

Редакционная коллегия

М.И. Михайлов (Главный редактор)
И.А. Морозов (Заместитель главного редактора)
Л.Ю. Ильченко (Заместитель главного редактора)
Е.В. Винницкая (Москва)
О.О. Знойко (Москва)
А.Н. Каира (Московская область)
А.В. Козлова (Москва)
О.В. Корочкина (Нижний Новгород)
М.К. Мамедов (Азербайджан, Баку)
В.Г. Морозов (Самара)
С.Л. Мукомолов (Санкт-Петербург)
В.И. Покровский (Москва)

В.В. Романенко (Екатеринбург)
Т.А. Семененко (Москва)
И.В. Шахгильдян (Москва)
Е.В. Эсауленко (Санкт-Петербург)

Секретари

М.А. Букина, И.В. Гордейчук

Издательская группа

С.А. Кичатов

Редакционный совет

А.К. Амброзайтис (Литва, Вильнюс)
А.Г. Анджапаридзе (Грузия, Тбилиси)
Н.П. Блохина (Россия, Москва)
Э.Ш. Боцвадзе (Грузия, Тбилиси)
С.О. Вязов (Россия, Германия, Эссен)
Б.А. Герасун (Украина, Львов)
Н.И. Громова (Москва)
Ж.А. Дробенюк (США, Атланта)
С.В. Жаворонок (Республика Беларусь, Гомель)
И.А. Карпов (Республика Беларусь, Минск)

А.А. Ключарева (Республика Беларусь, Минск)
Ю.Ю. Кусов (Германия, Любек)
К.К. Кюрегян (Россия, Москва)
Л. Магниус (Швеция, Стокгольм)
Г. Мироджов (Таджикистан, Душанбе)
Е.Ю. Малинникова (Россия, Москва)
Х. Нордер (Швеция, Стокгольм)
М. Рогендорф (Германия, Эссен)
Д. Шувал (Израиль, Иерусалим)

Вниманию авторов!

Правила направления статей в журнал «В мире вирусных гепатитов»:

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне с учетом требований международных номенклатур, содержать новую научную информацию, отражать наиболее актуальные проблемы и рекомендации практического характера. При изложении методик исследований необходимо сообщать о соблюдении правил этики при проведении обследования пациента и работ с использованием экспериментальных животных.

В редакцию направляют:

- a) текст статьи в печатном виде набранный в MS Word версии 2003 и выше; параметры страницы: формат А4; поля: сверху – 2 см, снизу – 2 см, слева – 2 см, справа – 1,5 см; гарнитура – Times New Roman Cyr; шрифт – 12 пт. через 1,5 интервала; отступ абзаца – 1,25 см; выравнивание по ширине страницы. Объем оригинальных статей не должен превышать 15 страниц, лекций обзоров – 20 страниц, описаний клинических наблюдений, рецензий – 6 страниц. Статья должна быть подписана всеми авторами с указанием контактного телефона, почтового и электронного адресов;
 - b) электронную версию статьи, оформленную в соответствии с указанными требованиями;
 - c) резюме (абстракт) на русском и английском языках (английская версия также должна содержать название статьи, транскрипции фамилий авторов и название представляемого учреждения на английском языке) объемом не более 100 слов, содержащий «ключевые слова» (2–5 слов или коротких фраз, отражающих основные проблемы, затрагиваемые в статье). В качестве ключевых слов следует использовать термины из списка медицинских предметных заголовков (MedicalSubjectHeadings), приведенного в IndexMedicus;
 - d) сведения об авторах с указанием Ф.И.О., степени и звания, места работы и должности, а также контактной информации (адрес электронной почты, адрес учреждения с почтовым индексом) на русском и английском языках;
 - e) сопроводительное письмо, подписанное руководителем учреждения, в котором выполнена работа, в отсканированном виде;
 - f) справку об одобрении проведенного исследования этическим комитетом.
2. Рукописи оригинальных исследований целесообразно представлять по разделам: «Введение», «Материал и методы исследования», «Результаты исследования и их обсуждение», «Выводы».
 3. На первой странице статьи должны быть: ее название, фамилии и инициалы авторов, полное, без сокращений, наименование учреждения (-ий).
 4. Иллюстрации (фотографии в формате Jpeg, графики, схемы, карты и др.) вставляются в текст статьи и должны иметь подрисуночные подписи с указанием номеров рисунков и таблиц и расшифровкой

условных обозначений. При представлении микрофотографий и электронограмм должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

5. Таблицы должны быть компактными, иметь название, не дублировать графики. Названия граф и столбцов должны описывать представленные в них данные. Цифровой материал необходимо представить статистически обработанным.
6. Не допускаются сокращения терминов, кроме общепринятых. Названия фирм, предприятий-изготовителей медикаментов, реактивов и аппаратуры следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ).
7. Список цитированной литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте, по мере цитирования. Объем библиографического списка статьи не должен превышать 30 источников (для обзоров 50).

В списке должны быть обязательно приведены: по книгам — фамилия автора и его инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам, сборникам — фамилия автора и его инициалы, полное название статьи, название журнала, сборника, год, том, номер и страницы (от — до).

Для учета в базе SCOPUS всех авторов публикации, в списке литературы необходимо приводить фамилии всех авторов статьи.

Пример:

1. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. - 384 с.
2. Thomas H.C., Lemon S.M., Zuckerman A.J. Viral hepatitis. Third edition. , 2005. Wiley-Blackwell. — p. 896.
3. Иванов И.И. Про гепатиты // Фарматека.— 2012. — № 5. — С. 5-12
4. Reizis B., Bunin A., Ghosh H.S. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions // An. Rev. Immunol. — 2011. — Vol. 29. — P. 163–183

В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с пристатейным списком литературы.

Упомянутые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, при этом необходимо указать их в списке литературы. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

8. Не подлежат представлению в редакцию уже опубликованные статьи, или направленные для опубликования в другие журналы.
9. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи. Корректуры авторам не высылаются, вся работа с ними проводится по авторскому оригиналу. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращаются. Переписка между авторами и редакцией в таких случаях не ведется.
10. При невыполнении указанных правил статьи к публикации не принимаются.
11. Для оперативной связи редакции с авторами статьи будет использован адрес электронной почты, указанный автором, подающим статью.

Статьи направляются по адресу:

142782, Москва, Ленинский р-н, 27-й км Киевского шоссе, Институт полиомиелита.

Контактные телефоны: 8 (495) 841-90-07
8 (495) 841-90-36

Электронная почта: editor@poliomvelit.ru
moroz38@gmail.com

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

Глубокоуважаемый читатель! Перед вами очередной номер нашего журнала, который, к сожалению, выходит с некоторым опозданием. Редакционная коллегия прикладывает усилия, чтобы наш журнал вошел в список изданий, рекомендованных ВАК России. Для этого нам и нашим авторам предстоит принять ряд мер, направленных на усовершенствование как формы, так и содержания журнала. Надеемся справиться со всеми проблемами в самое ближайшее время.

Мы приняли решение расширить состав редколлегии и редакторского совета. Надо отметить, что мы пригласили работать с нами специалистов высокого уровня и получили от них согласие. Надеемся на помощь авторов в выполнении новых требований, предъявляемым к подобным научным изданиям. Обязательное рецензирование статей и обзоров несомненно будет способствовать качественному росту этих публикаций. Наряду с нововведениями мы не будем изменять привычную рубрику журнала. Прежде всего, мы будем приветствовать публикацию оригинальных исследований. Осознавая важность представления научных обзоров, планируем заказать несколько работ, посвященных наиболее актуальным направлениям гепатологии, вирусологии, эпидемиологии и клиники вирусных гепатитов. Будет продолжена и публикация переводов абстрактов наиболее интересных статей в ведущих научных журналах.

К сожалению, в мире происходят вспышки вирусных гепатитов, о которых вы можете узнавать из нашего журнала. И еще одна рубрика — научные форумы и конференции, посвященные вирусным гепатитом, будет продолжена, чтобы вы могли вовремя узнать об их проведении, направить свои работы в оргкомитеты и принять в них участие.

Итак вернемся к данному номеру «В мире вирусных гепатитов».

Успехи вакцинопрофилактики гепатита В позволили поставить цель полного искоренения острого гепатита В. В основе такой возможности лежит создание надежного протективного иммунитета у вакцинированных. Надо надеяться на реальность выполнения этой задачи в будущем, однако сегодня несколько

явлений будет препятствовать победе над острым гепатитом В. К таким явлениям, например, можно отнести процесс реактивации инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Обладая способностью интеграции ДНК в геном человека (вероятно, в первую очередь в ДНК гепатоцитов), вирус сохраняется многие годы и даже пожизненно. Изменения в организме человека, происходящие, например, при онкогематологических заболеваниях, могут привести к реактивации патологического процесса. Профилактике и лечению реактивации гепатита В посвящен обзор сотрудников «Российской медицинской академии последипломного образования» (г. Москва) В.Б. Тетовой, Н.М. Беляевой и М.Ю. Кесаевой. Мы не сомневаемся, что вам будет интересно познакомиться с исследованиями в этом направлении.

Одним из важных направлений современной гепатологии является применение общенаучных методов. Оно может быть сформулировано как «от познания фундаментальных основ жизнедеятельности на уровне организма в целом и гепатоцита — к разработке основ эффективной терапии». Понимание того, какую защиту выстраивает организм против вирусной инфекции, позволяет лучше представлять патологические процессы. Примером такого исследования служит обзор, подготовленный сотрудниками ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора профессором А.Р. Рейзис и доктором О.Н. Хохловой. Он посвящен плазмацитоидным дендритным клеткам, которые являются одними из самых мощных продуцентов интерферона I типа в ответ на воздействие вирусов. Дендритные клетки являются ключевым связующим звеном между врожденными и адаптивными механизмами иммунного ответа.

Авторы обзора проанализировали роль этих клеток при гепатите С. Они приводят данные, ставшие основой наших представлений об иммунологии процессов, происходящих при гепатите С, и в тоже время останавливаются на новых оригинальных теориях.

Недавние опыты Ken Takahashi с соавторами установили, что интерферон образуется не в результате проникновения свободного вируса в клетку (речь идет о плазмацитоидной дендритной клетке), а только при взаимодействии по-

следней с инфицированной клеткой, в которой реплицируется вирус. При этом механизм интерферонообразования в инфицированных гепатоцитах подавлен. Из данного обзора заинтересованный читатель узнает много интересного.

Не менее актуальный вопрос поставлен в работе Д.Е. Данилова и И.А. Карпова (кафедра инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета) «Кого, как и чем лечить?» в аспекте терапии хронического вирусного гепатита В. Многообразие лечебных препаратов, схем терапии и ограничений (например, развитие лекарственной резистентности) ставит перед врачом сложную задачу. Основываясь на международных рекомендациях, авторы пытаются ответить на поставленные вопросы. Насколько им удалось это сделать судить вам, наши читатели.

В разделе «Оригинальные исследования» представлена статья К.К. Кюрегяна, О.В. Исаевой, П.Н. Дмитриева и М.И. Михайлова (ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефа-

литов имени М.П. Чумакова» РАМН, Москва) «Структура генотипов вируса гепатита С — результаты пятилетнего наблюдения в г. Москве». Основным итогом работы стало установление факта относительной стабильности структуры генотипов вируса гепатита С, циркулирующих в Москве, и выявление тенденции к увеличению доли генотипа 1a.

Одной из вечных задач, стоящих перед разработчиками и производителями вакцин, в том числе и вакцины против гепатита А, является усовершенствование препарата. Сотрудники ЗАО «Вектор — БиАльгам» (Кольцово, НСО, Россия) М.А. Мунтянова, Ю.В. Немцов, Н.И. Крюк, В.В. Яшин, А.Г. Куслий, А.В. Молокеев и Л.Г. Никулин представляют данные о новом препарате, обладающим преимуществами в сравнении с выпускавшимся ранее препаратом.

В этих заметках я попытался рассказать вам о наших планах, а также представить работы, опубликованные в этом выпуске. В заключение хочу пожелать вам творческих успехов и прежде всего здоровья вам и вашим близким.

С уважением,
Михаил Михайлов

Содержание

Заметки главного редактора	3
<i>М.И. Михайлов</i>	
<hr/>	
Лекции и обзоры	
Профилактика и лечение реактивации вируса гепатита В у пациентов с онкогематологическими заболеваниями	6
<i>В.Б. Тетова, Н.М. Беляева, М.Ю. Кесаева</i>	
Плазмоцитоподобные дендритные клетки и их роль в патогенезе и интерферонообразовании при хроническом гепатите С	17
<i>А.Р. Рейзис, О.Н. Хохлова</i>	
Лечение хронического вирусного гепатита В (эссе)	23
<i>Д.Е. Данилов, И.А. Карпов</i>	
<hr/>	
Оригинальные исследования	
Структура генотипов вируса гепатита С — результаты пятилетнего наблюдения в г. Москве	29
<i>К.К. Кюрегян, О.В. Исаева, П.Н. Дмитриев, М.И. Михайлов</i>	
<hr/>	
Вакцинология	
Случай описания гепатита Е. Сложности дифференциального диагноза желтухи у пожилого пациента	33
<i>М.А. Мунтянова, Ю.В. Немцов, Н.И. Крюк, В.В. Яшин, А.Г. Куслий, А.В. Молокеев, Л.Г. Никулин</i>	
<hr/>	
Описание вспышек вирусных гепатитов В и С (январь–июнь 2012)	40
<i>С.А. Солонин</i>	
<hr/>	
Рефераты статей	41
<i>К.К. Кюрегян</i>	
<hr/>	
Информация о предстоящих конференциях	50
<i>И.В. Гордейчук</i>	

Профилактика и лечение реактивации вируса гепатита В у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

В.Б. Тетова, Н.М. Беляева, М.Ю. Кесаева

Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
«Российская медицинская академия последипломного образования», Москва

Краткий обзор Распространенность инфекции, вызываемой вирусом гепатита В, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями возрастает во всем мире. Реактивация гепатита В часто сопровождает химиотерапию, проводимую у пациентов с заболеваниями крови, неизбежно приводя к прерыванию последней и ассоциируясь с высокой летальностью. В то же время, иммунное восстановление в течение нескольких недель или месяцев после завершения ХТ и может быть ассоциировано с обострением и клинической манифестацией гепатита В вследствие печеночно-клеточных нарушений. В течение последнего десятилетия новые диагностические возможности и эффективные противовирусные средства были разработаны в отношении ВГВ, что позволяет осуществлять своевременную и адекватную диагностику, лечение и профилактику реактивации HBV у пациентов с онкогематологическими заболеваниями крови.
Ключевые слова: иммунная супрессия, лейкемия, лимфома, противовирусное лечение, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Abstract

Prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies

V.B. Tetova., N.M. Belyaeva, M.Y. Kesaeva

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

The prevalence of hepatitis B virus infection in patients with hematological malignancies is on the rise worldwide. HBV reactivation is common following chemotherapy, necessitating its interruption, being associated with a high mortality. Immune reconstitution within the weeks and months following recovery from chemotherapy may be associated with a flare of hepatitis B manifested by hepatocellular injury. During the past decade, new diagnostic tools and efficacious anti-viral agents have been developed mainly for hepatitis B but also for hepatitis C. This review discusses the clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention of HBV reactivation in haemato-oncological patients.

Keywords: immune suppression, leukemia, lymphoma, antiviral treatment, hematopoietic stem cell transplantation.

«Естественное» течение HBV инфекции у пациентов с онкогематологическими заболеваниями

Развитие хронической HBV-инфекции часто зависит от возраста в момент инфицирования. Определенное влияние оказывает также баланс между иммунным ответом пациента и вирусной репликацией. Вертикальная или перинатальная передача HBV часто приводит к формированию иммунной толерантности к вирусу. Инфицирование во взрослом возрасте индуцирует развитие нейтрализующего иммунного ответа более чем у 90% иммунокомпетентных лиц, с самопроизвольным завершением острой инфекции [3,5]. В этом случае, иммунная память, включающая Т-клеточной ответ (Т-

хелперные клетки — Th1) к эпитопам нуклеокапсида вируса и антитела к поверхностному антигену (anti-HBs) сохраняются в течение десятилетий и обычно предотвращают реинфицирование [6].

Пациенты, у которых не случилось завершения острой инфекции, имеют измененное естественное течение HBV-инфекции, состоящее из 4 фаз: фазы иммунной толерантности с повышенной вирусной репликацией; фазы иммунного клиренса, характеризующейся инициальным присутствием HBeAg и различной вирусной нагрузкой; фазы неактивного носительства, которая часто ассоциирована с наличием антител к HBeAg (anti-HBe), сероконверсией с низкой вирусной репликацией; а также фазы реактивации HBV-инфекции [1,3].

Реактивация HBV-инфекции может случиться у известных бессимптомных HBsAg «носителей», у пациентов с «оккультным» или, реже, с завершённым гепатитом В. Спонтанная HBV реактивация, либо реактивация вследствие химиотерапии (ХТ) может завершиться, продолжиться, рецидивировать или приводить к печеночной недостаточности и к смерти. Подобные обострения являются следствием нарушения равновесия и усиления иммунологического ответа к HBV во время восстановления от иммунной супрессии, что ассоциировано с количественным различием в вирусной нагрузке.

Серологическое освобождение от HBV-инфекции (определяемое по титру протективных антител — anti-HBs > 10 МЕ/л, в том числе характеризует завершение инфекции) обычно демонстрирует клиренс вiremии и полное купирование печеночного повреждения. Однако даже после серологического выздоровления HBV может персистировать как латентная (оккультная) инфекция в сыворотке крови, в печени (с внутрипеченочной ковалентно замкнутой циркулярной ДНК, обозначаемой как сссDNA) или во внепеченочных зонах с совокупным риском реактивации [1,3]. Это особенно характерно для периода восстановления от иммунной супрессии или иммунодефицита, ассоциированного с заболеванием [7]. Иммунная супрессия способствует усиленной вирусной ре-

пликация с возрастанием вирусной нагрузки и снижением клиренса HBV. Восстановление иммунной системы может впоследствии привести к выраженному воспалительному ответу против HBV, что сопровождается выраженным некрозом гепатоцитов [8].

Факторы риска реактивации HBV

Пациентами группы риска реактивации HBV являются те пациенты с онкогематологическими заболеваниями, кто является кандидатом на проведение курсов ХТ, а кроме того, пациенты без онкологических заболеваний, включая пациентов с иммунной тромбоцитопенической пурпурой или аутоиммунной гемолитической анемией, которым требуются продолжение иммуносупрессивной терапии.

Наиболее ответственной группой лиц относительно риска развития HBV реактивации, либо развития острой HBV-инфекции являются пациенты с онкогематологическими заболеваниями. Усиленный риск обусловлен необходимостью контакта с потенциально контаминированными продуктами крови (несмотря на традиционный скрининг) как в связи с заболеванием, так и в связи с факторами, связанными с лечением [9]. Онкогематологические заболевания, отмеченные в ассоциации с реактивацией HBV, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Гематологические заболевания, ассоциированные с реактивацией HBV

Группа заболеваний	Название заболевания
Острая лейкемия	Острый миелобластный лейкоз Острый лимфобластный лейкоз
Миелопролиферативные расстройства	Хронический миелолейкоз
Лимфопролиферативные расстройства	Хронический лимфолейкоз Злокачественные неходжкинские лимфомы Лимфома Ходжкина
Плазмоклеточные нарушения	Множественная миелома Макроглобулинемия Вальденстрема Плазмоцитома солитарная
Другие	Апластическая анемия Миелодиспластический синдром Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Только некоторые из заявленных специфических факторов риска реактивации HBV были подтверждены в мультивариантных анализах данной категории пациентов. В исследовании 78 пациентов унивариантный анализ идентифицировал повышенный риск реактивации ви-

руса у молодых мужчин, имеющих лимфому и положительные тесты на HBsAg/HBeAg, в то время как, они еще не были ассоциированы с пред-терапевтической трансфераземией, билирубинемией и повышением HBV DNA [4,10]. В одном исследовании, включающем 100 пациен-

тов, был определен единственный фактор риска — мужской пол [11]. В противоположность этому, исследование и наблюдение 137 пациентов после трансплантации аутологичных гемопоэтических стволовых клеток выявили, что пре-иммунная супрессия и уровень HBV DNA $>10^5$ копий/мл являлись единственным значимым фактором риска [12]. Также наблюдались 138 онкологических пациентов, у которых ви-

русная нагрузка HBV $>3 \times 10^5$ копий/мл была отмечена как фактор риска реактивации [10]. Работы S. Zhong и соавт. и С.К. Hui и соавт. подтвердили, что высокий уровень виремии усиливает риск реактивации HBV [13,14].

Различные химиопрепараты были заявлены как агенты, ассоциированные с реактивацией HBV (табл. 2), в особенности кортикостероиды и антрациклины [9,11,15].

