогами, поскольку их легче вводить, их эффективность предсказуема, а побочные эффекты минимальны. У некоторых пациентов, например, с декомпенсированным заболеванием, при низкой вероятности или отсутствии ответа на интерфероны и наличии коморбидных состояний, при которых побочные эффекты интерферона становятся опасными, выбор в пользу аналогов очевиден. Предпочтительными аналогами являются энтекавир и тенофовир, поскольку их эффективность и безопасность выше по сравнению с ламивудином, адефовиром и телбивудином. Очень важно, что для энтекавира и тенофовира существует меньшая степень риска развития лекарственной устойчивости при продолжительной терапии.

Заключение: дана характеристика противовирусных препаратов для лечения хронического ГВ.

Как применять вирусологические методы для оптимального ведения пациентов с хроническим гепатитом С

How to use virological tools for the optimal management of chronic hepatitis C

de Leuw P, Sarrazin C, Zeuzem S.

Liver Int. 2011 Jan;31 Suppl 1:3-12. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02398.x.

Примерно 180 млн человек во всем мире имеют хроническую инфекцию, вызванную вирусом гепатита С (ВГС), способную приводить к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). При наблюдении инфицированных ВГС пациентов применяются несколько вирусологических методов (определение

анти-ВГС, количественный анализ РНК ВГС и генотипирование ВГС). Первичной целью противовирусной терапии является устойчивый вирусологический ответ (УВО). Генотип ВГС необходимо определять для каждого пациента, которому планируется назначить противовирусную терапию, поскольку рекомендуемая продолжительность лечения и доза рибавирина различаются при разных генотипах ВГС. Точное определение субгенотипа вируса может иметь большое значение для разработки в настоящее время схем лечения с использованием препаратов прямого действия, поскольку их противовирусная активность и лекарственная устойчивость к ним ВГС различаются при разных субгенотипах вируса. Мониторинг уровней РНК ВГС с использованием высокочувствительных тестов (предел чувствительности ≤ 15 МЕ/мл) является основой контроля терапии хронического гепатита С пегилированным интерфероном и рибавирином.

Заключение: мониторинг вирусной нагрузки ВГС лежит в основе индивидуальных схем лечения, разработанных в настоящее время, рекомендуемых раннее прекращение терапии для неответающих на нее и определение оптимальной продолжительности терапии у пациентов с вирусологическим ответом.

Кросс-секционный эпидемиологический анализ выявления и терапии ВГС-инфекции у пациентов с ВИЧ

Cross-sectional epidemiology of hepatitis C virus detection and treatment in HIV-infected patients

Ena J, Ruiz-de-Apodaca RF, Pasquau F. et al.

Eur J Intern Med. 2011 Feb;22(1):66-72. Epub 2010 Sep 15.

Устойчивый вирусологический ответ (УВО) на терапию пегилированным интерфероном и рибавирином позволяет снизить ассоциированную с заболеванием печени морбидность и смертность у пациентов с коинфекцией ВГС и ВИЧ. Поэтому важно выявить все существующие препятствия терапии гепатита С для максимально полного охвата терапией коинфицированных пациентов. Авторы обследовали 134 пациента с коинфекцией ВГС/ВИЧ. Из анализа были исключены 21 пациент по причине отказа от наблюдения (n=12) или из-за отсутствия РНК ВГС (n=9). Среди оставшихся 113 пациентов только для 61% имелись данные о генотипе и вирусной нагрузке ВГС. 36 пациентов начали получать пегилированный интерферон и рибавирин, у 16 (44%) наблюдали УВО. 77 пациентов не получали терапию ВГС-инфекции по причине медицинских противопоказаний (n=22), отказа органа здравоохране-

ния (n=15) или отказа пациента (n=40). Многофакторный анализ показал, что основными причинами отказа пациентов от терапии являлись низкий уровень образования (отношение рисков: 4,53; 95% доверительный интервал: 1,36-15,16, p=0,014) и статус пациента — холост, разведен или овдовел (4,81; 95% доверительный интервал: 1,54-14,99, p=0,007).

Заключение: только небольшая часть инфицированных ВИЧ пациентов получает надлежащие обследование на ВГС и терапию гепатита С. Необходимы мультидисциплинарные стратегии обеспечения медицинской помощи для успешного начала и завершения терапии ВГС-инфекции у коинфицированных пациентов.

Прогресс в развитии профилактических и терапевтических вакцин против гепатита С

Progress in the development of preventative and therapeutic vaccines for hepatitis C virus

Torresi J, Johnson D, Wedemeyer H.