Таблица 2. Химиотерапевтические и иммунные лекарственные средства, вовлеченные в реактивацию HBV, и их гепатотоксический потенциал*

Класс	Средство, ассоциированное с реактивацией HBV	Потенциальная гепатотоксичность
Алкилирующие препараты	Циклофосфамид Ифосфамид Хлорамбуцил Карбоплатин, Цисплатин	*ВОЗ, печеночно-клеточное повреждение Печеночно-клеточное повреждение, холестааз Печеночно-клеточное повреждение Печеночно-клеточное повреждение, холестааз, стеатоз, выпадение волос
Антиметаболиты	Цитарабин Флюороурацил Гемцитабин Меркаптопурин Метотрексат Тиогуанин	*ВОЗ, печеночно-клеточное повреждение Печеночно-клеточное повреждение Печеночно-клеточное повреждение, холестааз Печеночно-клеточное повреждение, холестааз Печеночно-клеточное повреждение, стеатоз, фиброз, печеночная неоплазма *ВОЗ, печеночно-клеточное повреждение, выпадение волос
Противоопухолевые антибиотики	Антрациклины Блеомицин Митомицин С Актиномицин D	Печеночно-клеточное повреждение, *ВОЗ Стеатоз *ВОЗ, стеатоз *ВОЗ, стеатоз
Кортикостероиды	Преднизон/дексаметазон и пр.	Гепатомегалия (редкая ассоциация)
Иммунная терапия	Ритуксимаб (anti-CD20) Алемтузумаб (anti-CD52) Инфликсимаб (anti-TNF)	Печеночно-клеточное повреждение Печеночно-клеточное повреждение Печеночно-клеточное повреждение, холестааз
Растительные алкалоиды	Винкристин Винбластин	*ВОЗ, печеночно-клеточное повреждение Печеночно-клеточное повреждение
Другие	Аспаргиназа Прокарбазин Доцетаксил Этопозид Флударабин Иматиниб Мезилат Интерферон Альфа	Печеночно-клеточное повреждение, стеатоз *ВОЗ Печеночно-клеточное повреждение Печеночно-клеточное повреждение Печеночно-клеточное повреждение Печеночно-клеточное повреждение, холестааз Печеночно-клеточное повреждение

*ВОЗ — веннокклюзионное заболевание

Повышенной репликации HBV может способствовать эффект глюкокортикоидного действия лечебных средств, также было показано *in vitro*, что антрациклины способны стимулировать секрецию HBV DNA [16,17]. Наиболее важно, что кортикостероиды (КС) могут также ин-

дуцировать обострение инфекционного процесса на фоне резкого прерывания лечения КС. Предполагается, что при ХТ, «свободной от стероидов» риск реактивации HBV минимизирован [18], но при сомнительном результате лечения основного заболевания. В проспективном

исследовании 50 пациентов с агрессивной Неходжкинской лимфомой (НХЛ) (75% диффузной гигантской В-клеточной НХЛ в двух группах: группе «свободной от стероидов» и группе с включением КС), использование терапии «свободной от стероидов», способствовало значительному снижению частоты случаев реактивации HBV (73% против 38%; $P=0,03$). Однако, пациенты группы, «свободной от стероидов», имели значительно более низкую частоту полной ремиссии основного заболевания и общий показатель выживаемости, вероятно, в силу субоптимального режима терапии [15].

Теоретически разные формы иммунной супрессии, включая препараты, не указанные в таблице 2, могут способствовать реактивации HBV. Было документировано, что стандартная ХТ вызывает реактивацию HBV у пациентов с негативным тестом на HBsAg — с «окультной» HBV-инфекцией [11,19]. Иммунная супрессия высокой степени выраженности может быть определяющим фактором риска. В одном исследовании было показано, что случаи реактивации HBV усиливаются при втором или третьем курсе ХТ [19], однако это не было впоследствии подтверждено [4]. И, напротив, мягкая иммуносупрессивная ХТ, к примеру с включением 5-флуороурацила для лечения рака кишечника, представляет малый риск [8].

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ТАГСК) часто способствует реактивации HBV [20,21]; частота HBV реактивации колебалась в разных наблюдениях от 14% до 50% [22,23]. Предполагаемые факторы риска реактивации вируса включают использование КС, отсутствие anti-HBs у доноров, а также заболевание, связанное с отторжением трансплантата.

Терапевтические моноклональные антитела, такие как, Ритуксимаб (anti-CD20) [24,25], Алемтузумаб (anti-CD52) [26] и инфликсимаб (anti-TNF) [27] ассоциированы с реактивацией HBV как у «носителей» HBsAg, так и у пациентов с отсутствием сывороточного HBsAg. Развившаяся реактивация может прогрессировать до фульминантного гепатита. Эти лекарственные средства вызывают выраженную и длительную иммунную супрессию [28], что может усилить риск HBV реактивации вследствие терапии.

Существует связь HBV серологического профиля пациента и реактивации HBV. Пациенты с положительным сывороточным тестом на HBsAg- имеют наивысший риск по реактивации вируса; пациенты с протективным титром ан-

тител к поверхностному антигену (anti-HBs >10 МЕ/л) относятся к группе невысокого риска реактивации HBV. Положительный сывороточный тест на HBeAg, ранее обсуждаемый как маркер активной вирусной репликации, в настоящее время вытеснен более чувствительным тестом — полимеразной цепной реакцией (ПЦР) с определением уровня вирусной нагрузки. ПЦР имеет пороговую величину детекции HBV менее 50–300 копий/мл и широкий динамический спектр [29,30]. Оценка уровня HBV DNA, также актуальна у пациентов с отрицательным тестом на HBeAg и положительным тестом на anti-HBe, у которых виремия все еще может быть выраженной. Даже у пациентов с элиминацией HBsAg и случившейся сероконверсией (формированием протективного титра антител к поверхностному антигену — anti-HBs >10 МЕ/л) резидуальная HBV DNA, «затаенная» в гепатоцитах в форме cccDNA, может быть использована как матрица для реактивации вируса на фоне иммунной супрессии [31]. Более того, HBV DNA была обнаружена в периферических мононуклеарах крови, восстанавливающихся после иммунной супрессии и ТК мозга (ТКМ) пациентов, имеющих серологический профиль — anti-HBc (+) / HBsAg (-) / anti-HBs (-) в отсутствие сывороточной HBV DNA [29].

Аналогичный принцип применим для пациентов, подлежащих терапии по поводу HBV. Даже при успешной терапии некоторые пациенты на протяжении жизни имеют риск по реактивации HBV [32]. Таким образом, несмотря на то, что пациенты с положительным anti-HBs тестом представляют группу низкого риска вирусного рецидива [11,12,22,23], эти пациенты не имеют абсолютной протекции относительно реактивации HBV. Субклинические изменения в иммунном профиле такой категории пациентов могут привести к бессимптомному повышению уровня аланиновой трансаминазы — АЛТ, что также может прогрессировать до манифестации заболевания. В сообщении о наблюдении 17 пациентов с онкогематологическими заболеваниями [33], 12 имели выраженное снижение в их anti-HBs титре, у 5-и развилась «реверс-сероконверсия» с вновь возникшим в сыворотке крови HBsAg, и 2-е оставались с персистентно положительным тестом на HBsAg, не взирая на прекращение ХТ.

В заключение, подтвержденные факторы риска реактивации HBV включают: положительный тест на HBsAg (в особенности ассоциированный с высокой вирусной нагрузкой); по-

ложительный тест на HBeAg; позитивный anti-HBc тест в отсутствие HBsAg (HBsAg-негативные пациенты) и anti-HBs; использование КС, антрациклинов и моноклональных антител; высокоактивная ХТ (как при ТАГСК); мужской пол и молодой возраст.

Клиническая манифестация и лабораторная диагностика обострения гепатита В у пациентов с иммунной супрессией

Реактивация HBV характеризуется двумя главными параметрами: повышением сывороточного уровня HBV DNA, с последующим повышением уровня АЛТ. Мониторинг HBV DNA требует доступной чувствительной оценки с широким динамическим спектром [30]. Реактивация HBV может быть клинически *манифестной*, а также может оставаться бессимптомной. Повышение уровня HBV DNA обычно предшествует повышению активности АЛТ, которое обычно отстает (варьируя от 1 до 11 недель) от момента возрастания вирусной нагрузки [34]. Более того, было показано, что уровень HBV DNA может быть сниженным или неопределяемым во время повышения показателя активности АЛТ [9]. Таким образом, нет четко выверенных диагностических критериев для определения реактивации HBV. Один из предложенных критериев: внезапное повышение уровня АЛТ более чем пятикратное относительно верхней границы нормы (ВГН), либо более чем трехкратное повышение относительно исходных значений [35]. Другие признаки включают: десятикратное повышение вирусной нагрузки ($1 \log_{10}$) или чрезмерное увеличение уровня HBV DNA, примерно до 5–6 \log_{10} копий/мл [4]. По существу, определение вирусной нагрузки [30] и показателя АЛТ является ключевым в диагностике и мониторинге реактивации.

Реактивация наиболее часто наблюдается после прекращения ХТ, однако может случиться и во время лечения химиопрепаратами [34]. Обострение также может быть индуцировано HBV генотипическими вариантами, такими как «pre-core», либо DNA-полимеразными мутациями, равно, как и суперинфекциями различными гепатотропными вирусами, такими, как вирусы гепатита D, A, C, а также цитомегаловирусом (CMV) и вирусом Эпштейна-Барр (EBV). Комбинация с ВИЧ (HIV) или гепатотоксическими anti-HIV препаратами, также может способствовать реактивации [7]. Клиническая кар-

тина обострения хронического гепатита В может быть неотличима от острого вирусного гепатита, включая положительный тест на антитела к ядерному антигену — anti-HBc IgM, что потенциально ассоциировано с ложной диагностикой острой HBV-инфекции у пациентов с ранее не диагностированным хроническим заболеванием печени. Реактивация HBV у пациента может быть легко пропущена, в особенности на ранних ее стадиях, когда спасительная противовирусная терапия могла бы сохранить жизнь. В то же время, реактивация HBV может самопроизвольно разрешиться. Пациенты с наличием клинических симптомов могут презентовать классические проявления гепатита, включая слабость, желтуху, асцит, печеночную энцефалопатию и коагулопатию. У пациентов с циррозом может быстро развиться печеночная недостаточность; показатель летальности у данной категории пациентов варьирует от 4% до 41% [11,36].

Поскольку многие пациенты с реактивацией HBV не имеют симптомов, существенным является регулярный мониторинг уровня АЛТ и HBV DNA, хотя не выработано четкого соглашения относительно частоты подобного тестирования. [1].

Реактивация гепатита В: скрининг и профилактика

Лучше предотвратить HBV реактивацию, нежели бороться с уже случившейся реактивацией.

Превентивные мероприятия начинаются с соответствующего скрининга на маркеры HBV до инициации ХТ с последующей активной иммунизацией всех HBV чувствительных пациентов (также включая доноров стволовых клеток и костного мозга). Пациенты-кандидаты на проведение полихимиотерапии с клинически манифестной или латентной HBV-инфекцией должны быть идентифицированы и защищены против HBV реактивации антивирусными средствами.

Скрининг пациентов с онкогематологическими заболеваниями до инициации химиотерапии

Все пациенты с диагностированным гематологическим заболеванием должны подвергаться скринингу на HBV-инфекцию. Изначальный скрининг базируется на серологическом тестировании следующих серологических маркеров: *anti-HBc*, *HBsAg* и *anti-HBs*. Пациенты с отрица-

тельными результатами указанных тестов на маркеры HBV («серонегативные» пациенты) должны быть активно вакцинированы против HBV. Пациенты с положительным результатом теста на HBsAg считаются «носителями» и должны быть упреждающе защищены от реактивации HBV противовирусными препаратами до инициации ХТ. Часто диагноз статуса «носительства» HBsAg может быть не установлен до начала ХТ, поскольку он базируется на шестимесячном наблюдении и повторном положительном результате тестирования. В подобной ситуации наличие позитивного HBsAg теста должно интерпретироваться как статус «здорового HBsAg-носительства» в отсутствие признаков острого гепатита В, который мог бы отсрочить химиотерапевтическое лечение.

Все пациенты с позитивным HBsAg тестом далее должны быть тестированы на HBeAg, anti-HBe, HBV DNA и, если возможно, на anti-HBc IgM. Пациентам с измененными печеночными функциональными тестами до начала курсов полихимиотерапии целесообразно выполнение биопсии печени, поскольку ее результаты могут повлиять на выбор и режим дозирования химиопрепаратов.

Пациентам с отрицательным тестом на HBsAg, но у которых выявлены ядерные антитела — anti-HBc, требуется дальнейшее тестирование. Положительный результат на «защитные» anti-HBs-антитела в протективном титре выявляет пациентов, выздоровевших от HBV-инфекции. В то время как негативный тест на anti-HBs может указывать как на наличие **скрытой («окультной») HBV-инфекции**, так и на **выздоровление** от инфекции со сниженным титром защитных антител, а также на ложноположительный anti-HBc результат. У пациентов с изолированно положительным anti-HBc-тестом (и отрицательными тестами на HBsAg и anti-HBs) дифференциация между этими двумя фундаментально различными HBV статусами может быть завершена повторением исследования серологического профиля после назначения бустерной дозы вакцины против HBV. Повышение титра anti-HBs выше 10 МЕ/л (в особенности >100 МЕ/л) в течение 2–4 недель после введения одной дозы вакцины является свидетельством анамнестического иммунного ответа у пациентов и показывает иммунитет к HBV. У пациентов с anti-HBc-позитивным тестом «не ответивших» на бустерную дозу вакцины, HBV DNA должна быть оценена в высокочувствительном ПЦР-тестировании. Обнаружение HBV

DNA у этих пациентов свидетельствует в пользу окультной HBV-инфекции, которая может потребовать проведения упреждающей противовирусной терапии до назначения ХТ.

Поскольку серологический профиль пациента может изменяться в течение курса ХТ (т.е., сероконверсия от статуса anti-HBs-позитивности к HBsAg-позитивности), то это обстоятельство диктует необходимость выполнения серологического ретестирования до продолжения курса ХТ в случаях выявления повышенного уровня показателя АЛТ [22,23,33]. В ситуациях, где необходима ургентная ХТ, она может быть завершена при предварительном адекватном серологическом тестировании, а также для принятия решения о начале противовирусной терапии.

Вакцинация против HBV-инфекции

Краеугольным камнем профилактики у HBV-серонегативных пациентов является иммунизация. Доступные в настоящее время HBV вакцины являются безопасными, а эффективность их превышает 90% у иммунокомпетентных лиц молодого возраста.

В отношении всех пациентов с онкогематологическими заболеваниями строго рекомендовано проведение скрининга на маркеры HBV и выполнение вакцинации в соответствующих случаях. Традиционный режим для HBV вакцины требует 3-х доз — 0, 1 и 6-ой месяцы. Отсроченное назначение 3-ей дозы у здоровых лиц (до 1-го года) может увеличить титр anti-HBs. Часто у пациентов с онкогематологическими заболеваниями ургентное назначение ХТ не позволяет завершить 3-х дозовый режим. В подобных случаях усилия должны быть направлены на иммунизацию пациентов как минимум 2-я дозами с 3-4 недельным интервалом. Третья доза может быть выполнена позже, спустя несколько месяцев после завершения химиотерапии [1].

В большинстве стран иммунитет к HBV определяется наличием титра anti-HBs > 10 МЕ/л, а в Великобритании рекомендованным протективным титром принято считать титр > 100 МЕ/л. Отсутствие ответа на вакцинацию случается среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями нередко в силу иммунной супрессии, связанной с болезнью или индуцированной лечением. Таким образом, протекция против HBV может быть недостижима до момента получения всех доз HBV вакцины.

Несмотря на то, что у пациентов с иммунной супрессией ответ на вакцинацию значительно ниже, успешная anti-HBs сероконверсия вследствие 3-х кратного режима вакцинации была отмечена у 57% пациентов с онкологической патологией, у 15–68% реципиентов трансплантации костного мозга и у 10% пациентов с острой лимфобластной лейкемией [37]. Рекомендуется документация пост-вакцинальной anti-HBs сероконверсии. Наконец, после аллогенной ТГСК иммунитет, достигаемый посредством активной иммунизации может отсутствовать в силу иммунной супрессии и/или трансплантации HBV «наивных» костномозговых клеток [38].

Лекарственные средства для лечения пациентов с оккультным или клинически манифестным гепатитом В

В последнее время, новые эффективные анти-вирусные средства значительно усилили наши возможности по лечению и профилактике реактивации HBV у пациентов с иммунной супрессией [1,32]. В настоящее время стандартная терапия преимущественно представлена ламивудином, нуклеозидным аналогом, внедренным в 1995 г. Ламивудин ингибирует вирусную ДНК-полимеразу, таким образом, быстро и эффективно внедряясь в процесс вирусной репликации и подавляя его, при этом отличается хорошим профилем переносимости и безопасности. Однако у пациентов, получающих длительную терапию ламивудином, на разных сроках лечения могут формироваться мутантные штаммы HBV (YMDD мутации) резистентные к противовирусной терапии указанным нуклеозидным аналогом.

Кроме того, несколько новых высокопотенциальных антивирусных агентов было разработано и утверждено для лечения хронической HBV-инфекции, включая адефовир дипивоксил в 2002 г. [32], энтекавир в 2005 г. [39,40], телбивудин, а также другие, находящиеся на этапе утверждения. Оба противовирусных средства, и адефовир и энтекавир эффективны против YMDD мутаций. Известно, что ламивудин и адефовир одинаково хорошо подавляют вирусную нагрузку, тогда как энтекавир является на сегодняшний день потенциально наиболее мощным противовирусным препаратом, способным подавлять вирусную нагрузку на 5–6 \log_{10} у пациентов с положительным тестом на HBsAg / HBeAg в течение 48 недель лечения без

формирования HBV резистентных штаммов за этот период. В нескольких работах, показано успешное использование адефовира при лечении HBV реактивации у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и у пациентов с иммунной супрессией на фоне развития резистентных штаммов в течение терапии ламивудином [41,42].

Показано, что препараты альфа интерферона, используемые для лечения хронической HBV-инфекции, способны эффективно ее контролировать во время курсов ХТ с очевидной регрессией инфекционного процесса [32]. Однако, побочные эффекты, такие как тромбоцитопения и лейкопения, часто ограничивают их использование во время ХТ. Более серьезным аспектом является усиление печеночно-клеточного повреждения, вследствие возрастания силы иммунного ответа хозяина против HBV. Поэтому использование препаратов альфа интерферона при обострении HBV-инфекции у данной категории пациентов в настоящее время не рекомендуется.

Защита и ведение пациентов с оккультным или клинически манифестным гепатитом В и иммунной супрессией для предотвращения реактивации HBV

В настоящее время существует два подхода в ведении пациентов риска по реактивации HBV, а именно лечение уже развившейся реактивации HBV после ее диагностики, либо профилактика с помощью упреждающей терапии до или одновременно с началом ХТ.

Стратегия ведения пациентов с установленной HBV реактивацией

В случае установления реактивации HBV неотложная антивирусная терапия жизненно необходима. У пациентов с признаками манифестации HBV реактивации конечными точками лечения являются: нормализация уровня АЛТ, подавление HBV вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, а также HBeAg / anti-HBe сероконверсия. У anti-HBe позитивных пациентов нормализация АЛТ и подавление HBV вирусной нагрузки до неопределяемого уровня являются главной целью лечения. Должна быть назначена активная противовирусная терапия, а также показаны прекращение ХТ и исключение потенциально гепатотоксичных препаратов. Должен осуществляться мониторинг пациентов; четкое тестирование печеночных эн-

зимных тестов, показателей коагуляционной системы и вирусной нагрузки. Пациентам с тяжелым течением показано консультирование специалиста гепатолога или должно быть выполнено раннее направление в гепатологический центр, однако трансплантация печени может быть невыполнима у пациентов с онкологической патологией.

В настоящее время ламивудин является распространенным лекарственным средством для лечения реактивации HBV в рамках иммунной супрессии. Несколько работ продемонстрировали клиническое улучшение и эффективный контроль вирусной репликации [20,43]. Истинное число случаев реактивации HBV у пациентов с иммунной супрессией неизвестно. Возможно спонтанное выздоровление. Таким образом, опубликованная частота эффективности противовирусных препаратов может быть до некоторой степени завышена [9]. Вне сомнения, терапия ламивудином эффективна, прежде всего в качестве подавления репликации HBV, так же имеет удвоенную значимость, поскольку делает возможным завершение курса ХТ без риска дальнейшего печеночного повреждения. Ламивудин проявляет эффективность при HBV реактивации, однако он менее эффективен при уже развившейся печеночной декомпенсации [44]. Несмотря на включение терапии ламивудином, летальность от реактивации может превышать 40% [4,9,21]. Таким образом, строго необходима безотлагательная противовирусная терапия сразу же после диагностики обострения вирусного гепатита В.

Как высказано ранее, повышение HBV DNA предшествует повышению АЛТ. В идеале, в ситуациях, когда ламивудин упреждающе не был назначен, вирусная нагрузка должна регулярно контролироваться в течение курса ХТ, хотя в этом вопросе нет соглашения, с какой периодичностью проводить мониторинг. Выявление повышения уровня HBV DNA является строгим показанием для назначения ламивудина, до появления клинических признаков обострения. Однако, внедрение этих рекомендаций затруднено по причине затрат, а также времени, необходимого для оценки уровней HBV DNA методом ПЦР-тестирования.

Превентивная противовирусная терапия против реактивации HBV

Несколько работ продемонстрировали эффективность превентивной терапии ламивудином у

пациентов с риском HBV реактивации. Определяющим для начала упреждающей терапии у пациентов группы риска является наблюдение и установление виремии, определяемой по уровню HBV DNA $>10^4$ копий/мл; виремия обычно предшествует повышению показателя АЛТ. Таким образом, ранняя супрессия вирусной активности до развития печеночной дисфункции является первичной задачей ведения таких пациентов. Работы по определению эффективности упреждающей терапии могут быть разделены на ретроспективные и проспективные исследования с разбором и контролем случаев. В 12 исследованиях, выполненных у 208 пациентов с риском реактивации, пролеченных упреждающей терапией ламивудином во время ХТ по поводу различных опухолевых заболеваний, частота HBV реактивации была снижена от 25–85% до 0–9% [1]. Таким образом, крупномасштабность клинических исследований четко подтвердила целесообразность упреждающей терапии у пациентов, получающих ХТ.

Оптимальное время старта упреждающей противовирусной терапии не было определено и требует дальнейших исследований. Целесообразно начинать упреждающую терапию за 2–3 недели до ХТ, и как принято считать, не позднее 1-го дня ХТ.

Оптимальная длительность упреждающей противовирусной терапии у пациентов с риском реактивации четко не определена. В различных наблюдениях было показано завершение терапии ламивудином в интервале от 1 до 12 месяцев после прекращения ХТ [14,45]. Преждевременное завершение может привести к отсроченной HBV реактивации. Возобновление терапии ламивудином может быть эффективно, а промедление вмешательства может способствовать серьезным печеночным нарушениям и может быть жизнеугрожающим [46]. Течение заболевания у пациентов с прерванным профилактическим лечением не было хорошо изучено.

Несмотря на отсутствие хорошо контролируемых исследований, имеется подтверждение, что лечение должно продолжаться в течение как минимум 6 месяцев, а приоритетно и 12-и месяцев после завершения ХТ [47]. Продленное лечение >12 месяцев после ХТ может быть рекомендовано пациентам, исходно имеющим высокий уровень HBV DNA. Более точные рекомендации требуют проспективных контролируемых исследований.

Потенциальную проблему, связанную с профилактическим использованием ламивудина, представляет развитие мутантов резистентности. В настоящее время данных по формированию резистентности у онкогематологических пациентов с реактивацией HBV недостаточно, возможно в связи с непродолжительной терапией. Новые и более мощные противовирусные средства, описанные выше, вероятно будут способны обеспечить эффективную защиту, несмотря на появление мутантных вариантов HBV. Тем не менее, необходимо помнить, что HBV реактивация может случиться примерно у 9% пациентов группы риска, не взирая на упреждающую терапию ламивудином. Причины подобного феномена «вирусологического прорыва» все еще не понятны.

Общие рекомендации

Все пациенты, являющиеся кандидатами на проведение иммуносупрессивной терапии, должны подвергнуться скринингу на маркеры HBV.

- Все HBV-серонегативные пациенты, включая потенциальных доноров костного мозга и стволовых клеток, должны быть, вакцинированы против HBV как можно ранее, предпочтительнее в 3-х-дозовом режиме и не менее 2-х доз.
- Ранняя упреждающая противовирусная терапия имеет преимущества в сравнении с вмешательством и лечением уже развившейся HBV реактивации.
- Пациенты с позитивным тестом на HBsAg должны быть оценены на наличие заболевания печени и получать упреждающую терапию безотносительно выявленного HBeAg или HBV DNA статуса. Противовирусная терапия должна быть начата предпочтительно в течение 2–3-х недель до начала полихимиотерапии и не позднее первого дня ХТ.
- Терапия ламивудином должна продолжаться как минимум в течение 6 месяцев после прекращения ХТ и желательнее в течение 12 месяцев.
- У пациентов с иммунной супрессией и манифестацией симптомов, характерных для обострения гепатита в результате реактивации HBV, противовирусная терапия должна быть начата безотлагательно.

Заключение

Наблюдение HBV-статуса является важной составляющей частью ведения пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Посредством осуществления качественной медицинской практики, включающей профилактику, раннюю диагностику и адекватную терапию все пациенты должны быть защищены от приобретения или реактивации HBV, ввиду известных потенциальных серьезных последствий этой инфекции.

Литература

- [1] Lalazar G., Rund D., Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies // *Brit. J. Haematol.* – 2007. – Vol. 136. – P. 699–712.
- [2] Takai S., Tsurumi H. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in haematological malignancies and liver injury following chemotherapy // *Eur. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 74. – P. 158–165.
- [3] Yim H.J., Lok A.S. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005 // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – P. 173–181.
- [4] Yeo W., Chan P.K.S. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors // *J. Med. Virol.* – 2000. – Vol. 62. – P. 299–307.
- [5] McMahon B.J. Epidemiology and natural history of hepatitis B // *Sem. Liver Dis.* – 2005. – Vol. 25. – P. 3–8.
- [6] Bertolotti A., Gehring A.J. The immune response during hepatitis B virus infection // *J. Gen. Virol.* – 2006. – Vol. 87. – P. 1439–1449.
- [7] Puoti M., Torti C., Bruno R., Filice G., Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44. – P. 65–70.
- [8] Liaw Y.F. Hepatitis viruses under immunosuppressive agents // *J. Gastroenter. Hepatol.* – 1998. – Vol. 13. – P. 14–20.
- [9] Yeo W., Johnson P.J. Diagnosis prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 43. – P. 209–220.
- [10] Yeo W., Zee B. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy // *Brit. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 90. – P. 1306–1311.
- [11] Lok A.S., Liang R.H. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study // *Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 100. – P. 182–188.
- [12] Lau G.K., Leung Y.H. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load as the most important risk factor for HBV reactivation in patients positive for HBV surface antigen undergoing autologous hematopoietic cell transplantation // *Blood*. – 2002. – Vol. 99. – P. 2324–2330.
- [13] Zhong S., Yeo W., Schroder C. High hepatitis B virus (HBV) DNA viral load is an important risk factor for HBV reactivation in breast cancer patients undergoing cyto-

- toxic chemotherapy // *J. Vir. Hepatol.* – 2004. – Vol. 11. – P. 55–59.
- [14] Hui C.K., Cheung W.W. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 1597–1603.
- [15] Cheng A.L., Hsiung C.A. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma // *Hepatol.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1320–1328.
- [16] Tur-Kaspa R., Burk R.D., Shaul Y. et al. Hepatitis B virus DNA contains a glucocorticoid-responsive element // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1986. – Vol. 83. – P. 1627–1631.
- [17] Hsu C.H., Hsu H.C. Doxorubicin activates hepatitis B virus (HBV) replication in HBV-harboring hepatoblastoma cells. A possible novel mechanism of HBV reactivation in HBV carriers receiving systemic chemotherapy // *Anticancer Research.* – 2004. – Vol. 24. – P. 3035–3040.
- [18] Nakamura Y., Motokura T. Severe hepatitis related to chemotherapy in hepatitis B virus carriers with hematologic malignancies survey in Japan, 1987–1991 // *Cancer.* – 1996. – Vol. 78. – P. 2210–2215.
- [19] Hui C.K., Cheung W.W. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg negative patients undergoing chemotherapy // *Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 131. – P. 59–68.
- [20] Picardi M., Selleri C. Lamivudine treatment for chronic replicative hepatitis B virus infection after allogeneic bone marrow transplantation // *Bone Mar. Transplant.* – 1998. – Vol. 21. – P. 1267–1269.
- [21] Iwai K., Tashima M. Fulminant hepatitis B following bone marrow transplantation in an HBsAg-negative, HBsAb-positive recipient; reactivation of dormant virus during the immunosuppressive period // *Bone Mar. Transplant.* – 2000. – Vol. 25. – P. 105–108.
- [22] Knoll A., Boehm S. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation // *Bone Mar. Transplant.* – 2004. – Vol. 33. – P. 925–929.
- [23] Onozawa M., Hashino M. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection // *Transplant.* – 2005. – Vol. 79. – P. 616–619.
- [24] Law J.K., Ho J.K. Fatal reactivation of hepatitis B post-chemotherapy for lymphoma in a hepatitis B surface antigen-negative, hepatitis B core antibody-positive patient: potential implications for future prophylaxis recommendations // *Leukemia and Lymphoma.* – 2005. – Vol. 46. – P. 1085–1089.
- [25] Sarrecchia C., Cappelli A., Aiello P. HBV reactivation with fatal fulminant hepatitis during rituximab treatment in a subject negative for HBsAg and positive for HBsAb and HBcAb // *J. Inf. Chemother.* – 2005. – Vol. 11. – P. 189–191.
- [26] Iannitto E., Minardi V., Calvaruso G. et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy // *Eur. J. Haematol.* – 2005. – Vol. 74. – P. 254–258.
- [27] Calabrese L.H., Zein N.N., Vassilopoulos D. Hepatitis B virus reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies // *Ann. Rheumat. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 983–989.
- [28] Kolk L.E., Baars J.W., Prins, M.H. et al. Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness // *Blood.* – 2002. – Vol. 100. – P. 2257–2259.
- [29] Locarnini S. Molecular virology of hepatitis B virus // *Sem. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 24. – P. 3–10.
- [30] Gish R.G., Locarnini S.A. Chronic hepatitis B: current testing strategies // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 666–676.
- [31] Hui C.K., Bowden S. Clinical significance of intrahepatic hepatitis B virus covalently closed circular DNA in chronic hepatitis B patients who received cytotoxic chemotherapy // *Blood.* – 2005. – Vol. 105. – P. 2616–2617.
- [32] Osborn M.K., Lok A.S. Antiviral options for the treatment of chronic hepatitis B // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. – Vol. 57. – P. 1030–1034.
- [33] Wands J.R., Chura C.M., Roll, F.J. et al. Serial studies of hepatitis associated antigen and antibody in patients receiving antitumor chemotherapy for myeloproliferative and lymphoproliferative disorders // *Gastroenterol.* – 1975. – Vol. 68. – P. 105–112.
- [34] Lau G.K.K., Yiu H.H. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy // *Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1742–1749.
- [35] Lok A.S., Lai C.L. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection // *Gastroenterol.* – 1987. – Vol. 92. – P. 1839–1843.
- [36] Tillman H.L., Wedemeyer H., Manns M.P. Treatment of hepatitis B in special patient groups: hemodialysis, heart and renal transplant, fulminant hepatitis, hepatitis B virus reactivation // *Hepatol.* – 2003. – Vol. 39. – P. 206–211.
- [37] Yu A.S., Cheung R.C., Keefe E.B. Hepatitis B vaccines // *Inf. Dis. Clin. N. Am.* – 2006. – Vol. 20. – P. 27–45.
- [38] Dhedin N., Douvin C. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pre-transplant anti-HBs and anti-HBc // *Transplant.* – 1998. – Vol. 66. – P. 616–619.
- [39] Chang T.T., Gish R.G. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. BEHoLD A1463022 Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1001–1010.
- [40] Lai C.L., Shouval D.L. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. BEHoLD A1463027 Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 1011–1020.
- [41] Cortelezzi A., Viganò M. Adefovir added to lamivudine for hepatitis B recurrent infection in refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia on prolonged therapy with Campath-1H // *J. Clin. Virol.* – 2006. – Vol. 35. – P. 467–469.
- [42] Fouillard L., Serfaty L., Gozlan J. Adefovir therapy for lamivudine escape and hepatitis B virus reactivation

- after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation // *Bone Mar. Transplant.* – 2006. – Vol. 37. – P. 625–626.
- [43] Vento S, Cainelli F, Longhi M.S. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppression therapy: an unresolved issue // *Lancet Oncol.* – 2002. – Vol. 3. – P. 333–340.
- [44] Ter Borg F., Smorenburg S. Recovery from life-threatening corticosteroid-unresponsive, chemotherapy-related reactivation of hepatitis B associated with lamivudine therapy // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43. – P. 2267–2270.
- [45] Hsiao L.T., Chiou T.F. Extended lamivudine therapy against hepatitis B virus infection in hematopoietic stem cell transplant recipients // *Biol. Blood Mar. Transplant.* – 2006. – Vol. 12. – P. 84–94.
- [46] Dai M.S., Chao T.Y. Delayed hepatitis B reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP // *Ann. Hematol.* – 2006. – Vol. 85. – P. 769–774.
- [47] Idilman R. Duration of lamivudine prophylaxis in inactive hepatitis B virus carriers with haematological malignancies when receive chemotherapy // *Gut (letter).* – 2006. – Vol. 55. – P. 1208–1209.

Плазмоцитоподобные дендритные клетки и их роль в патогенезе и интерферонообразовании при хроническом гепатите С

А.Р. Рейзис, О.Н. Хохлова

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Краткий обзор Открытые в 1999 г. плазмоцитоподобные дендритные клетки (ПДК) представляют собой новое звено иммунной системы человека. Они играют ключевую роль в формировании противовирусного иммунитета, в осуществлении связи между врожденным и приобретенным иммунитетом. Это уникальная клеточная популяция, способная как к массивной выработке интерферона I типа (ИФН) в ответ на вторжение вирусного агента, так и к презентации антигена. В последние годы стремительно растет количество исследований о роли ПДК в развитии хронических вирусных инфекций. В настоящем обзоре представлены основные пути развития и свойства ПДК, а также их роль в патогенезе и механизме интерферонообразования при ХГС.

Ключевые слова: плазмоцитоподобные дендритные клетки, гепатит С

Abstract

Plasmacytoid dendritic cells and their role in pathogenesis and interferon production in chronic hepatitis C

A.R. Reizis, O.N. Hohlova

Central research institute of epidemiology of Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance, Moscow

First discovered in 1999, plasmacytoid dendritic cells (pDCs) are a new part of human immune system. They play a key role in the formation of antiviral immunity and facilitate communication between the innate and acquired immunity. This is a unique cell population capable of massive production of type I interferon (IFN α /b, IFN) in response to the invasion of viral agent and perform antigen presentation. In recent years the number of studies on the role of pDCs in the development of chronic viral infections is rapidly growing. This review presents the main ways of development of pDCs and their properties, as well as their role in the pathogenesis and mechanism of interferonogenesis in HCV.

Keywords: plasmacytoid dendritic cells, hepatitis C

Общие сведения о роли плазмоцитоподобных дендритных клеток

Плазмоцитоподобные дендритные клетки (ПДК) являются одними из самых мощных продуцентов интерферона (ИФН) I типа в организме человека в ответ на воздействие вирусов [1,2]. Это особая популяция клеток крови, которая сочетает в себе молниеносную и наиболее массивную секрецию естественного ИФН I типа и возможность презентации антигенов Т-лимфоцитам. Это сочетание дает возможность ПДК управлять как врожденными, так и приобретенными иммунными реакциями [2,3]. В 1999 г. ПДК были охарактеризованы как группа клеток с морфологией плазмоцитоподобных моноцитов, отличительной особенностью которых являлась массивная выработка ИФН I типа [3,4]. С тех пор наши знания об их функционировании, биологической структуре, роли в противови-

русном иммунитете и аутоиммунных реакциях значительно расширились.

В данном материале предполагается осветить основные моменты функционирования, биологии и роли ПДК в иммунных реакциях, в частности, при HCV-вирусной инфекции, опираясь на базовые данные и последние научные работы в этой области.

Из истории описания ПДК

В 1973 г. R.M. Steinman и Z.A. Cohn [5] заложили основы нового направления в иммунологии, опубликовав свою работу об открытии дендритных клеток (ДК). Выдающееся значение этого события подтверждено тем, что R.M. Steinman 03.10.2011 г. стал нобелевским лауреатом в области физиологии и медицины «за открытие дендритных клеток и их роли во врожденном и адаптивном иммунитете».

Впервые ПДК были открыты М. Cella с соавт. [3], и только через 26 лет — в 1999 г. — F.P. Siegal с соавт. [6]. ПДК были сначала описаны как малая субпопуляция человеческих кровяных лейкоцитов с высоким уровнем выработки ИФН I типа. Исследования проводились группой авторов под руководством G.V. Alm и соавт. [7]; P. Fitzgerald-Bocarsly с соавт. [8]. В 1990 г. была опубликована работа F. Facchetti с соавт. [9], в которой шла речь о «плазмцитоподобных моноцитах» — секреторных клетках, накапливающихся в лимфоузлах и участках воспаления.

В лабораторных работах, которые проводились Y.J. Liu [1], было продемонстрировано, что «плазмцитоподобные моноциты» способны дифференцироваться (*in vitro*) в классические ДК, в связи с чем они были выделены в отдельную категорию клеток-предшественников ДК (пре-ДК2).

Но лишь в 1999 г. F. Siegal с соавт. [6] и M. Colonna с соавт. [3] независимо продемонстрировали, что «плазмцитоподобные моноциты», пре-ДК2 и естественные клетки, продуцирующие ИФН I типа, относятся к одной клеточной популяции.

ПДК обладают двойственной природой:

1. имеют способность при определенных условиях видоизменяться в классические ДК;
2. являются естественными клетками, обладающими наряду с плазмцитоподобной морфологией секреторными функциями (продукция ИФН I типа).

Эти данные свидетельствуют о том, что ПДК уникально сочетают в себе свойства лимфоцита и классической ДК с ее способностью осуществлять презентацию антигена [1,3,10,11].

Являясь отдельной клеточной популяцией, ПДК тесно связаны с классическими ДК. Классические ДК — это гетерогенная популяция клеток крови, относящаяся к семейству антигенпрезентирующих клеток (АПК), которое включает в себя макрофаги, ДК и В-клетки [12–14].

Функция этих клеток — представление (презентация) антигенных пептидов в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС), т.е. придание проникшему антигену иммуностимулирующих свойств. ДК являются очень мощными, профессиональными АПК, которые отвечают за обработку и представление антигена Т-клеткам. ДК уникальны среди АПК тем, что они способны активировать ответ «наивных» Т-клеток, т.е. тех клеток, кото-

рые не были активированы ранее. Кроме того, ДК способны осуществлять секрецию иммуностимулирующих цитокинов таких, как интерлейкин-12 (IL-12) и ИФН, которые активируют широкий спектр клеток иммунной системы. Таким образом, ДК являются ключевым связующим звеном между врожденными и адаптивными механизмами иммунного ответа [2,11]. АПК локализованы преимущественно в коже, лимфатических узлах, селезенке, эпителиальном и субэпителиальном слоях большинства слизистых оболочек, тимусе.

ДК экспрессируют широкий набор рецепторов к чужеродным молекулам, таких как Toll-подобные рецепторы (TLR), благодаря чему они быстро и эффективно распознают патогены [15–17].

Развитие и свойства ПДК

По современным воззрениям, ПДК являются отдельным видом клеток, но близким по развитию и генетическому профилю к классическим ДК. Они, как и ДК, имеют костномозговое происхождение и развиваются из стволовой кроветворной клетки через ряд общих предшественников [1,3,6]. В зрелом виде ПДК циркулируют в крови, а также присутствуют в костном мозге, селезенке, тимусе, лимфоузлах. В отличие от ДК, ПДК практически отсутствуют в периферических тканях, кроме печени [3]. Уровень пролиферации ПДК в лимфоидных органах очень низкий [11]. При активации во время воспалительного ответа, ПДК мигрируют как в паракортикальную зону лимфоидных органов, так и в воспаленную ткань паренхимы.

По последним данным, ПДК развиваются в костном мозге из клетки, которая является предшественником ПДК и классических ДК. Ключевым фактором, обуславливающим дифференцировку ПДК и их «ответвление» от ДК является фактор транскрипции E2-2 [10,18,19], открытый в 2008 г. группой исследователей под руководством В. Reizis и соавт. [19]. Также E2-2 обеспечивает приобретение ПДК свойств, общих с лимфоцитами, прежде всего таких, как секреторная морфология [10,18,19]. Снижение уровня E2-2 в ПДК вызывает их спонтанное превращение в классические ДК [18].

ПДК как активаторы адаптивного иммунного ответа

Человеческие ПДК способны дифференцироваться в зрелые ДК при культивировании с IL-3

и CD40-L или при вирусной стимуляции [1,2,20]. Существует мнение, что ПДК стимулируют наивные CD4⁺ Т-лимфоциты и побуждают их дифференцироваться в сторону Th2 или Th1 ответов, а также стимулируют продукцию IFN γ /IL10 Т-клетками или синтез IL-10 Т-регуляторными клетками [13,21]. В некоторых работах, в которых показано, как под воздействием паразитов и аллергенов, увеличивая продукцию IL3, ПДК может стимулировать Th2 клеточный ответ [13,15,22]. Помимо прямого механизма стимулирования CD8⁺ Т-клеток АПК (в том числе и ПДК) представляют экзогенные антигены («кросс-презентация»), что особенно важно, когда вирус не поражает АПК. Все эти факты свидетельствуют в пользу уникального положения ПДК и их ключевой роли во взаимодействии врожденного и адаптивного иммунных ответов. Плазмцитоподобные дендритные клетки как основной источник продукции ИФН I типа

Двойственная природа ПДК проявляется также в недавно открытом при HCV-инфекции и свойственном только ПДК новом способе интерферонообразования, имеющем большое общебиологическое значение.

В данном разделе мы кратко попытаемся сравнить классическую систему интерфероногенеза и основные моменты выработки ИФН I типа ПДК (рис. 1).

Появление ИФН в сыворотке крови является маркером активации одной из первых линий защиты, направленной против внутриклеточных инфекционных агентов.

Развитие вирусных инфекций сопровождается возбуждением Toll-подобных рецепторов (TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9) и цитоплазматических РНК геликаз, активирующих сигнальные пути, которые приводят к транскрипции интерфероновых генов (ISG) [17,23–25]. Последние определяют уровень активности противовирусных механизмов, приводящих к подавлению репликации вирусов, индуцируют процесс их элиминации, усиливают цитотоксическую активность NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), оказывают проапоптотическое и иммуномодулирующее действие [12].

Секреция ИФН I типа — ключевой активирующий механизм иммунной системы в ответ на вирусные агенты и бактерии.

Основной функцией и уникальной особенностью ПДК, ставящей их на первое место как принципиально важных участников врожденного противовирусного ответа, является спо-

собность секретировать в 200–1000 раз большее количество ИФН I типа, чем другие клетки организма [1,2,10,15].

Эндосомы ПДК содержат Толл-подобные специфические рецепторы: TLR7 и TLR9, распознающие вирусные нуклеиновые кислоты — одноцепочечную РНК и неметилованную CpG, содержащую ДНК (в отличие от преимущественно метилированных человеческих), подготавливая их к ответу на инфицирование патогеном [17,25,26]. Оба этих рецептора локализованы внутри эндосомы, а не на поверхности клетки. Установлено, что внутриклеточное эндосомное нахождение TLR9 является важнейшим фактором, обеспечивающим разграничение собственной и чужой ДНК, так как ДНК хозяина не попадает в нормальных условиях в эндосому F. Neil и соавт. [17]. TLR7 распознает гуанозин- или уридин-обогащенные одноцепочечные РНК (ssRNA), происходящие из РНК-содержащих вирусов. TLR9 экспрессируется в ПДК, распознавая CpG-последовательности вирусного происхождения для последующей индукции ИФН I типа. В эндосомах ПДК эти комплексы сохраняются длительное время и избегают лизосомной деградации. Исходное присутствие и длительная локализация TLR9 в эндосомах, необходима для мощного ИФН ответа I типа. Благодаря этому ПДК играют особую роль в раннем интерфероногенезе — возбуждение TLR7, TLR9 вызывает немедленную продукцию ИФН, а ПДК является единственным продуцентом ИФН I типа под воздействием указанных комплексов в организме [16,24,25]. Данные о количестве и функциях ПДК, а также об особенностях ПДК-интерфероногенеза у детей отсутствуют.