J Hepatol. 2011 Jan 11. [Epub ahead of print]

Применяемая в настоящее время терапия хронического гепатита С (ХГС) приводит к излечению примерно у 50% пациентов. Несмотря на успехи в разработке противовирусных препаратов прямого действия (АППД), активных против 1 генотипа ВГС, существует необходимость в разработке вакцины, способной предотвратить инфицирование ВГС. Кроме того, такие вакцины могли бы применяться в будущем вместе с АППД для терапии. Специфичные факторы вируса и организма, связанные с инфекцией ВГС, являются помехой в разработке вакцин. Врожденный и адаптивный иммунный ответ являются основными факторами, необходимыми для контроля ВГС-инфекции. Однако у ВГС имеются механизмы избегания иммунного ответа организма, позволяющие вирусу вызывать хроническую инфекцию. ВГС ингибирует внутриклеточные сигнальные механизмы интерферона, ослабляет активацию дендритных клеток, CD8+ и CD4+ Т-клеточный ответ, вызывает истощение Т-клеток. В процессе инфекции происходит отбор мутаций, приводящих к появлению вариантов вируса, избегающих CD8+ Т-клеток. Эффективная вакцина должна вызывать сильный и широкий перекрестный CD4+, CD8+ Т-

клеточный и гуморальный ответ с образованием нейтрализующих антител. Проходящие в настоящее время клинические испытания вакцины содержат рекомбинантные белки, синтетические пептиды, виросомные вакцины, тармогены, ДНК-вакцины. Несколько вакцин проходят доклинические исследования — рекомбинантные аденовирусные вакцины, вирусоподобные частицы и синтетические пептиды.

Заключение: в данном обзоре рассматриваются используемые подходы к созданию вакцин, их результаты и перспективы разработки вакцин против ВГС.

Гепатит, вызванный вирусом Эпштейна-Барр

Epstein Barr Virus hepatitis

Kofteridis DP, Koulentaki M, Valachis A. Et al.

Eur J Intern Med. 2011 Feb;22(1):73-76. Epub 2010 Aug 19.

Вирус Эпштейна-Барр (EBV) может вызывать персистирующую, клинически невыраженную инфекцию. Несмотря на существование биохимического подтверждения поражения гепатоцитов при инфекции EBV, желтуха развивается редко и, как правило, заканчивается полным выздоровлением.

В данном исследовании авторы анализировали клинические параметры и изменения функциональных тестов печени при инфекционном мононуклеозе. Ретроспективно наблюдали 41 иммунокомпетентного пациента (средний возраст — 18,5 лет; 15-51) с поражением печени, ассоциированным с острой EBV-инфекцией. Среднее максимальное увеличение уровней АСТ и АЛТ было пятикратным. Уровни аминотрансфераз повышались через 2 дня после начала клинически выраженного заболевания, и нормализовались через 20 дней. Уровни щелочной фосфатазы, γ-глутамилтрансферазы и билирубина также повышались в течение заболевания и нормализовались в течение 20, 30 и 22 дней соответственно. Безжелтушное холестатическое заболевание печени наблюдали у 24 пациентов (59%), желтушную форму отмечали только у 2 (6%) пациентов.

Заключение: поражение печени при острой EBV-инфекции является умеренным и самопрекращающимся, с преобладанием холестатических проявлений.

Информация о предстоящих конференциях

IX Российская конференция с международным участием «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики»

20–22 сентября 2011

Москва, Россия

www.poliomielit.ru

Семнадцатая Российская гастроэнтерологическая неделя

10–12 октября 2011

Москва, Россия

Срок подачи тезисов – до 30 апреля 2011

www.liver.ru

The Liver Meeting 2011

4–8 ноября 2011

Сан Франциско, США

Срок подачи тезисов – до 1 июня 2011

www.aasld.org

The 22nd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of Liver

16–19 февраля 2012

Тайпэй, Тайвань

Срок подачи тезисов – до 31 октября 2011

www.apasl2012taipei.org

66 Весенняя сессия Национальной Школы гастроэнтерологов и гепатологов

Март 2012

Москва, Россия,

www.gastrohep.ru

The Intrnational Liver Congress

18–22 апреля 2012

Барселона, Испания

Срок подачи тезисов – до 23 ноября 2011

www2.kenes.com/liver-congress

XIX конгресс "Человек и лекарство"

23–27 апреля 2012

Москва, Россия

Срок подачи тезисов – до 15 декабря 2011

www.medlife.ru

The Viral Hepatitis Congress 2012

7–9 сентября 2012

Франкфурт, Германия

www.viral-hep.org