Роль ПДК при HCV-инфекции

Основные сведения о ПДК получены в экспериментальных условиях в лабораториях, занимающихся фундаментальными проблемами биологии. Немногочисленные клинические работы посвящены изучению роли ПДК в патогенезе онкологических заболеваний, ряда системных заболеваний, миеломной болезни, сахарного диабета 1 типа, псориаза, аутоиммунных и аллергических заболеваний, тяжелых травм, трансплантации органов, ВИЧ-инфекции. Работы по изучению роли ПДК при вирусном гепатите С единичны и касаются только взрослых пациентов [27–38]. Полученные результаты противоречивы.

С одной стороны, показано, что при хронизации гепатита уменьшается количество и нарушается функция ПДК — происходит задержка дифференцировки и созревания клеток, снижение их аллостимуляторной активности, секреции ИФН-альфа, способности к поляризации Th1 ответа, снижение активности цитотоксических Т-лимфоцитов [32]. Большинство авторов утверждают, что абсолютное число ПДК в периферической крови снижается у пациентов с хроническим течением HCV-инфекции, что могло бы быть обусловлено прямым поражением ПДК HCV. Также нарушается их основная функция — продукция ИФН.

Так, в одной из недавних клинических работ [30], показано, что процент ПДК у пациентов при хронической HCV-инфекции (0,32%, диапазон — 0,08–1,44%) был немного уменьшен, по сравнению со здоровыми людьми (0,39%, диапазон — 0,17–5,1%), $p=0,0323$.

По данным авторов другой работы [31], при остром гепатите С (ОГС) уровни ПДК в периферической крови и их способность продуциро-

вать ИФН I типа значительно снижаются и обратно пропорциональны степени воспалительных процессов в печени. При хроническом гепатите С (ХГС) восстановление функции ПДК происходит не полностью, что может быть связано с хроническим воспалительным процессом. T. Kanto с соавт. [32] показывают снижение аллогенной стимуляции CD4 Т-лимфоцитов, способность ПДК производить IL12, p70 и ИФН-α. H. Liang с соавт. [27] в своей работе утверждают, что ПДК при ХГС являются функционально несовершенными за счет ингибирующего влияния HCV на экспрессию TLR7.

В противоположность этому утверждению, Y.L. Zhang с соавт. [28] демонстрируют: геномная HCV РНК и полученный синтетическим методом CpG олигонуклеотид оказывают выраженный иммуностимулирующий эффект посредством возбуждения TLR7. W.K. Lai с соавт. [29] показали, что ПДК в печени присутствовали в более низких частотах при HCV-инфекции при высоких уровнях регулирующего рецептора BDCA-2.



Рисунок 1. Механизм интерфероногенеза в «обычных» клетках и в ПДК.

RIG — РНК-геликазы; TLR — Толл-подобные рецепторы; IFNAR — рецептор ИФН на поверхности клетки; ISG — интерферонстимулирующие гены; IRF — фактор транскрипции

С другой стороны, существуют работы, свидетельствующие о том, что количество и функции ПДК не меняются при хроническом течении гепатита. Так, в клинической работе D. Piccioli с соавт. [33] утверждается, что частота ПДК, продукция ими ИФН-α у пациентов с хронической HCV-инфекцией не отличается от та-

ковой у здоровых людей и не снижается их аллостимуляторная активность. Авторы делают заключение о том, что ПДК не поражаются при HCV-инфекции. Столь существенные противоречия объясняются скорее всего различными методическими подходами и тем, что изучение этих вопросов только начинается.

Новый механизм активации ПДК при гепатите С

Наибольший интерес представляют новые воззрения на особенности иммунного ответа при HCV-инфекции, которые объясняются недавно открытым уникальным механизмом образования ИФН на уровне ПДК. В убедительном эксперименте К. Takahashi с соавт. [26] показали, что ИФН образуется не в результате проникновения вируса в клетку (в данном случае, ПДК), а при взаимодействии ПДК с инфицированной клеткой, в которой реплицируется вирус (в частности с гепатоцитом). Механизм же прямого ИФН-образования в инфицированном гепатоците подавлен. Авторы сообщают, что при HCV-инфекции в печени развивается особый ряд событий, стимулирующих выработку ИФН в ПДК: инфицированный HCV гепатоцит, взаимодействуя путем прямого контакта «клетка с клеткой» (в условиях активной репликации вируса) с ПДК, стимулирует выработку ИФН при участии TLR7, который распознает РНК вируса. Но самым важным моментом в клеточном взаимодействии является тот факт, что инфицированный гепатоцит стимулирует выработку ИФН в ПДК, не инфицируя саму ПДК. Именно этот особый механизм, по мнению авторов, лежит в основе индукции ИФН в печени под воздействием HCV-инфекции.

В целом, в работах, представленных в самое последнее время, иммунный механизм развития HCV-инфекции продемонстрирован следующим образом: клетки, инфицированные HCV, распознают вирусную РНК и активируют сигнальную систему распознавания чужеродных РНК, чтобы активировать синтез ИФН. Однако при этом происходит подавление ИФН-ответа с помощью вирус-закодированной протеазы (NS3/4A), которая расщепляет ключевые молекулы, участвующие в сигнализации через сенсоры «обычных» клеток: TLR3, RIG-I и, тем самым, эффективно отключается синтез ИФН в инфицированных гепатоцитах. Вирусная РНК передается от инфицированных гепатоцитов через контакт-зависимый механизм к ПДК, которая распознает вирусную РНК через эндосомальный рецептор TLR7, синтезируя и секретлируя большое количество ИФН (рис. 1).

Этот особый механизм позволяет объяснить данные о том, что HCV является слабым интерфероногеном по сравнению с другими вирусами. Так, в экспериментальной работе, где представлена сравнительная характеристика стиму-

ляции ПДК HCV, вирусом гриппа и вирусом герпеса первого типа [15], показано, что в отличие от вируса гриппа и герпесвируса, HCV при взаимодействии с ПДК (посредством эндоцитоза) блокировал TLR9, что влекло за собой снижение активности TLR7 и соответственно уменьшение выработки ИФН инфицированной ПДК.

Почти совсем не изучено влияние интерферонотерапии, применяемой для лечения пациентов с ХГС, на ПДК и их функциональные возможности. Единичные данные о том, что эти функции ПДК восстанавливаются после лечения ИФН- α [34–36,38], требуют подтверждения.

Хотя ПДК представляют врожденную линию иммунной защиты, данные о состоянии их у детей, в том числе при HCV-инфекции, в литературе не представлены.

Таким образом, исследуемая область проблемы нова, актуальна и весьма перспективна в плане углубления наших знаний о патогенезе HCV-инфекции и подходах к ее лечению. Имеющиеся в настоящее время данные очень скудны, противоречивы и требуют тщательного дальнейшего изучения. Полное отсутствие представлений о роли и значении ПДК при HCV-инфекции у детей ставят в повестку дня изучение этой проблемы в детском возрасте

Литература

- [1] Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors // *An. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 275–306.
- [2] Kadowaki N., Y.J. Liu. Natural type I interferon-producing cells as a link between innate and adaptive immunity // *Hum. Immunol.* – 2002. – Vol. 12. – P. 1126–1132.
- [3] Cella M., Jarrossay D., Facchetti F. et al. Plasmacytoid monocytes migrate to inflamed lymph nodes and produce large amounts of type I interferon // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 919–923.
- [4] Facchetti F., De Wolf-Peeters C., Mason D.Y. et al. Plasmacytoid T cells: immunohistochemical evidence for their monocyte/macrophage origin // *Nat. Med.* – 1999. – Vol. 5. – P. 919–923.
- [5] Steinman R.M., Cohn Z.A. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution // *J. Exp. Med.* 1973. – Vol. 137. – P. 1142–1162.
- [6] Siegal F., Kadowaki N., Shodell M. et al. The nature of the principal type 1 interferon-producing cells in human blood // *Science.* – 1999. – Vol. 284. – P. 1835–1837.
- [7] Ronnblom L., Ramstedt U., Alm G.V. Properties of human natural interferonproducing cells stimulated by tumor cell lines // *Eur. J. Immunol.* – 1983. – Vol. 13. – P. 471–476.
- [8] Fitzgerald-Bocarsly P. Human natural interferon-alpha producing cells // *Pharmacol. Ther.* – 1993. – Vol. 60. – P. 39–62.

- [9] Facchetti F., De Wolf-Peters C., Kennes C. et al. Leukemia-associated lymph node infiltrates of plasmacytoid monocytes (so-called plasmacytoid T-cells). Evidence for two distinct histological and immunophenotypical patterns // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1990. – Vol. 14. – P. 101–112.
- [10] Reizis B., Bunin A., Ghosh H.S. et al. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions // *An. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 163–183.
- [11] Colonna M., Trinchieri G., Liu Y.J. Plasmacytoid dendritic cells in immunity // *Nat. Immunol.* – 2004. – Vol. 5. – P. 1219–1226.
- [12] Onomoto K., Yoneyama M., Fujita T. Recognition of viral nucleic acids and regulation of type I IFN expression // *Nippon Rinsho.* – 2006. – Vol. 64. – P. 1236–1243.
- [13] Krug A., Veeraswamy R., Pekosz A. et al. Interferon-producing cells fail to induce proliferation of naive T cells but can promote expansion and T helper 1 differentiation of antigen experienced unpolarized T cells // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 197. – P. 899–906.
- [14] Ueno H., Klechevsky E., Morita R. et al. Dendritic cell subsets in health and disease // *Immunol. Rev.* – 2007. – Vol. 219. – P. 118–142.
- [15] Gondois-Rey F., Dental C., Halfon P. et al. Hepatitis C virus is a weak inducer of interferon alpha in plasmacytoid dendritic cells in comparison with influenza and human herpesvirus type-1. *PLoS ONE.* 2009; 4(2): e4319. Published online 2009 February 2.
- [16] Cao W., Bover L., Cho M. et al. Regulation of TLR7/9 responses in plasmacytoid dendritic cells by BST2 and ILT7 receptor interaction // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206. – P. 1603–1614.
- [17] Heil F., Hemmi H., Hochrein H. et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8 // *Science.* – 2004. – Vol. 303. – P. 1526–1529.
- [18] Ghosh H.S., Cisse B., Bunin A. et al. Continuous expression of the transcription factor e2-2 maintains the cell fate of mature plasmacytoid dendritic cells // *Immunity.* – 2010. – Vol. 33. – P. 905–916.
- [19] Cisse B., Caton M.L., Lehner M. et al. Transcription factor E2-2 is an essential and specific regulator of plasmacytoid dendritic cell development // *Cell.* – 2008. – Vol. 135. – P. 37–48.
- [20] Grouard G., Risoan M.C., Filgueira L. et al. The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand // *J. Exp. Med.* – 1997. – Vol. 185. – P. 1101–1111.
- [21] Ito T., Yang M., Wang Y.H. et al. Plasmacytoid dendritic cells prime IL-10-producing T regulatory cells by inducible costimulator ligand // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 105–115.
- [22] Spann K.M., Tran K.C., Chi B. et al. Suppression of the induction of alpha, beta, and lambda interferons by the NS1 and NS2 proteins of human respiratory syncytial virus in human epithelial cells and macrophages // *J. Virol.* – 2004. – Vol. 78. – P. 4363–4369.
- [23] Colonna M. TLR pathways and IFN-regulatory factors: to each its own // *Eur. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 37. – P. 306–309.
- [24] Hoene V., Peiser M., Wanner R. Human monocyte-derived dendritic cells express TLR9 and react directly to the CpG-A oligonucleotide D19 // *J. Leukoc. Biol.* – 2006. – Vol. 80. – P. 1328–1336.
- [25] Guiducci C., Ott G., Chan J.H. et al. Properties regulating the nature of the plasmacytoid dendritic cell response to Toll-like receptor 9 activation // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 1999–2008.
- [26] Takahashi K., Asabe S., Wieland S. et al. Plasmacytoid dendritic cells sense hepatitis C virus-infected cells, produce interferon, and inhibit infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2010. – Vol. 107. – P. 7625–7626.
- [27] Liang H., Russell R.S., Yonkers N.L. et al. Differential effects of hepatitis C virus JFH1 on human myeloid and plasmacytoid dendritic cells // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83. – P. 5693–5707.
- [28] Zhang Y.L., Guo Y.J., Bin Li, Sun S.H. Hepatitis C virus single stranded RNA induces innate immunity via Toll-like receptor 7 // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51. – P. 29–38.
- [29] Lai W.K., Curbishley S.M., Goddard S. et al. Hepatitis C is associated with perturbation of intrahepatic myeloid and plasmacytoid dendritic cell function // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 47. – P. 338–347.
- [30] Mengshol J.A., Golden-Mason L., Castelblanco N. et al. Impaired plasmacytoid dendritic cell maturation and differential chemotaxis in chronic hepatitis C virus: associations with antiviral treatment outcomes // *Gut* – 2009. – Vol. 58. – P. 964–973.
- [31] Ulsenheimer A., Gerlach J.T., Jung M.C. et al. Plasmacytoid dendritic cells in acute and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatol.* – 2005. – Vol. 41. – P. 643–651.
- [32] Kanto T., Inoue M., Miyatake H. et al. Reduced numbers and impaired ability of myeloid and plasmacytoid dendritic cells to polarize T helper cells in chronic hepatitis C virus infection // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 190. – P. 1919–1926.
- [33] Piccioli D., Tavarini S., Nuti S. et al. Comparable functions of plasmacytoid and monocyte-derived dendritic cells in chronic hepatitis C patients and healthy donors // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 61–67.
- [34] Mansour H., Laird M.E., Saleh R. Circulating plasmacytoid dendritic cells in acutely infected patients with hepatitis C virus genotype 4 are normal in number and phenotype // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 202. – P. 1671–1675.
- [35] Goutagny N., Vieux C., Decullier E. et al. Quantification and functional analysis of plasmacytoid dendritic cells in patients with chronic hepatitis C virus infection // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 189. – P. 1646–1655.
- [36] Decalf J., Fernandes S., Longman R. et al. Plasmacytoid dendritic cells initiate a complex chemokine and cytokine network and are a viable drug target in chronic HCV patients // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 2423–2437.
- [37] Cicinnati V.R., Kang J., Sotiropoulos G.C. et al. Altered chemotactic response of myeloid and plasmacytoid dendritic cells from patients with chronic hepatitis C: role of alpha interferon // *J. Gen. Virol.* – 2008. – Vol. 89. – P. 1243–1253.
- [38] Albert M.L., Decalf J., Pol S. Plasmacytoid dendritic cells move down on the list of suspects: in search of the immune pathogenesis of chronic hepatitis C // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1069–1078.

Контактная информация:

Рейзис Ара Романовна, д.м.н., проф.
тел.: (495)788-00-02

Лечение хронического вирусного гепатита В (Эссе)

Д.Е. Данилов, И.А. Карпов

Кафедра инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, Минск

Краткий обзор В статье представлены взгляды на современное лечение хронического вирусного гепатита В: критерии инициации и отмены препаратов, длительность этиотропной терапии с учетом особенностей белорусского фармацевтического рынка.

Ключевые слова: хронический гепатит В, лечение

Abstract

Treatment of chronic hepatitis B (Essay)

D.E. Danilov, I.A. Karpov

Belarus state medical university, Minsk

In this article views at modern treatment of a chronic virus hepatitis B are presented: criteria of initiation, duration and cancellation of etiotropic therapy with due regard for features of the Belarus pharmaceutical market.

Keywords: chronic hepatitis B, treatment

В настоящее время большинство мировых экспертов в области лечения хронического гепатита В (ХГВ) считают, что не совсем уместно рассматривать вопрос «кого лечить?» среди пациентов ХГВ. Поскольку все так называемые «носители» инфекции, вызываемой вирусом гепатита В (HBV), являются потенциальными кандидатами на противовирусную терапию (ПВТ), большую актуальность приобретает вопрос «когда лечить?». В связи с этим у каждого конкретного пациента достаточно актуально принятие решения о проведении ПВТ или дальнейшего наблюдения за ним. При этом опорными точками в таких случаях служит уровень вирусной нагрузки ВГВ, биохимическая активность процесса, морфологические данные (выраженность

фиброза и воспалительные изменения в гепатоцитах).

В последних практических рекомендациях (guidelines) Европейской ассоциации изучения печени (EASL) и Американской ассоциации изучения заболеваний печени (AASLD) рекомендуется инициация ПВТ для HBeAg-положительных пациентов, у которых имеется уровень ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл или подъем аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) более 1 значения от верхней границы нормы (ВГН) для EASL и более 2 ВГН — для AASLD (табл. 1). Пациенты со значениями АЛТ между 1 и 2 ВГН могут иметь умеренную степень воспаления или фиброза, подтвержденную с помощью пункционной биопсии печени [1,2].

Таблица 1. Современные рекомендации по лечению пациентов с хроническим гепатитом и циррозом в исходе хронического гепатита В [12]

Хронический гепатит	HBeAg (+)		HBeAg (-)	
	HBV DNA, копии/мл	АЛТ	HBV DNA, копии/мл	АЛТ
EASL 2009†2	>10 ⁴	> ВГН	> 10 ⁴	> ВГН
US Panel 2008‡3	≥10 ⁵	>ВГН	≥ 10 ⁴	> ВГН
Asian-Pacific Panel 2008§4	≥10 ⁵	>2 ВГН	≥ 10 ⁴	>2 ВГН
AASLD 2009‡5	≥10 ⁵	>2 ВГН	≥ 10 ⁵	>2 ВГН
Цирроз				
EASL 20092	Положительная	Независимо от уровня АЛТ	Положительная	Независимо от уровня АЛТ
US Panel 20083	≥10 ⁴		≥10 ⁴	
Asian-Pacific Panel 20084	≥10 ⁴		≥10 ⁴	
AASLD 20095	≥10 ⁴		≥10 ⁴	

†ВГН (EASL): 31 МЕ/мл (у мужчин) и 19 МЕ/мл (у женщин);

‡ВГН (AASLD): 30 МЕ/мл (у мужчин) и 19 МЕ/мл (у женщин); §ВГН(Asian-Pacific Panel) — 40 МЕ/мл

Существуют два основных направления терапии хронического вирусного гепатита В: лечение аналогами нуклеоз(-т)идов и лечение препаратами интерферона [2].

1. Препараты интерферона- α (ИФН- α) с иммуномодулирующим и противовирусным действием:
 - стандартный ИФН- α 2 (1990 г.);
 - пегилированные интерфероны — ПегИФН- α 2а (2005 г.) и ПегИФН- α 2b.
2. Нуклеозидные/нуклеотидные аналоги (НА) — препараты с противовирусным действием:
 - L-нуклеозиды: ламивудин (1998 г.), телбивудин (2006 г.); некоторые рассматривают возможность применения эмтрицитабина;
 - деоксигуанозиновый аналог: энтекавир (2005 г.);
 - ациклические нуклеозидные фосфонаты (нуклеотиды): адефовир (2002 г.), тенофовир (2008 г.).

Многочисленные исследования посвящены оценке эффективности терапии ПегИФН- α в зависимости от генотипа вируса HBV. Показано, что пациенты ХГВ с генотипом А или В лучше отвечают на ПегИФН- α по сравнению с пациентами ХГВ, имеющие генотип С или D, особенно пациенты с изначально повышенным уровнем АЛТ [6,7].

Так, при генотипе А вирусологический ответ (ВО) по клиренсу HBV ДНК определялся в 60%

случаев, при генотипе В — в 42%, при генотипах С и D — в 32% и в 28% случаев соответственно. Такая же закономерность отмечается и в отношении клиренса HBeAg.

Так, у пациентов с генотипом А наблюдалось исчезновение HBeAg в 47% случаев, при генотипе В — в 44% случаев, при генотипах С и D — в 28% и 25% соответственно [8–11].

Невысокая эффективность стандартного ИФН- α по сравнению с ПегИФН- α , несмотря на применение высоких доз (низкая частота клиренса/сероконверсии HBeAg, клиренса HBV DNA), неудобство в применении (необходимость частых подкожных инъекций препарата), фармакоэкономический критерий (сравнительно небольшая разница в стоимости послужили причиной рекомендовать к лечению ХГВ в дальнейшем только ПегИФН- α [3,10–12].

Вопрос выбора стартовой терапии остается достаточно дискуссионным, тем не менее многие авторы сходятся во мнении, что в качестве первичных препаратов можно рассматривать ПегИФН- α , энтекавир и телбивудин [11,14].

У телбивудина, хотя он и относится к той же группе, что и ламивудин, резистентность развивается медленнее, как показало исследование GLOBE, при ХГВ телбивудин эффективнее ламивудина [15,16].

С целью наибольшей убедительности AASLD guidelines использовалась таблица 2 качества доказательств, на которых базируются основные положения ПВТ [5].

Таблица 2. Доказательства, на которых базируются основные положения

I	Рандомизированные контролируемые исследования
II-1	Контролируемые исследования без рандомизации
II-2	Когортные или случайно-контролируемые аналитические исследования
II-3	Множественные временные серии, драматические неконтролируемые эксперименты
III	Мнения уважаемых авторитетов (опинион-лидеров), описательная эпидемиология

Пациенты с HBeAg-положительным ХГВ [5]:

- а) АЛТ более чем в 2 раза превышает нормальное значение или имеется умеренная/выраженная морфологическая активность при биопсии и ДНК ВГВ >20,000 МЕ/мл. Этим пациентам должна быть назначена терапия. (I)
 - Лечение может быть отложено на период от 3 до 6 месяцев у пациентов с компенсированным поражением печени для достижения возможной спонтанной HBeAg-сероконверсии. (II-2)

- У пациентов с иктеричностью и подъемом АЛТ лечение должно быть начато немедленно. (III).
 - Лечение может быть инициировано любым из 7 утвержденных противовирусных препаратов (короткоживущий ИФН, ПегИФН, ламивудин, адефовир, энтекавир, тенофовир, телбивудин), однако предпочтение нужно отдавать ПегИФН, тенофовиру или энтекавиру. (I)
- б) АЛТ стойко нормальная или минимально повышена (<2 нормальных значений). У та-

ких пациентов обычно инициацию этиотропной терапии не проводят). (I)

- Биопсия печени может быть подтверждением у пациентов с флюктуациями или минимальными подъемами АЛТ, особенно у пациентов в возрасте старше 40 лет. (II-3)
 - Лечение может быть иницировано при умеренной или выраженной морфологической активности или достоверном фиброзе при биопсии печени. (I)
- с) Дети с подъемом АЛТ больше 2 ВГН. У таких пациентов должна иницироваться этиотропная терапия, если уровни АЛТ остаются на этом уровне на протяжении более 6 месяцев. (I)
- Лечение может быть иницировано с ИФН или ламивудина. (I)

Пациенты с HBeAg-отрицательным ХГВ

Такие пациенты (сывороточные HBV DNA >20000 МЕ/мл и подъем АЛТ >2 ВГН): должны рассматриваться как потенциальные кандидаты на этиотропную терапию [5]. (I)

- Биопсия печени может проводиться для HBeAg-отрицательных пациентов с более низкой вирусной нагрузкой (HBV DNA от 2000 до 20000 МЕ/мл) и уровнях АЛТ на ВГН или минимальном ее повышении. (II-2)
- Лечение может быть начато при умеренной или выраженной морфологической активности или значимом фиброзе при биопсии. (I)
- Лечение может быть иницировано любым из 7 утвержденных противовирусных препаратов (короткоживущий ИФН, ПегИФН, ламивудин, адефовир, энтекавир, тенофовир, телбивудин), но ПегИФН, тенофовир или энтекавир более предпочтительны с точки зрения необходимости продолжительного лечения. (I — для Пег-ИФН, тенофовира или энтекавира и II-1 — для ИФН, адефовира, телбивудина, ламивудина).

Пациенты, которые не ответили на предыдущую ИФН-терапию (стандартными или пегилированными) могут быть повторно взяты на терапию НА, если выполняются критерии их назначения. (I)

Пациенты, которые не достигли первичного ответа, подтвержденного <2 log уровней сывороточных HBV DNA после, как минимум, шестимесячного курса терапии НА, должны быть

либо исключены из группы альтернативной терапии, либо получить дополнительное лечение [5]. (III)

Пациенты, у которых произошла активация инфекции во время терапии НА [5]:

- Должна быть соблюдена совместимость препаратов, лечение должно возобновляться у пациентов, у которых имеется длительная неэффективность в лечении. (III)
- Подтверждающий тест на мутации резистентности должен проводиться, если это возможно, для дифференциации первичного неответа от активации инфекции на фоне терапии и установления, есть ли данные в пользу мультирезистентности (у пациентов, которые получали в качестве лечения более одного НА. (III)
- У всех пациентов с активацией инфекции на фоне терапии, необходима коррекция проводимого лечения. (II-2)
- Для пациентов без декомпенсации, у которых нет четких предпосылок для лечения ХГВ от старта терапии воздерживаются, но эти пациенты нуждаются в тесном мониторинге, возврат к инициации лечения требуется, если в результате наблюдения появляются признаки обострения. (III)

Лечение ХГВ при наличии резистентности HBV к ламивудину или телбивудину [5]:

- а) Если используется адефовир, лечение ламивудином (или телбивудином) должно быть продолжено неопределенно долго с целью уменьшения риска обострения на протяжении периода транзиции и уменьшения риска последующей резистентности к адефовиру. (II-3 для ламивудин-резистентного ВГВ и III для телбивудин-резистентного ВГВ)
- б) Если используется тенофовир, продолжение приема ламивудина (или телбивудина) рекомендуется с целью уменьшения риска последующей противовирусной резистентности. (III)
- с) Если используется энтекавир, ламивудин или телбивудин должны отменяться, поскольку при продолжении приема ламивудина (или телбивудина) наличие му-

таций резистентности увеличивает риск резистентности к энтекавиру. (II-3 — для ламивудин-резистентного ВГВ и III — для телбивудин-резистентного ВГВ).

Энтекавир не является оптимальной терапией в данном случае, поскольку риск резистентности к энтекавиру увеличивается со временем. (II-2)

Лечение ХГВ при наличии резистентности HBV к адефовиру [5]:

- a) У пациентов без предшествующего назначения других НА могут быть добавлены ламивудин, телбивудин или энтекавир. В качестве альтернативы можно отменить адефовир и перейти на комбинацию тенофовира с ламивудином или эмтрицитабином. (III)
- b) У пациентов с предшествующей ламивудин-резистентностью, а также у пациентов, у которых терапия ламивудином была прервана, и лечение продолжено адефовиrom, терапия адефовиrom должна быть остановлена, а дальнейшее лечение может быть продолжено комбинацией тенофовира с ламивудином, эмтрицитабином (II-2) или энтекавиrom (III), но долговечность ответа на такую комбинацию остается неизвестной.

Лечение ХГВ при наличии резистентности HBV к энтекавиру [5]:

- a) Могут быть использованы адефовир или тенофовир, поскольку они показали свою эффективность против энтекавир-резистентного HBV в исследованиях «*in vitro*», однако клинических исследований пока недостаточно. (II-3)

Пациенты с компенсированным циррозом в исходе ХГВ.

Лечение показано пациентам с подъемом АЛТ >2 ВГН, а также пациентам с нормальным или минимально повышенным АЛТ, если вирусная нагрузка HBV DNA >2000 МЕ/мл [5]. (II-2)

- a) Пациентов с компенсированным циррозом лучше лечить НА из-за риска печеночной декомпенсации, связанной с ИФН вследствие активизации гепатита. С точки зрения необходимости длительной терапии, более предпочтительны тенофовир или энтекавир. (II-3)

Пациенты с декомпенсированным циррозом в исходе ХГВ

Лечение должно быть срочно назначено, в качестве препаратов используются НА, которые могут обеспечить быструю вирусную супрессию с низким риском лекарственной резистентности [5]. (II-1)

- a) Ламивудин или телбивудин могут быть использованы в качестве стартовой терапии в комбинации с адефовиrom или тенофовиrom для снижения риска лекарственной резистентности. (II-2)
- b) Предполагается, что монотерапия энтекавиrom или тенофовиrom будет адекватной, однако пока недостаточно документированных клинических исследований их безопасности и эффективности у пациентов с декомпенсированным циррозом. (III)
- c) Лечение должно проводиться в тесной координации с центрами трансплантологии. (III)
- d) ИФН/Пег-ИФН не должен назначаться у пациентов с декомпенсированным циррозом. (II-3)

«Носителям» HBsAg ПБТ не назначается, однако эти пациенты должны находиться под наблюдением [5]. (II-2)

Дозировки препаратов [5].

ИФН/Пег-ИФН назначается в виде подкожных инъекций:

- a) Рекомендованная доза стандартного ИФН для взрослых — 5 МЕ ежедневно или 10 МЕ трижды в неделю. Рекомендованная доза ПегИФН- α 2a — 180 мкг в неделю. (I)
- b) Рекомендованная доза стандартного интерферона для детей — 6 МЕ/м² три раза в неделю с максимумом в 10 МЕ. (I) Пег-ИФН не назначается в качестве лечения ХГВ у детей.
- c) Рекомендованная длительность лечения для HBeAg-положительного ХГВ — 16 недель для стандартного ИФН и 48 недель для ПегИФН. (I)
- d) Рекомендованная длительность лечения для HBeAg-отрицательного ХГВ — 48 недель как для стандартного ИФН, так и ПегИФН. (II-3)

Ламивудин назначается перорально.

- a) Рекомендуемая доза ламивудина у взрослых с нормальной функцией почек и без

коинфекции с ВИЧ – 100 мг ежедневно (I). В корректировке дозы нуждаются пациенты с предполагаемой гломерулярной фильтрацией <50 мл/мин. (I)

- b) Рекомендуемая доза ламивудина у детей – 3 мг/кг/сут. с максимумом в 100 мг/сут. (I)
- c) Рекомендуемая доза ламивудина у пациентов коинфекцией с ВИЧ – 150 мг дважды в сутки. Ламивудин должен использоваться только в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. (I)

Адефовир назначается перорально (в Российской Федерации не зарегистрирован).

- a) Рекомендуемая доза адефовира у взрослых с нормальной функцией почек – 10 мг в сутки. (I) В корректировке дозы нуждаются пациенты с предполагаемой гломерулярной фильтрацией <50 мл/мин.

Энтекавир назначается перорально.

- a) Рекомендуемая доза энтекавира у взрослых с нормальной функцией почек – 0,5 мг в сутки для пациентов без предшествующего лечения ламивудином, и 1 мг в сутки для пациентов невосприимчивых/резистентных к ламивудину. (I) В корректировке дозы нуждаются пациенты с предполагаемой гломерулярной фильтрацией <50 мл/мин.

Телбивудин назначается перорально.

- a) Рекомендуемая доза телбивудина у взрослых с нормальной функцией почек – 600 мг в сутки. (I) В корректировке дозы нуждаются пациенты с предполагаемой гломерулярной фильтрацией <50 мл/мин.

Тенофовир назначается перорально (в Российской Федерации для лечения ХГВ не зарегистрирован).

- a) Рекомендуемая доза тенофовира у взрослых с нормальной функцией почек – 300 мг в сутки. (I) В корректировке дозы нуждаются пациенты с предполагаемым клиренсом креатинина <50 мл/мин.

Длительность лечения нуклеоз(-т)идными аналогами [5]:

- a) HBeAg-положительный хронический гепатит В. Лечение должно продолжаться до тех

пор, пока у пациента не будет достигнута HBeAg сероконверсия и в сыворотке не будут определяться ДНК ВГВ; завершиться лечение может не ранее чем минимум 6 месяцев продолжающейся терапии после появления anti-HBe. (I)

- Для выявления возможного рецидива после окончания лечения за такими пациентами необходимо установить пристальное наблюдение. (I)
- b) HBeAg-отрицательный хронический гепатит В. Лечение должно продолжаться до тех пор, пока у пациента не будет достигнут клиренс HBsAg. (I)
- c) Компенсированный цирроз. Эти пациенты должны получать длительное лечение. Однако лечение может быть остановлено у HBeAg-положительных пациентов, если они имеют подтвержденную HBeAg-сероконверсию (должно завершаться как минимум шестимесячным курсом консолидирующей терапии после сероконверсии), и у HBeAg-отрицательных пациентов, если они имеют подтвержденный клиренс HBsAg. (II-3)
 - Если лечение остановлено, необходимо пристальное наблюдение за такими пациентами для выявления возможного рецидива или обострения вирусного гепатита. (II-3)
- d) Декомпенсированный цирроз и рецидив гепатита В после трансплантации печени. Рекомендована пожизненная терапия. (II-3)

Таким образом, вопросы этиотропной терапии ХГВ остаются не до конца выясненными. До настоящего времени нет однозначного мнения по поводу выбора стартового препарата у пациентов, которым лечение назначается впервые.

С учетом отсутствия в настоящее время регистрации в Белоруссии адефовира и энтекавира, в качестве стартовой терапии (у пациентов, которые никогда ранее не получали лечение по поводу вирусного гепатита В) можно рассматривать Пег-ИФН, телбивудин и тенофовир.

В настоящее время в Республике Беларусь сложилась ситуация, когда большинство пациентов уже имеет в анамнезе курс этиотропной терапии ламивудином, в таком случае назначение телбивудина имеет смысл, только если курс ПВТ ламивудином не достиг длительности в 24 недели (с непрерывным переходом с ламивудина на телбивудин); в противном случае

вероятность перекрестной резистентности достаточно велика, и такая терапия не принесет ожидаемого результата [16]. В таких случаях предпочтительно назначение тенофовира, но не вместо ламивудина, а в качестве второго компонента терапии (лечение ламивудином продолжить). Впрочем, для этих пациентов, с учетом условий назначения, изложенных выше, возможен 48-недельный курс ПегИФН, поскольку это единственная терапия, которая не приводит к развитию мутаций резистентности.

Литература

- [1] Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45. – P. 507–539.
- [2] Marcellin P., Dusheiko G., Zoulim F. et al. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B // *J. Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – P. 227–242.
- [3] Keeffe E.B., Dieterich D.T., Han S.H. et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 Update // *Clin. Gastroenterol. Hepatology*. – 2008. – Vol. 6. – P. 1315–1341.
- [4] Liaw Y.F., Leung N., Kao J.H. et al. Chronic Hepatitis B Guideline Working Party of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver // *Hepatology Int.* - 2008. - Vol. 2. - P. 263-83.
- [5] Lok A.S., McMahon B.J. Chronic hepatitis B: update 2009 // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – P. 1–36.
- [6] Lau D.T., Everhart J., Kleiner D.E. et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with Interferon alfa // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 113. – P. 1660–1667.
- [7] Lau G.K., Piratvisuth T., Luo K.X. et al. Peginterferon-alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2682–2695.
- [8] Marcellin P., Asselah T., Boyer N. Treatment of chronic hepatitis B virus infection Pegylated Interferon // *J. Viral Hepatology*. – 2005. – Vol. 12. – P. 333–345.
- [9] Ayoub W.S., Keeffe E.B. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B //
- [10] *Aliment Pharmacol Ther.* - 2011. - Vol. 34. - P. 1145-58.
- [11] Schalm S.W. Combination therapy for chronic hepatitis B // *J. Hepatology*. – 2003. – Vol. 39. – P. 146–150.
- [12] Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Интерферонотерапия при хроническом гепатите В: за и против // *Гепатол. форум*. – 2010. – № 1. – С. 5–10.
- [13] Janssen H.L., van Zonneveld M., Senturk H. et al. Pegylated interferon alfa 2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 123–129.
- [14] Sarin S.K., Kumar M., Kumar R. et al. Higher efficacy of sequential therapy with interferon-alpha and lamivudine combination compared to lamivudine monotherapy in hbeag positive chronic hepatitis b patients // *Am. J. Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 100. – P. 2463–2471.
- [15] Tong M.J., Hsu L., Chang P.W., Blatt L.M. Evaluation of Current Treatment Recommendations for Chronic Hepatitis B // *J. Gastroenterology Hepatology*. – 2011. – Vol. 26. – P. 829–835.
- [16] 2-year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B / Y.F. Liaw [et al.] // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136. – P. 486–495.
- [17] Safadi R., Xie Q., Chen Y. et al. Efficacy of switching to telbivudine in chronic hepatitis B patients treated previously with lamivudine // *Liver International*. – 2011. – Vol. 31. – P. 667–675.

Контактная информация:

Данилов Дмитрий Евгеньевич, к.м.н.
email:d.danff@gmail.com

Структура генотипов вируса гепатита С — результаты пятилетнего наблюдения в г. Москва

К.К. Кюрегян, О.В. Исаева, П.Н. Дмитриев, М.И. Михайлов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» Российской академии медицинских наук, Москва

Краткий обзор **Цель.** Определить распространенность генотипов ВГС за последние 5 лет в Московском регионе.
Результаты. Было отмечено значительное увеличение доли генотипа 1a, с 1.1% в 2007 г. до 7,7% в 2011 г. ($p < 0.05$). Соотношение остальных генотипов оставалась относительно стабильным. Преобладал генотип 3a, частота его выявления варьировала в разные годы от 50,1% до 55,2%. При анализе 39 образцов, в которых генотип ВГС не удалось определить рутинным методом, были выявлены два случая рекомбинантной формы ВГС 2k/1b.
Заключение. Результаты 5-летнего наблюдения за структурой генотипов ВГС свидетельствуют об увеличении доли генотипа 1a.
Ключевые слова: вирус гепатита С, вирусные генотипы

Abstract **Dynamics of hepatitis C virus genotypes distribution in Moscow region, Russia**
К.К. Kyuregyan, P.N. Dmitriev, O.V. Isaeva, M.I. Mikhailov
Chumakov Institute of poliomyelitis and viral encephalitides, RAMS
Background/aim. The aim of the study was to determine the current HCV genotypes distribution within last five years in Moscow region.
Results. The significant increase in subgenotype 1a prevalence was observed, from 1.1% in 2007 to 7.7% in 2011 ($p < 0.05$). No significant changes in distribution of other genotypes were determined. The subgenotype 3a was predominating one with prevalence 50.1% to 55.2% in different years. In 39 samples with no genotype result in routine method, two cases of recombinant form 2k/1b were identified.
Conclusions. Results of 5-year survey of HCV genotypes distribution demonstrated the increase in subgenotype 1a prevalence.
Key words: hepatitis C virus, viral genotypes

Введение

Гепатит С (ГС) является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний. Более 70% случаев инфицирования вирусом гепатита С (ВГС) заканчиваются хронизацией и развитием серьезных заболеваний печени, таких как цирроз печени и ГЦК [1]. Не менее половины случаев рака печени связаны с ВГС [2]. Более 50% случаев пересадки печени взрослым пациентам в странах Запада ассоциированы с ВГС-инфекцией [3]. Высокая частота развития хронической ВГС-инфекции создает большую нагрузку на общую популяцию. Число инфицированных ВГС в мире насчитывает более 210 миллионов человек (около 3% населения земли) [1]. Распространенность ВГС в мире различается в зависимости от региона и составляет от 0,5% (Скандинавия) до 20% (Египет) [4]. Такая высокая распространенность ВГС позволяет

многим национальным агентствам здравоохранения делать заключение о существовании скрытой эпидемии гепатита С.

Одной из основных характеристик ВГС является его генетическая неоднородность, отражением этого служит наличие 11 основных генотипов, более 100 субтипов и множество квазивариантов. Проведено множество исследований по определению филогении ВГС. Анализ 5' конца генома показал наличие трех основных генотипов — 1, 2 и 3 [5]. Анализ более вариабельных участков NS3 и NS5 позволил выделить в генотипах 1 и 2 субтипы а и b [5]. Генотипирование проводится на основании последовательности участка NS5 генома ВГС, различия между генотипами составляют более 30%, различия между субтипами — от 14% до 20%, различия в пределах одного изолята — менее 12% [6]. В результате на сегодняшний день, в соответствии со стандартной номенклатурой ВГС,

существует 6 основных клад, включающих в себя 11 генотипов, и все возрастающее количество субтипов [1]. Генотипы 1a и 1b характерны для США и Японии, 1a, 1b, 2 и 3 широко распространены в Европе и России, генотип 4 чаще встречается в Северной Африке и Ближнем Востоке, 1b, 2b и 2a — на Дальнем Востоке, 5a — основной генотип, характерный для Южной Африки [7].

Анализ распространения генотипов ВГС в различных группах населения продемонстрировал преобладание того или иного генотипа в зависимости от пути инфицирования. Так например, в Европейских странах генотип 1a и 3a ассоциируется с заражением, произошедшим при внутривенном введении наркотиков, а 1b и 2a — при переливании контаминированной ВГС крови или плазмы [8,9]. Распространение генотипов ВГС — явление динамическое, и связано со многими факторами, в первую очередь, с миграцией населения и преобладанием того или иного пути передачи инфекции. В РФ в конце 1990-х гг., также как и в странах Европы, появился генотип 3a, ранее характерный только для стран Центральной Азии. Его распространение было связано с наркотическим траффиком из этого региона, и основная циркуляция данного генотипа осуществлялась в субпопуляции внутривенных наркоманов. Однако позднее генотип 3a «вышел» в общую популяцию, и в настоящее время наряду с генотипом 1b является доминирующим на территории РФ [10].

Генотип ВГС является важнейшим клинически значимым фактором, поскольку генотипы вируса различаются по степени чувствительности к интерферону. Подтверждено, что независимо от типа терапии (комбинированная терапия пегилированным интерфероном и рибавирином или монотерапия интерфероном), пациенты лучше всего отвечают на лечение, если они инфицированы генотипом 2, несколько хуже, если — генотипом 3, и гораздо хуже — если присутствует инфекция 1 и 4 генотипов ВГС. Поэтому для пациентов, инфицированных генотипами 2 и 3, рекомендуемая продолжительность терапии интерфероном составляет 24 недели, а для пациентов, инфицированных другими генотипами (в первую очередь, генотипом 1) — 48 недель [1].

Поскольку тактика терапии ХГС определяется генотипом ВГС, точное определение генотипа вируса лабораторными методами и мониторинг структуры генотипов ВГС являются важнейшими элементами системы надзора за дан-

ной инфекцией. В связи с этим интерес представляет вопрос о стабильности сложившейся 10 лет назад картины генотипического разнообразия ВГС в РФ, для чего была проанализирована частота выявления различных генотипов ВГС на протяжении последних 5 лет среди пациентов с хроническим гепатитом С в Москве.

Цель исследования

Определение частоты выявления различных генотипов среди пациентов с подтвержденным диагнозом вирусного гепатита С, наблюдавшихся в Гепатологическом центре Инфекционной больницы №1 в г. Москва за последние 5 лет (с декабря 2007 г. по июнь 2011 г. включительно).

Материалы и методы

Генотип ВГС определяли методом ОТ-ПЦР с праймерами к участку core генома ВГС, предложенными Т. Ohno и М. Mizokami [11]. Для выделенной РНК проводили обратную транскрипцию (ОТ) с помощью набора «Реверта-L» производства ООО «ИнтерЛабСервис» по протоколу производителя. Затем полученную кДНК амплифицировали в ПЦР по ранее описанному протоколу [11]. Продукты ПЦР анализировали в электрофорезе в агарозном геле (2%) в ТВЕ. Размеры продуктов амплификации, соответствующие разным генотипам ВГС, были следующими: 208 п.о. для генотипа 1a, 234 п.о. для генотипа 1b, 190 п.о. для генотипа 2a, 232 п.о. для генотипа 3a.

Для определения генотипа ВГС в случаях, если при рутинном методе генотипирования был получен отрицательный результат, а также при поиске рекомбинантных вариантов ВГС, проводили амплификацию и прямое секвенирование участков генома ВГС, кодирующих core и NS5B. В случаях выявления предполагаемого рекомбинанта 2k/1b на основании анализа последовательностей core и NS5B, проводили амплификацию участка генома ВГС, кодирующего NS2, для поиска точки рекомбинации по ранее описанной методике [12].

В исследование были включены пациенты с клинически подтвержденным хроническим гепатитом С, наблюдавшиеся в Гепатологическом центре Инфекционной больницы №1 г. Москва. В 2007 г. были обследованы 452 пациента, в 2008 г. — 481 пациент, в 2009 г. — 811 пациентов, в 2010 г. — 569 пациентов, и в 2011 г. — 208 пациентов.

Полученные в работе показатели частоты выявления разных генотипов ВГС по годам подвергали статистической обработке по общепринятым методикам с использованием вариационной статистики с помощью стандартной программы Excel 2003 и программы статистической обработки данных GraphPadPism 4. Статистическая обработка данных включала выявление достоверности различий значений показателей в сравниваемых группах с использованием критерия Фишера, различия оценивались как достоверные при вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Показатели частоты выявления разных генотипов ВГС среди обследованных пациентов приведены на рисунке 1. Анализ пятилетнего наблюдения за структурой генотипов ВГС продемонстрировал ее относительную стабильность — генотип 3а являлся доминирующим, его доля составляла в разные годы от 50,1% до 55,2%, вторым по значимости на протяжении последних пяти лет был генотип 1b, его доля варьировала от 26,9% до 38,9%. Генотип 2а являлся минорным, частота его выявления от 5,1% до 8,7%. Необходимо отметить, что для каждого из генотипов 1b, 2а и 3а различия между показателями частоты выявления в разные годы отсутствовали. Однако для генотипа

1а была выявлена тенденция к увеличению его доли в общей структуре генотипов ВГС, частота его выявления возросла с 1,1% в 2007 г. до 7,7% в 2011 году ($p < 0,05$). Насколько нам известно, это первое свидетельство увеличения распространенности генотипа 1а в РФ, встречавшегося ранее довольно редко [4]. Необходимо отметить, что субтип 1а, также как и субтип 1b, связан со слабым ответом на интерферонотерапию и необходимостью применения более продолжительных схем лечения. Вероятно, увеличение доли генотипа 1а в структуре генотипов ВГС в Московском регионе связано с завозом инфекции из стран Западной Европы, где этот генотип является доминирующим, и последующим распространением в группах риска инфицирования ВГС. Именно так произошло внедрение в общую популяцию генотипа 3а, завезенного из Центральной Азии [10], и, в меньших масштабах, генотипа 4 в странах Западной Европы, завезенного иммигрантами из Северной Африки и Ближнего Востока [13].

Коинфекция двумя разными генотипами стабильно оставалась редким явлением, на ее долю приходилось 1,1–2,9% в общей структуре генотипов ВГС. Частота выявления коинфекции разными генотипами ВГС не рассчитывалась отдельно для каждой комбинации генотипов, значение в процентах рассчитывали для всех случаев коинфекции.

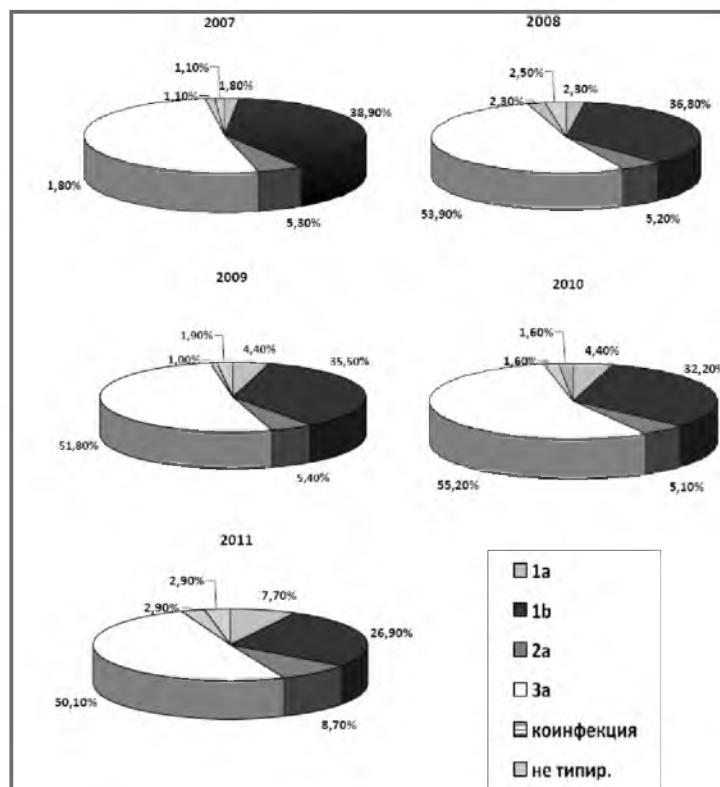


Рисунок 1. Структура генотипов ВГС в г.Москва в 2007–2011 гг.

Всего за 5 лет наблюдения не удалось определить генотип ВГС с помощью применявшейся ОТ-ПЦР с генотип-специфичными праймерами к участку core генома ВГС в 39 образцах, доля таких нетипируемых образцов составляла от 1,1% до 2,9%. Для всех изолятов ВГС с неустановленным генотипом определяли нуклеотидную последовательность участков генома ВГС core и NS5B для уточнения генотипа вируса. По данным филогенетического анализа, выполненного для core и NS5B, из 39 нетипируемых изолятов ВГС 16 изолятов (41%) принадлежали генотипу 1b, 22 изолята (56,4%) принадлежали генотипу 3a, и в одном случае был выявлен рекомбинантный вариант ВГС 2k/1b. Таким образом, после уточнения генотипа для образцов, нетипируемых в ОТ-ПЦР с генотип-специфичными праймерами, структура генотипов ВГС не изменилась, доминировал генотип 3a, вторым по распространенности являлся генотип 1b. Неудача определения генотипа ВГС для 39 образцов в ОТ-ПЦР с генотип-специфичными праймерами была, по-видимому, связана не с низкой вирусной нагрузкой в данных образцах, а с нуклеотидными заменами в сайтах посадки праймеров. Действительно, применявшаяся нами ОТ-ПЦР позволяла определять генотип ВГС в образцах с вирусной нагрузкой 500–1700 копий/мл, а вирусная нагрузка в нетипируемых образцах была значительно выше (не менее 5 × 10⁵ копий/мл). Анализ последовательности участка core для нетипируемых изолятов ВГС подтвердил предположение о присутствии несовпадений нуклеотидов в сайтах посадки праймеров, применявшихся в ОТ-ПЦР для генотипирования ВГС.

Выводы

Итоги пятилетнего наблюдения за структурой генотипов ВГС продемонстрировали ее относительную стабильность. Необходимо отметить, что для каждого из генотипов 1b, 2a и 3a различия между показателями частоты выявления за период исследования в разные годы отсутствовали. Для генотипа 1a впервые была выявлена тенденция к увеличению его доли в общей структуре генотипов ВГС.

Литература

- [1] Thomas H.C., Lemon S.M., Zuckerman A.J. Viral hepatitis. Third edition. , 2005. Wiley-Blackwell. 896 C.
- [2] Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006 May 16;144(10):705-14.
- [3] Willems M. и др. Liver transplantation and hepatitis C // *Transpl. Int.* 2002. Т. 15. № 2-3. С. 61-72.
- [4] Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Онищенко Г. Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). Москва, ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.
- [5] Chan S.W. и др. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants // *J. Gen. Virol.* 1992. Т. 73 (Pt 5). С. 1131-1141.
- [6] Simmonds P. и др. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes // *Hepatology.* 1994. Т. 19. № 5. С. 1321-1324.
- [7] Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. *J Gen Virol.* 2004 Nov;85(Pt 11):3173-88.
- [8] Shepard C.W., Finelli L., Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection // *Lancet Infect Dis.* 2005. Т. 5. № 9. С. 558-567.
- [9] Pillonel J. и др. Trends in residual risk of transfusion-transmitted viral infections in France between 1992 and 2000 // *Transfusion.* 2002. Т. 42. № 8. С. 980-988.
- [10] Kalinina O, Norder H, Vetrov T, Zhdanov K, Barzunova M, Plotnikova V, Mukomolov S, Magnius LO. Shift in predominating subtype of HCV from 1b to 3a in St. Petersburg mediated by increase in injecting drug use. *J Med Virol.* 2001 Nov;65(3):517-24.
- [11] Ohno T. and Mizokami M. Genotyping with type-specific primers that can type HCV types 1-6. *Methods in molecular medicine, Vol.19: Hepatitis C protocols.* 1998, p:159-164.
- [12] Viazov S, Ross SS, Kyuregyan KK, Timm J, Neumann-Haefelin C, Isaeva OV, Popova OE, Dmitriev PN, El Sharkawi F, Thimme R, Michailov MI, Roggendorf M. Hepatitis C Virus Recombinants Are Rare Even Among Intravenous Drug Users. *JOURNAL OF MEDICAL VIROLOGY* Volume: 82 Issue: 2 2010, 232-238 .
- [13] Kamal SM. Hepatitis C virus genotype 4 therapy: progress and challenges. *Liver Int.* 2011 Jan; 31:45-52.

Контактная информация:

Кюрегян Карен Каренович, к.м.н.
тел.: (495) 540-90-12
email: karen-kyuregyan@yandex.ru

Некоторые аспекты совершенствования технологии промышленного получения вакцины гепатита А

М.А. Мунтянова, Ю.В. Немцов, Н.И. Крюк, В.В. Яшин, А.Г. Куслий, Л.Г. Никулин

Закрытое акционерное общество «Вектор-БиАльгам», Кольцово, НСО, Россия

Краткий обзор В настоящее время отечественная вакцина АЛЬГАВАК®М изготавливается на основе штамма «HAS — 15/4647» (ЛВА-86) вируса гепатита А. Накопление вирусной массы занимает около 3-х недель с периодической сменой культуральной среды, что трудоемко и финансово затратно. Концентрация вирусного антигена после стадии культивирования редко превышает 1280 ИФА Ед./мл. Принимая во внимание вышеизложенное, был создан новый быстрорастущий штамм вируса гепатита А. Штамм получил название ВВА-07. Максимальное количество антигена фиксируется на 6–7 сутки и достигает значения 2560 ИФА Ед./мл и выше. На основе этого штамма по новой технологии были изготовлены экспериментально-производственные серии вакцины. На сегодняшний день успешно закончены доклинические и I фаза клинических исследований.

Ключевые слова: вакцина гепатита А, технология производства, иммуногенная активность, титр антигена, титр антител.

Abstract

Some aspects of improving Hepatitis A vaccine production technology

M.A. Muntjanova, Yu. V. Nemtsov, N.I. Krjuk, V.V. Yashin, A.G. Kusliy, L.G. Nikulin
Closed joint-stock company «Vector-BiAlgam», Koltsovo, Russia

At present a home-made vaccine ALGAVAC®M is being produced on the basis of "HAS - 15/4647" (LVA-86) strain of the hepatitis A virus. The accumulation of virus mass takes about 3 weeks with culture medium is replaced with a new one, which is expensive and labour-consuming. The viral antigen concentration after cultivation stage rarely exceeds (ELISA) 80 U/ml.

Taking into account the above mentioned, we created a new rapidly growing strain of hepatitis A virus. The strain has called VBA-07. The maximum amount of the antigen is observed on the 6th or the 7th day and reaches (ELISA) 160 U/ml and higher.

On the basis of this strain, making use of our new technology we have created experimentally — production series of the vaccine.

There have been successfully carried out pre-clinical and I Phase of clinical tests.

Keywords: hepatitis A vaccine, manufacturing technology, immunogenic activity, antigen titer, antibody titer.

Введение

Вирусный гепатит А является повсеместно распространенной инфекцией, но география заболевания носит неравномерный характер. Уровень заболеваемости гепатитом А коррелирует с санитарно-гигиеническим состоянием отдельных территорий. В Российской Федерации данный показатель остается довольно высоким и превышает уровень заболеваемости во многих развитых странах. Широкое внедрение в практику здравоохранения современных методов лабораторной диагностики инфекционных заболеваний закономерно привели к улучшению качества эпидемического надзора за ви-

русными гепатитами, в том числе и вирусным гепатитом А. Это позволяет своевременно фиксировать случаи заболеваемости и возможность начала эпидемии, но основное средство купирования вспышек — вакцинация.

В 90-е годы удалось адаптировать вирус гепатита А к различным культурам клеток: первичным, диплоидным и перевиваемым, что позволило создать хорошо воспроизводимые системы эффективного накопления вируса в количествах, необходимых для коммерческого производства вакцин. В те же годы появились первые сообщения о разработке инактивированных вакцин против гепатита А с использо-

ванием диплоидных клеточных линий. Однако, изготовление таких профилактических препаратов до сих пор сопряжено с большими трудностями.

На сегодняшний день в Российской Федерации разрешено применение трех зарубежных и двух отечественных вакцин. Основой всех перечисленных вакцин является вирус гепатита А, очищенный, концентрированный, инактивированный формалином, адсорбированный на алюминия гидроксиде.

При производстве российской вакцины против гепатита А в качестве культуры продуцента используется перевиваемая линия почек зеленой мартышки 4647.

Согласно требованию ВОЗ, содержание примесей в вакцинах, приготовленных на основе вирусных сборов с перевиваемых клеточных линий, жестко лимитированы, в частности, относительно остаточной клеточной ДНК — ее величина не должна превышать 100 пг на дозу. Это должно достигаться высокоэффективной очисткой вирусосодержащей клеточной суспензии.

В России единственным отечественным производителем, выпускающим вакцину против гепатита А по полному циклу с 1999 г. является ЗАО «Вектор-БиАльгам». Для ее получения на предприятии имеется музей вирусов с производственными штаммами: «НАS-15/4647» (получен из ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН, рабочее название ЛВА-86) и быстрорастущий штамм ВВА-07 (патент № 2405037, собственная разработка). Из данных штаммов в дальнейшем создаются банки с посевным вирусом первого и второго пассажа. На предприятии хранится главный банк культуры клеток 4647 (депозит ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН 1-3/1 от 10.03.1983 г.) для создания рабочего банка.

На протяжении всего периода производства вакцины ЗАО «Вектор-БиАльгам» проводило научно-экспериментальные и технологические исследования для повышения качества производимой вакцины и увеличения ее иммуногенных свойств. Основной целью усовершенствования технологии производства отечественной вакцины против гепатита А являлось получение препарата, дающего стойкий длительный иммунитет уже после однократного введения.

Для достижения указанной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Создать в ЗАО «Вектор-БиАльгам» новую производственную площадку, существенно увеличив площадь боксовых и вспомогательных помещений, отвечающую всем

требованиям GMP, оснатив ее необходимым лабораторным и технологическим оборудованием.

2. Разработать технологию получения препарата с низким содержанием суммарного белка, бычьего сывороточного альбумина и клеточной ДНК для снижения реактогенности вакцины.
3. Увеличить количество антигена в препарате для повышения иммуногенной активности вакцины.

Поставленные задачи были успешно решены, во многом благодаря созданию новой производственной площадки в отдельно стоящем корпусе, общей площадью 7387 м², со всей требуемой инженерной инфраструктурой. Вся производственная зона, склады, вспомогательные помещения и инженерные системы (приточно-вытяжная вентиляция, водоподготовка, обеззараживание отходов, стоки, энергообеспечение) были спроектированы и построены в соответствии с требованиями GMP. Все боксы производственной зоны были построены как «чистые комнаты» с классом чистоты «С», а точность технологических операций исключала пересечение путей следования персонала, сырья, материалов, отходов, полупродуктов и готовой продукции.

Было дополнительно закуплено современное лабораторное и технологическое оборудование, материалы которых соответствуют классу проводимых работ. Все оборудование прошло этапы валидации на основании договора с ФГУ Новосибирский центр стандартизации, метрологии и сертификации.

Важнейшей составляющей повышения качества вакцины явилось усовершенствованная технология производства с дополнительными этапами очистки, которая прошла все требуемые этапы валидации, а новый способ получения вакцины против гепатита А защищен патентом РФ № 2314125 от 10.01.2008. Таким образом, в настоящий момент производство вакцины осуществляется на новой производственной площадке ЗАО «Вектор-БиАльгам» по усовершенствованной технологии, отвечающей всем основным отечественным и международным критериям качества. Суммарный объем инвестиций по этим этапам составил порядка 250 млн. рублей.

Ниже перечислены основные этапы изготовления вакцины гепатита А.

Посевной вирус 1-го пассажа получают путем заражения культуры продуцента 4647 одним из посевных штаммов ВГА. Для культивирования используют среду МЕМ Игла с добавле-

нием сыворотки плода коров и сыворотки новорожденных телят. Посевной вирус 1-го пассажа — это взвесь поврежденных методом замораживания-оттаивания клеток, содержащие ВГА. В полученном вирусосодержащем материале определяют содержание вирусного антигена и инфекционный титр методом ИФА.

Для наработки вирусного антигена для вакцины используют посевной вирус 2-го пассажа. Посевной вирус второго пассажа представляет собой разрушенные замораживанием-оттаиванием клетки с вирусом в культуральной жидкости, получаемые путем заражения культуры продуцента посевным вирусом 1-го пассажа.

Концентрация вирусного антигена 2-го пассажа должен быть не ниже 1280 ИФА Ед./мл. Для заражения монослоя клеток используют посевной вирус в среде Игла МЕМ. Вносимый объем составляет 10 мл с концентрацией по антигену 160 ИФА Ед./мл на одну роллерную бутылку. Инкубацию вируса (штамм ЛВА-86) осуществляют в течение 14–18 суток со сменой среды, либо 6–7 суток без смены среды — для штамма ВБА-07. По окончании инкубации культуральную жидкость удаляют, а клетки, содержащие вирус, снимают раствором Версена с добавлением химопсина.

Полученную вирусосодержащую клеточную суспензию центрифугируют при 3000 об./мин и к осадку добавляют расчетный объем лизирующего буфера (0,01 М ФСБ, 1% твин-80). Затем лизат клеток освобождают от ядер низкоскоростным центрифугированием, а надосадочную жидкость подвергают доочистке от балластных высокомолекулярных клеточных компонентов в режиме двустадийного ультрацентрифугирования и дополнительного низкоскоростного центрифугирования. Технологии очистки сводятся к следующим стадиям:

1 стадия — очистка через ступенчатый градиент сахарозы.

Процедура выполняется на ультрацентрифуге при 25000 об./мин в течение 12 ч. В каждый

бакет-ротор наливают осветленный клеточный лизат, к которому последовательно подслаивают расчетные количества 10 %, 20 % и 30 % растворов сахарозы. По окончании центрифугирования осадки растворяют в 0,01 М ФСБ с 1 % твин-80.

2 стадия — очистка объединенного первичного концентрата.

Несколько концентратов с 1 стадии объединяют и центрифугируют при 8000 об./мин в течение 30 мин, после чего супернатант доочищают через «подушку» из 20% сахарозы на ультрацентрифуге при 25000 об./мин в течение 12 ч. Осадок вируса после удаления супернатанта растворяют в фосфатно-солевом буфере 0,01 М.

3 стадия — получение очищенного концентрата ВГА.

Растворенный осадок осветляют на центрифуге при 8000 об./мин в течение 30 мин, а затем концентрат ВГА фильтруют через стерильные фильтры с диаметром пор 0,22 мкм.

Завершающий этап — инактивация вируса формальдегидом при температуре $36,7 \pm 0,3$ °С в термостатах в течение 15 суток. По истечении времени инактивации материал подвергают стерилизующей фильтрации.

После проверки препарата на полную инактивацию (специфическую безвредность), полуфабрикат (субстанция) вакцины сорбируют на геле алюминия гидроксида, доводят до конечного объема 0,01 М фосфатно-солевым буферным раствором и разливают по ампулам, шприцам или флаконам. Далее препарат поступает на стадию проведения контролей, после прохождения которых получается готовая форма вакцины.

Результаты и обсуждение

Основные отличительные характеристики препарата, полученного по усовершенствованной технологии, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Различия в показателях качества вакцинных препаратов

Показатель	Нормы по «старой» технологии	Нормы по «новой» технологии
Остаточная клеточная ДНК	Не более 100 пкг/мл	Менее 100 пкг/мл
Бычий сывороточный альбумин	Не более 50 нг/мл	Менее 10 нг/мл
Общий белок по Лоури	Не более 9 мкг/мл	Менее 0,6 мкг/мл
Содержание антигена ВГА	Не менее 50 ИФА ед. в одной дозе вакцины для взрослых. Не менее 25 ИФА ед. в одной дозе вакцины для детей.	Не менее 320 ИФА ед. в одной дозе вакцины для взрослых. Не менее 160 ИФА ед. в одной дозе вакцины для детей.

Основные методы контролей описаны ранее [1].

Остаточную клеточную ДНК определяют по методике, рекомендованной Европейской Фармакопеей, 1997 г. Метод основан на молекулярной ДНК-ДНК гибридизации меченного биотином зонда, полученного путем никтрансляции чистого препарата тотальной клеточной ДНК с остаточной клеточной ДНК, при-

сутствующей в анализируемом препарате и иммобилизованной на нитроцеллюлозном фильтре.

В таблице 2 представлены данные контролей производственных серий вакцины на основе штамма ЛВА-86 (серии №№ 94, 95 и 96) и экспериментально-производственные серии препарата на основе штамма ВБА-07 (серии №№ 010907, 020907, 030907 и 041007).

Таблица 2. Основные показатели качества промышленных и экспериментально-производственных серий вакцины гепатита А

Номер серии	pH	Формальдегид (мг/мл)	Алюминия гидроксид (мг/мл)	Остаточная клеточная ДНК (пкг/мл)	Бычий сывороточный альбумин (нг/мл)	Общий Белок (мкг/мл)	Содерж. АГ ВГА (ИФА ед.)	Знач. ИД ₅₀ не менее 10/доза
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ЛВА-68								
94	7,30	0,120	0,49	≈ 48	менее 4,0	0,012	320	11,22
95	7,30	0,118	0,49	≈ 47	менее 3,9	0,012	320	12,02
96	7,15	0,114	0,45	≈ 48	менее 3,9	0,014	320	12,88
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ВБА-07								
010907	7,32	0,13	0,45	≈ 25	менее 2,8	0,009	320	12,02
020907	7,34	0,134	0,45	≈ 32	менее 3,2	0,011	340	12,88
030907	7,34	0,128	0,42	≈ 14	менее 1,8	0,010	360	13,08
041007	7,26	0,15	0,5	≈ 27	менее 2,0	0,027	640	31,62

В таблицах 3-10, представленных ниже, указаны данные проведенных исследований серий вакцины гепатита А, изготовленных на основе

штаммов ЛВА-86 или ВБА-07, после хранения препаратов при температуре от 2 до 8 °С в течение 39 месяцев.

Таблица 3. Данные по контролю – «иммуногенная активность» (M±m при n=3)

Номера серий	Дата изготовления	Значение ИД ₅₀		
		0 месяцев	24 месяца	39 месяцев
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ЛВА-86				
94	02.02.2009 г.	11,22±1,2	11,22±1,8	11,22±2,4
95	03.02.2009 г.	12,02±1,8	12,02±1,8	12,02±2,4
96	04.02.2009 г.	12,88±1,2	12,88±1,2	12,88±1,8
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ВБА-07				
010907	19.09.2007 г.	12,02±1,2	12,02±1,2	11,20±1,2
020907	20.09.2007 г.	11,20±1,2	11,20±1,8	11,20±1,8
030907	21.09.2007 г.	12,88±1,2	12,88±1,2	12,02±2,4
041007	09.10.2007 г.	31,62±0,6	31,62±1,2	31,62±2,4

Таблица 4. Определение содержания АГ ВГА (M±m при n=3)

Номера серий	Дата изготовления	Обратные титры АГ ВГА в вакцине после десорбции		
		0 месяцев	24 месяца	39 месяцев
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ЛВА-86				
94	02.02.2009 г.	>320	>320	≥320
95	03.02.2009 г.	>320	>320	>320
96	04.02.2009 г.	>320	>320	≥320
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ВБА-07				
010907	19.09.2007 г.	>320	>320	≥320
020907	20.09.2007 г.	≥340	≥340	≥340
030907	21.09.2007 г.	≥360	≥360	≥360
041007	09.10.2007 г.	≥640	≥640	≥640

Таблица 5. Данные по контролю – «аномальная токсичность»

Номера серий	Дата изготовления	Токсичность		
		0 месяцев	24 месяца	39 месяцев
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ЛВА-86				
94	02.02.2009 г.	нетоксичен	нетоксичен	нетоксичен
95	03.02.2009 г.	нетоксичен	нетоксичен	нетоксичен
96	04.02.2009 г.	нетоксичен	нетоксичен	нетоксичен
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ВБА-07				
010907	19.09.2007 г.	нетоксичен	нетоксичен	нетоксичен
020907	20.09.2007 г.	нетоксичен	нетоксичен	нетоксичен
030907	21.09.2007 г.	нетоксичен	нетоксичен	нетоксичен
041007	09.10.2007 г.	нетоксичен	нетоксичен	нетоксичен

Таблица 6. Данные по контролю – «пирогенность»

Номера серий	Дата изготовления	Пирогенность		
		0 месяцев	24 месяца	39 месяцев
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ЛВА-86				
94	02.02.2009 г.	апироген	апироген	апироген
95	03.02.2009 г.	апироген	апироген	апироген
96	04.02.2009 г.	апироген	апироген	апироген
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ВБА-07				
010907	19.09.2007 г.	апироген	апироген	апироген
020907	20.09.2007 г.	апироген	апироген	апироген
030907	21.09.2007 г.	апироген	апироген	апироген
041007	09.10.2007 г.	апироген	апироген	апироген

Таблица 7. Данные по контролю – «содержание алюминия гидроксида» ($M \pm m$ при $n=3$)

Номера серий	Дата изготовления	Содержание алюминия гидроксида (мг/мл)		
		0 месяцев	24 месяца	39 месяцев
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ЛВА-86				
94	02.02.2009 г.	0,49±0,3	0,49±0,3	0,48±0,7
95	03.02.2009 г.	0,49±0,1	0,49±0,3	0,48±0,7
96	04.02.2009 г.	0,45±0,3	0,45±0,7	0,45±0,3
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ВБА-07				
010907	19.09.2007 г.	0,45±0,1	0,43±0,3	0,42±0,7
020907	20.09.2007 г.	0,45±0,3	0,44±0,7	0,42±0,3
030907	21.09.2007 г.	0,42±0,1	0,42±0,3	0,42±0,3
041007	09.10.2007 г.	0,50±0,3	0,50±0,3	0,49±0,7

Таблица 8. Данные по контролю – «содержание формальдегида» ($M \pm m$ при $n=3$)

Номера серий	Дата изготовления	Содержание формальдегида (мг/мл)		
		0 месяцев	24 месяцев	39 месяцев
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ЛВА-86				
94	02.02.2009 г.	0,120±0,033	0,120±0,033	0,120±0,033
95	03.02.2009 г.	0,118±0,033	0,118±0,033	0,118±0,033
96	04.02.2009 г.	0,114±0,033	0,114±0,033	0,114±0,067
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ВБА-07				
010907	19.09.2007 г.	0,130±0,033	0,130±0,033	0,130±0,033
020907	20.09.2007 г.	0,134±0,033	0,133±0,033	0,133±0,067
030907	21.09.2007 г.	0,128±0,033	0,128±0,033	0,128±0,033
041007	09.10.2007 г.	0,150±0,033	0,149±0,033	0,149±0,033

Таблица 9. Данные по контролю — «стерильность»

Номера серий	Дата изготовления	Стерильность		
		0 месяцев	24 месяцев	39 месяцев
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ЛВА-86				
94	02.02.2009 г.	стерилен	стерилен	стерилен
95	03.02.2009 г.	стерилен	стерилен	стерилен
96	04.02.2009 г.	стерилен	стерилен	стерилен
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ВВА-07				
010907	19.09.2007 г.	стерилен	стерилен	стерилен
020907	20.09.2007 г.	стерилен	стерилен	стерилен
030907	21.09.2007 г.	стерилен	стерилен	стерилен
041007	09.10.2007 г.	стерилен	стерилен	стерилен

Таблица 10. Данные по контролю — «рН» ($M \pm m$ при $n=3$)

Номера серий	Дата изготовления	рН ($M \pm m$)		
		0 месяцев	24 месяцев	39 месяцев
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ЛВА-86				
94	02.02.2009 г.	7,30±0,03	7,30±0,03	7,28±0,07
95	03.02.2009 г.	7,30±0,03	7,30±0,03	7,29±0,03
96	04.02.2009 г.	7,15±0,03	7,15±0, 0,03	7,13±0,07
Фармацевтическая субстанция – инактивированный вирус штамм ВВА-07				
010907	19.09.2007 г.	7,32±0,03	7,31±0,03	7,32±0,03
020907	20.09.2007 г.	7,34±0,03	7,34±0,03	7,32±0,07
030907	21.09.2007 г.	7,34±0,03	7,34±0,03	7,33±0,03
041007	09.10.2007 г.	7,26±0,03	7,25±0,03	7,25±0,07

Заключение

Совокупность усилий, направленных на создание новой современной производственной площадки в ЗАО «Вектор-БиАльгам», отвечающей всем требованиям GMP, и внедрение усовершенствованной технологии производства вакцины позволило достичь поставленных целей:

1. Производить вакцину в промышленном масштабе по качеству соответствующую мировым стандартам.
2. Значительно снизить содержание суммарного белка, бычьего сывороточного альбумина и клеточной ДНК в пересчете на готовую продукцию — вакцину.
3. Увеличить количество антигена (инактивированный ВГА) в вакцине, значительно повысив ее иммуногенную активность без ухудшения других важных свойств препарата — реактогенности и безвредности.
4. Выпускать вакцину, сохраняющую свою стабильность в течение 3-х лет.
5. Добиться стимулирования быстрого накопления противовирусных антител в защитных титрах уже после однократного введения, и, тем самым, большого процента сероконверсии.

Последнее нашло свое подтверждение в ходе применения коммерческих серий вакцины против гепатита А для вакцинации, как взрослых, так и детей в период 2009-2011 гг. Высокие качества вакцины были отмечены и нашли свое подтверждение в ходе вакцинации воинского контингента [2].

Литература

- [1] Андреев Ю.Л., Маева Т.Е., Куслий А.Г., и др. Физико-химическая и иммунологическая характеристики вакцины «ГЕП-А-ин-ВАК» при различных условиях хранения. // Биопрепараты. – 2008. – № 4(32). – С.26–28.
- [2] Акимкин В.Г., Коротченко С.И., Алимов А.В., Шевцов В.А., Результаты иммунопрофилактики гепатита А в Вооруженных силах Российской Федерации. Опыт применения отечественной вакцины ГЕП-А-ин-ВАК в организованных коллективах военнослужащих // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – №3.(58) – С.70–74.
- [3] Горбунов М.А., Павлова Л.И., Карпович Л.Г., Калашникова Т.В. и др. " Оценка реактогенности иммуногенности культуральной концентрированной инактивированной вакцины против гепатита А "Геп-А-ин-Вак". Вопр. вир., 1995, № 5, с. 219-220,
- [4] Карпович Л.Г., Калашникова Т.В., Горбунов М.А. и др. "Сравнительное изучение иммуногенности инактивированной вакцины против гепатита А ГЕП-А-ин-ВАК по данным экспериментальных и клинических

- исследований”, Вопр. вирусологии, 1995, № 5, с. 268-270.
- [5] Майданюк А.Г., Немцов Ю.В., Бондаренко Е.П., Мунтянова М.А., Крюк Н.И. и др. “Оптимизация условий получения инактивированной вакцины против гепатита А и ее характеристики”. Вопр. вир., 1995, № 6, с. 215-218,.
- [6] Патент на изобретение № 2314125 «Способ получения инактивированной вакцины против вируса гепатита А».
- [7] Патент на изобретение № 2405037 «Штамм вируса гепатита А для приготовления вакцинных и диагностических препаратов».

Контактная информация:

Мунтянова Мария Алексеевна,
тел.: (383) 3367367; email: vaccina@ngs.ru

Описание вспышек гепатитов А и С (январь–август 2012 г.)

С.А. Солонин

*ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН, Московская обл.;
НИИ скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы*

Вспышка гепатита А в Новой Зеландии

По состоянию на 2 марта 2012 г. в г. Окленд (Auckland) зарегистрировано 19 случаев заболевания гепатитом А, в том числе несколько случаев инфекции зарегистрировано среди школьников. По сообщению пресс-секретаря региональной службы общественного здравоохранения г. Окленда д-ра Shanika Perera, источник инфекции не был установлен. Проводятся мероприятия, направленные на ликвидацию возможных путей передачи вируса гепатита А в очагах инфекции (текущая и заключительная дезинфекция, вакцинация по эпидпоказаниям), систематически проводятся беседы с родителями и детьми о правилах соблюдения личной гигиены.

Вспышка гепатита С в США

По состоянию на 20 июля 2012 г. в штате Нью Гэмпшир, США (New Hampshire) зарегистрировано более 30 случаев инфицирования вирусом гепатита С пациентов, получающих лечение в госпитале (Exeter Hospital's Cardiac Catheterization Lab). Первые четыре случая выявления маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита С, были зарегистрированы 28 мая 2012 г. у трех пациентов и у одного сотрудника клиники. Проведенное эпидемиологическое исследование установило, что причиной инфицирования послужило использование контаминированных вирусом гепатита С специальных медицинских шприцов, содержащих опиоидный анальгетик — фентанил. Источником инфекции послужил сотрудник клиники David Kwiatkowski, который являлся активным парентеральным потребите-

лем психоактивных веществ и был инфицирован вирусом гепатита С. Для скрытия хищения наркотических препаратов сотрудник подменял анальгетик в специальном тубике-шприце после внутривенного использования на физиологический раствор.

Как установили сотрудники полиции, David Kwiatkowski работал в различных клиниках других шести штатов. В настоящее время проводится скрининг лиц, проходивших лечение в госпитале Exeter, а также пациентов клиник в других штатах, где работал названный сотрудник.

Вспышка гепатитов А и С в США

По крайней мере, у 3 пациентов, получивших стоматологическую помощь у доктора Stephen Stein в штате Колорадо, были обнаружены маркеры вирусов гепатитов А, С и ВИЧ-инфекции. Эпидемиологическое расследование позволило установить, что в процессе своей работы врач повторно использовал медицинские шприцы при парентеральных манипуляциях в полости рта. В настоящее время сотрудники Центра по контролю за заболеваемостью (CDC) проводят скрининг всех пациентов, доктора Stephen Stein, начиная с момента начала его медицинской практики с целью предупреждения дальнейшего распространения гемоконтактных вирусных инфекций.

Литература

- [1] The Program for Monitoring Emerging Diseases. URL: <http://www.promedmail.org> (Дата обращения: 21.07.2012).

Рефераты статей

Подготовил К.К. Кюреган

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН, Московская обл.;

Распространенность серологических маркеров гепатита E среди взрослого населения Германии

Hepatitis E Virus Seroprevalence among Adults, Germany

Faber MS, Wenzel JJ, Jilg W, Thamm M, Höhle M, Stark K

Emerg Infect Dis. 2012 Oct; 18(10): 1654-57. doi: 10.3201/eid1810.111756.

Авторы определяли распространенность антител к вирусу гепатита E (анти-ВГЕ) среди взрослого населения Германии. Общая частота выявления анти-ВГЕ IgG составила 16,8% (95% CI 15,6%-17,9%) и увеличивалась с возрастом, достигая максимума в возрастной группе >60 лет. **Заключение:** Германия является эндемичной по ВГЕ страной, где риск встречи с вирусом на протяжении жизни является высоким.

Анализ циркуляции вируса гепатита A в Аргентине после внедрения вакцинации

Analysis of the circulation of hepatitis A virus in Argentina since vaccine introduction

Blanco Fernández MD, Torres C, Riviello-López G, Poma HR, Rajal VB, Nates S, Cisterna DM, Campos RH, Mbayed VA.

Clin Microbiol Infect. 2012 Sep 15. doi: 10.1111/1469-0691.12034. [Epub ahead of print]

Аргентина относится странам со средней степенью эндемичности по гепатиту A (ГА), однако после внедрения вакцинации в 2005 г. наблюдается снижение заболеваемости. В 2005-2012 гг. дополнительно к клиническому надзору за вирусом гепатита A (ВГА) во внешней среде проводился надзор в пяти реках Аргентины. Отмечено снижение частоты выявления ВГА с 2005 г., однако циркуляция вируса сохраняется и поддерживает его генетическое разнообразие. Большинство выявленных последовательностей ВГА относились к генотипу IA, и были сходными с вариантами вируса, выделяемыми от заболевших в Аргентине, однако одна из них относилась к субгенотипу IC, ранее не выявлявшемуся в стране.

Заключение: надзор за ВГА в объектах внешней среды является дополнительным инструментом мониторинга эффективности программы массовой иммунизации с использованием одной дозы вакцины, и позволяет выявлять не только штаммы, вызывающие заболевание, но также циркулирующие варианты вируса и случаи завоза новых штаммов.

Вирус гепатита E, выделенный от пациентов из Индии с фульминантным заболеванием печени, имеет характерные аминокислотные замены Hepatitis E virus from India exhibits significant amino acid mutations in fulminant hepatic failure patients

Mishra N, Walimbe AM, Arankalle VA.

Virus Genes. 2012 Oct 10. [Epub ahead of print]

В Индии вирус гепатита E (ВГЕ) является основной причиной острого вирусного гепатита (ОВГ) и фульминантного поражения печени (ФПП) у беременных и взрослых. Авторы проводили поиск связи мутаций в вирусном геноме с исходами заболевания. Анализировали десять полных геномных последовательностей 1 генотипа ВГЕ (5 от пациентов с ОВГ и 5 от пациентов с ФПП). Филогенетический анализ показал, что все 5 последовательностей ВГЕ-ФПП образуют единый кластер вместе с одним изолятом, ассоциированным с ОВГ, и с одним изолятом ВГЕ-ФПП, выделенным ранее на севере Индии. Последовательности ВГЕ 1 генотипа, ассоциированные с ФПП, имели 150 достоверно отличных ($p \leq 0,05$) нуклеотидных замен по сравнению со всеми анализировавшимися последовательностями ВГЕ 1 генотипа, ассоциированными с ОВГ. В 6 нуклеотидных позициях все последовательности ВГЕ-ФПП имели одинаковые замены (в 1 случае несинонимичную). Шесть аминокислотных замен в открытой рамке считывания1 (ORF1) ВГЕ 1 генотипа (F179S, A317T, T735I, L1110F, V1120I и F1439Y) были ассоциированы с ФПП.

Заключение: полученные данные свидетельствуют о потенциальной роли выявленных нуклеотидных замен и/или аминокислотных замен

L1110F и V1120I в домене хеликазы в определении исхода ВГЕ-инфекции.

Описание случая: хроническая ВГЕ-инфекция у пациента с лейкоемией и повышенными уровнями активности трансаминаз

Chronic hepatitis E virus infection in a patient with leukemia and elevated transaminases: a case report.

Gauss A, Wenzel JJ, Flechtenmacher C, Heidary Navid M, Eisenbach C, Jilg W, Stremmel W, Schnitzler P.

J Med Case Rep. 2012 Oct 2; 6(1): 334. [Epub ahead of print]

Острая инфекция вируса гепатита E (ВГЕ) может вызывать умеренный самопрекращающийся гепатит, как в виде вспышек, так и в виде спорадических случаев. Последние регулярно регистрируются в развитых странах. Хроническая инфекция для ВГЕ не характерна и описана ранее у пациентов с иммуносупрессией, а также лиц с ВИЧ-инфекцией и больных с гематологической онкологией. Приводим описание клинического наблюдения хронической ВГЕ-инфекции: мужчина 46 лет, европеоид, госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение с повышенными трансаминазами, постоянным утомлением и периодическими болями в правом подреберье в течение 6 месяцев. Несколько лет назад была диагностирована В-клеточная хроническая лимфоцитарная лейкоемия, пациент получал ритуксимаб, пентостатин и циклофосфамид. Диагностическое обследование позволило исключить аутоиммунное и метаболическое заболевания печени, гепатиты А–С и герпетическую инфекцию. При физикальном обследовании выявлены увеличенные подмышечные лимфатические узлы. Ультразвуковое обследование брюшной полости отклонений не выявило. ВГЕ-инфекция была диагностирована на основании выявления анти-ВГЕ, а также РНК ВГЕ с высокой вирусной нагрузкой на протяжении как минимум 8 месяцев, что указывает на редкий случай хронической ВГЕ-инфекции. Анализ нуклеотидной последовательности выделенного изолята ВГЕ продемонстрировал его принадлежность к субгенотипу 3с, и сходство с другими изолятами ВГЕ, полученными от людей и свиней, что указывает на автохтонный характер инфекции. **Заключение:** обычно ВГЕ вызывает острую инфекцию; хронический характер инфекции в описанном случае, вероятно, вызван терапией

В-клеточной хронической лимфоцитарной лейкоемии. Дифференциальная лабораторная диагностика гепатита неясной этиологии должна включать в себя диагностику ВГЕ-инфекции.

Мутации в базальном промоторе core вируса гепатита В ассоциированы с прогрессированием цирроза, но не гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией.

Basal core promoter mutation is associated with progression to cirrhosis rather than hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection.

Chu CM, Lin CC, Chen YC, Jeng WJ, Lin SM, Liaw YF.

Br J Cancer. 2012 Oct 18. doi: 10.1038/bjc.2012.474. [Epub ahead of print]

Поскольку в большинстве случаев гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), ассоциированной с вирусом гепатита В (ВГВ), одновременно наблюдается цирроз печени (ЦП), факторы вируса, определяемые как ассоциированные с ГЦК, на самом деле могут определять развитие ЦП, но не ГЦК. Авторы проводили сравнительный анализ уровней ДНК ВГВ, генотипа вируса и мутаций в участке вирусного генома *prescore*/базальный промотор *core* (BCP) у пациентов с ЦП и ГЦК и у пациентов с ГЦК без ЦП. Для выявления факторов риска анализ проводили методом случай-контроль с соответствием по полу и возрасту. Уровни ДНК ВГВ не различались достоверно среди пациентов с ГЦК без ЦП (n=20) и пациентов с ГЦК и ЦП (n=140). Однако у последних достоверно чаще выявляли генотип С и мутации в BCP. Многофакторный регрессионный анализ показал, что наличие мутации в BCP, но не генотип С, достоверно коррелирует с развитием ЦП у пациентов с ГЦК. По сравнению с неактивными «носителями» ВГВ (n=60), пациенты с ГЦК без ЦП (n=20) имеют достоверно более высокие уровни ДНК ВГВ, однако различия по генотипу ВГВ или наличию мутаций в *prescore*/BCP отсутствуют. Кроме того, уровни ДНК ВГВ, распределение генотипов вируса и частота выявления мутаций в *prescore*/BCP сходны среди пациентов с ЦП и ГЦК (n=60) и пациентов с ЦП без ГЦК (n=60).

Заключение: мутации в базальном промоторе *core* ВГВ ассоциированы с прогрессированием ЦП, но не с развитием ГЦК при хронической ВГВ-инфекции.

Прогноз ответа на терапию энтекавиром у пациентов с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В на основании уровней HBsAg, HBeAg и ДНК ВГВ во время лечения

Prediction of response to entecavir therapy in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B based on on-treatment HBsAg, HBeAg and HBV DNA levels

Shin JW, Jung SW, Park BR, Kim CJ, Eum JB, Kim BG, Jeong ID, Bang SJ, Lee SH, Kim SR, Park NH.

J Viral Hepat. 2012 Oct; 19(10): 724-731. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01599.x. Epub 2012 Mar 15.

Новые количественные тесты для определения HBsAg и HBeAg рассматриваются как эффективные инструменты для прогноза ответа на антивирусную терапию, наряду с мониторингом уровней ДНК ВГВ в сыворотке крови. Однако остаются неизученными динамические взаимоотношения между концентрациями HBsAg, HBeAg и ДНК ВГВ, а также возможность прогноза клинического исхода на основании этих показателей при терапии энтекавиром (ETV). Всего 83 пациента с HBeAg-положительным хроническим гепатитом В (ХГВ) получали терапию ETV в течение трех лет и более. Вирусологический ответ (ВО) после 3 лет терапии ETV был достигнут у 73 (89,0%) пациентов. Среди факторов, определявших до начала и во время терапии, уровни ДНК ВГВ во время курса лечения оказались лучшим прогностическим маркером ответа по сравнению с уровнями HBsAg и HBeAg. Определение абсолютных уровней ДНК ВГВ оказалось лучшим прогностическим маркером по сравнению со снижением уровней ДНК ВГВ относительно исходной вирусной нагрузки. Лучшую прогностическую значимость продемонстрировало значение вирусной нагрузки $2,3 \log(10)$ МЕ/мл на 24 неделе (область под кривой [AUROC], 0,977; 95% CI, 0,940-1,000; $P < 0,001$). Сероконверсия по HBeAg через 3 года терапии была отмечена у 26 (31,7%) пациентов. Уровни HBeAg были лучшим прогностическим маркером сероконверсии по сравнению с уровнями HBsAg и ДНК ВГВ. Для прогноза сероконверсии оптимальным значением по уровню HBeAg на 48 неделе оказалось значение $0,62 \log(10)$ МЕ/мл.

Заключение: уровень HBsAg до начала терапии часто используется для прогноза ответа на терапию энтекавиром, однако уровни ДНК ВГВ и HBeAg во время лечения являются более по-

лезными маркерами для прогноза ответа на терапию энтекавиром HBeAg-положительного ХГВ.

Влияние ВГВ на антивирусную терапию интерфероном и рибавирином у пациентов азиатского происхождения с коинфекцией ВГВ/ВГС (мета-анализ)

The influence of hepatitis B virus on antiviral treatment with interferon and ribavirin in Asian patients with hepatitis C virus/hepatitis B virus coinfection: a meta-analysis

Liu JY, Sheng YJ, Hu HD, Zhong Q, Wang J, Tong SW, Zhou Z, Zhang DZ, Hu P, Ren H.

Virology. 2012 Sep 6; 9(1): 186. [Epub ahead of print]

Клинические и лабораторные исследования показали, что при коинфекции ВГВ и ВГС один вирус подавляет другой, что определяет фенотип заболевания. Для оценки влияния ВГВ на эффективность антивирусной терапии ВГС-инфекции авторы провели мета-анализ для сравнительного анализа ответа на терапию интерфероном и рибавирином у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВГС и моноинфекцией ВГС. В исследование были включены публикации на английском языке в базах данных Medline, Cochrane и Embase, в которых сравнивалась эффективность терапии интерфероном и рибавирином у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВГС и моноинфекцией ВГС. Сравнимыми параметрами являлись вирусологический ответ по окончании терапии (ВООТ), устойчивый вирусологический ответ (УВО), частота рецидива, частота нормализации уровней АЛТ. Всего в мета-анализ были включены 5 исследований (705 пациентов). Частота нормализации уровней АЛТ на момент окончания наблюдения была достоверно выше у пациентов с моноинфекцией ВГС по сравнению с пациентами с коинфекцией ВГВ/ВГС (соотношение рисков (OR) = 0,56, 95% доверительный интервал (CI): 0,40-0,80; $P = 0,001$). Частота достижения ВООТ и УВО была сходной у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВГС и моноинфекцией ВГС (OR = 1,03, 95% CI: 0,37-2,82; $P = 0,96$ и OR = 0,87, 95% CI: 0,62-1,21; $P = 0,38$ соответственно). Частота рецидива при любом генотипе ВГС или при генотипе 1 ВГС не различалась достоверно у пациентов с моноинфекцией ВГС и коинфекцией ВГВ/ВГС (OR = 1,55, 95% CI: 0,98-2,47; $P = 0,06$; генотип 1 ВГС: OR = 2,4, 95% CI: 1,17-4,91; $P = 0,19$).

Заключение: при терапии интерфероном и рибавирином ВООТ и УВО достигаются со сход-

ной частотой у пациентов с коинфекцией ВГВ/ВГС и моноинфекцией ВГС. У пациентов с коинфекцией ВГВ/ВГС значительно реже происходит нормализация АЛТ по окончании терапии.

Исчезновение HBsAg при длительной терапии хронического гепатита В нуклеот(з)идными аналогами: результаты девятилетнего наблюдения.
Clearance of hepatitis B surface antigen during long-term nucleot(s)ide analog treatment in chronic hepatitis B: results from a nine-year longitudinal study.

Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, Seko Y, Kawamura Y, Sezaki H, Akuta N, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H.

J Gastroenterol. 2012 Oct 12. [Epub ahead of print]

Исчезновение HBsAg рассматривается как конечная цель терапии хронического гепатита В. Одним из вариантов лечения является длительная терапия нуклеот(з)идными аналогами (НА). Авторы наблюдали группу пациентов на длительной терапии НА для оценки эффективности терапии с точки зрения исчезновения или длительного снижения уровней HBsAg. В исследовании участвовали 791 пациент, получавших в качестве первого препарата ламивудин. На момент начала наблюдения 442 пациента были HBeAg+, и 349 - HBeAg-. Анализ проводился отдельно для когорт HBeAg(+) и HBeAg(-) пациентов. Ассоциированные с исчезновением HBsAg факторы определяли с помощью модели Кокса для оценки относительных рисков. Исчезновение HBsAg наблюдали у 18 (4,1%) HBeAg(+) пациентов и у 20 (5,7%) HBeAg-пациентов. За девятилетний период наблюдения частота сероконверсии по HBsAg составила 6,4% и 6,9%, соответственно. На исчезновение HBsAg оказывали влияние несколько независимых факторов, варьировавших в зависимости от статуса по HBeAg. Среди HBeAg(+) пациентов такими факторами являлись: ранее перенесенная интерферонотерапия, генотип А ВГВ, снижение уровня HBsAg $\geq 0,5 \log \text{МЕ/мл}$ через 6 месяцев терапии, исчезновение HBeAg через 6 месяцев терапии. У HBeAg(-)-пациентов такими факторами являлись: генотип А ВГВ, снижение уровней HBsAg через 6 месяцев терапии, и уровни HBsAg до начала терапии $<730 \text{ МЕ/мл}$.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о необходимости сочетания прямого антивирусного действия и иммунного ответа

организма для достижения исчезновения HBsAg при терапии НА. Генотип ВГВ значительно влияет на исчезновение HBsAg при терапии НА.

Системы *in vitro* для изучения ВГС-инфекции.

In vitro systems for the study of hepatitis C virus infection

Wilson GK, Stamataki Z.

Int J Hepatol. 2012; 2012:292591. doi: 10.1155/2012/292591. Epub 2012 Sep 27.

Изучение любого вируса возможно при наличии клеточной культуры, поддерживающей жизненный цикл вируса. Такие культуры должны поддерживать проникновение вируса в клетку, его репликацию, сборку и секрецию вирионов. Модель инфекции в клеточной культуре является платформой для изучения терапевтических препаратов. Вирус гепатита С (ВГС) может инфицировать только человека и шимпанзе; поэтому изучение биологии ВГС многие годы сдерживалось отсутствием модели инфекции на мелких лабораторных животных. Значительные силы были направлены на разработку клеточных культур, поддерживающих жизненный цикл ВГС *in vitro*. ВГС инфицирует паренхимные клетки печени, гепатоциты. Печень является высокоспециализированным и сложным органом, создание системы *in vitro*, отражающей ее сложность, затруднительно. Через десятилетие после открытия вируса были выявлены молекулы клеточных рецепторов, способствующих инфицированию ВГС.

Заключение: в обзоре представлено описание различных клеточных культур для моделирования ВГС *in vitro*, их преимущества и недостатки.

Перспективы создания вакцины против вируса гепатита дельта

Perspectives for a Vaccine against Hepatitis Delta Virus.

Roggendorf M.

Semin Liver Dis. 2012 Aug; 32(3): 256-61. Epub 2012 Aug 29.

Вирус гепатита дельта (ВГД) вызывает тяжелый гепатит у «носителей» вируса гепатита В (ВГВ). У ~90% пациентов ВГД персистирует вместе с ВГВ и вызывает быстрое развитие цирроза и карциномы печени. В мире ~15 миллионов человек имеют коинфекцию ВГВ-ВГД. Специфич-

ные нарушения иммунного ответа, связанные с персистенцией вируса, не выявлены. Подходы к созданию вакцины, предотвращающей суперинфекцию, при проведении доклинических испытаний на модели инфекции сурков не дали результата. Последние исследования показали, что схема иммунизации, включающая первичную иммунизацию ДНК и бустерную иммунизацию вирусными векторами, способна вызывать ВГД-специфичный CD8

Т-клеточный ответ и позволяет предотвратить заражение ВГД при одновременном заражении сурков ВГВ и ВГД. Вызываемый вакциной специфичный CD8 Т-клеточный ответ эффективно предотвращает репликацию ВГД и распространение вируса в печени. Однако перспективы вакцины против ВГД генотипа 1, способной предотвращать суперинфекцию, менее ясные. Доклинические испытания на сурках показали, что Т-клеточный ответ на разработанную схему иммунизации (первичная иммунизация ДНК и бустерная иммунизация вирусными векторами) недостаточен для предотвращения инфицирования ВГД хронических «носителей» ВГВ.

Заключение: для развития ВГД-специфичного Т-клеточного ответа, способного предотвратить суперинфекцию у «носителей» HBsAg, необходимы, по-видимому, новые вакцины и повторные курсы иммунизации.

Мутации в геноме вируса гепатита В, ассоциированные со скрытой формой инфекции, приводят к снижению экспрессии поверхностного антигена *in vitro*

Mutations associated with occult hepatitis B virus infection result in decreased surface antigen expression *in vitro*

Martin CM, Welge JA, Rouster SD, Shata MT, Sherman KE, Blackard JT.

J Viral Hepat. 2012 Oct; 19(10): 716-23. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01595.x. Epub 2012 Jun 4.

Скрытая инфекция вируса гепатита В (ВГВ) характеризуется отсутствием выявляемого в сыворотке крови HBsAg при наличии ДНК ВГВ. Механизмы развития скрытой ВГВ-инфекции не изучены. Одним из предполагаемых механизмов является появление мутаций в участке вирусного генома, кодирующем поверхностный белок, приводящих к снижению экспрессии или секреции HBsAg. Авторами были созданы экспрессионные векторы для HBsAg «дикого типа»

на основании последовательностей ВГВ, выделенных от пациентов с хроническим гепатитом В. Методом сайт-направленного мутагенеза в векторах HBsAg «дикого типа» были созданы три мутации, ассоциированных с развитием скрытой инфекции *in vivo* - M103I, K122R и G145A, по отдельности и в сочетании. Была проведена трансфекция клеток линий Huh7 и HepG2, затем через 7 дней определяли уровни HBsAg в супернатанте клеточных культур и в клеточном лизате. Мутация G145A приводила к значительному снижению секреции и экспрессии HBsAg *in vitro*. Наиболее выраженное снижение экспрессии HBsAg наблюдали при наличии всех трех мутаций.

Заключение: Анализировавшиеся в данном исследовании мутации (M103I, K122R, G145A) приводят к снижению экспрессии HBsAg и увеличению накопления и/или снижению секреции синтезированного HBsAg, что может служить объяснением отсутствия выявления HBsAg при скрытой ВГВ-инфекции *in vivo*.

Естественные мутации в участке генома пресоре/соре вируса гепатита В генотипа С, ассоциированные с гепатоцеллюлярной карциномой Naturally occurring precore/core region mutations of hepatitis B virus genotype C related to hepatocellular carcinoma

Kim DW, Lee SA, Hwang ES, Kook YH, Kim BJ.

PLoS One. 2012; 7(10): e47372.

doi: 10.1371/journal.pone.0047372. Epub 2012 Oct 10.

Ранее были описаны несколько типов мутаций в геноме вируса гепатита В (ВГВ), ассоциированных с прогрессированием заболевания печени. Однако данные о распространенности и спектре мутаций в области пресоре/соре (preC/C), с учетом клинического состояния и серологического статуса по HBeAg, ограничены. Авторы анализировали взаимосвязь между мутациями в preC/C и тяжестью заболевания и серологическим статусом по HBeAg у пациентов с хронической инфекцией ВГВ генотипа С. Обследовали 70 корейских пациентов с хронической инфекцией, из них 35 с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Генотип ВГВ и мутации в пресоре/соре определяли методом прямого секвенирования. У всех пациентов был определен генотип С ВГВ. Распределение мутаций в участке С носило случайный характер. Однако мутации в участке рестрикции MHC класса II

оказались достоверно связаны с развитием ГЦК. Шесть (preC-W28*, C-P5H/L/T, C-E83D, C-I97F/L, C-L100I и C-Q182K*) и семь типов мутаций (preC-W28*, preC-G29D, C-D32N/H, C-E43K, C-P50A/H/Y, C-A131G/N/P и C-S181H/P) в участке preC/C оказались связанными с развитием ГЦК и изменением серологического статуса по HBeAg, соответственно.

Заключение: мутации в участке С генома ВГВ, в первую очередь в участке рестрикции MHC класса II, могут влиять на прогрессирование ГЦК у пациентов с хронической инфекцией, вызванной генотипом С ВГВ. Кроме того, выявлено несколько мутаций preC/C, влияющих на клинический статус ГЦК и серологический статус по HBeAg у корейских пациентов, инфицированных генотипом С ВГВ.

Влияет ли хроническая ВГВ-инфекция на клиническое течение острого гепатита А?

Does chronic hepatitis B infection affect the clinical course of acute hepatitis A?

Shin SR, Moh IH, Jung SW, Kim JB, Park SH, Kim HS, Jang MK, Lee MS.

J Med Virol. 2012 Oct 16. doi: 10.1002/jmv.23433. [Epub ahead of print]

Сведения о влиянии хронического гепатита В (ХГВ) на клинический исход гепатита А (ГА) противоречивы. Авторы проводили сравнительный анализ клинических проявлений ГА у пациентов с ХГВ и у пациентов только с ГА. Пациенты были разделены на три группы: группа А — пациенты с ГА и ХГВ (n = 27); группа В — пациенты только с ГА, совпадающие по полу и возрасту с пациентами группы А (n = 54); и группа С — пациенты только с ГА (n = 731). Демографические характеристики пациентов группы А не отличались достоверно от таковых в группах В и С за исключением показателей доли мужчин и массы тела, отличающихся в группе С. При сравнении с группой В у пациентов группы А клинические проявления наблюдали чаще, отмечали более высокие уровни общего билирубина и более низкие уровни альбумина. При сравнении с группой С в группе А отмечали более низкие уровни альбумина. Отсутствовали различия между группами относительно длительности госпитализации, частоты острого поражения почек, острой печеночной недостаточности, пролонгированного холестаза и рецидива гепатита.

Заключение: полученные результаты указывают на менее благоприятные клинические проявления и лабораторные показатели у пациентов с ГА на фоне ХГВ по сравнению с пациентами только с ГА. Однако различия по частоте фатального исхода или тяжелых осложнений не выявлены.

Оптимизированный пороговый уровень сывороточной РНК ВГС для прогноза результата терапии у пациентов с гепатитом С, получающих пегилированный интерферон альфа-2а/рибавирин

Optimized threshold for serum HCV RNA to predict treatment outcomes in hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a/ribavirin

Zeuzem S, Rodríguez-Torres M, Rajender Reddy K, Marcellin P, Diago M, Craxi A, Pockros P, Rizzetto M, Bernstein D, Shiffman ML, Lin A, Tatsch F, Hadziyannis S.

J Viral Hepat. 2012 Nov; 19(11): 766-774. doi: 10.1111/j.1365-2893.2012.01624.x. Epub 2012 May 14.

Неясно, остается ли оптимальным используемый в настоящее время для прогноза устойчивого вирусологического ответа (УВО) пороговый уровень 'высокой' вирусной нагрузки вируса гепатита С (ВГС) (800000 МЕ/мл). Авторы ретроспективно анализировали уровни РНК ВГС до начала терапии и частоту УВО у 1529 пациентов с моноинфекцией ВГС и 176 пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, получавших пегилированный интерферон альфа-2а (40 kD) и рибавирин. Пороговое значение для дифференциации низкой и высокой вирусной нагрузки было оптимизировано на основании полупараметрической генерализованной аддитивной логистической регрессионной модели с учетом полученных данных и построения кривых операционной характеристики. Среди пациентов с моноинфекцией ВГС генотипа 1 различия по частоте достижения УВО при низкой и высокой исходной вирусной нагрузке составили 27% (70% против 43%) при использовании в качестве порогового значения 400000 МЕ/мл и 16% (59% против 43%) при использовании значения 800000 МЕ/мл. Среди пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС генотипа 1, различия составили 51% (71% против 20%) при использовании порогового значения 400000 МЕ/мл и 43% (61% против 18%) при использовании значения 800000 МЕ/мл. Более низкий пороговый уровень

(200000 МЕ/мл) был выбран для пациентов с моноинфекцией ВГС 1 генотипа с «нормальными» уровнями АЛТ. Для пациентов с ВГС генотипа 2 или 3 пороговое значение отсутствует.

Заключение: пороговый уровень РНК ВГС, равный 400000 МЕ/мл, является оптимальным для дифференциации пациентов с ВГС 1 генотипа и повышенными АЛТ по степени высокой и низкой вероятности достижения УВО.

Полиморфизм по одной нуклеотидной позиции в IL28B влияет на эволюцию квазивидов ВГС на фоне терапии пегилированным интерфероном и рибавирином

A single nucleotide polymorphism in IL28B affects viral evolution of hepatitis C quasispecies after pegylated interferon and ribavirin therapy

Yuan H, Adams-Huet B, Petersen T, Attar N, Lee WM, Jain MK.

J Med Virol. 2012 Dec; 84(12): 1913-9.
doi: 10.1002/jmv.23407.

Полиморфизм интерлейкина-28В (IL28В) ассоциирован с вирусологическим ответом на терапию хронического гепатита С (ХГС) пегилированным интерфероном и рибавирином (PEG-IFN и RBV). Данный феномен является прорывом в понимании роли факторов организма в эрадикации вирусной инфекции, однако остается неясным, как этот полиморфизм способствует элиминации вируса. Предполагается, что варианты IL-28В имеют разное влияние на эволюцию квазивидов ВГС во время терапии PEG-IFN и RBV. Авторы определяли уровни РНК ВГС на ранних этапах терапии у 33 ранее не получавших терапию пациентов, инфицированных ВГС генотипа 1, и анализировали клоны последовательности участка NS5А вирусного генома, выделенной из сыворотки крови пациентов на 7 день терапии. Полиморфизм IL28В по сайту rs12979860 определяли методом прямого секвенирования продуктов ПЦР и классифицировали как варианты СС, СТ и ТТ, выявленные соответственно у 13, 11 и 9 пациентов. Полиморфизм СС чаще выявляли у европеоидов по сравнению с африканцами [12/21 (57%) против 1/12 (8%); $P = 0,009$] и среди ВИЧ-инфицированных по сравнению с моноинфицированными [13/25 (52%) против 0/8 (0%); $P = 0,009$]. У пациентов с СС и не-СС отмечали сходную вирусную нагрузку до начала терапии. Среди пациентов с полиморфизмом СС чаще

выявляли аминокислотные замены в NS5А по сравнению с не-СС пациентами. Несмотря на сходную степень вирусной гетерогенности до начала терапии, через 7 дней терапии у пациентов с СС достоверно чаще выявляли несинонимичные замены по сравнению с не-СС пациентами ($P = 0,02$).

Заключение: у пациентов с ХГС, имеющих полиморфизм СС IL28В, отмечается большее число аминокислотных замен в участке NS5А генома ВГС и ускоренная эволюция вируса вследствие более выраженного селективного давления, вызванного интерфероном, на раннем, критическом этапе терапии.

Сохранит ли прежнее значение определение генотипа IL28В в эпоху терапии хронического гепатита С агентами прямого действия?

Does IL28B genotyping still have a role in the era of direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection?

Holmes JA, Desmond PV, Thompson AJ.

J Viral Hepat. 2012 Oct; 19(10): 677-84. doi: 10.1111/jvh.12003.

Показано, что генотип IL28В является четким прогностическим маркером устойчивого вирусологического ответа (УВО) у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), ассоциированным с 1 генотипом вируса, получающих терапию пегилированным интерфероном (peg-IFN) и рибавирином (RBV). Пациенты с прогностически благоприятным генотипом имеют в 2-3 раза более высокий шанс достичь УВО по сравнению с имеющими прогностически неблагоприятный генотип, что проявляется как значительно более выраженная вирусная кинетика на ранних этапах терапии. Однако парадигма лечения ХГС меняется в связи с внедрением антивирусных препаратов прямого действия (АПД). Определение генотипа IL28В остается актуальным при терапии теллапревиром и боцепревиром, хотя связь между генотипом и вирусологическим ответом при таких схемах лечения менее выражена.

Заключение: в настоящее время изучается связь между генотипом IL28В и ответом на схемы лечения, включающие peg-IFN в сочетании с АПД, или АПД без IFN. Определение генотипа IL28В может остаться актуальным в будущем, поскольку позволит индивидуализировать выбор схемы лечения.

Информация о предстоящих конференциях

The 23rd Conference of the Asian Pacific Association for the Study of Liver

7–10 марта 2013

Сингапур, Малайзия

Срок подачи тезисов — до 3 декабря 2012

www.apasl2012taipei.org

Конференция «Гепатология сегодня» 2013

25–27 марта 2013

Москва, Россия

Срок подачи тезисов — до 31 декабря 2012

www.liver.ru

XX Национальный конгресс «Человек и лекарство»

15–19 апреля 2013

Москва, Россия

Срок подачи тезисов — до 15 декабря 2012

www.medlife.ru

The Intrnational Liver Congress 2013

24–28 апреля 2013

Амстердам, Нидерланды

Срок подачи тезисов — до 4 марта 2013

www2.kenes.com/liver-congress

The Viral Hepatitis Congress 2013

26–28 сентября 2013

Франкфурт, Германия

www.viral-hep.org

The Liver Meeting 2013

1–5 ноября 2013

Вашингтон, США

Срок подачи тезисов — до 1 июня 2013

www.aasld.org